

INMUNOGENÉTICA DE LA PSORIASIS Y DE LA ARTRITIS PSORIÁSICA  
IMMUNOGENETICS OF PSORIASIS AND PSORIATIC ARTHRITISRíos Yuil, José Manuel\*; Ríos Castro, Manuel<sup>†</sup>

\*Médico Residente de Dermatología del Complejo Hospitalario Dr. Arnulfo Arias Madrid, Caja de Seguro Social.  
Ciudad de Panamá, República de Panamá.

<sup>†</sup>Especialista en Dermatología de la Policlínica Dr. Carlos N. Brin, Caja de Seguro Social.  
Ciudad de Panamá, República de Panamá.

Recibido: 5 de noviembre de 2010

Aceptado: 24 de septiembre de 2011

Ríos JM, Ríos M. Inmunogenética de la Psoriasis y de la Artritis Psoriásica. Rev méd cient. 2010;23(1):32-39.

## Resumen

La psoriasis y la artritis psoriásica son enfermedades frecuentes que causan importante morbilidad y deterioro en la calidad de vida. La etiología de ambas enfermedades es multifactorial; es decir, que tanto factores genéticos como ambientales contribuyen a su desarrollo. Los factores genéticos son muy importantes para la génesis de estas enfermedades habiéndose descubierto al menos diez loci de susceptibilidad (PSORS 1-10) para la psoriasis y uno para la artritis psoriásica (PSORAS1). El gen más relacionado con el desarrollo de psoriasis es el HLA-Cw\*0602 y se relaciona con el inicio temprano de la enfermedad, con mayor probabilidad de remitir durante el embarazo, con mayor incidencia de psoriasis guttata, con la aparición de brotes inducidos por infección estreptocócica, con el fenómeno de Koebner y con enfermedad más severa. Los HLA-B27, HLA-Cw2 y HLA-DRw52 están asociados con artritis psoriásica de predominio axial; mientras que los HLA-B38 y HLA-B39 están asociados con poliartritis.

**Palabras clave:** psoriasis, artritis psoriásica, genética, locus, genes.

## Abstract

Psoriasis and psoriatic arthritis are frequent diseases that cause important morbidity and negative effects on the quality of life of patients suffering these diseases. The etiology of both diseases is complex, genetic and environmental factors contribute to their development. Genetic factors are very important for the genesis of these diseases, and it is assumed that at least ten susceptibility loci (PSORS 1-10) for psoriasis and one for psoriatic arthritis (PSORAS1) are associated with higher susceptibility. HLA-Cw\*0602 is the gene that has the strongest association with psoriasis. It is associated with early onset of the disease, with higher probability of remission during pregnancy, with higher incidence of guttata psoriasis, with streptococci-induced psoriasis outbreaks, with Koebner's phenomenon, and with more severe disease. HLA-B27, HLA-Cw2 and HLA-DRw52 are mainly associated with axial involvement in psoriatic arthritis, while HLA-B38 and HLA-B39 are associated with polyarthritis.

**Keywords:** psoriasis; psoriatic arthritis; genetics; locus; genes.

## INTRODUCCIÓN

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica, mediada inmunológicamente, que afecta alrededor del 2-3 % de la población caucásica. Con frecuencia se desarrolla en adultos entre los 15 y 30

años; sin embargo, puede afectar a individuos de cualquier edad. A pesar de que generalmente no pone en peligro la vida del sujeto con la enfermedad, representa una causa importante de morbilidad y discapacidad a nivel mundial. Hasta un 30 % de los pacientes con psoriasis pueden

Inmunogenética de la Psoriasis y de la Artritis Psoriásica by José Manuel Ríos Yuil, Manuel Ríos Castro is licensed under a [Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs 3.0 Unported License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/).

