

Генетические тропинки «загадочной болезни кожи» — ВИТИЛИГО

Антон Чугунов
batchzk@yandex.ru



Об авторе:

Чугунов Антон Олегович, выпускник кафедры биофизики биофака МГУ им. М.В. Ломоносова, канд. физ.-мат. наук, научный сотрудник ИБХ РАН (лаборатория моделирования биомолекулярных систем). В качестве хобби ведет интернет-журнал о современной биологии «Биомолекула» — biomolecula.ru. Область профессиональных интересов: моделирование пространственной структуры белков, фолдинг макромолекул, структурная геномика, GPCR-рецепторы.

Существуют не только заболевания, всерьез угрожающие жизни, но и болезни, наносящие урон скорее имиджу человека, нежели его здоровью. К числу таких недугов относится витилиго — «загадочная болезнь», при которой поверхность кожи покрывают белые, лишенные пигментации пятна, со временем увеличивающиеся и сливающиеся между собой. О природе этого явления известно очень мало, в основном, только то, что оно имеет отношение к аутоиммунным процессам.

Международный консорциум ученых провел крупномасштабное генетическое сканирование, которое выявило несколько генов, с неправильной работой которых может быть связано развитие болезни. Правда, это пока лишь первый шаг — о лечении и даже о точных молекулярных и клеточных механизмах исследователи пока сказать ничего не могут.

ИММУННАЯ СИСТЕМА ПРОТИВ ПИГМЕНТАЦИИ... НО ПОЧЕМУ?

Витилиго (от лат. *vitiligo* — накожная болезнь, лишай) — хроническое заболевание, выражающееся в первую очередь в появлении участков депигментированной кожи, волосяной покров на которых также становится седым [1]. Это явление вызвано нарушением работы меланоцитов — клеток, производящих пигменты кожи (в первую очередь, меланин), — из-за их дисфункции или даже просто гибели.

Витилиго имеет аутоиммунную природу, то есть меланоциты гибнут из-за сбоя распознавания в системе клеточного иммунитета, когда свои собственные «тканевые

стражи» (макрофаги, лимфоциты) начинают атаковать меланоциты и выводить их из строя. Витилиго часто сопровождается другими аутоиммунными заболеваниями, например, тиреоидитом или системной красной волчанкой. Предварительные исследования показали, что генетические дефекты, вызывающие витилиго, в основном относятся к генам иммунной системы, а также к генам самих меланоцитов.

Это заболевание, в общем-то, не опасно, но оно портит внешность человека. Широко известна история, когда поп-король Майкл Джексон, первоначально темнокожий, постепенно превратился в «белого человека». Эта метаморфоза долго обсасывалась бульварной прессой, но, по-видимому, превращение было вызвано не расо-



Сильнее всего витилиго заметно, конечно, на темной коже, потому что контраст между пигментированными и «обесцвеченными» участками будет максимальным.
Источник: Википедия.

выми убеждениями или чем-то более экстравагантным, а именно витилиго, первые признаки которого появились у певца в начале 1980-х. Знаменитая белая перчатка с блестками, ставшая объектом подражания многочисленных имитаторов, служила для сокрытия начинающейся болезни, когда ладонь темнокожего артиста стала белеть. Позже, когда перчатка и грим перестали помогать, Джексон делал пластические операции для выравнивания общего оттенка кожи, — на тот момент, уже почти белой. В диагнозе «короля» значит также и системная красная волчанка.

В БОРЬБЕ С ВИТИЛИГО ПОКА ВЫИГРЫВАЕТ ВИТИЛИГО

Гарантированного лечения витилиго не существует — есть лишь частичные меры, позволяющие замедлить развитие заболевания или уменьшить его внешние проявления.

