

TARTU ÜLIKOOL

LOODUS- JA TÄPPISTEADUSTE VALDKOND

MOLEKULAAR- JA RAKUBIOLOOGIA INSTITUUT

GENOOMIKA INSTITUUT

EESTI GEENIVARAMU TEADUSKESKUS

FARMAKOGENEETIKA TÖÖGRUPP

Seborroilise dermatiidi ülegenoomne seoseuring

Bakalaureusetöö

12 EAP

Lisett Sigur

Juhendajad Prof. Lili Milani, PhD

Prof. Pärt Peterson, PhD

TARTU 2024

Seborroilise dermatiidi ülegenoomne seoseuring

Seborroiline dermatiit on sage põletikuline nahahaigus, mille tekkemehhanismid on siiani ebaselged. Haigus avaldub rasustel nahapiirkondadel punetava ja ketendava lööbena, mis allub ravile, kuid kipub perioodiliselt naasma. Haiguse teket soodustavate geneetiliste variatsioonide kirjeldamine aitab paremini mõista selle patogeneesi. Käesolevas bakalaureusetöös otsiti ülegenoomse seoseuringu abil seborroilise dermatiidi tekkes osalevaid geenivariante. Leiti seitse statistiliselt olulist lookust, mis sisaldavad naharakkude arengut ja immuunsüsteemi reguleerivaid geene ning viitavad Th17 rakkude osalusele haiguse tekkes. Tulemustest terviklike järelduste tegemiseks tuleb teostada täiendavaid analüüse, et kaardistada leitud lookustest põhjuslikke variante ja nende mõju organismi bioloogilistele protsessidele.

Märksõnad: seborroiline dermatiit, ülegenoomne seoseuring

CERCS: B220 geneetika, tsütogeneetika

B630 dermatoloogia, veneroloogia

B726 kliiniline bioloogia

Genome-wide association study of seborrheic dermatitis

Seborrheic dermatitis is a common inflammatory skin disease with an undefined mechanism. The disease manifests as a relapsing red and scaly rash on oily areas of the skin and generally responds well to treatment. Describing the genetic variations that contribute to the development of the disease will help to understand its pathogenesis. In this bachelor's thesis, genetic variants involved in the development of seborrheic dermatitis were examined by conducting a genome-wide association study. Seven statistically significant gene loci containing genes regulating skin cell development and the immune system were identified. In order to draw comprehensive conclusions from the results, however, additional analyses must be performed to map the causal variants of the found loci and their effect on the body's biological processes.

Keywords: seborrheic dermatitis, genome-wide association study

CERCS: B220 genetics, cytogenetics

B630 dermatology, venereology

B726 clinical biology

SISUKORD

KASUTATUD LÜHENDID	4
SISSEJUHATUS	6
1. KIRJANDUSE ÜLEVAADE.....	7
1.1. Seborroilise dermatiidi avaldumine.....	7
1.1.1. Sümptomid ja diagnoosimine	7
1.1.2. Mõju elukvaliteedile	8
1.2. Seborroilise dermatiidi patogenees.....	9
1.2.1. Nahabarjäär ja lipiidid	9
1.2.2. Nahabarjääri kahjustused.....	10
1.2.3. Naha mikrobiom.....	11
1.2.4. Immuunvastus.....	12
1.2.5. Ravimeetodid.....	13
1.3. Seborroilise dermatiidi geneetika	15
1.4. Geneetiline mitmekesisus	17
1.4.1. Geneetilised uuringud.....	17
1.4.2. Ülegenoomne seoseuuring.....	19
2. EKSPERIMENTAALOSA	21
2.1. Töö eesmärgid	21
2.2. Materjal ja meetodika	21
2.2.1. Valim	21
2.2.2. Genotüpiseerimine ja kvaliteedikontroll	22
2.2.3. Imputatsioon	23
2.2.4. Ülegenoomne seoseuuring.....	23
2.2.5. Tulemuste visualiseerimine	23
2.3. Tulemused	24
2.3.1. SD ja kaasuvad haigused	24
2.3.2. Ülegenoomne seoseuuring.....	26
2.4. Arutelu.....	30
KOKKUVÕTE	34
KIRJANDUSE LOETELU.....	36
Kasutatud kirjandus	36
Kasutatud veebileheküljed.....	49
LIHTLITSENTS.....	50

KASUTATUD LÜHENDID

2C TCR – 2C T-raku retseptor (*2C T cell receptor*)

AIDS – omandatud immuunpuudulikkuse sündroom (*acquired immunodeficiency syndrome*)

C5 – komplemendi komponent 5 (*complement component 5*)

C/EBP – CCAAT-enhanserit siduvad valgud (*CCAAT-enhancer-binding proteins*)

CHD4 – kromodomeeni helikaasi DNA-d siduv valk 4 (*chromodomain helicase DNA binding protein 4*)

CR – edukalt genotüpiseeritud markerite protsentuaalne osakaal (*call rate*)

CNV – koopiaarvu variatsioonid (*copy number variation*)

FFA – vabad rasvhapped (*free fatty acids*)

GWAS – ülegenoomne seoseuring (*genome-wide association study*)

HIV – inimese immuunpuudulikkuse viirus (*human immunodeficiency virus*)

HLA – inimese leukotsüüdi antigeen (*human leukocyte antigen*)

HWE – Hardy-Weinbergi tasakaal (*Hardy-Weinberg equilibrium*)

IFN- γ – interferoon γ (*interferon γ*)

Ig – immunoglobuliin (*immunoglobulin*)

IKBKG – tuumafaktor κ B kinaasi reguleerimise γ subühiku inhibiitor (*inhibitor of nuclear factor κ B kinase regulatory subunit γ*)

KLK – kallikreiiniga seotud peptidaas (*kallikrein related peptidase*)

IL – interleukiin (*interleukin*)

IL-17RC – interleukiin-17 retseptor C (*interleukin 17 receptor C*)

LD – aheldustasakaalutus (*linkage disequilibrium*)

LRS – pikkade ahelate sekveneerimine (*long-read sequencing*)

MAC – harvem esineva alleeli arv (*minor allele count*)

MAF – harvem esineva alleeli sagedus (*minor allele frequency*)

MAPK – mitogeen-aktiveeritud proteiinkinaas (*mitogen-activated protein kinase*)

MAST4 – mikrotobulitega seotud seriin/treoniini kinaasi perekonna liige 4 (*microtubule associated serine/threonine kinase family member 4*)

MHC – peamine koesobivuskompleks (*major histocompatibility complex*)

MPS – massiivne paralleelne sekveneerimine (*massive parallel sequencing*)

MPZL3 – müeliini nulli-taoline valk 3 (*myelin protein zero like 3*)

MRPL51 – mitokondriaalse ribosoomi valk L51 (*mitochondrial ribosomal protein L51*)

NCAPD2 – mitte-SMC kondensiini I kompleksi subühik D2 (*non-SMC condensin I complex subunit D2*)

NF- κ B – tuumafaktor κ B (*nuclear factor κ B*)

NGS – järgmise põlvkonna sekveneerimine (*next-generation sequencing*)

PIRT – mööduva retseptorpotentsiaali kationikanalite fosfoinositiidiga interakteeruv regulaator (*phosphoinositide interacting regulator of transient receptor potential channels*)

PRS – polügeenne riskiskoor (*polygenic risk score*)

RHK-10 – rahvusvahelise haiguste klassifikatsiooni 10. versioon (*international classification of diseases, ICD-10*)

SD – seborroiline dermatiit (*seborrheic dermatitis*)

SE – standardviga (*standard error*)

SNV – ühenukleotiidne variant (*single nucleotide variant*)

SRS – lühikeste lugemite sekveneerimine (*short-read sequencing*)

STK4 – seriin/treoniini kinaas 4 (*serine/threonine kinase 4*)

ZNF750 – tsinksõrme valk 750 (*zinc finger protein 750*)

TAPBPL – TAP-siduva valgu analoog (*TAP binding protein like*)

TEWL – transepidermaalne veekaotus (*transepidermal water loss*)

THRB – kilpnäärme hormooni β retseptor (*thyroid hormone receptor β*)

TNF- α – tuumori nekroosi faktor α (*tumor necrosis factor α*)

TRAF3IP2 - Act1 aktiveeriv valk (*TRAF3 interacting protein 2*)

TÜ EGV – Tartu Ülikooli Eesti geenivaramu (*Estonian Biobank*)

UBLCP1 – ubikviitiini sarnane domeen CTD fosfataasiga 1 (*ubiquitin like domain containing CTD phosphatase 1*)

USS – ebatervisliku naha märgistus (*unhealthy skin signature*)

VAMP1 – vesiikuliga seotud membraanivalk 1 (*vesicle associated membrane protein 1*)

SISSEJUHATUS

Seborroiline dermatiit (SD) on krooniline põletikuline nahahaigus, mis esineb 1–5% kogu elanikkonnast (Palamaras jt., 2012). Peamisteks haiguse sümptomiteks on rasustel nahapiirkondadel ilmnevad nahapunetus, ketendus ja sügelus, mis põhjustavad patsiendile regulaarset sotsiaalset ja füüsilist ebamugavust (Peyrí ja Lleonart, 2007).

Teiste põletikuliste nahahaigusega võrreldes on SD-le pööratud teadusuuringutes vähe tähelepanu. Seepärast ei ole siiani täpselt teada, mis haigust põhjustab ning millised bioloogilised rajad ja mehhanismid selle väljakujunemises osalevad (Dessinioti ja Katsambas, 2013). Nahapõletiku tekkimises on teadaolevalt tähtis roll nahabarjääri ja nahalipiidide muutustel, nahal leiduva *Malassezia* pärmi elutegevusel ning individuaalsel vastuvõtlikkusel, sealhulgas immuunsüsteemi häiretel (DeAngelis jt., 2005; Schwartz jt., 2013). Kuigi varasemas kirjanduses on arvatud, et geneetilisel eelsoodumusel on haiguse kujunemisel võimalik osakaal, on selle tagamaid uuritud vaid üksikutes teadustöodes.

Ülegenoomne seoseuuring (GWAS, *genome-wide association study*) võimaldab analüüsitava kohordi siseselt kindlaks teha, millised geneetilised variatsioonid esinevad uuritavat haigust põdevate inimeste seas oluliselt sagedamini või harvemini kui kontrollgrupis. Selliste variantide avastamine aitab paremini mõista haiguse tagamaid, ennustada selle tekkeriski ning võib päädida ka uute ravimikandidaatide avastamise, seeläbi ravi tõhustamisega (Uffelmann jt., 2021).

Käesolev bakalaureusetöö annab ülevaate SD levimusest, etioloogilistest teguritest ja teadaolevast geneetilisest taustast. Töö praktilises osas viidi läbi Tartu Ülikooli Eesti geenivaramu andmestikku kasutades SD-ga kaasnevate diagnooside regressioonanalüüs ja GWAS uuring. Uurimistöös kasutati rohkem kui 19 000 SD-ga diagnoositud inimese terviseandmeid ning saadud tulemusi võrreldi varasemas kirjanduses esitletud seostega.

Töö eesmärk oli tuvastada võimalikke SD tekkes osalevaid geneetilisi variatsioone ning kirjeldada SD esinemist ja sellega kaasnevaid haiguseid Eesti geenivaramu doonorite seas.

Bakalaureusetöö valmis Tartu Ülikooli molekulaar- ja rakubioloogia instituudi geenitehnoloogia õppekava raames. Eksperimentaalne analüüs viidi läbi Tartu Ülikooli genoomika instituudis Eesti geenivaramu teaduskeskusesse kuuluvas farmakogeneetika töögrupis.

1. KIRJANDUSE ÜLEVAADE

1.1. Seborroilise dermatiidi avaldumine

SD on põletikuline krooniline nahahaigus, mis esineb hinnanguliselt 1–5% kogu populatsioonist (Johnson ja Roberts, 1978; Palamaras jt., 2012; Zander jt., 2019). SD võib areneda välja igas vanuses, kuid kõige tihedamini täheldatakse seda esimesel kolmel elukuul (Foley jt., 2003), noores täiskasvanueas (de Avelar Breunig jt., 2012) ja hilisemas keskeas, kuigi eakamate patsientide vanuseline jaotus on sooti küllaltki varieeruv (Burton ja Pye, 1983; Johnson ja Roberts, 1978; Zander jt., 2019).

SD esineb sagedamini meeste seas, mis vihjab ühes löövete ilmnemisega hilises puberteedieas sellele, et haiguse tekkes võib olla oluline roll hormoonidel, täpsemalt androgeenidel (Palamaras jt., 2012; Zouboulis jt., 1994). Lisaks on haigus levinud immuunsupresseeritud patsientidel, näiteks inimese immuunpuudulikkuse viirusega (HIV, *human immunodeficiency virus*) nakatunutel. 20. sajandi lõpul läbi viidud uuringute kohaselt esineb SD lööve 30–80% HIV-positiivsetest või omandatud immuunpuudulikkuse sündroomiga (AIDS, *acquired immune deficiency syndrome*) isikutest (Eisenstat ja Wormser, 1984; Mathes ja Douglass, 1985; Rosatelli jt., 1997), kusjuures kehva tervisliku seisundiga patsientidel kaasneb tihti ka ägedam lööve. Äkilist SD ilmumist peetakse võimalikuks HIV infektsiooni indikaatoriks, seda eriti piirkondades, kus üldine SD levimus on madal (Mahé jt., 1996; Scognamiglio jt., 2013).

SD esinemist on seostatud ka kroonilise alkohoolse pankreatiidi (Barba jt., 1982), metaboolse sündroomi (Imamoglu jt., 2016) ja Downi sündroomiga (Ercis jt., 1996; Rork jt., 2020). Samuti esineb haigus sagedamini mõningate neuroloogiliste või psühhiaatriliste häiretega patsientidel, sealhulgas Parkinsoni tõve (Binder ja Jonelis, 1983; Krestin, 1927) ja depressiooni korral (Maietta jt., 1990). Haigust vallandavaid väliseid tegureid on mitmeid, näiteks on kirjeldatud löövete tekkes seost hooajaliste muutuste, stressi ja toitumisega (Brenner ja Horwitz, 1988; Peyrí ja Leonart, 2007). Tihti on põhjustajaid keeruline täpselt eristada, kuna mitu faktorit võib esineda üheaegselt – näiteks kaasnevad alkoholismi ja depressiooniga sageli tavapärasest erinevad hügieenikombed ning toitumine (Gupta ja Bluhm, 2004).

1.1.1. Sümptomid ja diagnoosimine

SD kliiniline pilt on vanusest ja etioloogilistest teguritest sõltuvalt küllaltki varieeruv. Põhiliselt iseloomustab SD-d retsidiivne lööve, millega kaasnevad nahapunetus ja rasuse ketendusega laigud või paapulid. Ketud võivad varieeruda hallist kuni kollaka toonini ning raskematel

juhtudel kujuneb lööve laiaulatuslikeks naastudeks, seejuures võib kaasneda ka sügelus (Peyrí ja Lleonart, 2007). Nahakahjustused esinevad rohkete rasunäärmete ja karvadega kaetud piirkondades. Kõige sagedamini tekib lööve peanahal ja näol (üldjuhul sümmeetriliselt), aga lisaks ka väliskõrvadel, rindkerel, abaluude vahel ja genitaalses piirkonnas (Borda ja Wikramanayake, 2015; Peyrí ja Lleonart, 2007).

SD kõige levinumat infantiilset vormi nimetatakse ka titekõõmaks ehk gneissiks, mille teket on seostatud emalt saadud androgeenide mõjuga imiku rasunäärmetele (Clark jt., 2015). SD-ga imikutel tekib peanahale kollakas-punane paksem ketendus, mis valdavalt lapsele vaevuseid ega ebamugavust ei tekita ning taandub esimeseks eluaastaks iseeneslikult (Clark jt., 2015; Foley jt., 2003).

Kuigi osa teadlasi sellise jaotusega ei nõustu (Ackerman ja Kligman, 1969; Piérard-Franchimont jt., 2000), peetakse üldise arusaama järgi SD üheks, kõige leebemaks vormiks ka palju sagedamini esinevat kõõma (Borda ja Wikramanayake, 2015; Dessinioti ja Katsambas, 2013). Nimelt kirjeldavad näiteks Borda ja Wikramanayake oma ülevaateartiklis kõõma kui SD vähem põletikulist ja kergemat vormi, millele on omased valged ja peened ketud peanahal. Nende sõnul on SD ja kõõm ühe spektri haigused, sest erinevad vaid lokalisatsiooni ja ägeduse poolest ning neil on sarnane ravivastus (Borda ja Wikramanayake, 2015). Piérard-Franchimont jt. aga väidavad, et kõõma mõiste hõlmab endas tõenäoliselt mitut erineva etioloogiaga peanaha ketenduse anomaaliat, mistõttu on see mõiste pigem üldistav ning „sama ebamäärane kui kuiva naha mõiste kosmetoloogias“ (Piérard-Franchimont jt., 2000). Meditsiinilises praktikas kasutatakse igasuguse ägedusega SD tähistamiseks rahvusvahelise haiguste klassifikatsiooni 10. versiooni (RHK-10) diagnoosi koodi L21, seejuures SD-d ja kõõma omavahel eristamata¹.

Arstid diagnoosivad SD-d kliinilise vaatluse põhjal, kuigi võimalike diferentsiaaldiagnooside välistamiseks võib läbi viia täiendavaid analüüse, näiteks vaatlust dermatoskoobiga (Kim jt., 2011). Haigused, mis võivad SD-ga sarnaneda, on varajane psoriaas peanahal või näopiirkonnas, atoopiline dermatiit, rosaatsea, süsteemne erütematoosne luupus ja peanaha seenhaigus (lastel). Eelkõige eristub SD teistest nahahaigustest löövete välimuse ning lokalisatsiooni poolest (Clark jt., 2015).

1.1.2. Mõju elukvaliteedile

Sarnaselt teiste krooniliste nahapõletikega võib SD põhjustada patsiendile omajagu füüsilist ja psühhosotsiaalset ebamugavust (Pärna jt., 2015). SD mõju elukvaliteedile on hinnatud erisuguste näitajate abil, näiteks Skindex-29 ja Dermatology Life Quality Index ankeetidega,

mis sisaldavad küsimusi haigusega seonduvate emotsionaalsete, funktsionaalsete või sümptomaatiliste vaevuste kohta (Chren jt., 1997; Finlay ja Khan, 1994). Enamikes uuringutes on haiguse mõju elukvaliteedile hinnatud väiksemaks psoriaasi või atoopilise dermatiidi mõjust. Ometi kogevad ka SD patsiendid haiguse tõttu stigmatiseerimist, ärevust ja ebamugavust, seejuures on oluline tegur haigusega kaasnev sügelus (Chen jt., 2002; Pärna jt., 2015; Zeidler jt., 2024). Oluliselt rohkem mõjutab SD naiste, nooremas eas patsientide ja ka kõrgemalt haritud isikute heaolutunnet (Peyri ja Leonart, 2007; Szepietowski jt., 2009). Seda arvatavasti nende sotsiaalse keskkonna (või rolli) iseärasuste tõttu (Szepietowski jt., 2009).

1.2. Seborroilise dermatiidi patogenees

SD patogenees on keeruline ja tänini osaliselt kirjeldamata. Pikalt on peetud SD keskseks põhjustajaks *Malassezia* pärmseeni, kuigi sellekohased teadustööd on küllaltki vastuolulised. Et tegu on ka tervete inimeste nahal leiduva kommensaaliga, määrab *Malassezia* mõju tervisele patsiendi individuaalne vastuvõtlikkus (DeAngelis jt., 2005). SD väljakujunemisel peetakse seega oluliseks ka rasunäärmete tegevust, defektset nahabarjääri ning häireid immunoloogilises regulatsioonis (Gupta jt., 2004a).

