

Genetika psoriázy Genetic of Psoriasis

Valentová, V.¹, Vorčáková, K.², Péčová R.³

¹Ústav lekárskej biológie, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin ²Dermatovenerologická klinika Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin

³Ústav patologickej anatómie Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin

korešpondencia: karolina.vorcakova@gmail.com

Súhrn

Psoriáza postihuje 0,2 % – 4,8 % svetovej populácie. Muži a ženy sú postihnutí približne rovnako. Začiatok ochorenia sa môže prejaviť v akomkoľvek veku. S tzv. skorým začiatkom ochorenia postihuje hlavne mladú populáciu; ide o prvý typ dedičnosti (pred 40. rokom života). Prvý typ je často spojený s pozitívnou anamnézou rodinného výskytu psoriázy a s ťažším priebehom ochorenia. Pri I. type psoriázy je hlavným genetickým determinantom HLA-Cw6.

Predpokladá sa že, jedna tretina pacientov so psoriázou bude mať postihnutých najbližších príbuzných (otec, matka, brat, sestra, dcéra, syn). Pravdepodobnosť vzniku ochorenia u detí rodičov bez psoriázy je 2 %. Ak má jeden z rodičov psoriázu, riziko sa zvyšuje na 10 – 20 % a pri oboch rodičoch až na 50 %.

Monozygotné dvojčatá majú psoriázu v 35 – 90 % prípadov, dizygotné sú psoriatickým procesom postihnuté v 15 – 20 % prípadov. Tento rozdiel svedčí o multifaktorovej dedičnosti a interakcii medzi genetickou predispozíciou a vplyvmi prostredia.

V patogenéze chorôb sa do úvahy musí brať nielen vzájomná súhra génov, ale aj interakcia génov a prostredia. Životné prostredie plní v patogenéze bežných ochorení významnú úlohu. Faktory spúšťajúce psoriázu exogénneho alebo endogénneho pôvodu u geneticky vnímavých jedincov potom môžu vyvolať samotné ochorenie.

V súčasnosti je známych 10 lokusov označených PSORS 1-10 (*psoriasis susceptibility*) a jeden pre psoriatickú artritídu, PSORAS 1. Presné gény a ich funkcia vo vývine psoriázy a psoriatickej artritídy nie sú jednoznačne identifikované. Diskutuje sa o možnej lokalizácii PSORS 1 v alele HLA-Cw6 kódujúcej molekulu HLA-Cw6. Jednoznačne bol potvrdený koncept, že psoriáza je ochorenie s multifaktorovým typom dedičnosti.

Kľúčové slová: psoriáza, multifaktorová dedičnosť, kandidátne gény, PSORS 1, PSORS 10, HLA-Cw6.

Abstract

Psoriasis affects 0.2 – 4.8 % of the world population. Men and women are affected more or less equally. The onset of the disease can be manifested at any age. Psoriasis with the so called early onset of the disease affects mainly the young population: this is the first type of psoriasis (before the age of 40). This type is usually linked with the positive anamnesis of the family incidence of psoriasis and with the more severe course of the disease. The main genetic marker in the first type of psoriasis is HLA-Cw6.

It is assumed that one third of psoriasis patients will have their closest relatives (father, sister, daughter, son) also affected. The probability of the disease development in the kids with the parents without psoriasis is 2 %. If one of the parents is affected, the risk increases to 10 – 20 % and with both parents affected it is increased up to 50 %.

Monozygotic twins have psoriasis together in 35 – 90 % cases, dizygotic twins are affected together in 15 – 20 % cases. This difference gives evidence of the multifactorial inheritance and of the interaction between the genetic predisposition and the environment.

In the pathogenesis of the disease, we have to take into consideration not only the interaction between genes but also the interaction between genes and the environment. The environment plays an important role in the pathogenesis of common diseases. Exogenic or endogenic factors triggering psoriasis can onset the disease in the patients with a genetic predisposition.

