

## The genotyping of human leukocyte antigens C (HLA-C) in psoriasis patients

Dr. Haissam Yazigi\*  
Dr. Faisal Redwan\*\*  
Dr. Fouz Hassan\*\*\*  
Rana Ahmad\*\*\*\*

(Received 20 / 3 / 2024. Accepted 8 / 5 / 2024)

### □ ABSTRACT □

**Background:** Psoriasis is a complex skin disease with a genetic immunological background, with the dominance of MHC region genes as one of a group of factors that intervene in the pathogenetic mechanism and predict therapeutic response.

**Aim:** To identify human leukocyte antigen C alleles in psoriasis patients compared to healthy individuals.

**Materials and Methods:** Fifty psoriasis patients with or without arthritis were compared with thirty people without psoriasis and without a family history of psoriasis. They were randomly selected and considered as controls. Their HLA-C alleles were determined by PCR-SSP.

**Results:** Out of 50 chronic psoriasis patients; the number was 13 male patients (26%) and 37 female patients (74%), with the average age of the patients being  $40.42 \pm 17.62$  years. There were 30 control cases, including 12 male patients (40%) and 18 female patients (60%), with an average age of  $40.42 \pm 17.62$  years. A positive family history was recorded in 18.7% of the patients. 74% of psoriasis cases were of the early type, with a mean age of disease onset of  $29.04 \pm 15.6$  years. The most common clinical phenotype was plaque psoriasis diagnosed in 80% of cases, followed by pustular psoriasis and guttate psoriasis; 12% and 8%, respectively. 24 of 50 patients (48%) had mild disease according to the PASI score. The HLA-C\*06 allele was more common in psoriasis patients compared to the control group (42% in the patients' group, 16.7% in the control group with a statistically significant difference ( $p$ -value = 0.02), with a higher risk of developing psoriasis (odds ratios OR [CI95%] = 3.6[1.1-11.01]), while \*03 was considered a protective allele against psoriasis.

**Conclusion:** The importance of the HLA-C\*06 allele as a primary risk factor for psoriasis in the Syrian population has been noted. Therefore, early genotyping of patients' first- or second-degree relatives is recommended to detect its presence in them and apply preventive measures that limit the early appearance of the disease.

**Keywords:** MHC, HLA-C, Psoriasis, alleles, PCR-SSP



Copyright :Tishreen University journal-Syria, The authors retain the copyright under a CC BY-NC-SA 04

\*Professor , Faculty of Medicine, Tishreen University, Latakia, Syria.

\*\*Assistant Professor , Faculty of Medicine, Tishreen University, Latakia, Syria.

\*\*\*Professor , Faculty of Medicine, Tishreen University, Latakia, Syria.

\*\*\*\*PhD student , Department of Laboratory Medicine, Faculty of Medicine, Tishreen University, Latakia, Syria. ranaad83@gmail.com

## التنميط الجيني لمستضدات الكريات البيض البشرية C (HLA-C) عند مرضى الصدف

د. هيثم يازجي\*  
د. فيصل رضوان\*\*  
د. فوز حسن\*\*\*  
رنا إبراهيم احمد\*\*\*\*

(تاريخ الإيداع 20 / 3 / 2024. قبل للنشر في 8 / 5 / 2024)

### □ ملخص □

**الخلفية:** يعتبر الصدف مرضاً معقداً ذو خلفية مناعية وراثية، مع سيطرة جينات منطقة معقد التوافق النسيجي الكبير كعامل جيني من بين مجموعة العوامل التي تتدخل بالآلية المرضية وتتنبأ بالاستجابة العلاجية.

**الهدف:** تحديد أليلات مستضدات الكريات البيض البشرية C عند مرضى الصدف مقارنة بالأشخاص السليمين.

**المواد والطرائق:** خمسون مريض صدف مع أو بدون التهاب مفاصل، قورنوا مع ثلاثين شخص لا يعانون من صدف وليس لديهم قصة عائلية للصدف تم اختيارهم بشكل عشوائي واعتبارهم كشاهد control، تم تحديد الأليلات HLA-C عندهم بواسطة تقنية تفاعل البوليميراز المتسلسل-باستخدام البادئات محددة التسلسل (sequence-specific primers PCR-SSP)

**النتائج:** من بين 50 مريض صدف مزمن، بلغ عدد الذكور 13 مريضاً (26%) والإناث 37 مريضات (74%)، مع متوسط عمر المرضى  $40.42 \pm 17.62$  سنة. و30 حالة شاهد كان عدد الذكور منهم 12 مريضاً (40%) والإناث 18 مريضات (60%)، بمتوسط عمر  $40.42 \pm 17.62$  سنة، تم تسجيل قصة عائلية إيجابية عند 18.7% من المرضى. 74% من حالات الصدف كانت من النمط الباكر بمتوسط عمر بدء المرض  $15.6 \pm 29.04$  سنة. كان النمط الظاهري السريري الأكثر شيوعاً هو الصدف اللويحي الذي تم تشخيصه في 80% من الحالات، يليه الصدف البثري والصدف النقطي؛ 12% و8% على التوالي. 24 من 50 مريضاً (48%) يعانون من مرض خفيف وفقاً لدرجة PASI. كان الأليل HLA-C\*06 هو الأكثر شيوعاً لدى مرضى الصدف مقارنة بمجموعة الشاهد (42% في مجموعة المرضى، و16.7% في مجموعة الشاهد مع فارق هام احصائياً ( $p\text{-value}=0.02$ )، مع خطورة أعلى للإصابة بالصدف بنسب أرجحية  $OR[CI95\%] = 3.6 [1.1-11.01]$ ، بينما اعتبر الأليل \*03 أليل حماية ضد الإصابة بالصدف.