1.2.1. Nahabarjäär ja lipiidid

Nahk – inimese suurim organ – on üks tähtsamaid barjääre organismi kaitsmiseks väliste keskkonnamõjude, näiteks patogeenide, UV kiirguse, kemikaalide või mehhaaniliste kahjustuste eest. See osaleb homöostaasi säilitamises ning on keha esimene immunoloogiline kaitsekiht (Harding, 2004). Naha funktsionaalsuse tagavad selle kolm kihti: epidermis ehk marrasnahk, dermis ehk pärisnahk ja subkuutis ehk alusnahk (Kingo, 2010).

Naha pealne kiht, epidermis, koosneb omakorda basaalkihist, ogakihist, sõmerkihist ja sarvkihist. Epidermise moodustavad peamiselt keratiini tootvad keratinotsüüdid, lisaks leidub nende vahel melanotsüüte (pigmenti andva melaniini sünteesijad), Langerhansi rakke (antigeeni esitlev roll) ja Merkel rakke (närvirakud) (Kingo, 2010; Losquadro, 2017). Keratinotsüüdid jagunevad basaalkihis, lükates vanemaid rakke järk-järgult naha pinnale, mille jooksul need diferentseeruvad, sarvkihti jõudes tuuma kaotavad ja kõige lõpuks deskvameeruvad (Kingo, 2010). Sarvkihti koondunud keratinotsüüdid – sarvplaadid – on tugevnenud ja kuni deskvameerumiseni desmosoomide abil omavahel tihedalt seotud (Harding jt., 2000; Lundström jt., 1994).

Lõplikult diferentseerunud keratinotsüüte ümbritseb sarvkihis lisaks lipiidide maatriks, mis koosneb enamjaolt oga- ja sõmerkihi rakkudes sünteesitud tseramiididest (50%), vabadest rasvhapetest (FFA, *free fatty acids*) (15%) ja kolesteroolist (25%) ning muudab sarvkihi veekindlaks barjääriks (Elias, 1983; Gray ja Yardley, 1975; Madison jt., 1987). Lisaks katab naha pinda karvanääpsu avanevatest rasunäärmetest eritatud lipiidide segu, mis koosneb peamiselt triglütseriididest (57%), vahaestritest (26%) ja skvaleenist (12%) (Downing ja Strauss, 1974). Peale nahapinnale valgumist hüdrolüüsitate osa triglütseriide vabadeks rasvhapeteks, mis annavad rasule antimikroobse, seega nahapinda steriliseeriva ja kaitsva toime (Burtenshaw, 1942; Wille ja Kydonieus, 2003). Lisaks osaleb rasu termoregulatsioonis, antioksüdantide transpordis ja nahabarjääri säilitamises (Packer jt., 1999; Porter, 2001), kuigi osa rasmus leiduvaid ühendeid võib sarvkihi läbilaskvust hoopis suurendada (Pilgram jt., 2001). Rasunäärmete aktiivsus on mõjutatud androgeenidest ning saavutab haripunkti teismeeas (Downing jt., 1986).

Keskkonnaga kokkupuutuvate keratinotsüütide intaktsus ja kiire vaheldumine loob ühes nahalipiidide, happelise pH (5,5) ja paikse immuunsüsteemiga tervikliku süsteemi, mis reguleerib organismi veekadu ja takistab kahjulike patogeenide või kemikaalide tungimist kehasse (Harding, 2004; Kingo, 2010). Muutused või defektid selles süsteemis suurendavad naha läbilaskvust ning põhjustavad anomaalset naharakkude proliferatsiooni, keratinotsüütide diferentseerumist ja sarvkihi küpsemist (Turner jt., 2012). Selliste protsesside häirimine võib omakorda tähendada erinevate nahahaiguste, sealhulgas SD teket.

1.2.2. Nahabarjääri kahjustused

SD-ga kaasnevaid struktuurilisi muutuseid on kirjeldatud põhiliselt pea- ning näonaha uuringutes (Ackerman ja Kligman, 1969; Harding jt., 2002; Ostlere jt., 1996; Rousel jt., 2024; Warner jt., 2001). Lööbega kaetud piirkondades on kirjeldatud märkimisväärselt õhemat ja ebahühtlasemat sarvkihti (kohati 10 või vähem rakukihti võrreldes 25–35 kihiga terves nahas) ja lõpuni diferentseerumata keratinotsüütide leidumist nahapinnal, mis viitab hüperproliferatsioonile ja tavalisest kiiremale rakkude vahetumisele (Ackerman ja Kligman, 1969; Warner jt., 2001). Lisaks on vähenenud sarvplaatide vaheliste desmosoomide ja lipiidide kogus, mis nõrgestab kaitsebarjääri veelgi ja põhjustab sarvkihis pragude, kettude tekkimist, seejuures ka suurenenud transepidermaalset veekaotust (TEWL, *transepidermal water loss*) (Ackerman ja Kligman, 1969; Harding jt., 2002; Rousel jt., 2024; Warner jt., 2001). Tähelepanuväärsed on ka muutused rakkudevaheliste nahalipiidide, eriti tseramiidide koostises ja struktuurses korrastatuses (Harding jt., 2002; Rousel jt., 2024).

Kuna naha kõige rasurikkamad piirkonnad ühtivad tüüpilise SD lokalisatsiooniga (Hodgson-Jones jt., 1953), on uuritud võimalikku rasunäärmete osalust haiguse patogeneesis. Teada on, et rasueritus on SD väljakujunemisel oluline faktor, ent uuringud, mis on püüdnud selle seose tagamaid selgitada, on saanud vastandlikke tulemusi. Näiteks Ostlere jt. on kirjeldatud SD patsientidel tavapärasest suuremat rasueritust ning muutust lipiidide koostises, peamiselt FFA koguse vähenemist (Ostlere jt., 1996). Teisalt leidub ka uuringuid, kus SD ja nahalipiidide koguse või koostise vahel olulist seost leitud ei ole (Burton ja Pye, 1983; Hodgson-Jones jt., 1953; Pye jt., 1977).

Tänini puudub üksmeel selle osas, kas SD epidermaalsed muutused on põhjustatud nahamikroobide elutegevusest ja vastavast immuunreaktsioonist, või on tegu olemusliku erinevusega nahabarjääri funktsionaalsuses (eelsoodumusega SD väljakujunemiseks). DeAngelis jt. avastasid juba 2005. aastal, et *Malassezia* üks olulisi metaboliite – oleiinhape – tekitab (lööbeta) nahale manustatult ketendust SD-d põdevates inimestes, kuid ei oma mingisugust mõju tervetele indiviididele, tõestades seeläbi individuaalse tundlikkuse tähtsust haiguse tekkes (DeAngelis jt., 2005). Warner jt on kirjeldanud, et SD patsientidel on ka lööbeta nahapiirkonnad patoloogiliste nähtudega ning terve inimese nahast märgatavalt erinevad (Warner jt., 2001). Need väited toetavad arusaama, et just vigane nahabarjäär on see, mis võimaldab nahal leiduvate mikroobide ja nende metaboliitide kokkupuute naha alumiste kihtidega, mille tagajärjel aktiveeritakse immuunsüsteem ja avaldub haigusele omane lööve.

Sellegipoolest on ka laialt levinud seisukoht, et patogenees algab *Malassezia spp.* interaktsioonist terve ja veatu epidermisega ning alles seejärel muutub lipiidide koostis, tekib põletik, häirub naharakkude proliferatsioon ja küpsemine ning ilmnevad eelpool täheldatud muutused (Schwartz jt., 2013).

1.2.3. Naha mikrobioom

Malassezia perekonda kuuluvaid pärmseni on seostatud SD-ga juba kauem kui 100 aastat, ent seente osalus haiguse tekkes on tänini ebaselge (Ro ja Dawson, 2005). Teggu on enamike inimeste nahal elava kommensaalse mikroorganismiga, mida leidub selle lipofiilse ainevahetuse tõttu kõige rohkem rasustel nahapiirkondadel nagu peanahk, nägu ja rindkere (Gupta jt., 2001; Leeming jt., 1989; McGinley jt., 1975). Kokkulangevus SD löövete paigutusega on ajendanud aja jooksul rohkesti uuringuid, mis on püüdnud selgitada *Malassezia* liigilise jaotuse või hulga mõju SD patsientide nahale.

Leidub teadustöid, kus kirjeldatakse SD löövete piirkonnas ebatavalist *Malassezia* kogust või liikide vahekorda. SD-ga nahalt on eraldatud suurema osakaaluga *M. globosa*, ja *M. restricta* liigi pärme (Gaitanis jt., 2006; Lee jt., 2011; Nakabayashi jt., 2000; Tajima jt., 2008), lisaks on kohati märgatud korrelatsiooni *Malassezia* tiheduse ning löövete ägeduse vahel (Grosser jt., 1989; Heng jt., 1990). Siiski pole kõikides valimites suudetud selliseid tulemusi korrata – mõned uuringud kirjeldavad ka teistsuguste *Malassezia* liikide domineerimist või ei täheldanud üldse muutusi patsientide nahal leiduvate mikroobide koosluses (Sandström Falk jt., 2005; Soares jt., 2015). Erinevalt ülejäänutest on Gupta jt. kirjeldanud 28 SD patsiendi puhul löövete piirkonnas hoopis märgatavalt väiksemat *Malassezia* kogust (Gupta jt., 2001). Arvatakse, et sellised lahknevused võivad tuleneda kasutatud meetodite erinevusest või geograafilistest ning immunoloogilistest iseärasustest (Dessinioti ja Katsambas, 2013; Gupta jt., 2001; Tajima jt., 2008). Kõrvalekallete ühese tuvastamise teeb veelgi keerulisemaks asjaolu, et mikroobide liigiline kooslus on erinevate nahapiirkondade, soo ja vanusegruppide lõikes väga varieeruv (Findley jt., 2013; Sugita jt., 2010).

Hay ja Graham-Brown on kirjeldanud SD-d kui haigust, kus normaalne naha mikroobioom näib esile kutsuvat kroonilist põletikulist vastust (Hay ja Graham-Brown, 1997). Tõenäoliselt on *Malassezia* põletikuline toime seotud eelkõige seene ainevahetuse mõjuga nahal leiduvate lipiidide kooslusele. Nimelt kodeerib pärm spetsiaalseid triglütseriide lagundavaid lipaase, mille tagajärjel tekkivatest FFA-dest tarbib *Malassezia* toiduks eelkõige küllastunud rasvhappeid, jättes jäägina alles küllastumata FFA-d nagu oleiinhape ja arahhidoonhape (Plotkin jt., 1998; Ro ja Dawson, 2005; Xu jt., 2007). Need lipiidid võivad omakorda põhjustada nahaärritust, seda just SD-ga diagnoositud inimeste puhul (DeAngelis jt., 2005). See aitab seletada, miks SD sümptomid on enamjaolt tõhusalt leevendatavad *Malassezia* kogust piiravate ravimitega (Gupta jt., 2004b; Heng jt., 1990), ent illustreerib samaaegselt individuaalse vastuvõtlikkuse tähtsust *Malassezia* poolt esile kutsutavas reaktsioonis (Bergbrant jt., 1991b). Täpsed põhjused, miks *Malassezia* elutegevus mõjub kahjulikult vaid valitud inimestele, on veel suuresti teadmata.

1.2.4. Immuunvastus

Immuunsüsteemi olulisust SD patogeneesis tõendab haiguse sagedane esinemine HIV-ga nakatunud ning löövete märkimisväärne taandumine glükokortikoidide toimeel. Patsientidel on kirjeldatud haigusega seoses mitmekülgset immuunvastust, seda nii loomuliku kui ka omandatud immuunsüsteemi tasemel (Ashbee ja Evans, 2002).

Nahakihtide immunohistokeemilise värvimise abil on leitud, et SD patsientidel on suurenenud mitmete põletikku tõstvate tsütokiinide ehk signaalmolekulide ekspressioon. Täpsemalt on märgatud tervete inimeste nahaga võrreldes suuremat interleukiin-1-alfa (IL-1 α), IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, interferoon γ (IFN- γ) ja tuumori nekroosi faktor α (TNF- α) hulka (Faergemann jt., 2001; Kerr jt., 2011a). Need tsütokiinid soodustavad põletiku teket, kutsudes koldesse fagotsüteerivaid neutrofiile ning aktiveerides nahas leiduvaid Langerhansi rakke ja T-lümfotsüüte (Faergemann jt., 2001; Kabashima jt., 2019). Tsütokiinide tase on SD patsientidel tavalisest kõrgem ka lööbeta piirkondades, mis viitab olemuslikule eelsoodumusele põletiku tekkeks. Samuti on SD-ga sarvkestas näidatud normaalsega võrreldes kahekordset keratinotsüütide ja nuumrakkude poolt vabastatud histamiini kogust, mis võib olla vastutav SD-ga kaasneva sügeluse eest (Kerr jt., 2011b).

Malassezia-spetsiifilist rakulist ning humoraalset immuunvastust on kirjeldatud kõikide, ka tervete inimeste nahal (Ashbee ja Evans, 2002). Selle kohta, kas SD patsientide omandatud immuunsüsteemi vastus tervete omast kuidagi erineb, leidub vastuolulisi andmeid. Näiteks Bergbranti ja tema kolleegide uuringus ei tuvastatud SD-ga inimestel mingeid märgatavaid muutusi lümfotsüütide arvus ega aktiivsuses (Bergbrant jt., 1999), teisalt Neuber jt. nägid enda valimis SD-ga inimestel märgatavalt puudulikku lümfotsüütide proliferatsiooni (Neuber jt., 1996). Mõnel juhul näitavad uuringud, et SD sümptomid esinevad sagedasti neil, kelle CD4+ T-rakkude kogus on väiksem kui 200 rakku/ml (näiteks HIV-ga patsientidel) (Sindrup jt., 1988), samas Nnoruka jt. uuringus ilmnisid lööbed oluliselt tihedamini kontsentratsiooni 201–500 rakku/ml juures (Nnoruka jt., 2007). Samuti ei ole saadud üheseid tulemusi *Malassezia*-spetsiifiliste antikehade tiitrite kohta – osade patsientide seerumis on näidatud, et immunoglobuliini G (IgG) või IgM tase on tavalisest suurem (Neuber jt., 1996), teisalt osadel on kogus muutumatu (Ashbee jt., 1994; Parry ja Sharpe, 1998) või sootuks väiksem (Bergbrant jt., 1991a). Paraku on olukorda selgitavaid teadustöid endiselt vähe ning teadaoleva info põhjal tuleb tõdeda, et SD korral esinevad immunoloogilised muutused on patsientide seas väga varieeruvad.

1.2.5. Ravimeetodid

SD on ravile küllaltki hästi alluv, kuid ravi on sümptomaatiline ning ei võimalda haigusest täielikult vabaneda, s.t lööbed võivad kergesti taastekkida. Ravi eesmärk on pidurdada haigusnähtude ägenemist, vähendada põletikku ja sügelust, ning pikendada remissiooni kestvust (Dessinioti ja Katsambas, 2013; Dupuy jt., 2001). Patsiendile määratav ravi sõltub haiguse ägedusest, lööвете asukohast ja patsiendi vanusest, kuid koosneb eeskätt

seenevastastest või antibiootilistest preparaatidest, mida kombineeritakse vajaduse korral paiksete glükokortikoididega (Hald jt., 2015; Ortonne jt., 2011). Osa ravimeetodeid on sobilikud pikaajaseks nahahoolduseks, teised jällegi lühiajaliste ägenemiste leevenduseks.

Haiguse etioloogilistest teguritest on lihtsaim kontrollida *Malassezia* seente proliferatsiooni. Seetõttu on SD esimeseks raviliiniks antimükootikumid (DeAngelis jt., 2005; Hald jt., 2015). Seenevastastest toimeainetest on tõhusamaid asoolid, mis jagunevad sagedasti kasutatavateks imidasoolideks (ketokonasool) ja triasoolideks (itrakonasool) (Gupta jt., 2004b; Peter ja Richarz-Barthauer, 1995), kusjuures on täheldatud ka nende ühendite põletikuvastast mõju (Caputo, 2003; Rosen jt., 1997). Alternatiivina toimivad mikroobide leviku takistamiseks antibiootikumid (fusidiinhape) (An jt., 2017), tsiklopiroks (Dupuy jt., 2001), tsinki sisaldavad ühendid (tsinkpüritioon) (Reeder jt., 2011) ja seleensulfiid (Danby jt., 1993). Ennetamiseks lööbe taasteket võib teatud seenevastaseid ravimeid tarbida ka pikaajaliselt, näiteks kasutades ketokonasooli sisaldavaid tooteid kord nädalas ka juhul, kui haigus on remissioonis (Peter ja Richarz-Barthauer, 1995). Ravimid on saadaval nii šampoonide kui ka geelide, kreemide, salvide kujul (Clark jt., 2015). Kui kahjustused on ulatuslikud ning ei allu paiksele ravile, võetakse kasutusele süsteemsed seenevastased ravimid (itrakonasool) (Caputo, 2003; Kose jt., 2005), kusjuures akne kaasnemisel võib olla abi ka rasueritust vähendavast isotretinoiinist (de Souza Leão Kamamoto jt., 2017; Yanfei jt., 2023).

Nahapõletiku kontrollimiseks kombineeritakse seenevastaseid ravimeid paiksete immunomodulaatorite – glükokortikoidide või kaltsineuriini inhibiitoriega. Sageli on kombineeritud ravi oluliselt tõhusam, sest immunomodulaatorid aitavad kontrollida SD patsientidel kirjeldatud kroonilist põletikku ning leevendavad efektiivselt põletikuga kaasnevaid sümptomeid nagu punetus ja sügelus (Ortonne jt., 2011; Warshaw jt., 2007). Küll aga on immunomodulaatoreid lubatud tarvitada vaid nõrgatoimelisel kujul või väga piiratud aja jooksul, et vältida nende kahjulikke kõrvalmõjusid. Nimelt võib hooletu kortikosteroidide kasutus põhjustada naha atroofiat (liigset õhenemist) ja telangiiektaasiat (veresoonte, kapillaaride laienemist) (Hettmannsperger jt., 1993; Kirby ja Munro, 1976), samas kaltsineuriini inhibiitoritega kaasneb sageli kõrvetustunne manustamiskohas ning on kirjeldatud nende võimalikku (ent siiski vähetõenäolist) seost pahaloomuliste kasvajate, lümfoomi tekkega (Becker jt., 2006; Firooz jt., 2006).

1.3. Seborroilise dermatiidi geneetika

Lisaks mitmele eelmainitud faktorile on juba aastakümneid arvatud, et SD tekkes on võimalik osalus geneetilisel eelsoodumusel (Höger jt., 1987). Seni teadaolevad SD või seda meenutava lööbega seostatud geenid jagunevad peamiselt kahte kategooriasse: osa on olulised immuunvastuses ja teine osa epidermaalse arengu bioloogilistes radades (Karakadze jt., 2018).