Permissions beyond the scope of this license may be available at [www.revistamedicocientifica.org](http://www.revistamedicocientifica.org).



desarrollar artritis psoriásica. La artritis psoriásica es una artritis inflamatoria asociada con la psoriasis y que usualmente es seronegativa para el factor reumatoide. Estos pacientes se quejan de dolor articular crónico, fatiga, reducción de la movilidad y reducción de la calidad de vida.<sup>1</sup>

La psoriasis y la artritis psoriásica son enfermedades genéticas complejas. El hecho de que la psoriasis y la artritis psoriásica tengan bases genéticas es sustentado por evidencia proveniente de estudios familiares, estudios en gemelos, estudios de ligamiento y estudios de asociación basados en la población. La incidencia de psoriasis es mayor en familiares de pacientes con la enfermedad que en la población general. El riesgo de recurrencia de la enfermedad en un hermano de un enfermo ha sido estimado entre 4 y 10 veces mayor que en la población general. Estudios en gemelos revelan una tasa de concordancia de 62-70 % entre gemelos monocigóticos, en comparación con una tasa de 21-23 % entre gemelos dicigóticos. El riesgo de recurrencia para la artritis psoriásica es sustancialmente mayor que para la psoriasis. Este riesgo de recurrencia es 55 veces mayor para familiares de primer grado de un paciente con artritis psoriásica con respecto a la población general. En un estudio más reciente se estimó que el riesgo de recurrencia en familiares de primer grado fue 30.4 veces mayor en la artritis psoriásica y 7.6 veces mayor en la psoriasis con respecto a la población general.<sup>2</sup>

En la actualidad, es mundialmente aceptado que la psoriasis y la artritis psoriásica tienen un patrón multifactorial de herencia. Sin embargo, hay escasos reportes que sugieren patrones de herencia autosómicos dominantes o recesivos. También se ha propuesto la impronta genómica como un modo de

herencia para la psoriasis.<sup>3</sup> En el caso de la psoriasis, aparentemente el riesgo para desarrollar la enfermedad es mayor en las personas que heredan el gen de susceptibilidad de su padre.<sup>4</sup> Es por esto, que se sabe que la psoriasis y la artritis psoriásica, son enfermedades complejas en las que múltiples genes interactúan para generar el fenotipo psoriásico.<sup>3</sup>

El estudio genético de la psoriasis se ha hecho fundamentalmente a través de estudios de ligamiento y de asociación. Los análisis de ligamiento van dirigidos a determinar la localización cromosómica aproximada de los genes mediante la observación de co-segregación con otros genes cuyas localizaciones ya conocemos. Utilizan relativamente pocos marcadores (400-800) para el análisis de todo el genoma, y las regiones de ligamiento son grandes (20 a 40 centiMorgans) y de baja resolución.<sup>2</sup> Los estudios de asociación buscan demostrar una relación estadística dentro de una población entre un fenotipo individual y su genotipo en un locus genético. La asociación existe dentro de un rango estrecho. Los marcadores utilizados deben estar en proximidad a un locus de susceptibilidad a la enfermedad. Típicamente, en un análisis de todo el genoma, deben utilizarse cientos de miles de marcadores. Los estudios de asociación tienen muchísimo más poder que los estudios de ligamiento para detectar genes que tienen efectos moderados.<sup>2</sup>

El objetivo de esta revisión es investigar la información disponible sobre la genética de la psoriasis como base para comprender mejor la génesis de esta enfermedad y para proponer tratamientos en el futuro.