**الخلاصة:** لوحظت أهمية الأليل HLA-C\*06 كعامل خطر أساسي لمرض الصدف عند السكان السوريين، لذلك ينصح بالتنميط الباكر لأقرباء المرضى من الدرجة الأولى أو الثانية لكشف وجوده لديهم وتطبيق الإجراءات الوقائية التي تحد من ظهور المرض بشكل مبكر.

**الكلمات المفتاحية:** MHC، HLA-C، الصدف، أليلات، PCR-SSP



حقوق النشر: مجلة جامعة تشرين - سورية، يحتفظ المؤلفون بحقوق النشر بموجب الترخيص CC BY-NC-SA 04

\* أستاذ - كلية الطب البشري - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية.

\*\* أستاذ مساعد - كلية الطب البشري - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية.

\*\*\* أستاذ - كلية الطب البشري - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية.

\*\*\*\* طالبة دكتوراه في قسم الطب المخبري - كلية الطب البشري - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية [ranaad83@gmail.com](mailto:ranaad83@gmail.com)

## مقدمة

الصداف مرض جلدي التهابي مزمن شائع مع انتشار عالمي [1] مثل العديد من الأمراض المتوسطة بالمناعة، يعتبر متوسطاً بالمفاويات T، مع مشاركة الخلايا ذات التغصنات، بالإضافة لمشاركة العديد من العوامل البيئية والجينية في إمرضية وتطور هذا المرض. تتظاهر الآفات الصدفية بحمامى وتقرح مكونة أشكال سريرية مختلفة تتراوح من لويحات محددة بشكل دقيق إلى الحمامى الجلدية المنتشرة [1] أظهرت الدراسات أن 75-90% من المرضى يصابون بالصداف قبل سن الأربعين، مع ذروة عند البلوغ وذروة أقل عند حوالي 50-60 عاماً. [1] يعاني ما يقارب 30-40% من المرضى من إصابة مفصليّة مرافقة والتي تؤدي في حال عدم العلاج إلى التآكل والعجز المفصلي النهائي [2] من المعروف أن منطقة مستضد الكريات البيض البشرية (HLA) تحمل أهم العوامل الوراثية في القابلية للإصابة بالصداف، فقد تم تسجيل الترافق بين الصدف وHLA خاصة HLA-C\*06 أول مرة في الثمانينات وتم تأكيده في دراسات لاحقة [3]. مستضدات الكريات البيض البشرية HLA عبارة عن بروتينات غشائية متعددة الأشكال مرمزة بوساطة جينات HLA في معقد التوافق النسيجي الكبير MHC على الكروموزوم 6p21 وهي مكونة من صنفين أساسيين الصنف الأول I والصنف الثاني II. [4] HLA-C جزيء من النمط الأول I غير متجانس يتكون من سلسلة ثقيلة وسلسلة خفيفة  $\beta_2$ -ميكروغلوبولين. [4] سجل اختلاف بتكرار أليلات HLA-C المرتبطة مع الصدف تبعاً للمجموعات العرقية [3] بالإضافة لتأثيرها على الشكل السريري للصداف وقابلية ترافقه مع التهاب المفاصل، اقترحت الدراسات مؤخراً أن تعدد أشكال HLA-C قد يتنبأ بالاستجابة للعلاج الدوائي وبالتالي يمكن أن يؤدي فهم آليات دور HLA-C بمرض الصدف والتهاب المفاصل الصدافي للتوجيه لعلاجات دوائية دقيقة. [3]

## أهمية البحث وأهدافه

لا توجد دراسة سورية للترافق بين أليلات HLA-C ومرض الصدف وتقييم دور هذه الأليلات في إمرضية الصدف في سوريا. تهدف الدراسة الحالية لتقييم العلاقة بين أليلات HLA-C ومرض الصدف وتحديد نسبة هذه الأليلات عند المرضى مقارنة بالأشخاص الأصحاء.

