

ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА *IL10* НА МАНИФЕСТАЦИЮ И ТЯЖЕСТЬ ТЕЧЕНИЯ ПСОРИАЗА

Э. С. Галимова^{1,2}, Э. К. Хуснутдинова¹ ✉

¹ Институт биохимии и генетики Уфимского научного центра РАН, Уфа

² Университет Тарту, Тарту, Эстония

Цель исследования — анализ ассоциаций полиморфного варианта rs1554286 (+1547 C/T) гена *IL10* с риском развития псориаза. Использованы образцы ДНК 273 больных псориазом и 298 здоровых доноров. Генотипирование полиморфного локуса rs1554286 гена *IL10* проведено методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с использованием CFX 96™ Real-Time Cyclер (BioRad, США). В общей выборке больных псориазом обнаружена ассоциация аллеля T (OR = 0,72; 95 % CI 0,54–0,96) rs1554286 гена *IL10* с пониженным риском развития заболевания. Установлено также, что аллель T rs1554286 гена *IL10* (OR = 0,54; 95 % CI 0,30–0,97) маркирует пониженный риск развития заболевания у больных с тяжелым течением псориаза. Кроме того, носительство аллеля T и гетерозиготного генотипа C/T rs1554286 гена *IL10* понижает риск развития заболевания у больных псориазом I типа (OR = 0,69; 95 % CI 0,51–0,95; OR = 0,63; 95 % CI 0,43–0,93 соответственно). В результате проведенного исследования идентифицирован полиморфный локус rs1554286 гена *IL10* как маркер пониженного риска развития псориаза у русских Волго-Уральского региона.

Ключевые слова: псориаз, *IL10*, аллельный полиморфизм, генетическая предрасположенность, гены цитокинов

✉ Для корреспонденции: Эльвира Сафуановна Галимова
450054, Россия, Уфа, проспект Октября, д. 71; elya-4@yandex.ru
Статья поступила: 13.09.2015 Статья принята к печати: 22.10.2015

THE IMPACT OF *IL10* GENE POLYMORPHISM ON MANIFESTATIONS AND SEVERITY OF PSORIASIS

Galimova ES^{1,2} ✉, Khusnutdinova EK¹

¹ Institute of Biochemistry and Genetis, Ufa Scientific Centre, Russian Academy of Sciences, Ufa

² Univerity of Tartu, Tartu, Estonia

The objective of this study is to analyze the associations of rs1554286 (+1547 C/T) polymorphism in *IL10* gene and the risk of psoriasis development. DNA samples were collected from 273 patients with psoriasis and 298 healthy controls. Genotyping of rs1554286 polymorphic locus in *IL10* gene was performed by real-time polymerase chain reaction using the CFX 96™ Real-Time Cyclер (BioRad, USA). In the total sample of patients with psoriasis the association of rs1554286 T allele (OR = 0.72; 95 % CI 0.54–0.96) of *IL10* gene and a lower risk of disease development was found. It was established that rs1554286 T allele of *IL10* gene (OR = 0.54; 95% CI 0.30–0.97) marks the lower risk of the disease development in patients with severe psoriasis. Besides the carriage of T allele and the heterozygous C/T rs1554286 genotype of *IL10* gene reduces the risk of disease development in patients with type I psoriasis (OR = 0.69; 95 % CI 0.51–0.95; OR = 0.63; 95 % CI 0.43–0.93 respectively). The study identified the rs1554286 polymorphic locus in *IL10* gene as a marker of a lower risk of psoriasis development in the Russian population of Volgo-Ural region.