Immuunsüsteemiga seotud grupp sisaldab genee, mis kodeerivad Act1 adaptorvalku (*TRAF3IP2*), IL-17 retseptorit C (*IL-17RC*), komplemendi komponenti 5 (*C5*), tuumafaktor κ B kinaasi reguleerimise γ subühiku inhibiitorit (*IKBKG*), seriin/treoniini kinaasi 4 (*STK4*) ning 2C T-raku retseptorit (*2C TCR*) (Karakadze jt., 2018). Seosed nende geenide ja SD vahel põhinevad üksikutel juhtumitel, kus SD-d on kirjeldatud kaasneva nähtusena haruldaste ja tõsiste immuunsüsteemi häirete korral. Act1 ning IL-17RC valgud on tähtsad IL-17 signaali ülekandes, millel on teadaolevalt oluline roll seenevastases immuunkaitses (Bentivegna jt., 2023; Boisson jt., 2013). Act1 seondub IL-17 retseptoritele ning aktiveerib selle kaudu tuumafaktor κ B (NF- κ B), mitogeen-aktiveeritud proteiinkinaasi (MAPK) ja CCAAT-enhanseri siduvate valkude (C/EBP) signaalirajad, IL-17RC on osa IL-17 retseptori kompleksist (Boisson jt., 2013; Ho ja Gaffen, 2010). Muutused neis valkudes häirivad IL-17 aktivatsioonirada, põhjustades defekte naha ja limaskesta immuunsuses, mistõttu võib tekkida nahaseentega kokkupuutudes põletikuline lööve (Boisson jt., 2013). C5 komplemendi puudulikkust on seostatud korduvate infektsioonide ja haruldase Leineri tõvega, mille üks nähtudest on raske ja progresseeruv SD-laadne lööve (Evans jt., 1977; Karakadze jt., 2018). C5 valk lõigatakse komplemendi süsteemi aktivatsioonil osadeks C5a ja C5b, millest C5a on tähtis põletiku vahendamiseks ja immuunrakkude aktiveerimiseks ning C5b membraani rünnaku kompleksi moodustamiseks (Jore jt., 2016). *IKBKG* kodeerib NF- κ B olulist modulaatorit NEMO, mis kuulub I κ B kinaasi kompleksi ja reguleerib NF- κ B signaali nii kaasasündinud kui ka omandatud immuunvastuses, seejuures tsütokiinide tootmises, põletiku tekkes ja raku apoptoosis (Döffinger jt., 2001; Mancini jt., 2008). *STK4* variatsioonid põhjustavad veres CD4⁺ T-rakkude koguse vähenemist ning kombineeritud immuunpuudulikkust (Abdollahpour jt., 2012; Halacli jt., 2015). Samuti on nähtud CD4⁺ T-rakkude vähenemist ja sellega seoses SD-sarnase lööbe tekkimist hiiremudelitel, mis ekspresseerivad 2C TCR transgeeni (Oble jt., 2005).

Immuunsüsteemi olulisusele SD tekkes viitavad lisaks patsientidel kirjeldatud erinevused inimese leukotsüüdi antigeenide (*HLA*) geenilookuses, mis kodeerivad peamise koosobivuskompleksi (MHC, *major histocompatibility complex*) valke. Sampaio jt. leidsid 152 inimese hulgas läbi viidud juht-kontroll uuringus, et SD patsientide seas esineb oluliselt

tihedamini *HLA-A*32*, *HLA-DQB1*05* ja *HLA-DRB1*01* allelele, ent nimetasid leidude osalust haiguse patogeneesis kõigest spekulatiivseks (Sampaio jt., 2014). Bergbrant jt. on kirjeldanud SD patsientidel muutuseid HLA-DR ja HLA-DQ valkude koguses ning varem, 1970. aastatel tehtud uuringus nähti SD patsientide seas sagedamini *HLA-A*30*, *HLA-A*32* ja *HLA-B*44/HLA-B*45* allelele (Bergbrant jt., 1991b; Tsuji jt., 1976).

SD-d meenutavat ja pärilikku löövet on kirjeldatud ka tsinksõrme valku 750 kodeeriva geeni (*ZNF750*) raaminihke mutatsiooni kandjatel. Täpsemalt leiti seos Maroko päritolu perekonnast, kus esines SD-lööve koos psoriaasilaadsete elementidega viie põlvkonna seast 44 inimesel (Birnbau jt., 2006). *ZNF750* geen asub tugevalt psoriaasiga seostatud PSORS2 lookuses ning on sõmerkihi keratinotsüütides tugevalt ekspresseeritud. Kodeeritav tsinksõrme transkriptsioonifaktor reguleerib keratinotsüütide lõplikul diferentseerumisel osalevaid gene nagu *FLG*, *LOR*, *LCE*, *SPRR3* ja *SPINK5* (Cohen jt., 2012). *ZNF750* seost SD-ga toetab ka mitu aastat hiljem loodud SD hiirmudel, milles on välja lülitatud naharakkudes otseselt *ZNF750* poolt aktiveeritav müeliin nulli-taolist valku 3 kodeeriv geen *MPZL3* (Wikramanayake jt., 2017). Neil hiirtel esineb märkimisväärne nahapõletik koos suurenenud rasunäärmete ja defektse nahabarjääriga, seejuures leidub nahas tavalisest rohkem makrofaage ning CD4+ T-lümfotsüüte. Mudel näitab inimeste ja hiirte vahel konserveerunud *ZNF750/MPZL3* raja olulisust naharakkude küpsemises ning demonstreerib nahabarjääri ja immuunsuse vastastikust koosmõju SD-ga nahas (Leiva jt., 2014; Wikramanayake jt., 2017).

Teadaolevalt ainus SD ülegenoomne seoseuuring viidi läbi Sandersi ja kolleegide poolt 2018. aastal Rotterdami uuringu (*The Rotterdam Study*) kohordi seas, kus võrreldi geneetilisi variatsioone 609 SD patsiendi ja 3441 kontrolli vahel. Uuringu tulemusena leiti seos kahe geeniga, mis kodeerivad mööduva retseptorpotentsiaali katioonkanalite fosfoinositiidiga interakteeruvat regulaatorit (*PIRT*) ja mikrotuubulitega seotud seriin/treoniini kinaasi perekonna liiget 4 (*MAST4*). Neist esimene võib olla seotud sügeluse ja naha homöostaasiga ning teise funktsioonid nahas on veel teadmata (Sanders jt., 2018).

Mõnel juhul on SD geneetilisi põhjuseid vaadeldud ka paralleelselt teiste nahahaigustega. Näiteks viis Sandersi töögrupp SD patsientide seas läbi valitud psoriaasi ja atoopilise dermatiidi seostega kandidaatgeenide uuringu, mille leiud jäid küll alla statistilise olulisuse lävendit, ent viitasid nende haiguste võimalikule geneetilisele ühisosale näiteks *LCE3* geeni klastris (Sanders jt., 2018). Mills jt. esitlesid oma uurimistöös mitme nahahaiguse (sealhulgas SD) puhul nähtud vigaselt reguleeritud geenide komplekti, mida nimetati ebatervisliku naha märgistuseks (USS, *unhealthy skin signature*). Nende sõnul on USS-i poolt mõjutatud rajad olulised kaasasündinud

immuunsüsteemi, Wnt/ β -kateniini ja aktiinifilamentidega seotud protsesside reguleerimisel, seeläbi mitmete kudede füsioloogilise tasakaalu säilitamises (Mills jt., 2018).

Eelkirjeldatud teabe põhjal võib oletada, et SD geneetiline eelsoodumus väljendub põhiliselt nahabarjääri või immuunsüsteemi kahjustustena. Haiguse geneetiline pilt pole veel aga kaugeltki terviklik, sest sellekohast tõendusmaterjali on vähe ning kirjeldatud variandid on üldises populatsioonis küllaltki haruldased.

1.4. Geneetiline mitmekesisus

Inimgenoomi aluspaaride esmakordne järjestamine viidi läbi 1990. aastatel alguse saanud Inimese Genoomi Projekti (*Human Genome Project*) raames ning võttis aega üle 10 aasta (Lander jt., 2001), kusjuures saajaprotsendiline järjestus inimese genoomist avaldati alles 2022. aastal (Nurk jt., 2022). Suuremahuliste projektide tulemusel on leitud, et inimese genoom koosneb 3 miljardist aluspaarist ja sisaldab ligikaudu 20 000 valku kodeerivat geeni (1,5% kogu genoomist) (Lander jt., 2001; Nurk jt., 2022). Keskmiselt iga 500.-1000. aluspaar on inimeste vahel varieeruv (1000 Genomes Project Consortium jt., 2015). Genoomis esinevad variatsioonid jagunevad asendusmutatsioonideks (põhiliselt SNV-d ehk ühenukleotiidsed variatsioonid), lühikesteks insertioonideks ja deletsioonideks (indelid), ulatuslikeks kromosomaalseteks anomaaliateks ning struktuurseteks variantideks, mille alla kuuluvad inversioonid, insertioonid, translokatsioonid ja suuremad deletsioonid ning duplikatsioonid ehk koopiaarvu variatsioonid (CNV, *copy number variations*) (Yu jt., 2024).

Iga inimese genoomis leidub 4-5 miljonit referentsist lahknevat piirkonda, millest rohkem kui 99.9% on kõige lihtsamini tuvastatavad SNV-d ning lühikesed indelid (1000 Genomes Project Consortium jt., 2015). Kuigi ühe sellise SNV mõju tervislikule seisundile on enamikel juhtudel väga väike või isegi olematu, võib suure hulga sagedaste variatsioonide esinemine koos eelsoodustava keskkonna või elustiiliga suurendada tõenäosust levinud komplekshaiguste väljakujunemiseks (Lappalainen jt., 2024). Selleks, et selgitada komplekshaiguste geneetilist ja bioloogilist tausta, tuleb uurida korraga suurt hulka variatsioone võimalikult ulatusliku valimi seas (Boyle jt., 2017).

1.4.1. Geneetilised uuringud

Mastaapne geeniandmete kogumine on tänapäeval võimalik eelkõige järgmise põlvkonna sekveneerimise (NGS, *next-generation sequencing*) tehnoloogiate tõttu (Claussnitzer jt., 2020). Täpsemalt muutis genoomi sekveneerimise protsessi pöördeliselt kiiremaks, taskukohasemaks

ning automatiseeritavaks massiivse paralleelse sekveneerimise (MPS, *massive parallel sequencing*) vahendite, sealhulgas lühikeste lugemite sekveneerimise (SRS, *short-read sequencing*) meetodi väljatöötamine (Bentley jt., 2008). Peamiselt kasutatakse SRS-iga inimese geenijärjestuse tuvastamiseks sekveneerimiskiipe (*flow cells*), millel olevatele oligonukleotiididele seotakse katses sadu tuhandeid DNA raamatukogust saadud ja amplifitseeritud järjestusi. Uuritava proovi DNA raamatukogu lisamisel sekveneerimiskiiibile tuvastatakse fluorestsents-signaaliga paralleelselt mitu miljardit lühikest, kuni 300 aluspaari pikkust lugemit, millest on võimalik referentsgenoomile joondamise abil komplekteerida kokku indiviidi kogu genoom (Bentley jt., 2008; Goodwin jt., 2016). Lisaks sellele kasutatakse üha rohkem pikkade lugemitega sekveneerimise tehnoloogiad (LRS, *long-read sequencing*), mis võimaldavad tänu üksikult molekulilt loetud kümnete tuhandete aluspaari pikkustele lugemitele kaardistada märksa täpsemalt struktuurseid variante, geenimodifikatsioone ning haruldasi SNV-sid (Porubsky ja Eichler, 2024). Just LRS meetodi abil oli võimalik järjestada esimest korda inimese genoom sajabrotsendiliselt, ilma ühegi lüngata (Nurk jt., 2022).

Kuigi aina suuremate valimite peal viiakse NGS-i abil läbi täisgenoomi või kogu eksoomi sekveneerimist (Li jt., 2023), on võimalik kaardistada olulist osa geneetilisest variatsioonist ka SNV-del baseeruva genotüpiseerimise meetodiga, mis on kogu genoomi sekveneerimisest oluliselt odavam ning toodab väiksemahulisemaid andmeid (Uffelmann jt., 2021). Kõige laialdasemalt kasutatakse selleks Illumina² või Affymetrix³ mikrokiibi tehnoloogiaid, mis tuvastavad hübriidisatsioonil tekkiva fluorestsents-signaali põhjal genoomis leiduvaid SNV-sid. Variandid, mida genotüpiseerimise mikrokiip tuvastab, on enamasti huvipakkuva fenotüübi või populatsiooni põhjal valitud sagedased SNV-d, mis võivad olla jaotunud üle kogu genoomi või paigutada vaid spetsiifiliselt huvipakkuvasse regioonidesse (Verlouw jt., 2021). Genotüpiseerimise tulemusel leitakse seeläbi iga inimese kohta tema geneetilise variatsiooni profiil, kuid kiibil olnud SNV-de vahele paigutuvad genoomi piirkonnad jäävad tuvastamata.

Genotüpiseerimisega identifitseeritakse korraka vaid limiteeritud arv geneetilisi variante. Selleks, et saada seoseuuringute jaoks lisainfot ülejäänud genoomis leiduvate variatsioonide kohta ning seeläbi suurendada analüüsi võimsust, viiakse genotüpiseeritud andmete peal läbi imputatsioon (Marchini ja Howie, 2010). Imputeerimisel kasutatakse ära teadmist, et genoom koosneb omavahel tugevalt korreleeritud variante sisaldavatest ehk tugeva aheldustasakaalutusega (LD, *linkage disequilibrium*) haplotüübi plokkidest. Teades, millised geneetilised variandid sageli koos päranduvad, on võimalik genotüpiseerimisel kindlaks tehtud SNV-de põhjal statistiliselt ennustada ülejäänud variante, mis genoomis tõenäoliselt leiduvad

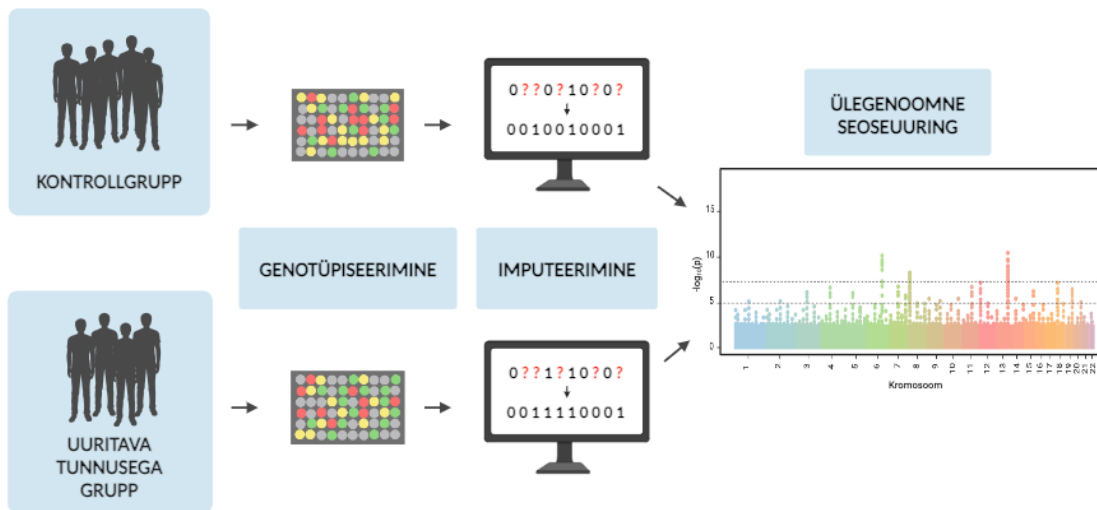
(Browning jt., 2018). Selliseks geenivariantide tuletamiseks on vaja lisaks genotüpiseerimise tulemustele võimalikult mitme inimese genoomi sekveneerimisest saadud haplotüüpide referentspaneeli, mille puhul on oluline, et see sisaldaks samu geneetilisi variante, mida kasutati genotüpiseerimisel (Browning jt., 2018).

Sekveneerimistehnoloogiate pidev areng muudab ühes uute algoritmidega inimgenoomi variatsiooni kirjeldamise ning tõlgendamise aina täpsemaks ning terviklikumaks (Porubsky ja Eichler, 2024). Seejuures on järjekindlalt kasvamas geneetilist infot koguvate biopankade arv ja valimite suurus, mis laiendab veelgi teadmisi inimeste geneetilisest struktuurist ning selle seosest erinevate tunnuste ja haigustega (Claussnitzer jt., 2020). Biopankadesse on ülemaailmselt kogutud andmeid nüüdseks rohkem kui kahe miljoni inimese genotüübi ja tervise kohta. See loob uutmoodi võimaluse laiahaardelisteks geneetilisteks uuringuteks nii populatsioonisiselset kui ka globaalsel skaalal (Zhou jt., 2022).

1.4.2. Ülegenoomne seoseuring

Aina täienevad biopankade valimid võimaldavad omavahel võrrelda suure hulga inimeste geneetilist informatsiooni. Seetõttu on viimase aastakümne jooksul saanud GWAS uuringust kõige levinum meetod komplekstunnuste geneetiliste komponentide tuvastamiseks. 2024. aasta seisuga on GWAS Catalog andmebaasis avaldatud üle 100 000 GWASi, milles on seostatud erinevate fenotüüpidega kokku rohkem kui 300 000 SNV-d⁴.

GWAS-i põhimõte seisneb kahe grupi (juhtude ja kontrollide) omavahelises võrdlemises eesmärgiga tuvastada juhtude seas oluliselt sagedamini esinevaid geneetilisi variante. Tegu on regressioonanalüüsiga, mis testib ükshaaval valimisse kuuluvate SNV-de korrelatsiooni uuritava tunnusega (Uffelmann jt., 2021). Analüüsida on võimalik seoseid nii binaarsete tunnuste (haiguse olemasolu või puudumine) kui ka kvantitatiivsete näitajatega (näiteks vererõhk või kehamassiindeks), kusjuures esimesel juhul testitakse seost logistilise, teisel juhul lineaarse regressiooniga (Mbatchou jt., 2021). GWAS-i planeerides tuleb eksitavate tulemuste vältimiseks arvestada valimisisese suguluse, kihistumise ja päritolugruppidega. Samuti tuleb olla hoolas fenotüübi defineerimise ja kontrollgrupi valikuga (Uffelmann jt., 2021). Liialt lai tunnuse määratlus või hooletu andmete puhastamine võib põhjustada valepositiivseid tulemusi, teisalt läbimõttlemata kontrollgrupi kasutamine (näiteks olukorras, kus kontrollide hulka kuulub uuritava fenotüübiga sarnanevate tunnustega isikuid), võib tähendada oluliste seoste tuvastamata jäämist. GWAS-i üldist tööprotsessi on kirjeldatud joonisel 1.



Joonis 1. Kokkuvõtlik skeem GWAS-i töövoolust. Valimist saadud proovid genotüpiseeritakse mikrokiibil, seejärel imputeeritakse puuduolevad geneetilised variandid ning saadud andmetega viiakse läbi GWAS. Joonis on loodud BioRender tarkvaraga⁵.

GWAS uuringud on kasulikud, et leida komplekshaiguste soodumusgeene ning selle kaudu tuvastada haiguste molekulaarseid radu, võimalikke ravimikandidaate ning geneetilisi ühisosaid erinevate fenotüüpide vahel (Lappalainen jt., 2024; Minikel jt., 2024). Lisaks saab GWAS-i leidudest tuletatud haiguse polügeense riskiskooriga (PRS, *polygenic risk score*) ennustada individuaalset eelsoodumust ehk riski uuritava haiguse või tunnuse väljakujunemiseks (Khera jt., 2018). Ainult GWAS-i tulemustest aga tähenduslike seoste loomiseks enamasti ei piisa. Tihti on keeruline rohkete aheldunud variantide seast põhjusliku SNV tuvastamine ning ülekaalukat osa assotsiatsioonidest, mis paigutuvad mittekodeerivatesse genoomi piirkondadesse, ei osata seni teadaoleva info põhjal funktsionaalselt tõlgendada (Boyle jt., 2017; Claussnitzer jt., 2020). Sellele vaatamata on GWAS analüüs kasulikuks tööriistaks integreerituna edasiste analüüside, näiteks statistilise peenkaardistamisega (*fine-mapping*) ja kolokalisatsiooni analüüsiga (Foley jt., 2021; Schaid jt., 2018).

