



ACTAS Derma-Sifiliográficas

www.actasdermo.org



I CONGRESO DE PSORIASIS-GPs

Bloque 2: Investigación

A. Martorell

Servicio de Dermatología, Hospital de Manises, Manises, Valencia, España

Investigación en psoriasis

El polimorfismo rs763780 en el gen IL-17F se asocia con respuesta a terapia biológica en pacientes con psoriasis

Esteban Daudén

Actualmente existe una variabilidad interindividual a los medicamentos, de forma que los pacientes muestran una respuesta variable con respecto a una misma terapia. Esta variabilidad depende de factores genéticos y no genéticos, como la edad o el sexo^{1,2}.

Desde el punto de vista genético, las *simple nucleotid proteins* (SNP) son los polimorfismos más frecuentemente relacionados con la respuesta terapéutica, definidos como variaciones de un solo par de bases en la secuencia de ADN del genoma humano. En los últimos años se ha relacionado alguno de los SNP con cambios en la respuesta de algunos fármacos y en el porcentaje de toxicidad.

De la misma forma, las células Th 17 son una familia que está muy presente en las placas de psoriasis, de forma que son capaces de liberar diferentes citocinas, entre las que se encuentran IL17-A y F.

En este sentido, Daudén et al han desarrollado un proyecto de investigación cuyo objetivo consiste en el análisis de los polimorfismos de los genes IL17-A (rs2275913 y rs10484879) e IL17-F (rs763780) y su asociación con psoriasis y la respuesta al tratamiento con fármacos biológicos.

En el presente trabajo se incluye a pacientes con psoriasis moderada-grave tratados con terapia biológica durante un

período mínimo de 4 meses, para evaluar la respuesta al tratamiento a corto plazo. Como grupo control se incluyó a un grupo de voluntarios sanos, sin historia personal o familiar de psoriasis en al menos 2 generaciones.

Un total de 194 pacientes con psoriasis fueron incluidos en el estudio, de los cuales 163 fueron válidos para evaluar la respuesta terapéutica. Los pacientes tratados habían recibido terapia con antifactor de necrosis tumoral (anti-TNF) o ustekinumab según ficha técnica. El grupo control estuvo formado por 197 pacientes sanos.

Todos los pacientes fueron sometidos a una prueba que consistía en la extracción de sangre, para una posterior separación del ADN, cuantificación y evaluación de los SNP.

La evaluación de la respuesta terapéutica a la terapia biológica en los pacientes con psoriasis se realizó en las semanas 12-16 (eficacia a corto plazo) y en las semanas 24-28 (eficacia a medio plazo), y se consideró como respondedor al paciente que alcanzó un PASI 75.

El análisis de los resultados mostró que la presencia del polimorfismo rs10484879 se asoció a padecer psoriasis en el análisis univariante. No obstante, en el análisis multivariante, la significación desaparece tras el ajuste por la variable HLA-C.

En referencia a la evaluación de la respuesta a tratamiento según la presencia del polimorfismo rs763780, se obtuvieron los siguientes resultados: en el caso de ustekinumab, su presencia se asoció a una ausencia de respuesta terapéutica con respuesta a corto y medio plazo; sin embargo, su presencia se asoció a una buena respuesta a infliximab; en el caso de adalimumab, la presencia del

polimorfismo mostró ausencia de respuesta en el medio plazo; por último, no se encontró significación con respecto a la asociación entre la presencia del polimorfismo y la respuesta a etanercept.

Las principales limitaciones del estudio fueron el tamaño de la muestra y la diferencia de edades del grupo control con respecto al grupo de tratamiento.

Se concluye, por tanto, que existe una asociación entre el polimorfismo rs763780 y la respuesta terapéutica a infliximab y ustekinumab a los 3 y 6 meses de tratamiento, y a adalimumab a los 6 meses de tratamiento.

En un futuro no muy lejano, el análisis del ADN de los pacientes podría ser de utilidad para definir la probabilidad de psoriasis, así como la respuesta a diferentes tratamientos.