## LOCI DE SUSCEPTIBILIDAD

Utilizando métodos de ligamiento, se han podido identificar múltiples loci de susceptibilidad para la psoriasis:

1. **PSORS1:** se encuentra en un segmento de aproximadamente 300 kb en el complejo mayor de histocompatibilidad clase I (CMH-I) en el cromosoma 6p21.3.<sup>5</sup> Los genes candidatos son los genes HLA-Cw6 (en el CMH-I), CDSN, HCR, HERV-K, HCG22, PSORS1C3, OTF3, TCF19, CCHCR1, LMP, SEEK1 y el SPR1. La asociación más fuerte encontrada se encuentra en el locus 6p21.3.<sup>2</sup> El alelo que más ha sido asociado es el HLA-Cw6. El gen de la corneodesmosina o gen S (CDSN) se localiza 133 kb en dirección telomérica con respecto al HLA-C y se encuentra dentro del locus PSORS 1. El gen HCR ó CCHCR1 es altamente polimórfico y tiene al menos 12 variantes, algunas de las cuales están asociadas con la psoriasis de manera tan intensa como el HLA-Cw6 según los datos revelados por un estudio de casos y controles realizado en Finlandia.<sup>6</sup>
2. **PSORS2:** se encuentra en 17q25.1 y los genes candidatos son los genes RUNX1, RAPTOR, SLC9A3R1, NAT9, TBCD.<sup>2,7</sup>
3. **PSORS3:** se encuentra en 4q y el gen candidato es el IRF-2.<sup>2</sup>
4. **PSORS4:** se encuentra en 1q21.3 y los genes candidatos son los genes Loricrin, Filaggrin, Pglyrp y S100 dentro del complejo de diferenciación epidérmico.<sup>2</sup>
5. **PSORS5:** se encuentra en 3q21 y los genes candidatos son los genes SLC12A8, cystatin A y de la proteína con dedos de zinc.<sup>2</sup>
6. **PSORS6:** se encuentra en 19p13 y el gen candidato es el JunB. Un estudio demostró que el riesgo para desarrollar psoriasis era mayor en los pacientes que tenían el PSORS6 con respecto a la población general (OR = 1.78±0.11). Al estratificar los pacientes según la presencia de PSORS1, se descubrió que el

PSORS6 sólo era relevante en aquellos pacientes que también tenían PSORS1 revelando una interacción entre ambos loci de susceptibilidad.<sup>2,8</sup>

7. **PSORS7:** se encuentra en 1p y los genes candidatos son los genes PTPN22 e IL23R.<sup>2</sup>
8. **PSORS8:** se encuentra en 16q y los genes candidatos son los genes CX3CL1, CX3R1, NOD2/CARD15.<sup>2</sup>
9. **PSORS9:** se encuentra en 4q28-32 y el gen candidato es el de la IL-15.<sup>2</sup>
10. **PSORS10:** se encuentra en 18p11.<sup>2</sup>

En el caso de la artritis psoriásica se ha identificado un locus en 16q cerca del locus PSORS8 de la psoriasis pero condicionado a la herencia paterna. El locus de susceptibilidad a la artritis psoriásica ha sido denominado PSORAS1.<sup>8</sup>

INFLUENCIA DE LOS GENES DEL COMPLEJO  
MAYOR DE HISTOCOMPATIBILIDAD

Se encontró que la psoriasis estaba asociada a los antígenos del CMH-I desde la década de los 70.<sup>2</sup> La primera asociación detectada con la psoriasis fue con el HLA-Cw6.<sup>2</sup> Posteriormente, el HLA-B13, el HLA-B16, el HLA-B38, el HLA-B39 y el HLA-B17 también fueron asociados a psoriasis con o sin artritis.<sup>2</sup> En un estudio realizado en una población China Han se demostró que el HLA-B\*57 también está asociado a psoriasis; mientras que el HLA-B\*40 se asocia a un riesgo disminuido de psoriasis, independientemente del efecto del HLA-Cw\*0602. Esto soporta el papel patogénico del HLA-B en la psoriasis.<sup>9</sup> El HLA-B27 y el HLA-B7 están asociados específicamente con la artritis psoriásica. Las asociaciones con los alelos clase I son mayores con los alelos HLA-B que con los alelos HLA-C. La asociación de HLA-C con artritis psoriásica está presente en los pacientes con psoriasis de inicio temprano; pero no hay relación con los pacientes

con psoriasis de inicio tardío.<sup>2</sup> Los alelos HLA que son específicos para artritis psoriásica son los HLA-B27 y posiblemente los HLA-B7, HLA-B38 y HLA-B39.<sup>2</sup>

