

天疱疮的发病遗传学





目录页

Contents Page

1. 天疱疮的遗传模式
2. 遗传性天疱疮的基因定位
3. HLA抗原与天疱疮的关联
4. 天疱疮抗原的分子特征
5. 遗传因素对天疱疮严重程度的影响
6. 天疱疮家族史的临床意义
7. 天疱疮遗传咨询和优生优育指导
8. 天疱疮遗传学研究的进展和展望



天疱疮的遗传模式



天疱疮的遗传模式

主题名称：天疱疮的常染色体显性遗传模式

1. 常染色体显性遗传型天疱疮是由致病性显性等位基因引起，该等位基因位于常染色体上。
2. 患病个体的父母双方都是携带者，一人携带致病性显性等位基因，另一人携带正常显性等位基因。
3. 携带者个体的外观通常正常，但他们有 50% 的几率将致病性显性等位基因传递给他们的后代。

主题名称：天疱疮的常染色体隐性遗传模式

1. 常染色体隐性遗传型天疱疮是由致病性隐性等位基因引起，该等位基因也位于常染色体上。
2. 患病个体的父母双方都是致病性隐性等位基因的携带者，他们自己表现为正常。
3. 携带者个体有 25% 的几率生育受影响的后代，50% 的几率生育携带者后代，25% 的几率生育正常后代。

天疱疮的遗传模式

■ 主题名称：伴X连锁显性遗传的天疱疮

1. 伴 X 连锁显性遗传型天疱疮是由位于 X 染色体上的致病性显性等位基因引起。
2. 患病男性通常症状较重，而患病女性的症状较轻。
3. 受影响的男性个体只会将致病等位基因传递给他们的女儿，而不会传递给他们的儿子。

■ 主题名称：伴X连锁隐性遗传的天疱疮

1. 伴 X 连锁隐性遗传型天疱疮是由位于 X 染色体上的致病性隐性等位基因引起。
2. 男性个体更有可能受到影响，因为他们只有一条 X 染色体。
3. 受影响的女性个体通常比男性个体症状更轻微。

主题名称：多基因遗传的天疱疮

1. 多基因遗传型天疱疮是由多个基因的相互作用引起的，这些基因位于不同的染色体上。
2. 这种类型的遗传模式会导致天疱疮风险的增加，但不会保证疾病的发生。





遗传性天疱疮的基因定位



遗传性天疱疮的基因定位



主题名称：天疱疮易感基因

1. 大疱性天疱疮（BP）和寻常性天疱疮（PV）的主要易感基因分别是 HLA-DQB1*0302 和 HLA-DRB1*1501。
2. 这些基因编码 I 类和 II 类主要组织相容性复合物（MHC）分子，在抗原呈递中发挥关键作用。
3. 其他相关的易感基因包括：HSPA2、ITGA6 和 ITGB4。

主题名称：天疱疮的常染色体显性形式

1. 常染色体显性天疱疮（DCP）是由一种或多种编码半胱氨酸蛋白酶抑制剂（SERPIN）的基因突变引起的。
2. 最常见的突变发生在 TGM1 基因（编码转谷氨酰胺酶 1），会导致皮肤和粘膜上出现大疱。
3. 其他与 DCP 相关的基因包括：TGM5、SERPINB4 和 SERPINB3。





主题名称：特应性天疱疮（EA）

1. EA 是一种多基因疾病，遗传性易感基因的多态性与疾病风险相关。
2. 与 EA 相关的基因包括：IL13 和 IL4RA，它们编码调节 Th2 细胞因子应答的蛋白。
3. HLA-DQB1*0302 等位基因也与 EA 的遗传易感性有关。



主题名称：Herlitz综合征（HS）

1. HS 是一种罕见的、致死的新生儿天疱疮，由编码角质形成蛋白 1（KRT1）的基因突变引起。
2. 突变导致皮肤和粘膜上出现广泛且致死的大疱，并与感染和电解质失衡相关。
3. 其他与 HS 相关的 KRT 基因突变包括：KRT10、KRT12 和 KRT14。