Influencia de los polimorfismos del receptor Fcγ en la respuesta de la terapia anti-TNF en el paciente con psoriasis

Pablo Coto Segura

La afinidad de los receptores a la fracción constante de la inmunoglobulina es un punto clave que define su buen funcionamiento. De esta forma, ante un receptor que presente una variación genética que la convierta en una proteína de alta afinidad, este podría unirse a la fracción constante y podría retirar el fármaco de la circulación³.

En el caso de los fármacos biológicos, la existencia de un nivel elevado de afinidad al receptor favorece una unión de la fracción constante-receptor, lo que genera una respuesta de tipo citotóxica o de tipo fagocitosis mediada por anticuerpos. Este tipo de uniones son las deseables en fármacos dirigidos, por ejemplo, a procesos oncológicos como el melanoma. Sin embargo, este tipo de afinidad por el receptor no es la situación ideal para procesos inflamatorios como la psoriasis.

En este sentido, en caso de que existan niveles bajos de afinidad, los receptores de la familia del TNF hacen que se agrupen, lo que favorece la respuesta antiinflamatoria.

En este sentido se planteó la hipótesis de que la variabilidad de los genes que codifican las proteínas relacionadas con las vías inmunológicas de la terapia biológica, pueden influir en las diferencias observadas en los resultados obtenidos en el tratamiento de la psoriasis mediante fármacos anti-TNF.

Para ello se realizó un estudio transversal con 115 pacientes analizados en la semana 24 de tratamiento. Se realizó un análisis de los siguientes SNP que se asocian a receptores de baja afinidad: para la terapia anti-TNF: FcγRIIA-H131R y FcγRIIIA-V158F.

El análisis de los pacientes mostró una tasa de respuesta global, PASI 75, en la semana 24 del 68%, datos similares a los de la práctica clínica.

No se encontraron diferencias globales entre respondedores y no respondedores, pero sí una tendencia a que los genotipos de baja afinidad por el receptor tengan mejor respuesta, en este caso concreto en etanercept.

Los resultados obtenidos se compararon con un estudio previo realizado sobre la misma hipótesis. Así, Juliá et al diseñaron una serie retrospectiva de pacientes con psoriasis que recibieron terapia anti-TNF (infliximab, adalimumab, o etanercept) desde enero de 2007 a diciembre de 2010, con un seguimiento de 12 semanas³.

Se incluyeron un total de 77 pacientes *naïve* a terapia biológica que recibieron fármacos anti-TNF. Los resultados preliminares de este estudio piloto mostraron un papel con implicaciones clínicas de la presencia de los polimorfismos FcγRIIA-H131R y FcγRIIIA-V158F en la respuesta terapéutica a los fármacos TNF.

Con el fin de analizar ambos estudios de forma conjunta, se realizó un análisis conjunto de ambas series, que alcanzó 185. El análisis mostró que la presencia del polimorfismo FcγRIIIA-V158F se asoció de forma estadísticamente significativa a mejores tasas de respuesta a fármacos anti-TNF. En el caso de FcγRIIA-H131R, si bien no se alcanzó significación estadística, sí se observó una marcada aproximación a la significación estadística.

De esta forma se concluye que los polimorfismos de baja afinidad FcγRIIA-H131R y FcγRIIIA-V158F se asocian a mejor respuesta, tanto a corto (semana 12) como a medio plazo (semana 24). Este efecto parece más relevante con etanercept que con otros anti-TNF.

Estos resultados podrían ayudar a los dermatólogos en la toma de decisiones terapéuticas, sobre todo en los casos especialmente graves en los que una respuesta rápida es necesaria. Sin embargo, son necesarios estudios colaborativos para establecer conclusiones definitivas.

Microbiota y enfermedades inflamatorias mediadas inmunológicamente

Natalia Borruel Sainz

La actividad inflamatoria crónica de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) está relacionada con el fenómeno de la disbiosis, que consiste en un desequilibrio entre la susceptibilidad genética, la inmunidad de la mucosa y la microbiota intestinal^{4,5}.