2. EKSPERIMENTAALOSA

2.1. Töö eesmärgid

SD geneetilise eelsoodumuse üle on arutletud juba aastakümneid, ent teaduslikult tõestatud materjali on selle kohta tänini vähe. Teadaolevalt ei ole siiani tehtud ühtegi suuremahulist analüüsi SD väljakujunemisel oluliste geneetiliste variatsioonide kaardistamiseks. Käesoleva töö eesmärgid on sellest johtuvalt:

- kirjeldada SD ning sellega kaasuvate haiguste esinemist Tartu Ülikooli Eesti geenivaramu (TÜ EGV) doonoritel ning
- leida võimalikke SD-ga seotud geneetilisi variatsioone, kasutades TÜ EGV andmestikul GWAS-i meetodit.

2.2. Materjal ja meetodika

2.2.1. Valim

TÜ EGV andmestik koondab ligi 20% Eesti täisealise elanikkonna genotüübi- ja terviseandmeid. Andmeid on kogutud alates 2002. aastast, samas andmestikuga ühendatud riiklikud registrid ning doonorite poolt täidetud küsimustikud sisaldavad infot ka nende liitumisele eelnenud perioodi kohta. Kõik TÜ EGV doonorid on liitunud kohordiga vabatahtlikult, andes oma andmete töötlemiseks informeeritud nõusoleku. Töö läbiviimiseks on Eesti bioetika ja inimuuringute nõukogu kooskõlastus (luba nr 1.1-12/2101).

Kaasuvate diagnooside regressioonanalüüsis kasutatud andmed pärinevad 211 671 TÜ EGV doonorilt, neist 19 954 kuuluvad SD patsientide gruppi ning 191 717 kontrollgruppi. Ülegenoomse seoseuuringu jaoks kasutati kvaliteedikontrolli järgselt alles jäänud 115 173 geenidoonori andmeid, kellest oli juhtusid 19 497 ja kontrole 95 788. Juhtude sekka valiti indiviidid, kes on saanud elu jooksul vähemalt ühel korral SD diagnoosi või seda ise geenidoonori küsimustikus raporteerinud (RHK-10 koodid L21, L21.0, L21.1, L21.8, L21.9)¹. Kontrollidena kaasati need geenidoonorid, kellel ei leitud ühtegi RHK-10 diagnoosikoodi vahemikus L20–L40¹ (k.a). Seega jäid kontrollgrupist välja kõik inimesed, kellel on diagnoositud SD, psoriaas või mõni muud tüüpi dermatiit, ekseem. Seda põhjusel, et nende fenotüüp võib SD-ga osaliselt kattuda ja seeläbi vähendada analüüsi võimsust oluliste variante tuvastamiseks. Kaasuvate haiguste analüüsis ja GWAS uuringus kasutatud valimite soolist jaotust on kuvatud tabelis 1.

Tabel 1. Sooline jaotus kaasuvate haiguste ja GWAS uuringute juhtude ning kontrollide seas.

	Kaasuvate haiguste uuring			GWAS uuring		
	Mehed	Naised	Kokku	Mehed	Naised	Kokku
Juhud	6843	13 111	19 954	6686	12 811	19 497
Kontrollid	66 380	125 337	191 717	38 406	57 382	95 788
Kokku	73 223	138 448	211 671	45 092	70 193	115 285

2.2.2. Genotüpiseerimine ja kvaliteedikontroll

Uuringus kasutati varem genotüpiseeritud ning imputeeritud andmeid. Proovide genotüpiseerimine viidi läbi genoomika instituudi tuumiklaboris Illumina BeadArray mikrokiibi tehnoloogia abil, järgides tootjapoolseid protokolle ning kasutades järgmisi Illumina Infinium Global Screening Array-24 mikrokiipe: GSAv1.0, GSAv2.0, GSAv2.0_EST ja GSAv3.0_EST. Need kiibid võimaldavad genotüpiseerida inimese genoomist üle 700 tuhande markeri, mille hulgas leidub ka Eesti populatsiooni spetsiifilisi variante. Kiipide signaali loeti iScan lugeja laseriga ning saadud pildilt määrati genotüübid Illumina GenomeStudio v2.0.4 mooduliga⁶.

Genotüpimisele järgnes indiviidide ja geneetiliste markerite kvaliteedikontroll. Kvaliteedikontrolli läbisid nende inimeste proovid, kelle edukalt genotüpiseeritud markerite osakaal (CR, *call rate*) oli vähemalt 95%, geneetiline sugu ühtiv fenotüübiandmetes märgitud sooga ning heterosügootsuse näit ei erinenud populatsiooni keskmisest rohkem kui kolme standardhälbe võrra. Lisaks kontrolliti, et kõikide indiviidide kohta oleksid olemas vajalikud baasandmed (sünniaasta, vanus), viidud läbi peakomponentanalüüs (ehk vähendatud andmestiku dimensionaalsust, hindmaks populatsiooni kihistumist) ning nad oleksid saanud elu jooksul vähemalt viis RHK-10 koodiga diagnoosi (et praakida välja puudulike terviseandmetega isikud). Samuti eemaldati juhuslikult üks monosügootsetest kaksikutest, kõik duplikaadid ning isikud, kes ei kuulunud Euroopa päritolugruppi.

Genotüpiseeritud geenivariantidest jäeti välja markerid, millel oli $CR < 95\%$, harvem esineva alleeli arv (MAC, *minor allele count*) võrdne nulliga või Hardy-Weinbergi tasakaalu (HWE, *Hardy-Weinberg equilibrium*) täpse testi p-väärtus $< 1 \times 10^{-4}$. Samuti kontrolliti, et markerite seas ei esineks partiide erinevusest tingitud kõrvalekaldeid. Eemaldati SNV-d, mis olid Illumina GenTrain või klasterdamise skoori kohaselt halvasti eristatavad või mille alleelisagedus oli katsete lõikes ebaühtlane (erines rohkem kui 5% kõikide katsete keskmisest). Välja jäid ka

indelid, CNV-d ja sellised variandid, kus esines A/T või G/C asendus. Selle tulemusel jäi alles 308 302 SNV-d.

Filtreerimisel kasutati kaksikute ja duplikaatide tuvastamiseks KING 2.2.7 tööriista⁷ ja päritolu järgi grupeerimiseks bigsnpr tööriista (Privé, 2022). Referentsi-vaba haplotüüpide faasimine viidi läbi Eagle v2.4.1 tarkvaraga (Loh jt., 2016), kasutades algset Eagle hg38 rekombinatsioonikaarti ja vaikeseadeid.

2.2.3. Imputatsioon

Genotüpiseerimise käigus tuvastamata jäänud geenivariantide tõenäosuslikuks tuletamiseks viidi läbi imputatsioon Beagle 5.4 tarkvara abil (Browning jt., 2018), kasutades 2 695 täisgenoomi sekveneerimisel saadud Eesti populatsiooni spetsiifilist hg38 referentspaneeli (Mitt jt., 2017). Enne imputeerimist tõsteti genotüübiandmed üle hg38 referentsgenoomi koordinaatidele Picard LiftoverVcf v2.26.2 tööriistaga⁸ ja eemaldati valimist sellised positsioonid, mis hg38 referentsiga ei kattunud või seal puudusid, misjärel jäi imputatsiooniks alles 283 729 SNV-d. Imputeerimise järgselt oli andmestikus 35 650 724 markerit.

2.2.4. Ülegenoomne seoseuuring

Ülegenoomne assotsiatsiooniuring viidi läbi REGENIE 3.2 programmiga (Mbatchou jt., 2021). Kasutati logistilist regressiooni ning testiti aditiivset mudelit, kus kovariaatideks valiti sugu, vanus ja esimesed kümme peakomponenti, vähendamaks populatsiooni stratifikatsiooni mõju tulemustele. Peakomponendid arvutati PLINK2 tarkvara abil andmestikust, kust olid duplikaadid eemaldatud. Analüüsijärgselt filtreeriti tulemuste seast välja variandid, mille harvem esineva alleeli sagedus (MAF, *minor allele frequency*) oli alla 0,05 ja INFO skoor, mis näitab iga geneetilise variandi kohta imputatsiooni kvaliteeti ja usaldusväärsust, oli alla 0,8. Filtreerimise tulemusena jäi varasemast 35 650 724-st markerist alles 6 351 850 SNV-d.

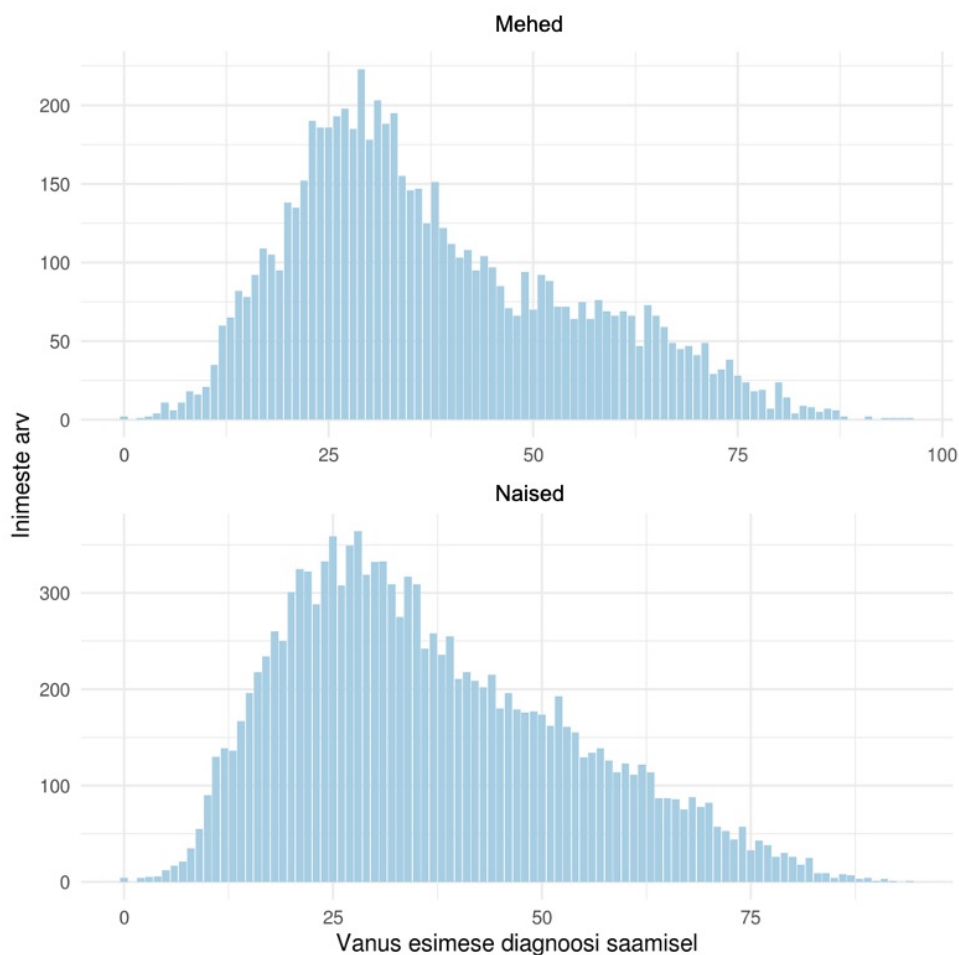
2.2.5. Tulemuste visualiseerimine

SD patsientide jaotuse ja kaasuvate haiguste kirjeldamiseks ning Manhattani joonise loomiseks kasutati RStudio v1.1.463 keskkonda. Lookuste visualiseerimiseks ning markerite annotatsiooniks kasutati FUMA v1.5.2 platvormi (Watanabe jt., 2017) ning seal implementeeritud ANNOVAR tarkvara (Wang jt., 2010). Variatsioonide-vahelise LD referentsiks võeti 1000 genoomi projekti Euroopa populatsiooni paneel⁹ (1000 Genomes Project Consortium jt., 2015).

2.3. Tulemused

2.3.1. SD ja kaasuvad haigused

Eesti geenivaramu doonoritest leidub vähemalt üks SD diagnoos 19 954 inimesel, mis moodustab kogu valimist (211 671 inimest) ligikaudu 9,4%. Esimese SD diagnoosi saamise iga varieerus geenidoonoritel vahemikus 0–96 aastat, ent keskmine vanus selleks oli nii naistel kui meestel 37 aastat, mediaanivanus 34 aastat. Nende tulemuste tõlgendamisel tuleb arvestada asjaoluga, et tervise infosüsteemist saab inimese diagnooside kohta infot vaid alates 2004. aastast, mistõttu võib nii mõnelgi patsiendil olla dokumenteeritud diagnoos tegelikust hilisema kuupäevaga. 2004. aastale eelnenud diagnooside kohta saadi infot terviseküsimustikust ning raviasutuste andmetest. Geenidoonorite vanuselist jaotust esimese SD diagnoosi saamisel on kujutatud joonisel 2.



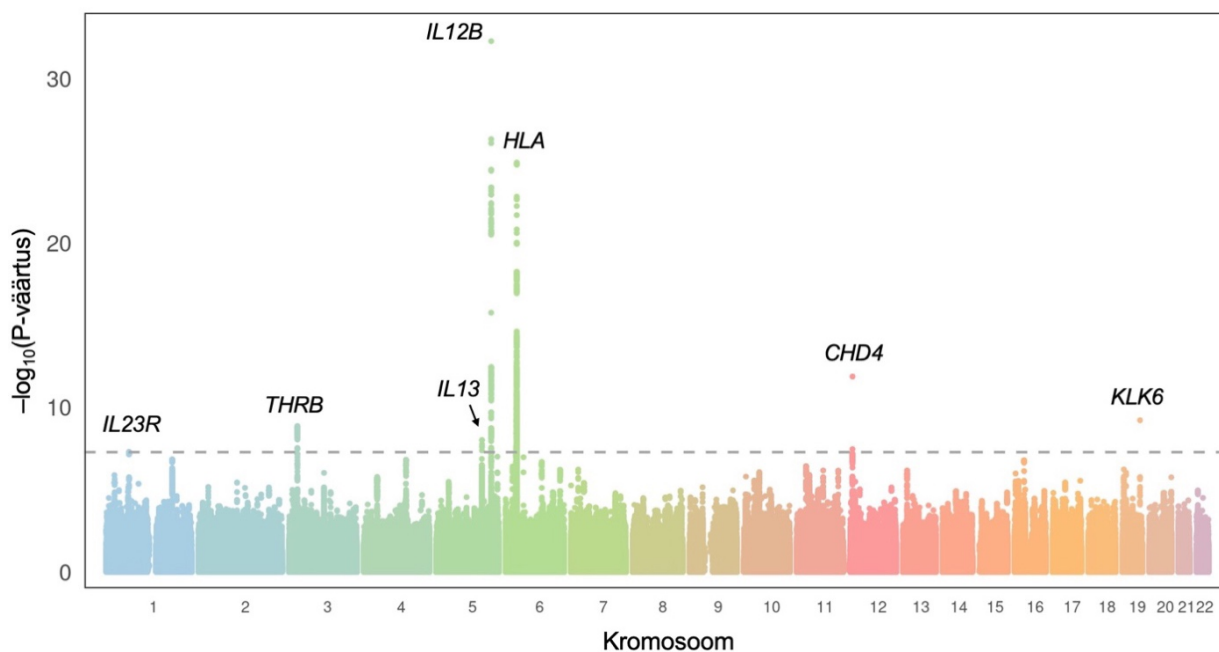
Joonis 2. Esmase SD diagnoosi saamise vanuseline jaotus geenidoonorite andmete põhjal.

Kirjeldamiseks SD-ga kõige sagedamini koos esinevaid haiguseid, testiti logistilise regressiooniga diagnoosikoodide sageduse erinevusi SD patsientide ($n = 19\,954$) ja ülejäänud geenidoonorite ($n = 191\,717$) vahel. Kovariaatidena kasutati sugu, sünniaastat ja

2.3.2. Ülegenoomne seoseuring

Ülegenoomse seoseuringu raames võrreldi geneetilist informatsiooni 19 497 SD-ga patsiendi (RHK-10 kood L21) ning 95 788 isiku vahel, kellel pole diagnoositud psoriaasi ega ühegi dermatiidi ega ekseemi vormi (RHK-10 koodid L20–L40). Uuring viidi läbi REGENIE logistilise regressiooni mudeliga, võttes arvesse sugu, vanust ja genotüübiandmete põhjal arvutatud esimest kümnet peakomponenti. Analüüsi tulemusel leiti seitse statistiliselt olulist lookust ja 1843 SNV-d, mille p-väärtus jäi alla Bonferroni korrigeerimisega leitud mitmese testimise lävendi ($P \leq 5 \times 10^{-8}$). Ühte lookusesse kuuluvateks loeti kõiki olulisi signaale, mis on füüsiliselt lähestikku (kaugus teineteisest alla 250 kiloaluspaari) või kattuvad. Iga lookuse signaali juhtiv (ehk madalaima p-väärtusega) SNV oli imputeerimise INFO skooriga vahemikus 0,96–1. Leitud statistiliselt olulised seosed on esitatud tabelis 2 ning Manhattani joonisel (joonis 4).

Kõige tõenäolisemate kandidaatgeenide tuvastamiseks igas lookuses arvestati (a) oluliste variantide kattumist valku kodeerivate aladega, (b) FUMA platvormi integreeritud ANNOVAR annotatsiooni tulemusi ning (c) varasemas kirjanduses väljapakutud seoseid kõige tugevamalt seostatud markeritega (tabel 2).



Joonis 4. Manhattani joonis ülegenoomse seoseuringu tulemustest. Iga punkt joonisel kujutab ühte seostatud SNV-d, x-teljel on kirjas SNV-de kromosomaalne paigutus ning y-teljel negatiivne kümnendlogaritm assotsiatsiooni p-väärtustest. Katkendlik hall joon tähistab mitmese testimisega arvestavat ülegenoomse olulisuse lävendi ($P \leq 5 \times 10^{-8}$), seega joonest ülespoole jäävad SNV-d on SD-ga statistiliselt oluliselt seotud. Oluliste piikide kohal on toodud markeritele lähima geeni nimi.

Tabel 2. Ülegenoomse seoseuringu tulemusel leitud statistiliselt olulised lookused olulisuse järjekorras. Iga lookuse juures on välja toodud info kõige tugevamalt assotsieerunud SNV kohta.

Kr ^a	Positsioon	ID ^b	EA/RA ^c	EAF ^d	Funktsioon ^e	Lähim geen	P-väärtus	Efekti suurus (β)
5	159402519	rs12188300	T/A	0,0883	intergeenne	<i>IL12B</i>	5,2 x 10 ⁻³³	0,235
6	32817937	rs2061952	C/T	0,2776	-	<i>HLA</i> lookus	1,3 x 10 ⁻²⁵	0,131
12	6600779	rs12816349	A/G	0,2179	intronis	<i>CHD4</i>	1,3 x 10 ⁻¹²	-0,100
19	50971418	rs268890	A/G	0,1473	ncRNA intronis	<i>KLK6</i>	5,9 x 10 ⁻¹⁰	-0,100
3	24384005	rs6771995	C/T	0,4919	intronis	<i>THRB</i>	1,3 x 10 ⁻⁰⁹	0,069
5	132660272	rs20541	G/A	0,6835	eksonis	<i>IL13</i>	9,3 x 10 ⁻⁰⁹	0,070
1	67231386	rs41494046	G/C	0,054	intronis	<i>IL23R</i>	4,8 x 10 ⁻⁰⁸	-0,141

^a Kr – kromosoom

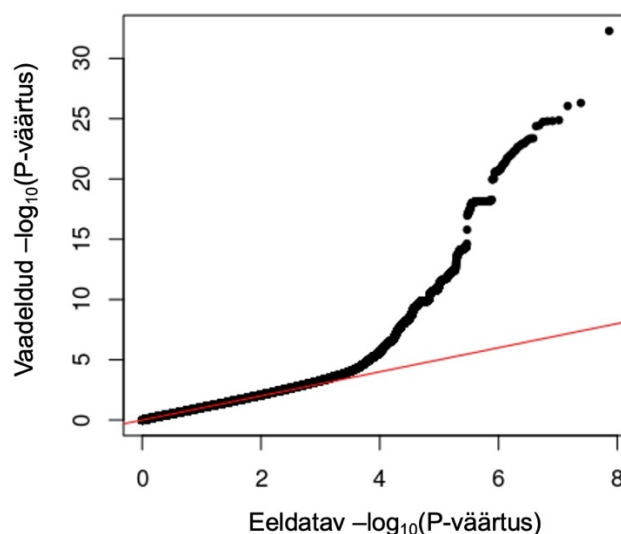
^b ID – SNV-le määratud rsID kood

^c EA/RA – efektalleel/referentsalleel

^d EAF – efektalleeli sagedus

^e Funktsioon – ANNOVAR-i poolt määratud SNV funktsionaalne asukoht

Alltoodud GWAS-i kvantiilide joonis kujutab analüüsi tulemusel saadud p-väärtuste jaotust võrrelduna nullhüpooteesi kehtimise korral (ehk geneetiliste seoste puudumisel) eeldatava jaotusega (joonis 5). Kvantiilide joonise ja genoomilise inflatsiooni faktori ($\lambda = 1,06$) põhjal saab järeldada, et tulemusena saadud signaal ei ole populatsiooni stratifikatsioonist kallutatud.