Un análisis detallado de las secuencias de ADN genómico y de haplotipos recombinantes sugiere que el HLA-Cw\*0602 es el alelo que causa enfermedad dentro del locus PSORS1. Los estudios in vitro han sugerido que en comparación con las células T CD8+ de individuos HLA-Cw6 negativos, los linfocitos T CD8+ de individuos HLA-Cw6 positivos responden más a péptidos de la queratina hiperproliferativa k17 y de la proteína M estreptocócica, sugiriendo que el HLA-Cw6 puede predisponer a los individuos a reconocer auto-antígenos de la queratina. La respuesta es 10 veces mayor en linfocitos T que expresan receptores linfocitarios asociados a la piel (CLA positivos), que en linfocitos T CLA negativos, demostrando que estas respuestas están dirigidas a la piel.<sup>5</sup>

La presencia del alelo HLA-Cw\*0602 está asociada con el inicio temprano de la psoriasis, con una mayor probabilidad de remitir durante el embarazo, con una mayor incidencia de psoriasis guttata, de brotes inducidos por infección estreptocócica, de fenómeno de Koebner y de enfermedad más severa. El HLA-Cw\*0602 no está asociado con psoriasis de inicio tardío (tipo II), psoriasis palmo-plantar, afección de cuero cabelludo y uñas. También es menos frecuente en los pacientes con artritis psoriásica. En estos pacientes sólo se observa en el 20 % de los casos.<sup>2,4</sup>

En la artritis psoriásica, los HLA-B27, HLA-Cw2 y HLA-DRw52 están asociados con artritis psoriásica de predominio axial; mientras que los HLA-B38 y HLA-B39 están asociados con poliartritis. Se ha demostrado que el HLA-B27 en presencia del HLA-

DR7 o de los HLA-B39 y HLA-DQw3, en ausencia del HLA-DR7, están asociados con progresión del daño clínico; mientras que los alelos HLA-DR7 y B22 son protectores. El epítipo HLA-DRB1, compartido con la artritis reumatoide, y el polimorfismo I50V del gen de la IL-4, han sido asociados con artritis psoriásica erosiva. Los pacientes con artritis psoriásica, que tienen tanto el alelo HLA-Cw6 como el HLA-DRB1\*07, tienen un curso menos severo de la artritis.<sup>2</sup>

#### INFLUENCIA DE LOS GENES DE LAS CITOCINAS

Un meta-análisis confirmó que existe asociación entre el polimorfismo 238 del gen del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) y la artritis psoriásica. Un fino mapeo, recientemente realizado en la región del HLA, identificó asociación entre la artritis psoriásica y el polimorfismo de un solo nucleótido (SNP) rs1150735 que se encuentra 1.5 kb corriente arriba del gen de la proteína 39 de dedo con anillo ("ring finger protein 39") que previamente había sido asociada con la progresión de la enfermedad en el síndrome de inmunodeficiencia adquirida. Debido a esto, se piensa que el locus de susceptibilidad para la artritis psoriásica podría encontrarse en una posición más cercana al centrómero que la del locus de susceptibilidad a la psoriasis; es decir, más cercano al HLA-B.<sup>2</sup>

El genoma completo puede ser evaluado utilizando los SNP. Los estudios de asociación realizados utilizando SNP se denominan estudios de asociación de todo el genoma (GWAS) y son los estudios utilizados con mayor frecuencia en la actualidad para identificar genes de susceptibilidad para enfermedades complejas. Con esta metodología se identificaron los genes de interleucina 12B (IL-12B) en el cromosoma 5q y del receptor de IL-23 (IL-23R) en el cromosoma 1p. Un estudio confirmó un SNP asociado a psoriasis en la

región 3' no traducida del gen de IL-12B (rs3212227) y descubrió otro localizado 60 kb corriente arriba (rs6887695). Este estudio también identificó dos SNP en el gen del IL-23R asociados a psoriasis, uno de los cuales (rs11209026, Arg381Gln) también se asocia a enfermedad de Crohn.<sup>2,10</sup> Los polimorfismos de IL23R y de IL12B están asociados a susceptibilidad tanto a psoriasis como a artritis psoriásica; sin embargo, parecen estar más asociados a la primera.<sup>11</sup>