## طرائق البحث ومواده

### عينة الدراسة:

شملت الدراسة (50) مريض صدف مزمن تم اختيارهم بشكل عشوائي من عيادات أمراض الجلد في مشفى تشرين الجامعي- اللاذقية، ومشفى الأمراض الجلدية والزهرية- دمشق، خلال الفترة من حزيران 2022 حتى أيلول 2023، تم الحصول على معلومات ديموغرافية وسريرية مفصلة (الجنس، العمر، عمر بدء المرض، وجود القصة العائلية، وجود التهاب المفاصل الصدافي، نوع الصدف)، تم تقدير شدة وانتشار المرض باستخدام مؤشر مساحة وشدة الصدف (PASI (Psoriasis Area and Severity Index)، اعتبرت القصة العائلية إيجابية في حال إصابة أحد أقارب الدرجة الأولى أو الثانية على الأقل بالصداف، صنف الصدف بناء على عمر بدء المرض إلى النمط الباكر I ويكون عمر البدء أقل من 40 سنة، والنمط المتأخر II: عمر البدء أكبر من 40 سنة. كما ضمت الدراسة (30) عينة شاهد وهم أشخاص سليمون لا يعانون من الصدف وليس لديهم قصة عائلية للمرض. أخذت الموافقة المستنيرة

الخطية من قبل المرضى والشاهد شخصياً أو من ذويهم للمشاركة في البحث بعد تلقي المعلومات الكافية. تم تعبئة استمارة الاستبيان الخاصة بكل مريض بمساعدة طبيب أمراض الجلد، وطبقت جميع الإجراءات والبروتوكولات المنصوص عليها في كل مشفى.

### الاستخلاص والتنميط الجيني:

تم استخلاص DNA من الدم الكامل المسحوب بأنابيب مع مانع تخثر EDTA باستخدام عتيدة (Inno-train's Ready DNA Spin Kit, Germany) تبعاً لتعليمات الشركة الصانعة، حيث تمت إضافة محلول حل الكريات الحمراء للدم الكامل بعد وضع البروتيناز K لتحلل جزيئات البروتينات الكبيرة وتجزئتها إلى بروتينات قصيرة، ثم مراحل الحضان والغسيل والتثقيب للحصول على DNA، حددت نقاوة وتركيز DNA المستخلص بواسطة طريقة النانو دروب Nano Drop.

أجري التنميط الجيني باستخدام تقنية PCR-SSP باستخدام عتيدة (Inno-train's HLA-Ready Gene C Kit, Germany) ، تم تحضير master mix حسب تعليمات الشركة الصانعة، بعد المزج الجيد أخذ 10 ميكرون من أنبوب الشاهد السلبي قبل إضافة DNA ووضعها بالبئر، بعد ذلك أضيف DNA ووزع 10 ميكرون بالآبار الباقية تحضيراً لعملية التضخيم في جهاز الدوار الحراري Eppendorf<sup>TM</sup> MasterCycler Nexus Gradient Thermal Cycler وفق البرنامج (دورة بدئية 96 درجة مئوية لمدة دقيقتين، ثم 10 دورات: 96 درجة مئوية لمدة 15 ثانية و 65 درجة مئوية لمدة 60 ثانية، يتلوها 20 دورة: 96 درجة مئوية لمدة 15 ثانية و 61 درجة مئوية لمدة 50 ثانية ثم 72 درجة مئوية لمدة 30 ثانية، وتكون درجة الحرارة الانتهائية 4 درجة مئوية. قيمت العصابت بواسطة الترحيل الكهربائي على هلام الأغاروز 150 فولت لمدة 16 دقيقة. جميع الإجراءات المخبرية تم القيام بها في مختبر البيولوجيا الجزيئية في مشفى الأسد الجامعي في دمشق ضمن الشروط المناسبة لضمان عدم التلوث.

### التحليل الإحصائي:

#### 1- الإحصاء الوصفي Description Statistical باستخدام:

- مقاييس النزعة المركزية Central Tendency، مقاييس التشتت Measures of dispersion للمتغيرات الكمية.
- التكرارات Frequencies، النسب المئوية Percentile Values للمتغيرات النوعية.

#### 2- الإحصاء الاستدلالي Inferential Statistical بالاعتماد على قوانين الإحصاء:

- اختبار chi-square لدراسة العلاقات بين المتغيرات النوعية.
- اختبار Independent T student لمقارنة فروقات المتوسطات بين المجموعتين المستقلتين.
- اختبار One Way ANOVA لدراسة فروقات المتوسطات بين أكثر من مجموعتين.
- تم حساب ترددات الأليل (AF) بشكل مباشر بطريقة العد (إجمالي عدد نسخ الأليل في العينة)
- تم التعبير عن خطورة ارتباط أليلات معينة مع الصدف وخطورة الإصابة بالتهاب المفاصل عند مرضى الصدف بنسب الأرجحية (OR) odd ratio بفواصل ثقة 95% (CI) محسوبة وفقاً لصيغة وولف واعتبرت ذات قيمة بدءاً من 2 وأكثر.

- تم تقييم الأهمية الإحصائية لهذه الارتباطات باستخدام قيم P المحددة باختبار فيشر Fisher test وتعتبر النتائج هامة إحصائياً عند  $p\text{-value} < 0.05$ .

تم اعتماد البرنامج IBM SPSS statistics (Version25) لحساب المعاملات الإحصائية وتحليل النتائج.