Прежде всего больным необходимо использовать сильные солнцезащитные препараты, поскольку кожа, лишенная естественного фотофильтра, очень быстро сгорает на солнце, и в ней под действием ультрафиолетовых лучей даже может начаться онкологический процесс. Есть специальные камуфлирующие средства (по сути, это средства декоративной косметики), с помощью которых «закрашивают» пятна и временно выравнивают тон кожи.

Впрочем, ультрафиолет диапазонов А и В используют и для терапии витилиго, но, конечно, в контролируемых клинических условиях. Часто используют мази с кортикостероидами, которые в ряде случаев могут частично восстановить пигментацию. Кроме того, известны случаи удачной терапии путем «подсаживания» в пораженную область «своих» меланоцитов с участка здоровой кожи, размноженных в искусственных условиях. Помимо этого, есть данные об излечении болезни массой препаратов, полученных из природных источников — черного перца, гинкго и даже человеческой плаценты, но эти результаты нельзя назвать общепринятыми и широко распространенными в медицинской и косметической практике.

ГЕНЕТИЧЕСКОЕ РАССЛЕДОВАНИЕ: «В СВЯЗЯХ С ВИТИЛИГО ЗАМЕЧЕН!»

Очевидно, что по-настоящему эффективного способа лечения не будет, пока не станут известны точные механизмы возникновения болезни, а именно, что происходит на уровне отдельных клеток, когда уничтожаются свои собственные меланоциты и что является причиной этой «междоусобицы». В наш век постгеномных технологий [2] принято подходить к изучению генетической подоплеку заболеваний достаточно формально, — генотипируя большие группы пациентов с этой болезнью и сравнивая результаты с «контрольной» группой (состоящей из здоровых людей). При этом, чтобы ничего не упустить, дефекты ищут по всему геному, сравнивая отличия в сотнях тысяч мест по всем хромосомам (см. Справку).

Примерный размер генома человека — три миллиарда пар оснований, однако большая часть этого материала



Знаменитая белая перчатка с блестками поп-короля Майкла Джексона — видимо, лишь попытка замаскировать прогрессирующее развитие витилиго. Источник: Википедия.

идентична не только для любых двух людей, но и, скажем, для человека и шимпанзе (или даже мыши). Основная масса отличий кроется в так называемых однонуклеотидных заменах (или *снупах* — от SNP, single nucleotide polymorphism) — различиях в отдельных «буквах», составляющих «слово» (ген). При этом варианты одного гена, отличающиеся по одной (или нескольким) таким «буквам», будут называться *аллельными*.

Крупная международная команда ученых провела серию масштабных генетических сканирований, в результате которых было выделено несколько генов, предположительно связанных с риском развития этого заболевания [7, 8]. В одно из исследований вошли 1514 пациентов с витилиго и уже «готовые» публично доступные генотипы 2813 здоровых личностей («контроль»), а в другое — 647 больных и 1056 здоровых людей, прогенотипированных специально для этой работы. Во всех случаях генотипируемые были европейского происхождения.

Для исследования некоторых нюансов в одном из исследований работа проводилась на мультиплексных семьях (в которых присутствуют несколько больных, состоящих в родстве). Для генов-«кандидатов», выбранных по данным анализа генетической ассоциации, проверяли «репликацию» ассоциации, то есть на двух независимых выборках больные/здоровые заново выясняли, сохраняется ли найденная закономерность ассоциации определенного гена с риском развития витилиго. Результаты первого исследования [7] показаны на рис. 1.