Si bien la microbiota juega un papel importante en la inflamación, la EII no es un proceso infeccioso, tal y como demuestra el hecho de que el uso de terapias inmunosupresoras como la azatioprina consigue alcanzar la curación de la mucosa en muchos casos. En este sentido, la hipótesis más aceptada es que el proceso inflamatorio mucoso es el resultado de una respuesta agresiva frente a bacterias contenidas en el intestino en individuos susceptibles⁶.

Estudios genéticos han demostrado que hasta el 77% de los casos no se explican por carga genética⁵. En este sentido, el factor ambiental juega un papel esencial en el desarrollo de la enfermedad. A su vez, la EII comparte muchos genes de susceptibilidad con otras enfermedades mediadas inmunológicamente, como la psoriasis y la artritis psoriásica.

La creciente incidencia en los últimos años observada en la EII parece relacionada con factores ambientales de riesgo (sociedades industrializadas) que han favorecido cambios en el estilo de vida⁷. Este aumento en la incidencia de la EII va en continuidad al avance de la civilización, que ha generado una disminución de las enfermedades infecciosas, pero que ha favorecido enfermedades de origen inmunológico (enfermedad de Crohn [EC], asma, psoriasis, diabetes tipo 1, etc.). En este sentido, se discute la importancia de la "teoría de la higiene" (*"old friend" depletion theory*), estar en contacto con *"old friends"* que han estado con el ser humano desde la prehistoria y que hemos perdido, perdiendo también la capacidad de tolerancia de nuestro sistema inmune frente a ellas.

En este sentido, existe diversidad de bacterias en el intestino que varían entre sociedades industrializadas y otras menos avanzadas. Así, no solo influye el ambiente, sino también la dieta, y se observan diferencias en la microbiota en función de la alimentación⁸.

Las estructuras linfoides asociadas a la mucosa intestinal son el lugar de encuentro de las bacterias del medio (lleno de folículos linfoides que tienen un epitelio especializado que capta estos antígenos). El contacto con la microbiota intestinal activa diferentes mecanismos de la inmunidad, con respuesta inflamatoria Th1, Th17, Th2. En las enfermedades crónicas no existe una señal supresora de actividad inflamatoria, lo que favorece el desencadenamiento de la respuesta inflamatoria.

En los últimos años se ha estudiado la flora intestinal del paciente con EII, y se ha obtenido una serie de resultados interesantes⁸. Así, los pacientes con EII presentan una microbiota menos diversa e inestable.

Mediante estudios de metagenómica se han podido analizar los árboles filogenéticos de las diferentes bacterias que se encuentran en la flora intestinal. El árbol de los pacientes sanos es más grande, por la existencia de una mayor diversidad bacteriana, con respecto a la población con EII, que presenta una menor diversidad, especialmente señalada por una reducción de la familia de los firmicutes⁹. En esta línea se llevó a cabo el estudio MetaHIT (Metagenomics of the Human Intestinal Tract), con el objetivo de analizar el genoma del intestino humano¹⁰. Para ello se realizó el análisis del ADN del contenido intestinal y se cotejó con base de datos de bacterias, y se llegó a la conclusión de que el intestino humano contiene aproximadamente 4 millones de genes (el 26% es de origen desconocido). En el caso de la EII hay una menor diversidad del número de genes. A su vez, existe una relación con la frecuencia de brote, de forma que a menor diversidad, mayor número de brotes, que se corresponde con un fenotipo más agresivo.

De la misma forma, hay una serie de bacterias que se muestran ausentes en los pacientes con EII. En este sentido, las 2 más conocidas son *Akkermansia* y *Ruminococcus*^{6,11-13}.

Akkermansia es una bacteria que presenta capacidad antiinflamatoria. Se trata de un germen menos presente en los pacientes con colitis ulcerosa (CU) con respecto a los pacientes control sanos. A su vez, también se ha relacionado su presencia con la probabilidad de estar en remisión. Así, los pacientes que mantienen a *Akkermansia* a lo largo del tiempo presentan una mayor probabilidad de remisión.