Keywords: psoriasis, *IL10*, allelic polymorphism, genetic predisposition, cytokine genes

✉ Correspondence should be addressed: Elvira Galimova
71, Lenina av., Ufa, Russia, 450054; elya-4@yandex.ru
Received: 13.09.2015 Accepted: 22.10.2015

Псориаз является хроническим дерматозом мультифакторной природы с доминирующим значением в его развитии генетических факторов [1]. Распространенность псориаза достаточно велика — в среднем 3 % всех заболеваний кожи и подкожной клетчатки, поэтому в настоящее время уделяется особое внимание наблюдению и лечению больных с данной патологией. Важную роль в патогенезе заболевания играют иммунные нарушения. Иммунная система кожи включает клеточные элементы, локализующиеся в эпидермисе и дерме, а также выделяемые ими гуморальные факторы (цитокины, ростовые факторы, гормоны). Большинство современных концепций патогенеза псориаза сфокусированы на повышении секреции провоспалительных цитокинов иммунокомпетентными клетками. Многие процессы, необходимые для поддержания целостности кожи, такие как антимикробная

и противовирусная защита, заживление ран и противоопухолевый эффект, регулируются цитокинами [2]. В здоровой коже и слизистых оболочках наблюдается сбалансированное содержание про- и противовоспалительных цитокинов, что обеспечивает адекватный иммунный ответ на антигенную стимуляцию. Многочисленные исследования демонстрируют, что члены семейства интерлейкин-10 IL-10 (IL-10, IL-19, IL-20, IL-22, IL-24, IL-26) цитокинов являются важными регуляторами некоторых из этих процессов [2]. Взаимодействие различных типов иммунокомпетентных клеток, опосредованное цитокиновым каскадом Th-1, Th-17 и Th-22 типов, приводит к формированию характерного псориазического фенотипа.

В ряде исследований показана роль генетических полиморфизмов и мутаций цитокинов и цитокиновых рецепторов, а также компонентов их сигнальных путей в патогенезе

псориаза [3–7]. При анализе полиморфных вариантов гена *IL10* (–1082 A/G, –819 C/T, –592 C/A) установлена ассоциация гаплотипа ACC с повышенной секрецией IL–10, тогда как гаплотипа ATA — с пониженной [3]. K. Kingo и соавт. идентифицировали, что аллель G rs2981572 гена *IL20* ($p < 0,05$) является маркером повышенного риска развития псориаза в эстонской популяции [4]. Кроме того, наблюдается повышенная частота гаплотипа HT3 GAA (OR = 2,34, 95 % CI 1,34–4,07, $p < 0,01$) у больных бляшечным псориазом по сравнению с контрольной группой. S. Koks и соавт. обнаружили, что пациенты с бляшечным псориазом имели более высокую частоту гаплотипа HT3 CACCGGAA генов *IL19* и *IL20* по сравнению с контрольной группой. Таким образом, данный гаплотип маркирует повышенный риск развития заболевания в эстонской популяции (OR = 2,5, 95 % CI 1,37–4,70, $p < 0,01$) [5], тогда как гаплотип САААС генов *IL20* и *IL24* показал протективный эффект (OR = 0,15, $p < 0,05$) [6]. Также гаплотип HT3 CACCGGAA был ассоциирован с ранним (OR = 2,2, 95 % CI 1,31–4,21, $p < 0,02$) и поздним (OR = 2,4, 95 % CI 1,12–5,40, $p < 0,02$) началом заболевания, семейной (OR = 2,4, 95 % CI 1,19–4,90, $p < 0,02$) и спорадической (OR = 2,8, 95 % CI 1,47–5,60, $p < 0,01$) формами псориаза [5]. Э. Галимова и соавт. установили, что аллель С и гаплотип СС rs30461 гена *IL29* маркирует пониженный риск развития псориаза у русских [7].

