(دکتر مریم اسلامی)

ژنتیک ویتیلیگو

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5362127//

خلاصه

ویتیلیگو "اختلال پیچیده" است (همچنین چند ژنی و چند عاملی نامیده می شود)، که منعکس کننده مشارکت همزمان چندین عامل خطر ژنتیکی و محرک های محیطی است. مطالعات انجمن گسترده ژنومی در مقیاس بزرگ، عمدتاً در سفیدپوستان مشتق از اروپا و به زبان چینی، تقریباً 50 مکان ژنتیکی مختلف را کشف کرده اند که در خطر ابتلا به ویتیلیگو نقش دارند، که برخی از آنها همچنین به سایر بیماری های خود ایمنی که از نظر اپیدمیولوژیک با ویتیلیگو مرتبط هستند، کمک می کنند. در بسیاری از این مکان‌های حساس به ویتیلیگو، ژن‌های مربوطه در حال حاضر شناسایی شده‌اند، و برای برخی از این ژن‌ها، انواع توالی DNA خاص که در خطر ابتلا به ویتیلیگو نقش دارند نیز اکنون شناخته شده‌اند. بخش بزرگی از این ژن ها پروتئین های دخیل در تنظیم ایمنی را کد می کنند، تعدادی دیگر در آپوپتوز سلولی نقش دارند و برخی دیگر در تنظیم عملکرد ملانوسیت ها نقش دارند. برای این گروه آخر، به نظر می رسد که یک رابطه متضاد بین استعداد ابتلا به ویتیلیگو و حساسیت به ملانوم وجود دارد، که نشان می دهد ویتیلیگو ممکن است مکانیسم طبیعی نظارت ایمنی برای ملانوم را درگیر کند. در حالی که بسیاری از مکانیسم‌های بیولوژیکی خاص که از طریق آن این عوامل ژنتیکی برای ایجاد ویتیلیگو عمل می‌کنند هنوز مشخص نشده‌اند، اکنون واضح است که ویتیلیگو یک بیماری خودایمنی است که شامل یک رابطه پیچیده بین برنامه‌ریزی و عملکرد سیستم ایمنی، جنبه‌های هدف خودایمنی ملانوسیت است. و اختلال در تنظیم پاسخ ایمنی.

واژه‌های کلیدی: ویتیلیگو، خودایمنی، ژن، مطالعه ارتباط ژنومی، پیوند ژنتیکی، اپیدمیولوژی ژنتیک

مقدمه، پیشینه و اپیدمیولوژی ژنتیکی

اختلالی که اکنون به عنوان ویتیلیگو شناخته می شود، برای اولین بار توسط کلود نیکلاس لو کت در سال 1765 توصیف شد [1]. با این حال، اولین بررسی خاص از یک جزء ژنتیکی در ویتیلیگو تا سال 1950 انجام نشد، زمانی که استوتگن [2] و تیندل [3] به طور همزمان مجموعاً هشت خانواده با چندین خویشاوند مبتلا به ویتیلیگو را گزارش کردند. اشتوتگن خاطرنشان کرد که در خانواده مبتلا به ویتیلیگو به نظر می رسد که ارث غالبی را نشان می دهد، پس از ازدواج با خانواده ای با بیماری آشکار تیروئید مغلوب، شناختی بسیار زودهنگام از چیزی که اکنون به عنوان وراثت پیچیده (چند عاملی، چند عاملی) در نظر گرفته می شود. مور [4]، زیمنس [5] و ووگل [6] متعاقباً جفت‌های دوقلوی یکسانی را گزارش کردند که تحت تأثیر ویتیلیگو قرار گرفته‌اند و به نقش عمده‌ای برای عوامل ژنتیکی اشاره می‌کنند. سری موارد بالینی اولیه، فراوانی ویتیلیگو را در بستگان پروباند 11 تا 38 درصد گزارش کردند [7-10]، که اهمیت فاکتورهای ژنتیکی را حتی در موارد معمولی ویتیلیگو برجسته می کند.

با این وجود، مطالعات اپیدمیولوژیک ژنتیکی رسمی ویتیلیگو خیلی دیرتر انجام شد. حافظ [11] و داس [12] یک روش توارث چند ژنی و چندعاملی را پیشنهاد کردند و وراثت پذیری ویتیلیگو را 46% [12] تا 72% [11] تخمین زدند. تحقیقات بعدی نیز از یک مدل چند عاملی چند ژنی [13-18]، با وراثت پذیری تقریباً 50٪ [18] پشتیبانی کرد. یک مطالعه دوقلو در مورد ویتیلیگو در سفیدپوستان مشتق از اروپا [17]

نشان داد که تطابق ویتیلیگو در دوقلوهای تک تخمی 23 درصد بود، که بر اهمیت عوامل غیر ژنتیکی و همچنین عوامل ژنتیکی در پاتوژنز ویتیلیگو تأکید می کند. در همین مطالعه، آنالیزهای اپیدمیولوژیک ژنتیکی در مقیاس بزرگ [17] نشان داد که در سفیدپوستان اروپایی مشتق شده، فراوانی کلی ویتیلیگو در بستگان درجه اول پروباندها 7٪ بود، با خطر 7.8٪ در والدین probands و 6.1٪. در خواهر و برادر، مطابق با وراثت چند عاملی و چند عاملی و وابستگی به سن شروع ویتیلیگو است. نکته مهم این است که در میان بستگان مبتلا به ویتیلیگو، فراوانی ویتیلیگو در مردان و زنان برابر بود و سوگیری جنسی زنانه را که در بیشتر سری موارد بالینی ویتیلیگو یافت می‌شد، از بین برد. علاوه بر این، یک مطالعه دقیق روی خانواده‌هایی با چندین خویشاوند مبتلا به ویتیلیگو [19] نشان داد که سن شروع زودتر و درگیری بیشتر سطح پوست نسبت به موارد تک قلو [17]، و همچنین فراوانی بیشتر سایر بیماری‌های خودایمنی، نشان می‌دهد که در چنین مواردی ژن‌های «خانواده‌های چندگانه» احتمالاً بیشتر از موارد تک قلو در خطر ابتلا به ویتیلیگو نقش دارند.