## النتائج والمناقشة

## النتائج

شملت عينة البحث 50 مريض صدف مزمن (13 ذكراً و37 أنثى) تم اختيارهم بشكل عشوائي من عيادات وشعب أمراض الجلد وأمراض المفاصل والروماتيزم في مشفى تشرين الجامعي - اللاذقية، ومشفى الأمراض الجلدية والزهرية - دمشق، و30 شاهد (12 ذكراً و18 أنثى) لا يعانون من الصدف وليس لديهم قصة عائلية للصدف خلال الفترة من حزيران 2022 حتى أيلول 2023. وتراوحت أعمار مرضى الصدف في هذه الدراسة من 8 إلى 73 سنة، بمتوسط عمر  $40.42 \pm 17.62$  سنة، وتراوح عمر الشواهد من 7 إلى 72 سنة بمتوسط عمر  $34.03 \pm 15.99$  سنة. تم تسجيل قصة عائلية إيجابية عند 15 مريضاً (18.7%). كما كان 40% من مرضى الصدف مصابون بالتهاب المفاصل، بينما 60% لا يعانون منه. 74% (50/37) من حالات الصدف كانت من النمط الباكر و26% (50/13) كانت من النمط المتأخر حيث تراوح عمر بداية المرض من 3 إلى 63 سنة، بمتوسط  $29.04 \pm 15.6$  سنة. 66% من المرضى كان لديهم مرض قديم بعمر خمس سنوات أو أكثر، بمتوسط  $11.08 \pm 10.1$  سنة. كان النمط الظاهري السريري الأكثر شيوعاً هو الصدف اللويحي الذي تم تشخيصه في 40 من 50 مريضاً (80%)، يليه الصدف البثري والصدف النقطي؛ 12% و8% على التوالي. فيما يتعلق بشدة المرض، كان 24 من 50 مريضاً (48%) يعانون من مرض خفيف وفقاً لدرجة PASI أقل من 5، وكان 14 مريضاً (28%) يعانون من مرض متوسط الشدة، بينما كان 12 مريضاً (24%) يعانون من مرض شديد. تم عرض الخصائص الديموغرافية والسريرية للمرضى في هذه الدراسة في الجدول (1) والجدول (2).

فيما يتعلق بتوزيع أليلات HLA-C المبينة في الجدول (3)؛ كان الأليل HLA-C\*06 هو الأكثر شيوعاً لدى مرضى الصدف مقارنة بمجموعة الشاهد، حيث بلغت النسبة 42% في مجموعة المرضى، و16.7% في مجموعة الشاهد مع فارق هام احصائياً ( $p\text{-value}=0.02$ )، يليه الأليل HLA-C\*04 (40% في مجموعة المرضى و36.7% في مجموعة الشاهد بدون فارق احصائي ( $p\text{-value}=0.8$ )). كما ترافق وجود الأليلات HLA-C\*06 وHLA-C\*14 مع خطورة أعلى للإصابة بالصدف بنسب أرجحية  $OR[CI95\%] = 3.6 [1.1-11.01]$  و  $2.5 [0.2-23.6]$  على التوالي، بينما نلاحظ أن وجود الأليلات HLA-C\*03 وHLA-C\*16 وHLA-C\*17 يترافق مع خطورة أقل للإصابة بالصدف حيث تعتبر هذه الأليلات أليلات حماية ضد الإصابة بالصدف.

الجدول (1): الخصائص الديموغرافية لمجموعة الدراسة

المتغير	مرضى الصدف (العدد 50)	الشاهد (العدد 30)	P-value
<u>الجنس</u>			
الذكور	13 (26%)	12 (40%)	0.04
الإناث	37 (74%)	18 (60%)	
<u>متوسط العمر ± الانحراف المعياري SD (سنة)</u>	$17.62 \pm 40.42$ (73-8)	$15.99 \pm 34.03$ (72-7)	0.4
<u>القصة العائلية الإيجابية</u>	15 (30%)	-	0.003

الجدول (2): الموجودات السريرية لمجموعة مرضى الصدف بعدد 50 مريض

المتغير	العدد	النسبة
<u>شدة الصدف وفق مؤشر PASI</u>		
خفيف PASI < 5	24	%48
متوسط PASI 5-10	14	%28
شديد PASI > 10	12	%24
<u>النمط السريري للصدف</u>		
لويحي	40	%80
بثري	6	%12
نقطي	4	%8
<u>نمط الصدف</u>		
الباكر (بدء المرض $\geq 40$ سنة)	37	%74
المتأخر (بدء المرض < 40 سنة)	13	%26
متوسط عمر بدء الإصابة بالمرض $\pm$ SD (بالسنوات)	15.6 $\pm$ 29.04	
متوسط مدة الإصابة بالمرض $\pm$ SD (بالسنوات)	10.1 $\pm$ 11.08	

الجدول (3): فروق توزيع أليلات HLA-C بين مجموعة مرضى الصدف ومجموعة الشاهد:

أليلات HLA-C	مرضى الصدف (50) العدد (%)	الشاهد (30) العدد (%)	OR [CI95%]	p-value
*02	6(12%)	2(6.7%)	1.9[0.3-10.1]	0.6
*03	5(10%)	6(20%)	0.4[0.1-1.6]	0.4
*04	20(40%)	11(36.7%)	1.1[0.4-2.9]	0.8
*06	21(42%)	5(16.7%)	3.6[1.1-11.01]	0.02
*07	10(20%)	5(16.7%)	1.2[0.3-4.08]	0.3
*08	6(12%)	2(6.7%)	1.9[0.3-10.1]	0.2
*12	10(20%)	7(23.3%)	0.8[0.2-2.4]	0.7
*14	4(8%)	1(3.3%)	2.5[0.2-23.6]	0.1
*15	4(8%)	5(16.7%)	0.4[0.1-1.7]	0.4
*16	5(10%)	7(23.3%)	0.3[0.1-1.2]	0.2
*17	3(6%)	5(16.7%)	0.3[0.07-1.4]	0.3

