

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID**

**DEPARTAMENTO DE MEDICINA**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**TESIS DOCTORAL**

**VARIACIONES NUCLEOTÍDICAS DE LOS GENES DEL  
PROMOTOR DEL TNF $\alpha$ , IL12B E IL23R Y HAPLOTIPO HLA-  
CW6: ESTUDIO DE SUSCEPTIBILIDAD GENÉTICA Y  
CORRELACIÓN CON LA RESPUESTA A FÁRMACOS ANTI-  
TNF $\alpha$  EN PACIENTES CON PSORIASIS MODERADA-GRAVE**

**ELENA GALLO GUTIÉRREZ**

**MADRID, MARZO 2015**

**DIRECCIÓN DE TESIS:**

**ESTEBAN DAUDÉN TELLO**

**Profesor Titular de Dermatología**

**Universidad Autónoma de Madrid**

*Dedicado a mis padres, Manu y Mateo,  
mi vida*







## ESTEBAN DAUDÉN TELLO, PROFESOR TITULAR DE DERMATOLOGÍA DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID

### INFORMA:

Que Dña. Elena Gallo Gutiérrez ha realizado bajo mi dirección, durante los últimos cinco años, la Tesis Doctoral “Variaciones nucleotídicas de los genes del promotor del TNF $\alpha$ , IL12B e IL23R y haplotipo HLA-Cw6: Estudio de susceptibilidad genética y correlación con la respuesta a fármacos anti-TNF $\alpha$  en pacientes con psoriasis moderada-grave”.

Estimo que su trabajo es novedoso y original, además de reunir los requisitos necesarios de interés científico y rigor metodológico para ser aceptada su presentación

Madrid, marzo 2015

Esteban Daudén Tello



## AGRADECIMIENTOS

- Al Dr. Esteban Daudén, por sus conocimientos, orientación y ejemplo de trabajo, esenciales para la finalización de este proyecto. Al Prof. Amaro García Díez, mi maestro. Al Servicio de Dermatología del Hospital Universitario La Princesa, médicos, enfermeras y auxiliares, por su cariño durante todos los años de residencia. A mis compañeros del Servicio de Dermatología del Hospital Universitario Rey Juan Carlos, por hacerme tan fácil y amable el trabajo del día a día.
- Al Servicio de Farmacología Clínica del Hospital Universitario La Princesa, sin cuya ayuda y trabajo esta tesis no habría sido posible. A la Dra. Teresa Cabaleiro, por su colaboración y ánimo, siempre con una sonrisa.
- A todos los pacientes y voluntarios sanos que de manera desinteresada se han prestado a colaborar en este proyecto y sin los cuales no hubiera sido posible.
- A mi familia. A Manu por su generosidad, apoyo y sentido del humor. A M<sup>a</sup> Carmen y Manolo por haberme liberado de mis obligaciones como madre para poder centrarme en este trabajo. A mis padres por habérmelo dado todo con un amor infinito. A Mateo, que sin saberlo me da las mayores alegrías del día a día.

A todos ellos, gracias





# ÍNDICE

<b>1. Presentación</b>	<b>11</b>
<b>2. Resumen</b>	<b>13</b>
<b>3. Introducción</b>	<b>19</b>
3.1. Genoma y genotipo	19
3.1.1. Conceptos generales	19
3.1.2. Mutaciones cromosómicas y mutaciones puntuales. Polimorfismos de un solo nucleótido	20
3.2. Farmacogenética	25
3.2.1. Farmacogenética y respuesta terapéutica	25
3.2.2. Qué es la farmacogenética	26
3.2.3. Historia de la farmacogenética	27
3.2.4. Áreas de estudio de la farmacogenética	28
3.2.5. Objetivos de la farmacogenética	31
3.3. Genética y psoriasis	31
3.3.1. Psoriasis. Introducción	31
3.3.2. Inmunopatogenia de la psoriasis	32
3.3.3. La psoriasis como una enfermedad con carga genética	36
3.3.4. Estudios de genotipo y susceptibilidad genética en la psoriasis	37
3.3.5. Polimorfismos genéticos y psoriasis	39
3.4. Farmacogenética y psoriasis. ¿Qué sabemos hasta ahora?	45
3.4.1. Tratamientos tópicos en la psoriasis	45
3.4.2. Tratamientos sistémicos en la psoriasis	47
3.4.3. Fármacos biológicos en la psoriasis	49
3.5. Genética del factor de necrosis tumoral $\alpha$ , IL12B e IL23R	51
3.6. Fármacos anti-TNF $\alpha$	52
<b>4. Objetivos generales del estudio</b>	<b>55</b>
<b>5. Estudio 1: Estudio comparativo de los SNPs de los genes promotores de TNF<math>\alpha</math>, IL12B, IL23R y HLA-Cw*0602 en pacientes con psoriasis y voluntarios sanos</b>	<b>56</b>
5.1. Objetivos específicos del estudio	56
5.2. Material y métodos	56
5.3. Resultados	66
5.4. Discusión	71

<b>6. Estudio 2: Estudio comparativo de los SNPs de los genes promotores de TNF<math>\alpha</math>, IL12B, IL23R y HLA-Cw*0602 y la respuesta a fármacos anti-TNF<math>\alpha</math> en pacientes con psoriasis</b> .....	<b>77</b>
6.1. Objetivos específicos del estudio.....	77
6.2. Material y métodos.....	77
6.3. Resultados.....	80
6.4. Discusión.....	126
<b>7. Conclusiones</b> .....	<b>130</b>
<b>8. Bibliografía</b> .....	<b>131</b>
<b>9. Anexos</b> .....	<b>155</b>

## 1. PRESENTACIÓN

Uno de los principales problemas a los que nos enfrentamos los médicos en la práctica clínica habitual, es la variabilidad en la respuesta a fármacos, tanto en la eficacia como en la tolerabilidad de los fármacos. Los avances en el conocimiento de la genética humana han permitido en los últimos años dar a conocer la relación que existe en ocasiones entre la dotación genética de un individuo y el desarrollo de determinados efectos adversos o la eficacia a un determinado tratamiento. El conocimiento de estas relaciones puede llevar en el futuro a realizar una medicina personalizada, de manera que se seleccione el tratamiento más eficaz para un paciente evitando aquellos que le pueden producir con mayor probabilidad un efecto adverso.

La molécula principal que porta la información sobre la dotación genética de un individuo es el ácido desoxirribonucleico (ADN), que se encuentra organizado dentro del núcleo celular en estructuras denominadas cromosomas. El ADN puede sufrir alteraciones en forma de mutaciones. Es importante diferenciar éstas de los polimorfismos genéticos, que se definen como la variación en la secuencia de nucleótidos del genoma que se da con una frecuencia significativa de, al menos, un 1% de la población. Los polimorfismos pueden afectar claramente al fenotipo, como el grupo sanguíneo, mientras que otros son silenciosos o contribuyen en menor medida. El proyecto HapMap, iniciado en el año 2002, tiene el objetivo de desarrollar una base de datos en la que se cataloguen las diferencias y similitudes genéticas de la población humana.

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica que tiene como principales órganos diana la piel y las articulaciones. Existen diferentes formas clínicas de psoriasis y probablemente, detrás de esta variabilidad en las formas clínicas hay una variabilidad genética como veremos más adelante. En la fisiopatología de la psoriasis parece indispensable la interacción de factores ambientales y genéticos que configuren un escenario que determine el desarrollo de la enfermedad con el desencadenamiento de la cascada inflamatoria. Aquí el factor de necrosis tumoral  $\alpha$ , así como otras moléculas como el interferon  $\gamma$ , las interleuquinas 1, 6, 10, 12 y 23 entre otras juegan un importante papel en el mantenimiento de la respuesta inmune.

En los últimos años la terapéutica de las enfermedades inflamatorias y tumorales ha sufrido un giro de 180 grados con la incorporación al arsenal de los anticuerpos

monoclonales dirigidos específicamente a moléculas implicadas en cada uno de los procesos patogénicos a tratar. En lo que se refiere a la psoriasis, en la última década la comercialización de fármacos biológicos bloqueantes del factor de necrosis tumoral  $\alpha$  ha revolucionado el tratamiento de esta patología al proporcionarnos fármacos más eficaces y seguros que los tratamientos clásicos en aquellos pacientes con psoriasis refractaria a los tratamientos convencionales. Sin embargo, no todos los pacientes responden con la misma eficacia a estos fármacos, ni con la misma rapidez, ni mantienen el mismo efecto durante un tiempo prolongado

Nuestro trabajo se compone de dos partes. En una primera parte analizamos los polimorfismos genéticos de un grupo de pacientes con psoriasis moderada y grave y un grupo de voluntarios sanos con el fin de determinar las diferencias genotípicas entre ambos. En una segunda parte estudiamos estos mismos polimorfismos en un grupo de pacientes con psoriasis moderada-grave que requirió de tratamiento biológico con algún fármaco bloqueante del factor de necrosis tumoral  $\alpha$  y analizamos la relación entre estos y la respuesta a estos fármacos. Este estudio nos ha permitido crear un banco de muestras de sangre de pacientes con psoriasis sobre las que, en la actualidad, trabajamos para avanzar en el estudio de decenas de polimorfismos genéticos.

El presente trabajo ha dado lugar a varias publicaciones y a la concesión de premios (Anexo 1).

## 2. RESUMEN

### Introducción:

En el último siglo la genética como ciencia ha tenido un crecimiento exponencial tras el descubrimiento de la molécula de ADN por Watson y Crick. La dotación genética de cada individuo aporta unos condicionantes que pueden resultar determinantes tanto en la presencia de una determinada enfermedad como en la respuesta o desarrollo de efectos adversos ante un determinado fármaco. Estudiar esta posible asociación entre genética-enfermedad-respuesta a fármacos puede resultar determinante en el futuro para nuestra práctica clínica habitual. Tras la secuenciación del genoma humano se ha visto que existen miles de variaciones interindividuales en nucleótidos de manera puntual que tienen lugar en más de un 1% de la población y que reciben el nombre de polimorfismos de un único nucleótido (*single nucleotide polymorphisms*, SNPs). Estos polimorfismos pueden determinar el fenotipo o la respuesta a los tratamientos

Basándonos en estas diferencias interindividuales nosotros basamos nuestro trabajo en el estudio de algunos polimorfismos de los genes del factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (*TNF $\alpha$* ), de la interleuquina 12B (*IL12B*) y la interleuquina 23R (*IL23R*). Los polimorfismos que estudiamos ya han sido analizados en el pasado en la psoriasis en poblaciones de origen diferentes de la nuestra o en otras patologías inflamatorias relacionadas con la psoriasis como la artritis reumatoide y la enfermedad inflamatoria intestinal. Además, estudiamos la influencia que puede tener la presencia del alelo *HLA-Cw6* hasta ahora el condicionante genético más relacionado con la psoriasis. Estas características genéticas las estudiamos en un primer trabajo en un grupo de pacientes con psoriasis y un grupo de voluntarios sanos, y analizamos las diferencias que existen en la distribución de los polimorfismos en ambos grupos que pueden contribuir al desarrollo de la enfermedad. En un segundo trabajo estudiamos la relación que puede existir entre estos condicionantes genéticos y la respuesta a fármacos anti-TNF $\alpha$ .

## Objetivos

### Objetivos principales:

- Estudiar la distribución de SNPs de los genes promotores del  $TNF\alpha$ ,  $IL12B$  e  $IL23R$ , así como la presencia del haplotipo HLA-Cw6, en pacientes con psoriasis moderada-grave y analizarla comparativamente con voluntarios sanos (Estudio 1. Susceptibilidad genética a la psoriasis)
- Estudiar si existe una relación entre la distribución de los polimorfismos anteriormente mencionados y determinados genotipos con la respuesta de la psoriasis a fármacos anti- $TNF\alpha$  a 12 y 24 semanas, y a 24 meses (Estudio 2. Respuesta terapéutica)

### Objetivos secundarios:

- Crear una genoteca de pacientes con psoriasis que nos permita avanzar en el estudio de los SNPs de otros genes

## Material y métodos:

### Estudio 1

Para realizar el primer estudio en el que se comparan los SNPs de un grupo de pacientes con psoriasis y un grupo de voluntarios sanos obtuvimos de cada uno de ellos una muestra de 3ml de sangre. A partir de ella secuenciamos cuatro SNPs de la región promotora del  $TNF\alpha$  (rs361525, rs1800629, rs1799724 y rs1799964) mediante la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) clásica empleando diferentes primers, dos SNPs de  $IL12B$  (rs6887695 y rs3212227) y dos SNPs de  $IL23R$  (rs7530511 y rs11209026) mediante PCR en tiempo real empleando para el marcado sondas específicas tipo TaqMan<sup>®</sup>, y la presencia del haplotipo HLA-Cw6 mediante hibridación reversa de INNO-LiPA. Las desviaciones de determinaron comparando las frecuencias esperadas y observadas usando el test exacto de Fisher. Las diferencias en las frecuencias alélicas, genotípicas y de haplotipo de los polimorfismos de los genes de  $TNF\alpha$ ,  $IL12B$ ,  $IL23R$  y  $HLA-C*0602$  se determinaron usando el test corregido de Chi cuadrado de Pearson. Los SNPs y haplotipos con  $p>0,1$  se incluyeron en un análisis de regresión logística.

## Estudio 2

Se trata de un estudio retrospectivo en el que estudiamos la efectividad del tratamiento de 109 pacientes con psoriasis moderada-grave tratados, por primera vez, con un fármaco anti-TNF $\alpha$ . Para analizar la efectividad determinamos los valores del *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI) y *Body Surface Area* (BSA) a 12 y 24 semanas y obtuvimos el PASI50, PASI75, PASI90, porcentaje de mejoría de PASI y porcentaje de mejoría de BSA. Asimismo estudiamos la posible relación entre los SNPs anteriormente mencionados y la efectividad a largo plazo, es decir, aquellos pacientes en los que tras 24 meses de tratamiento continuado con el mismo anti-TNF $\alpha$  este fármaco continuaba siendo efectivo.

Tanto para el estudio de efectividad a 12 y 24 semanas, como el de mantenimiento de la misma a 24 meses realizamos un primer análisis en el que tuvimos en cuenta únicamente el primer tratamiento realizado por cada uno de los 109 pacientes, como un segundo análisis de cada uno de los 3 fármacos por separado en el que se incluyeron todos los tratamientos anti-TNF $\alpha$  realizados por los 109 pacientes durante el período de estudio.

## Resultados:

### Estudio 1

En el estudio comparativo de los SNPs en pacientes con psoriasis y el grupo control confirmamos una asociación entre ser portador del alelo HLA-C\*0602 y padecer psoriasis, ya que encontramos una mayor proporción de sujetos portadores del alelo HLA-C\*0602 entre los pacientes con respecto a los voluntarios sanos. Además, los pacientes presentaban con mayor frecuencia un genotipo silvestre TNF $\alpha$ -238GG y TNF $\alpha$ -308GG que los voluntarios sanos. El genotipo TNF-857CT/TT (mutante) también era más frecuente en pacientes con psoriasis. Las diferencias observadas en el estudio de TNF $\alpha$ -1031, SNPs de *IL12B* e *IL23R* no resultaron ser estadísticamente significativas. El análisis de regresión logística multivariable confirmó una diferencia en la distribución por genotipos (silvestre vs mutante) entre pacientes con psoriasis y controles en TNF $\alpha$ -238, TNF $\alpha$ -857 y HLA-C\*0602, mostrando que el haplotipo HLA-C\*0602 es el factor genético más importante que predispone a padecer psoriasis. Además TNF $\alpha$ -857 mostró diferencias entre pacientes con psoriasis sin artritis y aquellos con artritis psoriásica (el genotipo mutante fue más frecuente en psoriasis con afectación articular).

## Estudio 2

En cuanto a los resultados del segundo estudio observamos que aquellos pacientes con genotipo TNF $\alpha$ -1031TT (silvestre) presentaron mayor respuesta tras 12 semanas de tratamiento con anti-TNF $\alpha$  que aquellos con genotipo TNF $\alpha$ -1031TC/CC. Cuando estudiamos únicamente a pacientes tratados con infliximab estos datos se confirmaban. En el resto de SNPs estudiados no encontramos diferencias a 12 semanas. No obstante, cuando realizamos el análisis con cada uno de los 3 fármacos por separado observamos que a 12 semanas, los pacientes tratados con infliximab que tenían un genotipo TNF $\alpha$ -238GG respondían mejor que los que tenían un genotipo GA/AA. También respondían mejor a 12 semanas con este fármaco los pacientes con genotipo TNF $\alpha$ -857CT/TT (mutante). Los pacientes tratados con adalimumab y que tenían un genotipo rs11209026GG presentaban mayor respuesta a 12 semanas. Los pacientes tratados con etanercept que presentaban un genotipo rs7530511CC también presentaban una mayor respuesta a 12 semanas.

Tras 24 semanas de tratamiento observamos, al igual que a 12 semanas, que aquellos pacientes con genotipo TNF $\alpha$ -1031TT respondieron mejor que aquellos con genotipo TC/CC. Estos resultados los encontramos igualmente en pacientes tratados con infliximab y etanercept. Además, los pacientes con genotipo TNF $\alpha$ -238GG (silvestre) y TNF $\alpha$ -857CT/TT (mutante) también respondieron mejor que aquellos con genotipo TNF $\alpha$ -238AG/AA y TNF $\alpha$ -857CC. Estos hallazgos se corroboraron al hacer el análisis individualizado por fármacos con infliximab y etanercept. Además aquellos pacientes con genotipo rs11209026GG también presentaron mejor respuesta (corroborado en el análisis individualizado con infliximab). Además los pacientes tratados con infliximab que tenían un genotipo rs3212227TT respondieron mejor que aquellos con el genotipo TC/CC. Del mismo modo los pacientes que presentaban el haplotipo \*0602 del HLA-Cw6 respondían mejor a fármacos anti-TNF $\alpha$  que aquellos que no. Estos datos los encontramos también al hacer el análisis individualizado por fármacos con etanercept.

En cuanto a la eficacia a largo plazo, aunque no encontramos diferencias en la distribución de los polimorfismos al estudiar los tratamientos naïve con anti-TNF $\alpha$ , al hacer el análisis individualizado por fármacos observamos que los pacientes con genotipo TNF $\alpha$ -1031GG tratados con adalimumab mantenían la respuesta más allá de los 24



meses con mayor frecuencia que aquellos con genotipo GA. Además los pacientes que fueron tratados con etanercept y tenían un genotipo rs11209026GG también mantuvieron un buena respuesta más tiempo que aquellos con genotipo GA.

