

项目名称：银屑病转化医学研究-从基因到临床

申报奖项类别：科学技术奖

主要完成单位（含排序）：安徽医科大学第一附属医院，上海市生物医药技术研究院（原国家人类基因组南方研究中心），复旦大学附属华山医院，深圳华大生命科学研究院

主要完成人（含排序）：汤华阳、黄薇、颜克香、范星、徐金华、张学军、王红艳、程晖、盛宇俊、金鑫、高金平、尹先勇、左先波、王海丰、张涛

项目简介（须与《申报推荐书》“项目简介”一致）：

银屑病是一种慢性、复发性、炎症性和系统性疾病，发病机制不明。本项目历时 20 余年开展银屑病转化医学研究，从基因到临床，先后完成遗传流行病学和疾病基因组学研究，发现中国人银屑病诱因、易感基因和遗传易感性机制。开展首个中国境内全基因组关联分析并创新性运用外显子组测序技术，建立 3 万例样本 170 万个变异位点基因组数据库，在 12 条银屑病发病机制相关通路中发现 45 个易感基因，分别占全球发现的银屑病通路和易感基因的 52.1%和 52.3%。阐明了适应性免疫机制遗传易感性及固有免疫机制皮肤屏障破坏、角质形成细胞过度增殖等银屑病关键性科学问题。原创性成果得到国内外学术界认可，是国际银屑病转化医学研究不可缺少的组成部分。

1，发现中国人群银屑病易感基因 IL-15 和 IL-12B，以及银屑病易感基因 IL-23R 外显子错义变异，首次阐明 IL-15、以及证实 IL-12B 和 IL-23R 在银屑病适应性免疫机制 IL-23/IL-17 轴的关键作用，为药物靶点提供遗传学证据和理论依据，推动 IL-12、IL-17 和 IL-23

单抗等生物制剂研发和临床应用。现在，银屑病从难以治愈达到临床可治愈。

2, 发现银屑病表皮角质形成细胞异常增殖机制易感基因 LCE 及功能性编码变异;首次阐明皮肤屏障功能在银屑病固有免疫机制中起关键作用。

3, 分别在 NF- κ B 信号通路和干扰素通路中发现 NFKB1、NFKBIA、TNIP1 和 IFIH1 等 19 个中国人群银屑病易感基因,证实固有免疫机制在银屑病发病机制中的重要作用;首次阐明易感基因 LNPEP 是高血压和糖尿病作为银屑病共病的遗传学证据。

4, 首次阐明中国人群和欧美人群等不同种族人群存在银屑病遗传异质性,发现 ERAP1 等 10 个中国人群银屑病易感基因及 ERAP1 编码变异,证实适应性免疫抗原呈递通路在银屑病发病机制中的作用。

5, 首次全面绘制出中国人群 HLA 等位基因、单倍型、氨基酸序列的多态性图谱;发现 5 个新的银屑病 HLA 易感等位基因,阐明 HLA-Cw6 为中国人银屑病主效易感基因,证实抗原提呈通路参与银屑病获得性免疫发病机制。

6, 阐明银屑病多基因遗传模式和中国人群儿童银屑病遗传学特征,首次从遗传学角度阐明吸烟饮酒等环境因素与银屑病相关性。

7, 发现 HLA-Cw6 基因型吸烟者银屑病风险增加 11~20 倍;阐明甲氨蝶呤在治疗寻常型银屑病时的主要药物副作用与体重指数、吸烟等不良生活事件相关,为疾病风险预测和临床治疗提供指导性意见。

本项目发表中英文科学论文 82 篇,其中 Nature Genetics(IF:38) 4 篇。15 篇代表性论文 Google 学术他引 2064 次,SCI 他引 1094 次,The New England Journal of Medicine、The Lancet、Nature、Science、Cell 等 IF 30 以上 SCI 期刊他引 29 次。代表性论文中 1 篇入选 2009 中国百篇最具影响国际学术论文,1 篇入选 2010“中国十大科学进展”,3 篇分别作为 2010 年和 2011 年《中国医学科技发展报告》和 2011

年中国《科学发展报告》专题介绍，改写《Rook's Textbook of Dermatology》等6本国际权威教科书和26本英文专著；被Nature China、Nature Genetics-Editorial等正面点评16次。

