



# ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at  
[www.actasdermo.org](http://www.actasdermo.org)



## REVISIÓN

# Psoriasis: bases genéticas y patogénicas

L. Puig<sup>a,\*</sup>, A. Julià<sup>b</sup> y S. Marsal<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Dermatología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

<sup>b</sup> Grup de Recerca de Reumatologia, Institut de Recerca Vall d'Hebron, Barcelona, España

Recibido el 1 de julio de 2012; aceptado el 17 de noviembre de 2012

Disponible en Internet el 29 de enero de 2013

### PALABRAS CLAVE

Genética;  
Patogenia;  
Psoriasis;  
Artritis psoriásica

### KEYWORDS

Genetics;  
Pathogenesis;  
Psoriasis;  
Psoriatic arthritis

**Resumen** La psoriasis vulgar y la artritis psoriásica son trastornos relacionados entre sí, con un importante componente genético. Aunque los estudios de ligamiento han llevado a la identificación de diversos *loci* y genes de susceptibilidad, ha sido el reciente progreso tecnológico y la realización de estudios de asociación genómica extensos lo que ha permitido demostrar asociaciones robustas de la psoriasis con diversos genes, asociados o no al complejo mayor de histocompatibilidad. La mayoría de estos genes se pueden incorporar en un modelo patogénico integrado que comprende distintas redes de señalización que afectan la función barrera de la piel (*LCE3*, *DEFB4*, *GJB2*), la respuesta inmune innata implicando al sistema de señales del factor nuclear- $\kappa$ B (*TNFAIP3*, *TNIP1*, *NFKBIA*, *REL*, *FBXL19*, *TYK2*, *NOS2*, *CARD14*), y la respuesta inmune adaptativa implicando a linfocitos T CD8 y las señales de la vía interleucina 23 (IL-23)/IL-17 (*HLA-C*, *IL12B*, *IL23R*, *IL23A*, *TRAF3IP2*, *ERAP1*). La mejor comprensión de las potenciales interacciones entre los genes implicados y de estos con factores ambientales, así como el conocimiento de las alteraciones en las funciones de las proteínas codificadas tendrán sin duda implicaciones nosológicas, terapéuticas y pronósticas.

© 2012 Elsevier España, S.L. y AEDV. Todos los derechos reservados.

### The Pathogenesis and Genetics of Psoriasis

**Abstract** Psoriasis vulgaris and psoriatic arthritis are interrelated disorders with an important genetic component. While linkage studies have identified several candidate *loci* and genes, only recent technological advances and extensive genome-wide association studies have provided robust evidence of associations between psoriasis and several genes inside and outside the major histocompatibility complex. Most of these genes can be incorporated into an integrated pathogenic model of psoriatic disease comprising distinct signaling networks affecting skin barrier function (*LCE3*, *DEFB4*, *GJB2*), innate immune responses involving nuclear factor- $\kappa$ B signaling (*TNFAIP3*, *TNIP1*, *NFKBIA*, *REL*, *FBXL19*, *TYK2*, *NOS2*, *CARD14*), and adaptive immune responses involving CD8 T cells and interleukin 23 (IL-23)/IL-17-mediated lymphocyte

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [lpuig@santpau.cat](mailto:lpuig@santpau.cat) (L. Puig).

signaling (HLA-C, IL12B, IL23R, IL23A, TRAF3IP2, ERAP1). A better understanding of the potential gene/gene and gene/environment interactions and of the functions of altered transcripts will undoubtedly have nosologic, therapeutic and prognostic implications.

© 2012 Elsevier España, S.L. and AEDV. All rights reserved.

## Introducción

La psoriasis vulgar no es una enfermedad genéticamente homogénea y existen evidencias de que los diferentes subfenotipos de la enfermedad pueden estar asociados a diferentes variaciones genéticas. Por ejemplo, la pustulosis palmo-plantar pura se considera una entidad independiente de la psoriasis vulgar, que a su vez tendría una asociación genética más próxima a la psoriasis *guttata*<sup>1</sup>. La psoriasis vulgar es una enfermedad inflamatoria crónica que presenta una clara asociación con determinados alelos del gen *HLA-C* y, en concreto, con el alelo *HLA-Cw6* (esto es, *HLA-Cw\*0602* cuando se identifica mediante genotipado de alta resolución), presente en un 30% de los pacientes (en comparación con el 10-15% de la población general). El riesgo relativo de presentar la enfermedad en los pacientes homocigotos es 2,5 veces superior al de los pacientes heterocigotos<sup>2</sup>. Los pacientes *HLA-Cw6* positivos tienen unas determinadas características clínicas definidas por un inicio precoz de la enfermedad, la presencia de placas más extensas y una mayor incidencia de fenómeno de Koebner. Asimismo también se ha descrito una mayor frecuencia de faringoamigdalitis estreptocócica como factor desencadenante, una mayor respuesta a la luz solar y un curso en ocasiones más grave. En los pacientes *HLA-Cw6* negativos se ha descrito una mayor frecuencia de alteraciones ungueales y de artritis psoriásica<sup>2,3</sup>.

Antes de exponer en detalle los aspectos genéticos más importantes de la enfermedad revisaremos sus bases inmunopatogénicas, para poder dar finalmente una visión más integradora que nos proporcione una base teórica de los grandes avances terapéuticos que se han producido en los últimos años, y que serán objeto de discusión detallada en los siguientes apartados.

## Inmunopatogenia de la psoriasis

La psoriasis se caracteriza por una proliferación epidérmica marcada y un trastorno de la diferenciación con activación inmune de los queratinocitos, que se acompaña de numerosas alteraciones de naturaleza inflamatoria e inmunológica, con participación tanto de la inmunidad innata como de la adquirida<sup>4-6</sup>. Intervienen de forma fundamental los linfocitos T, como sugirieron hace ya 25 años los datos de eficacia de la ciclosporina<sup>7</sup> y confirmaron posteriormente los resultados terapéuticos de inmunomoduladores selectivos de los linfocitos T<sup>8-10</sup>. También se ha demostrado recientemente la marcada eficacia de los agentes biológicos dirigidos contra el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ )<sup>11</sup>, que interviene como mediador pleotrópico de la inflamación en diversos órganos, así como de los anticuerpos anti-p40, que bloquean la diferenciación y expansión de los linfocitos Th1 y Th17 a través de la interleucina 12 (IL-12) y la IL-23, respectivamente<sup>12</sup>.

El papel del TNF- $\alpha$  y de los linfocitos T residentes en la piel se ha comprobado en un modelo experimental con ratones AGR129, que carecen de receptores para interferón (IFN) y de células *natural killer* (NK), por lo que son incapaces de rechazar la piel humana<sup>13</sup>. Cuando se injerta piel aparentemente indemne de pacientes con psoriasis se desarrollan espontáneamente placas de psoriasis, sin necesidad de añadir linfocitos T CD4+. El examen de biopsias seriadas demuestra que los linfocitos T humanos residentes en los injertos proliferan y producen TNF- $\alpha$ , y el tratamiento con anticuerpos anti-CD3 humano, que impide la proliferación de los linfocitos T, o inhibidores del TNF- $\alpha$  (infliximab o etanercept) previene la conversión de las placas pre-psoriásicas en lesiones de psoriasis<sup>13</sup>. Por otra parte, cuando se bloquea la exocitosis de los linfocitos T a la epidermis mediante un anticuerpo contra la integrina  $\alpha$ 1 $\beta$ 1 se inhibe este proceso. Cuando ya existen linfocitos T en la epidermis la inhibición es parcial, y el tratamiento resulta inefectivo cuando se injertan lesiones completamente desarrolladas de psoriasis, lo que confirma el papel de los linfocitos T residentes y su emigración a la epidermis en el desarrollo de las lesiones de psoriasis<sup>14</sup>.

El reciente descubrimiento de una subpoblación de linfocitos T que expresan IL-17, y cuya expansión viene determinada por la acción de la IL-23 producida por las células presentadoras de antígeno y las células dendríticas sobre los precursores T *naïve*<sup>15</sup>, ha revolucionado la patogenia de la psoriasis. Se ha demostrado una marcada expansión de los linfocitos T citotóxicos que expresan de forma independiente IL-17 e IL-22 en la epidermis psoriásica<sup>16,17</sup>. La expansión de los linfocitos Th1 retroalimentaría este proceso, al estimular la síntesis de IL-12 e IL-23 por las células presentadoras de antígeno mediante la producción de IFN  $\gamma$ <sup>16</sup>.