Faecalibacterium prausnitzii es una de las bacterias más abundantes en microbiota intestinal. También se caracteriza por su actividad antiinflamatoria y se comporta como una bacteria protectora. Así, en el caso de la EC, su presencia se asocia a una menor probabilidad de recidiva tras resección. En el caso de la CU, su presencia se asocia a una mayor frecuencia de remisión a largo plazo¹⁴.

De la misma forma que se han identificado bacterias con perfil protector, también se han descrito gérmenes cuya presencia afecta de forma negativa a la evolución de la EII. Así, la presencia de elevadas cantidades de *Escherichia coli* adherente e invasiva se ha asociado a pacientes con EC precoz, y parece que induce la activación de los linfocitos Th17. Esta bacteria se define como un patobionte, es decir, una bacteria que vive con el ser humano en condiciones

normales, pero que en determinados casos es capaz de inducir patología¹⁵⁻¹⁷.

El análisis de la existencia de relación entre EII y psoriasis muestra una serie de resultados interesantes. De esta forma, los mismos 3 factores que previamente se han comentado como pilares de la EII (susceptibilidad genética, inmunidad y microbiota), células T, CPA, Th1 y Th17 podrían ser factores tanto de EII como de psoriasis.

De la misma forma, se ha descrito una disminución de la microbiota bacteriana en pacientes con artritis psoriásica (APs), la cual es similar a la de los pacientes con EII. En esta línea, estudios previos muestran que en la psoriasis y la APs existe una disminución de la biodiversidad intestinal. Dentro de ella, los géneros más relevantes fueron *Akkermansia* y *Ruminococcus*. Por tanto, hay una disbiosis entre bacterias antiinflamatorias y proinflamatorias en las enfermedades inflamatorias en general, y en la psoriasis en particular^{11,18,19}.

Por lo tanto, en el presente punto podemos concluir que: a) existe una distorsión permanente en el microbioma en pacientes con EII, incluso en períodos de remisión, que se caracteriza por una reducción en la diversidad e inestabilidad de microorganismos; b) la baja diversidad en el microbioma está asociada a un curso clínico grave (altas tasas de recidiva, cirugía, etc.); c) especies con efecto potencialmente antiinflamatorio como *Akkermansia muciniphila* y *F. prausnitzii* no están presentes en pacientes con un curso grave de la enfermedad, y d) futuras herramientas terapéuticas, como el trasplante de microbiota fecal, la intervención nutricional (prebióticos) y el uso de nuevos probióticos (*A. muciniphila* y *F. prausnitzii*) podrían ser nuevas líneas terapéuticas de este tipo de procesos en el futuro.

El uso de dosis fuera de indicación es frecuente en la terapia biológica para el tratamiento del paciente con psoriasis moderada-grave: estudio de cohorte en la práctica clínica

José Manuel Carrascosa Carrillo

Actualmente, la pauta de administración de terapia biológica se considera estándar sobre la base de la ficha técnica procedente de los resultados obtenidos en los ensayos clínicos pivotaes. Sin embargo, en este caso no se tienen en consideración las condiciones de la práctica clínica diaria ni la variabilidad interindividual.

El presente estudio se marca como objetivo cuantificar a los pacientes tratados con terapia biológica que presentan minoración o intensificación de su tratamiento con respecto a la ficha técnica, y describir su relación con determinadas variables clínicas y demográficas.

Para ello se diseñó un estudio observacional de tipo transversal, en el que se incluyeron pacientes registrados en BIOBADADERM con psoriasis moderada-grave en tratamiento con biológicos, tratados durante un mínimo de 6 meses consecutivos con el mismo fármaco biológico para el momento de la fecha de corte, fijado en febrero de 2014. Los casos se incluyeron independientemente de que los pacientes fueran o no *naïve* a terapia biológica.

Se incluyeron en el estudio un total de 637 pacientes de 9 centros. De ellos, 368 casos recibían pauta terapéutica según ficha técnica, 223 casos recibían terapia en minoración

(tabla 1) y 46 pacientes presentaron pauta en intensificación (tabla 2).