代表性论文（专著）列表：（至少包含论文名称、刊名、年卷页码和作者）

1. Zhang XJ, He PP, Wang ZX, Zhang J, Li YB, Wang HY, Wei SC, Chen SY, Xu SJ, Jin L, Yang S, Huang W. Evidence for a major psoriasis susceptibility locus at 6p21(PSORS1) and a novel candidate region at 4q31 by genome-wide scan in Chinese hans. *J Invest Dermatol.* 2002 Dec;119(6):1361-6
2. Zhang XJ, Yan KL, Wang ZM, Yang S, Zhang GL, Fan X, Xiao FL, Gao M, Cui Y, Wang PG, Sun LD, Zhang KY, Wang B, Wang DZ, Xu SJ, Huang W, Liu JJ. Polymorphisms in interleukin-15 gene on chromosome 4q31.2 are associated with psoriasis vulgaris in Chinese population. *J Invest Dermatol.* 2007;127(11):2544-51
3. Zhang XJ, Huang W, Yang S, Sun LD, Zhang FY, Zhu QX, Zhang FR, Zhang C, Du WH, Pu XM, Li H, Xiao FL, Wang ZX, Cui Y, Hao F, Zheng J, Yang XQ, Cheng H, He CD, Liu XM, Xu LM, Zheng HF, Zhang SM, Zhang JZ, Wang HY, Cheng YL, Ji BH, Fang QY, Li YZ, Zhou FS, Han JW, Quan C, Chen B, Liu JL, Lin D, Fan L, Zhang AP, Liu SX, Yang CJ, Wang PG, Zhou WM, Lin GS, Wu WD, Fan X, Gao M, Yang BQ, Lu WS, Zhang Z, Zhu KJ, Shen SK, Li M, Zhang XY, Cao TT, Ren W, Zhang X, He J, Tang XF, Lu S, Yang JQ, Zhang L, Wang DN, Yuan F, Yin XY, Huang HJ, Wang HF, Lin XY, Liu JJ. Psoriasis genome-wide association study identifies susceptibility variants within LCE gene cluster at 1q21. *Nat Genet.* 2009;41(2):205-10

4. Tang H, Jin X, Li Y, Jiang H, Tang X, Yang X, Cheng H, Qiu Y, Chen G, Mei J, Zhou F, Wu R, Zuo X, Zhang Y, Zheng X, Cai Q, Yin X, Quan C, Shao H, Cui Y, Tian F, Zhao X, Liu H, Xiao F, Xu F, Han J, Shi D, Zhang A, Zhou C, Li Q, Fan X, Lin L, Tian H, Wang Z, Fu H, Wang F, Yang B, Huang S, Liang B, Xie X, Ren Y, Gu Q, Wen G, Sun Y, Wu X, Dang L, Xia M, Shan J, Li T, Yang L, Zhang X, Li Y, He C, Xu A, Wei L, Zhao X, Gao X, Xu J, Zhang F, Zhang J, Li Y, Sun L, Liu J, Chen R, Yang S, Wang J, Zhang X. A large-scale screen for coding variants predisposing to psoriasis. *Nat Genet.* 2014;46(1):45-50
5. Sheng Y, Jin X, Xu J, Gao J, Du X, Duan D, Li B, Zhao J, Zhan W, Tang H, Tang X, Li Y, Cheng H, Zuo X, Mei J, Zhou F, Liang B, Chen G, Shen C, Cui H, Zhang X, Zhang C, Wang W, Zheng X, Fan X, Wang Z, Xiao F, Cui Y, Li Y, Wang J, Yang S, Xu L, Sun L, Zhang X. Sequencing-based approach identified three new susceptibility loci for psoriasis. *Nat Commun.* 2014; 5:4331
6. Zuo X, Sun L, Yin X, Gao J, Sheng Y, Xu J, Zhang J, He C, Qiu Y, Wen G, Tian H, Zheng X, Liu S, Wang W, Li W, Cheng Y, Liu L, Chang Y, Wang Z, Li Z, Li L, Wu J, Fang L, Shen C, Zhou F, Liang B, Chen G, Li H, Cui Y, Xu A, Yang X, Hao F, Xu L, Fan X, Li Y, Wu R, Wang X, Liu X, Zheng M, Song S, Ji B, Fang H, Yu J, Sun Y, Hui Y, Zhang F, Yang R, Yang S, Zhang X. Whole-exome SNP array identifies 15 new susceptibility loci for psoriasis. *Nat Commun.* 2015; 6:6793
7. Cheng H, Li Y, Zuo XB, Tang HY, Tang XF, Gao JP, Sheng YJ, Yin XY, Zhou FS, Zhang C, Chen G, Zhu J, Pan Q, Liang B, Zheng XD, Li P, Ding YT, Cheng F, Luo J, Chang RX, Pan GB, Fan X, Wang ZX, Zhang AP, Liu JJ, Yang S, Sun LD, Zhang XJ. Identification of a missense variant in LNPEP that confers psoriasis risk. *J Invest Dermatol.*