## Estudios de ligamiento genético de la psoriasis

En los años 90 diversos grupos iniciaron estudios de ligamiento genético analizando la cosegregación de marcadores genéticos tipo microsatélite en familias con diferentes individuos con psoriasis. Mediante estos estudios se han mapeado por lo menos 6 *loci* de susceptibilidad a la psoriasis, denominados PSORS1 a PSORS6<sup>18-21</sup>. El principal determinante genético de la psoriasis (PSORS1), localizado en la región cromosómica 6p21, que contribuye a entre un 30 y un 50% de la susceptibilidad genética a la enfermedad, probablemente corresponda al alelo *HLA-Cw\*0602*, aunque esto no explicaría los casos de psoriasis de inicio tardío<sup>20</sup>. Se ha postulado que este alelo permitiría la presentación de un epítipo putativo presente en las queratinas de tipo I, en concreto en aquellas cuya expresión está aumentada en la psoriasis. Este epítipo actuaría como un autoantígeno, presentaría reactividad cruzada con la proteína M estreptocócica y perpetuaría una respuesta autoinmune mediada por los linfocitos CD8+ (y tal vez por linfocitos CD4+ con

**Tabla 1** Loci asociados a la psoriasis (PSORS) y artritis psoriásica (PSORSA)

Locus	Región	OMIM	Genes candidatos/función
PSORS1	6p21.3	612410	<i>HLA-Cw6</i>
PSORS2	17q25.5-qter	607211	<i>CARD14</i>
PSORS3	4q34	601454	<i>IRF-2</i>
PSORS4	1q21	603935	Loricrina, filagrina, <i>Pglyrp3,4</i> ; genes <i>S100</i> y <i>late cornified envelope</i> (en el complejo de diferenciación epidérmica)
PSORS5	3q21	604316	<i>SLC12A8</i> , cistatina A, proteína con dedo de cinc 148
PSORS6	19p13	605364	<i>JunB</i>
PSORS7	1p	605606	<i>PTPN22</i> (1p13), <i>IL23R</i> (1p32.1-31.2)
PSORS8/PSORSA1	16q	610707	<i>CX3CL1</i> , <i>CX3R1</i> , <i>NOD2/CARD15</i>
PSORS9	4q31	607857	<i>IL15</i>
PSORS10	18p11	612410	
PSORS11	5q31-q33	612599	<i>IL12B</i>
PSORS12	20q13	612950	<i>ZNF313/RNF114</i> , ligasa de ubiquitina
PSORS13	6q21	614070	<i>TRAF3IP2</i>

Fuente: modificada de Duffin et al.<sup>48</sup>.

receptores NK-T), capaces de reconocer al complejo mayor de histocompatibilidad de tipo I, y dando lugar a la cronificación de las lesiones<sup>19</sup>. El segundo locus de susceptibilidad a la psoriasis, PSORS2, identificado mediante análisis de ligamiento en diferentes familias, se localiza en la región 17q24-q25, donde también se ha identificado un locus de susceptibilidad para la dermatitis atópica, y los genes putativos estarían implicados en la regulación de la sinapsis inmunológica<sup>3,21</sup>. En estudios de ligamiento realizados en familias de diversa procedencia geográfica se han identificado otros loci (tabla 1) tales como PSORS 3 (4q34), PSORS 4 (1q21), PSORS 5 (3q21), PSORS 6 (19p13), PSORS 7 (1p32), PSORS 9 (4q31), y se están investigando otros<sup>21,22</sup>, aunque el ligamiento con PSORS1 es claramente el más importante. Recientemente se ha confirmado la identificación del alelo *HLA-Cw6* como el locus responsable de la asociación en PSORS1<sup>23</sup>, y este hallazgo se ha confirmado en un estudio extenso de una población étnicamente diferente<sup>24</sup>.

## Estudios de asociación genómica en la psoriasis

El reciente desarrollo de la investigación genética basada en el conocimiento de millones de polimorfismos de un solo nucleótido (*Single Nucleotide Polymorphisms* [SNP]) utilizados como marcadores genéticos, el mapeado sistemático de haplotipos humanos y el desarrollo de plataformas de genotipado de alto rendimiento ha permitido efectuar estudios de asociación genómica (*Genomewide Association Studies* [GWAS]). En los estudios GWAS se genotipan miles o incluso millones de marcadores SNP por cada individuo, de forma que se obtiene > 90% de la variación común presente en el genoma humano. Puesto que se analizan un gran número de marcadores, y en muchos casos los efectos genéticos son moderados (*odds ratio* [OR] < 2) este tipo de estudios genéticos requieren grandes cohortes de pacientes y controles. Por lo que respecta a la psoriasis, los principales loci definidos por un efecto genético con un OR > 1,25 son *HLA-C*,

*IL12B*, *IL23R*, *IL23A*, *IL4/IL13*, *TNFAIP3*, *TNIP1*, *TRAF3IP2*, *TYK2* e *IFIH*, aunque otros loci están en fase de identificación y validación (tabla 2). Algunos de estos loci asociados a la psoriasis se ha visto que también confieren susceptibilidad a otras enfermedades inflamatorias de naturaleza inmune, y son sugestivos en otros casos de variaciones étnicas en la enfermedad<sup>25,26</sup>.

Los GWAS han proporcionado evidencia genética de la implicación de la vía de la IL-23 en la psoriasis. El primer estudio de asociación genética a gran escala en la psoriasis (que no era un GWAS en sentido estricto, porque solo se analizaron SNP dentro o cerca de genes, pero no en otras regiones del genoma) permitió identificar la asociación con un SNP situado en la región 3' terminal del gen *IL12B*. Este gen codifica la subunidad p40 común a las interleucinas IL-12 y IL-23, y fue el primer locus de riesgo de la psoriasis independiente del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) asociado de forma clara y reproducible<sup>27</sup>. Un estudio posterior ha permitido la identificación de un segundo polimorfismo asociado de forma independiente a la enfermedad. A su vez, se han identificado 2 SNP en el locus que codifica una de las subunidades del receptor de la IL-23 (*IL23R*), que también muestran una asociación independiente con la psoriasis<sup>28</sup>. La asociación de estos loci ha sido validada en diferentes grupos poblacionales<sup>29-31</sup>, tanto en la psoriasis como en la artritis psoriásica<sup>32,33</sup>. Asimismo se ha demostrado la asociación del gen *IL23A*, que codifica la subunidad p19 de la IL-23, con la psoriasis y la artritis psoriásica<sup>28</sup>, además de la espondilitis anquilosante y la enfermedad de Crohn, pero no con la artritis reumatoide o la enfermedad celíaca<sup>33</sup>.

El segundo GWAS publicado<sup>34</sup> confirmó la asociación de los genes *IL12B* e *IL23R* con la psoriasis y también con la artritis psoriásica. Se identificó una nueva señal próxima al gen *IL23RB2*, así como nuevos loci candidatos en las regiones 13q13, que contienen los genes *COG6* y *LHFP*; 15q21, que contiene el gen *TNFAIP8L3*; 4q27, que contiene los genes *IL2* e *IL21*, y 1q21 con el gen *LCE1C*. Sin embargo, el bajo tamaño muestral empleado en este estudio no permitió asociar de forma inequívoca estos genes con la psoriasis.