遗传性天疱疮的基因定位

■ 主题名称：准分型天疱疮（JLM）

1. JLM 是一种罕见的进展性疾病，其特征是皮肤和粘膜上反复出现大疱和糜烂。
2. 与 JLM 相关的基因包括：LAMB3 和 ITGA6，它们编码层粘蛋白 3 和整合蛋白 $\alpha 6$ 异二聚体。
3. 这些基因突变导致表皮-真皮连接的结构和功能异常，从而导致大疱的形成。

■ 主题名称：伴有IgA1沉积物的线性IgA天疱疮（LAD）

1. LAD 是一种自身免疫性疾病，其特征是皮肤和粘膜上出现线状排列的大疱。
2. 与 LAD 相关的基因包括：CHST14 和 ITGB4，它们编码硫酸软骨素转移酶 14 和整合蛋白 $\beta 4$ 异二聚体。





HLA抗原与天疱疮的关联



HLA抗原与天疱疮的关联

HLA-DRB1位点多态性与寻常性天疱疮

1. HLA-DRB1*04:02、DRB1*14:05和DRB1*07:01等位基因在寻常性天疱疮（EP）患者中显示出强烈的关联，OR值分别高达4.3、3.0和2.3。
2. 与HLA-DRB1*04:02等位基因相比，HLA-DRB1*08:03等位基因具有保护作用，其OR值仅为0.3。
3. 这些HLA-DRB1等位基因可能影响角质形成细胞中DSG1和DSG3自身抗原的呈递，引发针对这些抗原的免疫反应，导致EP的发病。

HLA-DQB1位点多态性与寻常性天疱疮

1. HLA-DQB1*03:01等位基因与EP密切相关，其OR值为2.5，表明DQB1位点也参与EP的遗传易感性。
2. 相比之下，HLA-DQB1*06:02等位基因具有保护作用，其OR值仅为0.6，表明DQB1位点上的某些等位基因可以调节对EP自身抗原的免疫反应。
3. HLA-DQB1等位基因可能通过与T细胞受体相互作用，参与抗体的产生和Th1/Th2细胞的平衡，影响EP的发病过程。



HLA抗原与天疱疮的关联

HLA-DPB1位点多态性与寻常性天疱疮

1. HLA-DPB1*04:01等位基因在EP患者中具有中度关联，其OR值约为1.5，表明DPB1位点也可能参与EP的遗传易感性。
2. HLA-DPB1*04:01等位基因与HLA-DRB1*04:02等位基因连锁，提示这两种HLA等位基因可能协同作用，增加EP的患病风险。
3. HLA-DPB1等位基因可能通过与抗原呈递细胞和效应T细胞相互作用，调节EP自身抗原的免疫反应，影响疾病的发生。

HLA-DQA1/DQB1连锁与寻常性天疱疮

1. HLA-DQA1*05:01/DQB1*02:01和HLA-DQA1*01:02/DQB1*05:01连锁型在EP患者中显著增加，OR值分别为4.2和3.6。
2. 这些连锁型可能反映了HLA-DQA1和HLA-DQB1基因共同作用，导致对EP自身抗原的强效免疫应答。
3. DQA1/DQB1连锁型的鉴定有助于早期识别EP易感人群，并为疾病的预测和干预提供依据。



HLA抗原与天疱疮的关联

HLA与其他自身免疫性疾病的关联

1. HLA等位基因在不同的自身免疫性疾病中具有不同的关联模式，提示遗传易感性在不同疾病之间存在异质性。
2. 例如，与EP相关的HLA-DRB1*04:02等位基因也与类风湿关节炎和系统性红斑狼疮有关，表明HLA等位基因可能参与多种自身免疫性疾病的发病。
3. 了解不同HLA等位基因在不同自身免疫性疾病中的关联模式，有助于阐明疾病机制，并为个性化治疗策略的开发提供指导。

HLA在寻常性天疱疮遗传研究中的趋势和前沿

1. 新一代测序技术的发展使全基因组关联研究成为可能，有助于更全面地了解EP的遗传基础。
2. 表观遗传学研究正在探索HLA基因表达的调控机制，以及其对EP易感性的影响。
3. 微生物组学研究关注肠道菌群和免疫系统的相互作用，探究微生物组在EP发病中的潜在作用。

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：
<https://d.book118.com/067032066162006200>