Joonis 5. Kvantiilide joonis, kus x-teljel on toodud eeldatud p-väärtuste negatiivne kümnendlogaritm ja y-teljel vaadeldud p-väärtuste negatiivne kümnendlogaritm. Punane joon tähistab nullhüpooteesi kehtimise korral eeldatavat $-\log_{10}(P)$ väärtuste jaotust.

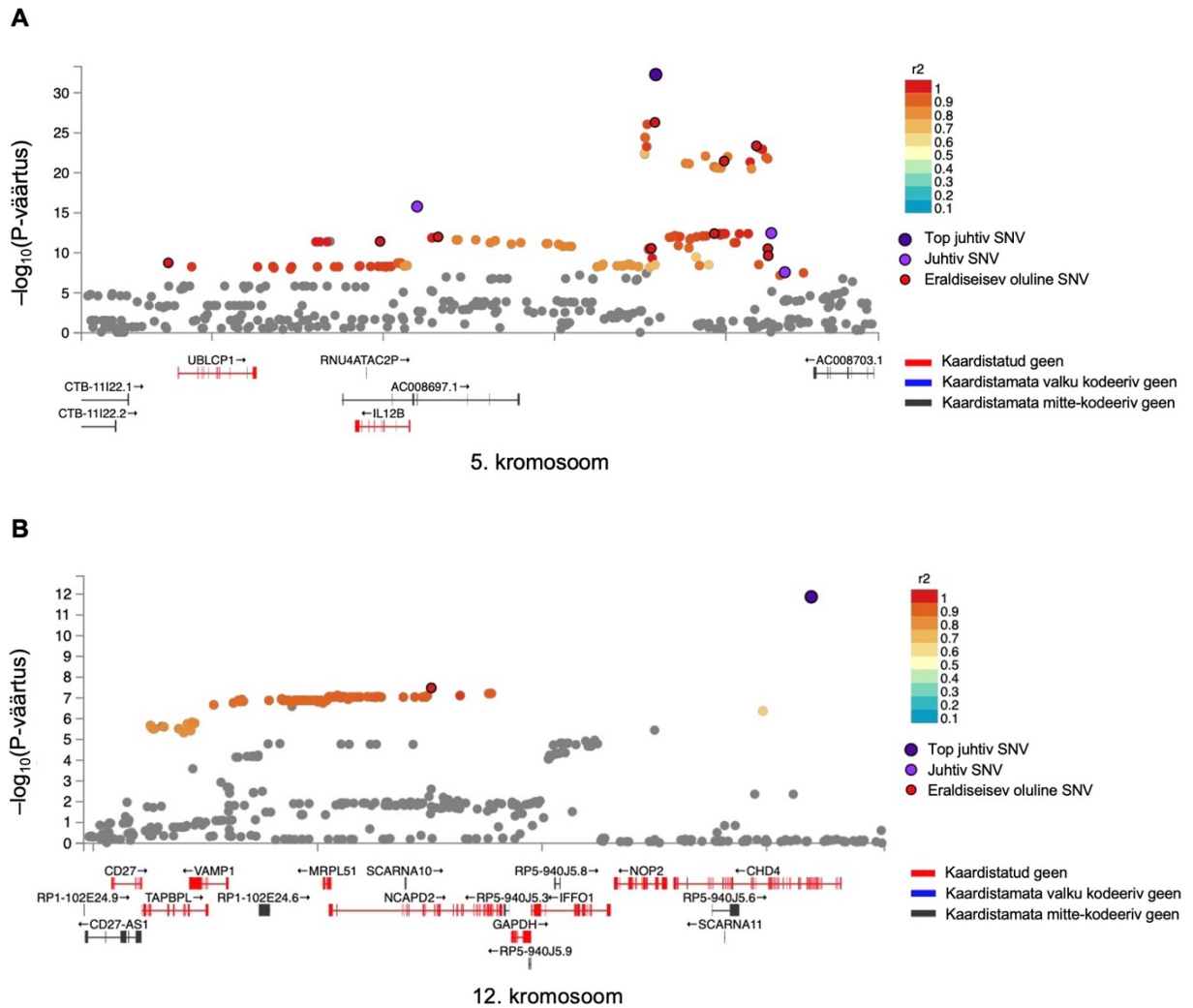
Ülegenoomse seoseuuringu tulemusel selgus, et SD-ga on kõige tugevamalt seotud 5. kromosoomis asuv 5q33.3 piirkond. Signaali juhtiv marker asub geenidevahelises alas, *IL12B* geenist ülesvoolu, ent sellega tugevalt aheldunud ($r^2 > 0,9$) variandid ulatuvad ka *IL12B* ja sellest allavoolu asuva geenini *UBLCP1* (ubikviitiini sarnane domeen CTD fosfataasiga 1) (joonis 6A). Lookuses leidub 125 erinevat SNV-d, mis on statistiliselt olulised või statistiliselt olulise markeriga LD-s ($r^2 > 0,6$).

Lisaks selgub tulemustest SD märkimisväärne seos 5. kromosoomis *HLA* piirkonnas asuvate markeritega, ent selle ala suure polüalleelsuse tõttu pole võimalik antud tulemuste põhjal signaali kindla *HLA* geeni ega alleeliga seostada. Siiski näib, et kõige madalama p-väärtusega SNV-d asuvad eelkõige *HLA* teise klassi geenide (*HLA-DQ* ja *DR*) piirkonnas.

Olulisuselt kolmas lookus asub 12. kromosoomis. Selle piirkonna kõige madalama p-väärtusega SNV asub geeni *CHD4* (kromodomeeni helikaasi DNA-d siduv valk 4) intronis, ent on LD-s ($r^2 > 0,7$) sellest geenist 70–145 kiloaluspaari allavoolu asuvate variantidega, mis ühtivad lisaks geenidega *TAPBPL* (TAP-siduva valgu analoog), *VAMPI* (vesiikuliga seotud membraanivalk 1), *MRPL51* (mitokondriaalse ribosoomi valk L51) ja *NCAPD2* (mitte-SMC kondensiini I kompleksi subühik D2) (joonis 6B).

19. kromosoomi lookus on SNV-de poolest hõre – selles piirkonnas on vaid üks statistiliselt oluline SNV (rs268890), millega on aheldunud lisaks 4 SNV-d. Seotud variant paigutub 19q13.3-13.4 piirkonnas asuva *KLK* (kallikreininiga seotud peptidaas) geenide klatri keskele, täpsemalt *KLK6* ja *KLK7* geenide vahelisse alasse, ja näib omavat SD eest kaitsvat efekti ($\beta = -0.100$, standardviga SE = 0.016).

3. kromosoomis asuvad statistiliselt olulised markerid (n = 34) paigutuvad kõik kilpnäärme hormooni beeta retseptori (*THRB*) 3. intronisse ning olulisuselt järgmine lookus (5. kromosoomis) koosneb viiest statistiliselt olulisest ja omavahel tugevalt LD-s ($r^2 = 1$) olevast SNV-st, mis asuvad kõik geeni *IL13* viimases eksonis. Seitsmes SD-ga seotud lookus, mis, asub 1. kromosoomis, sisaldab 21 statistiliselt olulist või oluliste SNV-dega korreleeruvat varianti, neist kõige madalama p-väärtusega SNV (rs41494046) näib omavat samuti SD riski vähendavat mõju ($\beta = -0.141$, SE = 0.026).



Joonis 6. Regionaaljoonised seoseuringu kõige tugevama assotsiatsiooniga lookusest viiendas kromosoomis (A) ja oluliselt kolmandast lookusest 12. kromosoomis (B). Iga punkt tähistab ühte SNV-d ja selle värv LD tugevust mõne juhtiva markeriga. X-teljel on SNV-de kromosomaalne paigutus ning y-teljel negatiivne kümnendlogaritm seoseuringu tulemusena saadud p-väärtusest. Eraldiseisva olulise SNV kategooriasse (punane punkt musta servaga) kuuluvad sellised markerid, mis on haigusega oluliselt seotud ($P \leq 5 \times 10^{-8}$) ning pole ülejäänud oluliste markeritega LD-s ($r^2 < 0,6$). Juhtiva SNV märgistus (heledam lilla) tähistab eraldiseisvaid olulisi markereid, mille LD teiste oluliste SNV-dega on $r^2 < 0,1$ ning top juhtiv SNV (tumelilla) tähistab lookuse kõige madalama p-väärtusega SNV-d.

2.4. Arutelu

SD on sagedasti esinev krooniline nahahaigus, mille tekke põhiteguriks peetakse individuaalset tundlikkust *Malassezia* liigi pärmide elutegevusele. Praeguse arusaama kohaselt on SD patogeneesi põhikomponentideks defektne nahabarjäär ja -lipiidide koostis, vead immuunsüsteemi regulatsioonis ning *Malassezia* elutegevusest tekkivad nahka ärritavad metaboliidid (DeAngelis jt., 2005). Lisaks oletatakse, et haiguse teke on osalt geneetiline. Perekondlike uuringute, üksikute ägedate haigusjuhtude ja hiiremodelite abil on leitud tosinkond immuunsüsteemi või naharakkude arenguga seotud geeni, mille variatsioonid võivad põhjustada SD-ga sarnanevat löövet (Karakadze jt., 2018). Ulatuslikke uurimistöid, mis analüüsiksid haiguse geneetilist tausta suurtes kohortides, pole aga siiani teostatud.

Käesoleva töö praktilise osa eesmärk oli tuvastada GWAS uuringu abil võimalikke SD-ga seotud geenivariante ning kirjeldada SD-ga kaasnevaid haiguseid. Eesti geenivaramu doonoritest põeb SD-d 19 954 inimest ning sageli esineb see koos teiste põletikuliste nahahaiguste, täpsemalt kontaktdermatiidi, akne, rosaatsea ja psoriaasiga. Sellist mitme nahahaiguse koosesinemist on kirjeldatud ka varasemalt (Zander jt., 2019). Eriti sage näib olevat SD ja psoriaasi sümptomite üheaegne esinemine, mille jaoks on kasutusel ka eraldi termin – sebopsoriaas (Dessinioti ja Katsambas, 2013). Nii rosaatsea kui akne on rasuste nahapiirkondadega seotud haigused. Akne patsientidel täheldatakse enamasti tavapärasest suuremat rasueritust ning rosaatseaga nahas on nähtud muutuseid rasu lipiidide koostises (Shi jt., 2015). Nende haiguste sagedasem esinemine SD-ga diagnoositute seas võib viidata rasunäärmetega seotud probleemidele ka SD-ga nahas, ehkki SD patsientide rasunäärmete funktsiooni uuringud on andnud varasemalt vastakaid tulemusi (Burton ja Pye, 1983). Põletikuliste ning rasueritusega seotud nahahaiguste sage koosesinemine SD-ga annab aimu nende patoloogiate ühisosast, seejuures ei ole ka välistatud haiguste geneetiline kattuvus või ekslikult määratud diagnoos.

TÜ EGV andmetel läbi viidud GWAS uuringu tulemusel tuvastati seitse SD-ga seotud geneetilist lookust. Tugevaim oli seos 5. kromosoomis asuva *IL12B* geeni piirkonnaga, täpsemalt geenist ülesvoolu asuva variandiga rs12188300 ($P = 5,2 \times 10^{-33}$). *IL-12B* kodeerib ühte subühikut heterodimeerisest T-lümfotsüüte ning neutrofiile stimuleerivast IL-12 tsütokiinist (Akdis jt., 2011). Seda interleukiini toodetakse põhiliselt dendriitrakkudes ja makrofaagides ning see algatab T-rakkude diferentseerumise Th1 rakkudeks (Sun jt., 2015). Lisaks IL-12-le kuulub IL-12B subühik ka sama tsütokiinide perekonna IL-23 dimeeri koosseisu, mis stimuleerib hoopis Th17 rakkude arengut ja on tähtsaks põletikulise vastuse

võimendajaks (Sun jt., 2015). IL-23 tsütokiinid seonduvad IL-23R ja IL-12R β 1 subühikutest koosnevale retseptorile. *IL-23R* geeni piirkond on aga samuti üks käesolevas GWAS uuringus tuvastatud SD-ga seotud lookustest. IL-23 mõjul aktiveeritud Th17 lümfotsüüdid ekspresseerivad muuhulgas IL-17 tsütokiini, mis aktiveerib epiteeli rakkudes kemokiinide tootmise (neutrofiilide kutsumiseks) ja antimikroobsete peptiidide vabastamise, kokkuvõtvalt põletikulise immuunvastuse (Gaffen jt., 2014). Seda signaali mõjutavate geneetiliste variatsioonide esinemist on tugevalt seostatud kommensaalsete nahaseente (põhiliselt *Candida albicans*) vastase immuunsuse defektidega (Gaffen jt., 2014). Signaaliraja seost SD-ga toetab 2023. aastal kuue patsiendi peal läbi viidud uuring, kus IL-12/23 rada blokeerivate antikehadega bioloogiline ravim ustekinumab (mida kasutatakse tavaliselt psoriaasi ravis) leevendas kõikidel indiviididel tõhusalt ägeda SD sümptomeid ning pikendas märkimisväärselt haiguse remissiooni (Ghalili jt., 2023). Samuti on IL-23 poolt põhjustatud IL-17 signaal sõltuv Act1 ja IL-17RC valkudest, mille defitsiiti on SD-ga juba varasemalt seostatud (Boisson jt., 2013; Ho ja Gaffen, 2010). Seega kinnitavad käesoleva GWAS-i tulemused seni vähe tähelepanu saanud ustekinumabi potentsiaalse SD ravimina. *IL12B* ja *IL-23R* geenivariandid on lisaks tähtsad kroonilise nahapõletiku ning mitme autoimmuunhaiguse, sealhulgas psoriaasi tekkes (Capon jt., 2007; Cargill jt., 2007; Gaffen jt., 2014).

Immuunvastusega seotud geenidest võivad GWAS-i tulemuste põhjal SD tekkeriski suurendada samuti *IL13* eksonis asuvad SNV-d. IL-13 tsütokiini toodetakse Th2 rakulise immuunvastuse indutseerimisel ning see vahendab IgE antikehade tootmist, seeläbi parasiitide vastast kaitset (Akdis jt., 2011). Vead IL-13 tootmise regulatsioonis võivad põhjustada IgE-sõltuvat allergilist põletikku, kuigi seda seostatakse tavaliselt rohkem atoopilise dermatiidi kui SD-ga (Ashbee ja Evans, 2002; Bieber, 2020). Lookuse enim assotsieerunud variandil rs20541 on teadaolevalt mõju IL-13 retseptoriga seandumisele ning atoopilise dermatiidi, allergilise riniidi ja astma tekkele (Ådjers jt., 2017; Namkung jt., 2011)

Analüüsi põhjal leiti olulisi seoseid ka naha kaitsebarjääri reguleerivate geenidega. 19. kromosoomis leitud assotsiatsioon (rs268890) asub geenide *KLK6* ja *KLK7* vahelises piirkonnas. *KLK6* ja *KLK7* kodeerivad mõlemad kallikreiinide perekonda kuuluvaid seriinproteaase, mida on seostatud psoriaasi, atoopilise dermatiidi ja Nethertoni sündroomiga (haruldane ning tõsine nahahaigus) (Billi jt., 2020; Kalinska jt., 2016). Mõlemad valgud lagundavad rakkudevahelist maatriksit, seejuures *KLK7* näib olevat tähtis keratinotsüütide deskvameerumisel sarvplaate ühendavate desmosoomide lahutamiseks (Borgoño jt., 2007) ja nahas ekspresseeritud *KLK6* võib soodustada nahapõletiku teket (Billi jt., 2020). Teine

statistiliselt oluline lookus, mis võib vihjata defektidele SD patsientide nahas, asub kolmandas kromosoomis *THRB* geeni intronis. *THRB* kodeerib kilpnäärmehormooni retseptorit ning selle variatsioone on seostatud peamiselt kilpnäärmehormooni resistentsusega (Dumitrescu ja Refetoff, 2013). Muuhulgas on hormoon oluline tervikliku nahabarjääri säilitamiseks, vahendades keratinotsüütide proliferatsiooni, lipiidide tootmist, haavade paranemist ning karvkasvu (Antonini jt., 2013). SD-ga ei ole kilpnäärmehormooni talitlust eelnevalt seostatud ja antud leid võib samuti avada uusi SD ravivõimalusi.

Varasemad uuringud on tuvastanud üksikuid HLA allelele, mis näivad suurendavat SD tekkeriski (Sampaio jt., 2014). Ka selles töös läbiviidud GWAS näitab tugevat seost SD ja *HLA* piirkonna vahel, millel on teadaolevalt tähtis osalus autoimmuunhaiguste tekkes (Dendrou jt., 2018). Kuna tegu on ülimalt polümorfse lookusega, ei ole aga antud tulemuste põhjal võimalik tuvastada haigusega seotud allelele. Leitud variantide kokku viimiseks täpsete *HLA* alleelidega tuleb läbi viia täiendav *HLA* piirkonna seoseuuring, kasutades selleks spetsiifilist *HLA* lookuse mitmekesisust kajastavat andmestikku (Sakaue jt., 2023).

GWAS-i olulisuselt kolmas lookus ulatub üle *CHD4*, *TAPBPL*, *VAMP1*, *MRPL51* ja *NCAPD2* gene sisaldava piirkonna. Kõige olulisem tuvastatud variant (rs12816349) asub *CHD4* geeni intronis, kuid ühegi patoloogiaga seda siiani seostatud ei ole. *CHD4* kodeerib nukleosoomi siduvat ning painutavat ensüümi, mida on seostatud närvisüsteemi arengu häiretega (Weiss jt., 2020). *TAPBP* geenist transleeritakse MHC klass I antigeene transporterile siduvat valku (Sadasivan jt., 1996), *VAMP1* kodeerib sünaptiliste vesiikulite membraanivalku (Archer jt., 1990), *MRPL51* kodeerib mitokondriaalse ribosoomi suure subühiku valku¹⁰ ja *NCAPD2* poolt kodeeritud valk osaleb mitoosieelses kromatiini kokkupakkimises (Schmiesing jt., 2000). Et teha kindlaks, millise eeltoodud geeni ekspressiooni või funktsiooni seotud SNV-d mõjutavad ning kuidas see võib osaleda SD tekkes, on vaja läbi viia täpsustavaid analüüse.