**Tabla 2** Genes asociados con la psoriasis no incluidos en el MHC (generalmente identificados mediante estudios de GWAS empleando SNP o variaciones del número de copias). Las correspondientes referencias aparecen en el texto

Gen candidato	Región/superposición con PSORS	OMIM	Función propuesta	Pleotropismo (diferentes enfermedades con las que se ha asociado)
<i>IL23R</i>	1p31.3 (PSORS7)	607562	Codifica el receptor de IL-23	Psoriasis, Crohn, colitis ulcerosa, espondilitis anquilosante
<i>IL12B</i>	5q33.3	161561	Codifica la subunidad p40 de IL-12 e IL-23	Psoriasis, artritis psoriásica
<i>IL13</i>	5q31.1	147683	Codifica IL-13; próximo a IL4, IL5 y el complejo RAD50	Psoriasis, artritis psoriásica, asma, atopia
<i>IL23A</i>	12q13.3	605580	Codifica la subunidad p19 de IL-23	Psoriasis, artritis psoriásica
<i>TNFAIP3</i>	6q23.3	191163	Codifica la proteína A20, que actúa a través de ubiquitina inhibiendo la activación proinflamatoria de NFκB inducida por TNF-α	Psoriasis, artritis psoriásica, Crohn, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, diabetes tipo1, celiacía
<i>TNIP1</i>	5q33.1	607714	Codifica la proteína ABIN-1, que reduce la activación proinflamatoria de NFκB inducida por TNF-α	Psoriasis, artritis psoriásica
<i>TRAF3IP2</i>	6q21	607043	Codifica una proteína que interviene en la señalización de IL-17 e interacciona con miembros de la familia de factores de transcripción Rel/NFκB	Psoriasis, artritis psoriásica
<i>ZNF313/RNF114</i>	20q13 (PSORS12)	612451	Codifica una ligasa de ubiquitina que se expresa en la piel	Psoriasis
<i>ADAM33</i>	20p13	607114	Disintegrina y metaloproteasa 33	Psoriasis, asma
<i>PTPN22</i>	1p13.2 (PSORS7)	600716	Tirosín fosfatasa que interviene en la señalización de los receptores de linfocitos T	Psoriasis, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico
<i>CDKAL1</i>	6p22	611259	Codifica una proteína homóloga a una proteína cinasa	Psoriasis, Crohn, diabetes tipo 2
<i>KIR2DS1, KIR2DL1</i>	19q13.4	604952, 604936	Codifican receptores semejantes a inmunoglobulina que se unen a HLA-C y regulan la respuesta de las células NK	Psoriasis, artritis psoriásica
<i>LCE3D/LCE3A, LCE3C, LCE3B.del</i>	1q21 (PSORS4)	612616, 612613	Codifican proteínas del envoltorio de cornificación tardía (LCE), altamente expresadas en la psoriasis	Psoriasis
<i>DEFB4</i>	8p23.1	602215	Codifica la β-defensina humana	Psoriasis
<i>IL15</i>	4q31.2-q32.1 (PSORS9)		Codifica una interleucina que afecta la activación y proliferación de los linfocitos T	Psoriasis
<i>IL2, IL21</i>	4q27	147680, 605384	Codifican interleucinas que intervienen en la proliferación de los linfocitos T, la diferenciación de los Th17 y la proliferación queratinocitaria	Artritis psoriásica, artritis reumatoide, diabetes tipo1, colitis ulcerosa
<i>IL28RA</i>	1p36.11	607404	Codifica subunidad alfa del receptor de IL-28	Psoriasis

Tabla 2 (continuación)

Gen candidato	Región/superposición con PSORS	OMIM	Función propuesta	Pleotropismo (diferentes enfermedades con las que se ha asociado)
<i>REL</i>	2p16.1	164910	Codifica un oncogén miembro de la familia de factores de transcripción Rel/NFκB	Psoriasis
<i>IFIH1</i>	2q24.2	606951	Codifica una helicasa inducida por interferón	Psoriasis
<i>ERAP1</i>	5q15	606832	Codifica una aminopeptidasa del retículo endoplásmico; interviene en el procesamiento de péptidos por MHC-I	Psoriasis en pacientes positivos para <i>HLA-Cw*0602</i> ; inicio precoz en chinos de la etnia han
<i>NFKBIA</i>	14q13.2	604495	Codifica una proteína que inactiva NFκB secuestrándolo en el citoplasma	Psoriasis
<i>TYK2</i>	19p13.2	176941	Codifica una proteína que interviene en la señalización del receptor de interferón de tipo I	Psoriasis, lupus eritematoso sistémico
<i>PTTG1</i>	5q33.3	604147	Interviene en proliferación y transformación celular	Psoriasis
<i>CSMD1</i>	8p23.2	608397	Producto interviene en la activación del complemento (?)	Psoriasis
<i>GJB2</i>	13q12.11	121011	Conexina 26 (queratodermias)	Psoriasis
<i>SERPINB8</i>	18q22.1	601697	Inhibidor de la proteasa 8 (regula múltiples funciones); aumento de expresión en lesiones de psoriasis	Psoriasis
<i>ZNF816A</i>	19q13.41		Codifica una proteína con dedo de cinc (intervienen en el reconocimiento de ARN y otras proteínas) de la misma clase que el producto de <i>ZNF313</i>	Psoriasis de inicio precoz en chinos de la etnia han
<i>NOS2</i>	17q11.2	163730	Sintetasa de óxido nítrico	Psoriasis, artritis psoriásica, hipertensión, malaria
<i>FBXL19</i>	16p11.2	609085	Ligasa de ubiquitina	Psoriasis, artritis psoriásica
<i>PSMA6 (?)</i>	14q13.2	602855	Subunidad del proteasoma (regula inflamación a través de NFκB)	Psoriasis, artritis psoriásica, susceptibilidad a infarto de miocardio
<i>CARD14</i>	17q25.3-qter	607211	Activación de NFκB; interviene en la apoptosis	

GWAS: estudios de asociación genómica; MHC: complejo mayor de histocompatibilidad; SNP: polimorfismos de un solo nucleótido.

En un GWAS llevado a cabo en una gran población de chinos de etnias han y uigur<sup>35</sup>, incluyendo tanto un análisis de SNP como de variaciones en el número de copias (esto es, *copy number variants* [CNV]), se identificó una nueva asociación con el *cluster* de genes del envoltorio tardío de cornificación (*late cornified envelope* [LCE]) en el cromosoma 1q21, previamente identificado como PSORS4 mediante estudios de ligamiento. Los productos de codificación de los genes de esta región intervienen en la diferenciación terminal de la epidermis, lo que hace de dichos genes excelentes candidatos para explicar diversos fenotipos de la psoriasis. Un estudio publicado en paralelo identificó una CNV en esta misma región cromosómica asociada también a psoriasis. Esta CNV es una delección (es decir, ausencia de un segmento de ADN) y presenta una

alta correlación (o desequilibrio de ligamiento) con el SNP rs4112788, pero no con el SNP rs6701216, publicada por Liu et al.<sup>36</sup>. Esta asociación con SNP correlacionados con la delección LCE3C\_LCE3B-del se ha confirmado en una población de pacientes con artritis psoriásica británicos<sup>36</sup>, pero no en una población de pacientes alemanes<sup>37</sup>. En este caso, la heterogeneidad fenotípica de cada cohorte y el reducido tamaño muestral pueden explicar las diferencias observadas.

Los genes no actúan de forma aislada, sino que operan a través de redes moleculares complejas y participan en diversas vías celulares. De la misma forma, la asociación de determinadas variaciones genéticas con el riesgo de desarrollar una enfermedad puede estar condicionada por la presencia de otras variaciones presentes en el genoma. La interacción génica, o epistasis, es un mecanismo genético

complejo del que hasta hace muy poco no existían evidencias robustas en humanos. Resulta relevante que las principales evidencias de la existencia de epistasis en enfermedades humanas hayan sido identificadas en la psoriasis. En una población china se identificó la presencia de interacciones epistáticas entre el MHC y otros genes de riesgo para la psoriasis, como *LCE* e *IL12B*<sup>38</sup>. El riesgo de psoriasis en los individuos que tienen los alelos de riesgo en MHC y *LCE* aumenta 26 veces y, en el caso de MHC e *IL12B*, 36 veces con respecto a los individuos que no los tienen. Sin embargo, en un estudio efectuado en una población del norte de China se ha observado que la asociación con la delección LCE3C\_LCE3B depende de la edad de inicio y de los antecedentes familiares del paciente, y no presenta epistasis (modificación de la susceptibilidad) con el alelo *HLA-Cw6*<sup>39</sup>.