При молекулярно-генетических исследованиях любого многофакторного признака принципиально важным является учет этнической принадлежности обследованных лиц. Генетическая структура этноса включает сумму частот самых разных генов, а частота того или иного генотипа является результатом отбора по какому-либо признаку, зависящему от социально-демографических, климатических и прочих факторов. Изменения в генах, кодирующих интерлейкины, имеют большое значение для активации иммунокомпетентных клеток и, следовательно, развития патологических изменений в эпидермисе. Идентификация специфических генов, вовлеченных в патогенез псориаза, будет способствовать формированию фундаментальных представлений о генетических, иммунных и патогенетических аспектах псориаза. Как следствие, понимание генетических механизмов развития заболевания имеет существенное значение для определения подходов к профилактике псориаза в семьях высокого риска и для разработки оптимальных и эффективных методов терапии. Целью настоящего исследования стало изучение ассоциаций полиморфного варианта rs1554286 (+1547 C/T) гена *IL10* с риском развития псориаза у русских Волго-Уральского региона.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Использованы образцы ДНК 273 больных псориазом, состоящих на учете и находящихся на стационарном лечении в Республиканском кожно-венерологическом диспансере г. Уфы Республики Башкортостан (табл. 1). Выборку больных составили неродственные между собой пациенты в возрасте от 7 до 93 лет русской этнической принадлежности. Клиническое обследование включало сбор жалоб и анамнеза, физикальные, лабораторные и инструментальные методы. В диагностике псориазического артрита использовали критерии CASPAR (Классификация критериев псориазического артрита — Classification criteria for Psoriatic Arthritis), рентгенографическое исследование суставов и позвоночника, а также анализ крови для выявления ревматоидного фактора и исключения ревматоидного артрита. Контрольная группа была сформирована из 298 здоровых неродственных лиц, соответствующих группе больных по возрасту, полу и этнической принадлежности. Взятие крови проводили на станциях переливания крови у здоровых доноров, отрицавших наличие псориаза и других аутоиммунных заболеваний у себя и родственников.

ДНК выделяли из лимфоцитов периферической крови методом фенольно-хлороформной экстракции [8]. Генотипирование выборки больных псориазом и здоровых доноров по полиморфному локусу rs1554286 гена *IL10* осуществляли методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ) с использованием CFX 96™ Real-Time Cycler (BioRad, США). ПЦР синтеза ДНК провели в 10 мкл общего объема смеси, содержащей 2 мкл универсального буфера (670 mM Tris-HCl (pH 8,8); 0,1 % Tween-20, 2 mM dNTPs, 10 mM праймеров, 5 mM зондов), 0,2 мкл Taq-полимеразы и 30 нг геномной ДНК. Использовали следующие праймеры: FJ, 5'–TGTCGCCAGAATGCAAGAA–3'; RJ, 5'–CCCAGGTCCAGATGAAG–3'; FAM–tgctccccgcgtggc–BHQ–1; VIC–tgctccccgcgtggc–BHQ–2. После ПЦР-РВ полиморфного локуса rs1554286 (+1547 C/T) гена *IL10* провели анализ кривых флуоресценции по отдельным лункам в окне «Расчет» раздела «Анализ данных» и анализ распределения генотипов в окне «Аллельная дискриминация» согласно протоколу программы BioRad CFX Manager v 1.6 для BioRad CFX. О наличии того или иного аллеля полиморфного локуса судили по росту флуоресценции соответствующих красителей FAM и VIC. Соответствие наблюдаемого распределения частот генотипов теоретически ожидаемому равновесному распределению по закону Харди–Вайнберга оценивали с помощью точного критерия Фишера [9] в программе FINNETI. Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета прикладных программ PLINK, FINNETI и MS Excel 2013 (Microsoft). При сравнении частот аллелей и генотипов в группах больных и здоровых лиц применяли критерий χ^2 , точный критерий Фишера и критерий χ^2 с поправкой Йетса для таблиц сопряженности 2x2. Силу ассоциаций генотипических характеристик с риском развития псориаза оценивали по значениям показателя отношения шансов (odds ratio, OR).

Таблица 1. Демографические и клинические характеристики больных псориазом

Характеристики	Количество больных (n = 273)
Распределение по полу:	
мужчины	171
женщины	102
Возраст начала заболевания:	
<40 лет (псориаз I типа)	226
>40 лет (псориаз II типа)	47
Псориаз в семейном анамнезе	58
Форма заболевания	
легкая	214
тяжелая	59