Sarnaselt varasemas kirjanduses täheldatule leiti käesoleva GWAS analüüsi tulemusena, et SD tekkes on olulised immuunsüsteemi või naha kaitsebarjääri funktsioone mõjutavad geenivariandid. Ühes varasemalt teadaolevaga vihjavad saadud tulemused kõige tugevamalt Th17 rakkude ja nende poolt toodetud IL-17 tsütokiini aktivatsiooniraja osalusele nahapõletiku tekkes. Siiski on läbiviidud GWAS analüüs vaid esimeseks sammuks SD geneetilise tausta selgitamisel ning leitud seostest ei tasu teha liialt ennatlikke järeldusi. Nagu näitas ka kaasuvate haiguste analüüs, võib patsientidel esineda üheaegselt mitu sarnaste sümptomite ja etioloogiaga nahahaigust, mis võib omakorda teha SD diagnoosimise ning geneetiliste seoste eristamise küllaltki keerukaks.

Leitud seoste täpsemaks mõistmiseks ning kinnitamiseks tuleb teostada edasisi analüüse. Esimene samm oleks leidude valideerimine mõnes teises kohordis, seda näiteks metaanalüüsi kujul. Lisaks tuleks olulistest lookustest põhjuslike variantide täpsemaks tuvastamiseks viia läbi geenkaardistamise analüüs ning hinnata nende variantide mõju geeniekspressioonile, seeläbi bioloogilistele radadele, kasutades näiteks kolokalisatsiooni meetodeid.

KOKKUVÕTE

Seborroiline dermatiit on rasustel nahapiirkondadel esinev krooniline nahapõletik, mille tekkemehhanismid on keerulised ja ebapiisavalt selgitatud. SD-d põhjustavad lisaks *Malassezia* pärmi elutegevusele häired immuunsüsteemis ja nahabarjääris, mida tõestavad muuhulgas varasemalt haigusega seostatud geneetilised variandid.

Käesolevas töös seati eesmärgiks seborroilise dermatiidi, selle geneetilise tausta ja kaasnevate haiguste kirjeldamine Tartu Ülikooli Eesti geenivaramu doonorite seas. Selgus, et seborroilise dermatiidiga on diagnoositud 9,4% geenidoonoritest ning kõige sagedamini esineb see koos teiste põletikuliste nahahaiguste, nimelt psoriaasi, rosaatsea, akne ja kontaktdermatiidiga.

Ülegenoomse assotsiatsiooniuringu tulemusel tuvastati seitse statistiliselt olulist geneetilist lookust, mis võivad olla seotud seborroilise dermatiidi tekkega. Leitud piirkonnad sisaldavad geene, mis on üldistatult olulised immuunsüsteemi radades (*IL12B*, *IL23R*, *IL13*, *HLA* piirkond) ja naha kaitsebarjääri säilitamises (*KLK6*, *THRB*). Lisaks on leidudel märkimisväärne ühisosa atoopilise dermatiidi ja autoimmuunhaiguste, eriti psoriaasiga. Uurimistöö tulemused pakuvad ideid seborroilise dermatiidi ravivõimalusteks, mida täna veel ei kasutata. Siiski on antud töö raames saadud tulemused vaid indikatiivsed ja vajavad täpsustamist edasiste analüüside, näiteks statistilise peenkaardistamise kaudu. Seoste valideerimiseks tuleks korrata analüüsi mõnes teises sõltumatus kohordis.

Genome-wide association study of seborrheic dermatitis

Lisett Sigur

Summary

Seborrheic dermatitis is a prevalent chronic skin disorder characterized by erythema, flakiness, and greasy, yellowish scales. It affects 1-5% of the population and presents more commonly among individuals with the human immunodeficiency virus and psychiatric or neurodegenerative disorders, including Parkinson's disease and depression. In addition to general discomfort, the lesions can cause emotional and social distress and thus adversely affect the patient's quality of life.

The pathogenesis of seborrheic dermatitis is complex and still poorly understood. The main elements considered to play a role in the development of the disease are skin barrier disruption, lipid production by sebaceous glands, *Malassezia ssp* colonisation and some form of immunologic dysregulation. Among other culprits of SD, the connection between SD and genetics has lately received some attention. The genes involved mostly fall into two categories, ones essential in immune response and others in epidermal differentiation pathways.

This work aimed to further elucidate the underlying genetic factors of the disease by conducting a comorbidity analysis and a genome-wide association study using data from the Estonian Biobank. The comorbidity analysis revealed a significant co-occurrence of seborrheic dermatitis with other inflammatory skin disorders, such as psoriasis, rosacea, acne, and contact dermatitis, suggesting a considerable overlap between the conditions.

The genome-wide association analysis identified seven seborrheic dermatitis susceptibility loci. These loci include genes crucial in T-cell responses, inflammatory pathways, and epidermal differentiation. The strongest association was mapped to the upstream area of the interleukin-12B gene, located in the 5q33.3 region. Together with previous evidence and another genome-wide significant locus in the interleukin-23 receptor gene, these results imply the importance of the Th17 immune response in the pathogenesis of the disease. Moreover, the results show that seborrheic dermatitis shares common variants with atopic dermatitis and autoimmune diseases, particularly psoriasis.

Nevertheless, the findings of this analysis are only indicative and warrant further elaboration through downstream analyses, such as fine-mapping and colocalisation. To support the validity of these results, replication in an independent cohort is in order.

KIRJANDUSE LOETELU

Kasutatud kirjandus

1000 Genomes Project Consortium, Auton, A., Brooks, L. D., ... Abecasis, G. R. (2015). A global reference for human genetic variation. *Nature*, 526(7571), 68–74. <https://doi.org/10.1038/nature15393>

Abdollahpour, H., Appaswamy, G., Kotlarz, D., ... Klein, C. (2012). The phenotype of human STK4 deficiency. *Blood*, 119(15), 3450–3457. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-09-378158>

Ackerman, A. B., & Kligman, A. M. (1969). Some observations on dandruff. *J Soc Cosmet Chem*, 20, 81–101.

Ådjers, K., Luukkainen, A., Pekkanen, J., Hurme, M., Huhtala, H., Renkonen, R., Wang, D. Y., Mäkelä, M. J., Karjalainen, J., & Toppila-Salmi, S. (2017). Self-Reported Allergic Rhinitis and/or Allergic Conjunctivitis Associate with IL13 rs20541 Polymorphism in Finnish Adult Asthma Patients. *International Archives of Allergy and Immunology*, 172(2), 123–128. <https://doi.org/10.1159/000456009>

Akdis, M., Burgler, S., Cramer, R., ... Akdis, C. A. (2011). Interleukins, from 1 to 37, and interferon- γ : Receptors, functions, and roles in diseases. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 127(3), 701-721.e70. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.11.050>

An, Q., Sun, M., Qi, R.-Q., Zhang, L., Zhai, J.-L., Hong, Y.-X., Song, B., Chen, H.-D., & Gao, X.-H. (2017). High Staphylococcus epidermidis Colonization and Impaired Permeability Barrier in Facial Seborrheic Dermatitis. *Chinese Medical Journal*, 130(14), 1662–1669. <https://doi.org/10.4103/0366-6999.209895>

Antonini, D., Sibilio, A., Dentice, M., & Missero, C. (2013). An Intimate Relationship between Thyroid Hormone and Skin: Regulation of Gene Expression. *Frontiers in Endocrinology*, 4. <https://doi.org/10.3389/fendo.2013.00104>

Archer, B. T., Ozçelik, T., Jahn, R., Francke, U., & Südhof, T. C. (1990). Structures and chromosomal localizations of two human genes encoding synaptobrevins 1 and 2. *Journal of Biological Chemistry*, 265(28), 17267–17273. [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(17\)44898-8](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(17)44898-8)

Ashbee, H. R., & Evans, E. G. V. (2002). Immunology of Diseases Associated with Malassezia Species. *Clinical Microbiology Reviews*, 15(1), 21–57. <https://doi.org/10.1128/CMR.15.1.21-57.2002>

Ashbee, H. R., Ingham, E., Holland, K. T., & Cunliffe, W. J. (1994). Cell-mediated immune responses to Malassezia furfur serovars A, B and C in patients with pityriasis versicolor, seborrheic dermatitis and controls. *Experimental Dermatology*, 3(3), 106–112. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0625.1994.tb00267.x>

Barba, A., Piubello, W., Vantini, I., Caliarì, S., Cocchetto, R., Vallaperta, P., Scuro, L. A., Sapuppo, A., & Cavallini, G. (1982). Skin lesions in chronic alcoholic pancreatitis. *Dermatologica*, 164(5), 322–326. <https://doi.org/10.1159/000250109>

Becker, J. C., Houben, R., Vetter, C. S., & Bröcker, E. B. (2006). The carcinogenic potential of tacrolimus ointment beyond immune suppression: A hypothesis creating case report. *BMC Cancer*, 6, 7. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-6-7>

- Bentivegna, K., Adalsteinsson, J. A., & Chang, M. W. (2023). Oral candidiasis and seborrheic dermatitis in an 8-year-old female with a heterozygous variant of the IL-17RC gene. *Pediatric Dermatology*, *40*(6), 1145–1146. <https://doi.org/10.1111/pde.15343>
- Bentley, D. R., Balasubramanian, S., Swerdlow, H. P., ... Smith, A. J. (2008). Accurate whole human genome sequencing using reversible terminator chemistry. *Nature*, *456*(7218), 53–59. <https://doi.org/10.1038/nature07517>
- Bergbrant, I. M., Andersson, B., & Faergemann, J. (1999). Cell-mediated immunity to *Malassezia furfur* in patients with seborrheic dermatitis and pityriasis versicolor. *Clinical and Experimental Dermatology*, *24*(5), 402–406. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2230.1999.00512.x>
- Bergbrant, I. M., Johansson, S., Robbins, D., Bengtsson, K., Faergemann, J., Scheynius, A., & Söderström, T. (1991a). The evaluation of various methods and antigens for the detection of antibodies against *Pityrosporum ovale* in patients with seborrheic dermatitis. *Clinical and Experimental Dermatology*, *16*(5), 339–343. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2230.1991.tb00396.x>
- Bergbrant, I. M., Johansson, S., Robbins, D., Scheynius, A., Faergemann, J., & Söderström, T. (1991b). An immunological study in patients with seborrheic dermatitis. *Clinical and Experimental Dermatology*, *16*(5), 331–338. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2230.1991.tb00395.x>
- Bieber, T. (2020). Interleukin-13: Targeting an underestimated cytokine in atopic dermatitis. *Allergy*, *75*(1), 54–62. <https://doi.org/10.1111/all.13954>
- Billi, A. C., Ludwig, J. E., Fritz, Y., ... Ward, N. L. (2020). KLK6 expression in skin induces PAR1-mediated psoriasiform dermatitis and inflammatory joint disease. *The Journal of Clinical Investigation*, *130*(6), 3151–3157. <https://doi.org/10.1172/JCI133159>
- Binder, R. L., & Jonelis, F. J. (1983). Seborrheic Dermatitis in Neuroleptic-Induced Parkinsonism. *Archives of Dermatology*, *119*(6), 473–475. <https://doi.org/10.1001/archderm.1983.01650300027010>
- Birnbaum, R. Y., Zvulunov, A., Hallel-Halevy, D., Cagnano, E., Finer, G., Ofir, R., Geiger, D., Silberstein, E., Feferman, Y., & Birk, O. S. (2006). Seborrhea-like dermatitis with psoriasiform elements caused by a mutation in ZNF750, encoding a putative C2H2 zinc finger protein. *Nature Genetics*, *38*(7), 749–751. <https://doi.org/10.1038/ng1813>
- Boisson, B., Wang, C., Pederghana, V., ... Casanova, J.-L. (2013). An ACT1 Mutation Selectively Abolishes Interleukin-17 Responses in Humans with Chronic Mucocutaneous Candidiasis. *Immunity*, *39*(4), 676–686. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2013.09.002>
- Borda, L. J., & Wikramanayake, T. C. (2015). Seborrheic Dermatitis and Dandruff: A Comprehensive Review. *Journal of clinical and investigative dermatology*, *3*(2), 10.13188/2373-1044.1000019.
- Borgoño, C. A., Michael, I. P., Komatsu, N., Jayakumar, A., Kapadia, R., Clayman, G. L., Sotiropoulou, G., & Diamandis, E. P. (2007). A Potential Role for Multiple Tissue Kallikrein Serine Proteases in Epidermal Desquamation*. *Journal of Biological Chemistry*, *282*(6), 3640–3652. <https://doi.org/10.1074/jbc.M607567200>
- Boyle, E. A., Li, Y. I., & Pritchard, J. K. (2017). An expanded view of complex traits: From polygenic to omnigenic. *Cell*, *169*(7), 1177–1186. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.05.038>
- Brenner, S., & Horwitz, C. (1988). Possible nutrient mediators in psoriasis and seborrheic dermatitis. II. Nutrient mediators: Essential fatty acids; vitamins A, E and D; vitamins B1, B2,

- B6, niacin and biotin; vitamin C selenium; zinc; iron. *World Review of Nutrition and Dietetics*, 55, 165–182.
- Browning, B. L., Zhou, Y., & Browning, S. R. (2018). A One-Penny Imputed Genome from Next-Generation Reference Panels. *The American Journal of Human Genetics*, 103(3), 338–348. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2018.07.015>
- Burtenshaw, J. M. (1942). The mechanism of self-disinfection of the human skin and its appendages. *The Journal of Hygiene*, 42(2), 184–210. <https://doi.org/10.1017/s0022172400035373>
- Burton, J. L., & Pye, R. J. (1983). Seborrhoea is not a feature of seborrhoeic dermatitis. *British Medical Journal (Clinical research ed.)*, 286(6372), 1169–1170.
- Capon, F., Di Meglio, P., Szaub, J., ... Nestle, F. O. (2007). Sequence variants in the genes for the interleukin-23 receptor (IL23R) and its ligand (IL12B) confer protection against psoriasis. *Human Genetics*, 122(2), 201–206. <https://doi.org/10.1007/s00439-007-0397-0>
- Caputo, R. (2003). Itraconazole (Sporanox) in superficial and systemic fungal infections. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, 1(4), 531–542. <https://doi.org/10.1586/14787210.1.4.531>
- Cargill, M., Schrodi, S. J., Chang, M., ... Begovich, A. B. (2007). A Large-Scale Genetic Association Study Confirms *IL12B* and Leads to the Identification of *IL23R* as Psoriasis-Risk Genes. *The American Journal of Human Genetics*, 80(2), 273–290. <https://doi.org/10.1086/511051>
- Chen, S. C., Yeung, J., & Chren, M.-M. (2002). Scalpdex: A quality-of-life instrument for scalp dermatitis. *Archives of Dermatology*, 138(6), 803–807. <https://doi.org/10.1001/archderm.138.6.803>
- Chren, M. M., Lasek, R. J., Flocke, S. A., & Zyzanski, S. J. (1997). Improved discriminative and evaluative capability of a refined version of Skindex, a quality-of-life instrument for patients with skin diseases. *Archives of Dermatology*, 133(11), 1433–1440.
- Clark, G. W., Pope, S. M., & Jaboori, K. A. (2015). Diagnosis and Treatment of Seborrheic Dermatitis. *American Family Physician*, 91(3), 185–190.
- Claussnitzer, M., Cho, J. H., Collins, R., ... McCarthy, M. I. (2020). A brief history of human disease genetics. *Nature*, 577(7789), 179–189. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1879-7>
- Cohen, I., Birnbaum, R. Y., Leibson, K., Taube, R., Sivan, S., & Birk, O. S. (2012). ZNF750 Is Expressed in Differentiated Keratinocytes and Regulates Epidermal Late Differentiation Genes. *PLOS ONE*, 7(8), e42628. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0042628>
- Danby, F. W., Maddin, W. S., Margesson, L. J., & Rosenthal, D. (1993). A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ketoconazole 2% shampoo versus selenium sulfide 2.5% shampoo in the treatment of moderate to severe dandruff. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 29(6), 1008–1012. [https://doi.org/10.1016/0190-9622\(93\)70282-x](https://doi.org/10.1016/0190-9622(93)70282-x)
- de Avelar Breunig, J., de Almeida Jr, H. L., Duquia, R. P., Souza, P. R. M., & Staub, H. L. (2012). Scalp seborrheic dermatitis: Prevalence and associated factors in male adolescents. *International Journal of Dermatology*, 51(1), 46–49. <https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2011.04964.x>
- de Souza Leão Kamamoto, C., Sanudo, A., Hassun, K. M., & Bagatin, E. (2017). Low-dose oral isotretinoin for moderate to severe seborrhea and seborrheic dermatitis: A randomized

- comparative trial. *International Journal of Dermatology*, 56(1), 80–85. <https://doi.org/10.1111/ijd.13408>
- DeAngelis, Y. M., Gemmer, C. M., Kaczvinsky, J. R., Kenneally, D. C., Schwartz, J. R., & Dawson, T. L. (2005). Three etiologic facets of dandruff and seborrheic dermatitis: *Malassezia* fungi, sebaceous lipids, and individual sensitivity. *The Journal of Investigative Dermatology. Symposium Proceedings*, 10(3), 295–297. <https://doi.org/10.1111/j.1087-0024.2005.10119.x>
- Dendrou, C. A., Petersen, J., Rossjohn, J., & Fugger, L. (2018). HLA variation and disease. *Nature Reviews Immunology*, 18(5), 325–339. <https://doi.org/10.1038/nri.2017.143>
- Dessinioti, C., & Katsambas, A. (2013). Seborrheic dermatitis: Etiology, risk factors, and treatments:: Facts and controversies. *Clinics in Dermatology*, 31(4), 343–351. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2013.01.001>
- Downing, D. T., Stewart, M. E., & Strauss, J. S. (1986). Changes in Sebum Secretion and the Sebaceous Gland. *Dermatologic Clinics*, 4(3), 419–423. [https://doi.org/10.1016/S0733-8635\(18\)30804-0](https://doi.org/10.1016/S0733-8635(18)30804-0)
- Downing, D. T., & Strauss, J. S. (1974). Synthesis and Composition of Surface Lipids of Human Skin. *Journal of Investigative Dermatology*, 62(3), 228–244. <https://doi.org/10.1111/1523-1747.ep12676793>
- Dumitrescu, A. M., & Refetoff, S. (2013). The syndromes of reduced sensitivity to thyroid hormone. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects*, 1830(7), 3987–4003. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2012.08.005>
- Dupuy, P., Maurette, C., Amoric, J. C., Chosidow, O., & Study Investigator Group. (2001). Randomized, placebo-controlled, double-blind study on clinical efficacy of ciclopiroxolamine 1% cream in facial seborrheic dermatitis. *The British Journal of Dermatology*, 144(5), 1033–1037. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.2001.04194.x>
- Döffinger, R., Smahi, A., Bessia, C., ... Casanova, J.-L. (2001). X-linked anhidrotic ectodermal dysplasia with immunodeficiency is caused by impaired NF- κ B signaling. *Nature Genetics*, 27(3), 277–285. <https://doi.org/10.1038/85837>
- Eisenstat, B. A., & Wormser, G. P. (1984). Seborrheic dermatitis and butterfly rash in AIDS. *The New England Journal of Medicine*, 311(3), 189. <https://doi.org/10.1056/NEJM198407193110312>
- Elias, P. M. (1983). Epidermal lipids, barrier function, and desquamation. *The Journal of Investigative Dermatology*, 80(1 Suppl), 44s–49s. <https://doi.org/10.1038/jid.1983.12>
- Ercis, M., Balci, S., & Atakan, N. (1996). Dermatological manifestations of 71 Down syndrome children admitted to a clinical genetics unit. *Clinical Genetics*, 50(5), 317–320. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.1996.tb02381.x>
- Evans, D. I., Holzel, A., & MacFarlane, H. (1977). Yeast opsonization defect and immunoglobulin deficiency in severe infantile dermatitis (Leiner's disease). *Archives of Disease in Childhood*, 52(9), 691–695.
- Faergemann, J., Bergbrant, I., Dohsé, M., Scott, A., & Westgate, G. (2001). Seborrheic dermatitis and *Pityrosporum* (*Malassezia*) folliculitis: Characterization of inflammatory cells and mediators in the skin by immunohistochemistry. *British Journal of Dermatology*, 144(3), 549–556. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.2001.04082.x>