En 2006 se estableció una colaboración entre los investigadores de la Universidad de Michigan, la Universidad Washington en Saint Louis y la Universidad de Utah para llevar a cabo estudios GWAS en psoriasis. En 2009 se publicaron los resultados del primer GWAS de este consorcio, conocido como Collaborative Association Study of Psoriasis (CASP). En este estudio se genotiparon 438.670 SNP en 1.409 casos y 1.436 controles en una primera fase, seguida del genotipado de los 21 SNP con mayor evidencia estadística de asociación, correspondientes a 18 *loci*, en una cohorte independiente de 5.048 casos y 5.041 controles<sup>28</sup>. En este estudio se encontró evidencia de asociación ( $p < 0,05$  en la cohorte de seguimiento) para 10 *loci*, que fue especialmente convincente ( $p < 0,0005$  en la cohorte de seguimiento) para 7 de ellos, confirmándose la asociación con *HLA-Cw6*, *IL13*, *IL12B* y *IL23R*, e identificándose la mencionada asociación con *IL23A*. Un hallazgo novedoso de este estudio fue la asociación con 2 genes de la vía del factor de señalización del factor de transcripción NF- $\kappa$ B (implicada en la patogénesis de enfermedades autoinmunes como el lupus eritematoso sistémico o la artritis reumatoide): *TNF- $\alpha$  induced protein 3* (TNFAIP3) y *TNFAIP3 interacting protein 1* (TNIP1). En este estudio no se encontraron diferencias en cuanto a las asociaciones en función de la presencia de artritis psoriásica, a diferencia de otros estudios en los que *IL13* parece asociarse específicamente a la artritis psoriásica<sup>35,40</sup>. Recientemente se han publicado diversos GWAS en poblaciones independientes que confirman la asociación del gen *TRAF3IP2* tanto con la psoriasis como con la artritis psoriásica<sup>41,42</sup>. Este gen codifica una proteína que interviene en las señales inducidas por IL-17 e interacciona con diversos miembros de la familia de factores de transcripción Rel/NF- $\kappa$ B.

Se han identificado asimismo de forma repetida mediante GWAS o análisis de SNP otras señales en diferentes poblaciones<sup>43-45</sup>, por ejemplo un *locus* próximo al gen *ZNF131/RNF114*, en 20q13, que —como TNFAIP3 y TNIP1— codifica una ligasa de ubiquitina<sup>46</sup>, o en las regiones de los genes *CDKAL1*, *PTPN22* y *ADAM33*<sup>47</sup>, que se han confirmado en el caso del primero<sup>26</sup>, asimismo implicado en la susceptibilidad a la diabetes tipo 2 y a la enfermedad de Crohn<sup>48,49</sup>.

Uno de los últimos estudios publicados refuerza la hipótesis de que en la patogenia de la psoriasis se integran determinantes genéticos de una disfunción de la barrera epidérmica, con una alteración de la regulación de la inmunidad innata y adaptativa. En el *Genetic Analysis of Psoriasis*

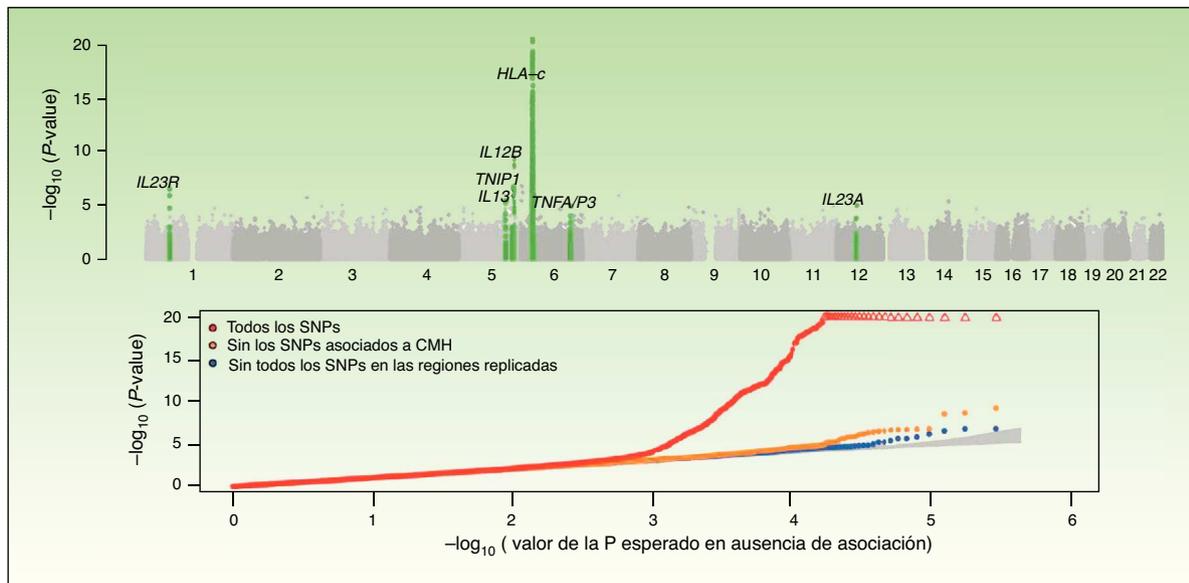
*Consortium* y el *Wellcome Trust Case Control Consortium* 2<sup>50</sup> se llevó a cabo un GWAS con 594.224 SNP en 2.622 pacientes con psoriasis y 5.667 controles, confirmándose la asociación con *TRAF3IP2* e identificándose 7 nuevos *loci* que contienen genes con funciones inmunes: *IL28RA*, *REL*, *IFIH1*, *ERAP1*, *NFKBIA* y *TYK2*. Estas asociaciones se validaron en una cohorte de replicación de 9.079 muestras de individuos caucásicos europeos<sup>51</sup>. En este estudio se identificó la asociación epistática de los genes *HLAC* y *ERAP1* con el riesgo de padecer psoriasis. El producto del gen *ERAP1* interviene en el procesamiento de péptidos por el MHC de clase I y el alelo de riesgo de dicho gen solo aumenta el riesgo de psoriasis en aquellos individuos que son positivos para el alelo *HLA-Cw\*0602*<sup>51</sup>, siendo uno de los primeros ejemplos claros y reproducibles de epistasis en humanos.

Un reciente estudio de replicación<sup>52</sup> del GWAS, realizado en población china<sup>37</sup>, incluyendo 8.312 pacientes con psoriasis y 12.919 controles chinos, 3.293 casos y 4.188 controles de Alemania y Estados Unidos y 254 familias nucleares de Estados Unidos, ha permitido identificar 6 nuevos *loci* de susceptibilidad que contienen los genes candidatos *ERAP1*, *PTTG1*, *CSMD1*, *GJB2*, *SERPINB8* y *ZNF816A* y han replicado un *locus* en 5q33.1 (*TNIP1-ANXA6*), previamente publicado en estudios europeos. Dos de los *loci* identificados (*ZNF816A* y *GJB2*) también presentan evidencia de asociación en el estudio en población Alemana. Por otra parte, *ERAP1* y *ZNF816A* se asocian con la psoriasis de tipo 1 (es decir, psoriasis de inicio precoz) en la población china de etnia han. Aparte de identificar nuevos factores de susceptibilidad genética, este estudio ilustra claramente que parte de la heterogeneidad genética presente en la enfermedad se debe a diferencias genéticas entre poblaciones étnicamente diferentes.

Los resultados de los estudios GWAS pueden combinarse para aumentar el poder estadístico, y así poder identificar nuevos *loci* de riesgo. Recientemente, en un metaanálisis que incluye 2 de los GWAS previos y un tercero más reciente realizado con una nueva cohorte de 1.831 casos y 2.546 controles y replicado en 4.064 casos y 4.685 controles de Michigan, Toronto, Terranova y Alemania<sup>53</sup>, se han identificado 3 nuevos *loci* de susceptibilidad, *NOS2*, *FBXL19* y próximo a *PSMA6-NFKBIA*. Todos ellos se asocian tanto con psoriasis cutánea como con artritis psoriásica. Asimismo, en este mismo estudio se ha replicado la asociación con una señal próxima a *RNF114* que había sido descrita recientemente<sup>49,51</sup>.