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В ходе исследования был проведен анализ ассоциаций полиморфного варианта rs1554286 (+1547 C/T) гена *IL10* семейства цитокинов интерлейкина-10 с риском развития псориаза у русских Волго-Уральского региона. Сравнение распределения частот аллелей и генотипов однонуклеотидного полиморфизма (SNP, single nucleotide polymorphism) rs1554286 гена *IL10* между группой больных псориазом и контрольной группой в целом, а также с учетом степени тяжести псориаза (легкая и тяжелая) и времени манифестации болезни (I тип — до 40 лет, II тип — после 40 лет) показало статистически значимые различия ($p < 0,05$) (табл. 2). В группе больных псориазом обнаружена ассоциация аллеля Т (OR = 0,72, 95 % CI 0,54–0,96) rs1554286 гена *IL10* с пониженным риском развития заболевания. Установлено также, что аллель Т rs1554286 гена *IL10* (OR = 0,54; 95 % CI 0,30–0,97) маркирует пониженный риск

Таблица 2. Распределение частот аллелей и генотипов полиморфного локуса rs1554286 гена *IL10* у больных псориазом и здоровых доноров в целом и с учетом тяжести течения заболевания

Аллели и генотипы полиморфного локуса rs1554286 гена <i>IL10</i>	Частота у больных псориазом, p (%)	Частота у здоровых доноров, p (%)	X ² (p-value)	OR (95 % CI)
В целом				
CC	66,79 (177)	57,43 (170)		1
CT	29,81 (79)	37,16 (110)	4,16 (<0,05)	0,69 (0,48–0,98)
TT	3,39 (9)	5,40 (16)	2,10 (>0,05)	0,54 (0,23–1,25)
T	18,30 (97)	23,98 (142)	4,79 (<0,05)	0,72 (0,54–0,96)
Легкая форма				
CC	65,88 (141)	57,43 (170)		1
CT	29,90 (64)	37,16 (110)	3,35 (>0,05)	0,70 (0,47–1,02)
TT	4,20 (9)	5,40 (16)	0,82 (>0,1)	0,67 (0,29–1,58)
T	19,15 (82)	23,98 (142)	2,80 (>0,05)	0,77 (0,56–1,04)
Тяжелая форма				
CC	70,58 (36)	57,43 (170)		1
CT	29,41 (15)	37,16 (110)	–	0,06 (0,03–0,12)
TT	0 (0)	5,40 (16)	3,34 (>0,05)	0,14 (0,008–2,41)
T	14,70 (15)	23,98 (142)	4,34 (<0,05)	0,54 (0,30–0,97)
Тип I (<40 лет)				
CC	67,90 (146)	57,43 (170)		1
CT	27,90 (60)	37,16 (110)	5,39 (<0,05)	0,63 (0,43–0,93)
TT	4,18 (9)	5,40 (16)	0,97 (>0,1)	0,65 (0,28–1,52)
T	18,13 (78)	23,98 (142)	5,16 (<0,05)	0,69 (0,51–0,95)
Тип II (>40 лет)				
CC	59,52 (25)	57,43 (170)		1
CT	40,47 (17)	37,16 (110)	0,02 (>0,1)	1,05 (0,54–2,03)
TT	0 (0)	5,40 (16)	2,33 (>0,1)	0,20 (0,01–3,48)
T	20,23 (17)	23,98 (142)	0,59 (>0,1)	0,80 (0,45–1,40)

Примечание: p — частота генотипа или аллеля; X² (p-value) — оценка достоверности различий по распределению частот генотипов между двумя группами; OR — отношение шансов; 95 % CI — доверительный интервал (выделены статистически значимые различия).

развития заболевания у больных с тяжелым течением псориаза. Кроме того, носительство аллеля T и гетерозиготного генотипа C/T rs1554286 гена *IL10* понижает риск развития заболевания у больных псориазом I типа (OR = 0,69; 95 % CI 0,51–0,95; OR = 0,63; 95 % CI 0,43–0,93 соответственно). Таким образом, в результате проведенного исследования идентифицирован полиморфный локус rs1554286 гена *IL10* как маркер пониженного риска развития псориаза у русских Волго-Уральского региона.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Настоящим исследованием установлено, что полиморфный локус rs1554286 гена *IL10* показал протективный эффект при тяжелом течении и ранней манифестации псориаза у русских Волго-Уральского региона. Изученный полиморфный вариант rs1554286 гена *IL10* представляет собой изменение на границе экзона и интрона, которое, возможно, приводит к изменению процесса сплайсинга. Данный вид мутаций часто нарушает процессинг первичного РНК-транскрипта, в результате чего происходят либо неправильное вырезание соответствующей интронной области и трансляция бессмысленного удлиненного белка, не защищенного от протеолитического действия внутриклеточных ферментов, либо вырезание экзонов и образование делетированного белка.