Nowadays we know 10 loci marked as PSORS 1 – 10 (psoriasis susceptibility) for psoriasis and one locus PSORAS 1 for psoriatic arthritis. Exact genes and their function in the development of psoriasis and psoriatic arthritis are not unambiguously identified yet. The discussion is going on about the possible location of PSORS 1 in the HLA-Cw6 allele coding for the HLA-Cw6 molecule. The concept of psoriasis being a disease with multifactorial inheritance was unambiguously confirmed.

Key words: psoriasis, multifactorial inheritance, candidate genes, PSORS 1, PSORS 10, HLA-Cw6

Úvod

Psoriáza je časté ochorenie postihujúce kožu, nechty a kĺby, chápané ako komplex imunologických pochodov s genetickým pozadím a multifaktorovým typom dedičnosti. Pre manifestáciu ochorenia sú nevyhnutné rôzne gény a vplyvy prostredia. Rodinný výskyt psoriázy svedčí o genetickej podstate a je známy už dlhé roky. Súhra spoločných genetických predispozícií spolu so spúšťacími faktormi psoriázy vedie k vzniku psoriatického ochorenia. V posledných rokoch mimoriadne vzrástol záujem o výskum genetiky psoriázy. Nové technológie slúžiace na rozpoznávanie ľudského genotypu v priebehu posledných piatich rokoch identifikovali viacero génových variantov u psoriázy a u ochorení so psoriázou asociovaných, tzv. komorbidity [1].

Na základe analýzy štúdií na Faerských ostrovoch, kde bolo sledovaných 30 000 ľudí a švédskej skupiny obyvateľstva, kde bolo sledovaných 40 000 ľudí vznikol nový pohľad na genetiky psoriázy. Jednoznačne bolo potvrdené, že psoriáza je ochorenie s multifaktorovou dedičnosťou a že jej jednoduchý monogenetický typ dedičnosti možno vylúčiť [2].

Epidemiológia psoriázy vo vzťahu ku genetickej dispozícii ochorenia

Psoriáza postihuje 0,2 % – 4,8 % svetovej populácie, s najnižšou prevalenciou v ázijskej populácii a s najvyššou v škandinávskych krajinách [3]. Muži a ženy sú postihnutí približne rovnako. Začiatok ochorenia sa môže prejaviť v akomkoľvek veku. Postihuje mladú populáciu s tzv. skorým začiatkom ochorenia, kedy sa jedná o prvý typ dedičnosti (pred 40. rokom života). Prvý typ psoriázy je často spojený s pozitívnou anamnézou rodinného výskytu psoriázy a s ťažším priebehom ochorenia. Pri I. type psoriázy hlavným genetickým determinantom je HLA-Cw6 [4, 5].

Predpokladá sa, že jedna tretina pacientov so psoriázou bude mať postihnutých príbuzných v prvej línii (otec, matka, brat, sestra, dcéra, syn) [6]. Pravdepodobnosť vzniku ochorenia u detí rodičov bez psoriázy je 2 %, ak má jeden z rodičov psoriázu, riziko sa zvyšuje na 10 % – 20 % a pri oboch rodičoch až na 50 % [6].

Monozygotné dvojčatá majú psoriázu v 35 % – 90 % prípadov, dizygotné sú psoriázou súčasne postihnuté v 15 % – 20 % prípadov [7, 8, 9], čo svedčí o multifaktorovom type dedičnosti a interakcii medzi genetickej predispozíciou a vplyvmi prostredia [8].

V patogenéze chorôb sa do úvahy musí brať nielen vzájomná súhra génov, ale aj interakcia génov a prostredia. Životné prostredie plní v patogenéze bežných ochorení významnú úlohu. Faktory spúšťajúce psoriázu exogénneho alebo endogénneho pôvodu u geneticky vnímavých jedincov potom môžu vyvolať samotné ochorenie [10].

V súčasnosti je známych 10 lokusov označených PSORS 1-10 (*psoriasis susceptibility 1 – 10*) pre psoriázu a jeden pre psoriatickú artritídu PSORAS 1 (Tabuľka č. 1). Presné gény a ich funkcia vo vývine psoriázy a psoriatickej artritídy nie

sú jednoznačne identifikované [11]. Diskutuje sa o možnej lokalizácii PSORS 1 v alele HLA-Cw6 kódujúcej molekulu HLA-Cw6 [12].