- Findley, K., Oh, J., Yang, J., ... Segre, J. A. (2013). Topographic diversity of fungal and bacterial communities in human skin. *Nature*, 498(7454), 367–370. <https://doi.org/10.1038/nature12171>
- Finlay, A. Y., & Khan, G. K. (1994). Dermatology Life Quality Index (DLQI)—A simple practical measure for routine clinical use. *Clinical and Experimental Dermatology*, 19(3), 210–216. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2230.1994.tb01167.x>
- Firooz, A., Solhpour, A., Gorouhi, F., Daneshpazhooh, M., Balighi, K., Farsinejad, K., Rashighi-Firoozabadi, M., & Dowlati, Y. (2006). Pimecrolimus Cream, 1%, vs Hydrocortisone Acetate Cream, 1%, in the Treatment of Facial Seborrheic Dermatitis: A Randomized, Investigator-Blind, Clinical Trial. *Archives of Dermatology*, 142(8), 1065–1086. <https://doi.org/10.1001/archderm.142.8.1066>
- Foley, C. N., Staley, J. R., Breen, P. G., Sun, B. B., Kirk, P. D. W., Burgess, S., & Howson, J. M. M. (2021). A fast and efficient colocalization algorithm for identifying shared genetic risk factors across multiple traits. *Nature Communications*, 12(1), 764. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-20885-8>
- Foley, P., Zuo, Y., Plunkett, A., Merlin, K., & Marks, R. (2003). The Frequency of Common Skin Conditions in Preschool-aged Children in Australia: Seborrheic Dermatitis and Pityriasis Capitis (Cradle Cap). *Archives of Dermatology*, 139(3), 318–322. <https://doi.org/10.1001/archderm.139.3.318>
- Gaffen, S. L., Jain, R., Garg, A. V., & Cua, D. J. (2014). The IL-23–IL-17 immune axis: From mechanisms to therapeutic testing. *Nature Reviews Immunology*, 14(9), 585–600. <https://doi.org/10.1038/nri3707>
- Gaitanis, G., Velegraki, A., Alexopoulos, E. C., Chasapi, V., Tsigonia, A., & Katsambas, A. (2006). Distribution of *Malassezia* species in pityriasis versicolor and seborrheic dermatitis in Greece. Typing of the major pityriasis versicolor isolate *M. globosa*. *British Journal of Dermatology*, 154(5), 854–859. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2005.07114.x>
- Ghalili, S., David, E., Ungar, B., Tan, K., Lang, C. C. V., Meariman, M., Andrews, E., & Guttman-Yassky, E. (2023). IL-12/23-targeting in seborrheic dermatitis patients leads to long-lasting response. *Archives of Dermatological Research*, 315(10), 2937–2940. <https://doi.org/10.1007/s00403-023-02680-9>
- Goodwin, S., McPherson, J. D., & McCombie, W. R. (2016). Coming of age: Ten years of next-generation sequencing technologies. *Nature Reviews Genetics*, 17(6), 333–351. <https://doi.org/10.1038/nrg.2016.49>
- Gray, G. M., & Yardley, H. J. (1975). Different populations of pig epidermal cells: Isolation and lipid composition. *Journal of Lipid Research*, 16(6), 441–447.
- Groisser, D., Bottone, E. J., & Lebwohl, M. (1989). Association of *Pityrosporum orbiculare* (*Malassezia furfur*) with seborrheic dermatitis in patients with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Journal of the American Academy of Dermatology*, 20(5 Pt 1), 770–773. [https://doi.org/10.1016/s0190-9622\(89\)70088-8](https://doi.org/10.1016/s0190-9622(89)70088-8)
- Gupta, A., & Bluhm, R. (2004). Seborrheic dermatitis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 18(1), 13–26. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2004.00693.x>
- Gupta, A. K., Kohli, Y., Summerbell, R. C., & Faergemann, J. (2001). Quantitative culture of *Malassezia* species from different body sites of individuals with or without dermatoses. *Medical Mycology*, 39(3), 243–251. <https://doi.org/10.1080/mmy.39.3.243.251>

- Gupta, A. K., Madzia, S. E., & Batra, R. (2004a). Etiology and management of Seborrheic dermatitis. *Dermatology (Basel, Switzerland)*, 208(2), 89–93. <https://doi.org/10.1159/000076478>
- Gupta, A. K., Nicol, K., & Batra, R. (2004b). Role of antifungal agents in the treatment of seborrheic dermatitis. *American Journal of Clinical Dermatology*, 5(6), 417–422. <https://doi.org/10.2165/00128071-200405060-00006>
- Halacli, S. O., Ayvaz, D. C., Sun-Tan, C., Erman, B., Uz, E., Yilmaz, D. Y., Ozgul, K., Tezcan, İ., & Sanal, O. (2015). STK4 (MST1) deficiency in two siblings with autoimmune cytopenias: A novel mutation. *Clinical Immunology*, 161(2), 316–323. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2015.06.010>
- Hald, M., Arendrup, M. C., Svejgaard, E. L., Lindskov, R., Foged, E. K., Saunte, D. M. L., & Danish Society of Dermatology. (2015). Evidence-based Danish guidelines for the treatment of Malassezia-related skin diseases. *Acta Dermato-Venereologica*, 95(1), 12–19. <https://doi.org/10.2340/00015555-1825>
- Harding, C. R. (2004). The stratum corneum: Structure and function in health and disease. *Dermatologic Therapy*, 17 Suppl 1, 6–15. <https://doi.org/10.1111/j.1396-0296.2004.04s1001.x>
- Harding, C. R., Moore, A. E., Rogers, S. J., Meldrum, H., Scott, A. E., & McGlone, F. P. (2002). Dandruff: A condition characterized by decreased levels of intercellular lipids in scalp stratum corneum and impaired barrier function. *Archives of Dermatological Research*, 294(5), 221–230. <https://doi.org/10.1007/s00403-002-0323-1>
- Harding, Watkinson, Rawlings, & Scott. (2000). Dry skin, moisturization and corneodesmolysis. *International Journal of Cosmetic Science*, 22(1), 21–52. <https://doi.org/10.1046/j.1467-2494.2000.00001.x>
- Hay, R. J., & Graham-Brown, R. A. (1997). Dandruff and seborrhoeic dermatitis: Causes and management. *Clinical and Experimental Dermatology*, 22(1), 3–6. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2230.1997.d01-231.x>
- Heng, M. C., Henderson, C. L., Barker, D. C., & Haberfelde, G. (1990). Correlation of Pityosporum ovale density with clinical severity of seborrheic dermatitis as assessed by a simplified technique. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 23(1), 82–86. [https://doi.org/10.1016/0190-9622\(90\)70191-j](https://doi.org/10.1016/0190-9622(90)70191-j)
- Hettmannsperger, U., Tenorio, S., Orfanos, C. E., & Detmar, M. (1993). Corticosteroids induce proliferation but do not influence TNF- or IL-1 B-induced ICAM-1 expression of human dermal microvascular endothelial cells in vitro. *Archives of Dermatological Research*, 285(6), 347–351. Scopus. <https://doi.org/10.1007/BF00371835>
- Ho, A. W., & Gaffen, S. L. (2010). IL-17RC: A partner in IL-17 signaling and beyond. *Seminars in immunopathology*, 32(1), 33–42. <https://doi.org/10.1007/s00281-009-0185-0>
- Hodgson-Jones, I. S., Mackenna, R. M., & Wheatley, V. R. (1953). The surface skin fat in seborrhoeic dermatitis. *The British Journal of Dermatology*, 65(7–8), 246–251. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1953.tb13746.x>
- Höger, H., Gialamas, J., & Adamiker, D. (1987). Inherited seborrheic dermatitis—A new mutant in mice. *Laboratory Animals*, 21(4), 299–305. <https://doi.org/10.1258/002367787781363336>
- Imamoglu, B., Hayta, S. B., Guner, R., Akyol, M., & Ozcelik, S. (2016). Metabolic syndrome may be an important comorbidity in patients with seborrheic dermatitis. *Archives of Medical*

Johnson, M. T., & Roberts, J. (1978). Skin conditions and related need for medical care among persons 1-74 years. United States, 1971-1974. *Vital and Health Statistics. Series 11, Data from the National Health Survey, 212*, i–v, 1–72.

Jore, M. M., Johnson, S., Sheppard, D., Barber, N. M., Li, Y. I., Nunn, M. A., Elmlund, H., & Lea, S. M. (2016). Structural basis for therapeutic inhibition of complement C5. *Nature Structural & Molecular Biology, 23(5)*, 378–386. <https://doi.org/10.1038/nsmb.3196>

Kabashima, K., Honda, T., Ginhoux, F., & Egawa, G. (2019). The immunological anatomy of the skin. *Nature Reviews Immunology, 19(1)*, 19–30. <https://doi.org/10.1038/s41577-018-0084-5>

Kalinska, M., Meyer-Hoffert, U., Kantyka, T., & Potempa, J. (2016). Kallikreins—The melting pot of activity and function. *Biochimie, 122*, 270–282. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2015.09.023>

Karakadze, M. a., Hirt, P. a., & Wikramanayake, T. c. (2018). The genetic basis of seborrhoeic dermatitis: A review. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology, 32(4)*, 529–536. <https://doi.org/10.1111/jdv.14704>

Kerr, K., Darcy, T., Henry, J., Mizoguchi, H., Schwartz, J. R., Morrall, S., Filloon, T., Wimalasena, R., Fadayel, G., & Mills, K. J. (2011a). Epidermal changes associated with symptomatic resolution of dandruff: Biomarkers of scalp health. *International Journal of Dermatology, 50(1)*, 102–113. <https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2010.04629.x>

Kerr, K., Schwartz, J. R., Filloon, T., Fieno, A., Wehmeyer, K., Szepietowski, J. C., & Mills, K. J. (2011b). Scalp Stratum Corneum Histamine Levels: Novel Sampling Method Reveals Association with Itch Resolution in Dandruff/Seborrhoeic Dermatitis Treatment. *Acta Dermato-Venereologica, 91(4)*, Article 4. <https://doi.org/10.2340/00015555-1073>

Khera, A. V., Chaffin, M., Aragam, K. G., ... Kathiresan, S. (2018). Genome-wide polygenic scores for common diseases identify individuals with risk equivalent to monogenic mutations. *Nature Genetics, 50(9)*, 1219–1224. <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0183-z>

Kim, G., Jung, H., Ko, H., Kim, M., Lee, W., Lee, S., Kim, D., & Kim, B. (2011). Dermoscopy can be useful in differentiating scalp psoriasis from seborrhoeic dermatitis. *British Journal of Dermatology, 164(3)*, 652–656. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2010.10180.x>

Kingo, K. (2010). Naha ehitus ja funktsioonid. S. Kaur, M. Karelson, H. Silm, K. Abram, & K. Kingo, *Nahahaigused* (lk 9–15). Tartu Ülikooli Kirjastus, Tartu.

Kirby, J. D., & Munro, D. D. (1976). Steroid-induced atrophy in an animal and human model. *The British Journal of Dermatology, 94 suppl 12*, 111–119. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1976.tb02279.x>

Kose, O., Erbil, H., & Gur, A. R. (2005). Oral itraconazole for the treatment of seborrhoeic dermatitis: An open, noncomparative trial. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV, 19(2)*, 172–175. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2005.01090.x>

Krestin, D. (1927). The Seborrhoeic Facies as a Manifestation of Post-Encephalitic Parkinsonism and Allied Disorders. *QJM: An International Journal of Medicine, os-21(81)*, 177–186. <https://doi.org/10.1093/qjmed/os-21.81.177>

Lander, E. S., Linton, L. M., Birren, B., ... The Wellcome Trust: (2001). Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature, 409(6822)*, 860–921. <https://doi.org/10.1038/35057062>

- Lappalainen, T., Li, Y. I., Ramachandran, S., & Gusev, A. (2024). Genetic and molecular architecture of complex traits. *Cell*, 187(5), 1059–1075. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2024.01.023>
- Lee, Y. W., Byun, H. J., Kim, B. J., ... Hwang, J. S. (2011). Distribution of Malassezia Species on the Scalp in Korean Seborrheic Dermatitis Patients. *Annals of Dermatology*, 23(2), 156–161. <https://doi.org/10.5021/ad.2011.23.2.156>
- Leeming, J. P., Notman, F. H., & Holland, K. T. (1989). The distribution and ecology of Malassezia furfur and cutaneous bacteria on human skin. *The Journal of Applied Bacteriology*, 67(1), 47–52. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2672.1989.tb04953.x>
- Leiva, A. G., Chen, A. L., Devarajan, P., ... Cao Wikramanayake, T. (2014). Loss of Mpz13 Function Causes Various Skin Abnormalities and Greatly Reduced Adipose Depots. *Journal of Investigative Dermatology*, 134(7), 1817–1827. <https://doi.org/10.1038/jid.2014.94>
- Li, S., Carss, K. J., Halldorsson, B. V., Cortes, A., & Consortium, U. B. W.-G. S. (2023). Whole-genome sequencing of half-a-million UK Biobank participants (Ik 2023.12.06.23299426). medRxiv. <https://doi.org/10.1101/2023.12.06.23299426>
- Loh, P.-R., Danecek, P., Palamara, P. F., ... L Price, A. (2016). Reference-based phasing using the Haplotype Reference Consortium panel. *Nature Genetics*, 48(11), 1443–1448. <https://doi.org/10.1038/ng.3679>
- Losquadro, W. D. (2017). Anatomy of the Skin and the Pathogenesis of Nonmelanoma Skin Cancer. *Facial Plastic Surgery Clinics of North America*, 25(3), 283–289. <https://doi.org/10.1016/j.fsc.2017.03.001>
- Lundström, A., Serre, G., Haftek, M., & Egelrud, T. (1994). Evidence for a role of corneodesmosin, a protein which may serve to modify desmosomes during cornification, in stratum corneum cell cohesion and desquamation. *Archives of Dermatological Research*, 286(7), 369–375. <https://doi.org/10.1007/BF00371795>
- Madison, K. C., Swartzendruber, D. C., Wertz, P. W., & Downing, D. T. (1987). Presence of intact intercellular lipid lamellae in the upper layers of the stratum corneum. *The Journal of Investigative Dermatology*, 88(6), 714–718. <https://doi.org/10.1111/1523-1747.ep12470386>
- Mahé, A., Simon, F., Coulibaly, S., Tounkara, A., & Bobin, P. (1996). Predictive value of seborrheic dermatitis and other common dermatoses for HIV infection in Bamako, Mali. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 34(6), 1084–1086. [https://doi.org/10.1016/S0190-9622\(96\)90295-9](https://doi.org/10.1016/S0190-9622(96)90295-9)
- Maietta, G., Fornaro, P., Rongioletti, F., & Rebora, A. (1990). Patients with mood depression have a high prevalence of seborrheic dermatitis. *Acta Dermato-Venereologica*, 70(5), Article 5. <https://doi.org/10.2340/0001555570432434>
- Mancini, A. J., Lawley, L. P., & Uzel, G. (2008). X-Linked Ectodermal Dysplasia With Immunodeficiency Caused by NEMO Mutation: Early Recognition and Diagnosis. *Archives of Dermatology*, 144(3), 342–346. <https://doi.org/10.1001/archderm.144.3.342>
- Marchini, J., & Howie, B. (2010). Genotype imputation for genome-wide association studies. *Nature Reviews Genetics*, 11(7), 499–511. <https://doi.org/10.1038/nrg2796>
- Mathes, B. M., & Douglass, M. C. (1985). Seborrheic dermatitis in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 13(6), 947–951. [https://doi.org/10.1016/S0190-9622\(85\)70243-5](https://doi.org/10.1016/S0190-9622(85)70243-5)

- Mbatchou, J., Barnard, L., Backman, J., ... Marchini, J. (2021). Computationally efficient whole-genome regression for quantitative and binary traits. *Nature Genetics*, 53(7), 1097–1103. <https://doi.org/10.1038/s41588-021-00870-7>
- McGinley, K. J., Leyden, J. J., Marples, R. R., Path, M. R. C., & Kligman, A. M. (1975). Quantitative Microbiology of the Scalp in Non-Dandruff, Dandruff, and Seborrheic Dermatitis. *Journal of Investigative Dermatology*, 64(6), 401–405. <https://doi.org/10.1111/1523-1747.ep12512335>
- Mills, K. J., Robinson, M. K., Sherrill, J. D., Schnell, D. J., & Xu, J. (2018). Analysis of gene expression profiles of multiple skin diseases identifies a conserved signature of disrupted homeostasis. *Experimental Dermatology*, 27(9), 1000–1008. <https://doi.org/10.1111/exd.13694>
- Minikel, E. V., Painter, J. L., Dong, C. C., & Nelson, M. R. (2024). Refining the impact of genetic evidence on clinical success. *Nature*, 1–6. <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07316-0>
- Mitt, M., Kals, M., Pärn, K., ... Palta, P. (2017). Improved imputation accuracy of rare and low-frequency variants using population-specific high-coverage WGS-based imputation reference panel. *European Journal of Human Genetics: EJHG*, 25(7), 869–876. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2017.51>
- Nakabayashi, A., Sei, Y., & Guillot, J. (2000). Identification of Malassezia species isolated from patients with seborrhoeic dermatitis, atopic dermatitis, pityriasis versicolor and normal subjects. *Medical Mycology*, 38(5), 337–341. <https://doi.org/10.1080/mmy.38.5.337.341>
- Namkung, J.-H., Lee, J.-E., Kim, E., Kim, H.-J., Seo, E.-Y., Jang, H.-Y., Shin, E.-S., Cho, E.-Y., & Yang, J.-M. (2011). Association of polymorphisms in genes encoding IL-4, IL-13 and their receptors with atopic dermatitis in a Korean population. *Experimental Dermatology*, 20(11), 915–919. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0625.2011.01357.x>
- Neuber, K., Kröger, S., Gruseck, E., Abeck, D., & Ring, J. (1996). Effects of *Pityrosporum ovale* on proliferation, immunoglobulin (IgA, G, M) synthesis and cytokine (IL-2, IL-10, IFN gamma) production of peripheral blood mononuclear cells from patients with seborrhoeic dermatitis. *Archives of Dermatological Research*, 288(9), 532–536.
- Nnoruka, E. N., Chukwuka, J. C., & Anisuiba, B. (2007). Correlation of mucocutaneous manifestations of HIV/AIDS infection with CD4 counts and disease progression. *International Journal of Dermatology*, 46(s2), 14–18. <https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2007.03349.x>
- Nurk, S., Koren, S., Rhie, A., ... Phillippy, A. M. (2022). The complete sequence of a human genome. *Science (New York, N.Y.)*, 376(6588), 44–53. <https://doi.org/10.1126/science.abj6987>
- Oble, D. A., Collett, E., Hsieh, M., Ambjørn, M., Law, J., Dutz, J., & Teh, H.-S. (2005). A novel T cell receptor transgenic animal model of seborrheic dermatitis-like skin disease. *The Journal of Investigative Dermatology*, 124(1), 151–159. <https://doi.org/10.1111/j.0022-202X.2004.23565.x>
- Ortonne, J.-P., Nikkels, A. F., Reich, K., Ponce Olivera, R. M., Lee, J. H., Kerrouche, N., Sidou, F., & Faergemann, J. (2011). Efficacious and safe management of moderate to severe scalp seborrhoeic dermatitis using clobetasol propionate shampoo 0.05% combined with ketoconazole shampoo 2%: A randomized, controlled study. *The British Journal of Dermatology*, 165(1), 171–176. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2011.10269.x>
- Ostlere, L. S., Taylor, C. R., Harris, D. W., Rustin, M. H., Wright, S., & Johnson, M. (1996). Skin surface lipids in HIV-positive patients with and without seborrheic dermatitis.