### Concepto integrador del componente genético y la inmunopatogenia de la psoriasis

Como ilustran los resultados del estudio CASP (fig. 1), el MHC constituye el principal determinante de la susceptibilidad genética en la psoriasis. Se han descrito varios SNP en la región del MHC que se asocian con la psoriasis en diferentes GWAS. El SNP que presenta una asociación más intensa, rs1219187, presenta un marcado desequilibrio de ligamiento con el alelo *HLA-Cw\*0602*<sup>28</sup>, el principal alelo de riesgo<sup>54</sup>, pero existen otras señales independientes tales como rs2022544<sup>26</sup>, rs2073048, localizado en *c6orf10*, un potencial mediador de la vía del TNF- $\alpha$  y rs13437088, a 30 kb<sup>55</sup> de *HLA-B* en dirección al centrómero y a 16 kb de



**Figura 1** En esta figura se resumen los resultados del GWAS realizado por el CASP. En la figura superior se representan los valores de significación estadística en relación a su posición cromosómica. Este tipo de gráfico se conoce como gráfico «Manhattan», puesto que las regiones de alta significación estadística se asemejan a la vista de una ciudad con rascacielos. En este caso, los estudios de replicación confirmaron la asociación de 7 regiones marcadas en el gráfico de color verde. En el gráfico inferior, conocido como «QQplot», se ordenan los valores de significación (esto es, *observed P-value*) y se comparan con la distribución teórica en ausencia de asociación (es decir, *expected P-value*). Este gráfico permite inspeccionar rápidamente la existencia de SNP asociadas a la enfermedad ya que, en ausencia de asociación, los valores deberían situarse sobre la diagonal. En este caso se puede observar cómo el QQplot que incluye las SNP de la región HLA (rojo) se desvía claramente. Al excluir esta región (naranja) y las otras regiones asociadas (azul) se puede ver cómo el gráfico se aproxima al valor esperado (zona sombreada). En ambos gráficos la significación para la región HLA-C se ha truncado para facilitar la interpretación de los resultados.

Fuente: Elder et al.<sup>26</sup>; Nair et al.<sup>28</sup>. GWAS: Genomewide Association Studies; CASP: Collaborative Association Study of Psoriasis.

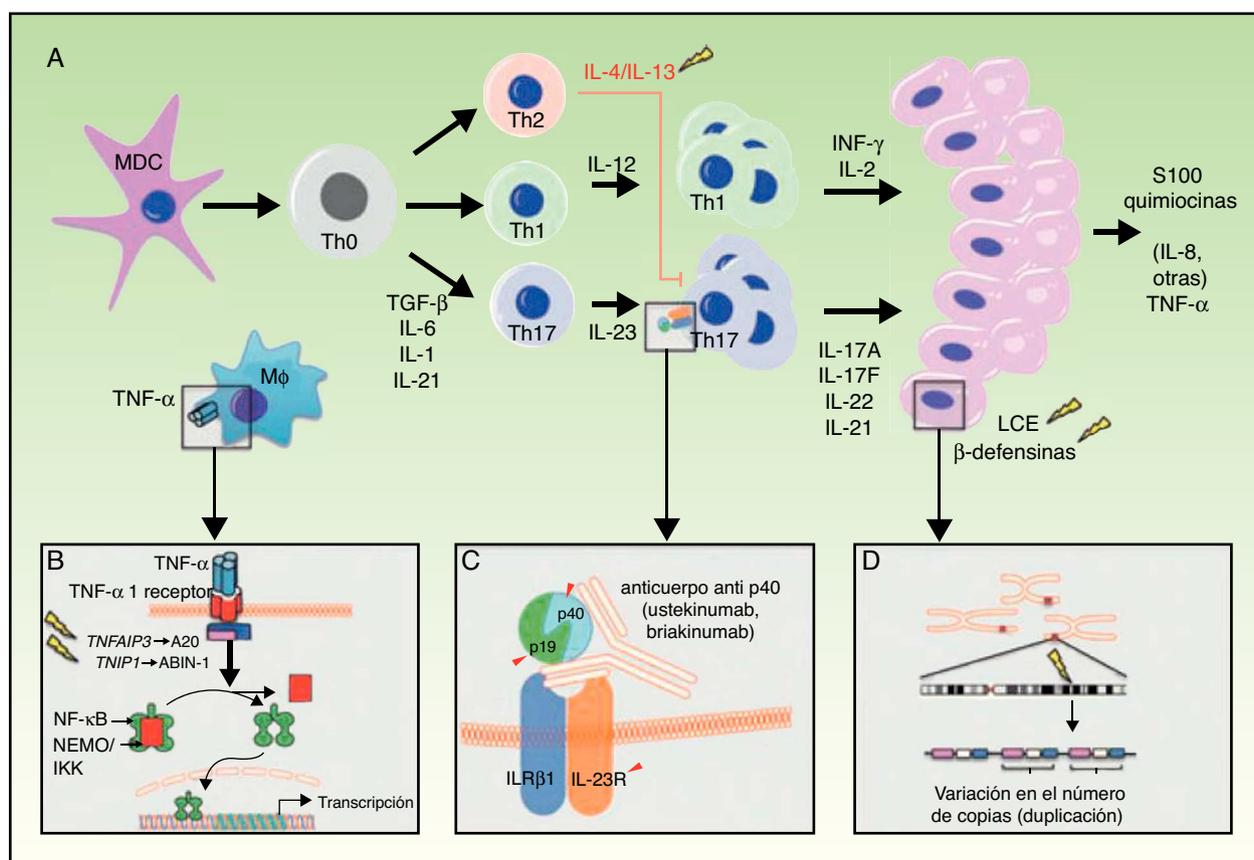
*MICA* (MHC class I polypeptide-related sequence A precursor) en dirección al telómero<sup>54</sup>. Un análisis detallado en 2 poblaciones chinas de etnia han ha identificado una asociación de *HLA-B\*57* con un aumento del riesgo de psoriasis, y de *HLA-B\*40* con una disminución del mismo, de forma independiente de *HLA-Cw\*0602* y el *locus C6orf10*<sup>54</sup>. La segunda asociación se ha validado recientemente en un estudio que demuestra que *MICA\*016* aumenta el riesgo de desarrollar psoriasis sin artritis, y la homocigosidad para *MICA\*00801* aumenta el riesgo de desarrollar artritis en pacientes con psoriasis<sup>56</sup>.

La psoriasis *guttata*, que se asocia con *HLACw6* en hasta el 100% de los casos<sup>57</sup>, frecuentemente viene precedida por una faringoamigdalitis estreptocócica (raramente por dermatitis perianal, balanopostitis o vulvovaginitis), pero infrecuentemente por otras infecciones estreptocócicas de la piel, como impétigo o erisipela. En el transcurso de una faringoamigdalitis se produciría una presentación de antígenos estreptocócicos o superantígenos mediada por *HLA-Cw6* a los linfocitos T *naive* de las amígdalas, que proliferarían, se diferenciarían a fenotipo efector y de memoria y adquirirían capacidad de direccionamiento (*homing*) cutáneo (CLA+)<sup>26,54</sup>, mientras que el peptidoglicano de la pared estreptocócica podría activar alternativamente a los linfocitos mediante la activación de los receptores *Toll-like* mediada por citocinas<sup>58</sup>. Con el tiempo se produciría una expansión oligoclonal de linfocitos T dirigidos contra antígenos estreptocócicos y con direccionamiento cutáneo, que

empezarían a reconocer autoantígenos epidérmicos, dando lugar a lesiones de psoriasis en placas<sup>59</sup>. La predisposición genética determinada por *HLA-Cw6* y otros componentes del MHC vendría dada por una pérdida de tolerancia frente a autoantígenos epidérmicos, especialmente si su expresión se encuentra aumentada o aparece (neoantígenos) en la psoriasis. Es el caso de diversas proteínas, como las queratinas K16 y K17, la  $\beta$ -defensina-4 (codificada por *DEFB4*), la psoriasina (*S100A7*), calgranulina (*S100A8* y *S100A9*), las *small proline-rich region proteins* (SPRR) y las proteínas del LCE, muchas de las cuales se codifican en el complejo de diferenciación epidérmica localizado en 1q21.3 (PSORS4). Los genes que codifican las  $\beta$ -defensinas humanas (péptidos antimicrobianos con actividad semejante a citocinas) se localizan en varios *clusters*; uno de ellos, localizado en la región 8p23.1, se ha demostrado recientemente que se asocia con una CNV tipo amplificación de los genes *DEFB4*, *DEFB103* y *DEFB104*, que codifican las  $\beta$ -defensinas 4, 3 y 2, respectivamente<sup>60</sup>.

Como la inmensa mayoría de linfocitos T en el infiltrado de la psoriasis no presentan expansión clonal, deben intervenir otros mecanismos independientes de antígeno, en los que también puede participar HLA-C actuando como ligando de los *killer immunoglobulin-like receptors* (KIR). Estos receptores regulan la actividad de las células NK-T y son codificados por el gen KIR, cuyo *locus* se ha asociado con la psoriasis y la artritis psoriásica<sup>61-65</sup>.