Identifikáciou psoriatického transkriptómu použitím „*high-density cDNA microassay*“ na určenie génovej expresie v psoriatických léziách bola objavená zvýšená expresia rôznych molekúl. Zvýšená expresia niektorých mRNA asociovaných s epidermálnym diferenciačným komplexom (S100A7, SPRR1B) a molekúl spojených s hyperproliferáciou (keratíny KRT6A a KRT16), podporuje hypotézu, že psoriáza je porucha keratínocytov, charakterizovaná ich zvýšenou proliferáciou a abnormálnou diferenciáciou [13, 14].

Uvažuje sa nad tým, že chybná funkcia CD4+ a CD25+ regulačných lymfocytov môže mať čiastočne základ v abnormálnych hemospických bunkách a to s genetickým pozadím [15].

Lokusy a kandidátne gény

PSORS 1

Najčastejšie sledovaným lokusom je PSORS 1 ležiaci v oblasti MHC komplexu na chromozóme 6, ktorý obsahuje gény kódujúce proteíny imunologických reakcií a ktorý je silne asociovaný s génmi lymfocytárných antigénov nachádzajúcich sa v tejto oblasti [16].

Hlavným markerom pre „*psoriasis associated gene*“ PSORS 1 je HLA-Cw6 [17] (Tabuľka č. 1). Tento marker sa najčastejšie nachádza v populácii s vnímavosťou k „*early-onset*“ (skorý začiatok) psoriázy [18].

PSORS 2

Lokus je situovaný blízko telomerického konca chromozómu 17q [19]. Presná lokalizácia rizikovej alely nie je známa. V tejto oblasti boli predpokladané minimálne dva kandidátne gény, ale posledná rozsiahla štúdia vylúčila oba.

PSORS 3

Lokus je lokalizovaný na chromozóme 4 v pozícii 4q34. V tejto oblasti bola zaznamenaná spojitosť s „*early onset*“ psoriázou [20]. Zodpovedný gén je lokalizovaný asi 50 kb od pôvodného markeru PSORS 3 lokusu. Najnovšie bol lokalizovaný ďalší lokus PSORS 9, uložený centrometricky 4q31 v PSORS 3 regióne [21]. V tomto regióne sa nachádza niekoľko génov kódujúcich imunologicky relevantné proteíny, vrátane génu pre interleukín (IL-15).

PSORS 4

Lokus bol lokalizovaný na chromozóme 1q21, v rámci „*Epidermal Differentiation*“ komplexu. Táto oblasť obsahuje 13 génov kódujúcich S100 kalcium viažuce proteíny. O niektorých z nich (S100A7, S100A8 a S100A9) je známe, že sú zvýšené v keratínocytoch u psoriatických pacientov [22]. S100 proteíny sú zodpovedné napríklad za chemotaxiu leukocytov.

Tabuľka č. 1 • Lokusy psoriázy a psoriatickej artritídy (upravené podľa Duffin a kol. [1])

Lokus	Lokalizácia	Gény a funkcia
PSORS 1	6p21.3	HLA-Cw6 CDSC, HCR, HERV-K, HCG2, 7PSORS1C3, POU5F1, TCF19, CCHCR1, LMP, SEEK1, SPR1,
PSORS 2	17q25	RUNX1, RAPTOR, SLC9A3R1, NAT9, TBCD
PSORS 3	4q34	IRF-2
PSORS 4	1q21	Loricrin, Filaggrin, Pglyrp 3,4; S100 gény
PSORS 5	3q21	SLC12A8, cystatín A, zinc finger proteín 148
PSORS 6	19p13	JunB
PSORS 7	1p	PTPN22 (1p13), IL-23R (1p32.1-31.2)
PSORS 8/PSORAS 1	16q	CX3CL1, CX3R1, NOD2/CARD15
PSORS 9	4q31	IL-15
PSORS 10	18p11	

PSORS 5

Lokus je lokalizovaný na pozícii 3q21. Jeho presnejšiu lokalizáciu je ešte nutné potvrdiť štúdiami [23].