OR: نسبة الأرجحية (odds ratio)

CI: فاصلة الثقة (confidence interval)

## المناقشة والمقارنة بنتائج الدراسات العالمية

الصداف حسب منظمة الصحة العالمية WHO هو مرض جلدي مزمن مجهول السبب غير معدي منتشر بشكل واسع حيث يصيب 0.09-11.4%، مما يجعلها مشكلة عالمية تؤثر على ما لا يقل 100 مليون شخص تقريباً من جميع الاعمار في جميع أنحاء العالم [5]. ليس للصداف مسار محدد ويخضع لمحرضات متعددة كالأخماج والكحولية والرضوض وغيرها [6، 7] كما يترافق مع العديد من الاضطرابات والامراض مثل أمراض القلب والمتلازمة الاستقلابية ولكن يعتبر أهمها هو التهاب المفاصل الصدافي الذي يترافق بشكل وسطي مع 30% من مرضى الصدف (10-40%) [8]. من المعروف ارتباط الصدف وراثياً بأليلات مختلفة من جينات MHC منذ أكثر من ثلاث عقود باعتبارها الموقع الأكثر ارتباطاً بالصداف [9]

أجريت هذه الدراسة على 50 مريضاً يعاني من الصدف المزمن من مراجعي عيادات وشعب أمراض الجلد في مستشفى تشرين الجامعي في اللاذقية ومستشفى الأمراض الجلدية والزهرية في دمشق، تظهر دراستنا غلبة الإناث على الذكور بنسبة 74% مقابل 26% عند مرضى الصدف، وبالمثل 60% مقابل 40% عند الشاهد مع دلالة هامة احصائياً، بالمقابل أفادت دراسات أخرى على هيمنة الذكور على الإناث بدون دلالة إحصائية هامة، مما يستدعي الحاجة للمزيد من الاستقصاءات لدراسة تأثير الجنس على وراثة الصدف [6، 10-13].

وجدت القصة العائلية الإيجابية عند 15 مريض بنسبة 30% وهذا توافق مع بعض الدراسات كما في الدراسة التي أجريت في ليتوانيا عام 2019 قامت بها Židonienė ورفاقها حيث كان 34.7% من مرضى الصدف لديهم قصة عائلية إيجابية لمرض الصدف [14]، في حين كانت نسبة الإيجابية عالية في الدراسة التي قام بها Shawkatova ورفاقه عام 2013 حيث سجلت القصة العائلية الإيجابية عند 67 مريض من أصل 147 مريض صدف شملتهم الدراسة وبلغت النسبة 45.5% [3]، بينما لاحظ Benlabsir ورفاقه وجود القصة العائلية بنسبة ضعيفة حيث بلغت 16.2% عند مرضى الصدف في الدراسة التي قاموا بها في المغرب عام 2023 [6]، كما سجل الحدوث العائلي القليل للصداف عند اليابانيين مقارنة بالسكان الآخرين حسب ما ظهر في دراسة Mubuchi ورفاقه. [10]

بالنسبة للموجودات السريرية كانت النسبة الأعظم من مرضى هذه الدراسة تعاني من مرض الصدف بدرجة خفيفة وفقاً لمشعر PASI، فكان 24 مريض من أصل 50 مريض (48%) لديهم PASI أقل من 5، بينما كانت النسبة 28% و 24% للدرجة المتوسطة والشديدة على التوالي، وكان النمط الظاهري السريري السائد هو الصدف اللويحي بنسبة 80% يتلوه الصدف البثري بنسبة 12% والصداف النقطي بنسبة 8%، وهذا يوافق ما سجلته Židonienė ورفاقها في دراستهم على مرضى الصدف اللويحي الليتوانيين فكان 36.2% من مرضاهم لديهم درجة متوسطة وشديدة (PASI ≤ 10) [14]، ويوافق أيضاً ما سُجل بدراسات صدفية أخرى حيث كان الصدف اللويحي المزمن هو النمط الظاهري السريري الأكثر شيوعاً [6، 15-17]، وعلى النقيض؛ سجلت دراسة قام بها Sangian ورفاقه في اندونيسيا عام 2023 أعلى نسبة للدرجة الشديدة 66.6%، بينما كانت الدرجة الخفيفة 9.1% فقط وفق PASI [18].

استناداً إلى نتائج دراستنا بما يخص الصدف؛ لوحظت هيمنة النمط الباكر (بدء المرض بعمر  $\geq 40$  سنة) عند مرضى الصدف المشمولين بالدراسة فكانت النسبة 74% (37 مريض من أصل 50 مريض صدف) بمتوسط عمر بدء الإصابة  $16.5 \pm 29.04$  سنة. أما في الدراسة التي قامت بها Židonienė ورفاقها كانت النسبة 98% عند

المرضى [14]، وكان متوسط عمر بدء المرض عند 135 مريض صداف  $12 \pm 23$  سنة في الدراسة التي أنجزها Queiro ورفاقه عام 2003. [19].