### Conclusiones:

1. Los pacientes con psoriasis moderada-grave presentan con mayor frecuencia el **genotipo silvestre TNF $\alpha$ -238GG, genotipo silvestre TNF $\alpha$ -308GG, genotipo mutante TNF $\alpha$ -857CT/TT y haplotipo HLA-C\*0602** con respecto a los voluntarios sanos, sugiriendo que pueda tratarse de marcadores de susceptibilidad genética.
2. La presencia del genotipo **TNF $\alpha$ -857CT/TT** predispone a padecer artritis psoriásica entre los pacientes con psoriasis moderada-grave.
3. Los pacientes tratados con anti-TNF $\alpha$  con **genotipo TNF $\alpha$ -1031TT** responden mejor tanto a 12 como a 24 semanas. Los pacientes tratados con infliximab y este genotipo también responden mejor a 12 y 24 semanas. Los pacientes tratados con adalimumab y que presenta un genotipo TNF $\alpha$ -1031TT mantienen una mejor respuesta a largo plazo que aquellos con genotipo TC/CC.
4. Los pacientes con **genotipo TNF-238GG** tratados con anti-TNF $\alpha$  presentan mejor respuesta a 24 semanas. Los pacientes tratados con infliximab que presentan este genotipo responde también mejor a 12 y 24 semanas. Los pacientes tratados con etanercept y genotipo GG en TNF $\alpha$ -238 responden mejor a 24 semanas.
5. Los pacientes con **genotipo mutante TNF $\alpha$ -857CC** responden mejor a 24 semanas. También lo hacen aquellos pacientes tratados con infliximab y este genotipo a las 24 semanas.
6. Los pacientes tratados con anti-TNF $\alpha$  con **genotipo rs11209026GG** también presentaron mejor respuesta. Estos hallazgos se confirmaron en el análisis individualizado con infliximab. Este genotipo es además predictor de mantenimiento de eficacia a largo plazo en pacientes tratados con etanercept.
7. Los pacientes que presentaban el **haplotipo HLA-C\*0602** respondieron mejor a los agentes anti-TNF $\alpha$ , y en concreto a infliximab y etanercept.

8. Se crea una **genoteca** de pacientes con psoriasis moderada-grave para poder llevar a cabo futuros estudios.

### 3. INTRODUCCIÓN

Uno de los principales problemas a los que nos enfrentamos en la práctica clínica habitual, no sólo los dermatólogos, sino todos los especialistas en la salud, es la diferencia interindividual en la respuesta a fármacos. Esta variabilidad en la respuesta se debe tanto a factores genéticos como a factores ambientales, que determinan la diferente expresividad genética. Además, las características genéticas y no genéticas, no sólo influirán, al menos en parte, en la respuesta a fármacos, sino que también lo pueden hacer en el desarrollo o no de efectos adversos indeseables.

La necesidad de optimizar el tratamiento al máximo y poder predecir, a priori, qué pacientes van a responder mejor a un determinado tratamiento o quienes pueden desarrollar un efecto adverso durante el mismo ha llevado en los últimos años al estudio exhaustivo del genoma humano. Así se han identificado cientos de variaciones nucleotídicas en el genoma al comparar diferentes individuos, y estas variaciones pueden ser responsables, al menos en parte, del grado de respuesta de un determinado paciente a un fármaco.

Estudios similares se han llevado a cabo en el campo de la psoriasis, llegándose a asociar algunas de estas variaciones genéticas con la susceptibilidad a padecer psoriasis. No obstante, la posible asociación entre estas variaciones nucleotídicas con la respuesta a fármacos, aunque estudiada en otras patologías inflamatorias como la artritis reumatoide, apenas ha sido investigada en la psoriasis.

#### 3.1 GENOMA Y GENOTIPO

##### 3.1.1. Conceptos generales:

El término genoma hace referencia al conjunto de genes de un organismo o de una especie, que incluye la totalidad del material genético hereditario, tanto nuclear como extranuclear, codificante y no codificante [1].

La publicación en 1953 de la estructura del ADN por Watson y Crick [2], además de un hito en el conocimiento científico marcó el inicio de una serie de descubrimientos en el campo de la biología y la medicina que han llevado a conocer las causas etiológicas de

enfermedades de base genética, así como avances en la terapéutica de dichas enfermedades. Este proceso de conocimiento, llevado a cabo en laboratorios de Biología Molecular y Celular, sufrió una aceleración geométrica con el Proyecto Genoma Humano [3]. Este proyecto, realizado por un consorcio internacional liderado por Estados Unidos y con participación de otros países como Gran Bretaña, Japón, Alemania, Francia y China, fue iniciado en 1990 y se prolongó durante 13 años. Este proyecto se marcó como objetivos [4]:

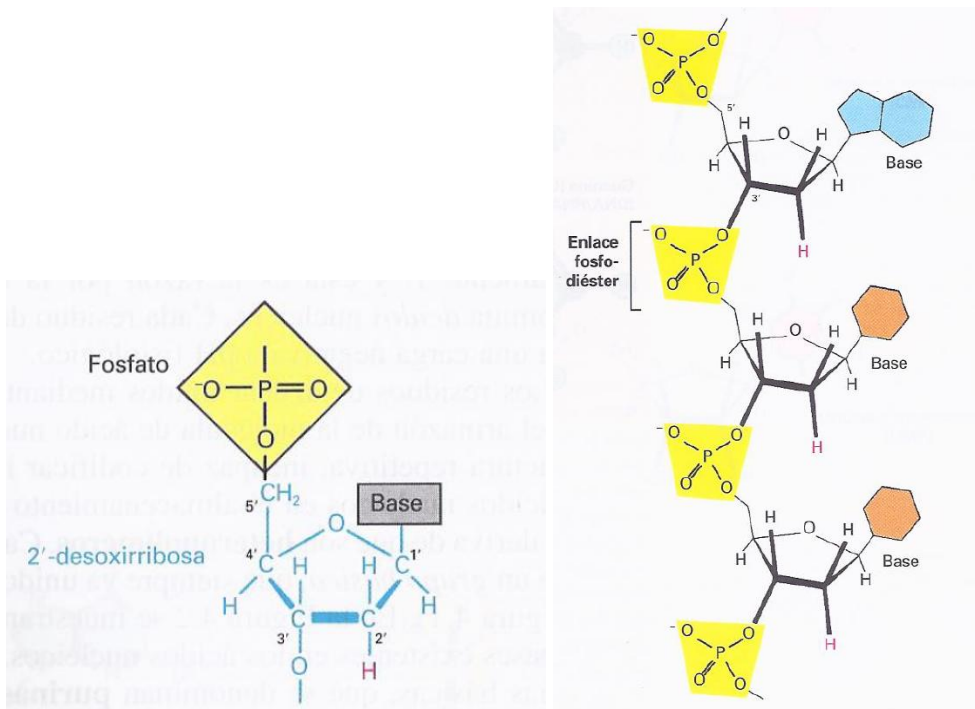
1. Identificar los genes del genoma humano
2. Determinar las secuencias de los 3 billones de pares de bases del ADN humano
3. Almacenar esta información en bases de datos

El 14 de abril de 2003 se anunció por parte del *International Genome Project* que se había alcanzado la secuenciación completa del genoma humano, y en octubre del 2004 se presentaron en 99% de los datos [5]. Este estudio ha permitido descubrir que el número total de genes en el ser humano está alrededor de 30000-35000, muy por debajo de los 100000 que se habían estimado. Este reducido número es sin embargo más aparente que real, ya que muchos genes se expresan de forma diferente, por lo que cada unidad transcripcional daría lugar a 4 ó 5 formas distintas, por lo que habría que hablar de 100000-150000 genes. Además se ha visto que el genoma es muy similar entre los diferentes animales, y que existen largas secuencias de ADN sin función.

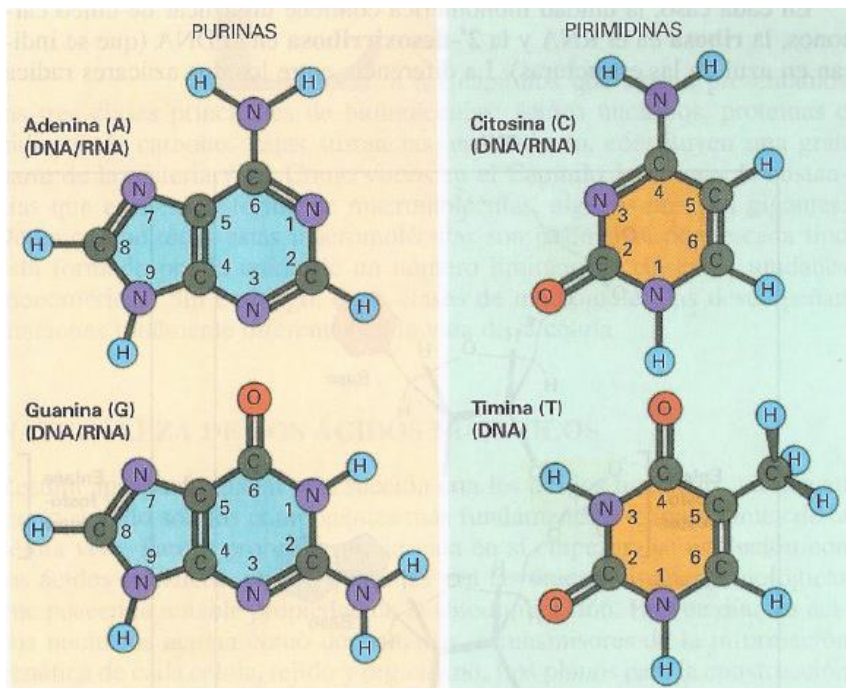
### **3.1.2. Mutaciones cromosómicas y mutaciones puntuales. Polimorfismos de un solo nucleótido**

Para entender el concepto de mutación es preciso conocer con exactitud la estructura del ADN.

El ADN (ácido desoxirribonucleico), es la molécula que contiene información genética. Es un polímero formado por desoxirribonucleótidos, cuya estructura está formada por una base nitrogenada (adenina, guanina, citosina o timina), que contiene la información genética, un azúcar (2-desoxi-D-ribosa) y un grupo fosfato que tienen una función estructural (Fig. 1 y 2) [6].



**Figura 1. Unidad de repetición y estructura química del ácido desoxirribonucleótido (ADN).** Cada uno de los nucleótidos está formado por un grupo fosfato, un azúcar desoxirribosa y una base nitrogenada [6].



**Figura 2. Bases púricas y pirimidínicas que se encuentran en el ADN.** Guanina, citosina y adenina se encuentran en ambos ácidos mientras que timina sólo se encuentra en el ADN. Por el contrario en el ARN podemos encontrar uracilo, inexistente en el ADN [6].

La estructura del ADN es la de una doble hélice formada por dos hebras que tienen orientaciones opuestas (3'-5' y 5'-3') y en las que las bases nitrogenadas se encuentran en el interior y se mantienen unidas por puentes de hidrógeno que se establecen entre ellas, mientras que el azúcar y el grupo fosfato se encuentran en el exterior. Las bases se aparean específicamente, siempre adenina (A) con timina (T), y guanina (G) con citosina (C), siendo las hebras complementarias de acuerdo con esta especificidad de bases (A-T y C-G) [6].

El ADN nuclear se organiza en estructuras denominadas cromosomas, constituidas por ADN y proteínas. En la especie humana, las células somáticas presentan 23 pares de cromosomas (son diploides, 2n), mientras que las células germinales presentan sólo 23 cromosomas (son haploides, n). Los cromosomas sólo son visibles durante la mitosis y la meiosis.

Denominamos mutación a la alteración en la información genética que puede afectar al fenotipo de un individuo, y por lo tanto, inducir un cambio en uno o varios caracteres [7]. Según dónde tengan lugar los cambios, las mutaciones se pueden clasificar en:

**Mutaciones cromosómicas** si afectan a un cromosoma entero. Las clasificaremos en:

Mutaciones numéricas, cuando afectan a un cromosoma completo. A su vez las clasificaremos en:

- Haploidias y poliploidias afectan al juego completo de cromosomas y en la especie humana son incompatibles con la vida. En las haploidías las células somáticas presentarían sólo un juego de cromosomas (son haploides, al igual que las células germinales, n), mientras que en las poliploidias las células somáticas presentarían más de 2 juegos de cromosomas (>2n)
- Aneuploidias afectan a uno o más cromosomas, pero no al juego completo: monosomía (uno de los cromosomas no tiene pareja), trisomía (existen 3 copias de un mismo cromosoma), nulisomía (falta una pareja de cromosomas)

Mutaciones estructurales, si afectan a una parte del cromosoma. Según el tipo de alteración estructural que se produzca, las denominaremos:

-Inversión: un fragmento de ADN se coloca en posición invertida respecto a su posición normal



-Delección: pérdida, durante el proceso de replicación del ADN, de un segmento del material genético de un cromosoma



-Translocación: transferencia de un segmento genómico que se escinde de su lugar de origen para situarse en otra posición, ya sea en el mismo cromosoma o en otro

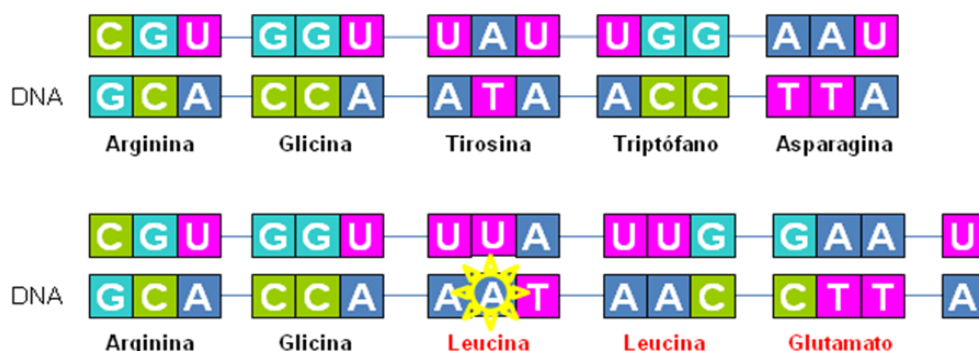


-Duplicación: presencia de una copia extra de material cromosómico



**Mutaciones puntuales** si afectan a uno o varios nucleótidos. Las mutaciones puntuales pueden tener diferentes repercusiones:

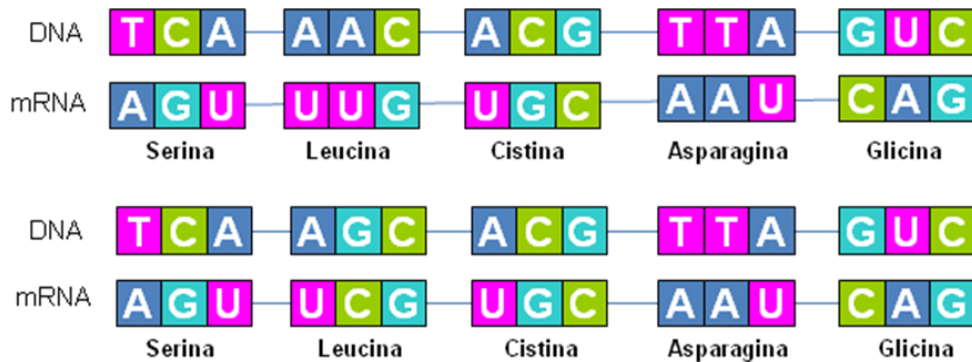
-La pérdida o adición de un nucleótido dará lugar a un cambio en el marco de lectura.



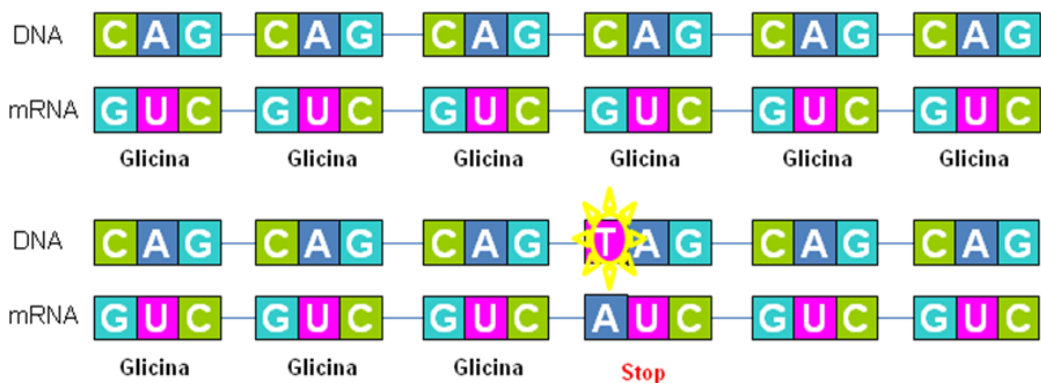


La sustitución de un nucleótido por otro puede dar lugar a:

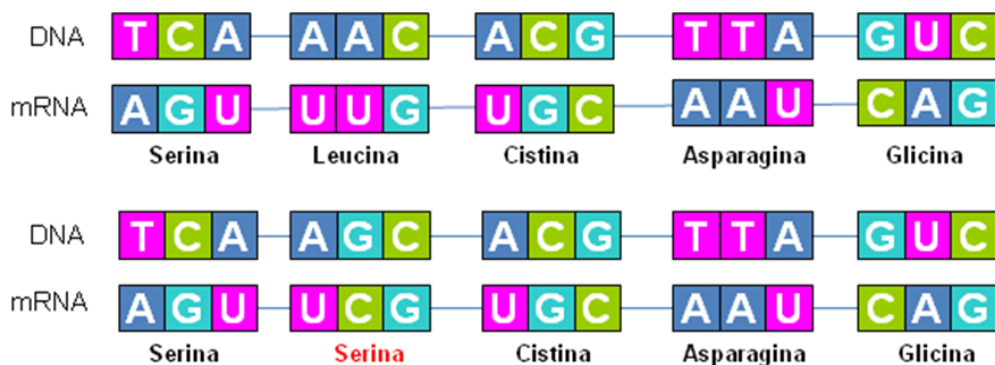
- Mutación silenciosa, en la que el nuevo codón codifica para el mismo aminoácido



- Mutación sin sentido, en la que el nuevo triplete no se corresponde con ningún aminoácido y da lugar a una proteína truncada



- Mutación de sentido equivocado, en la que el nuevo codón codifica para un aminoácido diferente que dota a la nueva proteína características diferentes de la salvaje





Hay que diferenciar las mutaciones de los polimorfismos genéticos. Estos se definen como la variación en la secuencia de nucleótidos del genoma. Se da con una frecuencia significativa de, al menos, un 1% de la población. Las variaciones pueden ser cambios complejos, que afecten al número de copias de una determinada secuencia de un locus, o cambios puntuales en un único nucleótido, denominados polimorfismos de un único nucleótido (*Single Nucleotid Polymorphisms*, SNPs).

Los polimorfismos pueden afectar claramente al fenotipo, como el grupo sanguíneo, mientras que otros, probablemente la mayoría, son silenciosos o contribuyen en menor medida al fenotipo. El proyecto HapMap, iniciado en el año 2002, tiene el objetivo de desarrollar una base de datos en la que se cataloguen las diferencias y similitudes genéticas de la población humana.