PSORS 6

Lokus je lokalizovaný do oblasti 19p13 a tiež je nutné potvrdiť jeho polohu. V tejto oblasti sa však nachádza gén JUNB. Jeho produkt je členom AP (*activator protein*) rodiny transkripčných faktorov, ktoré kontrolujú diferenciaciu keratínocytov [24].

PSORS 7

Lokus je lokalizovaný na pozícii 1p. Veal a kol. [37] poukázali na skutočnosť, že gén EPS15, kódujúci intracelulárny substrát pre EGF receptor, nadmerne exprimovaný v psoriatickej koži, leží v kritickom regióne na pozícii 1p.

PSORS 8

Pozícia tohto lokusu je 16q. Nair a kol. [25, 35] popísali, že PSORS 8 región sa kryje s lokusom vnímavosti na Krohnovu chorobu. Tento lokus obsahuje NOD2/CARD15 gén. Zistili, že psoriáza sa častejšie vyskytuje u pacientov s Krohnovou chorobou, čo naznačuje možnosť, že v tejto oblasti leží imunomodulačný lokus schopný ovplyvňovať obidve ochorenia.

PSORS 9

Lokus sa nachádza na 4q pozícii.

SPP2 (*Secreted phosphoprotein 2*)

„Bandshiff“ analýzou s použitím oligonukleotidov obsahujúcich predpokladané uloženie NF-κB v regióne SPP2 preukázalo, že SPP2 je NF-κB dependentý gén. Nadmerná pozitívna regulácia NF-κB dependentného génu bola detegovaná vo vzorkách postihnutej kože u pacientov so psoriázou [26]. NF-κB indukuje VCAM-1 cez homocysteín. Proteín VCAM-1 umožňuje adhéziu lymfocytov, monocytov, eozinofilov a bazofilov na endotel ciev. Taktiež má funkciu pri prenose signálu medzi leukocytom a endoteliálnou bunkou.

VDR

Receptor pre vitamín D je jedným z kandidátnych génov psoriázy. Má imunosupresívne účinky a je zapojený do anti-proliferačných a pro-diferenciačných kaskád v keratínocytoch [27]. Neutrofilý exprimujú VDR. Polymorfizmus v alele A, A-1012G je spojený s negatívnou reguláciou Th1 odpovede, cez „*Trans-acting T-cell-specific transcription factor*“ GATA-3. F a T alely génov Fok1 a Taq1 majú súvislosť so zvýšenou aktivitou VDR. A-1012G, Fok1 a Taq1 VDR génový polymorfizmus je spojený s odpoveďou na kalcipotriol (syntetický vitamín D). A-1012G a Fok1 majú súvislosť s vnímavosťou na „*non-familial*“ psoriázu [27].

ADAM33 a ďalšie gény

Polymorfizmus v lokuse ADAM33, prvom géne identifikovanom u astmy, je najnovšie spájaný aj s psoriázou [28]. Li a kol. [15] testovali „*single nucleotide polymorphisms*“

(SNPs) zo 7 pravdepodobných psoriatických rizikových génov: rs597980 v alele ADAM33, rs6908425 v CDKAL1 a rs3789604 v PTPN22. Výsledky sa ukázali ako významné aj v spojení s rovnakými rizikovými alelami ako v predchádzajúcich štúdiách a údaje potvrdzujú, že ADAM33, CDKAL1, a PTPN22 sú rizikové gény pre psoriázu [29].

Štúdia Oudota a kol. [30] potvrdila zapojenie ďalších šiestich kandidátnych génov do vnímavosti na psoriázu: SCL12A8, ktorý patrí do skupiny voľne prenosných génov; FLG a TGM5, ktoré sú zapojené do epidermálnej diferenciácie; CARD15 a CYLD, ktoré modulujú transkripčný faktor NF- κ B a IL1RN, ktorý kóduje antagonistu receptoru IL-1. Bola dokázaná asociácia medzi hlavnou rizikovou alelou HLA-Cw6 a CARD15, CYLD a TGM5 alelami. Tieto výsledky ukazujú, že na etiológii psoriázy a ďalších ochorení spolupracujú viaceré genetické faktory [30].