Según la opción terapéutica, el 35% del total de pacientes en terapia en minoración se distribuía según se observa en la tabla 1.

El 7% de los casos presentaba la terapia biológica intensificada, siendo los pacientes con infliximab el grupo mayoritario, seguido por orden de frecuencia por los casos con ustekinumab, etanercept y finalmente adalimumab (tabla 2).

Por lo tanto, los datos muestran que más del 40% de los pacientes se encontraba a dosis distintas a ficha técnica y que adalimumab es el fármaco biológico más minorizado y menos intensificado.

Desde el punto de vista de los diferentes grupos de pacientes, aquellos con minoración de dosis fueron buenos respondedores, alcanzaron un PASI absoluto de 1, con mejorías de PASI 90. Los casos con dosis incrementada fueron peores respondedores, con un PASI al corte de 8 y una mejoría PASI 50. A su vez, por cada biológico previo existía un 85% más de probabilidades de estar intensificados.

En un sentido práctico, la decisión de intensificar la dosis de biológico dependerá de las alternativas existentes y de su respectivo coste. Desde la práctica clínica parece útil intensificar una terapia si va a ser durante un período corto, pero si hay que mantenerla en el tiempo es una situación poco coste-efectiva²⁰. Por otro lado, el objetivo de la reducción de dosis se debe realizar con el objetivo de intentar alcanzar la respuesta más adecuada con la menor dosis posible. La decisión de reducción de dosis debería ser planteada en los casos en los que se alcanza PASI absoluto 1, PASI 90²¹.

Tabla 1 Frecuencia de minoración de dosis según la terapia biológica (pacientes minorados)

Fármaco	Total pacientes	Número de pacientes minorados (%)
Adalimumab	230	95 (41,3)
Etanercept	126	42 (33,3)
Ustekinumab	230	71 (30,9)
Infliximab	51	15 (29,4)

Tabla 2 Frecuencia de minoración de dosis según la terapia biológica (pacientes intensificados)

Fármaco	Total pacientes	Número de pacientes intensificados (%)
Infliximab	51	7 (13,7)
Ustekinumab	230	24 (10,4)
Etanercept	126	10 (7,9)
Adalimumab	230	5 (2,2)

Riesgo de infección en pacientes con psoriasis en tratamiento con fármacos anti-TNF frente a terapias clásicas: metaanálisis prospectivo de la red de trabajo internacional Psonet

Ignacio García Doval

Las infecciones son un evento adverso frecuente en el paciente con psoriasis sometido a tratamiento sistémico. Sin embargo, las formas graves son excepcionales. En este sentido, existe la pregunta de si estos eventos infecciosos adversos son más frecuentes durante el curso de una terapia sistémica o de un tratamiento biológico.

Con el fin de esclarecer esta duda se procedió al análisis de los registros nacionales de psoriasis. Sin embargo, para hacer un análisis estadístico hay que tener al menos 50 casos. Dado que se trata de un fenómeno poco frecuente, se decidió combinar los datos procedentes de BIOBADADERM²² y de otras bases de datos, en un registro europeo único, conocido como Psonet²³. En este estudio participaron, además del registro español, los registros italiano (Psocare) e israelí (Clalit)^{24,25}.

Se realizó un metaanálisis prospectivo, en el que cada centro aportó sus riesgos crudos y los datos se agregaron mediante dicho modelo, y a continuación se procedió a ajustar los resultados.

Se analizaron un total de 17.739 pacientes y de 23.357,5 años-persona, y se obtuvieron los siguientes resultados: en primer lugar, el riesgo de desarrollo de infección de todos los tratamientos biológicos comparado con el riesgo de todos los clásicos fue similar; en segundo lugar, y de forma más específica, el riesgo de infección con metrotrexato fue ligeramente superior con respecto al uso de fármacos anti-TNF, pero sin mostrar diferencias significativas y, por último, en el análisis a largo plazo no se encuentran diferencias entre los diferentes tratamientos.

Por lo tanto, podemos concluir que en la práctica clínica habitual los fármacos anti-TNF no suponen mayor riesgo de infecciones con respecto al uso de terapias sistémicas clásicas.