IL-10 состоит из 160 а. о. Ген *IL10* картирован на хромосоме 1 (участок 1q31–32), содержит 5 экзонов. Нет литературных данных об ассоциациях полиморфного локуса rs1554286 гена *IL10* с псориазом в других популяциях мира, таким образом, это первые данные, демонстрирующие роль этого полиморфизма в патогенезе псориаза. Исследование и понимание роли *IL10* в

патогенезе псориаза имеет практическое значение для новой иммунотерапии данного заболевания. *IL-10* подавляет функциональную активность макрофагов, ингибирует продукцию моноцитами и макрофагами провоспалительных цитокинов и хемокинов, включая TNF- α , *IL-1*, *IL-6*, *IL-8*, *IL-12*. *IL10* повышает синтез *IL-1Ra*, который, ингибируя антигенспецифическую активацию, пролиферацию и продукцию цитокинов Т-лимфоцитами, снижает антигенпрезентирующую способность моноцитов, связанную с регулирующими молекулами HLA II класса и экспрессией молекулы B7 на их поверхности. Вместе с тем *IL-10* определяет переход Th0 в Th2, тем самым стимулируя пролиферацию В-лимфоцитов и секрецию иммуноглобулинов. Предполагается, что *IL-10* проявляет свою антипсориазическую активность путем воздействия на различные клеточные популяции, включая Т-клетки и антигенпрезентирующие клетки (APCs).

Учитывая биологическую роль этого цитокина, можно предположить его возможное влияние на предрасположенность к аутоиммунным и воспалительным заболеваниям. Многочисленные исследования демонстрируют роль полиморфного локуса rs1554286 гена *IL10* в патогенезе иммуновоспалительных, инфекционных и онкологических заболеваний, таких как ревматоидный артрит, системная красная волчанка, болезнь Бехчета, гемофильная инфекция, доброкачественная гиперплазия предстательной железы [10–18]. В корейской популяции была изучена роль цитокинов *IL10*, *IL10RA* и *IL10RB* в патогенезе доброкачественной гиперплазии предстательной железы [10]. Показана статистически значимая (p < 0,05) ассоциация полиморфного варианта rs1554286 гена *IL10* с объемом предстательной железы: аллель C, кодоминантная и доминантная модели наследования rs1554286 гена *IL10* ассоциировали с показателями объема простаты. При изучении роли поли-

морфных вариантов генов *Mal/TIRAP* и *IL10* в патогенезе заболеваний, вызванных гемофильной палочкой серотипа b, у ранее вакцинированных детей была обнаружена ассоциация rs1554286 *IL10* с эпиглоттитом T (OR = 5,8; 95 % CI 2,4–14,2), тогда как среди больных менингитом и другими инфекциями, вызванными гемофильной палочкой, эта ассоциация не наблюдалась [11]. Индийские ученые S. Aggarwal и соавт. исследовали ассоциацию 51 SNPs противовоспалительных цитокинов и их рецепторов с предрасположенностью к проказе в популяции Северной Индии с последующей репликацией ассоциированных SNPs в географически близкой популяции Восточной Индии. Статистически значимая ($p < 0,05$) ассоциация с проказой была выявлена для 8 полиморфных локусов (rs1800871, rs1800872 и rs1554286 *IL10*; rs3171425 и rs7281762 *IL10RB*; rs2228048, rs744751 *TGFBR2* и rs1800797 *IL6*). В дальнейшем эта ассоциация была реплицирована и подтверждена для 4 полиморфных вариантов (rs1554286 *IL10*, rs7281762 *IL10RB*, rs2228048 *TGFBR2* и rs1800797 *IL6*). Таким образом, было показано, что полиморфный вариант rs1554286 гена *IL10* маркирует повышенный риск развития проказы в обеих изученных популяциях Северной и Восточной Индии (OR = 1,66 и 1,55; 95 % CI 1,30–2,14 и 1,24–1,95 соответственно) [12].