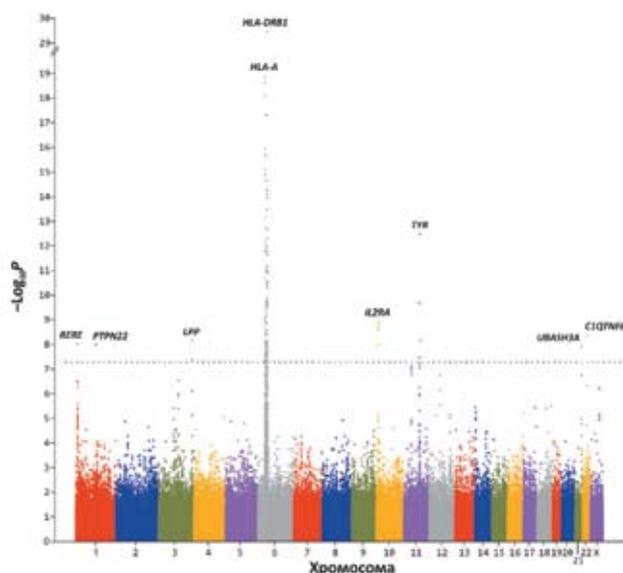


Рис. 1. Полногеномное сканирование с анализом ассоциации генов [7]

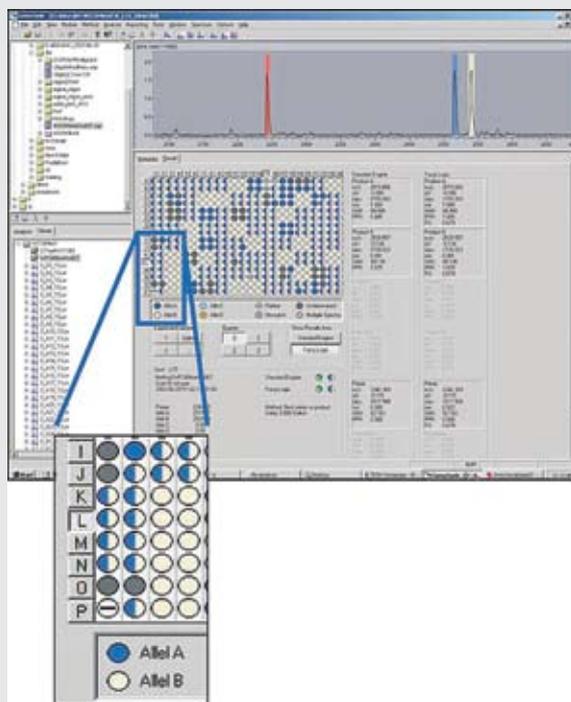
Приведены данные о генотипировании 520 460 «снимков» (однонуклеотидных замен), раскрашенные по хромосоме, в которой они расположены. Чем «выше» находится точка, тем больше шанс того, что соответствующая замена связана с развитием заболевания. Пунктирная линия показывает порог, «выше» которого отличия считались значимыми ($P < 5 \times 10^{-8}$). Надписи обозначают названия генов, к которым относятся такие замены:

- *RERE* — ген повторяющегося дипептида аргинин/глутамат (RE), участвующего в генетической регуляции и в некоторых случаях запускающего апоптоз («запрограммированную» гибель клетки);
- *PTPN22* — ген лимфоидной тирозинфосфатазы, мутации в котором могут вызывать диабет 1-го типа, ревматоидный артрит, волчанку, диффузный токсический зоб;
- *HLA-A/HLA-DRB1* — гены белков главного комплекса гистосовместимости подтипов I и II, расположенные в шестой хромосоме. Эти белки отвечают за массу иммунных функций, в частности — за презентирование антигенов Т-лимфоцитам;
- *IL2RA* — ген α -цепи рецептора интерлейкина 2. Этот белок уничтожается трипаносомой при болезни Шагаса, что вызывает хроническое ингибирование иммунитета;
- *TYR* — ген тирозиназы, отвечающей за синтез меланина. Мутация в этом гене также может привести к альбинизму.

Что интересно, подавляющее большинство генов, «уличенных» в связи с витилиго, уже замечены во взаимоотношениях с другими аутоиммунными заболеваниями (см. рис. 1), и только ген тирозиназы (TYR), непосредственно участвующей в синтезе меланина, не имеет никакого отношения к иммунной системе. Мутантная форма тирозиназы ($R402 \rightarrow Q402$) практически перестает делать пигмент (что и приводит к появлению белых пятен), а заодно такой ее вариант становится иммуногенным для собственного организма, именно мутантная тирозиназа является основным аутоантигеном при витилиго (и это «добивает» меланоциты).