ارتباط با سایر بیماری های خودایمنی

اساس ژنتیکی ویتیلیگو عمیقاً با اساس ژنتیکی سایر بیماری های خودایمنی که ویتیلیگو از نظر اپیدمیولوژیک با آنها مرتبط است در هم تنیده است. در واقع، اولین سرنخ برای منشا خودایمنی ویتیلیگو در گزارش اولیه بیماری آدیسون در سال 1855 [20] بود که شامل یک بیمار مبتلا به نارسایی ایدیوپاتیک آدرنال، ویتیلیگوی عمومی و کم خونی پرنیشیوز بود، که یک اتفاق همزمان از بیماری‌های خودایمنی بود که پیشنهاد می‌کرد مشترک باشد. عوامل اتیولوژیک متعاقباً، وقوع همزمان بیماری‌های خودایمنی مختلف، از جمله ویتیلیگو، توسط بسیاری از محققین، به‌ویژه اشمیت [21] گزارش شد و ترکیب‌های کلیدی بیماری‌های خودایمنی همزمان بعداً توسط نوفلد و بلیزارد [22] تدوین شد. با شروع سری موارد ویتیلیگو که توسط استیو [23] گزارش شد، محققین متعددی از آن زمان وقوع همزمان شایع ویتیلیگو با سایر بیماری های خودایمنی دیگر، به ویژه بیماری خودایمنی تیروئید (هم بیماری هاشیموتو و هم بیماری گریوز)، کم خونی خطرناک، بیماری آدیسون را ثبت کرده اند. لوپوس اریتماتوز سیستمیک [17]، آرتریت روماتوئید، دیابت نوع 1 بزرگسالان، و شاید پسوریازیس [19]. از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است، همین بیماری‌های خودایمنی مرتبط با ویتیلیگو همچنین با افزایش فراوانی در بستگان درجه اول مبتلایان به ویتیلیگو که خودشان مبتلا به ویتیلیگو نیستند، رخ می‌دهد، که نشان می‌دهد این بیماری‌های خودایمنی حداقل در برخی از زمینه‌های ژنتیکی خود با ویتیلیگو مشترک هستند [19].

مطالعات نشانگر ژنتیکی اولیه

اولین تلاش‌ها برای شناسایی نشانگرهای ژنتیکی مرتبط با ویتیلیگو در اواسط دهه 1960، با سنجش پروتئین‌های خون چندشکلی مانند ABO و سایر آنتی‌ژن‌های گروه خونی [24-30]، وضعیت ترشحی [26،27،31] و بعداً آلفای سرم آغاز شد. فنوتیپ های 1-آنتی تریپسین و هاپتوگلوبین [32]، بدون نتایج مثبت. یک دهه بعد، محققان متعددی مطالعات ارتباطی ویتیلیگو با انواع HLA را گزارش کردند که با بسیاری از بیماری های خودایمنی دیگر نیز مرتبط است. مطالعات ارتباط اولیه ویتیلیگو و HLA به دلیل آزمایش گروه‌های قومی مختلف، قدرت آماری ناکافی، و اصلاح ناکافی برای آزمایش‌های چندگانه بسیاری از انواع مختلف HLA، یافته‌های متناقض و تا حد زیادی جعلی به دست آورد [33-37]. با این وجود، فولی و همکاران [38] ارتباط سروتیپ کلاس II HLA-DR4 را با ویتیلیگو به درستی شناسایی کردند، که توسط مطالعات بعدی، اولین ارتباط ژنتیکی شناخته شده برای ویتیلیگو به اثبات رسید. نکته مهم، HLA-DR4 همچنین به شدت با چندین بیماری خود ایمنی دیگر مرتبط است.

تعداد زیادی از مطالعات مرتبط HLA اضافی در مورد ویتیلیگو متعاقباً منتشر شد، دوباره با یافته‌های به طور کلی متناقض. با این وجود، لیو و همکاران [39] یک متاآنالیز دقیق از یازده مطالعه قبلی سروتیپ‌های HLA کلاس I انجام دادند و ارتباط قوی ویتیلیگو با HLA-A2 با نسبت شانس 2.07 (OR) را یافتند، یافته‌ای که توسط تحقیقات بعدی به اثبات رسید. مطالعات. پیوندهای خاص ویتیلیگو با نواحی ژن کلاس I و کلاس II مجتمع اصلی سازگاری بافتی ((MHCمتعاقباً توسط مطالعات ژنتیکی مولکولی دقیق و ارتباط ژنومی ((GWASتکرار و اصلاح شد، حتی تا حدی که تنوع ژنتیکی ظاهراً علّی را شناسایی کرد. در زیر مورد بحث قرار خواهد گرفت.

مطالعات مرتبط با ژن کاندیدای غیر MHC

توسعه فناوری DNA در اواخر دهه 1970، عصری را آغاز کرد که ژن‌های کاندید را برای ارتباط با بسیاری از بیماری‌ها، از جمله ویتیلیگو، آزمایش می‌کردند. متأسفانه، مطالعات گذشته‌نگر متعدد نشان داده‌اند که بیش از 95 درصد از مطالعات مرتبط ژنتیکی مورد-شاهدی منتشر شده، مثبت کاذب را نشان می‌دهند، به دلیل حجم نمونه ناکافی و نوسانات آماری، خطاهای ژنوتیپی، طبقه‌بندی جمعیت پنهان، اصلاح ناکافی برای آزمایش‌های چندگانه و انتشار. سوگیری نتایج مثبت [40،41]. در نتیجه، این نوع مطالعه دیگر برای "کشف" اولیه ارتباط ژنتیکی مناسب در نظر گرفته نمی شود. بر این اساس، از حدود 70 ژنی که بر اساس چنین مطالعاتی ادعای ارتباط با ویتیلیگو برای آنها مطرح شده است، این مرور تنها آن دو ارتباط ژن کاندیدای غیر MHC را مورد بحث قرار می دهد که تاییدیه مستقل گسترده ای از جمله توسط GWAS بی طرف دریافت کرده اند.