Je známe, že predispozícia na psoriázu je ovplyvnená viacerými genetickými variantmi v HLA-C, IL-12B a IL-23R. Identifikované boli aj ďalšie genetické varianty, ale tieto výsledky ešte neboli štatisticky potvrdené [29].

IL-20R

Komplex receptora pre IL-20 (IL-20-RI) je zložený z dvoch reťazcov, IL-20-RA a IL-20-RB. Jeho ligandami sú traja členovia IL-19 podrodiny cytokínov, IL-19, IL-20 a IL-24. Tieto cytokíny sú dôležité pre manifestáciu psoriatických lézií. Najnovšie bola popísaná súvislosť polymorfizmu génu IL-20 so psoriázou. V súčasných štúdiách sa testuje hypotéza, že genetické varianty IL-20-RI ovplyvňujú vnímavosť organizmu. Preto sú potrebné ďalšie štúdie na potvrdenie genetickej asociácie IL-20-RA haplotypov s psoriázou [31].

TGF- β -1

Tento génový polymorfizmus je spojený s „early onset“ typom psoriázy [32].

Psoriáza a hlavný histokompatibilný komplex (MHC)

Jedným z hlavných determinačných génov psoriázy je PSORS 1 (*psoriasis susceptibility 1*), bol zmapovaný na chromozóme 6p21.3. Táto oblasť obsahuje hlavný histokompatibilný komplex, v ktorom sú zmapované gény pre ľudské leukocytové antigény [12]. Opísané miesto sa detegovalo ako prvý potenciálny rizikový lokus asociovaný s HLA-C a psoriázou už v roku 1970.

HLA-Cw6

V populácii je alela HLA-Cw6 zastúpená v 10 % – 15 % prípadov, a u 10 % osôb s HLA-Cw6 má psoriázu. Homozygotní jednotlivci majú 2,5-násobne väčšiu šancu na klinickú manifestáciu ako heterozygotní nosiči. HLA-Cw6 sa vyskytuje u viac ako 60 % pacientov so skorým výskytom ochorenia (typ I.), je častejší u pacientov s guttátnou formou psoriázy [33]. Nové poznatky o etiopatogenéze psoriázy objavujú nové presnejšie pohľady na jednotlivé gény a ich klinický význam. Pribúdajú epidemiologické štúdie, ktoré potvrdzujú, že pacienti s touto alelou majú väčší potenciál vzniku Koebnerovho fenoménu a častejšie majú závažnejšiu formu psoriázy [16, 34].

U žien, ktoré sú nositeľkami tejto alely, je väčšia pravdepodobnosť remisie ochorenia počas gravidity [34]. HLA-Cw6 sa nejaví ako predispozičný rizikový faktor pre druhý typ psoriázy s neskorým začiatkom (po 40. roku života), palmoplantárnej psoriázy, psoriázy nechtov a psoriázy kapilícia [16].

Pri vzniku prvých prejavov psoriázy zohrávajú v patogenéze ochorenia primárnu úlohu CD4+ T lymfocyty. Prítomnosť CD8+ T lymfocytov v epidermis u pacientov so psoriázou, bola dokázaná vo viacerých prácach v korelácii s genetickým pozadím súvisiacim s HLA-Cw6. Úloha CD8+ T buniek je významná pri prezentácii antigénov, výraznú úlohu zohráva pri streptokokových infekciách, čo má za následok časté guttátne formy psoriázy najmä u mladších jedincov s prvým typom psoriázy, čo sa ukazuje ako dôležitý regulačný faktor pri polarizácii Th1.