أما بالنسبة لتوزيع أليلات HLA-C ; يعتبر جين 06\* عامل خطر رئيسي للإصابة بالصداف، فهو يتواجد في الأشخاص من كل الاجناس والاعراق [20]، يتراوح المعدل العالمي لانتشار الأليل HLA-C\*06 في المرضى الذين يعانون من الصداف 10.5%-77.2% مع تباين كبير بين المجموعات العرقية المختلفة [21]. أظهرت النتائج في دراستنا أن الأليل HLA-C\*06 هو الأكثر شيوعاً عند مرضى الصداف مقارنة بمجموعة الشاهد (42%، 16.7% على التوالي) مع فارق هام احصائياً (P.value=0.02) ويعامل خطورة  $OR = 3.6$  [CI = 1.1-11.01] حيث اعتبر عامل خطر أساسي للإصابة بالصداف، بالمقارنة مع المراجعة التي قام بها Chen ورفاقه نلاحظ أن معدل انتشار الأليل HLA-C\*06 في مرضى الصداف أعلى في القوقازيين منه في الآسيويين [21]، وكانت معدلات الانتشار: 64.5% في فيتنام [22]، 59.3% في كرواتيا [23]، 39% و 49.4% في اسبانيا [24، 25]، و 64.2% في ايسلندا [26]. بينما كان معدل الانتشار عند بعض البلدان الآسيوية مرتفعاً كما في كوريا الجنوبية 76.1% [27]، وفي الهند 67.6% و 71.1% [28، 29]. من جهة أخرى سجلت بعض الدراسات في بلدان أخرى معدلات انتشار أقل من دراستنا كما في اليابان 10.2% و 12% [30، 31]، وفي تايوان 12.1% و 32.8% [32، 33]. كما أظهرت أيضاً الدراسات التي قام بها Pham NTU ورفاقه و Munir ورفاقه و Blanco ورفاقه أن الأفراد الحاملين للأليل HLA-C\*06 كانوا أكثر عرضة للإصابة بالصداف حيث كانت نسب الأرجحية 4.98، 3.21 و 7.1 على التوالي [22، 7، 34]، وبالتالي تشير هذه النتائج إلى أن العوامل الوراثية قد تختلف بين المجموعات السكانية المختلفة وليس فقط بسبب الموقع الجغرافي، بالإضافة لأن الأليل HLA-C\*06 قد يلعب دوراً في تطور الصداف. فيما يتعلق بالأليلات الأخرى غير HLA-C\*06، أظهرت دراستنا نسبة وجود عالية للأليل HLA-C\*04 في مجموعة المرضى والشاهد بدون فارق هام احصائياً، ووجد الأليل HLA-C\*03 عند مجموعة الشاهد أعلى من مجموعة المرضى بنسبة انتشار 20% وبنسبة أرجحية 0.4 مما يجعله أليل حماية ضد تطور الصداف. بالمقارنة مع الدراسات الأخرى وجد الأليل HLA-C\*07 كأليل حماية عند المرضى المشمولين في الدراسة التي قام بها Munir ورفاقه حيث كانت نسبة الأرجحية 0.64 [7] على النقيض سجلت الدراسة التي قام بها Sin C-Z ورفاقه عام 2019 تزايد في تردد الأليل HLA-C\*07 على حساب الأليلات HLA-C\*06 و HLA-C\*12 [35]، أما الدراسة التي قام بها Zhou F ورفاقه عام 2016 فقد لاحظت وجود الأليل HLA-C\*06 بالنسبة الأعلى وأكثر ترافقاً مع الصداف أما الأليل HLA-C\*07 كان مرتبطاً بشكل مستقل مع الصداف [36]

### الاستنتاجات والتوصيات

تشير نتائج هذه الدراسة إلى أهمية وجود القصة العائلية في وراثه الصداف بالإضافة لأهمية الأليل HLA-C\*06 كعامل خطر أساسي لمرض الصداف عند السكان السوريين، لذلك ينصح بالتميط الباكر لأقرباء المرضى من الدرجة الأولى او الثانية لكشف وجوده لديهم وتطبيق الإجراءات الوقائية التي تحد من ظهور المرض بشكل مبكر. ينصح بإجراء دراسات مستقبلية بحجم عينة أكبر لتأكيد هذه النتائج وتحديد العوامل التي قد تساهم في تطور الصداف.