2014;134(2):359–365

8. Sun LD, Cheng H, Wang ZX, Zhang AP, Wang PG, Xu JH, Zhu QX, Zhou HS, Ellinghaus E, Zhang FR, Pu XM, Yang XQ, Zhang JZ, Xu AE, Wu RN, Xu LM, Peng L, Helms CA, Ren YQ, Zhang C, Zhang SM, Nair RP, Wang HY, Lin GS, Stuart PE, Fan X, Chen G, Tejasvi T, Li P, Zhu J, Li ZM, Ge HM, Weichenthal M, Ye WZ, Zhang C, Shen SK, Yang BQ, Sun YY, Li SS, Lin Y, Jiang JH, Li CT, Chen RX, Cheng J, Jiang X, Zhang P, Song WM, Tang J, Zhang HQ, Sun L, Cui J, Zhang LJ, Tang B, Huang F, Qin Q, Pei XP, Zhou AM, Shao LM, Liu JL, Zhang FY, Du WD, Franke A, Bowcock AM, Elder JT, Liu JJ, Yang S, Zhang XJ. Association analyses identify six new psoriasis susceptibility loci in the Chinese population. *Nat Genet.* 2010;42(11):1005–9
9. Yin X, Low HQ, Wang L, Li Y, Ellinghaus E, Han J, Estivill X, Sun L, Zuo X, Shen C, Zhu C, Zhang A, Sanchez F, Padyukov L, Catanese JJ, Krueger GG, Duffin KC, Mucha S, Weichenthal M, Weidinger S, Lieb W, Foo JN, Li Y, Sim K, Liang H, Irwan I, Teo Y, Theng CT, Gupta R, Bowcock A, De Jager PL, Qureshi AA, de Bakker PI, Seielstad M, Liao W, Stähle M, Franke A, Zhang X, Liu J. Genome-wide meta-analysis identifies multiple novel associations and ethnic heterogeneity of psoriasis susceptibility. *Nat Commun.* 2015;6:6916
10. Fan X, Yang S, Huang W, Wang ZM, Sun LD, Liang YH, Gao M, Ren YQ, Zhang KY, Du WH, Shen YJ, Liu JJ, Zhang XJ. Fine mapping of the psoriasis susceptibility locus PSORS1 supports HLA-C as the susceptibility gene in the Han Chinese population. *PLoS Genet.* 2008;4(3): e1000038.
11. Zhou F, Cao H, Zuo X, Zhang T, Zhang X, Liu X, Xu R, Chen G, Zhang Y, Zheng X, Jin X, Gao J, Mei J, Sheng Y, Li Q, Liang B, Shen J, Shen C, Jiang H, Zhu C, Fan X, Xu F, Yue M, Yin X, Ye C, Zhang C, Liu X,

Yu L, Wu J, Chen M, Zhuang X, Tang L, Shao H, Wu L, Li J, Xu Y, Zhang Y, Zhao S, Wang Y, Li G, Xu H, Zeng L, Wang J, Bai M, Chen Y, Chen W, Kang T, Wu Y, Xu X, Zhu Z, Cui Y, Wang Z, Yang C, Wang P, Xiang L, Chen X, Zhang A, Gao X, Zhang F, Xu J, Zheng M, Zheng J, Zhang J, Yu X, Li Y, Yang S, Yang H, Wang J, Liu J, Hammarström L, Sun L, Wang J, Zhang X. Deep sequencing of the MHC region in the Chinese population contributes to studies of complex disease. *Nat Genet.* 2016;48(7):740-6.

12. Zhang X, Wang H, Te-Shao H, Yang S, Wang F. Frequent use of tobacco and alcohol in Chinese psoriasis patients. *Int J Dermatol.* 2002;41(10):659-62

13. Fan X, Xiao FL, Yang S, Liu JB, Yan KL, Liang YH, Sun LD, Du WH, Jin YT, Zhang XJ. Childhood psoriasis: a study of 277 patients from China. *J Eur Acad Dermatol.* 2007;21(6):762-5

14. Jin Y, Yang S, Zhang F, Kong Y, Xiao F, Hou Y, Fan X, Zhang X. Combined effects of HLA-Cw6 and cigarette smoking in psoriasis vulgaris: a hospital-based case-control study in China. *J Eur Acad Dermatol.* 2009;23(2):132-7.

15. Yan K, Zhang Y, Han L, Huang Q, Zhang Z, Fang X, Zheng Z, Yawalkar N, Chang Y, Zhang Q, Jin L, Qian D, Li X, Wu M, Xu Q, Zhang X, Xu J. Safety and Efficacy of Methotrexate for Chinese Adults With Psoriasis With and Without Psoriatic Arthritis. *JAMA Dermatol.* 2019;155(3):327-334.

主要知识产权证明目录:

序号	知识产权类别	知识产权具体名称	国家(地区)	授权号	授权日期	证书编号	权利人	发明人
1	发明专利	一种检测银屑病	中国	CN	2012	981299	安徽医科	张学军、

		易感基因 LCE 的 试剂盒		101353 704 B	年 6 月 27 日		大学皮肤 病研究所	杨森
--	--	-------------------	--	-----------------	---------------	--	--------------	----