## 3.2 FARMACOGENÉTICA

### 3.2.1. Genética y respuesta terapéutica

Uno de los principales problemas a los que nos enfrentamos en la práctica clínica habitual es la variabilidad individual que existe en la respuesta a fármacos. Ante el mismo fármaco no todos los pacientes responden igual, y estas diferencias son mayores entre individuos con diferente carga genética que en la misma persona en diferentes momentos de la vida o entre gemelos monocigóticos [8]. Por experiencia sabemos que los fármacos resultan eficaces en la mayoría de los pacientes, pero hay una minoría con fracaso terapéutico. Del mismo modo, no todos los pacientes desarrollan efectos adversos ante la administración de un mismo fármaco.

Conocer los factores que determinan estos hechos nos permitiría evitar el tratamiento de pacientes que no van a responder a un fármaco o que con mayor probabilidad van a desarrollar un efecto adverso (Fig. 3).

Entre los factores que determinan la respuesta terapéutica podríamos clasificarlos en:

- Factores genéticos:

El hecho de que los efectos adversos en relación a fármacos eran más frecuentes entre individuos de la misma familia determinó la asociación de los patrones genéticos

con la respuesta a fármacos [9,10]. A día de hoy se sabe que la genética participa en un 20-95% de la disponibilidad a un fármaco y sus efectos [11].

- Factores no genéticos:

Hay factores no genéticos muy variados que tienen la capacidad de hacer que la eficacia de un fármaco varíe en diferentes momentos de la vida del mismo individuo. A diferencia de la genética, que es invariable, estos factores serían variables, y es la combinación de ambos, factores genéticos y no genéticos, lo que determinaría la respuesta definitiva a un fármaco. Algunos de estos factores podrían además determinar o modificar la manera en la que se expresan los genes, dando lugar a lo que hoy se conoce como epigenética.



**Figura 3. Esquema de los factores que determinan la respuesta a fármacos.** Modificado de Banda Gurrola [12]. Los factores no genéticos, al contrario que los genéticos, son variables a lo largo de la vida de un individuo.

### 3.2.2 Qué es la farmacogenética

La farmacogenética es el estudio de la respuesta farmacológica del individuo según el genotipo, es decir, el estudio del papel que juega la genética en la respuesta farmacológica, tanto en lo que se refiere a eficacia en la respuesta como a efectos

adversos [13,14]. El término farmacogenómica haría relación a la aplicación de las técnicas genéticas para el descubrimiento de nuevos fármacos y caracterización de fármacos actuales [15] y, a pesar de tratarse de un concepto diferente, muchos autores lo emplean de manera intercambiable.

La respuesta a fármacos estaría condicionada, al menos en parte, por la expresión variable de estos genes y los polimorfismos, y no tanto por la dotación genética.

El concepto farmacogenética hace relación tanto a genes implicados en el metabolismo de los fármacos como aquellos implicados en la farmacocinética o farmacodinámica de los mismos.

### **3.2.3. Historia de la farmacogenética**

Fue Pitágoras quien primero dejó constancia escrita de una observación relacionada con la farmacogenética, en el año 510 a.C. Él observó que algunos individuos, al ingerir habas, desarrollaban un cuadro que podía resultar fatal. Fue siglos más tarde cuando se relacionó esta reacción con una anemia hemolítica por un déficit de la enzima glucosa 6-fosfato deshidrogenasa (G6PDH) [16].

El primer estudio de farmacogenética moderna fue realizado por Snyder, que publicó en 1930 la incapacidad para saborear de la fenilcetonuria, que presentaba una herencia autosómica recesiva. En los años 50 se produjo el mayor avance en el campo de la farmacogenética, cuando algunos autores consideraron que las variaciones interindividuales en los efectos adversos a medicamentos se podían deber a diferencias individuales predispuestas genéticamente. Motulsky fue el primero en relacionar las variaciones interindividuales en el metabolismo de los fármacos con la genética [17]. El término “farmacogenética” fue acuñado por primera vez por Friedrich Vogel en 1959, y en 1962 Kalow escribió la primera monografía sobre el tema [14]. En los años 70 el campo de la farmacogenética experimentó un impulso con hechos como la descripción por parte de Robert Smith de la deficiencia en el metabolismo de la debrisoquina, que lleva al desarrollo de una hipotensión ortostática secundaria a la ingestión del fármaco, sabiéndose hoy que se debe a una deficiencia de la enzima citocromo P450 2D6 [18]. O la demostración por parte de Vesell de que las vidas medias plasmáticas de muchos fármacos eran menos variables entre gemelos monocigóticos que entre parejas de

gemelos dicigóticos [8]. En los años siguientes se ha ido teniendo constancia de efectos adversos indeseables, ausencia de efectividad o efectos exagerados de fármacos como respuesta a patrones hereditarios.

Aunque la farmacogenética es una especialidad joven, a mediados de los años 90 del pasado siglo sufrió un crecimiento en progresión geométrica y, en la actualidad, el número de entradas que obtenemos al introducir en PubMed los términos *pharmacogenetics* y *clinical pharmacogenomics* sobrepasan el millar (Fig. 4).

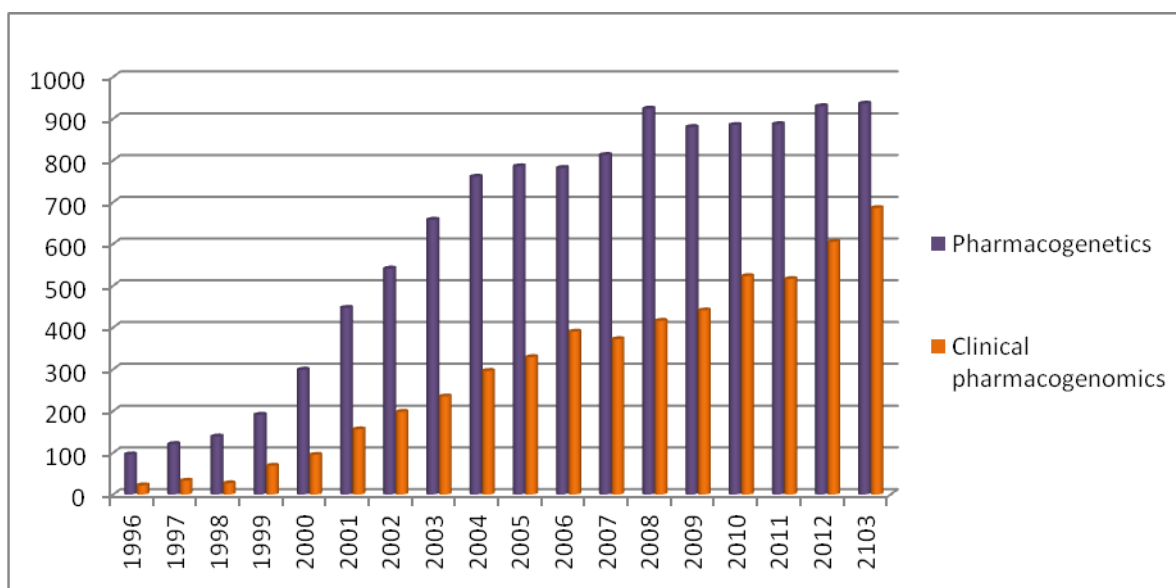


Figura 4. Número de entradas al término “pharmacogenetics” y “clinical pharmacogenomics” desde 1996 hasta 2013 mediante PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=pharmacogenetics> y <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=clinical%20pharmacogenomics>, julio 2014).

### 3.2.4. Áreas de estudio de la farmacogenética:

Cuando una droga se administra, cualquiera que sea la vía de administración, se absorbe y distribuye hasta su lugar de acción, siendo posteriormente metabolizada y excretada. Los polimorfismos localizados en aquellos genes que codifican las estructuras de las proteínas que intervienen en este proceso van a ser el objeto principal de estudio de la farmacogenética.

Los responsables de las variaciones en la respuesta a fármacos serían las variaciones genéticas de las secuencias que codifican los siguientes genes:

a) Genes que codifican enzimas que metabolizan los fármacos:

El proceso del metabolismo de fármacos implica la transformación de éstos en formas más hidrosolubles que las hacen más fácilmente excretables [19]. Cualquier variación genética de las proteínas implicadas en cualquiera de los procesos metabólicos a los que se somete el fármaco previamente a su excreción puede dar lugar a la acumulación de ese fármaco y la consiguiente toxicidad. Tal sería el caso de la TPMT (tiopurina-metil-transferasa), enzima polimórfica de fase II que cataboliza las medicaciones tiopurínicas (azatioprina, mercaptopurina y tioguanina) por S-metilación; así, según el polimorfismo genético, pueden existir dos alelos no funcionantes que darían lugar a una toxicidad hematopoyética dependiente de dosis, de manera que aquellos pacientes con ambos alelos no funcionantes deben ser tratados con sólo un 5-10% de la dosis habitual, mientras que aquellos que únicamente tienen un alelo no funcionante es suficiente con una reducción de dosis modesta [20].

Determinados polimorfismos de la CYP2C9 darían lugar a efectos incrementados de fármacos por deficiencia de actividad enzimática, como los antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos [21] y fluoxetina [22], mientras que otros polimorfismos darían lugar a una acción incrementada de la warfarina, con mayor riesgo de sangrado [23].

b) Genes que codifican proteínas transportadoras de fármacos:

Existen diferentes familias de proteínas que participan en la absorción, distribución (que se acumulen más o menos en el tejido subcutáneo, atraviesen o no la barrera hematoencefálica) y excreción de los fármacos o sus metabolitos.

c) Genes que codifican receptores de fármacos:

Las variaciones genéticas pueden influir en la estructura terciaria de la proteína que funciona como receptor y, como consecuencia, en la sensibilidad del receptor al fármaco, condicionando la respuesta clínica [24]. Así, pacientes homocigotos para el nucleótido glicina en el codón 16 del gen ADRB2, receptor  $\beta$ 2, tras una dosis oral de salbuterol, presentan un mayor volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1) que aquellos que en este mismo codón presentan arginina [25]. Además estos últimos presentan desensibilización durante una inyección continua

de isoproterenol, siendo la venodilatación progresivamente menor durante la infusión [26].

- d) Genes que codifican proteínas con un efecto indirecto sobre la respuesta al fármaco:

Dado que en ocasiones en el organismo los efectos de una molécula sobre un receptor no son aislados e independientes, sino parte de una cascada donde juegan un papel cientos de moléculas, una variación genética puede tener efecto sobre la molécula que no sea diana directa de un fármaco ni esté implicada en la farmacocinética o farmacodinámica del mismo, pero tenga efecto indirecto sobre su acción. De este modo, determinadas variantes alélicas en los genes que codifican los transportadores celulares del sodio o el potasio (KCNE2) pueden tener una morbilidad o mortalidad elevada como consecuencia de una prolongación del intervalo QT inducido por fármacos como el trimetoprim-sulfametoxazol [27,28].

Es probable que prácticamente todos los genes que codifican alguna proteína implicada en el metabolismo de los fármacos estén sujetos a polimorfismos genéticos [29,30]. Estos polimorfismos podrían dar lugar a una pérdida de la función de la proteína completa o casi completa, o dar lugar a alteraciones más sutiles que provoquen cambios en la expresión, regulación, estabilidad o actividad catalítica de una proteína. Se ha estimado que los polimorfismos de genes que codifican proteínas implicadas en la farmacocinética de un fármaco (enzimas metabolizadoras de drogas y transportadores) y farmacodinámica (dianas terapéuticas) suponen el 15-30% de la variación interindividual en la respuesta a un fármaco [31], aunque en algunos fármacos este porcentaje puede alcanzar el 95% (como es el caso de la codeína, metoprolol y nortriptilina, metabolizadas por la citocromo P-450 [CYP] 2D6) [13]. La frecuencia de SNPs en los genes que codifican enzimas metabolizadoras de proteínas parece ser mayor de los 1/1900 nucleótidos descritos en el genoma humano [32], y parece que esto se debe a que estas enzimas no son imprescindibles desde un punto de vista evolutivo. No obstante, la estructura proteica determinada por el haplotipo es mejor predictor de respuesta que cada uno de los SNPs por separado, por lo que sería ideal diseñar un método de estudio molecular para determinar la estructura haplotípica en cada paciente.

### 3.2.5. Objetivos de la farmacogenética

El objetivo principal de la farmacogenética es optimizar el tratamiento del paciente, eligiendo de manera individualizada una terapia eficiente y segura. Así, la farmacogenética cambiaría la manera habitual de prescribir, evitando el método actual de ensayo y error.

La farmacogenética nos permitiría:

- Elegir el fármaco correcto a la dosis correcta en un determinado paciente y así, evitar retrasar la terapia óptima para un paciente
- Evitar la administración de un fármaco que con más probabilidad le va a producir un efecto adverso al paciente
- Evitar gastos innecesarios empleando terapias costosas en pacientes que no van a responder bien.

## 3.3 GENÉTICA Y PSORIASIS

### 3.3.1. Psoriasis. Introducción

La psoriasis es una enfermedad crónica inflamatoria que afecta en torno al 2% de la población. La forma clínica más frecuente es la psoriasis vulgar o en placas, que representa el 85-90% de todas las formas clínicas [33]. Clínicamente se caracteriza por la formación de placas eritematosas y bien delimitadas que presentan una descamación grisácea y que típicamente afectan a cara extensora de extremidades superiores e inferiores (codos, rodillas), glúteos, tronco y cuero cabelludo [34]. A mediados de los 80 Henseler y Christopher describieron dos formas clínicas según la edad de inicio de la enfermedad. Los casos de psoriasis de inicio antes de los 40 años se definieron como psoriasis tipo 1, mientras aquellos con debut más tarde de los 40 años se clasificaron como psoriasis tipo 2 [35].

La clínica cutánea es consecuencia de una infiltración de la dermis por células T y la producción de citoquinas proinflamatorias por parte de las células del sistema inmune (macrófagos, células dendríticas), células endoteliales y linfocitos T. Este estado inflamatorio da lugar a una epidermis hiperproliferativa con maduración de queratinocitos



prematura y queratinización incompleta con presencia de núcleos en el estrato córneo (paraqueratosis). El índice mitótico de la epidermis en estos pacientes está incrementado respecto al de los pacientes sanos, dando lugar al engrosamiento de la epidermis (acantosis) y al alargamiento de las crestas papilares (papilomatosis) [34]. Se produce por lo tanto una proliferación epidérmica marcada y un trastorno de la diferenciación con activación inmune de los queratinocitos, desencadenado por alteraciones inflamatorias e inmunológicas en las que participa tanto el sistema inmune innato como adaptativo [36-38].

La morbilidad de esta enfermedad es importante, ya que además de asociarse a afectación articular se ha asociado con otras enfermedades sistémicas como el síndrome metabólico (diabetes y enfermedad cardiovascular) y enfermedad inflamatoria intestinal [39]. Los pacientes con psoriasis presentan una disminución de su calidad de vida y, algunos de ellos, afectación de las relaciones personales y laborales en relación a esta patología [40,41]

### **3.3.2. Inmunopatogenia de la psoriasis**

La psoriasis es una enfermedad multifactorial, con diversas causas entre las que se incluyen factores genéticos, inmunológicos y ambientales [34].

Entre los factores ambientales se incluirían los traumatismos de la piel (fenómeno de Koebner, las lesiones de psoriasis se pueden reproducir allí donde se produce un daño cutáneo), determinados fármacos que pueden producir reacciones psoriasiformes (sorafenib, anti-TNF $\alpha$ , estimuladores de colonias granulocíticas, litio), infecciones (desencadenamiento de brote de psoriasis tras infección amigdalara por estreptococos del grupo A), así como el estrés o el consumo de tabaco.

El posible papel etiopatogénico de las células del sistema inmune en la psoriasis fue propuesto en algunos estudios en la década de 1970 tras observarse en estos pacientes numerosas células del sistema inmune [42]. Toda la evidencia científica que hay desde entonces apoya el papel del sistema inmune en la etiopatogenia de esta enfermedad:

- Incremento del número de células del sistema inmune, principalmente linfocitos T y células dendríticas, en lesiones de psoriasis [43,44]
- Aparición de células T clonales en las lesiones con el paso del tiempo [45]

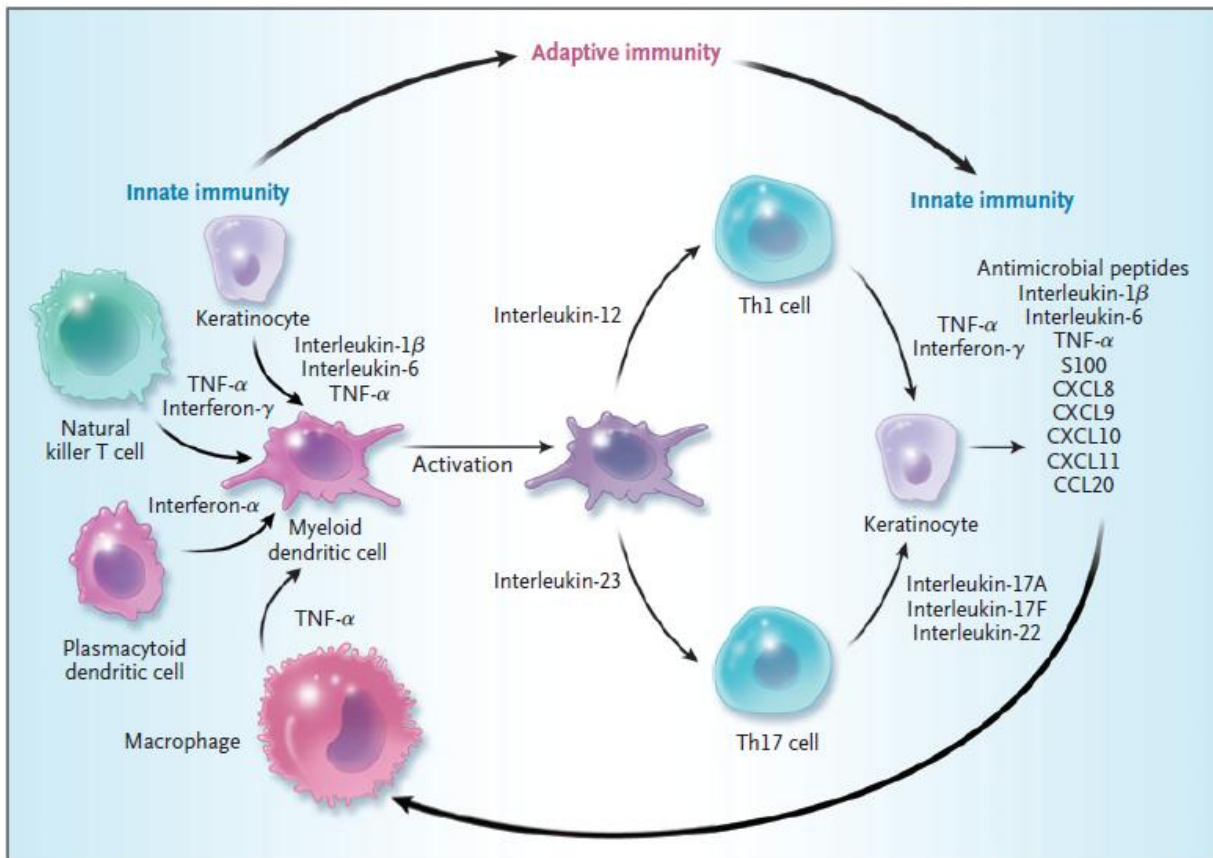


- Papel funcional de las células T y las citoquinas inflamatorias en modelos humanos de psoriasis [46]
- Actividad terapéutica de los fármacos que tienen como diana el sistema inmune [47,48]
- El hecho de que se ha observado que los pacientes con psoriasis a los que se les realiza un trasplante de médula ósea se pueden curar y la psoriasis se puede reproducir en personas receptoras de una médula de un paciente con psoriasis [49,50]
- Hay una relación inmune entre los principales genes hallados en estudios de asociación genómica y ARN mensajero [51]

Inmunológicamente la psoriasis ha sido considerada una enfermedad inflamatoria con predominio de la respuesta Th1, con una producción importante de IFN $\gamma$ . El papel de estas células se sugirió hace más de 25 años cuando se observó la eficacia de la ciclosporina en esta enfermedad [52] corroborándose posteriormente los resultados terapéuticos de los inmunomoduladores selectivos de los linfocitos T [53,54]. Sin embargo en los últimos años se ha demostrado la importancia de una subpoblación de linfocitos T con respuesta Th17, que determinan la producción de IL17 [55].