کمپ و همکاران [42] اولین ارتباط ژن کاندید غیر MHC ویتیلیگو با CTLA4 را گزارش کرد که یک گیرنده مشترک سلول T را رمزگذاری می کند که در تنظیم فعال سازی سلول های T نقش دارد و با چندین بیماری خود ایمنی دیگر مرتبط است که از نظر اپیدمیولوژیک با ویتیلیگو مرتبط هستند. . در واقع، ارتباط CTLA4 در بیماران ویتیلیگو که سایر بیماری‌های خودایمنی همزمان داشتند [43] قوی‌تر بود، یافته‌ای که متعاقباً توسط مطالعه و متاآنالیز دیگری تکرار شد [44]. ارتباط CTLA4 با ویتیلیگو در میان مطالعات جمعیت های مختلف متغیر بوده است، اما حداقل در سفیدپوستان مشتق از اروپا توسط GWAS نشان داده شده است.

دومین ارتباط مهم ژن کاندید غیر MHC که توسط Kemp [45]نیز گزارش شده است، با PTPN22 بود که پروتئین LYP تیروزین فسفاتاز را کد می کند، که به همین ترتیب از نظر ژنتیکی با بسیاری از بیماری های خودایمنی مختلف مرتبط است. مجدداً، این ارتباط در بسیاری از مطالعات دیگر بر روی سفیدپوستان مشتق از اروپا [46،47] و توسط GWAS تکرار شد، اما در اکثر جمعیت‌های دیگر نه. بنابراین، همراه با HLA کلاس II، CTLA4 و PTPN22 احتمالاً دو ژنی هستند که زمینه ساز ارتباط اپیدمیولوژیک ویتیلیگو با سایر بیماری های خودایمنی هستند، حداقل در سفیدپوستان مشتق از اروپا.

مطالعات ژنومی

آنالیزهای ژنی کاندید یک سوگیری پیشینی ذاتی با انتخاب ژن ها برای مطالعه دارند. در مقابل، تجزیه و تحلیل‌های ژنومی بیماری‌های چند ژنی و چند عاملی در اصل فراتر از این فرض که عوامل ژنتیکی نقشی دارند، بی‌طرفانه است. سه رویکرد برای تجزیه و تحلیل ژنتیکی در سطح ژنومی وجود دارد. آزمایشات آنالیز پیوند ژنومی برای جداسازی مشترک نشانگرهای چندشکلی با بیماری در خانواده‌هایی با بستگان

آسیب‌دیده متعدد و در میان چنین خانواده‌هایی. چنین خانواده هایی غیرمعمول هستند، تفکیک ژنتیکی پیوند کم است، و تجزیه و تحلیل ژنتیکی به چندین فرض مهم نیاز دارد که ممکن است درست نباشد. مطالعات ارتباط ژنومی، «استاندارد طلای فعلی»، به تعداد زیادی مورد و کنترل نیاز دارد، اما به طور منطقی قدرتمند است، می تواند بسیاری از خطاهای ژنوتیپی را شناسایی کند، می تواند نقشه برداری دقیق ارائه دهد، می تواند نقاط پرت جمعیت را تشخیص دهد و طبقه بندی جمعیت را تصحیح کند، و می تواند به طور مناسب توضیح دهد. آزمایش چندگانه، و برای اعلام «کشف» به تکرار مستقل و معیار دقیق «اهمیت ژنومی» ((8-10 × 5> Pنیاز دارد. به دلایلی که مشخص نیست، پیوند و GWAS اغلب سیگنال‌های ژنتیکی یکسانی را تشخیص نمی‌دهند. مطالعات توالی یابی DNA در سراسر ژنوم یا اگزوم را می توان به طور مشابه با پیوند یا GWAS پیکربندی کرد، اما بسیار گران تر هستند و هنوز برای ویتیلیگو اعمال نشده اند.

مطالعات پیوند ژنتیکی

مطالعات پیوند اولیه ویتیلیگو در سطح ژنومی نبود و بر MHC و سایر مناطق نامزد خاص ژنوم تمرکز داشت و در اینجا مورد بحث قرار نخواهد گرفت. اولین مطالعه پیوند ژنومی ویتیلیگو غیرمستقیم بود. Nath و همکارانش نقشه [48] یک مکان را در کروموزوم p1317 به نام SLEV1 در زیر مجموعه ای از خانواده های لوپوس که خویشاوندان مبتلا به ویتیلیگو نیز داشتند، ترسیم کردند. اسپریتز و همکارانش [49] متعاقباً سیگنال پیوند SLEV1 را با تجزیه و تحلیل پیوند ژنومی خانواده‌های ویتیلیگو که در آن بیماری‌های خودایمنی مختلف نیز رخ داده بود، تأیید کردند و آن گروه در نهایت نقشه‌برداری دقیق و ژن مربوطه را به عنوان NLRP1 [50]شناسایی کردند که کد می‌کند. یک پروتئین تنظیم کننده التهابی