La proteómica. Aplicabilidad en psoriasis

Jaime Sancho López

La proteómica es la ciencia que se dedica al estudio del proteoma, que constituye todas las proteínas codificadas por el genoma^{26,27}. Así, su objetivo es la identificación de todas las proteínas de un organismo, tejido o célula, con el objetivo de conseguir una descripción detallada de la estructura, función y control de los sistemas biológicos en la salud y en la enfermedad.

El proteoma es una entidad dinámica que refleja cambios temporales o crónicos durante el desarrollo en la enfermedad o respuesta al tratamiento. Así, el patrón proteómico podría ser específico para cada enfermedad y/o sujeto²⁶.

Los objetivos de la proteómica en el estudio de enfermedades autoinmunes consisten en la identificación de biomarcadores en plasma, suero y en células de pacientes con enfermedades autoinmunes, sobre la base de diferentes objetivos: a) establecimiento de diagnóstico; b) definición de progresión de la enfermedad, y c) predicción de respuesta a tratamientos.

En el caso concreto de la psoriasis, se han definido diferentes aspectos de interés para la enfermedad: en primer

lugar, 59 proteínas con abundancia alterada están incrementadas 1,5 veces en la piel afectada respecto a zonas no afectadas; en segundo lugar se han detectado hasta 214 proteínas diferentes entre zonas de piel afectada de psoriasis y zonas de piel sana; en tercer lugar se ha observado un incremento de la abundancia de proteínas ribosómicas, así como una disminución de la expresión de su mRNA en las lesiones psoriásicas. En este sentido, parece que las citocinas proinflamatorias favorecen la expresión de estos genes y de proteínas relacionadas con la psoriasis²⁸⁻³⁰.