El sistema inmune innato proporciona una respuesta inmune temprana contra el daño a través del reconocimiento del antígeno por efectores preformados, y no específicos (Fig. 5). Existen evidencias de una alteración en la regulación del sistema inmune adaptativo en la psoriasis [57]. Las observaciones clínicas apuntan a un papel importante de la citoquina innata interferon- $\alpha$  (INF $\alpha$ ) como inductora de psoriasis [58]. Las principales células productoras de esta molécula, las células dendríticas plasmocitoides, están incrementadas y activadas en las lesiones de psoriasis en estadios más iniciales. Además se ha observado un incremento de estas células en modelos animales de psoriasis [59]. El péptido antimicrobiano LL-37 catelicidina juega un papel importante en la activación de estas células, que no sólo van a inducir la inmunidad de los linfocitos T sino que participan en fenómenos de tolerancia [60]. Los queratinocitos en la psoriasis producen estos péptidos antimicrobianos, incluyendo el LL-37,  $\beta$ -defensinas y S100A7 (psoriasina), que tienen una acción quimiotáctica [38]. A su vez los queratinocitos también tienen un papel accesorio ya que estimulan la producción de citoquinas derivadas de células

dendríticas y células T que producirán a su vez citoquinas proinflamatorias (IL1, IL6, TNF $\alpha$ ) y quemoquinas (CXCL8, CXCL10, CCL20). Existe por lo tanto una interrelación entre los queratinocitos y las células del sistema inmune, de manera que las señales producidas por las células del sistema inmune pueden activar a los queratinocitos y estos, a su vez, activar a las anteriores.



**Figura 5. Células diana y mediadores en el equilibrio entre inmunidad innata y adaptativa.** Las células del sistema inmune innato producen citoquinas efectoras (TNF $\alpha$ , IFN $\alpha$ , IFN $\gamma$  e IL6), que a su vez activan células dendríticas mieloides. Las células dendríticas presentan antígenos y secretan mediadores como la IL12 y la IL23, que dan lugar a la diferenciación de las células T en T helper 1 y T helper 17 (Th1, Th17). Estas células T secretan a su vez mediadores (IL17A, IL17F e IL22) que activan los queratinocitos e inducen la producción de péptidos antimicrobianos (por ej, LL-37 catelicidina y  $\beta$ -defensinas), citoquinas proinflamatorias (TNF $\alpha$ , IL1 $\beta$  e IL6), quemoquinas (CXCL8, CXCL11 y CCL20) y proteína S100. Estos mediadores proinflamatorios producen a su vez una respuesta proinflamatoria cíclica que perpetúa el infiltrado inflamatorio. Extraído de [34].

Así, el desarrollo de la psoriasis, desde el inicio al mantenimiento de la respuesta inmune que da lugar a la enfermedad, seguiría el siguiente esquema a la luz de todo lo publicado [34] (Fig. 6):

Tendría lugar una interacción entre factores ambientales y factores genéticos que determinan el escenario para que se inicie la enfermedad. Así, un factor desencadenante como puede ser un daño cutáneo, una infección bacteriana o un determinado fármaco inducen el inicio de una cascada de eventos que concluyen en la formación de complejos ADN/LL-37, la activación de células dendríticas plasmocitoides y la producción de IFN $\alpha$ . Esta molécula daría lugar a la migración de las células dendríticas mieloides activadas a ganglios linfáticos regionales e induciría la diferenciación de linfocitos T naïve en células efectoras tipo linfocitos T helper 17 (Th 17) o linfocitos T citotóxico 17 (Tc 17), y linfocitos T helper 1 (Th 1) o linfocitos T citotóxicos 1 (Tc 1). Las células efectoras recirculan por el torrente sanguíneo y migran a la piel atraídas por interacciones ligando-receptor entre las integrinas y las selectinas. Las células inmunes que expresan receptores de quemoquinas CCR6, CCR4 y CXCR3 migran a la piel siguiendo gradientes de quemoquinas. El proceso que tiene lugar para el mantenimiento de la respuesta es la presentación de autoantígenos a las células T y la liberación de IL23 por las células dendríticas dérmicas, la producción de mediadores proinflamatorios como el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) y óxido nítrico (NO) por las células dendríticas productoras de NO-sintetasa inducible, y la producción de IL17A, IL17F e IL22 por las células Th 17 y Tc 17, e IFN $\alpha$  y TNF $\alpha$  por las células Th 1 y Tc 1. Estos mediadores actúan sobre los queratinocitos, dando lugar a su activación, proliferación y consecuente producción de péptidos antimicrobianos (LL-37 catelicidina y  $\beta$ -defensinas), quemoquinas (CXCL1, CXCL9 y CCL20), y proteínas S100 (S100A7-9) por los queratinocitos. Las células dendríticas y linfocitos T migran atraídas por CCL19, producida por los macrófagos. Un punto esencial es la migración de células T desde la dermis a la epidermis, mediada por la interacción entre la integrina  $\alpha$ 1 $\beta$ 1 (VLA-1, *very late antigen 1*) de las células T y el colágeno IV de la membrana basal. Los linfocitos T, incluyendo los *natural killer* (NK), contribuyen al desarrollo de la enfermedad. La retroalimentación, que involucra a queratinocitos, fibroblastos y células endoteliales, contribuye a la reorganización tisular con la activación de células endoteliales y la proliferación y depósito de matriz extracelular. Los neutrófilos en la epidermis son atraídos por quemoquinas, incluyendo IL8 (CXCL8) y CXCL1.



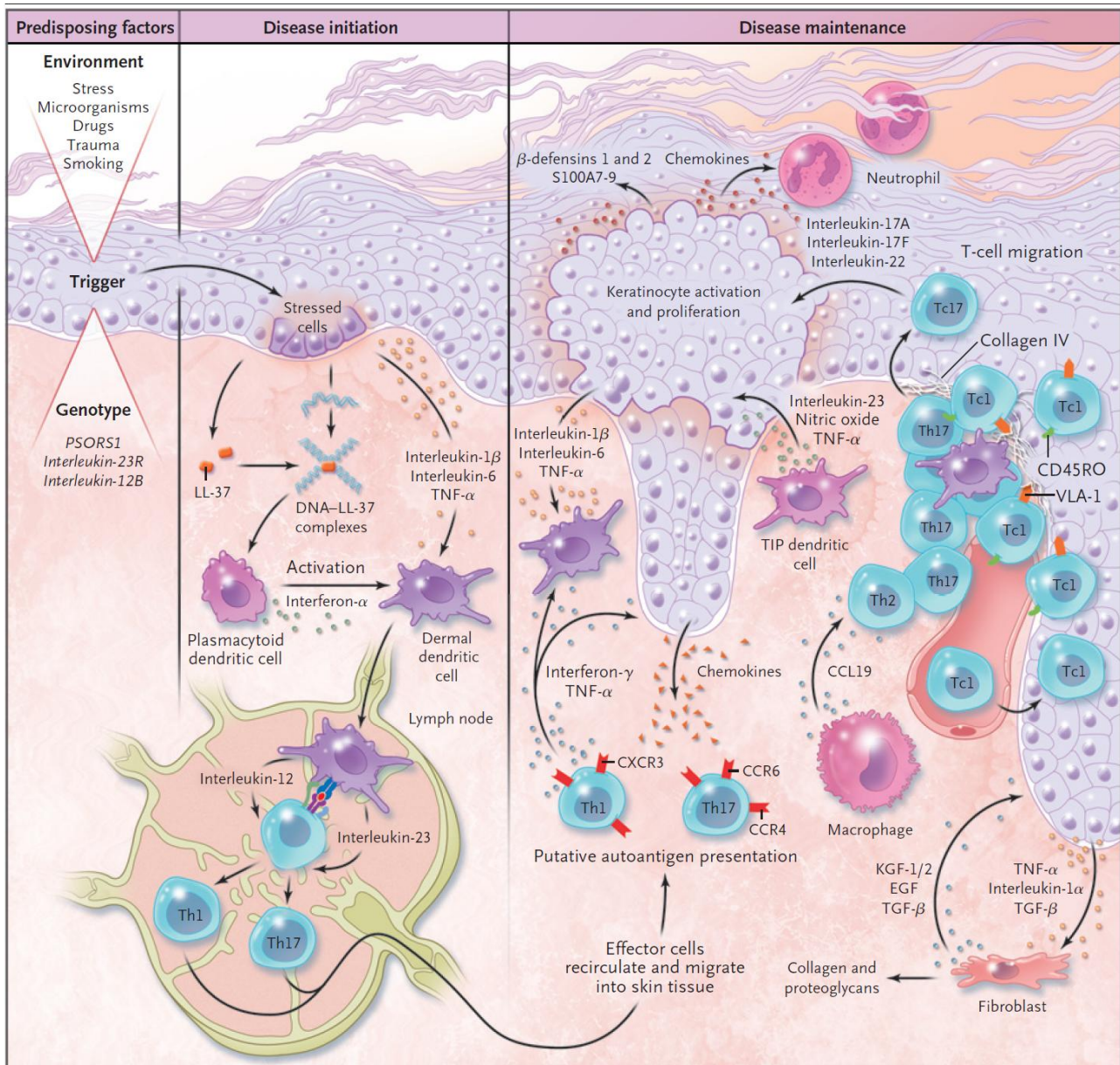


Figura 6. Esquema de la fisiopatología de la psoriasis. Extraído de [34].

### 3.3.3. La psoriasis como una enfermedad con carga genética

La psoriasis es una enfermedad con una carga genética importante. El riesgo relativo de padecer psoriasis en personas con familiares de primer grado afectados de psoriasis es de 4 a 10. Los estudios de población indican que la probabilidad de padecer psoriasis en personas que tiene familiares de 1º y 2º grado afectados de psoriasis es mayor, y esta asociación existe de manera especial en aquellos pacientes que desarrollan la psoriasis a una edad temprana [61]. Además la concordancia entre gemelos monocigotos es del 35-

72% mientras que en dicigotos es del 12-23% [62]. Las regiones genómicas asociadas con más consistencia a la enfermedad son las regiones que contienen genes relacionados con el sistema inmune.

La psoriasis es una enfermedad clínicamente heterogénea y las diferentes formas clínicas podrían ser, al menos en parte, expresión de las diferentes variaciones genéticas [63]. Así, la psoriasis pustulosa palmoplantar se considera una variante clínica independiente de la psoriasis vulgar y próxima a la psoriasis guttata en lo que a genética se refiere [64]. La psoriasis guttata se asocia al alelo *HLA-Cw6* en hasta el 100% de los casos [65]. La psoriasis crónica también se ha asociado al haplotipo *HLA-Cw6*, en concreto al alelo *HLA-C\*0602*, que se ha encontrado en un 30% de las pacientes con psoriasis frente a sólo un 10-15% de la población general. El riesgo relativo de desarrollar la enfermedad entre individuos homocigotos es 2,5 veces mayor que entre individuos heterocigotos [66]. Se ha observado además que aquellos pacientes con haplotipo *HLA-C\*0602* presentan con mayor frecuencia una psoriasis de inicio precoz, con mayor fenómeno de Koebner y placas más extensas. Además, estos pacientes presentan con mayor frecuencia como factor desencadenante una faringoamigdalitis estreptocócica, responden mejor a la fototerapia y pueden presentar un curso de la enfermedad más grave en ocasiones. Sin embargo, en aquellos pacientes que presentan haplotipos diferentes de *HLA-C\*0602* se han descrito con mayor frecuencia alteraciones ungueales o desarrollo de artritis psoriásica [67].

#### 3.3.4. Estudios de genotipo y susceptibilidad genética en la psoriasis

Los estudios de asociación genómica (*Genomewide Association Studies* [GWAS]) han permitido avanzar en el conocimiento de los marcadores genéticos asociados a la psoriasis, además de proporcionar evidencia genética de la implicación de nuevas vías potenciales dianas terapéuticas de nuevos fármacos [68]. Estos estudios analizan un gran número de marcadores, algunos de ellos con un factor genético moderado ( $OR < 2$ ), por lo que son necesarias grandes cohortes de pacientes y controles [63]. Tanto los SNPs de la región promotora del *TNF $\alpha$* , del receptor de la IL23 (*IL23R*) e *IL12B*, y el *HLA-Cw6* se han asociado de manera consistente con la psoriasis [69]. Otros loci con efecto genético en la psoriasis son *IL23A*, *IL4/IL13*, *TNFAIP3*, *TNIP1*, *TRAF3IP2*, *TYK2* y *IFIH* [63].

Algunos de estos loci también se asocian a otras enfermedades autoinmunes [62,70] (Tabla 1).

En estudios de ligamiento el locus de susceptibilidad a la psoriasis (PSOR) 1, localizado en el brazo corto del cromosoma 6, es el que muestra una asociación más fuerte con la psoriasis [62,70]. Un análisis reciente de secuencias de ADN ha demostrado que el gen localizado en PSOR1 es el alelo *HLA-Cw\*0602* [71]. Este gen no sólo estaría asociado con la susceptibilidad a padecer psoriasis sino también con la psoriasis de inicio precoz, psoriasis guttata o brotes de psoriasis inducidos por infecciones estreptocócicas y una mayor afectación cutánea [62]. Se ha demostrado una asociación positiva entre este alelo y el riesgo de padecer psoriasis, principalmente cuando ésta debuta de manera precoz [64] siendo el riesgo relativo de padecer la enfermedad 2,5 veces superior en pacientes homocigotos para este alelo que en pacientes heterocigotos [66].

La caracterización de otros loci de susceptibilidad a la psoriasis en genes localizados en regiones no-MHC ha sido más complicada, principalmente por el escaso efecto que pueden tener estas variaciones genéticas subyacentes. Los genes no-MHC más fuertemente asociados son los genes implicados en la señalización de IL23 (*IL23A*, *IL23R* e *IL12B*), en la señalización de NF- $\kappa$ B (*TNFAIP3* y *TNIP1*) y genes implicados en la modulación de la respuesta inmune Th2 (*IL4* e *IL13*) [72]. También se ha asociado con la susceptibilidad a la psoriasis un mayor número de copias de los genes de las  $\beta$ -defensinas en el cromosoma 8, el cluster de genes del envoltorio tardío de cornificación (*late cornified envelope*, [LCE]) *LCE3B* y *LCE3C* en el cromosoma 1q21, y *ZNF313* (también conocido como PSORS12) en el cromosoma 20 [15,73-75]. Otros genes no implicados en las vías inmunes pero asociados a esta patología son el marcador de queratinización temprana involucrina (*IVL*) y la proteína pequeña rica en prolina (*small proline-rich protein*, [SPRR]). Estos genes están implicados en la organización celular atípica de la epidermis [76] y se encuentran sobreexpresados en la psoriasis [77].

En este sentido, es necesario comentar la existencia de mecanismos de interacción genética (epistasia) en la psoriasis en genes que están implicados en ella, como el MHC con los genes *LCE* e *IL12B*. Así en población china se ha identificado un riesgo de psoriasis 26 veces mayor en individuos con los alelos de riesgo MHC y *LCE*, y 36 veces mayor en el caso de MHC y *IL12B* con respecto a los individuos que no los tienen [78].

Sin embargo en otro estudio realizado en población del norte de China se observó que la relación de la delección LCEC\_LCEB-del depende de la edad de inicio de la psoriasis y no presenta fenómeno de modificación con el alelo *HLA-Cw6* [79].

<b>Locus</b>	<b>Región</b>	<b>OMIM</b>	<b>Genes candidatos/función</b>
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	<i>Loricrina, filagrina, Pglyrp3,4; genes S100 y LCE</i>
PSORS5	3q21	604316	<i>SLC12A8, cistatina A, proteína con dedo de cinc 148</i>
PSORS6	19p13	605364	<i>JunB</i>
PSORS7	1p	605606	<i>PTPN22 (1p13), IL23R (1p32.1-31.2)</i>
PSORS8/PSORSA1	16q	610707	<i>CX3CL1, CX3R1, 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, ligasa de ubiquitina</i>
PSORS13	6q21	614070	<i>TRAF31P2</i>

**Tabla 1. Loci asociados a la psoriasis (PSORS) y artritis psoriásica.** Extraído de [63], modificado de [62].

### 3.3.5. Polimorfismos genéticos y psoriasis

Existen múltiples estudios que han señalado la importancia de decenas de polimorfismos en varios genes que codifican moléculas implicadas en la fisiopatología de la psoriasis [80]. En este apartado vamos a comentar algunos de ellos. Nos centraremos más en los



polimorfismos de la región promotora del  $TNF\alpha$ ,  $IL12B$  e  $IL23R$  ya que son estas las moléculas en las que se basa nuestro trabajo.