## References

1. Naito T, Okada Y. HLA imputation and its application to genetic and molecular fine mapping of the MHC region in autoimmune diseases. *Seminars in Immunopathology* (2022) 44:15–28
2. Siegel R, Bridges Jr L, and Ahmed S. HLA-C: An Accomplice in Rheumatic Diseases. *ACR Open Rheumatology* 1(9), 2019, pp 571–579 DOI 10.1002/acr2.11065
3. Shawkatová I, Javor J, Párnická Z, Kozub P, Zilínková M, and Frey P, et al. HLA-C, DRB1 and DQB1 alleles involved in genetic pre disposition to psoriasis vulgaris in the Slovak population. *Folia Microbiol (Praha)*. 2013;58(4):319–24. <https://doi.org/10.1007/s12223-012-0213-7>.
4. Shen M, Daniel Lim S W, Tan E, Oon H and Ren E. HLA Correlations with Clinical Phenotypes and Risk of Metabolic Comorbidities in Singapore Chinese Psoriasis Patients. *Molecular Diagnosis & Therapy*, © Springer Nature Switzerland AG 2019. <https://doi.org/10.1007/s40291-019-00423-z>
5. Sylviningrum T, Putranti I O, Sari O P, Arjadi F, Oktavriana T. HLA-Cw6 Allele Expression is Associated with Good Narrowband Ultraviolet B Response in Javanese-Indonesian Psoriasis Subjects. *Indones Biomed J*. 2021; 13(3): 324-31
6. Benlabsir C, Riyad M, Saik IEI, Ettayebi H, Aazzane O, Nassar K, Zaher S, Bennani S, Admou B, Housbane S, Sadki K, Chiheb S, Fellah H. HLA-C Genotyping Reveals Haplotype C\*07 as a Potential Biomarker of Late Psoriasis Onset in Moroccan Patients. *Curr Issues Mol Biol*. 2023 Jan 25;45(2):1012-1023. doi: 10.3390/cimb45020066. PMID: 36826011; PMCID: PMC9955500.
7. Munir S, Rahman SB, Rehman S, Saba N, Mazhar K, Nalwai AT. The Association of HLA Alleles and Haplotypes with Age of Disease Onset in Pakistani Psoriatic Patients. *Int Arch Allergy Immunol*. 2023;184(2):202-210. doi: 10.1159/000527359. Epub 2022 Nov 16. PMID: 36382644; PMCID: PMC9932843.
8. Ogdie A., Weiss P. The Epidemiology of Psoriatic Arthritis. *Rheum. Dis. Clin. N. Am*. 2015;41:545–568. doi: 10.1016/j.rdc.2015.07.001. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
9. Cassia F, Cardoso J, Porto L, Ramos-e-Silva M, and Carneiro S. Association of HLA Alleles and HLA Haplotypes with Psoriasis, Psoriatic Arthritis and Disease Severity in a Miscegenated Population. *Psoriasis: Targets and Therapy* 2021;11 41–51
10. Mabuchi T, Ota T, Manabe Y, Ikoma N, Ozawa A, Terui T, Ikeda S, Inoko H, Oka A. HLA-C\*12:02 is a susceptibility factor in late-onset type of psoriasis in Japanese. *J Dermatol*. 2014 Aug;41(8):697-704. doi: 10.1111/1346-8138.12569. PMID: 25099155.
11. World Health Organization . Global Report on Psoriasis. World Health Organization; Geneva, Switzerland: 2016. [(accessed on 25 July 2022)]. Available online: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/204417> [Google Scholar]
12. Alamri A., Alqahtani R., Alshareef I., Alshehri A., Balkhy A. Psoriasis in Saudi Population: Gender Differences in Clinical Characteristics and Quality of Life. *Cureus*. 2022;14:e22892. doi: 10.7759/cureus.22892. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
13. Ayanlowo O., Akinkugbe A. Clinical pattern of psoriasis in patients seen at a tertiary hospital in Nigeria. *J. Clin. Sci*. 2016;13:137–142. doi: 10.4103/2468-6859.185251. [CrossRef] [Google Scholar]