Otro importante determinante genético de la psoriasis tendría que ver con la regulación de la vía de señales NF- $\kappa$ B



**Figura 2** A. Principales vías patogénicas en la psoriasis con implicaciones genéticas: las células dendríticas mieloides, tras activarse por diversas citocinas tales como TNF- $\alpha$ , IFN- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  e IL-6, producen IL-12 e IL-23. Los linfocitos T *naïve*, en presencia de factor de crecimiento tumoral (TGF)  $\beta$ , IL-6, IL-1 e IL-21, se diferencian a linfocitos Th17, que expresan el receptor de IL-23 y proliferan en presencia de esta citocina. Los linfocitos Th17 producen IL-17A, IL-17F, IL-22 e IL-21, que activan a los queratinocitos desde el punto de vista inmunológico y proliferativo, dando lugar a la producción de TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-8, S100A7 y otras proteínas S100 y péptidos antimicrobianos ( $\beta$ -defensinas). A). La unión de TNF- $\alpha$  a su receptor activa una cascada de señales que da lugar a la liberación de NF $\kappa$ B de su complejo inhibitorio *NF $\kappa$ B essential modulator/inhibitor of  $\kappa$ B kinase* (NEMO/IKK), lo que determina la transcripción de A20, un regulador negativo de la NF $\kappa$ B potenciado por la proteína ABIN-1. La psoriasis se asocia con determinados polimorfismos en los genes que codifican estas 2 proteínas inhibitorias. B). La inhibición de la señalización mediada por IL-23 constituye el mecanismo de actuación de los anticuerpos monoclonales inhibidores de la p40, como ustekinumab. La psoriasis también se asocia con polimorfismos de los genes que codifican las subunidades p19 y p40 de la IL-23 y la IL-12/IL-23, respectivamente, así como una subunidad del receptor de IL-23. C). Se ha descrito la asociación de CNV en los genes de proteínas del LCE y  $\beta$ -defensinas humanas con la psoriasis. CNV: copy number variants; LCE: late cornified envelope; MDC: las células dendríticas mieloides. Fuente: modificada de Duffin et al.<sup>45</sup>.

(fig. 2). A20 y ABIN1, productos de los genes *TNFAIP3* y *TNIP1*, respectivamente, intervienen en la destrucción mediada por ubiquitina del complejo IKK $\gamma$ /NEMO y otros componentes de la vía de transducción de señales del TNF- $\alpha$ . Recientemente se han desarrollado modelos murinos con ablación específica de la expresión de A20 en la piel y los macrófagos que desarrollan una dermatitis psoriasiforme<sup>66</sup> y un cuadro de artritis<sup>67</sup>. Estos modelos experimentales confirmarían la trascendencia de esta vía en la patogenia de la psoriasis y el papel de A20 como inhibidor de la activación de las células dendríticas y la respuesta autoinmune<sup>68,69</sup>.

Las alteraciones en la transcripción de las citocinas de la familia Th2 (IL-13, IL-4, IL-5) interferirían con la regulación negativa de la diferenciación de los linfocitos T *naïve* a Th17<sup>70</sup>, así como de la síntesis de IL-17 por los mismos<sup>71</sup>. Curiosamente, aunque se han identificado señales

relacionadas con el gen IL-13 y el *cluster* que regula la transcripción de diversas citocinas Th2 en diversos estudios<sup>48</sup>, recientemente se ha restringido dicha asociación a los pacientes con artritis psoriásica<sup>43</sup>.

### Últimos avances

Como prueba del carácter dinámico del estudio de la genética de la psoriasis, y a modo de conclusión, baste citar los dos últimos avances en este campo, que presentan relación con formas monogénicas de psoriasis pustulosa.

La psoriasis pustulosa generalizada se caracteriza por la aparición de episodios repetidos de erupción pustulosa generalizada acompañada de fiebre alta, leucocitosis y niveles elevados de proteína C reactiva, que puede asociarse con psoriasis en placas, y de la que se ha descrito una

variante hereditaria de transmisión autosómica recesiva. Estudiando 9 familias tunecinas con esta enfermedad se ha identificado un ligamiento con un intervalo de 1,2 megabases en 2q13-q14.1 y una mutación homocigota en el gen *IL36RH*, que codifica el antagonista del receptor de la IL-36 (una citocina con propiedades antiinflamatorias), y determina la síntesis defectuosa de una variante menos estable y potente en cuanto a su interacción con el receptor IL1 receptor-*like* 2. Como consecuencia de esta mutación tiene lugar un aumento en la producción de IL-8 y otras citocinas proinflamatorias por parte de los queratinocitos, que determinan el cúmulo intraepidérmico de polimorfonucleares<sup>72</sup>. Otras mutaciones del mismo gen se han identificado en tres casos esporádicos de la misma enfermedad<sup>73</sup>, que ha pasado a conocerse como *deficiency of the IL-36R antagonist* (DITRA) y presenta grandes analogías con la deficiencia del antagonista del receptor de IL-1 (DIRA), una enfermedad autoinflamatoria descrita en 2009 que responde de forma drástica al tratamiento con antagonistas de la IL-1, como anakinra<sup>74</sup>.

El otro avance significativo ha sido la identificación del gen *CARD14* como responsable de la asociación con PSORS2, al identificarse mutaciones determinantes de un aumento de función de la proteína transcrita (*caspase recruitment domain-containing protein 14*) en 2 familias extensas, una europea, con múltiples casos de psoriasis y artritis psoriásica en un 30% de ellos, y otra de Taiwán, así como una mutación *de novo* en una niña con psoriasis pustulosa esporádica de inicio precoz<sup>75</sup>. En otro artículo, el mismo grupo de autores describen 15 variantes adicionales de *CARD14*, su distribución en 7 cohortes de pacientes con psoriasis (más de 6.000 casos y controles), sugestiva de epistasis con *HLA-Cw6*, y su efecto sobre la activación de NF- $\kappa$ B y la transcripción de diversos genes en queratinocitos transfectados con los diversos mutantes<sup>76</sup>. La *caspase recruitment domain-containing protein 14* se localiza habitualmente en las capas basal y suprabasal de la epidermis, mientras que su expresión en las lesiones de psoriasis pasa a estar aumentada de forma difusa y localizada en las capas suprabasales. Las mutaciones de *CARD14* asociadas con el desarrollo de psoriasis determinan un aumento de la activación de NF- $\kappa$ B y la expresión de diversos genes asociados a la psoriasis en los queratinocitos.

En ambos casos estos hallazgos refuerzan las hipótesis patogénicas actualmente vigentes sobre el papel de los queratinocitos en la patogenia de la psoriasis, y amplían nuestro conocimiento sobre los mecanismos de producción de lesiones pustulosas, así como de las excepcionales formas monogénicas de la enfermedad.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