#### **A. SNPs de la región promotora del $TNF\alpha$**

La citoquina proinflamatoria  $TNF\alpha$  juega un papel esencial en la patogénesis de la psoriasis [81,82]. Los polimorfismos de este gen pueden alterar la liberación de esta citoquina en sujetos sanos [83]. Un estudio realizado en pacientes de origen caucásico mostró una asociación importante entre los polimorfismos del  $TNF\alpha$  rs1808629 y rs362525 y la psoriasis de inicio precoz [81]. Además un metanálisis que incluye 18 estudios de caso-control previamente publicados muestra que el genotipo GA/AA en rs361525 incrementaba el riesgo de psoriasis respecto al genotipo GG, mientras que en rs1800629 sucedía lo contrario [84]. Kaluza y cols observaron una disminución en la producción de  $TNF\alpha$  en células mononucleares de sangre periférica estimuladas con un agente mitógeno en aquellos sujetos portadores del alelo A en rs361525 [85]. Además otros autores encontraron una asociación entre la presencia de alelo A en rs361525 y la producción incrementada de  $TNF\alpha$  en pacientes con psoriasis de inicio precoz [86]. También se encontró una asociación entre el genotipo GG en rs1800629 y la psoriasis [87], pero estos resultados no se corroboraron al realizar el mismo estudio en población coreana [88], por lo que habría que tener en cuenta como posible causa el diferente origen poblacional como causa de variabilidad genética. Cuando los polimorfismos rs361525 y rs1800629 se estudiaron comparativamente en pacientes con psoriasis de inicio precoz y de inicio tardío se vió una mayor frecuencia del alelo A y del alelo G respectivamente en pacientes con psoriasis de inicio precoz respecto a voluntarios sanos, pero no en el resto de pacientes [89]. Resultados similares fueron aportados por Nedoszytko y cols [90]. Otro estudio realizado en población caucásica mostró una frecuencia disminuída del genotipo GG y una frecuencia aumentada del genotipo GA en rs361525 en pacientes con psoriasis tipo 1 con respecto a los controles sanos; además el genotipo rs361525GG se asociaba con un menor riesgo de psoriasis [91].

#### **B. SNPs de los genes $IL12B$ e $IL23R$**

La  $IL23$  regula y estimula la activación, diferenciación y supervivencia de los linfocitos Th17 [92,93] y, al igual que  $TNF\alpha$ , se encuentra sobreexpresada en lesiones psoriásicas [94].  $IL12$  induce la producción de IFN $\gamma$  por las células Th1. Los polimorfismos en  $IL23R$  e



*IL12B* se han asociado con psoriasis en población caucásica [95,96] y asiática [97,98]. Cargill y cols observaron tras estudiar 1446 casos de pacientes y 1432 controles que presentar una determinada combinación de haplotipos rs3212227 y rs6887695 del gen *IL23R* era un factor de riesgo para padecer psoriasis, y encontraron también una asociación entre el gen *IL23R* y la psoriasis [96]. Capon y cols estudiaron otros polimorfismos del gen *IL12B* y encontraron diferencias significativas entre pacientes y controles [99]. Posteriormente otro estudio que combinaba el análisis de dos polimorfismos de *IL23R* (rs7530511 y rs11209026) y otros dos de *IL12B* (rs6887695 y rs3212227) también encontró una combinación genética que predisponía a la psoriasis [97]. Otros loci de susceptibilidad se han asociado recientemente a psoriasis en GWAS en pacientes de origen caucásico en *IL23R* (rs2201841 y rs2066808) e *IL12B* (rs2082412 y rs2546890) [72,100].

### C. SNPs de otros genes asociados a la psoriasis

En la respuesta inflamatoria en la psoriasis existe una sobreproducción de IL1 $\beta$ . Johansen y cols demostraron que 4 días tras la inyección de adalimumab disminuía la expresión de IL1 $\beta$  [101]. Reich y cols demostraron en un estudio in vitro en células mononucleares de sangre periférica la asociación entre el genotipo rs16944CC con un incremento de la producción de IL1RA (antagonista del receptor de la IL1) en respuesta a la inyección de lipopolisacáridos e IL10 en pacientes con psoriasis de inicio tardío [86].

La activación de los linfocitos Th1 está asociada con la producción de IL2 e IFN $\gamma$  [102]. La presencia del alelo G en rs2069762 de *IL2* se ha asociado con un mayor riesgo de padecer psoriasis, preferentemente de inicio tardío [103]. El polimorfismo rs2430561 de *IFN\gamma* también se ha asociado a psoriasis [104].

IL18 estimula la producción de IFN $\gamma$  y el polimorfismo rs187238 de este gen se ha asociado con esta enfermedad [105].

Los linfocitos Th2 liberan IL4, IL6, IL10 e IL13. Distintos polimorfismos en genes que codifican para estas citoquinas se han asociado a psoriasis. El genotipo CC en rs1800795 de *IL6* y el genotipo GG en rs1800896 de *IL10* se han asociado con psoriasis [87]. Los resultados de este polimorfismo de *IL10* fueron corroborados por Craven y cols en pacientes con psoriasis de inicio tardío [106]. Sin embargo no todos los estudios han apoyado estas diferencias [107,108].

IL13 está implicada en la diferenciación y maduración de los linfocitos B, así como en la diferenciación y función de los linfocitos Th17 [109]. Julià y cols encontraron una asociación entre el polimorfismo rs20541 de *IL13* y la psoriasis [110]. Además la presencia del haplotipo CCG de rs1800925-rs20541-rs848 de *IL13* se asoció con una susceptibilidad a padecer psoriasis [111]. Por el contrario otros estudios han logrado ver una asociación entre estos polimorfismos y la artritis psoriásica pero no con psoriasis [112,113].

La relación del resto de SNPs de los diferentes genes asociados con psoriasis en la literatura se muestra en la tabla 2.

Gen	Papel en sistema inmune	SNP	FAM	Alelo menor
<b>IL23R</b>	Codifica subunidad del receptor para la señalización de IL23A. Esta proteína está asociada con JAK2 y se une al activador de la transcripción STAT 3	rs7530511	0,125	T
		rs2201841	0,275	C
		rs11209026	0,067	A
		rs11465817	0,279	A
		rs1343152	0,357	C
		rs2066808	0,092	C
<b>IL10</b>	Codifica una citoquina producida por monocitos y linfocitos que disminuye la expresión de citoquinas Th1 y bloquea la actividad de NF- $\kappa$ B. Favorece la supervivencia y proliferación de células B, la producción de anticuerpos y regula la vía de señalización de JAK-STAT	rs180896	0,467	A
<b>TNF<math>\alpha</math></b>	Codifica una citoquina proinflamatoria producida por macrófagos. TNF $\alpha$ está implicado en múltiples papeles como la proliferación y diferenciación celular y la apoptosis	rs1800629	0,217	A
		rs361525	0,131	A
		rs1799724	0,158	A
<b>IL12B</b>	Citoquina expresada por linfocitos activados que actúa como inductor esencial del desarrollo de células Th1	rs6887695	0,217	T
		rs3212227	0,225	C
		rs2082412	0,225	A
		rs25446890	0,438	G
<b>GBP6</b>	Interferon induce GBP que hidroliza GTP to GDP y GMP	rs928655	0,288	G
<b>IL6</b>	Codifica una citoquina que induce respuesta inflamatoria a través de IL6R $\alpha$ y maduración de células B	rs1800695	0,467	G
<b>IL13</b>	Codifica un citoquina producida por Th2 activados que está implicada en la maduración y diferenciación de células B. IL13 disminuye la actividad de macrófagos e inhibe la producción de citoquinas y quemoquinas proinflamatorias	rs20541	0,233	T
		rs848	0,242	T
		rs1800925	0,196	T
<b>TNFAIP3</b>	TNF induce la expresión de TNFAIP3, que inhibe la activación de NF- $\kappa$ B y la apoptosis mediada por TNF. Está implicada en la respuesta inmune e inflamatoria mediada por citoquinas	rs610604	0,408	C
		rs6920220	0,175	A
		rs10499194	0,175	T
		rs5029939	0,042	G
		rs2230926	0,027	G
<b>TNIP1</b>	Codifica la proteína 1 de interacción con TNFAIP3, que juega un papel en la activación de NF- $\kappa$ B	rs17728338	0,075	A

<b>IL1RN</b>	Inhibe IL1 y modula la respuesta inmune e inflamatoria	rs397211	0,164	G
<b>HLA-C</b>	Las moléculas HLA clase 1 juegan un papel principal en el sistema inmune presentando los péptidos derivados del retículo endoplásmico luminal	rs12191877	0,125	T
		rs10484554	0,135	T
		rs1265181	0,258	C
		rs3134792	0,111	G
<b>NF-KBIA</b>	Codifica un miembro de la familia de inhibidores de NF-KB, que interacciona con dímeros de REL para inhibir los complejos NF-KB/REL, implicados en la respuesta inflamatoria	rs2145623	0,290	C
		rs8016947	0,465	T
<b>APOE</b>	Juega un papel en la proliferación de los linfocitos T y protege contra algunas infecciones en pacientes con psoriasis	rs429358 rs7412	0,078 -	APOE*4 -
<b>VDR</b>	Codifica el receptor nuclear hormonal para la vitamina D, que regula vías de respuesta inmune	rs4516035	0,381	C
<b>IFN<math>\gamma</math></b>	Codifica una citoquina soluble con propiedades antivirales, inmunorreguladoras y antitumorales, y es un potente activador de macrófagos	rs2430561	-	-
<b>IL2</b>	Codifica una citoquina importante para la proliferación de linfocitos T y B	rs2069762	-	-
<b>IL4</b>	IL4 es una citoquina pleiotrópica implicada en la modulación de la respuesta inmune Th2. El receptor de IL4 también se une a IL13, lo cual puede contribuir al solapamiento de muchas funciones de IL4 e IL13	rs2243250	0,137	T
<b>IL15</b>	Codifica una citoquina que regula la activación y proliferación de células T y NK. IL15 también induce la activación de JAK kinasas, así como la fosforilación y activación de STAT3, STAT5 y STAT6	rs2857261	0,431	G
		rs10519613	0,102	A
		rs1057972	-	-
<b>TNFRSF1B</b>	TNFRSF1B es un receptor de TNF $\alpha$ que media el reclutamiento de proteínas antiapoptóticas	rs1061622	0,239	G
<b>MCP1</b>	Codifica una citoquina caracterizada por dos cisteínas separadas por un solo aminoácido que proporciona actividad quimiotáctica a monocitos y basófilos	rs1024611	0,305	G
<b>CTLA4</b>	Codifica una proteína que inhibe células T	rs3087243	0,460	A
		rs2331775	0,389	G
<b>DEFB4</b>	Miembro de la familia de los péptidos antimicrobianos y citotóxicos producida por neutrófilos	rs2740091	-	-
		rs2737532	-	-
<b>STAT4</b>	En la respuesta a citoquinas, las proteínas STAT son fosforiladas y translocadas al núcleo celular, donde interaccionan como activadores de la transcripción. STAT transduce señales de IL12, IL23 e IFN tipo I a los linfocitos T y regula la diferenciación de células Th	rs7574865	0,230	T
<b>IL18</b>	Estimula la producción de IFN $\gamma$ en Th1	rs187238	-	-
<b>IL19</b>	Miembro de la subfamilia de citoquinas de IL10 con papel en la respuesta inflamatoria	rs2243188	0,230	A
		rs2243158	0,085	C
<b>IL20</b>	Codifica una citoquina estructural relacionada con IL10 y traduce la señal a través de STAT3 a los queratinocitos	rs1713239	0,177	G
		rs2981572	-	-
<b>IL20RA</b>	Codifica un receptor de IL20, citoquina que puede estar implicada en la función epidérmica	rs1342642	0,314	A
		rs1184860	-	-
		rs1167846	0,246	T
		rs1167849	0,285	A

<b>ERAP1</b>	Codifica una aminopeptidasa implicada en el corte de precursores de unión de HLA clase 1 de manera que puede ser presentada al HLA clase 1	rs151823	0,093	A
		rs27524	0,332	A
<b>IL1B</b>	Codifica un citoquina producida por macrófagos activados que juega un papel importante en la respuesta inflamatoria	rs16944	0,358	A
<b>TRAF3IP2</b>	Codifica una proteína que interacciona con proteínas TRAF y tiene un papel principal en la inmunidad innata en respuesta a patógenos, señales inflamatorias y estrés	rs13210247	0,080	G
		rs33980500	-	-
		rs13196377	0,053	A
		rs13190932	0,058	A
		rs240993	0,250	T
<b>IL28RA</b>	Codifica un complejo receptor que interacciona con IL28A, IL28B e IL29. LA expresión de estas citoquinas puede ser inducida por una infección viral	rs4649203	0,239	G
<b>TYK2</b>	Codifica un miembro de la familia de las proteínas JAK que promulga la señal de las citoquinas a través de subunidades fosforiladoras del receptor. TYK2 es un componente de las vías de señalización de IFN I y II, y puede jugar un papel en la inmunidad antiviral	rs12720356	0,124	C
<b>IFIH1</b>	Codifica una proteína que media la inducción de la respuesta de IFN al RNA viral	rs17716942	0,195	C
<b>LCE</b>	Codifica una proteína que juega un papel en la función de barrera de la piel	rs4085613	0,403	T
		rs4845454	0,403	C
		rs1886734	0,407	A
		rs4112788	0,403	A
		rs6701216	0,137	T
		rs4112788	0,417	T
<b>ZNF313</b>	Codifica un proteína implicada en la activación de linfocitos T	rs2235617	0,432	G
		rs495337	0,430	A

**Tabla 2. Polimorfismos de un único nucleótido en genes asociados a psoriasis.** FAM: frecuencia de la alelo menor para población caucásica. SNP: single nucleotide polymorphism. IL: interleuquina. R: receptor. JAK: Janus kinasa. STAT: *signal transducer and activator of transcription*. Th1: linfocito T helper tipo 1. TNF: *tumor necrosis factor*. GBP: *guanylate-binding protein*. GTP: *guanosine triphosphate*. GDP: *guanosine diphosphate*. GMP: *guanosine monophosphate*. TNFAIP: *TNF-alpha interacting protein*. TNIP1: *TNFAIP3 interacting protein*. IL1RN: antagonista del receptor de la IL1. HLA: antígeno del leucocito humano. NF- $\kappa$ BIA: inhibidor alfa del factor nuclear kappa B, REL: *v-REL reticuloendotheliosis viral oncogen*, APOE: apoliproteína E; VDR: *vitamin D receptor*; TNFRSF1: *tumor necrosis factor receptor superfamily*; MCP: *monocyte chemoattractant protein*; CTLA4: *cytotoxic T lymphocyte-associated protein 4*; DEFB4: defensina  $\beta$  4A; IFN: interferon; ERAP: *endoplasmic reticulum aminopeptidase*; TRAF3IP: TRAF3 (*TNF receptor-associated factor 3*) *interacting protein*; IRAK: *interleukin-1 recepto-associated kinase*; TYK: *tyrosine kinase*; IFIH1: *interferon induced with helicase C domain1*; LCE: *late cornified envelope*; RNF114: *ring finger protein 114*. Extraído de [80].

### 3.4 FARMACOGENÉTICA Y PSORIASIS. ¿QUÉ SABEMOS HASTA AHORA?

En la actualidad existe un amplio abanico de opciones terapéuticas, tanto vía tópica como sistémica (oral, subcutánea e intravenosa), para el tratamiento de la psoriasis. No obstante no son tratamientos eficaces en todos los casos y además hay casos descritos de toxicidad asociada al empleo de ellos. En los últimos años se ha avanzado en el estudio de la farmacogenética y farmacogenómica aplicada a la psoriasis [114]. No obstante, la mayoría de los estudios son estudios retrospectivos con un tamaño muestral reducido.

#### 3.4.1. Tratamientos tópicos en la psoriasis

Existen diferentes tratamientos tópicos en la psoriasis. Estos fármacos modulan la expresión de enzimas metabolizadoras de fármacos y genes que codifican la enzima CYP450, GST y transportadores de fármacos [115]. Se han asociado diferentes formas de la enzima CYP450 a variaciones en la respuesta tanto a radiación ultravioleta como a fármacos tópicos [116].

##### A. Corticoides

El propionato de clobetasol induce la expresión de *CYP3A5* y suprime el gen *GCLC* [115]. Sin embargo no se ha evaluado esta relación con la respuesta a fármacos.

##### B. Análogos de la vitamina D

Los análogos de la vitamina D (calcipotriol, tacalcitol, calcitriol) se emplean en el tratamiento tópico de la psoriasis moderada. Esto se debe a su acción antiproliferativa, inhibidora de la respuesta inmune a nivel de la dermis, así como prodiferenciadora de los queratinocitos epidérmicos [117]. Regulan la respuesta inmune innata y adaptativa, disminuyendo la proliferación de células T, la secreción de IFN $\gamma$  e IL2, así como incrementando la producción de IL4 [118]. Algunos pacientes muestran, sin embargo, una escasa respuesta al tratamiento [119].

El gen *VDR* (*vitamin D receptor*) codifica el receptor nuclear hormonal de la vitamina D [120]. Se han asociado 3 polimorfismos con el gen *VDR* que estaban asociados a una mayor respuesta a análogos de la vitamina D: alelo *Fok1* F, alelo *Taq1* T y alelo *A-1012G* A. Al parecer la mayor predicción de la respuesta se hallaba en las combinaciones

genotípicas de los alelos AAFF, AATT y FFTT (A, F y T indican la ausencia del lugar de restricción mientras que a, f y t la presencia del lugar de restricción) [117,121]. Estos resultados son controvertidos pues otro estudio encontró una asociación entre el genotipo TT y la no respuesta a estos fármacos tópicos e incluso un incremento en el riesgo de padecer psoriasis [122]. Acikbas y cols también encontraron una asociación entre el genotipo Ff y la no respuesta a análogos de la vitamina D [119]. Otro gen estudiado ha sido el *BsmI*, habiéndose asociado el alelo b a buena respuesta [123]. Mee y cols no encontraron asociación entre los polimorfismos del gen VDR y la respuesta a calcipotriol [124].

### C. Alquitranes

Empleados en el tratamiento de la psoriasis por su efecto antipruriginoso, antiinflamatorio, antibacteriano y antimitótico [125,126]. También se han empleado en la dermatitis atópica. En esta última patología se demostró que un polimorfismo en el gen de la mieloperoxidasa estaba asociado a un mayor poder carcinogénico para neoplasias de órganos sólidos (mayor en pacientes con polimorfismo silvestre debido a una mayor acumulación del fármaco) [127]. Sin embargo un estudio posterior sobre pacientes con eccema y psoriasis, con un mayor tamaño muestral, demostró la seguridad de estos tratamientos independientemente del genotipo [128].

En un estudio realizado en voluntarios sanos se observó que los alquitranes inducían las enzimas CYP1A1, CYP1A2, CYP1B1, CYP2C18, NQO1, GSTP1, GCLC, GPX1, COX-2 y HMOX1 [115]. *CYP2S1* es un gen de la CYP450; este gen está sobreexpresado en piel psoriásica y es inducido por la radiación ultravioleta [116].

### D. Inhibidores de la calcineurina

Tacrolimus y pimecrolimus inhiben la fosfatasa de la calcineurina y NFAT, con la consiguiente inhibición de las células T [129]. NFAT-3 podría tener además un papel relevante en la proliferación y diferenciación de los queratinocitos, de manera que la inhibición de esta molécula podría condicionar la respuesta a estos fármacos.

Algunas citoquinas podrían tener un papel importante en la respuesta a inhibidores de la calcineurina. Tacrolimus inhibe la vía de IL8/receptor IL8 in vitro, suprimiendo la expresión



de IL8 y por lo tanto disminuyendo la expresión de IL1 $\beta$ , IL6 e IFN $\gamma$  [130]. Los niveles de mRNA de IL8 disminuyen al administrar tacrolimus [131].