Японские ученые N. Mizuki и соавт. при проведении полногеномного исследования ассоциаций (Genome-Wide Association Studies — GWAS) идентифицировали гены предрасположенности к болезни Бехчета *IL23R*, *IL12RB2* и *IL10*. Ими была обнаружена ассоциация полиморфного варианта rs1554286 гена *IL10* с этим заболеванием в японской популяции ($p < 0,001$) [13].

Установлено, что полиморфизмы *IL10-592* и *IL10-1082* ассоциированы с системным ювенильным идиопатическим артритом [14]. Группой английских ученых было проведено исследование полиморфизмов промоторной области гена *IL10* у 500 пациентов с раком молочной железы и 500 здоровых женщин из Германии. Показано, что гомозиготы по гаплотипу ATA G(-1082)/A/C(-819)T/C(-592)A встречаются почти в 2 раза чаще, чем в контрольной группе (7,3 и 4,2 % соответствен-

но) [15]. При сравнении частот аллелей полиморфизма *IL10 C-592A* у 264 пациентов с раком толстой кишки и 408 здоровых жителей северо-восточной Шотландии было показано, что у носителей аллеля A в 2 раза снижен риск заболевания при постоянном приеме аспирина, чего не наблюдается у обладателей двух аллелей C [16]. Исследователи G. Xie и соавт. изучили концентрацию белка IL-10 в сыворотке крови больных с ишемическим инсультом (ИИ) и роль полиморфного варианта rs1554286 *IL10* в патогенезе ИИ в китайской популяции ($p < 0,05$) [17]. Было показано, что повышенный уровень белка IL-10 в сыворотке крови был статистически значимо ассоциирован с риском развития ИИ (OR = 0,50; 95 % CI 0,31–0,81). При рецессивной модели наследования (TT versus CC+CT) отмечен повышенный риск развития ИИ (OR = 1,54; $p = 0,034$). По результатам исследования A. Malarstig и соавт. больным с острым коронарным синдромом (ОКС) в Швеции установлено, что концентрация белка IL-10 в плазме крови была значительно выше в группе больных ОКС, чем у здоровых лиц [18]. При сравнении частот аллелей полиморфного локуса 1170 C>T гена *IL10* между больными (ОКС) и контрольной группой не были выявлены статистически значимые различия.

ВЫВОДЫ

Полиморфный вариант rs1554286 гена *IL10* играет в целом протективную роль в патогенезе псориаза. Учитывая значимость IL-10 в функционировании иммунной системы, можно предположить, что дальнейшие молекулярно-генетические и функциональные исследования полиморфных вариантов гена *IL10* позволят раскрыть роль этого гена в развитии псориаза.

Исследование выполнено при поддержке грантов Российскойского фонда фундаментальных исследований № 13-04-01489 А и № 14-04-97026.