اسپریتز و همکارانش [51،52] در یک خویشاوند سفید منحصر به فرد بزرگ مشتق شده از اروپا با ویتیلیگوی غالب اتوزومال، از پیوند ژنومی برای ترسیم جایگاهی که «حساسیت خود ایمنی 1» ((AIS1در کروموزوم p31.3-p321 نامیدند، استفاده کردند. 2. آن گروه متعاقباً ژن مربوطه را به عنوان FOXD3 [53]شناسایی کردند که یک تنظیم کننده کلیدی تمایز ملانوبلاست را کد می کند. مشخص شد که این خانواده ویتیلیگو یک نوع توالی خصوصی را در پروموتر FOXD3 جدا می کند که رونویسی را در شرایط آزمایشگاهی تنظیم می کند، که انتظار می رود تمایز ملانوبلاست را کاهش دهد. اخیرا، Schunter و همکاران [54] یک نوع پروموتر FOXD3 دیگر مرتبط با ویتیلیگو را شناسایی کردند که فعالیت رونویسی را نیز افزایش می‌دهد. اسپریتز و همکارانش همچنین دو سیگنال پیوندی اضافی ویتیلیگو را در خانواده‌های ویتیلیگو سفید مشتق شده از اروپا ترسیم کردند، AIS2 در کروموزوم 7 و AIS3 در کروموزوم 8 [49،52،55]. ژن های خاص مربوط به AIS2 و AIS3 هنوز شناسایی نشده اند.

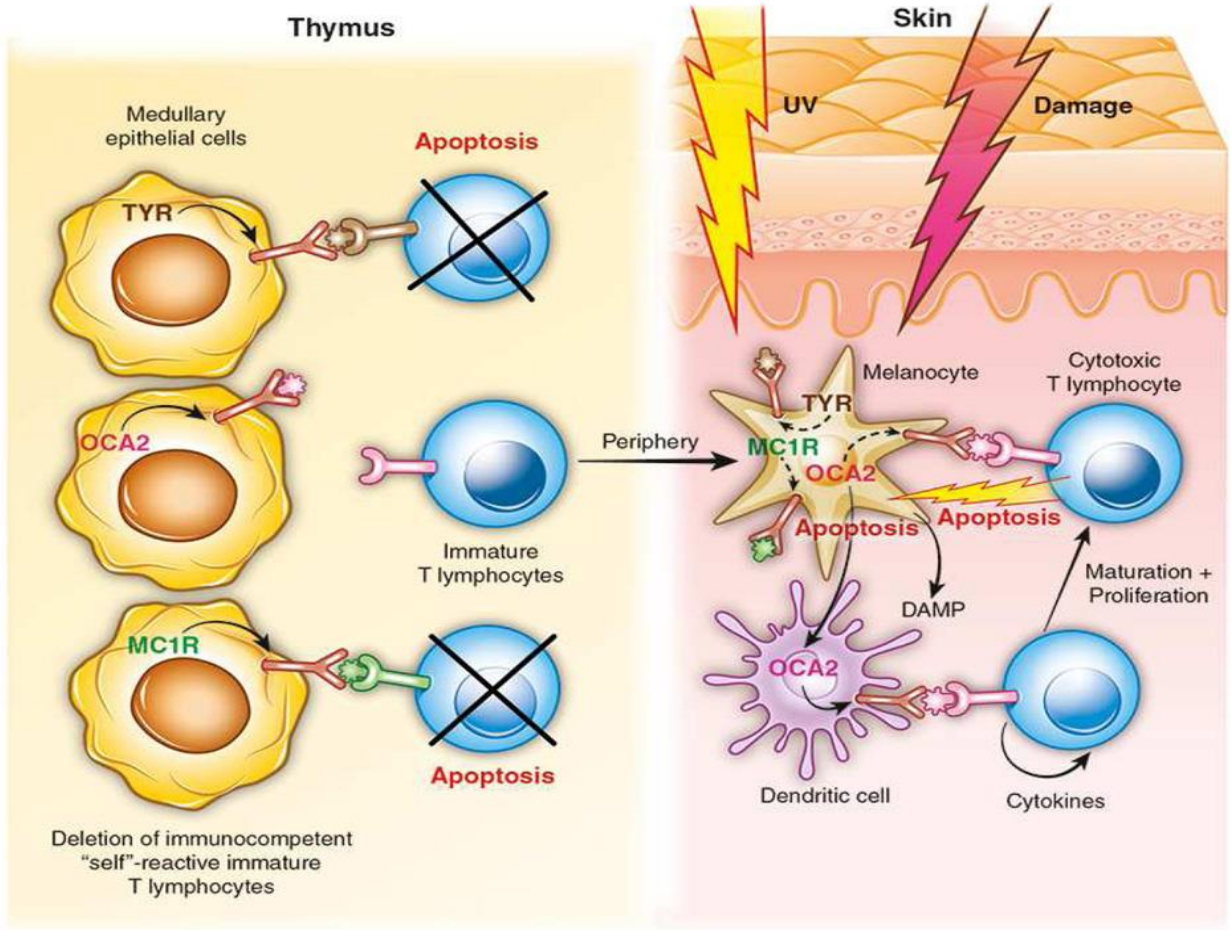
در مطالعات پیوند موازی خانواده‌های ویتیلیگوی چینی هان، ژانگ و همکارانش سه جایگاه، AIS4 را در کروموزوم 4 [56] q12-q21و دو مکان بدون نام را در p21-p226 و q1222 شناسایی کردند [57]. این محققین پیشنهاد کردند که AIS4 ممکن است PDGFRA [58]باشد، اگرچه این احتمال بسیار کمتر از KIT به نظر می رسد. مکان کروموزوم 6 ممکن است با MHC مطابقت داشته باشد. و رن و همکاران [59] دریافتند که مکان کروموزوم 22 ممکن است با XBP1 مطابقت داشته باشد.