- International Journal of Dermatology*, 35(4), 276–279. <https://doi.org/10.1111/j.1365-4362.1996.tb03001.x>
- Packer, L., Weber, S. U., & Thiele, J. J. (1999). Sebaceous Gland Secretion is a Major Physiologic Route of Vitamin E Delivery to Skin. *Journal of Investigative Dermatology*, 113(6), 1006–1010. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1747.1999.00794.x>
- Palamaras, I., Kyriakis, K. p., & Stavrianeas, N. g. (2012). Seborrheic dermatitis: Lifetime detection rates. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 26(4), 524–526. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2011.04079.x>
- Parry, M. E., & Sharpe, G. R. (1998). Seborrhoeic dermatitis is not caused by an altered immune response to Malassezia yeast. *The British Journal of Dermatology*, 139(2), 254–263. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.1998.02362.x>
- Peter, R. U., & Richarz-Barthauer, U. (1995). Successful treatment and prophylaxis of scalp seborrhoeic dermatitis and dandruff with 2% ketoconazole shampoo: Results of a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *The British Journal of Dermatology*, 132(3), 441–445. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1995.tb08680.x>
- Peyrí, J., & Lleonart, M. (2007). Clinical and Therapeutic Profile and Quality of Life of Patients With Seborrheic Dermatitis. *Actas Dermo-Sifiliográficas (English Edition)*, 98(7), 476–482. [https://doi.org/10.1016/S1578-2190\(07\)70491-2](https://doi.org/10.1016/S1578-2190(07)70491-2)
- Piérard-Franchimont, C., Hermanns, J. F., Degreef, H., & Piérard, G. E. (2000). From axioms to new insights into dandruff. *Dermatology (Basel, Switzerland)*, 200(2), 93–98. <https://doi.org/10.1159/000018337>
- Pilgram, G. S. K., van der Meulen, J., Gooris, G. S., Koerten, H. K., & Bouwstra, J. A. (2001). The influence of two azones and sebaceous lipids on the lateral organization of lipids isolated from human stratum corneum. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes*, 1511(2), 244–254. [https://doi.org/10.1016/S0005-2736\(01\)00271-1](https://doi.org/10.1016/S0005-2736(01)00271-1)
- Plotkin, L. I., Mathov, I., Squiquera, L., & Leoni, J. (1998). Arachidonic Acid Released from Epithelial Cells by Malassezia furfur Phospholipase A₂: A Potential Pathophysiologic Mechanism. *Mycologia*, 90(2), 163–169. <https://doi.org/10.2307/3761291>
- Porter, A. M. W. (2001). Why do we have apocrine and sebaceous glands? *Journal of the Royal Society of Medicine*, 94(5), 236–237.
- Porubsky, D., & Eichler, E. E. (2024). A 25-year odyssey of genomic technology advances and structural variant discovery. *Cell*, 187(5), 1024–1037. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2024.01.002>
- Privé, F. (2022). Using the UK Biobank as a global reference of worldwide populations: Application to measuring ancestry diversity from GWAS summary statistics. *Bioinformatics*, 38(13), 3477–3480. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btac348>
- Pärna, E., Aluoja, A., & Kingo, K. (2015). Quality of life and emotional state in chronic skin disease. *Acta Dermato-Venereologica*, 95(3), 312–316. <https://doi.org/10.2340/00015555-1920>
- Pye, R. J., Meyrick, G., & Burton, J. L. (1977). Skin surface lipids in seborrhoeic dermatitis. *British Journal of Dermatology*, 97(s15), 12–13. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1977.tb14293.x>

- Reeder, N. L., Xu, J., Youngquist, R. S., Schwartz, J. R., Rust, R. C., & Saunders, C. W. (2011). The antifungal mechanism of action of zinc pyrithione. *British Journal of Dermatology*, *165*(s2), 9–12. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2011.10571.x>
- Ro, B. I., & Dawson, T. L. (2005). The role of sebaceous gland activity and scalp microfloral metabolism in the etiology of seborrheic dermatitis and dandruff. *The Journal of Investigative Dermatology. Symposium Proceedings*, *10*(3), 194–197. <https://doi.org/10.1111/j.1087-0024.2005.10104.x>
- Rork, J. F., McCormack, L., Lal, K., Wiss, K., & Belazarian, L. (2020). Dermatologic conditions in Down syndrome: A single-center retrospective chart review. *Pediatric Dermatology*, *37*(5), 811–816. <https://doi.org/10.1111/pde.14214>
- Rosatelli, J. B., Machado, A. A., & Roselino, A. M. F. (1997). Dermatoses among Brazilian HIV-positive patients: Correlation with the evolutionary phases of AIDS. *International Journal of Dermatology*, *36*(10), 729–734. <https://doi.org/10.1046/j.1365-4362.1997.00293.x>
- Rosen, T., Schell, B. J., & Orenge, I. (1997). Anti-inflammatory activity of antifungal preparations. *International Journal of Dermatology*, *36*(10), 788–792. <https://doi.org/10.1046/j.1365-4362.1997.00309.x>
- Rousel, J., Nădăban, A., Saghari, M., ... Rissmann, R. (2024). Lesional skin of seborrheic dermatitis patients is characterized by skin barrier dysfunction and correlating alterations in the stratum corneum ceramide composition. *Experimental Dermatology*, *33*(1), e14952. <https://doi.org/10.1111/exd.14952>
- Sadasivan, B., Lehner, P. J., Ortmann, B., Spies, T., & Cresswell, P. (1996). Roles for Calreticulin and a Novel Glycoprotein, Tapasin, in the Interaction of MHC Class I Molecules with TAP. *Immunity*, *5*(2), 103–114. [https://doi.org/10.1016/S1074-7613\(00\)80487-2](https://doi.org/10.1016/S1074-7613(00)80487-2)
- Sakaue, S., Gurajala, S., Curtis, M., ... Raychaudhuri, S. (2023). Tutorial: A statistical genetics guide to identifying HLA alleles driving complex disease. *Nature Protocols*, *18*(9), 2625–2641. <https://doi.org/10.1038/s41596-023-00853-4>
- Sampaio, A. l. b., Pôrto, L. c., Ramos-e-Silva, M., Nunes, A. p., Cardoso-Oliveira, J., Fabricio-Silva, G. m., Mameri, A., Cassia, F. f., & Carneiro, S. c. (2014). Human leucocyte antigen frequency in a miscegenated population presenting with seborrhoeic dermatitis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, *28*(11), 1576–1577. <https://doi.org/10.1111/jdv.12373>
- Sanders, M. G. H., Pardo, L. M., Uitterlinden, A. G., Smith, A. M., Ginger, R. S., & Nijsten, T. (2018). The Genetics of Seborrheic Dermatitis: A Candidate Gene Approach and Pilot Genome-Wide Association Study. *Journal of Investigative Dermatology*, *138*(4), 991–993. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2017.11.020>
- Sandström Falk, M. H., Linder, M. T., Johansson, C., Bartosik, J., Bäck, O., Särnhult, T., Wahlgren, C.-F., Scheynius, A., & Faergemann, J. (2005). The prevalence of Malassezia yeasts in patients with atopic dermatitis, seborrhoeic dermatitis and healthy controls. *Acta Dermato-Venereologica*, *85*(1), 17–23. Scopus. <https://doi.org/10.1080/00015550410022276>
- Schaid, D. J., Chen, W., & Larson, N. B. (2018). From genome-wide associations to candidate causal variants by statistical fine-mapping. *Nature Reviews Genetics*, *19*(8), 491–504. <https://doi.org/10.1038/s41576-018-0016-z>
- Schmiesing, J. A., Gregson, H. C., Zhou, S., & Yokomori, K. (2000). A Human Condensin Complex Containing hCAP-C–hCAP-E and CNAP1, a Homolog of Xenopus XCAP-D2,

Colocalizes with Phosphorylated Histone H3 during the Early Stage of Mitotic Chromosome Condensation. *Molecular and Cellular Biology*, 20(18), 6996–7006.

Schwartz, J. R., Messenger, A. G., Tosti, A., ... Robinson, M. K. (2013). A comprehensive pathophysiology of dandruff and seborrheic dermatitis—Towards a more precise definition of scalp health. *Acta Dermato-Venereologica*, 93(2), 131–137. <https://doi.org/10.2340/00015555-1382>

Scognamiglio, P., Chiaradia, G., De Carli, G., ... Girardi, E. (2013). The potential impact of routine testing of individuals with HIV indicator diseases in order to prevent late HIV diagnosis. *BMC Infectious Diseases*, 13, 473. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-13-473>

Shi, V. Y., Leo, M., Hassoun, L., Chahal, D. S., Maibach, H. I., & Sivamani, R. K. (2015). Role of sebaceous glands in inflammatory dermatoses. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 73(5), 856–863. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2015.08.015>

Sindrup, J. H., Weismann, K., Sand Petersen, C., Rindum, J., Pedersen, C., Mathiesen, L., Worm, A. M., Kroon, S., Søndergaard, J., & Lange Wantzin, G. (1988). Skin and oral mucosal changes in patients infected with human immunodeficiency virus. *Acta Dermato-Venereologica*, 68(5), 440–443.

Soares, R. C., Zani, M. B., Arruda, A. C. B. B., Arruda, L. H. F. de, & Paulino, L. C. (2015). Malassezia Intra-Specific Diversity and Potentially New Species in the Skin Microbiota from Brazilian Healthy Subjects and Seborrheic Dermatitis Patients. *PLOS ONE*, 10(2), e0117921. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0117921>

Szepietowski, J. C., Reich, A., Wesłowska-Szepietowska, E., Baran, E., & National Quality of Life in Dermatology Group. (2009). Quality of life in patients suffering from seborrheic dermatitis: Influence of age, gender and education level. *Mycoses*, 52(4), 357–363. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0507.2008.01624.x>

Sugita, T., Suzuki, M., Goto, S., Nishikawa, A., Hiruma, M., Yamazaki, T., & Makimura, K. (2010). Quantitative analysis of the cutaneous Malassezia microbiota in 770 healthy Japanese by age and gender using a real-time PCR assay. *Medical Mycology*, 48(2), 229–233. <https://doi.org/10.1080/13693780902977976>

Sun, L., He, C., Nair, L., Yeung, J., & Egwuagu, C. E. (2015). Interleukin 12 (IL-12) Family Cytokines: Role in Immune Pathogenesis and Treatment of CNS Autoimmune Disease. *Cytokine*, 75(2), 249–255. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2015.01.030>

Zander, N., Sommer, R., Schäfer, I., Reinert, R., Kirsten, N., Zyriax, B. -C., Maul, J. -T., & Augustin, M. (2019). Epidemiology and dermatological comorbidity of seborrhoeic dermatitis: Population-based study in 161 269 employees. *British Journal of Dermatology*, 181(4), 743–748. <https://doi.org/10.1111/bjd.17826>

Zeidler, C., Kupfer, J., Dalgard, F. J., ... Schut, C. (2024). Dermatological patients with itch report more stress, stigmatization experience, anxiety and depression compared to patients without itch: Results from a European multi-centre study. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV*. <https://doi.org/10.1111/jdv.19913>

Zhou, W., Kanai, M., Wu, K.-H. H., ... Neale, B. M. (2022). Global Biobank Meta-analysis Initiative: Powering genetic discovery across human disease. *Cell Genomics*, 2(10), 100192. <https://doi.org/10.1016/j.xgen.2022.100192>

Zouboulis, C. C., Akamatsu, H., Stephanek, K., & Orfanos, C. E. (1994). Androgens affect the activity of human sebocytes in culture in a manner dependent on the localization of the sebaceous glands and their effect is antagonized by spironolactone. *Skin Pharmacology: The*

Official Journal of the Skin Pharmacology Society, 7(1–2), 33–40.
<https://doi.org/10.1159/000211271>

Tajima, M., Sugita, T., Nishikawa, A., & Tsuboi, R. (2008). Molecular Analysis of *Malassezia* Microflora in Seborrheic Dermatitis Patients: Comparison with Other Diseases and Healthy Subjects. *Journal of Investigative Dermatology*, 128(2), 345–351.
<https://doi.org/10.1038/sj.jid.5701017>

Tsuji, K., Nose, Y., Ito, M., Ozala, A., & Matsuo, I. (1976). HLA antigens and susceptibility to psoriasis vulgaris in a non-Caucasian population. *Tissue Antigens*, 8(1), 29–33.
<https://doi.org/10.1111/j.1399-0039.1976.tb00548.x>

Turner, G. A., Hoptroff, M., & Harding, C. R. (2012). Stratum corneum dysfunction in dandruff. *International Journal of Cosmetic Science*, 34(4), 298–306.
<https://doi.org/10.1111/j.1468-2494.2012.00723.x>

Uffelmann, E., Huang, Q. Q., Munung, N. S., de Vries, J., Okada, Y., Martin, A. R., Martin, H. C., Lappalainen, T., & Posthuma, D. (2021). Genome-wide association studies. *Nature Reviews Methods Primers*, 1(1), 1–21. <https://doi.org/10.1038/s43586-021-00056-9>

Verlouw, J. A. M., Clemens, E., de Vries, J. H., ... Broer, L. (2021). A comparison of genotyping arrays. *European Journal of Human Genetics*, 29(11), 1611–1624.
<https://doi.org/10.1038/s41431-021-00917-7>

Wang, K., Li, M., & Hakonarson, H. (2010). ANNOVAR: Functional annotation of genetic variants from high-throughput sequencing data. *Nucleic Acids Research*, 38(16), e164.
<https://doi.org/10.1093/nar/gkq603>

Warner, R. R., Schwartz, J. R., Boissy, Y., & Dawson, T. L. (2001). Dandruff has an altered stratum corneum ultrastructure that is improved with zinc pyrithione shampoo. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 45(6), 897–903. <https://doi.org/10.1067/mjd.2001.117849>

Warshaw, E. M., Wohlhuter, R. J., Liu, A., Zeller, S. A., Wenner, R. A., Bowers, S., Schultz, J. C., Katz, H. I., McCormick, C. L., & Parneix-Spake, A. (2007). Results of a randomized, double-blind, vehicle-controlled efficacy trial of pimecrolimus cream 1% for the treatment of moderate to severe facial seborrheic dermatitis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 57(2), 257–264. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2006.11.007>

Watanabe, K., Taskesen, E., van Bochoven, A., & Posthuma, D. (2017). Functional mapping and annotation of genetic associations with FUMA. *Nature Communications*, 8(1), 1826.
<https://doi.org/10.1038/s41467-017-01261-5>

Weiss, K., Lazar, H. P., Kurolap, A., ... Lachlan, K. (2020). The CHD4-related syndrome: A comprehensive investigation of the clinical spectrum, genotype–phenotype correlations, and molecular basis. *Genetics in Medicine*, 22(2), 389–397. <https://doi.org/10.1038/s41436-019-0612-0>

Wikramanayake, T. C., Borda, L. J., Wang, Y., Duffort, S., Reyes-Capo, A., Barsam, A., Urbietta, M., Perez, V. L., & Kirsner, R. S. (2017). Loss of MPZL3 Function Causes Seborrheic Dermatitis-like Phenotype in Mice. *Experimental dermatology*, 26(8), 736–738.
<https://doi.org/10.1111/exd.13150>

Wille, J. J., & Kydonieus, A. (2003). Palmitoleic acid isomer (C16:1 Δ 6) in human skin sebum is effective against gram-positive bacteria. *Skin Pharmacology and Applied Skin Physiology*, 16(3), 176–187. <https://doi.org/10.1159/000069757>

Xu, J., Saunders, C. W., Hu, P., ... Dawson, T. L. (2007). Dandruff-associated *Malassezia* genomes reveal convergent and divergent virulence traits shared with plant and human fungal

pathogens. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 104(47), 18730–18735. <https://doi.org/10.1073/pnas.0706756104>

Yanfei, Z., Xiaoying, N., Dingwei, Z., Wei, W., & Jianwen, R. (2023). Efficacy and safety of oral isotretinoin in the treatment of moderate to severe seborrheic dermatitis: A retrospective study. *International Journal of Dermatology*, 62(6), 759–763. <https://doi.org/10.1111/ijd.16582>

Yu, Z., Coorens, T. H. H., Uddin, M. M., Ardlie, K. G., Lennon, N., & Natarajan, P. (2024). Genetic variation across and within individuals. *Nature Reviews. Genetics*. <https://doi.org/10.1038/s41576-024-00709-x>

Kasutatud veebileheküljed

1. RHK-10 koodid, Sotsiaalministeerium, külastatud 25.05.2024, <https://rhk.sm.ee>
2. Human Genotyping, Illumina kodulehekülg, külastatud 15.05.2024, <https://emea.illumina.com/techniques/microarrays/human-genotyping.html>
3. Microarray Analysis, Thermo Fisher Scientific kodulehekülg, külastatud 15.05.2024, <https://www.thermofisher.com/ee/en/home/life-science/microarray-analysis.html>
4. GWAS Catalog, külastatud 16.05.2024, <https://www.ebi.ac.uk/gwas/>
5. BioRender kodulehekülg, külastatud 23.05.2024, <https://www.biorender.com>
6. Infinium Global Screening Array-24 v3.0 BeadChip, Illumina kodulehekülg, külastatud 25.05.2024, <https://emea.illumina.com/content/dam/illumina-marketing/documents/products/datasheets/infinium-global-screening-array-data-sheet-370-2016-016.pdf>
7. KING: Kinship-based Inference for Gwas, külastatud 08.05.2024, <https://www.kingrelatedness.com>
8. LiftoverVcf (Picard), Broad Institute, külastatud 25.05.2024, <https://gatk.broadinstitute.org/hc/en-us/articles/360037060932-LiftoverVcf-Picard>
9. The International Genome Sample Resource, külastatud 08.05.2024, <https://www.internationalgenome.org/>
10. MRPL1 mitochondrial ribosomal protein L1, National Library of Medicine, külastatud 25.05.2024, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/65008#bibliography>

LIHTLITSENTS

Lihlitsents lõputöö reprodutseerimiseks ja üldsusele kättesaadavaks tegemiseks

Mina, Lisett Sigur,

1. annan Tartu Ülikoolile tasuta loa (lihlitsentsi) minu loodud teose „Seborroilise dermatiidi ülegenoomne seoseuuring“, mille juhendajad on Lili Milani ja Pärt Peterson,

reprodutseerimiseks eesmärgiga seda säilitada, sealhulgas lisada digitaalarhiivi DSpace kuni autoriõiguse kehtivuse lõppemiseni.

2. Annan Tartu Ülikoolile loa teha punktis 1 nimetatud teos üldsusele kättesaadavaks Tartu Ülikooli veebikeskkonna, sealhulgas digitaalarhiivi DSpace kaudu Creative Commons'i litsentsiga CC BY NC ND 4.0, mis lubab autorile viidates teost reprodutseerida, levitada ja üldsusele suunata ning keelab luua tuletatud teost ja kasutada teost ärieesmärgil, alates **27.05.2025** kuni autoriõiguse kehtivuse lõppemiseni.
3. Olen teadlik, et punktides 1 ja 2 nimetatud õigused jäävad alles ka autorile.
4. Kinnitan, et lihlitsentsi andmisega ei riku ma teiste isikute intellektuaalomandi ega isikuandmete kaitse õigusaktidest tulenevaid õigusi.

Lisett Sigur
27.05.2024