Литература

- Krueger G, Bowcock A. Psoriasis pathophysiology: current concepts of pathogenesis. *Ann Rheum Dis.* 2005; 64: 30–6.
- Sa SM, Valdez PA, Wu J, Jung K, Zhong F, Hall L, et al. The effects of IL-20 subfamily cytokines on reconstituted human epidermis suggest potential roles in cutaneous innate defense and pathogenic adaptive immunity in psoriasis. *J Immunol.* 2007; 178: 2229–40.
- Kingo K, Koks S, Silm H, Vasar E. IL-10 promoter polymorphisms influence disease severity and course in psoriasis. *Genes Immun.* 2003; 4 (6): 455–7.
- Kingo K, Koks S, Nikopiensu T, Silm H, Vasar E. Polymorphisms in the interleukin-10 gene: relationships to plaque-type psoriasis. *Genes Immun.* 2004; 5 (2): 117–21.
- Koks S, Kingo K, Ratsep R, Karelson M, Silm H, Vasar E. Combined haplotype analysis of the interleukin-19 and -20 genes: relationship to plaque-type psoriasis. *Genes Immun.* 2004; 5: 662–7.
- Koks S, Kingo K, Vabrit K, Ratsep R, Karelson M, Silm H, et al. Possible relations between the polymorphisms of the cytokines IL-19, IL-20 and IL-24 and plaque-type psoriasis. *Genes Immun.* 2005; 6 (5): 407–15.
- Galimova E, Akhmetova V, Latipov B, Kingo K, Ratsep R, Traks T, et al. Analysis of genetic variants of class II cytokine and their receptor genes in psoriasis patients of two ethnic groups from the Volga-Ural region of Russia. *J Dermatol Sci.* 2012; 68 (1): 9–18.
- Mathew CC. The isolation of high molecular weight eucariotic DNA. *Methods Mol Biol.* 1984; 2: 31–4.
- Guo SW, Thompson EA. Performing the exact test of Hardy-Weinberg proportions for multiple alleles. *Biometrics.* 1992; 48: 361–72.
- Yoo KH, Kim SK, Chung JH, Chang SG. Association of IL10, IL10RA, and IL10RB polymorphisms with benign prostate hyperplasia in Korean population. *J Korean Med Sci.* 2011; 26 (5): 659–64.
- Ladhani SN, Davila S, Hibberd ML, Heath PT, Ramsay ME, Slack MP, et al. Association between single-nucleotide polymorphisms in *Mal/TIRAP* and interleukin-10 genes and susceptibility to invasive haemophilus influenzae serotype b infection in immunized children. *Clin Infect Dis.* 2010; 51 (7): 761–7.
- Aggarwal S, Ali S, Chopra R, Srivastava A, Kalaiarasan P, Malhotra D, et al. Genetic variations and interactions in anti-inflammatory cytokine pathway genes in the outcome of leprosy: a study conducted on a MassARRAY platform. *J Infect Dis.* 2011; 204 (8): 126–73.
- Mizuki N, Meguro A, Ota M, Ohno S, Shiota T, Kawagoe T, et al. Genome-wide association studies identify IL23R-IL12RB2 and IL10 as Behcet's disease susceptibility loci. *Nat Genet.* 2010; 42(8): 703–6.
- Fife MS, Gutierrez A, Ogilvie EM, Stock CJ, Samuel JM, Thomson W, et al. Novel IL10 gene family associations with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2006; 8 (5): r148.
- Langsenlehner U, Krippel P, Renner W, Yazdani-Biuki B, Eder T, Koppel H, et al. Interleukin-10 promoter polymorphism is associated with decreased breast cancer risk. *Breast Cancer Res Treat.* 2005; 90 (2): 113–5.
- Macarthur M, Sharp L, Hold GL, Little J, El-Omar EM. The role of cytokine gene polymorphisms in colorectal cancer and their interaction with aspirin use in the northeast of Scotland. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005; 14 (7): 1613–8.
- Xie G, Myint PK, Zaman MJ, Li Y, Zhao L, Shi P, et al. Relationship of serum interleukin-10 and its genetic variations with ischemic stroke in a Chinese general population. *PLoS One.* 2013; 8 (9): e74126.
- Malarstig A, Eriksson P, Hamsten A, Lindahl B, Wallentin L, Siegbahn A. Raised interleukin-10 is an indicator of poor outcome and enhanced systemic inflammation in patients with acute coronary syndrome. *Heart.* 2008; 94 (6): 724–9.