Genetická pravdepodobnosť lokusov psoriázy mimo komplexu MHC

Okrem najčastejšie sa vyskytujúceho génu PSORS 1 je v súčasnosti identifikovaných ďalších 10 génov označených ako PSORS 1 – 10 a jeden gén pre psoriatickú artritídu PSORAS 1. Okrem toho je popísaná aj ďalšia skupina génov, ktoré sú pravdepodobne spojené so psoriázou, ako aj s jej komorbiditami. V literatúre sú označované ako „gene candidates“. Viaceré gény sa našli opakovane u viacerých pacientov so psoriázou, niektoré však iba v jednotlivých prípadoch. Niektoré z týchto génov môžu byť len všeobecnými regulátormi imunitnej odpovede, a preto sa môžu vyskytovať aj pri ďalších zápalových a imunitnou odpoveďou podmienených ochoreniach [35]. Niektorí autori upozorňujú na možnú falošnú interpretáciu genetických štúdií pre častý výskyt psoriázy a tým aj frekventovaný výskyt týchto génov v humánnej populácii. Potom je súvislosť takýchto génov so psoriázou náhodná. Väzba ostatných tzv. kandidátnych – možných génov je dôležitým prepojením psoriatických komorbidít a psoriázy navzájom. Ich genetické pozadie a spoločné imunopatogenetické mechanizmy dávajú možnosť terapeuticky ovplyvniť súčasne viac ochorení jednou molekulou [36].

Záver

Nové poznatky z genetiky psoriázy budú mať veľký benefit pre liečbu tohto ochorenia. Ukazuje sa, že pacienti HLA-Cw6 pozitívni budú podstatne efektívnejšie reagovať ústupom klinických prejavov psoriázy na tonzilektómiu v prípade streptokokovej tonzilitídy, ako pacienti HLA-Cw6 negatívni [38]. Takisto sa ukazuje, že biologická liečba perspektívne nebude podávaná paušálne, ale cielene pacientovi s určitou genetickou výbavou psoriázy bude podané určité biologikum, ktoré bude v prostredí určitej genetickej výbavy pacienta liečebne najefektívnejšie. Inú molekulu biologika dostane iný pacient s inou rozdielnou genetickou výbavou psoriázy. Z uvedených dôvodov bude v budúcnosti potrebné a dôležité genetické vyšetrenie pacientov so psoriázou aj z liečebných dôvodov.