Un GWAS realizado en sujetos europeos reveló asociación de la psoriasis con los siguientes loci: HLA-C (rs12191877), IL-12B (rs2082412) e IL-23R (rs2201841).<sup>2</sup> Está claro que ciertos polimorfismos de los genes que codifican para la subunidad p40 de la IL12/IL-23 y para el receptor de la IL-23 están asociados con un aumento del riesgo de desarrollar psoriasis. Esto podría explicarse porque una producción aumentada de IL-23, y un aumento de la señalización a través de su receptor, favorecerían un aumento de las células Th17 productoras de citocinas inflamatorias, relacionadas con la psoriasis (IL-17A, IL-17F, IL-21 e IL-22).<sup>12</sup> Además, se encontró asociación con los loci que codifican la IL-23A, la proteína 3 inducida por TNF- $\alpha$  (TNFAIP3), la proteína 1 que interactúa con la TNFAIP3 (TNIP1), la IL-4 y la IL-13.<sup>2</sup> Es por esto que, adicionalmente al HLA-C, se identificaron 3 vías de susceptibilidad para la psoriasis: la vía Th17, la vía del factor nuclear kappa B (NFkB) y la vía Th2. La vía Th17 o vía de la IL-23 involucra al gen IL23A, al IL23R y al IL12B que codifica para la subunidad p40 de la IL-23 y de la IL-12. La vía del NFkB incluye dos genes que actúan corriente abajo al factor de necrosis tumoral alfa (TNFAIP3 y TNIP1). La vía Th2 incluye los genes de la IL-4 y de la IL-13.<sup>12</sup> Estas tres vías de susceptibilidad pueden actuar sinérgicamente en un mismo paciente. Las variantes genéticas del locus de la IL-

4/IL-13 podrían contribuir a la desviación Th1 que es característica de los pacientes con psoriasis. Esta desviación aumenta las concentraciones de IFN- $\gamma$  favoreciendo que las células presentadoras de antígenos aumenten su producción de IL-23. El aumento de las concentraciones de IL-23 y de su vía de señalización provoca la proliferación de células T CD4+ y CD8+ de memoria que producen IL-17. Además, la regulación negativa de la inflamación a través de la vía del NFkB está alterada debido a variantes de los genes TNFAIP3 y TNIP1.<sup>13-14</sup>

La IL-15 y su receptor IL-15R $\alpha$  son expresados por los queratinocitos y se sabe que hay aumento de la expresión de la IL-15 en la epidermis afectada. La IL-15 produce la elevación de muchas citocinas proinflamatorias, incluyendo TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , proteína 1- $\alpha$  y 1- $\beta$  inflamatoria de los macrófagos, IL-1 $\beta$  e IL-10, y activa los neutrófilos humanos. La IL-15 también estimula la producción de IL-17 por los linfocitos T. El gen de la IL-15 reside en el cromosoma 4q28-31, dentro del locus de susceptibilidad PSORS9, que fue encontrado originalmente en análisis de ligamiento. Un estudio de casos y controles encontró 4 SNP en el gen de la IL-15 que se relacionaban con la psoriasis, el más importante era el g.96516A $\rightarrow$ T en la región no traducida 3' (OR: 1.86; p = 4 X 10<sup>-7</sup>). Investigaciones de la actividad transcripcional utilizando el marcador de luciferasa sugirieron que los haplotipos de riesgo se asocian con mayor expresión de la IL-15, dándole apoyo adicional al rol funcional de estas variantes de riesgo.<sup>15</sup>