References

1. Krueger G, Bowcock A. Psoriasis pathophysiology: current concepts of pathogenesis. *Ann Rheum Dis*. 2005; 64: 30–6.
2. Sa SM, Valdez PA, Wu J, Jung K, Zhong F, Hall L, et al. The effects of IL-20 subfamily cytokines on reconstituted human epidermis suggest potential roles in cutaneous innate defense and pathogenic adaptive immunity in psoriasis. *J Immunol*. 2007; 178: 2229–40.
3. Kingo K, Koks S, Silm H, Vasar E. IL-10 promoter polymorphisms influence disease severity and course in psoriasis. *Genes Immun*. 2003; 4 (6): 455–7.
4. Kingo K, Koks S, Nikopensius T, Silm H, Vasar E. Polymorphisms in the interleukin-20 gene: relationships to plaque-type psoriasis. *Genes Immun*. 2004; 5 (2): 117–21.
5. Koks S, Kingo K, Ratsep R, Karelson M, Silm H, Vasar E. Combined haplotype analysis of the interleukin-19 and -20 genes: relationship to plaque-type psoriasis. *Genes Immun*. 2004; 5: 662–7.
6. Koks S, Kingo K, Vabrit K, Ratsep R, Karelson M, Silm H, et al. Possible relations between the polymorphisms of the cytokines IL-19, IL-20 and IL-24 and plaque-type psoriasis. *Genes Immun*. 2005; 6 (5): 407–15.
7. Galimova E, Akhmetova V, Latipov B, Kingo K, Ratsep R, Traks T, et al. Analysis of genetic variants of class II cytokine and their receptor genes in psoriasis patients of two ethnic groups from the Volga-Ural region of Russia. *J Dermatol Sci*. 2012; 68 (1): 9–18.
8. Mathew CC. The isolation of high molecular weight eucariotic DNA. *Methods Mol Biol*. 1984; 2: 31–4.
9. Guo SW, Thompson EA. Performing the exact test of Hardy-Weinberg proportions for multiple alleles. *Biometrics*. 1992; 48: 361–72.
10. Yoo KH, Kim SK, Chung JH, Chang SG. Association of IL10, IL10RA, and IL10RB polymorphisms with benign prostate hyperplasia in Korean population. *J Korean Med Sci*. 2011; 26 (5): 659–64.
11. Ladhani SN, Davila S, Hibberd ML, Heath PT, Ramsay ME, Slack MP, et al. Association between single-nucleotide polymorphisms in Mal/TIRAP and interleukin-10 genes and susceptibility to invasive haemophilus influenzae serotype b infection in immunized children. *Clin Infect Dis*. 2010; 51 (7): 761–7.
12. Aggarwal S, Ali S, Chopra R, Srivastava A, Kalaiarasan P, Malhotra D, et al. Genetic variations and interactions in anti-inflammatory cytokine pathway genes in the outcome of leprosy: a study conducted on a MassARRAY platform. *J Infect Dis*. 2011; 204 (8): 1264–73.
13. Mizuki N, Meguro A, Ota M, Ohno S, Shiota T, Kawagoe T, et al. Genome-wide association studies identify IL23R-IL12RB2 and IL10 as Behcet's disease susceptibility loci. *Nat Genet*. 2010; 42(8):703–6.
14. Fife MS, Gutierrez A, Ogilvie EM, Stock CJ, Samuel JM, Thomson W, et al. Novel IL10 gene family associations with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2006; 8 (5): r148.
15. Langsenlehner U, Krippel P, Renner W, Yazdani-Biuki B, Eder T, Koppel H, et al. Interleukin-10 promoter polymorphism is associated with decreased breast cancer risk. *Breast Cancer Res Treat*. 2005; 90 (2): 113–5.
16. Macarthur M, Sharp L, Hold GL, Little J, El-Omar EM. The role of cytokine gene polymorphisms in colorectal cancer and their interaction with aspirin use in the northeast of Scotland. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005; 14 (7): 1613–8.
17. Xie G, Myint PK, Zaman MJ, Li Y, Zhao L, Shi P, et al. Relationship of serum interleukin-10 and its genetic variations with ischemic stroke in a Chinese general population. *PloS One*. 2013; 8 (9): e74126.
18. Malarstig A, Eriksson P, Hamsten A, Lindahl B, Wallentin L, Siegbahn A. Raised interleukin-10 is an indicator of poor outcome and enhanced systemic inflammation in patients with acute coronary syndrome. *Heart*. 2008; 94 (6): 724–9.