## Financiación

Este manuscrito se ha realizado en el contexto del Proyecto Estratégico PSE-010000-2006-6 con financiación del Ministerio de Ciencia e Innovación.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Asumalahti K, Ameen M, Suomela S, Hagforsen E, Michaelsson G, Evans J, et al. Genetic analysis of PSORS1 distinguishes guttate psoriasis and palmoplantar pustulosis. *J Invest Dermatol*. 2003;120:627–32.
2. Gudjonsson JE, Karason A, Antonsdottir A, Runarsdottir EH, Hauksson VB, Upmanyu R, et al. Psoriasis patients who are homozygous for the HLA-Cw\*0602 allele have a 2.5-fold increased risk of developing psoriasis compared with Cw6 heterozygotes. *Br J Dermatol*. 2003;148:233–5.
3. Bowcock AM, Cookson WO. The genetics of psoriasis, psoriatic arthritis and atopic dermatitis. *Hum Mol Genet*. 2004;13(Spec No 1):R43–55.
4. Nickoloff BJ, Qin JZ, Nestle FO. Immunopathogenesis of psoriasis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2007;33:45–56.
5. Lowes MA, Bowcock AM, Krueger JG. Pathogenesis and therapy of psoriasis. *Nature*. 2007;445:866–73.
6. Buchau AS, Gallo RL. Innate immunity and antimicrobial defense systems in psoriasis. *Clin Dermatol*. 2007;25:616–24.
7. Ellis CN, Gorsulowsky DC, Hamilton TA, Billings JK, Brown MD, Headington JT, et al. Cyclosporine improves psoriasis in a double-blind study. *JAMA*. 1986;256:3110–6.
8. Gottlieb SL, Gilleaudeau P, Johnson R, Estes L, Woodworth TG, Gottlieb AB, et al. Response of psoriasis to a lymphocyte-selective toxin (DAB389IL-2) suggests a primary immune, but not keratinocyte, pathogenic basis. *Nat Med*. 1995;1:442–7.
9. Gottlieb AB, Lebwohl M, Shirin S, Sherr A, Gilleaudeau P, Singer G, et al. Anti-CD4 monoclonal antibody treatment of moderate to severe psoriasis vulgaris: results of a pilot, multicenter, multiple-dose, placebo-controlled study. *J Am Acad Dermatol*. 2000;43:595–604.
10. Abrams JR, Kelley SL, Hayes E, Kikuchi T, Brown MJ, Kang S, et al. Blockade of T lymphocyte costimulation with cytotoxic T lymphocyte associated antigen 4-immunoglobulin (CTLA4Ig) reverses the cellular pathology of psoriatic plaques, including the activation of keratinocytes, dendritic cells, and endothelial cells. *J Exp Med*. 2000;192:681–94.
11. Kircik LH, del Rosso JQ. Anti-TNF agents for the treatment of psoriasis. *J Drugs Dermatol*. 2009;8:546–59.
12. Benson JM, Sachs CW, Treacy G, Zhou H, Pendley CE, Brodmerkel CM, et al. Therapeutic targeting of the IL-12/23 pathways: generation and characterization of ustekinumab. *Nat Biotechnol*. 2011;29:615–24.
13. Boyman O, Hefti HP, Conrad C, Nickoloff BJ, Suter M, Nestle FO. Spontaneous development of psoriasis in a new animal model shows an essential role for resident T cells and tumor necrosis factor-alpha. *J Exp Med*. 2004;199:731–6.
14. Conrad C, Boyman O, Tonel G, Tun-Kyi A, Laggner U, de Fougères A, et al. Alpha1 beta1 integrin is crucial for accumulation of epidermal T cells and the development of psoriasis. *Nat Med*. 2007;13:836–42.

15. Steinman L. A brief history of T(H)17, the first major revision in the T(H)1/T(H)2 hypothesis of T cell-mediated tissue damage. *Nat Med.* 2007;13:139–45.
16. Kryczek I, Bruce AT, Gudjonsson JE, Johnston A, Vatan L, Szeliga W, et al. Induction of memory IL-17+ T cell trafficking and expansion by IFN-gamma: mechanism and pathological relevance. *J Immunol.* 2008;181:4733–41.
17. Nograles KE, Zaba LC, Shemer A, Fuentes-Duculan J, Cardinale I, Kikuchi T, et al. IL-22-producing «T22» T cells account for upregulated IL22 in atopic dermatitis despite reduced IL-17-producing TH17 T cells. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123:1244–52.
18. Capon F, Trembath RC, Barker JN. An update on the genetics of psoriasis. *Dermatol Clin.* 2004;22:339–47.
19. Valdimarsson H, Karason A, Gudjonsson JE. Psoriasis: a complex clinical and genetic disorder. *Curr Rheumatol Rep.* 2004;6:314–6.
20. Allen M, Ameen H, Veal C, Evans J, Ramrakha-Jones VS, Marsland AM, et al. The major psoriasis susceptibility locus PSORS1 is not a risk factor for late-onset psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2005;124:103–6.
21. Valdimarsson H. The genetic basis of psoriasis. *Clin Dermatol.* 2007;25:563–7.
22. Sun LD, Yang S, Liu JJ, Ren YQ, Fan X, Xu SX, et al. Follow-up analysis of 180 Chinese Han families: identification of a novel locus for psoriasis at 2p22.3-11.2. *Br J Dermatol.* 2008;158:512–7.
23. Nair RP, Stuart PE, Nistor I, Hiremagalore R, Chia NV, Jenisch S, et al. Sequence and haplotype analysis supports HLA-C as the psoriasis susceptibility 1 gene. *Am J Hum Genet.* 2006;78:827–51.
24. Fan X, Yang S, Huang W, Wang ZM, Sun LD, Liang YH, et al. Fine mapping of the psoriasis susceptibility locus PSORS1 supports HLA-C as the susceptibility gene in the Han Chinese population. *PLoS Genet.* 2008;4:e1000038.
25. Duffin KC, Krueger GG. Genetic variations in cytokines and cytokine receptors associated with psoriasis found by genome-wide association. *J Invest Dermatol.* 2009;129:827–33.
26. Elder JT, Bruce AT, Gudjonsson JE, Johnston A, Stuart PE, Tejasvi T, et al. Molecular dissection of psoriasis: integrating genetics and biology. *J Invest Dermatol.* 2010;130:1213–26.
27. Cargill M, Schrodi SJ, Chang M, Garcia VE, Brandon R, Callis KP, et al. A large-scale genetic association study confirms IL12B and leads to the identification of IL23R as psoriasis-risk genes. *Am J Hum Genet.* 2007;80:273–90.
28. Nair RP, Duffin KC, Helms C, Ding J, Stuart PE, Goldgar D, et al., Collaborative Association Study of Psoriasis. Genome-wide scan reveals association of psoriasis with IL-23 and NF-kappaB pathways. *Nat Genet.* 2009;41:199–204.
29. Capon F, Di MP, Szaub J, Prescott NJ, Dunster C, Baumber L, et al. Sequence variants in the genes for the interleukin-23 receptor (IL23R) and its ligand (IL12B) confer protection against psoriasis. *Hum Genet.* 2007;122:201–6.
30. Smith RL, Warren RB, Eyre S, Ho P, Ke X, Young HS, et al. Polymorphisms in the IL-12beta and IL-23R genes are associated with psoriasis of early onset in a UK cohort. *J Invest Dermatol.* 2008;128:1325–7.
31. Nair RP, Ruether A, Stuart PE, Jenisch S, Tejasvi T, Hiremagalore R, et al. Polymorphisms of the IL12B and IL23R genes are associated with psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2008;128:1653–61.
32. Huffmeier U, Lascorz J, Bohm B, Lohmann J, Wendler J, Mossner R, et al. Genetic variants of the IL-23R pathway: association with psoriatic arthritis and psoriasis vulgaris, but no specific risk factor for arthritis. *J Invest Dermatol.* 2009;129:355–8.
33. Bowes J, Barton A. The genetics of psoriatic arthritis: lessons from genome-wide association studies. *Discov Med.* 2010;10:177–83.
34. Liu Y, Helms C, Liao W, Zaba LC, Duan S, Gardner J, et al. A genome-wide association study of psoriasis and psoriatic arthritis identifies new disease loci. *PLoS Genet.* 2008;4:e1000041.
35. Zhang XJ, Huang W, Yang S, Sun LD, Zhang FY, Zhu QX, et al. Psoriasis genome-wide association study identifies susceptibility variants within LCE gene cluster at 1q21. *Nat Genet.* 2009;41:205–10.
36. Bowes J, Flynn E, Ho P, Aly B, Morgan AW, Mazo-Ortega H, et al. Variants in linkage disequilibrium with the late cornified envelope gene cluster deletion are associated with susceptibility to psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:2199–203.
37. Huffmeier U, Estivill X, Riveira-Munoz E, Traupe H, Wendler J, Lohmann J, et al. Deletion of LCE3C and LCE3B genes at PSORS4 does not contribute to susceptibility to psoriatic arthritis in German patients. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:876–8.
38. Zheng HF, Zuo XB, Lu WS, Li Y, Cheng H, Zhu KJ, et al. Variants in MHC, LCE and IL12B have epistatic effects on psoriasis risk in Chinese population. *J Dermatol Sci.* 2011;61:124–8.
39. Xu L, Li Y, Zhang X, Sun H, Sun D, Jia X, et al. Deletion of LCE3C and LCE3B genes is associated with psoriasis in a northern Chinese population. *Br J Dermatol.* 2011;165:882–7.
40. Duffin KC, Freeny IC, Schrodi SJ, Wong B, Feng BJ, Soltani-Arabshahi R, et al. Association between IL13 polymorphisms and psoriatic arthritis is modified by smoking. *J Invest Dermatol.* 2009;129:2777–83.
41. Ellinghaus E, Ellinghaus D, Stuart PE, Nair RP, Debrus S, Raelson JV, et al. Genome-wide association study identifies a psoriasis susceptibility locus at TRAF3IP2. *Nat Genet.* 2010;42:991–5.
42. Huffmeier U, Uebe S, Ekici AB, Bowes J, Giardina E, Kordowych E, et al. Common variants at TRAF3IP2 are associated with susceptibility to psoriatic arthritis and psoriasis. *Nat Genet.* 2010;42:996–9.
43. Gudjonsson JE, Johnston A. Current understanding of the genetic basis of psoriasis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2009;5:433–43.
44. Nair RP, Ding J, Duffin KC, Helms C, Voorhees JJ, Krueger GG, et al. Psoriasis bench to bedside: genetics meets immunology. *Arch Dermatol.* 2009;145:462–4.
45. Duffin KC, Woodcock J, Krueger GG. Genetic variations associated with psoriasis and psoriatic arthritis found by genome-wide association. *Dermatol Ther.* 2010;23:101–13.
46. Capon F, Bijlmaekers MJ, Wolf N, Quaranta M, Huffmeier U, Allen M, et al. Identification of ZNF313/RNF114 as a novel psoriasis susceptibility gene. *Hum Mol Genet.* 2008;17:1938–45.
47. Li Y, Liao W, Chang M, Schrodi SJ, Bui N, Catanese JJ, et al. Further genetic evidence for three psoriasis-risk genes: ADAM33, CDKAL1, and PTPN22. *J Invest Dermatol.* 2009;129:629–34.
48. Wolf N, Quaranta M, Prescott NJ, Allen M, Smith R, Burden AD, et al. Psoriasis is associated with pleiotropic susceptibility loci identified in type II diabetes and Crohn disease. *J Med Genet.* 2008;45:114–6.
49. Quaranta M, Burden AD, Griffiths CE, Worthington J, Barker JN, Trembath RC, et al. Differential contribution of CDKAL1 variants to psoriasis. *Genes Immun.* 2009;10:654–8.
50. Genetic Analysis of Psoriasis Consortium, the Wellcome Trust Case Control Consortium 2. Identification of new psoriasis susceptibility loci and an interaction between HLA-C and ERAP1. *Nat Genet.* 2010;42:985–90.
51. Bijlmaekers MJ, Kanneganti SK, Barker JN, Trembath RC, Capon F. Functional analysis of the RNF114 psoriasis susceptibility gene implicates innate immune responses to