#### OTROS GENES Y LOCI DE SUSCEPTIBILIDAD

Un GWAS realizado en la población China para identificar variantes de susceptibilidad para la psoriasis demostró fuerte asociación con dos loci de susceptibilidad conocidos: el CMH-I (rs1265181) y el IL-12B (rs3213094). Un nuevo locus de susceptibilidad dentro del grupo de genes LCE



(genes de la envoltura cornificada tardía) ha sido identificado en 1q21 (rs4085613).<sup>2</sup> Otros polimorfismos de un solo nucleótido que han sido significativamente relacionados con la psoriasis son el rs597980 en ADAM33 ( $p = 0.0057$ ), el rs6908425 en CDKAL1 ( $p = 1.57 \times 10^{-5}$ ) y el rs3789604 en PTPN22 ( $p = 3.45 \times 10^{-5}$ ).<sup>16</sup>

La expresión del receptor 2A de serotonina (5-HTR2A) aumenta el riesgo de psoriasis. El polimorfismo de un solo nucleótido -1438A/G (rs6311) en la región promotora del gen 5-HTR2A ha sido relacionado con la psoriasis en la población Tailandesa; sin embargo, esta asociación sólo ha sido demostrada en pacientes con psoriasis de inicio tardío.<sup>17</sup>

Los estudios de asociación en artritis psoriásica han identificado un número de genes fuera del cromosoma 6p incluyendo el de IL-23R, el de IL-1 y el del receptor para inmunoglobulinas de las células asesinas naturales.<sup>2</sup>

Se han realizado estudios para identificar cuáles genes se asocian más con psoriasis y cuáles se asocian más con artritis psoriásica. Se demostró que el gen HLA-C y el gen IL-23R estaban asociados más intensamente a la psoriasis; mientras que el de IL-12B se asocia con artritis psoriásica.<sup>2,18</sup> Otro GWAS más pequeño identificó un locus nuevo para artritis psoriásica, el 4q27, en el que se encuentran los genes de IL-2 y de IL-21.<sup>2</sup>

Otro locus de susceptibilidad para la artritis psoriásica se encuentra en el cromosoma 19q13.4 (genes KIR). Los genes KIR activadores, KIR2DS1 y KIR2DS2, han sido asociados a artritis psoriásica particularmente en ausencia de ligandos HLA para los KIR inhibitorios correspondientes (KIR2DL1 y KIR2DL2/3). Aún más allá, se ha demostrado que la

susceptibilidad a la psoriasis puede estar determinada por el balance global entre los genotipos KIR-HLA activadores e inhibidores.<sup>5</sup>

Las variaciones en el número de copias de fragmentos del ADN (CNV) incluyen a las deleciones, inserciones, duplicaciones y las variaciones complejas en múltiples sitios. Las CNV en las regiones genómicas que tienen genes sensibles a dosis, pueden causar o predisponer al desarrollo de enfermedades específicas. La evidencia reciente en humanos sugiere que existe una asociación entre las CNV y las enfermedades autoinmunes como el lupus, la psoriasis, la enfermedad de Crohn, la artritis reumatoide y la diabetes tipo 1.<sup>19</sup> Se ha demostrado asociación de la psoriasis con un número más elevado de copias genómicas para los genes de la beta-defensina, en el cromosoma 8, y con deleciones de los miembros LCE3B y LCE3C, del grupo de genes de la envoltura cornificada tardía (LCE) en 1q21.<sup>2</sup> La deleción de LCE3B y LCE3C podría explicar el desarrollo de la psoriasis como consecuencia de una respuesta reparadora alterada luego de una lesión de la barrera cutánea. A pesar de esto, en un estudio realizado con voluntarios alemanes, se demostró que la deleción de los genes de LCE3C y LCE3B no contribuye a un aumento de susceptibilidad a artritis psoriásica; por lo que los genes LCE podrían ser marcadores genéticos específicos de afección cutánea, y no articular, en la psoriasis.<sup>20</sup> Un estudio realizado en Asturias, España, demostró también que la homocigocidad para la deleción de LCE3C y de LCE3B contribuye al riesgo de desarrollar psoriasis crónica en placas, sin aumentar el riesgo de artritis psoriásica. Esto demuestra que la psoriasis en placas y la artritis psoriásica, a pesar de estar relacionadas, no son producidas por los mismos determinantes genéticos.<sup>21</sup>