### 3.4.2. Tratamientos sistémicos en la psoriasis

#### A. Metotrexato

El metotrexato es un antineoplásico antagonista del ácido fólico. Se emplea en el tratamiento sistémico de la psoriasis (vía oral y subcutánea), ya que interfiere en los procesos de síntesis de ADN y replicación celular. Algunos pacientes son refractarios a este tratamiento y en otros produce importantes efectos secundarios, en parte por los polimorfismos en genes que codifican el metabolismo de ácido fólico, purinas y pirimidinas [132,15].

El primer estudio de farmacogenética en metotrexato evaluaba la relación entre la toxicidad y los polimorfismos en 5 genes (*RFC1*, *MTHFR*, *TYMS*, *ATIC* y *ADA*). Este estudio realizado sobre una cohorte de 203 pacientes con psoriasis demostró que determinados polimorfismos en *SLC19A1* (alelo 80, que controla la entrada de metotrexato a la célula) y *TS* (delección de 6 pares de base en la región 3' no translocada [3'-UTR6bp del]), implicadas en la síntesis de pirimidina) estaban asociados con la toxicidad inducida por metotrexato (hepatotoxicidad, toxicidad medular y síntomas adversos) [132]. Otro estudio sobre una cohorte mayor encontró tres polimorfismos de *ABCC1* (*ATP-binding region* [rs35592, rs2238476, rs28364006]) y dos de *ABCG2* (rs13120400 y rs17731538), ambas proteínas transportadoras del metotrexato, que estaban asociados a una mayor respuesta, mientras que 6 polimorfismos intrónicos en el gen *ABCC1* (principalmente rs246240) se asociaban con toxicidad al metotrexato (toxicidad gastrointestinal y hepática) [133]. Otros genes estudiados como el *RFC1*, *ADORA1* y *ADORA2a* no se han asociado con la respuesta a metotrexato [134].

Polimorfismos del gen *MTHFR* se han estudiado en otras enfermedades inflamatorias asociadas con la psoriasis como la artritis psoriásica o reumatoide. La presencia del genotipo TT en rs1801133 se asoció con mayor toxicidad hepática en pacientes con artritis psoriásica tratados con metotrexato [135], aunque esta asociación no se encontró en la artritis reumatoide [136]. El polimorfismo rs1232027 del gen *DHFR* también se ha asociado con la respuesta a metotrexato en pacientes con artritis psoriásica [135].

## B. Ciclosporina

La ciclosporina se ha estudiado, más ampliamente que en la psoriasis, en el trasplante de órganos sólidos, en los que este fármaco se emplea como tratamiento inmunosupresor (riñón, hígado, corazón). En estos se han estudiado algunos polimorfismos de la enzima CYP3A (CYP3A4 y CYP3A5), implicada en el metabolismo de la ciclosporina, y ABCB1, proteína transportadora extracelular, aunque no se ha observado asociación entre estos y la respuesta terapéutica [137]. En la psoriasis se ha observado que las IL19 e IL20, moduladoras de la respuesta inmune, se encuentran disminuídas en la piel de pacientes con psoriasis crónica que reciben tratamiento con ciclosporina [138].

## C. Acitretino

Aunque no se conoce exactamente su mecanismo de acción, parece que el acitretino interacciona de manera intracelular con proteínas citosólicas y receptores nucleares para inhibir la transcripción de genes, dando lugar a la normalización de la proliferación de los queratinocitos, diferenciación y cornificación [139]. Pueden inducir la producción de HB-EGF (*heparin-binding epidermal-growth-factor-like growth factor*) de manera dosis dependiente [140].

Se sabe que el factor de crecimiento vascular endotelial (*vascular endothelial growth factor*, [VEGF]) se halla sobreexpresado en pacientes con psoriasis, y que éste es inhibido por los derivados del ácido retinoico. El genotipo CC en rs2010963 [141] y TT en rs833061 [142] se han asociado a psoriasis de inicio precoz.

Un estudio de los polimorfismos -405 (rs2010963) y -460 (rs833061) en el promotor de *VEGF* demostró un mayor prevalencia del genotipo -460TT entre aquellos pacientes no respondedores, así como del genotipo -460TC entre respondedores en psoriasis de inicio precoz [142].

La APO E es una proteína que modifica las células T activadas y además protege frente a algunas infecciones [143]. Un polimorfismo de esta proteína está asociado al riesgo de psoriasis [144,145], aunque no se ha encontrado una asociación entre este SNPs y la respuesta a acitretino.



### 3.4.3. Fármacos biológicos

Hasta la fecha se han comercializado 3 antagonistas del TNF $\alpha$  (etanercept, infliximab, adalimumab) y un antagonista de la p40, subunidad común de las IL12 e IL23 (ustekinumab). Debido a que estos fármacos actúan de manera altamente selectiva sobre las moléculas diana, se piensa que los polimorfismos genéticos de estas citoquinas pueden ser relevantes en la respuesta individual a estos tratamientos.

#### A. Antagonistas del TNF $\alpha$

Los principales fármacos inhibidores de la molécula TNF $\alpha$  en pacientes con psoriasis son infliximab, etanercept y adalimumab. Cada uno de estos fármacos presenta un mecanismo de acción diferente, como explicaremos más adelante [146]. Aunque los fármacos anti-TNF $\alpha$  son muy seguros, algunos pacientes desarrollan efectos secundarios que incluyen infecciones oportunistas [147], por lo que la variabilidad genética interindividual podría condicionar la aparición de estos efectos secundarios [148].

El primer estudio de farmacogenética en psoriasis, realizado por Vasilopoulos y cols, mostró una asociación entre los fármacos anti-TNF $\alpha$  (presencia del alelo rs1799724C) y una respuesta favorable a etanercept tras 6 meses de tratamiento [149]. Además estudiaron algunos SNPS del gen *TNFRSF1A* y observaron que rs1061622T se asociaba con buena respuesta a los 6 meses de tratamiento; otros polimorfismos no mostraron diferencias. En enfermedad de Crohn rs1061622T se había asociado a una peor respuesta al tratamiento con infliximab [150].

Tejasvi y cols estudiaron la asociación entre los SNPs de *TNFAIP3* (rs2230926) y la respuesta a fármacos anti-TNF $\alpha$  [151]. Observaron que los pacientes con el alelo G en rs610604 respondían mejor a anti-TNF $\alpha$  y a etanercept. El haplotipo rs2230926T-rs610604G también se asoció con mejor respuesta.

Di Renzo y cols estudiaron la influencia que rs1800795 (promotor del gen de *IL6*) tenía en la respuesta a fármacos anti-TNF $\alpha$  y observaron una relación entre la obesidad y la presencia del alelo C y la menor respuesta a estos fármacos [152]. Resultados similares se habían encontrado en pacientes con artritis reumatoide donde aquellos sujetos con genotipo GG/GC en rs1800795 respondieron mejor que aquellos con genotipo CC [153].

También se ha estudiado la posible relación que los SNPs en el gen que codifica la quemoquina MCP-1 puede tener en la predicción de la respuesta a fármacos anti-TNF $\alpha$  en psoriasis. Esta molécula, que se halla sobreexpresada en pacientes con genotipo *2518A*→*G*, atrae linfocitos T y monocitos durante la respuesta inflamatoria, y sus niveles se reducen significativamente tras dos meses de tratamiento con anti-TNF $\alpha$  [154].

Julià y cols [155] estudiaron la relación entre algunos polimorfismos de los genes *FcyRIIA-H131R* y *FcyRIIIA-V158F* y la respuesta a fármacos anti-TNF $\alpha$  y encontraron una asociación entre los alelos de alta afinidad y la respuesta a estos fármacos.

Por último, Murdaca y cols [156] estudiaron la asociación entre los SNPs del gen de *TNF $\alpha$*  localizados en posición -238, -308 y +489 y la respuesta a fármacos anti-TNF $\alpha$  en 57 pacientes con psoriasis y artritis psoriásica, y encontraron una asociación entre la presencia del genotipo AA en posición +489 y la respuesta a adalimumab, mientras que la presencia del alelo G en posición +489 se asociaba con buena respuesta a etanercept.

## **B. Antagonistas IL12-IL23**

Ustekinumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 $\kappa$  contra la subunidad p40, común a la IL12 e IL23 [157,158]. Aunque se han descrito efectos secundarios en relación a este tratamiento la frecuencia no es significativamente mayor que en pacientes tratados con placebo [159].

Estudios de asociación del genoma han demostrado variaciones alélicas en los genes *IL12B* (que codifica la subunidad p40, común a IL12 e IL23), *IL23A* (codifica la subunidad p19 de la IL23) e *IL23R* (codifica la subunidad receptora de IL23) [96, 97, 160].

Sólo dos estudios han mostrado relación entre los polimorfismos de genes específicos asociados a psoriasis y la respuesta a ustekinumab. Talamonti y cols [161] estudiaron la asociación que podría haber entre variantes del haplotipo HLA-Cw6 y de los genes *TNFAIP3* y *LCE3B/3C* y observaron que la respuesta era mayor y más rápida en pacientes con *HLA-Cw6*, mientras que el resto de polimorfismos no mostraron diferencias significativas. Chiu y cols encontraron resultados similares, observando que en población china, también aquellos pacientes con *HLA-Cw6* respondían mejor a ustekinumab [162].

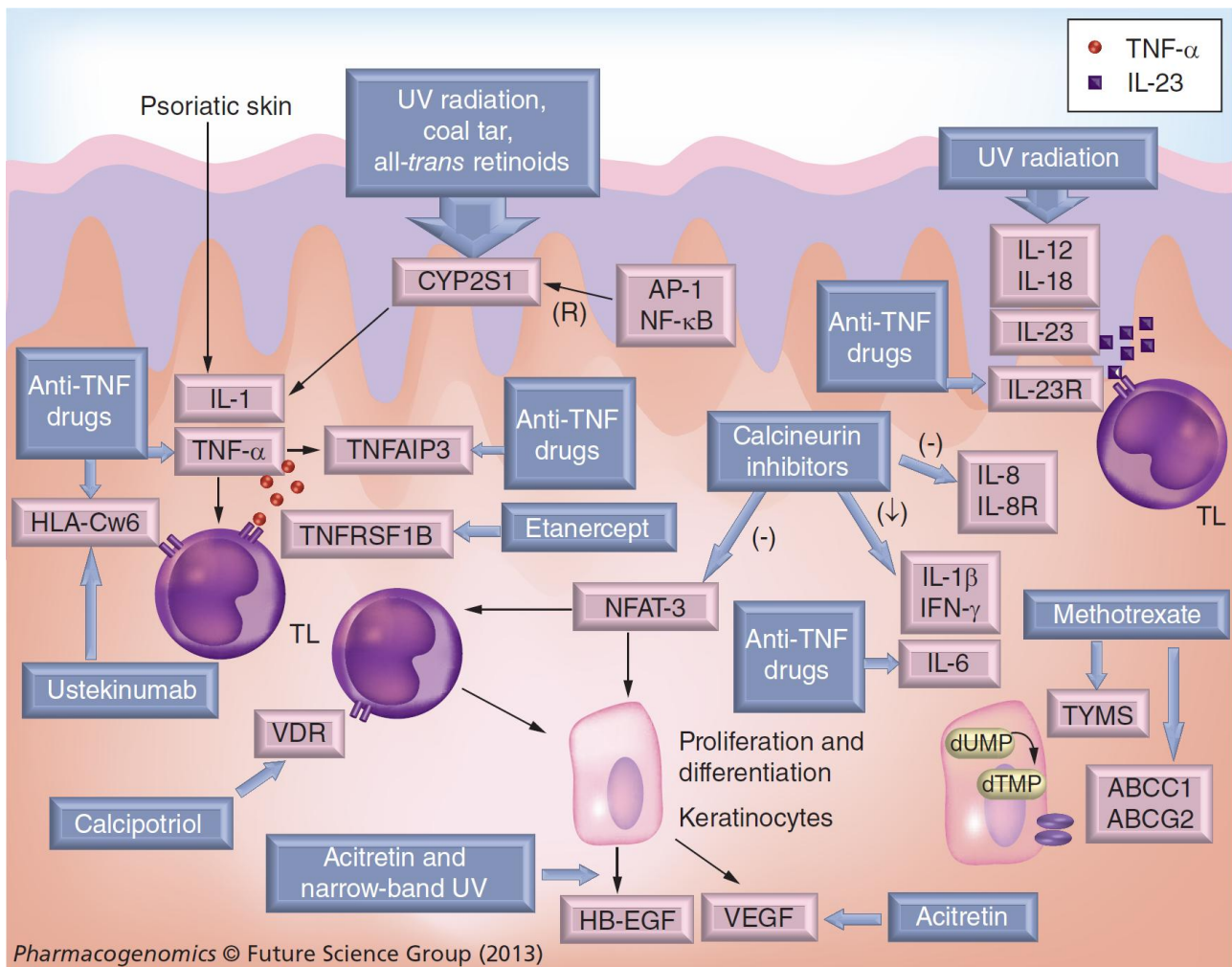


Figura 7. Esquema de las vías de los principales genes que podrían estar implicados en la respuesta a fármacos orales, sistémicos y biológicos. Extraído de [163].

### 3.5 GENÉTICA DEL FACTOR DE NECROSIS TUMORAL $\alpha$ , IL12B E IL23R

#### A. TNF $\alpha$

El TNF $\alpha$  es una proteína citotóxica que es producida por células dendríticas, monocitos, macrófagos, células T. Recibe su nombre de la capacidad que tiene de inducir una citólisis directa de ciertas líneas celulares in vitro además de su capacidad antiproliferativa en otras líneas celulares [164].

El gen codificador del TNF $\alpha$  se encuentra como una copia sencilla de que contiene 3 intrones. Este gen se encuentra localizado en el cromosoma 6 humano, muy próximo al complejo mayor de histocompatibilidad y a sólo 1,1 kb del TNF $\beta$  [165,166], con el que comparte similitudes estructurales. Está formado por 2762 pares de bases.

## B. IL12B/IL23R

IL12 es un citoquina proinflamatoria producida durante la respuesta inmune innata por monocitos, macrófagos, células dendríticas, neutrófilos y linfocitos B [167] y que induce la producción de IFN $\gamma$ , que favorece la diferenciación de las células Th1. IL12 es una proteína heterodimérica, formada por una cadena de 35 kDa (p35 o IL12 $\alpha$ ) y una cadena de 40 kDa (p40 o IL12 $\beta$ ). IL12 $\beta$  está codificada por el gen *IL12B* [168], localizado en el cromosoma 5q31-33. El gen *IL12B* contiene dos sitios mayores susceptibles de variación y en los que diferentes alelos se asocian con niveles de expresión génica variables [169]. Éste fue el primer locus de riesgo asociado a la psoriasis de forma clara, después del *HLA-Cw6* [96].

IL23 es también una proteína heterodimérica [169]. Tiene la capacidad de inducir la diferenciación de linfocitos T a Th17, que tienen la capacidad de producir IL17, implicada en la fisiopatología de varias enfermedades autoinmunes, entre ellas la psoriasis [170]. IL23R se localiza en el cromosoma 1p31.

### 3.6 FÁRMACOS ANTI-TNF $\alpha$

Los efectos del TNF $\alpha$  están mediados por dos tipos diferentes de receptores del TNF $\alpha$ , el p60 y p80. Ambos tipos de receptores se pueden encontrar como formas solubles o formando parte de receptores de membrana, y ambas formas se unen con igual afinidad al TNF $\alpha$ . La unión del TNF $\alpha$  a un solo receptor de membrana no es suficiente para desencadenar la respuesta, sino que se tiene que unir a 2 ó 3 receptores para desencadenar la señal [171].

#### A. Etanercept

Etanercept es una proteína de fusión de la fracción Fc del receptor soluble del TNF $\alpha$  de origen humano. Esta molécula es un dímero constituido por dos moléculas de la forma recombinante de la subunidad p75 del receptor soluble del TNF $\alpha$  unido a un fragmento Fc de inmunoglobulina humana G1 [172].

Sólo puede unirse a la forma trimérica de 51 kDa del TNF $\alpha$  soluble (sTNF $\alpha$ ) [173]. Sin embargo, se ha demostrado que es capaz de neutralizar esta molécula cuando se encuentra en concentraciones más bajas que infliximab o adalimumab [174].

Se administra a una dosis de mantenimiento de 50mg a la semana. El porcentaje de pacientes que desarrolla anticuerpos durante este tratamiento es bajo [175], probablemente favorecido por el hecho de que sea una proteína de origen humano.

### **B. Infliximab**

Infliximab es un anticuerpo monoclonal quimérico humano-murino IgG1 que se une tanto a la subunidad soluble del TNF $\alpha$  como al precursor transmembrana [176]. Presenta una región variable que consta de dos cadenas pesadas y dos cadenas ligeras, de origen murino (25% de la molécula), mientras que la fracción constante del anticuerpo y C<sub>H</sub>1 (fragmento de la cadena pesada capaz del reconocimiento antigénico) son de origen humano (75% de la molécula) [177].

Puede unirse tanto a la forma monomérica de 17 kDa del sTNF $\alpha$ , como a la forma trimérica de 51 kDa [173].

Se administra a una dosis de 3mg/kg cada 8 semanas. Puede conseguir unos concentraciones iniciales en suero que son entre 13 y 40 veces mayores que las que consiguen etanercept y adalimumab [178], siendo por lo tanto más rápida su acción. Es el más inmunogénico de los 3, habiéndose encontrado una presencia de anticuerpos en un gran porcentaje de pacientes con enfermedad de Crohn y artritis reumatoide tratados con este fármaco [179,180].

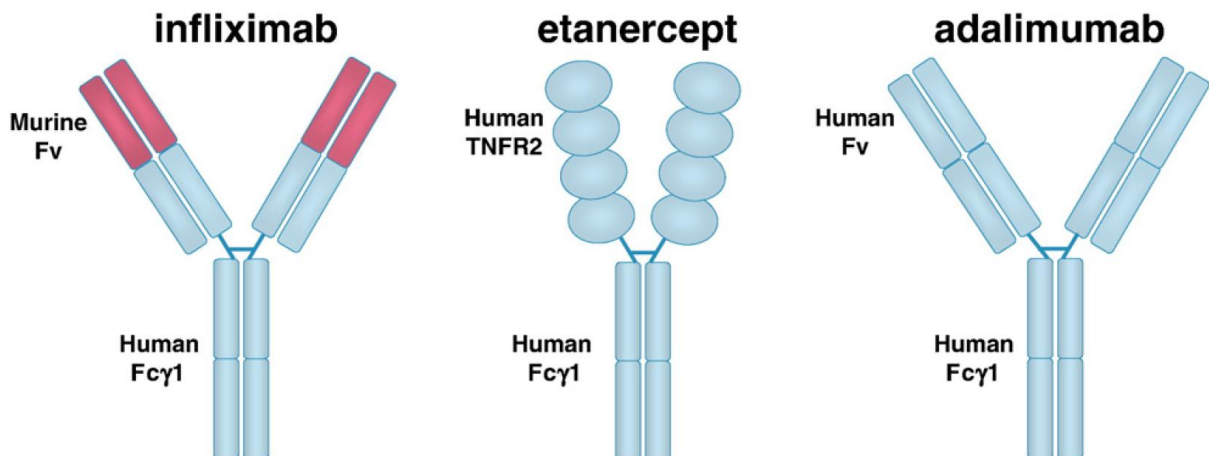
### **C. Adalimumab**

Adalimumab es un anticuerpo monoclonal que estructuralmente se compone, al igual que infliximab, de una región variable compuesta por dos cadenas pesadas y dos cadenas ligeras y una región constante. En este caso la molécula es de origen completamente humano. El isotipo IgG, fracción de Fc que gobierna las funciones efectoras es, al igual que en infliximab, IgG1 [181].