Однако оказывается, что нет хуже без добра: аллельная форма тирозиназы, характерная для витилиго, оказалась исключительной по отношению к другому аллельному варианту, вызывающему меланому! Другими словами, увеличивающийся риск витилиго, связанный с этой заменой, «автоматически» снижает вероятность возникновения опухоли.

Генотипирование: как это происходит сегодня



Подавляющее количество снимков находится не в пределах генов, кодирующих белки (которых всего-то чуть больше 20 тысяч [3]), а в «межгенных пространствах», составляющих основную массу ДНК. Роль этой «темной матери» еще совсем недавно представлялась настолько непонятной, что эти области даже называли «мусорной ДНК» [4]. Однако на сегодняшний день накопилась уже масса свидетельств тому, что этот «балласт» на самом деле выполняет важнейшие регуляторные функции. Кстати, возможно, что именно эта ДНК играет решающую роль в эволюции организмов и определяет отличие, например, между человеком и остальными приматами [5].

Так или иначе, несмотря на медленное, но неотвратимое приближение эры «персональной геномики», когда каждый человек вместе со свидетельством о рождении будет получать и медицинскую карту с полной последовательностью своего генома [6], сейчас медицинские генетики сравнивают между собой не целые геномы, а только наборы снимков, соответствующих различиям отдельных индивидов между собой. Эта операция называется *генотипированием* и может осуществляться, например, с помощью *ДНК-микрочипов*, способных дать информацию сразу о сотнях тысяч (до миллиона!) однонуклеотидных замен. Такие исследования пока существенно дешевле полного прочтения ДНК индивида, а большое число исследуемых снимков позволяет рассчитывать, что найденные различия позволят указать на место в хромосоме, предположительно связанное с тем или иным заболеванием.

В основе масштабных генетических сканирований с анализом ассоциации (или сцепления) генов (Genome-wide association/linkage study) находится статистическая процедура, определяющая значимость различия того или иного снипа между группами больных и здоровых людей. Аналогично простейшей математической статистике происходит расчет вероятности того, что генетическое отличие по конкретной позиции *случайно*, и если эта вероятность достаточно мала (например, меньше 10^{-6}), такую гипотезу отвергают. Другими словами, это будет означать, что данная замена (мутация) в геноме *не случайна*, то есть как-то связана с заболеванием (по наличию которого, собственно, и различаются сравниваемые группы пациентов). Когда ученые заявляют (а потом газетчики на своих длинных языках разносят), что «такой-то ген связан с развитием заболевания такого-то», в большинстве случаев речь идет именно о таком анализе.

Второе исследование позволило добавить к уже найденным еще пару «иммунных» генов, также связанную с развитием витилиго [8]. Ген FOXP1 кодирует транскрипционный фактор, играющий решающую роль в развитии В- и Т-лимфоцитов, а также моноцитов. Ген CCR6 кодирует мембранный хемокиновый рецептор 6, распознающий воспалительный медиатор (хемокин) CCL20, выделяемый макрофагами.

- *Плохая новость:* мутантная тирозиназа не способна производить пигмент и является основным аутоантигеном при витилиго.
- *Хорошая новость:* возрастающий риск витилиго, связанный с мутацией тирозиназы, снижает вероятность возникновения меланомы.

КОНСТАТАЦИЯ ФАКТА

Как видно из всего этого «винегрета», **объяснить развитие заболевания каким-то одним фактором, по-видимому, принципиально невозможно.** Кстати, по оценкам самих исследователей, найденные ими мутации позволяют объяснить не более 10% «генетического риска» возникновения заболевания. Развитие витилиго может начаться с разных «концов», но, с другой стороны, в будущем это позволит применять различные типы лечения и терапии, дополняющие друг друга.