مطالعات ارتباط ژنومی

اولین GWAS ویتیلیگو مربوط به یک جمعیت منحصر به فرد در رومانی بود که در آن شیوع بسیار بالایی از ویتیلیگو و سایر بیماری های خودایمنی وجود دارد [60]. این مطالعه ارتباط با SNP را در SMOC2 در کروموزوم q276، در مجاورت نزدیک IDDM8، یک ارتباط و سیگنال ارتباطی برای دیابت نوع 1 و آرتریت روماتوئید شناسایی کرد [61].

گروه اسپریتز همچنین سه GWAS پی در پی ویتیلیگو در ایالات متحده آمریکا و سفیدپوستان مشتق از اروپا را انجام داده است [62-65]. همانطور که در جدول 1 نشان داده شده است، این تجزیه و تحلیل ها ارتباط تایید شده ویتیلیگو را با 48 جایگاه مجزا شناسایی کرده اند که در مجموع 22.5 درصد از وراثت پذیری ویتیلیگو را در سفیدپوستان مشتق شده از اروپا، و همچنین چندین جایگاه دیگر با اهمیت پیشنهادی را تشکیل می دهند [65]. حدود نیمی از جایگاه‌های تایید شده ویتیلیگو پروتئین‌های تنظیم‌کننده ایمنی را کد می‌کنند که مطابق با ماهیت خودایمنی ویتیلیگو است، تعدادی دیگر، تنظیم‌کننده‌های آپوپتوز را رمزگذاری می‌کنند، و حداقل شش مورد، اجزای ملانوسیت یا تنظیم‌کننده‌های عملکرد ملانوسیت را کد می‌کنند. از این گروه آخر، همگی در تغییرات رنگدانه‌ای طبیعی و خطر ملانوم دخیل بوده‌اند، و همگی رابطه ژنتیکی معکوس قابل‌توجهی بین خطر ویتیلیگو و خطر ملانوما نشان می‌دهند [62،63،65]، که نشان می‌دهد ویتیلیگو ممکن است ناشی از اختلال در تنظیم باشد. مکانیسم طبیعی نظارت ایمنی برای ملانوم [66،67]. بسیاری از این پروتئین‌های کدگذاری شده توسط ژن‌های تایید شده ویتیلیگو مستقیماً در مسیرهای بیولوژیکی عملکردی که کلید پاتوژنز ویتیلیگو هستند، تعامل دارند (شکل 1)، که نشان می‌دهد اکثر مسیرهای درگیر در حساسیت ویتیلیگو ممکن است قبلاً کشف شده باشند.

W.B.S. Author Spritz			24/08/16
Journal DET	Vol : No. XX: XX	Fig # DET-1376-fig1.eps	
Revised [X]	B x W [ ]	2/C [ ] 4/C [ ]	PR [X]
High-res files can be downloaded from: ftp://ftp.tnq.co.in/Illustration/OTC-1376			



شکل 1

چارچوب کلی پاتوژنز ویتیلیگو در طول رشد اولیه، یک مجموعه لنفوسیت T با انتخاب مثبت لنفوسیت‌های T نابالغ دارای قابلیت ایمنی در قشر تیموس انتخاب می‌شود. لنفوسیت‌های T دارای قابلیت ایمنی که آنتی‌ژن‌های «خود» بیان‌شده توسط سلول‌های اپیتلیال مدولاری را تشخیص می‌دهند، تحت انتخاب منفی قرار می‌گیرند و تحت آپوپتوز قرار می‌گیرند. لنفوسیت‌های T نابالغ دارای قابلیت ایمنی که با آنتی‌ژن «خود» همسایه مواجه نمی‌شوند، سپس از تیموس به گردش خون محیطی خارج می‌شوند. در پوست، بسیاری از یا بیشتر موارد ویتیلیگو با آسیب پوستی، اغلب قرار گرفتن در معرض اشعه ماوراء بنفش یا تروما آغاز می شود، فرآیندی که به آن " "Koebnerizationمی گویند. ملانوسیت‌های آسیب‌دیده آپوپتوز می‌کنند و مولکول‌هایی را آزاد می‌کنند که به‌عنوان «الگوهای مولکولی مرتبط با آسیب» ((DAMPsعمل می‌کنند، که فعال‌سازی سلول‌های دندریتیک محلی را تحریک می‌کنند. سلول های دندریتیک پروتئین های ملانوزومی را که در پروتئازوم تجزیه می شوند، می بلعند و قطعاتی که به عنوان آنتی ژن های پپتیدی عمل می کنند توسط مولکول های HLA کلاس II بر روی سطح سلول دندریتیک ارائه می شوند. لنفوسیت‌های T نابالغ که گیرنده‌های سلول T را بیان می‌کنند، به این آنتی‌ژن‌های «خود» متصل می‌شوند و برای بیان مولکول‌های

تحریک‌کننده فعال می‌شوند که منجر به تکثیر سلولی و تمایز به لنفوسیت‌های T سیتوتوکسیک CD8+با کمک سلول‌های کمکی T CD4+ می‌شود. لنفوسیت‌های T سیتوتوکسیک فعال حاصل، آنتی‌ژن «خود» را که توسط مولکول‌های HLA کلاس I بر روی سطح ملانوسیت ارائه می‌شود، شناسایی کرده و به آن متصل می‌کنند، که با برهمکنش لیگاند FAS روی سلول T و FAS روی ملانوسیت هدف کمک می‌کند. سپس لنفوسیت T سیتوتوکسیک گرانزیم B و پرفورین را ایجاد می کند که باعث القای آپوپتوز ملانوسیت هدف می شود. تقریباً همه این فرآیندها شامل پروتئین هایی هستند که توسط یک یا چند ژن مرتبط با استعداد ژنتیکی به ویتیلیگو کدگذاری می شوند.