Se administra a una dosis de 40mg cada 2 semanas, produciendo unas concentraciones en suero de 4-8  $\mu$ g/ml, 3-7 veces mayor que la concentración sérica efectiva [182]. Al igual que con etanercept, un bajo porcentaje de pacientes desarrolla anticuerpos durante el tratamiento con adalimumab.

	<b>Infliximab</b>	<b>Etanercept</b>	<b>Adalimumab</b>
Clase	Anticuerpo monoclonal	Fc- proteína de fusión	Anticuerpo monoclonal
Estructura	Quimérico Hu/Mu IgG1 $\kappa$	Hu sTNFR2 Fc $\gamma$ 1	Hu IgG1 $\kappa$
Peso molecular (kDa)	150	150	150
Especificidad	TNF	TNF/LT	TNF
Potencia neutralizante			
sTNF (baja concentración)	++	+++	++
STNF (alta concentración)	+++	+++	+++
CDC	+++	++/-	+++
ADCC	+++	++/-	+++

**Tabla 3. Bioquímica y perfil de los antagonistas del TNF $\alpha$ .** Modificado de [181]. ADCC citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo; CDC citotoxicidad dependiente de complemento; LT linfotoxina; Hu humano; Mu murino.



**Figura 8. Esquema de la estructura molecular de infliximab, adalimumab y etanercept.** Extraído de [181].

## 4. OBJETIVOS GENERALES DEL ESTUDIO

Tal y como hemos visto, tras la secuenciación del genoma humano se han determinado variaciones en nucleótidos puntuales que tienen lugar en la población general.

El objetivo general de este estudio es estudiar algunos polimorfismos que tienen lugar en el gen del promotor del  $TNF\alpha$ , así como otros polimorfismos del gen  $IL12B$ ,  $IL23R$  y la presencia del haplotipo  $HLA-Cw*0206$ .



## 5. ESTUDIO 1: ESTUDIO COMPARATIVO DE LOS SNPs DE LOS GENES PROMOTORES DE TNF $\alpha$ , IL12B, IL23R Y HLA-C\*0602 EN PACIENTES CON PSORIASIS Y VOLUNTARIOS SANOS

### 5.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Estudiar las diferencias genotípicas que pueden existir entre un grupo de pacientes con psoriasis y otro grupo de voluntarios sanos

### 5.2 MATERIAL Y MÉTODOS

Nuestro estudio se realizó de acuerdo a los principios de la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el Comité Ético local del Hospital Universitario La Princesa

#### 5.2.1 Sujetos del estudio: pacientes y voluntarios sanos

Se trata de un estudio prospectivo. Los criterios de inclusión para el grupo de pacientes fueron pacientes con psoriasis moderada- grave, entendiendo como tal una psoriasis que afecta a  $\geq 10\%$  superficie corporal o pacientes con un PASI (*psoriasis area and severity index*)  $\geq 10$ .

Para el grupo control empleamos voluntarios sanos de la Unidad de Ensayos Clínicos del Servicio de Farmacología Clínica. Los criterios de inclusión para los controles eran voluntarios sanos pertenecientes a la Comunidad de Madrid, no fumadores, de origen español y sin antecedentes personales ni familiares de psoriasis en parientes de primer grado. En todos los pacientes y voluntarios sanos se obtuvo el consentimiento informado por escrito previo a la obtención de la muestra.

#### 5.2.2 Recogida de muestras

De cada paciente obtuvimos una muestra de sangre de 3ml en un tubo con EDTA. De cada muestra extrajimos el DNA mediante un proceso automatizado en el extractor de ácidos nucleicos MagNa Pure<sup>®</sup> (Roche). Para el análisis genético las muestras se conservaron a 4°C.





Figura 9. Obtención de muestras de sangre en tubo de EDTA y obtención de DNA mediante un proceso automatizado realizado mediante el extractor de ácidos nucleicos MagNa Pure<sup>®</sup>.

### 5.2.3 Genotipado de muestras

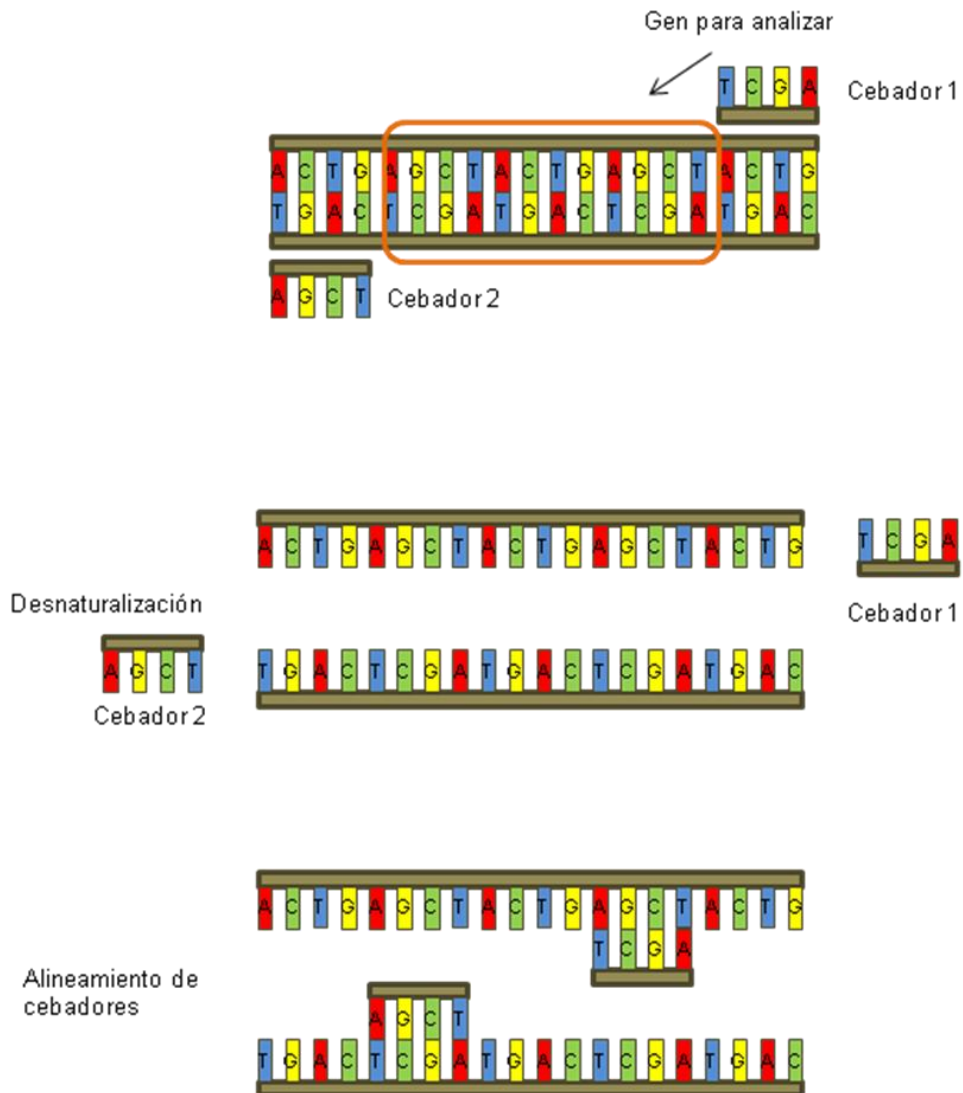
#### A. Genotipado SNPs gen TNF $\alpha$ :

Para el genotipado de estos polimorfismos empleamos la técnica de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR, *polymerase chain reaction*). Esta técnica tiene como finalidad lograr un gran número de copias de un determinado fragmento de ADN, partiendo de un único fragmento de ADN que sirve de molde. Esta técnica se basa en la propiedad natural de las ADN polimerasas de replicar hebras de ADN alternando ciclos de altas y bajas temperaturas para separar las hebras de ADN replicadas tras cada fase y dejar que las hebras se unan de nuevo entre sí para poder duplicarlas nuevamente. Para realizar la técnica de PCR se necesitan los siguientes elementos:

- ADN molde, que contiene la región de ADN que se va a amplificar.
- 4 desoxirribonucleótidos trifosfato (dNTP), sustratos para polimerizar el nuevo ADN (citosina, timina, adenina, guanina)
- Dos cebadores o primers, que son secuencias cortas de ADN complementarias a cada una de las dos hebras de ADN complementarios a una de las dos hebras del ADN. Son secuencias cortas, de entre seis y cuarenta nucleótidos (normalmente de 18 a 22) que permiten que la polimerasa inicie la reacción. Deben estar enfrentados y a no mucha

distancia, delimitando la zona de ADN a amplificar (son los extremos de la secuencia a duplicar)

- Una solución tampón o buffer, que mantiene el pH adecuado para el funcionamiento de la ADN polimerasa.
- Iones divalentes, que actúan como factores de la polimerasa. En nuestro caso se empleó cloruro de magnesio (MgCl<sub>2</sub>)
- ADN polimerasa o mezcla de distintas polimerasas con temperatura óptima alrededor de 70 °C (en nuestro caso Ampli Taq Gold<sup>®</sup>).
- Termociclador, el aparato que mantiene la temperatura necesaria en cada una de las etapas que conforman un ciclo.



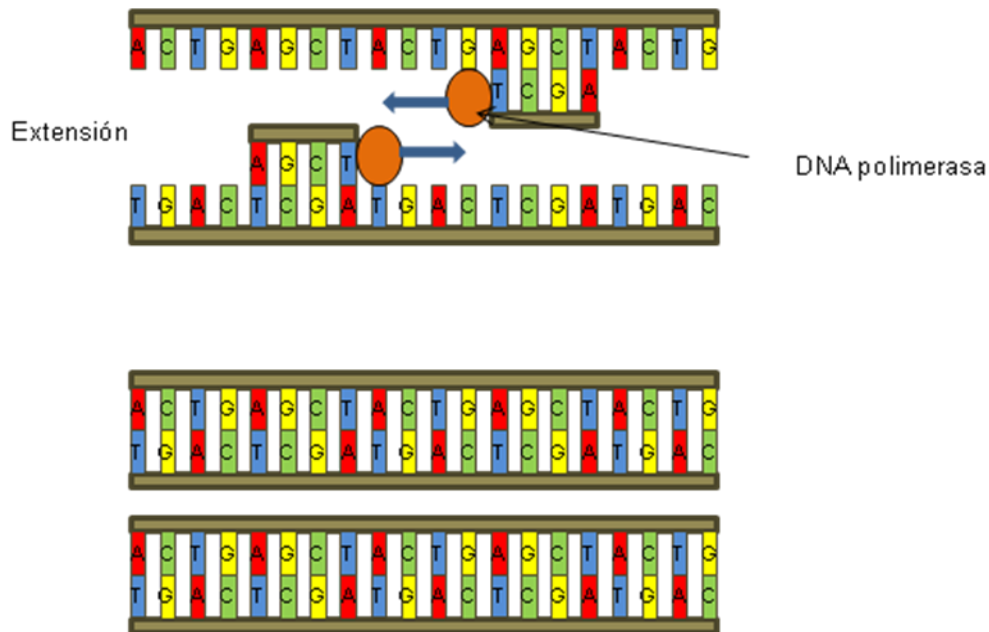


Figura 10. Procedimiento de la PCR.

Estudiamos cuatro SNPs de la región promotora del gen de TNF $\alpha$ : -238G $\rightarrow$ A (rs361525), -308G $\rightarrow$ A (rs1800629), -857C $\rightarrow$ T (rs1799724) and -1031T $\rightarrow$ C (rs1799964). Los SNPs se determinaron mediante PCR convencional y secuenciación, empleando diferentes primers.

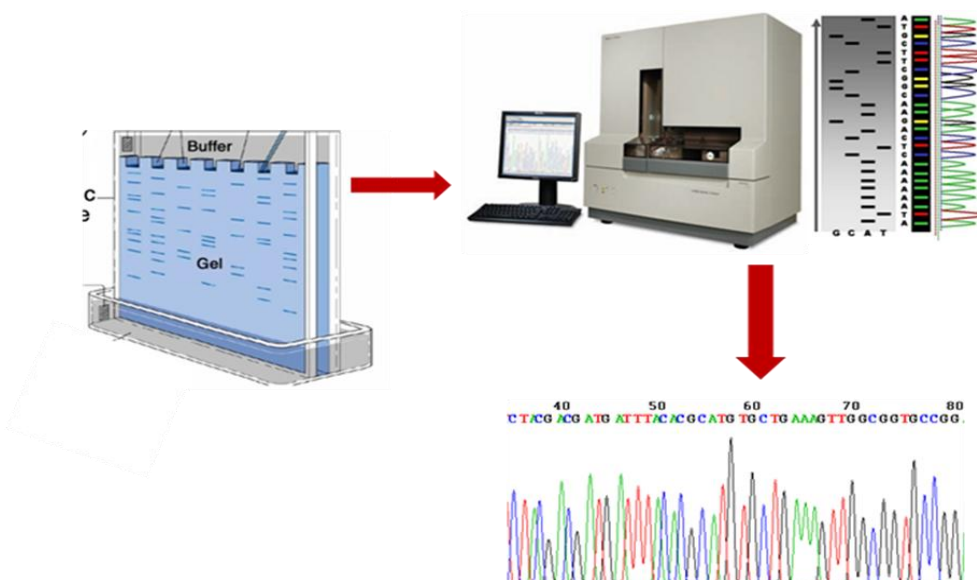
Nombre	Secuencia 5'→3'	Tamaño (pb)
308F	TTCCTGCATCCTGTCTGGAA	328
238R	CAGCGGAAACTTCCTTGG	
857F	AGGAATGGGTTACAGGAGAC	173
857R	GTCCCCTGTATTCCATACCT	
1031F	TCAGAGAGCTTCAGGGATAT	149
1031R	ACATGTGGCCATATCTCCCA	

Tabla 4. Primers empleados para la realización de la técnica de PCR para el genotipado de la secuencia promotora del gen del TNF $\alpha$  y determinación de los 4 polimorfismos en posición -238, -308, -857 y -1031. Para la determinación de los SNPs en posición -238 y -308 se empleó el mismo primer debido a su localización muy próxima en el gen. F: forward; R: reverse.

Los reactivos de la PCR fueron: Buffer 1x, MgCl<sub>2</sub> 2.5mM, dNTP (desoxirribonucleótidos trifosfato) 0.3  $\mu$ M y Ampli Taq Gold<sup>®</sup> (Applied Biosystems, USA) 1 U/ $\mu$ l. Además, para la secuenciación de TNF $\alpha$ -1031, se añadió DMSO (dimetilsulfóxido) al 5% debido a que es un área genética rica en guanina y citosina. Las condiciones para la PCR fueron:

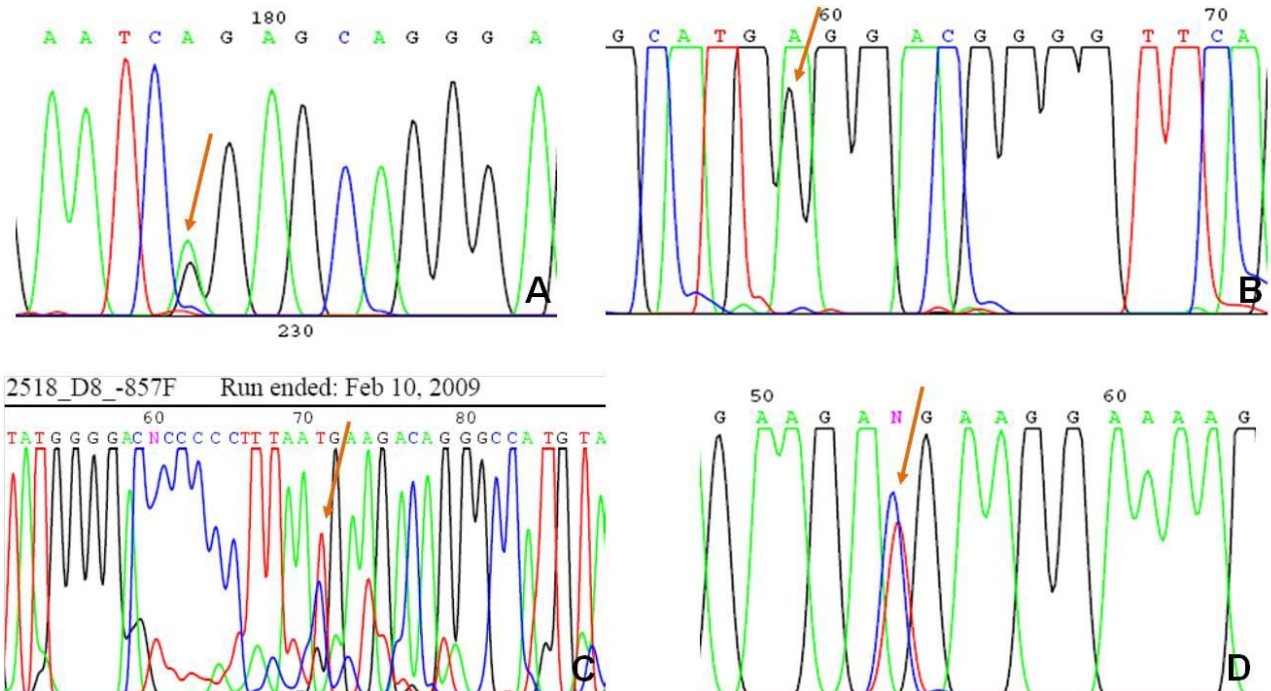
- Desnaturalización a 94°C durante 1 minuto y 30 segs;
- 40 ciclos de amplificación a 93°C durante 30 segs, 55°C durante 20 segs y 72°C durante 45 segs;
- Extensión durante 5 minutos a 72°C.