#### FACTORES AMBIENTALES

Un grupo de factores ambientales han sido relacionados con el desarrollo de psoriasis. Los

factores de riesgo incluyen la faringitis estreptocócica (con la psoriasis guttata), infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), trauma, tabaquismo, eventos estresantes y obesidad. Los pacientes con HLA-Cw\*0602 tienen mayor incidencia de brotes inducidos por infecciones por estreptococos y de fenómeno de Koebner.<sup>2</sup> En un estudio Sueco se demostró que, independientemente del tipo clínico o fenotipo de psoriasis, la prevalencia de cultivos positivos para estreptococos a partir de hisopados faríngeos fue el doble en los pacientes con psoriasis que tenían el alelo HLA-Cw\*0602 con respecto a aquellos que no lo tenían. Estos hallazgos sugieren que entre los pacientes con psoriasis que tienen el alelo HLA-Cw\*0602, los estreptococos pueden contribuir al inicio o exacerbación del proceso inflamatorio independientemente del fenotipo de la enfermedad.<sup>22</sup>

La artritis psoriásica ha sido relacionada con la vacunación contra la rubeola, con lesiones suficientemente intensas como para requerir atención médica, con úlceras orales recurrentes, con fracturas que han requerido admisión al hospital y con la infección por VIH. El fumar es un factor de riesgo para el desarrollo de psoriasis y se observa una relación dosis-respuesta. El tiempo para el desarrollo de artritis psoriásica disminuye cuando se fuma antes del inicio de la psoriasis; sin embargo, aumenta cuando se fuma luego de que la psoriasis se ha iniciado. Los polimorfismos en el gen de la IL-13 podrían ser los responsables de esta relación. Los alelos menores rs1800925\*T, rs20541\*A y rs848\*A están asociados con protección para la artritis psoriásica; sin embargo, el tabaquismo parece eliminar este efecto protector.<sup>2</sup>

La psoriasis y la artritis psoriásica son enfermedades de etiología multifactorial y los factores genéticos juegan un papel importante en la génesis de ambas. Con los avances que estamos logrando en los estudios genéticos, cada día se descubrirán más determinantes genéticos de ambas enfermedades y se podrá entender mejor la relación entre los mismos. Esto será la base para establecer terapéuticas más específicas y más efectivas para cada paciente orientadas de acuerdo a su genética. Este concepto es el fundamento de la farmacogenética, la farmacología del siglo XXI.

#### REFERENCIAS

1. Nograles KE, Brasington RD, Bowcock AM. New insights into the pathogenesis and genetics of psoriatic arthritis. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2009; 5(2): 83-91.
2. Chandran V. Genetics of psoriasis and psoriatic arthritis. *Indian J Dermatol* 2010; 55(2): 151-4.
3. Rahman P, Elder JT. Genetic epidemiology of psoriasis and psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: ii37-ii39.
4. Pietrzak A, Zalewska A, Chodorowska G, Nockowski P, Michalak-Stoma A, Osemlak P, et al. Genes and structure of selected cytokines involved in pathogenesis of psoriasis. *Folia Histochem Cytobiol* 2008; 46(1): 12 (11-21).
5. Duffin KC, Chandran V, Gladman DD, Krueger GG, Elder JT, Rahman P. Genetics of psoriasis and psoriatic arthritis: update and future direction (GRAPPA 2007). *J Rheumatol* 2008; 35(7): 1449-53.
6. Kere J. Mapping and identifying genes for asthma and psoriasis. *Phil. Trans. R. Soc. B* 2005; 360: 1551-61.
7. Danik JS, Paré G, Chasman DI, Zee RYL, Kwiatkowski DJ, Parker A, et al. Novel Loci, including those related to Crohn Disease, Psoriasis, and Inflammation, Identified in a Genome-Wide Association Study of