14. K. Židonienė, I. Sakalauskienė, S. Valiukevičienė, V. Kučinskienė, L. Kučinskas, R. Ugenskienė, A. Vitkauskienė. The Pilot study of HLA-CW06 allele frequency in Lithuanian patients with plaque psoriasis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 2019, 25-27, vol. 33, iss. suppl. 3
15. Ferrándiz C., Pujol R.M., García-Patos V., Bordas X., Smandía J.A. Psoriasis of early and late onset: A clinical and epidemiologic study from Spain. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2002;46:867–873. doi: 10.1067/mjd.2002.120470. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]K
16. Yan K.-L., Huang W., Zhang X.-J., Yang S., Chen Y.-M., Xiao F.-L., Fan X., Gao M., Cui Y., Zhang G.-L., et al. Follow-Up Analysis of PSORS9 in 151 Chinese Families Confirmed the Linkage to 4q31–32 and Refined the Evidence to the Families of Early-Onset Psoriasis. *J. Investig. Dermatol.* 2007;127:312–318. doi: 10.1038/sj.jid.5700506. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
17. Siow K.Y., Safdar N.A.M., Chong K.H., Chua K.B. A clinical appraisal of patients with psoriasis treated in Seremban General Hospital, Malaysia. *Med. J. Malays.* 2004;59:330–334. [PubMed] [Google Scholar]
18. Sangian TY, Wasposito NN, Ilyas F, Djawad K, Seweng A, Tawali S. Prevalence of the HLA-Cw6 genotype and zinc deficiency in psoriasis vulgaris patients in Indonesia. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat.* 2023 Sep;32(3):93-97. PMID: 37749969.
19. Queiro R, Coto-Segura P, Braña I, Pino M, and Burger S. Potential Differences in the Cardiometabolic Risk Profile of Patients with Psoriatic Disease according to Their HLA-C\* 06 Status. *BioMed Research International* Volume 2022, Article ID 1451193, 7 pages <https://doi.org/10.1155/2022/1451193>
20. Nair RP, Stuart PE, Nistor I, et al. Sequence and haplotype analysis supports HLA-C as the psoriasis susceptibility 1 gene. *Am J Hum Genet.* 2006; 78: 827–851. doi: 10.1086/503821. Epub 2006 Mar 31.
21. Chen, L. and T.F. Tsai. HLA-Cw6 and psoriasis. *Br J Dermatol.* 2018;178: 854-862. doi: 10.1111/bjd.16083. Epub 2018 Mar 2.
22. Pham NTU, Nguyen TV, Nguyen HT. HLA-Cw6 increases the risk of psoriasis and early onset before twenty-seven years of age among the Vietnamese population. *Dermatol Rep* 2023 [Epub Ahead of Print] doi: 10.4081/dr.2023.9854
23. Kastelan M, Gruber F, Cecuk E, et al. Analysis of HLA antigens in Croatian patients with psoriasis. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh).* 2000; 211: 12–3. doi:10.1080/00015550050500040.
24. Gonzalez S, Martinez-Borra J, Torre-Alonso JC, et al. The MICA-A9 triplet repeat polymorphism in the transmembrane region confers additional susceptibility to the development of psoriatic arthritis and is independent of the association of Cw\*0602 in psoriasis. *Arthritis Rheum.* 1999; 42: 1010–6. doi: 10.1002/1529-0131(199905)42:5<1010::AID-ANR21>3.0.CO;2-H.
25. Martinez-Borra J, Brautbar C, Gonzalez S, et al. The region of 150 kb telomeric to HLA-C is associated with psoriasis in the Jewish population. *J Invest Dermatol.* 2005; 125: 928–32. doi: 10.1111/j.0022-202X.2005.23892.x.
26. Gudjonsson JE, Karason A, Antonsdottir A, et al. Psoriasis patients who are homozygous for the HLA-Cw\*0602 allele have a 2.5-fold increased risk of developing psoriasis compared with Cw6 heterozygotes. *Br J Dermatol.* 2003; 148: 233–5. doi: 10.1046/j.1365-2133.2003.05115.x

27. Kim TG, Lee HJ, Youn JI et al. The association of psoriasis with human leukocyte antigens in the Korean population and the influence of age of onset and sex. *J Invest Dermatol.* 2000; 114: 309–13. doi: 10.1046/j.1523-1747.2000.00863.x.
28. Rani R, Narayan R, Fernandez-Vina MA, et al. Role of HLA-B and C alleles in development of psoriasis in patients from North India. *Tissue Antigens.* 1998; 51: 618–22. doi: 10.1111/j.1399-0039.1998.tb03004.x.
29. Chandra A, Lahiri A, Senapati S, et al. Increased risk of psoriasis due to combined effect of HLA-Cw6 and LCE3 risk alleles in Indian population. *Sci Rep.* 2016; 6: 24059. doi:10.1038/srep24059
30. Asahina A, Akazaki S, Nakagawa H et al. Specific nucleotide sequence of HLA-C is strongly associated with psoriasis vulgaris. *J Invest Dermatol.* 1990; 97: 254–58. doi: 10.1111/1523-1747.ep12480361.
31. Nakagawa H, Asahina A, Akazaki S et al. Association of Cw11 in Japanese patients with psoriasis vulgaris. *Tissue Antigens.* 1990; 36: 241-2. doi: 10.1111/j.1399-0039.1990.tb01835.x
32. Tsai TF, Hu CY, Tsai WL, et al. HLA-Cw6 specificity and polymorphic residues are12 associated with susceptibility among Chinese psoriatics in Taiwan. *Arch Dermatol Res.* 2002; 294: 214–20. doi: 10.1007/s00403-002-0324-0. Epub 2002 Jun 13.
33. Chang YT, Tsai SF, Lee DD, et al. A study of candidate genes for psoriasis near HLAC in Chinese patients with psoriasis. *Br J Dermatol.* 2003; 148: 418–23. doi: 10.1046/j.1365-2133.2003.05166.x
34. Blanco EA, Bejerano C, Pinto-Tasende J, et al. AB0575 Prevalence of hla-cw \* 06 and \* 07 and its relationship with psoriatic arthritis in northwestern Spain. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2013;72:A965-A966.
35. Sin C-Z, Wang T-S, Chiu H-Y, Tsai T-F (2019) Human leukocyte antigen and demographic characteristics in Chinese patients with active peripheral type psoriatic arthritis who had inadequate response to conventional disease-modifying antirheumatic drugs in a single dermatologic clinic. *PLoS ONE* 14(1): e0210076. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0210076>
36. Zhou F, Cao H, Zuo X et al. Deep sequencing of the MHC region in the Chinese population contributes to studies of complex disease. *Nat Genet* 48:7 (2016) 740–746. <https://doi.org/10.1038/ng.3576>