Table 1

Vitiligo susceptibility genes identified by GWAS

Chr.	Locus	Protein	Function
1	*RERE*	Arginine-Glutamic acid dipeptide repeats	regulator of apoptosis
1	*PTPN22*	protein tyrosine phosphatase, non-receptor type	alters responsiveness of T cell receptors
1	*FASLG*	FAS ligand	regulator of immune apoptosis
1	*PTPRC*	protein tyrosine phosphatase, receptor type C	regulator of T- and B-cell antigen receptor signaling
2	*PPP4R3B*	protein phosphatase 4 regulatory subunit 3B	Unknown
2	*BCL2L11*?	BCL2 like 11	regulator of apoptosis in thymocyte negative selection
2	*IFIH1*	interferon induced with helicase C domain 1	innate immune receptor
2	*CTLA4*	cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4	T lymphocyte checkpoint regulator
2	*FARP2-STK25*	?	?
3	*UBE2E2*	ubiquitin-conjugating enzyme E2 E2	Protein ubiquitination pathway; damage response
3	*FOXP1*	forkhead box protein P1	transcriptional regulator of B-cell development
3	*CD80*	T-lymphocyte activation antigen CD80	T-cell co-stimulatory signal
3	*LPP*	lipoma-preferred partner	Unknown
3	*FBXO45-NRROS*	?	?

Chr.	Locus	Protein	Function
4	*PPP3CA*	Serine/threonine-protein phosphatase 2B catalytic subunit alpha isoform	T lymphocyte calcium-dependent, calmodulin-stimulated protein phosphatase
6	*IRF4*	interferon regulatory factor 4	transcriptional activator in immune cells and melanocytes
6	*SERPINB9*	serpin B9	endogenous inhibitor of granzyme B
6	*HLA-A*	HLA class I histocompatibility antigen, A	presents peptide antigens to the immune system
6	*HLA-DRB1/DQA1*	HLA class II histocompatibility antigens, DRB1 and DQA1	present peptide antigens to the immune system
6	*BACH2*	BTB domain and CNC homolog 2	transcriptional activator, regulator of apoptosis
6	*RNASET2-FGFR1OP-CCR6*	?	?
7	*CPVL*	probable serine carboxypeptidase CPVL	inflammatory protease; trims antigens for presentation
8	*SLA*	Src-like-adapter	regulator of T cell antigen receptor signaling
9	*NEK6*	NIMA-related serine/threonine-protein kinase Nek6	regulator of apoptosis
10	*IL2RA*	interleukin-2 receptor subunit alpha	IL2 receptor; regulates regulator T lymphocytes
10	*ARID5B*	AT-rich interactive domain-containing protein 5B	transcriptional co-activator
10	*ZMIZ1*	zinc finger MIZ domain-containing protein 1	possible PIAS-family transcriptional or sumoylation regulator
10	*CASP7*	caspase-7	apoptosis executor protein
11	*CD44*	CD44 antigen	regulator of FOXP3 expression
11	*PPP1R14B-PLCB3-BAD-*	?	?

Chr.	Locus	Protein	Function
	GPR137-KCNK4-TEX40-ESRRA-TRMT112-PRDX5		
11	*TYR*	Tyrosinase	melanocyte melanogenic enzyme; vitiligo autoantigen
11	Gene desert	?	?
12	*PMEL*	pre-melanosome protein PMEL	melanocyte melanosomal type I transmembrane glycoprotein
12	*IKZF4*	zinc finger protein Eos	transcriptional repressor; regulates FOXP3 transcription in regulatory T lymphocytes
12	*SH2B3*	SH2B adapter protein 3	links T lymphocyte receptor activation signal to phospholipase C-gamma-1, GRB2 and phosphatidylinositol 3-kinase
13	*TNFSF11*	tumor necrosis factor ligand superfamily member 11	T lymphocyte cytokine that binds to TNFRSF11A and TNFRSF11B
14	*GZMB*	granzyme B	apoptosis executioner protein of cytotoxic T lymphocytes
15	*OCA2-HERC2*	oculocutaneous albinism 2	melanocyte melanogenic protein; vitiligo autoantigen
16	*MC1R*	melanocortin 1 receptor	melanocyte melanogenic protein; vitiligo autoantigen
17	*KAT2A-HSPB9-RAB5C*	?	?
18	*TNFRSF11A*	tumor necrosis factor receptor superfamily member 11A	regulates interactions between T lymphocytes and dendritic cells
19	*TICAM1*	TIR domain-containing adapter molecule 1	TLR3/TLR4 adapter; mediates NF-kappa-B and interferon-regulatory factor (IRF) activation; induces apoptosis
19	*SCAF1-IRF3-BCL2L12*	?	?

Chr.	Locus	Protein	Function
20	*RALY- ASIP*	agouti signaling protein	regulator of melanocytes via MC1R
20	*PTPN1*	tyrosine-protein phosphatase non-receptor type 1	dephosphorylates JAK2 and TYK2 kinases; cellular response to interferon?
21	*UBASH3A*	ubiquitin-associated and SH3 domain-containing protein A	promotes accumulation of activated T cell receptors on surface
22	*C1QTNF6*	complement C1q tumor necrosis factor-related protein 6	Unknown
22	*ZC3H7B-TEF*	?	?
X	*IL1RAPL1*	Interleukin-1 receptor accessory protein-like 1	Unknown
X	*CCDC22-FOXP3-GAGE*	?	FOXP3 regulates development and inhibitory function of regulatory T-lymphocytes