«Витилиго — сложное и многофакторное заболевание, включающее не только генетику, но и многочисленные факторы среды, — говорит Маргарет Уоллес (Margaret Wallace), профессор молекулярной генетики

и микробиологии, член Института генетики и Центра эпигенетики во Флоридском университете и одна из ведущих авторов работы. — Видимо, и для терапии существует множество возможностей. Хорошенько изучив все “тропинки”, по которым может продвигаться витилиго, мы, в конце концов, научимся пресекать путь заболевания. Кроме того, очевидно, что это — отличный вариант для персонализированной медицины будущего, когда лечение можно будет подбирать с учетом индивидуальных генетических особенностей каждого пациента [9].

ЛИТЕРАТУРА

1. Wikipedia: Vitiligo.
2. Биомолекула: «Геном человека: как это было и как это будет». <http://www.biomolecula.ru>.
3. Биомолекула: «В полку генов убыло». <http://www.biomolecula.ru>.
4. Биомолекула: «Геном человека: полезная книга, или глянцевый журнал?» <http://www.biomolecula.ru>.
5. Биомолекула: «“Мусорная” ДНК управляет эволюцией млекопитающих?» <http://www.biomolecula.ru>.
6. Биомолекула: «Геном Нобелевского лауреата Джеймса Уотсона скоро будет расшифрован». www.biomolecula.ru.
7. Jin Y., Birlea S.A., Fain P.R., et al. Variant of TYR and autoimmunity susceptibility loci in generalized vitiligo. N Engl J Med 2010; 362: 1686–97.
8. Jin Y., Birlea S.A., Fain P.R., et al. Common variants in FOXP1 are associated with generalized vitiligo. Nat Genet. 2010 doi: 10.1038/ng.602.
9. ScienceDaily: Scientists Begin to Unravel Causes of Mysterious Skin Disease. <http://www.sciencedaily.com/releases/2010/06/100607111548.htm>.



Москва, 2010 г.
146 страниц
Твердый переплет

Дерматоскопия в клинической практике Руководство для врачей под редакцией проф. Н.Н. Потеекаева

В настоящее время неинвазивные методы исследования в клинической практике занимают ведущие позиции. Поверхностная эпифлюоресцентная микроскопия кожи (дерматоскопия) — современный оптический метод визуальной диагностики поражений кожи. Достоинством метода является визуализация внутрикожных пигментных, сосудистых и гиперкератических изменений. Дерматоскопия нашла клиническое применение в дерматологии, онкологии, ревматологии и ряде других медицинских специальностей. Этот метод существенно облегчает диагностику заболеваний кожи, волос и ногтей, приобрел исключительное значение для ранней и дифференциальной диагностики опухолей кожи. Настоящее издание посвящено клиническому применению дерматоскопии в дерматологии.

Руководство включает предисловие, введение и три части: общую часть «Основы дерматоскопии» и две части, посвященные частным вопросам дерматоскопии.

В общей части представлены сведения о физических основах метода, современных дерматоскопах и технике проведения исследования, семиотике дерматоскопической картины поражений кожи различной природы и даны алгоритмы дерматоскопического диагноза.

В двух других частях руководства изложены дерматоскопические характеристики неинфекционных и инфекционных дерматозов. Особое внимание уделено дерматоскопической диагностике меланомы и пигментной базалиомы — самых частых злокачественных новообразований кожи.

В издании использованы материалы клинических наблюдений, данные дерматоскопического и патоморфологического исследования. Текст руководства сопровождают фотографии дерматоскопических и патоморфологических признаков поражений кожи.

Предназначено для широкого круга специалистов — дерматовенерологов, онкологов, косметологов и врачей общей практики.

ООО «БукОс профи»: 117342 Москва, ул. Бултерова, 17Б, оф. 341. Тел./факс: (495) 777 5467
www.cmjournal.ru; bookos-profi.ru