Por lo tanto, parece que la proteómica podría ser en poco tiempo una línea de investigación en psoriasis que podría explicar muchos aspectos todavía no bien definidos de esta importante enfermedad.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Prieto-Perez R, Cabaleiro T, Dauden E, Ochoa D, Roman M, Abad-Santos F. Pharmacogenetics of topical and systemic treatment of psoriasis. *Pharmacogenomics*. 2013;14:1623-34.
- O'Rielly DD, Rahman P. Pharmacogenetics of psoriasis. *Pharmacogenomics*. 2011;12:87-101.
- Julià M, Guilabert A, Lozano F, Suárez-Casasús B, Moreno N, Carrascosa JM, et al. The role of Fc(gamma) receptor polymorphisms in the response to anti-tumor necrosis factor therapy in psoriasis: A pharmacogenetic study. *JAMA Dermatology*. 2013;149:1033-9.
- Khor B, Gardet A, Xavier RRJ. Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature*. 2011;474:307-17.
- Neurath MF. Cytokines in inflammatory bowel disease. *Nat Rev Immunol*. 2014;14:329-42.
- Round JL, Mazmanian SK. The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease. *Nat Rev Immunol*. 2009;9:313-23.
- Burisch J, Munkholm P. Inflammatory bowel disease epidemiology. *Curr Opin Gastroenterol*. 2013;29:357-62.
- Morgan XC, Tickle TL, Sokol H, Gevers D, Devaney KL, Ward DV, et al. Dysfunction of the intestinal microbiome in inflammatory bowel disease and treatment. *Genome Biol*. 2012;13:R79.
- Frank DN, St Amand AL, Feldman RA, Boedeker EC, Harpaz N, Pace NR. Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *PNAS Proc Natl Acad Sci USA*. 2007;104:13780-5.
- Cultrone A, Tap J, Lapaque N, Doré J, Blottière HM. Metagenomics of the human intestinal tract: From who is there to what is done there. *Current Opinion in Food Science*. 2015; :64-8.
- Roopchand DE, Carmody RN, Kuhn P, Moskal K, Rojas-Silva P, Turnbaugh PJ, et al. Dietary polyphenols promote growth of the gut bacterium *Akkermansia muciniphila* and attenuate high-fat diet-induced metabolic syndrome. *Diabetes*. 2015;64:2847-58.
- Derrien M, Collado MC, Ben-Amor K, Salminen S, De Vos WM. The mucin degrader *Akkermansia muciniphila* is an abundant resident of the human intestinal tract. *Appl Environ Microbiol*. 2008;74:1646-8.
- Belzer C, De Vos WM. Microbes inside--from diversity to function: the case of Akkermansia. *ISME J*. 2012;6:1449-58.
- Martin R, Chain F, Miquel S, Lu J, Gratadoux J-J, Sokol H, et al. The commensal bacterium *Faecalibacterium prausnitzii* is protective in DNBS-induced chronic moderate and severe colitis models. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20:417-30.
- Tawfik A, Flanagan PK, Campbell BJ. *Escherichia coli*-host macrophage interactions in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2014;20:8751-63.
- Rolhion N, Darfeuille-Michaud A. Adherent-invasive *Escherichia coli* in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2007;13:1277-83.
- Marteau P. Bacterial flora in inflammatory bowel disease. *Dig Dis*. 2009;27 Suppl 1:99-103.
- Vercoe PE, Kocherginskaya SA, White BA. Differential protein phosphorylation-dephosphorylation in response to carbon source in *Ruminococcus flavefaciens* FD-1. *J Appl Microbiol*. 2003;94:974-80.
- Saulnier DM, Riehle K, Mistretta T-A, Diaz M-A, Mandal D, Raza S, et al. Gastrointestinal microbiome signatures of pediatric patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2011;141:1782-91.
- Puig L. Treatment of moderate to severe plaque psoriasis with biologics: analysis of the additional cost of temporary dose escalation vs switch to another biologic after failure of maintenance therapy. *Actas Dermosifiliogr*. 2014;105:401-12.
- Baniandrés O, Rodríguez-Soria VJ, Romero-Jiménez RM, Suárez R. Dose modification in biologic therapy for moderate to severe psoriasis: a descriptive analysis in a clinical practice setting. *Actas Dermosifiliogr*. 2015;106:569-77.
- Rivera R, García-Doval I, Carretero G, Dauden E, Sánchez-Carazo J, Ferrándiz C, et al. BIOBADADERM: registro español de acontecimientos adversos de terapias biológicas en dermatología. Primer informe. *Actas Dermosifiliogr*. 2011;102:132-41.
- García-Doval I, Rustenbach SJ, Stern R, Dam TN, Cohen AD, Baker C, et al; Psonet Network. Systemic psoriasis therapy shows high between-country variation: A sign of unwarranted variation? Cross-sectional analysis of baseline data from the PSONET registries. *Br J Dermatol*. 2013;169:710-4.
- Gisondi P, Cazzaniga S, Chimenti S, Giannetti A, MacCarone M, Picardo M, et al; Psocare Study Group. Metabolic abnormalities associated with initiation of systemic treatment for psoriasis: evidence from the Italian Psocare Registry. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27:e30-41.
- Cohen AD. Psoriasis and ischemic heart disease: a case-control study. *G Ital di Dermatologia e Venereol*. 2007;142:299-302.
- Stults JT, Arnott D. Proteomics. *Methods in Enzymol*. 2005;402:245-89.
- Lenz C, Dihazi H. Introduction to proteomics technologies. *Methods Mol Biol*. 2016;1363:3-27.
- Williamson JC, Scheipers P, Schwämmle V, Zibert JR, Beck HC, Jensen ON. A proteomics approach to the identification of biomarkers for psoriasis utilising keratome biopsy. *J Proteomics*. 2013;94:176-85.
- Piruzian E, Bruskin S, Ishkin A, Abdeev R, Moshkovskii S, Melnik S, et al. Integrated network analysis of transcriptomic and proteomic data in psoriasis. *BMC Syst Biol*. 2010;4:41.
- Lundberg KC, Fritz Y, Johnston A, Foster AM, Baliwag J, Gudjonsson JE, et al. Proteomics of skin proteins in psoriasis: from discovery and verification in a mouse model to confirmation in humans. *Mol Cell Proteomics*. 2015;14:109-19.