Literatúra

1. Duffin KC, Woodcock J, Kreuger GG: Genetic variations associated with psoriasis and arthritis found by genome-wide association. *Dermatol Ther* 2010; 23(2):101-113.
2. Fry L: An atlas of psoriasis. London: Taylor and Francis, 2004; 7-9.
3. Gudjonsson JE, Elder JT: Psoriasis: epidemiology. *Clin Dermatol* 2007;25:535-546.
4. Henseler T, Christophers E: Psoriasis of early and late onset: characterisation of two types of psoriasis vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 1985;13:450-456.
5. Stuart P, Malick F, Nair RP, Henseler T, Lim HW, Jenisch S, Voorhees J, Christophers E, Elder JT: Analysis of phenotypic variation in psoriasis as a function of age at onset and family history. *Arch Dermatol Res* 2002;294:207-213.
6. Farber E, Nall L: Epidemiology: Natural History and Genetics. In: Roenigk Jr Henry H, Maibach Howard I. eds. *Psoriasis*. New York: NY Dekker, 1998;141.
7. Farber EM, Nall ML, Watson W: Natural history of psoriasis in 61 twin pairs. *Arch Dermatol* 1974;109:207-211.
8. Duffy DL, Spelman LS, Martin NG: Psoriasis in Australian twins. *J Am Acad Dermatol* 1993;29:428-434.
9. Braun-Falco O, Plewig G, Wolf HH: *Dermatologia a venerologia*. Martin: Osveta, 2001;1475.
10. Pěč J, Chromej I, Martinásková K, Chribíková I, Danilla T, et al: Chronická ložisková psoriáza. *Dali-BB*, 2006;21-63.
11. Krueger JG, Bowcock A: Psoriasis pathophysiology: current concepts of pathogenesis. *Ann Rheum Dis* 2005;64:303-306.
12. Nair RP, Stuart PE, Nistor I, et al: Sequence and haplotype analysis supports HLA-C as the psoriasis susceptibility 1 gene. *Am J Hum Genet* 2006;78:827-851.
13. Bowcock AM, Shannon W, Du F, Duncan J, Cao K, Aftergut K, Catier J, Fernandez-Vina MA, Menter A: Insights into psoriasis and other inflammatory diseases from large-scale gene expression studies. *Hum Mol Genet* 2001;10:1793-1805.
14. Quekenborn-Triquet V, Fogel P, Aldana-Jamayrac O, Ancian P, Demarchez M, Rossio P, Richards HL, Kirby B, Nguyen C, Voegel JJ, Griffiths CE: Gene expression profiles in psoriasis: analysis of impact body site location and clinical severity. *Br J Dermatol* 2005; 152:489-504.
15. Zhang K, Li X, Yin G, Liu Y, Niu X, Hou R. Functional characterization of CD4+CD25+ regulatory T cells differentiated in vitro from bone marrow-derived haematopoietic cells of psoriasis patients with family history of the disorder. *Br J Dermatol* 2008;158: 298-305.
16. Asumalahti K, Ameen M, Suomela S, et al: Genetic analysis of PSORS 1 distinguishes guttate psoriasis and palmoplantar pustulosis. *J Invest Dermatol* 2003;120:627-632.
17. Suomela S, Kainu K, Onkamo P, Tiala I, Himberg J, Koskinen L, Snellman E, Karvonen SL, Karvonen J, Uurasmaa T, Reunala T, Kivikas J, Jansen CT, Holopainen P, Elomaa O, Kere J, Saarialho-Kere U: Clinical associations of the alleles of HLA-Cw6 and CCHCR1+WWCC in psoriasis. *Acta Derm Venereol* 2007;87:127-134.
18. Tomfohrde J, Silverman A, Barnes R, Fernandez-Vina MA, Young M, Lory D, Morris L, Wuepper KD, Stastny P, Menter A: Gene for familial psoriasis susceptibility mapped to the distal end of human chromosome 17q. *Science* 1994;264:1141-1145.
19. Nair RP, Stuart PE, Nistor I, et al: Sequence and haplotype analysis supports HLA-C as the psoriasis susceptibility 1 gene. *Am J Hum Genet* 2006;78:827-851.
20. Foerster J, Nolte I, Schweiger S, Ehlart C, Bruinenberg M, Spaar K, van der Steege G, Mulder M, Kalscheuer V, Moser B, Kijas Z, Seeman P, Städler M, Sterry W, Meerman G: Evaluation of the IRF-2 gene as a candidate for PSORS3. *J Invest Dermatol* 2004;122: 61-64.
21. Karason A, Gudjonsson JE, Jonsson HH, Hauksón VB, Runarsdóttir EH, Stefansson K, Valdimarsson H, Gulcher JR: Genetics of psoriasis in Iceland: evidence for linkage of subphenotypes to distinct loci. *J Invest Dermatol* 2005;124:1177-1185.
22. Semprini S, Capon F, Tacconelli A, Giardina E, Orecchia A, Mingarelli R, Gobello T, Zambruno G, Botta A, Fabrizi G, Novelli G: Evidence for differential S100 gene over-expression in psoriatic patients from genetically heterogeneous pedigrees. *Hum Genet* 2002;111:310-313.
23. Samuelsson L, Enlund F, Torisson A, Yhr M, Inerot A, Enerbäck C, Wahlstrom J, Swanbeck G, Martinson T: A genome-wide search for genes predisposing to familial psoriasis by using stratification approach. *Hum Genet* 1999;105:523-529.
24. Zenz R, Eferl R, Kenner L, Florin L, Hummerich L, Mehic D, Scheuch H, Angel P, Tschachler E, Wagner EF: Psoriasis-like skin disease and arthritis caused by inducible epidermal deletion of proteins. *Nat* 2005;437:369-375.
25. Nair RP, Henseler T, Jenisch S, Stuart P, Bichakjia CK, Lenk W, Westphal E, Guo SW, Christophers E, Voorhees JJ, Elder JT: Evidence for two psoriasis susceptibility loci (HLA and 17q) and two novel candidate regions (16q and 20p) by genome-wide scan. *Hum Molec Genet*. 1997;6:1349-1356.