نقشه برداری دقیق و تجزیه و تحلیل عملکردی این جایگاه های ویتیلیگو شناسایی شده در سفیدپوستان مشتق شده از اروپا نشان می دهد که برای ویتیلیگو مانند سایر بیماری های پیچیده، به نظر می رسد حدود نیمی از واریانت های علت بر مناطق تنظیم کننده ژن تأثیر می گذارند، در حالی که تنها حدود 15 درصد در داخل اگزون ها قرار دارند. منجر به تعویض های اشتباه می شود. گروه اسپریتز نشان داده است که برای MHC کلاس 68] (HLA-A) I، [69و MHC کلاس 70] (HLA-DRB1/-DQA1) II،[71، SNP های علّی مرتبط با ویتیلیگو در تقویت کننده رونویسی قرار دارند. عناصری که بیان ژن‌های MHC مربوطه را تنظیم می‌کنند و در نتیجه باعث افزایش عملکرد می‌شوند. جالب توجه است که سیگنال ارتباطی کلاس MHC II همچنین یک منبع صفت کمی ((QTLبرای سن شروع ویتیلیگو است [72]. برای NLRP1 که یک جزء تنظیمی التهابی را کد می‌کند، SNPهای علّی مرتبط با ویتیلیگو، هاپلوتیپ‌هایی از انواع بدمعنا را در عدم تعادل پیوندی تقریباً کامل تشکیل می‌دهند، که با هم همکاری می‌کنند تا منجر به افزایش سازنده عملکرد NLRP1 و در نتیجه فعال شدن اینترلوکین-1 بتا شوند [73]. برای GZMB، کدکننده گرانزیم B، یک پروتئین موثر آپوپتوتیک که توسط سلول‌های T سیتوتوکسیک برای کشتن اهدافشان استفاده می‌شود، SNP مرتبط با ویتیلیگو یک نوع رایج نادرست [74] R55Qاست که عملکرد GZMB را تغییر می‌دهد. برای TYR، کدکننده تیروزیناز، آنزیم ملانوژنیک کلیدی و آنتی ژن اصلی خودایمنی ویتیلیگو، SNP های مرتبط با ویتیلیگو محافظ هستند و نشان دهنده گونه های نادرست S192Y و R402Q هستند که در سفیدپوستان مشتق شده از اروپا رایج هستند اما در سایر جمعیت ها رایج نیستند و حرارت را کاهش می دهند. ثبات و عملکرد کاتالیزوری [75].

علاوه بر مطالعات بر روی سفید پوستان اروپایی، چندین GWAS ویتیلیگو در جمعیت های آسیایی وجود داشته است. ژانگ و همکارانش GWAS بزرگی از ویتیلیگو را در جمعیت‌های هان و اویغور چین انجام دادند و سیگنال‌های ارتباط پیچیده را در مناطق کلاس I و کلاس II MHC و با ناحیه -RNASET2 FGFR1OP-CCR6 کروموزوم q246 شناسایی کردند [76]]. تجزیه و تحلیل عمیق تر این GWAS [77] سیگنال های ارتباطی اضافی را در ناحیه PMEL، q22.110 و یک مکان نزدیک پیشنهاد شده به ZMIZ1 [78]و q23.311 شناسایی کرد. از میان این ارتباط ها در زبان چینی، تنها در ناحیه -RNASET2 FGFR1OP-CCR6 با ارتباطی که در بیماران قفقازی شناسایی شده است، مطابقت دارد [63]. در واقع، در حالی که انجمن‌های منطقه MHC کلاس I و کلاس II در قفقازی‌ها [71،69،68،65،62] و چینی [76] شناسایی شدند، به نظر می‌رسد که ارتباط‌های اساسی خاص تا حدودی متفاوت باشد. این تعجب آور است، زیرا یک GWAS ویتیلیگو در ژاپنی [79] یک ارتباط MHC کلاس I با HLA-A*02:01 را شناسایی کرد که مشابه آن در سفیدپوستان مشتق شده از اروپا است، در حالی که یک GWAS ایمونوسنتریک ویتیلیگو در هند و پاکستان آسیایی بیماران یک ارتباط کلاس II MHC مشابه با سفیدپوستان اروپایی را مشاهده کردند [80]، اگرچه تجزیه و تحلیل دقیق تر MHC در هندی ها [81] ارتباط کلاس II را مشابه چینی ها یافت [76]. یک GWAS بسیار کوچک از ویتیلیگو در کره ای ها [82] به شدت ضعیف بود و هیچ سیگنال ارتباطی که آستانه اهمیت ژنومی را برآورده کند، شناسایی نکرد.

هدف اصلی از شناسایی ژن‌های مرتبط با خطر بیماری این است که چنین ژن‌هایی علی هستند و نقطه شروع محکمی برای تعریف مکانیسم‌های پاتوبیولوژیکی و رویکردهای درمان فراهم می‌کنند. تا به امروز، تقریباً 50 مکان ژنتیکی مختلف کشف شده است که در خطر ابتلا به ویتیلیگو نقش دارند، که بیشتر آنها در سفیدپوستان مشتق شده از اروپا هستند (جدول 1). برای اکثر این مکان‌ها، ژن‌های اختصاصی شناسایی شده‌اند که ما را در درک ما از علت بیولوژیکی ویتیلیگو به پیش برده است. تقریباً تمام ژن‌های شناسایی‌شده پروتئین‌های دخیل در تنظیم ایمنی، آپوپتوز و عملکرد ملانوسیت‌ها را کد می‌کنند و بر اساس خود ایمنی ویتیلیگو، با برنامه‌ریزی سیستم ایمنی، فعال‌سازی سلولی، و شناسایی و کشتن سلول‌های هدف ملانوسیت تأکید می‌کنند (شکل 1). تاکنون، ژن‌های حساسیت به ویتیلیگو که شناسایی شده‌اند، پشتیبانی کمی از نظریه‌های جایگزین غیرخودایمنی که برای علت ویتیلیگو ارائه شده‌اند، مانند استرس اکسیداتیو، مکانیسم‌های عصبی، ملانوسیتوراژی و غیره ارائه می‌کنند.