#### CONCLUSIÓN

- Fibrinogen in 17686 Women: The Women's Genome Health Study. *Circ Cardiovasc Genet*. 2009 Apr;2(2):134-41.
8. Hüffmeier U, Lascorz J, Becker T, Schürmeier-Horst F, Magener A, Ekici AB, et al. Characterisation of psoriasis susceptibility locus 6 (PSORS6) in patients with early onset psoriasis and evidence for interaction with PSORS1. *J Med Genet*. 2009 Nov;46(11):736-44. Epub 2009 Jun 11.
  9. 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 Aug;5(8):e1000606.
  10. Einarsdottir E, Koskinen LLE, Dukes E, Kainu K, Suomela S, Lappalainen M, et al. IL23R in the Swedish, Finnish, Hungarian and Italian populations: association with IBD and psoriasis, and linkage to celiac disease. *BMC Medical Genetics* 2009; 10: 8
  11. Filer C, Ho P, Smith RL, Griffiths C, Young HS, Worthington J, et al. Investigation of Association of the IL12B and IL23R genes with psoriatic arthritis. *Arthritis and Rheumatism* 2008; 58(12): 3705-9.
  12. Blauvelt A. T-Helper 17 Cells in Psoriatic Plaques and Additional Genetic Links between IL-23 and Psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2008 May;128(5):1064-7.
  13. Nair RP, Duffin KC, Helms C, Ding J, Stuart PE, Goldgar D, et al. Genomewide Scan Reveals Association of Psoriasis with IL-23 and NF-kappaB Pathways. *Nat Genet*. 2009 Feb;41(2):199-204. Epub 2009 Jan 25.
  14. Elder JT. Genome-wide association scan yields new insights into the immunopathogenesis of psoriasis. *Genes Immun*. 2009 Apr;10(3):201-9.
  15. Duffin KC, Krueger GG. Genetic Variations in Cytokines and Cytokine Receptors Associated with Psoriasis Found by Genome-Wide Association. *J Invest Dermatol*. 2009 Apr; 129(4):827-33.
  16. Ronpirin C, Tencomnao T, Wongpiyabovorn J. Association between the -1438A/G polymorphism of the serotonin 2A receptor gene and late-onset psoriasis in a Thai population. *Genetics and Molecular Research* 2010; 9 (1): 208-14.
  17. 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. *Journal of Investigative Dermatology* 2009; 129: 629-34.
  18. Nair RP, Ding J, Duffin KC, Helms C, Voorhees JJ, Krueger GG, et al. Psoriasis bench to bedside – Genetics meets Immunology. *Arch Dermatol*. 2009 Apr;145(4):462-4.
  19. Schaschl H, Aitman TJ, Vyse TJ. Copy number variation in the human genome and its implication in autoimmunity. *Clinical and Experimental Immunology* 2009; 156: 12-16.
  20. Hüffmeier 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 May;69(5):876-8. Epub 2009 May 12.
  21. Coto E, Santos-Juarez J, Coto-Segura P, Díaz M, Soto J, Queiro R, et al. Mutation Analysis of the LCE3B/LCE3C genes in psoriasis. *BMC Medical Genetics* 2010; 11: 45.
  22. Mallbris L, Wolk K, Sánchez F, Ståhle M. HLA-Cw\*0602 associates with a twofold higher prevalence of positive streptococcal throat swab at the onset of psoriasis: a case control study. *BMC Dermatol*. 2009 May 29;9:5.