26. Mechtcheriakova D, Wlachos A, Sobanov J, Kopp T, Reuschel R, Bornancin F, Cai R, Zemann B, Urtz N, Stingl G, Zlabinger G, Woitschlanger M, Baumruk T, Billich A: Sphingosine 1-phosphate phosphatase 2 is induced during inflammatory responses. *Cell Signal* 2007;19:748-760.
27. Halsall JA, Osborne JE, Pringle JH, Hutchinson PE: Vitamin D receptor gene polymorphisms, particularly the novel A-1012G promoter polymorphism, are associated with vitamin D3 responsiveness and non-familial susceptibility in psoriasis. *Pharmacogenet Genom* 2005;15:349-355.
28. Siroux V, Bouzigon E, Dizier MH, Pin I, Demenais F, Kauffmann F: Replication of association between ADAM33 polymorphisms and psoriasis. *PLoS ONE* 2008;3:2448.
29. Li Y, Liao W, Chang M, Schrodi SJ, Bui N, Catanese JJ, Poon A, Matsunami N, Callis-Duffin KP, Leppert MF, Bowcock AM, Kwok PY, Krueger GG, Begovich AB: Further genetic evidence for three psoriasis-risk genes: ADAM33, CDKAL1 and PTPN22. *J Invest Dermatol* 2009;129:629-634.
30. Oudot T, Lesuer F, Guedj M, de Cid R, McGinn S, Heath S, Foglio M, Prum B, Lathrop M, Prud'homme JF, Fischer J: An association study of 22 candidate genes in psoriasis families reveals shared genetic factors with other autoimmune and skin disorders. *J Invest Dermatol* 2009;129:2637-2645.
31. Kingo K, Mossner R, Rätsep R, Raud K, Kruger U, Silm H, Vasar E, Reich K, Koks S: Association analysis of IL20RA and IL20RB genes in psoriasis. *Genes Immun* 2008;9:445-451.
32. Baran W, Szepietowski JC, Mazur G, Baran E: TGF beta (1) gene polymorphism in psoriasis vulgaris. *Cytokine* 2007;38:8-11.
33. Mallon E, Bunce M, Savoie H, et al: HLA-C and guttate psoriasis. *Br J Dermatol* 2000;143:1177-1182.
34. Gudjonsson JE, Karason A, Runarsdottir EH, et al: Distinct clinical differences between HLA-Cw*0602 positive and negative psoriasis patients - an analysis of 1019 HLA-C and HLA-B typed patients. *J Invest Dermatol* 2006;126:740-745.
35. Vašku V. Etiopatogeneze: Benáková N, Ettlér K, Štork J, Vašku V: Psoriáza nejen pro praxi. Praha: Triton, 2007; 47-58.
36. Vena GA, Vestita M, Cassano N: Can early treatment with biologicals modify the natural history of comorbidities. *Dermatol Ther* 2010;23(2):181-193.
37. Veal CD, Clough RI, Barber RC, Mason S, Tillman D, Ferry B, Jones AB, Ameen M, Balendran N, Powis SH, Burden AD, Barker JNWN, Trembath RC: Identification of a novel psoriasis susceptibility locus at 1p and evidence of epistasis between PSORS 1 and candidate loci. *J Med Genet* 2001;38:7-13.
38. Thorleifsdottir RH, Sigurdadottir S, Sigurgeirsson B, Olafsson JH, Petersen H, Sigurdsson MI, Gudjonsson JE, Johnston A, Valdimarsson H: HLA-Cw6 homozygosity in plaque psoriasis is associated with streptococcal throat infections and pronounced improvement after tonsilectomy: A prospective case series. [http://www.jaad.org/article/S0190-9622\(16\)30482-0/abstract](http://www.jaad.org/article/S0190-9622(16)30482-0/abstract)