- double-stranded RNA in disease pathogenesis. *Hum Mol Genet.* 2011;20:3129–37.
52. Sun LD, Cheng H, Wang ZX, Zhang AP, Wang PG, Xu JH, et al. Association analyses identify six new psoriasis susceptibility loci in the Chinese population. *Nat Genet.* 2010;42:1005–9.
53. Stuart PE, Nair RP, Ellinghaus E, Ding J, Tejasvi T, Gudjonsson JE, et al. Genome-wide association analysis identifies three psoriasis susceptibility loci. *Nat Genet.* 2010;42:1000–4.
54. Prinz JC. Psoriasis vulgaris—a sterile antibacterial skin reaction mediated by cross-reactive T cells? An immunological view of the pathophysiology of psoriasis. *Clin Exp Dermatol.* 2001;26:326–32.
55. Feng BJ, Sun LD, Soltani-Arabshahi R, Bowcock AM, Nair RP, Stuart P, et al. Multiple loci within the major histocompatibility complex confer risk of psoriasis. *PLoS Genet.* 2009;5:e1000606.
56. Pollock R, Chandran V, Barrett J, Eder L, Pellett F, Yao C, et al. Differential major histocompatibility complex class I chain-related A allele associations with skin and joint manifestations of psoriatic disease. *Tissue Antigens.* 2011;77:554–61.
57. Mallon E, Bunce M, Savoie H, Rowe A, Newson R, Gotch F, et al. HLA-C and guttate psoriasis. *Br J Dermatol.* 2000;143:1177–82.
58. Baker BS, Laman JD, Powles A, van der Fits L, Voerman JS, Melief MJ, et al. Peptidoglycan and peptidoglycan-specific Th1 cells in psoriatic skin lesions. *J Pathol.* 2006;209:174–81.
59. Gudjonsson JE, Johnston A, Sigmundsdottir H, Valdimarsson H. Immunopathogenic mechanisms in psoriasis. *Clin Exp Immunol.* 2004;135:1–8.
60. Hollox EJ, Huffmeier U, Zeeuwen PL, Palla R, Lascorz J, Rodijk-Olthuis D, et al. Psoriasis is associated with increased beta-defensin genomic copy number. *Nat Genet.* 2008;40:23–5.
61. Suzuki Y, Hamamoto Y, Ogasawara Y, Ishikawa K, Yoshikawa Y, Sasazuki T, et al. Genetic polymorphisms of killer cell immunoglobulin-like receptors are associated with susceptibility to psoriasis vulgaris. *J Invest Dermatol.* 2004;122:1133–6.
62. Holm SJ, Sakuraba K, Mallbris L, Wolk K, Ståhle M, Sánchez FO. Distinct HLA-C/KIR genotype profile associates with guttate psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2005;125:721–30.
63. Williams F, Meenagh A, Sleator C, Cook D, Fernandez-Vina M, Bowcock AM, et al. Activating killer cell immunoglobulin-like receptor gene KIR2DS1 is associated with psoriatic arthritis. *Hum Immunol.* 2005;66:836–41.
64. Płoski R, Luszczek W, Kuśnierczyk P, Nockowski P, Cisto M, Krajewski P, et al. A role for KIR gene variants other than KIR2DS1 in conferring susceptibility to psoriasis. *Hum Immunol.* 2006;67:521–6.
65. Chang YT, Chou CT, Yu CW, Lin MW, Shiao YM, Chen CC, et al. Cytokine gene polymorphisms in Chinese patients with psoriasis. *Br J Dermatol.* 2007;156:899–905.
66. Lippens S, Lefebvre S, Gilbert B, Sze M, Devos M, Verhelst K, et al. Keratinocyte-specific ablation of the NF- $\kappa$ B regulatory protein A20 (TNFAIP3) reveals a role in the control of epidermal homeostasis. *Cell Death Differ.* 2011;18:1845–53.
67. Matmati M, Jacques P, Maelfait J, Verheugen E, Kool M, Sze M, et al. A20 (TNFAIP3) deficiency in myeloid cells triggers erosive polyarthritis resembling rheumatoid arthritis. *Nat Genet.* 2011;43:908–12.
68. Martin F, Dixit VM. A20 edits ubiquitin and autoimmune paradigms. *Nat Genet.* 2011;43:822–3.
69. Kool M, van Loo G, Waelput W, de Prijck S, Muskens F, Sze M, et al. The ubiquitin-editing protein A20 prevents dendritic cell activation, recognition of apoptotic cells, and systemic autoimmunity. *Immunity.* 2011;35:82–96.
70. Harrington LE, Hatton RD, Mangan PR, Turner H, Murphy TL, Murphy KM, et al. Interleukin 17-producing CD4+ effector T cells develop via a lineage distinct from the T helper type 1 and 2 lineages. *Nat Immunol.* 2005;6:1123–32.
71. Newcomb DC, Boswell MG, Zhou W, Huckabee MM, Goleniewska K, Sevin CM, et al. Human TH17 cells express a functional IL-13 receptor and IL-13 attenuates IL-17A production. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127:1006–13, e1–4.
72. Marrakchi S, Guigue P, Renshaw BR, Puel A, Pei XY, Fraitag S, et al. Interleukin-36-receptor antagonist deficiency and generalized pustular psoriasis. *N Engl J Med.* 2011;365:620–8.
73. Onoufriadis A, Simpson MA, Pink AE, di Meglio P, Smith CH, Pullabhatla V, et al. Mutations in IL36RN/IL1F5 are associated with the severe episodic inflammatory skin disease known as generalized pustular psoriasis. *Am J Hum Genet.* 2011;89:432–7.
74. Cowen EW, Goldbach-Mansky R. DIRA, DITRA, and new insights into pathways of skin inflammation: what's in a name? *Arch Dermatol.* 2012;148:381–4.
75. Jordan CT, Cao L, Roberson ED, Pierson KC, Yang CF, Joyce CE, et al. PSORS2 is due to mutations in CARD14. *Am J Hum Genet.* 2012;90:784–95.
76. Jordan CT, Cao L, Roberson ED, Duan S, Helms CA, Nair RP, et al. Rare and common variants in CARD14, encoding an epidermal regulator of NF- $\kappa$ B, in psoriasis. *Am J Hum Genet.* 2012;90:796–808.