همانطور که پیش‌بینی می‌شد، بسیاری از ژن‌های حساسیت به ویتیلیگو که پروتئین‌هایی با عملکردهای تنظیم‌کننده ایمنی و آپوپتوز را کد می‌کنند، با سایر بیماری‌های خودایمنی که ویتیلیگو از نظر اپیدمیولوژیک با آن‌ها مرتبط است نیز مرتبط هستند (شکل 2). بنابراین، این انجمن های ژنتیکی مشترک، این انجمن های اپیدمیولوژیک بالینی شناخته شده طولانی مدت را به حساب می آورند. با این حال، به طور غیرمنتظره ای، اکثر ژن های حساسیت به ویتیلیگو که پروتئین های دخیل در عملکرد ملانوسیت را رمزگذاری می کنند، با ملانوم و در برخی موارد سرطان های پوست غیرملانومایی نیز مرتبط بوده اند، که در هر مورد همان SNP های مرتبط را شامل می شود، اما با اثرات متضاد. در حالی که معنای دقیق این مشاهدات هنوز روشن نیست، نشان می‌دهد که ویتیلیگو ممکن است شامل یک مکانیسم نامنظم باشد که برای نظارت ایمنی برای ملانوم [67،66] و سایر سرطان‌های پوست تکامل یافته است، که مطابق با کاهش تقریباً سه برابری بروز ملانوم و غیرملانوم است. سرطان های پوست در بیماران مبتلا به ویتیلیگو از قبل وجود داشته است

[83،84]. از طرف دیگر، ممکن است انواع ژن‌هایی که رنگدانه‌های پوست را کاهش می‌دهند، خطر ابتلا به انواع سرطان پوست، ملانوم و غیرملانوم را افزایش دهند.

ارتباط ژنتیکی مشترک ویتیلیگو با سایر بیماری های خود ایمنی و با فنوتیپ های رنگدانه و ملانوم. دایره های آبی نشان دهنده ارتباط ژنتیکی مشترک بین ویتیلیگو و سایر بیماری های خودایمنی است. دایره های قرمز نشان دهنده ارتباط ژنتیکی مشترک بین ویتیلیگو و فنوتیپ های طبیعی رنگدانه و ملانوم است. تنها انجمن های شناسایی شده توسط GWAS و برآورده شدن معیار اهمیت ژنومی ((8-10 × 5> Pنشان داده شده است. انجمن های ادعا شده بر اساس مطالعات مورد-شاهدی ژن کاندید شامل نمی شوند. RA، آرتریت روماتوئید؛ T1D، دیابت نوع 1؛ AITD، بیماری خودایمنی تیروئید؛ SLE، لوپوس اریتماتوز سیستمیک؛ IBD، بیماری التهابی روده؛ ام اس، مولتیپل اسکلروزیس؛ MG، میاستنی گراویس؛ هپاتیت AI، هپاتیت خود ایمنی.

اکثر ژن های حساسیت به ویتیلیگو در سفیدپوستان مشتق از اروپا شناسایی شده اند. برخی از این ژن‌ها نیز به خطر ابتلا به ویتیلیگو در جمعیت‌های آسیایی کمک می‌کنند، در حالی که برخی دیگر ظاهراً چنین نیستند. در سفیدپوستان مشتق از اروپا، روی هم رفته ژن‌ها و گونه‌های ژنی شناسایی شده حدود 25 درصد از کل خطر ژنتیکی ویتیلیگو را تشکیل می‌دهند. ناشناخته باقی مانده است که آیا باقیمانده خطر مربوط به تغییرات ناشناخته اضافی در همین ژن‌ها، ژن‌های ناشناخته اضافی که اثرات کوچک‌تری دارند، به فعل و انفعالات ژنتیکی که اثرات ژنی را تشدید می‌کنند یا به دلایل دیگر مربوط می‌شود. درک این موضوع برای دستیابی به پزشکی شخصی‌سازی شده برای ویتیلیگو ضروری است، که امکان پیش‌بینی دقیق و منطقی خطرات و طبقه‌بندی بیماران به زیرگروه‌های ژنتیکی را فراهم می‌کند که ممکن است از رویکردهای تخصصی برای درمان ویتیلیگو یا حتی پیشگیری سود ببرند.

ویتیلیگو یک "اختلال پیچیده" (همچنین چند ژنی و چند عاملی نامیده می شود) است که منعکس کننده مشارکت همزمان چندین عامل خطر ژنتیکی و محرک های محیطی است.

مطالعات انجمن گسترده ژنومی در مقیاس بزرگ، عمدتاً در سفیدپوستان مشتق از اروپا و به زبان چینی، تقریباً 50 مکان ژنتیکی مختلف را کشف کرده اند که در خطر ابتلا به ویتیلیگو نقش دارند، که برخی از آنها همچنین به سایر بیماری های خود ایمنی که از نظر اپیدمیولوژیک با ویتیلیگو مرتبط هستند، کمک می کنند. در بسیاری از این مکان‌های حساس به ویتیلیگو، ژن‌های مربوطه در حال حاضر شناسایی شده‌اند، و برای برخی از این ژن‌ها، انواع توالی DNA خاص که در خطر ابتلا به ویتیلیگو نقش دارند نیز اکنون شناخته شده‌اند.

بخش بزرگی از این ژن ها پروتئین های دخیل در تنظیم ایمنی را کد می کنند، تعدادی دیگر در آپوپتوز سلولی نقش دارند و برخی دیگر در تنظیم عملکرد ملانوسیت ها نقش دارند.

در حالی که بسیاری از مکانیسم‌های بیولوژیکی خاص که از طریق آن این عوامل ژنتیکی برای ایجاد ویتیلیگو عمل می‌کنند هنوز مشخص نشده‌اند، اکنون واضح است که ویتیلیگو یک بیماری خودایمنی است که شامل یک رابطه پیچیده بین برنامه‌ریزی و عملکرد سیستم ایمنی، جنبه‌های هدف خودایمنی ملانوسیت است. و اختلال در تنظیم پاسخ ایمنی.

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5362127//