Los productos de la PCR se separaron en gel de agarosa al 3%, visualizado con luz ultravioleta y purificado con GeneClean<sup>®</sup> Kit (MP Biomedicals, USA), según el protocolo del fabricante. Antes de la secuenciación, se realizó otra PCR mediante BigDye<sup>®</sup> Terminator v.3.1 (Applied Biosystems, USA), empleando el primer forward. Los productos obtenidos tras la PCR se purificaron para eliminar los dNTP (desoxirribonucleótidos trifosfato) todavía marcados, y la secuencia se determinó mediante secuenciador (Applied Biosystems, USA). Los resultados se analizaron mediante el software Chromas v.1.45.



**Figura 11. Determinación de secuencia genética en secuenciador.** Tras la separación de nucleótidos obtenidos mediante PCR en gel de agarosa se realiza la secuenciación por

cromatografía. Un haz de láser detecta la fluorescencia de los nucleótidos y lo transforma en imágenes.



**Figura 12. Figuras obtenidas tras el análisis de los resultados con el software Chromas.** A) Ejemplo de una secuencia para el polimorfismo -238(A/G). Sujeto D22. B) Ejemplo de una secuencia para el polimorfismo -308 (G/A). Sujeto D45. C) Ejemplo de una secuencia para el polimorfismo -857 (T/C). Sujeto D08. D) Ejemplo de una secuencia para el polimorfismo -1031(T/C). Sujeto D35.

## B. Genotipado SNPs gen *IL12B/IL23R*

Los polimorfismos de *IL12B* (rs6887695 y rs3212227) e *IL23R* (rs7530511 y rs11209026) se analizaron mediante PCR en tiempo real empleando para el marcado sondas específicas tipo TaqMan<sup>®</sup>.

La PCR cuantitativa o PCR en tiempo real es una variante de la PCR convencional anteriormente explicada. Se utiliza para amplificar y cuantificar de forma absoluta el producto de la amplificación de ADN. Para ello emplea, del mismo modo que la PCR convencional, un molde de ADN, al menos un par de cebadores específicos, dNTPs, un tampón de reacción adecuado, y una ADN polimerasa termoestable; a dicha mezcla se le adiciona una sustancia marcada con un fluoróforo que, en un termociclador que alberga sensores para medir fluorescencia tras excitar el fluoróforo a la longitud de

onda apropiada, permite medir la tasa de generación de uno o más productos específicos. Dicha medición se realiza después de cada ciclo de amplificación y, es por esto que también se le denomina PCR en tiempo real (es decir, PCR inmediata, simultánea). La PCR en tiempo real puede realizarse marcando de manera fluorescente oligonucleótidos que detectan específicamente la aparición del producto deseado. Las sondas TaqMan<sup>®</sup> permiten medir la producción de productos de PCR mediante un sistema de sondas marcadas mediante dos fluorocromos. Su utilidad radica en que poseen un fluoróforo en su extremo 3' y una molécula en el 5' que bloquea su emisión de fluorescencia (denominada en inglés “*quencher*”); esta sonda marcada hibrida específicamente en la parte central del producto de PCR a obtener. De este modo, cuando se efectúa la PCR (con la sonda más el par de cebadores específicos), la sonda hibrida en el amplicón pero, debido a la cercanía del fluoróforo al *quencher*, no se emite fluorescencia; cuando la polimerasa se topa con la sonda la hidroliza mediante su actividad exonucleasa 5'-3', lo cual provoca la separación del *quencher* del fluorocromo y, por tanto, la emisión de fluorescencia, fluorescencia que está relacionada con la cantidad de amplicón producido. Con las sondas Taqman<sup>®</sup> la fluorescencia que se produce es específica de la amplificación que estemos estudiando, además de permitir que se usen varios fluorocromos en la misma reacción y detectar varios ADN/ARN al mismo tiempo. Hay que diseñar sondas específicas en cada estudio.

Gen	SNP	TaqMan <sup>®</sup> probe
IL12B	rs6687695	C__1994992_10
	rs3212227	C__2084293_10
IL23R	rs7530511	C__2990018_10
	rs11209026	C__1272298_10

**Tabla 5: Sondas Taqman<sup>®</sup> empleadas para el genotipado de los genes IL12B/IL23R.**

Los reactivos de la PCR empleados fueron 12.5  $\mu$ l Taqman<sup>®</sup> PCR master mix y 12.5  $\mu$ l 20x Taqman<sup>®</sup> SNP Genotyping Assay, alcanzando un volumen total de 20  $\mu$ l al añadir



11.25  $\mu$ l de muestra de ADN a una concentración de 20 ng/ $\mu$ l. Los pasos de la PCR fueron los siguientes:

- 60°C durante 30 segs,
- Desnaturalización a 95°C durante 10 minutos,
- 40 ciclos de amplificación a 92°C durante 5 segundos, 60°C durante 1 minuto y 30 segundos, y 60°C durante 30 segundos

### C. Genotipado haplotipo HLA-Cw6

Para el genotipado del haplotipo *HLA-Cw\*0602* también realizamos una PCR semicuantitativa a partir del ADN extraído. Para ello utilizamos el kit INNO LiPA HLA-B update plus kit (Innogenetics).

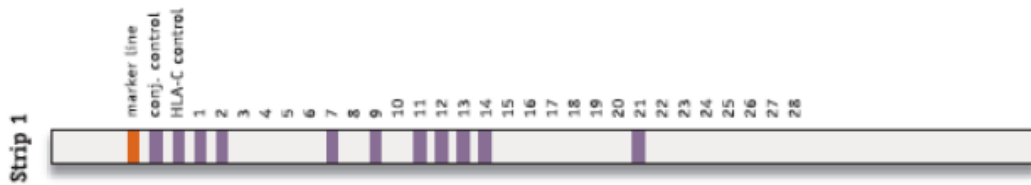
Los reactivos empleados fueron 23.75  $\mu$ l de agua destilada, 10  $\mu$ l de buffer de amplificación, 10  $\mu$ l de solución de primers, 1.25  $\mu$ l de Lipa Taq, que al añadir 5 $\mu$ l de muestra de ADN alcanzaba un total de muestra de 50  $\mu$ l. Para el control negativo empleamos 5  $\mu$ l de agua estéril.

Para la técnica de PCR se empleó un termociclador GeneAmp<sup>®</sup> PCR System 9700 (Applied Biosystems) y los ciclos de amplificación fueron los siguientes: 96°C 5 min; 5 ciclos de 96°C 30s, 64°C 50s y 72°C 50s; 5 ciclos de 96°C 30s, 62°C 50s y 72°C 50s; 10 ciclos de 96°C 30s, 60°C 50s y 72°C 50s; 15 ciclos de 96°C 30s, 55°C 50s y 72°C 50s; 1 ciclo a 72°C 10 min.

Realizamos electroforesis del producto amplificado en gel de agarosa al 2%, obteniéndose una banda de 904 pares de bases.

El alelo *HLA-Cw\*0602* se analizó mediante hibridación reversa de INNO-LiPA con el kit INNO-LiPA HLA-C Typing kit (INNO-LiPA, Innogenetics, Belgium). Esta técnica se basa en un complejo sistema de tiras reactivas a las que se añaden 10 ml de solución de desnaturalización y 10 ml de la muestra amplificada. El análisis de los resultados se realizó con el software LIRAS (Innogenetics, Belgium), que tras escanear las tiras reactivas asigna un genotipo.





**Figura 13. Tira reactiva obtenida.** Las tiras se escanean y el software LiRAS<sup>®</sup> for LiPA asigna un genotipo.

#### 5.2.4 Equilibrio de Hardy-Weinberg

En genética de poblaciones, el equilibrio de Hardy-Weinberg (EHW) establece que la composición genética de una población permanece en equilibrio mientras no actúe la selección natural ni ningún otro factor y no se produzca ninguna mutación. Es decir, la herencia mendeliana, por sí misma, no engendra cambio evolutivo. En el lenguaje de la genética de poblaciones, la ley de Hardy-Weinberg afirma que, bajo ciertas condiciones, tras una generación de apareamiento al azar, las frecuencias de los genotipos de un locus individual se fijarán en un valor de equilibrio particular.

En el caso más sencillo, con un locus con dos alelos A y a, con frecuencias alélicas de p y q respectivamente, el EHW predice que la frecuencia genotípica para el homocigoto dominante AA es  $p^2$ , la del heterocigoto Aa es  $2pq$  y la del homocigoto recesivo aa, es  $q^2$ . El principio de Hardy-Weinberg es una expresión de la noción de una población que está en "equilibrio genético", y es un principio básico de la genética de poblaciones.

#### 5.2.5 Análisis de resultados

El EHW fue estimado para todas las variantes analizadas. Las desviaciones se determinaron comparando las frecuencias esperadas y observadas usando el test exacto de Fisher basado en el programa De Finetti (disponible en: <http://ihg2.helmholtz-muenchen.de/cgi-bin/hw/hwa1.pl>).

Las diferencias en las frecuencias alélicas, genotípicas y de haplotipo de los polimorfismos de los genes de *TNF $\alpha$* , *IL12B*, *IL23R* y *HLA-C\*0602* se determinaron usando el test corregido de Chi cuadrado de Pearson para variables cualitativas (SPSS versión 15.0.1; SPSS Inc. Chicago, Illinois. USA).

### 5.3 RESULTADOS

Para este estudio se reclutaron un total de 142 pacientes con psoriasis y 160 voluntarios sanos. La proporción de varones/mujeres fue de 80/80 en el grupo de voluntarios sanos frente a 80/62 en el grupo de pacientes. De los 142 pacientes con psoriasis 109 presentaban afectación cutánea sin afectación articular, mientras que 33 padecían además de psoriasis vulgar artritis psoriásica.

Todas las frecuencias alélicas se encontraban en EHW excepto las frecuencias para TNF $\alpha$ -238, -308 y -857 en los controles ( $p \leq 0,001$ ) y *HLA-C\*0602* en los pacientes ( $p \leq 0,001$ ). En los controles, los homocigotos mutados observados eran mayores que los esperados para TNF $\alpha$ -238 (0,094 vs 0,022), TNF $\alpha$ -308 (0,1 vs 0,036) y TNF $\alpha$ -857 (0,075 vs 0,013). En los pacientes, *HLA-Cw\*0602* era más frecuente que la frecuencia esperada (0,473 vs 0,361).

La tabla 6 muestra el genotipo y las frecuencias alélicas para los polimorfismos estudiados. No se observaron diferencias por sexo. Tampoco había diferencias de distribución por sexo entre los voluntarios sanos (50% varones) ni entre los casos (56,3% varones).

Según nuestros resultados, confirmamos una asociación entre ser portador del alelo *HLA-C\*0602* y padecer psoriasis, ya que encontramos una mayor proporción de sujetos portadores del alelo *HLA-C\*0602* entre pacientes que entre voluntarios sanos (47,3% vs 6,4%,  $p \leq 0,001$ ).

Los pacientes presentaban con mayor frecuencia un genotipo silvestre que los voluntarios sanos (83,1% vs 80,0%,  $p \leq 0,01$ ).

En lo que respecta a TNF $\alpha$ -308, los pacientes presentaban con mayor frecuencia un genotipo silvestre (82,4%), que los controles (71,9%), y el genotipo AA estaba presente sólo en el grupo control ( $p \leq 0,001$ ).

Los genotipos mutantes TNF $\alpha$ -857 eran más frecuentes en pacientes que en controles (28,2% vs 15,6%,  $p \leq 0,001$ ), pero no se observaron diferencias en las frecuencias del alelo T entre los dos grupos.

La frecuencia del genotipo silvestre TNF $\alpha$ -1031 fue mayor entre pacientes (63,4%) que entre voluntarios sanos (55,0%), aunque estas diferencias no resultaron estadísticamente

significativas ( $p=0,085$ ). De todos modos, el alelo C fue más frecuente entre controles sanos (26,9%), que entre pacientes (20,1%) ( $p=0,05$ ).

No se observaron diferencias en la distribución alélica y genotípica de los polimorfismos estudiados en *IL12B* (rs6887695 y rs3212227) e *IL23R* (rs7530511 y rs11209026) entre pacientes y controles. No obstante, el alelo A fue más frecuente en los sujetos controles que en los pacientes (6,9% vs 2,8%,  $p=0,021$ ).

	Genotipo	Controles (a) N= 160	Pacientes (b) N= 142	Pacientes con afectación cutánea (c) N= 109	Pacientes con afectación cutánea y articular (d) N= 33	Valor p ( $\chi^2$ )			
						a vs b	a vs c	a vs d	c vs d
TNF $\alpha$ -238	GG	128 (80,0%)	118 (83,1%)	92 (84,4%)	26 (78,8%)	0,007	0,012	0,267	0,577
	GA	17 (10,6%)	22 (15,5%)	16 (14,7%)	6 (18,2%)				
	AA	15 (9,4%)	2 (1,4%)	1 (0,9%)	1 (3,0%)				
Alelo A		14,7%	9,2%	8,3%	12,1%	0,037	0,025	0,587	0,340
TNF $\alpha$ -308	GG	115 (71,9%)	117 (82,4%)	89 (81,7%)	28 (84,8%)	0,000	0,003	0,131	0,673
	GA	29 (18,1%)	25 (17,6%)	20 (18,3%)	5 (15,2%)				
	AA	16 (10,0%)	-	-	-				
Alelo A		19,1%	8,8%	9,2%	7,6%	0,000	0,002	0,024	0,688
TNF $\alpha$ -857	CC	135 (84,4%)	102 (71,8%)	84 (77,1%)	18 (54,5%)	0,000	0,000	0,000	0,038
	CT	13 (8,1%)	38 (26,8%)	24 (22,0%)	14 (42,4%)				
	TT	12 (7,5%)	2 (1,4%)	1 (0,9%)	1 (3,0%)				
Alelo T		11,6%	14,8%	11,9%	24,2%	0,241	0,897	0,006	0,014
TNF $\alpha$ -1031	TT	88 (55,0%)	90 (63,4%)	70 (64,2%)	20 (60,6%)	0,085	0,070	0,765	0,657
	TC	57 (35,6%)	47 (33,1%)	36 (33,0%)	11 (33,3%)				
	CC	15 (9,4%)	5 (3,5%)	3 (2,8%)	2 (6,1%)				
Alelo C		11,6%	20,1%	19,3%	22,7%	0,050	0,042	0,485	0,538
IL12 B (rs6887695)	GG	81 (50,6%)	67 (47,2%)	54 (49,5%)	13 (39,4%)	0,127	0,154	0,326	0,522
	GC	60 (37,5%)	66 (46,5%)	49 (45,0%)	17 (51,5%)				
	CC	19 (11,9%)	9,6,3%	6 (5,5%)	3 (9,1%)				
Alelo C		30,6%	29,6%	28,4%	33,3%	0,779	0,586	0,665	0,445
IL12B (rs3212227)	TT	99 (63,1%)	92 (64,8%)	68 (62,4%)	24 (72,7%)	0,805	0,870	0,527	0,549
	TG	54 (34,4%)	45 (31,7%)	37 (33,9%)	8 (22,4%)				
	GG	4 (2,5%)	5 (3,5%)	4 (3,7%)	1 (3,0%)				
Alelo G		19,7%	19,4%	20,6%	15,2%	0,907	0,800	0,387	0,323
IL23R (rs7530511)	CC	118 (73,8%)	102 (72,3%)	78 (72,2%)	24 (72,7%)	0,616	0,661	0,753	0,994
	CT	40 (25,0%)	35 (24,8%)	27 (25,0%)	8 (24,2%)				
	TT	2 (1,3%)	4 (2,8%)	3 (2,8%)	1 (3,0%)				
Alelo T		13,8%	15,1%	15,1%	15,2%	0,627	0,652	0,765	0,998
IL23R (rs11209026)	GG	138 (86,8%)	134 (94,4%)	102 (93,6%)	32 (97,1%)	0,072	0,178	0,246	0,459
	GA	20 (12,6%)	8 (5,6%)	7 (6,4%)	1 (3,0%)				
	AA	1 (0,6%)	0 (0%)	-	-				
Alelo A		6,9%	2,8%	3,2%	1,5%	0,021	0,062	0,092	0,466
HLACw*0602		9 (6,4%)	62 (47,3%)	49 (49,0%)	13 (41,9%)	0,000	0,000	0,000	0,491

**Tabla 6. Distribución de frecuencias alélicas y genotípicas de los polimorfismos estudiados en TNF $\alpha$ , IL12B, IL23R y HLA-Cw\*0602.** Se comparan estos polimorfismos entre voluntarios sanos y pacientes con psoriasis. Además se distribuyen a los pacientes en 2 grupos, aquellos que únicamente presentan afectación clínica cutánea (grupo c) y aquellos que además de clínica cutánea presentan en el momento del estudio clínica articular (grupo d).

El análisis de regresión logística multivariante confirmó una diferencia en la distribución por genotipos (silvestre vs mutante) entre pacientes con psoriasis y controles en TNF $\alpha$ -238 (OR=0,37, 95% IC=0,14-0,97; p=0,044), TNF $\alpha$ -857 (OR=3,08, 95% IC=1,55-6,13; p=0,001) y HLA-C\*0602 (OR=20,62, 95% IC=8,51-49,99; p=0,000) (Tabla 7). Estos resultados muestran que el haplotipo HLA-C\*0602 es el factor genético más importante que predispone a padecer psoriasis, puesto que multiplica por 20 el riesgo. Sin embargo portar el genotipo TNF $\alpha$ -857CC multiplica el riesgo por 3 y, portar el genotipo TNF $\alpha$ -238GG reduce el riesgo un 63%.

El haplotipo más frecuente fue GGCT (para los alelos -238, -308, -857 y -1031), con una frecuencia de 45,9% en controles y 55,6% en pacientes (Tabla 8). El haplotipo GACT estaba asociado con un menor riesgo de padecer psoriasis frente al genotipo más frecuente GGCT (OR=0,49, 95% IC=0,25-0,97; p=0,041).

La prevalencia de artritis psoriásica en el grupo de pacientes fue 23,2%. Al comparar las frecuencias genotípicas entre los pacientes con psoriasis sin artritis y voluntarios sanos encontramos el mismo genotipo y frecuencias alélicas en los polimorfismos estudiados, salvo para el alelo A de *IL23R* (rs11209026). Sólo el alelo A de TNF $\alpha$ -308, el genotipo y alelo T de TNF $\alpha$ -857 y *HLA-Cw\*0602* fueron estadísticamente significativos entre pacientes controles y aquellos con artritis psoriásica. Además, sólo TNF $\alpha$ -857 mostró diferencias entre pacientes con psoriasis sin artritis y aquellos con artritis psoriásica.

Variables en la ecuación	Genotipo	Odds ratio (IC 95%)	Valor p
TNF $\alpha$ -238	$\frac{GG}{GA/AA}$	0,37 (0,14-0,97)	0,044 <sup>a</sup>
TNF $\alpha$ -857	$\frac{CC}{CT/TT}$	3,08 (1,55-6,13)	0,001 <sup>a</sup>
HLA-C*0602	$\frac{No}{Sí}$	20,62 (8,51-49,99)	0,000

**Tabla 7. SNPs asociados con psoriasis de manera estadísticamente significativa tras el análisis de regresión logística.** Inheritance models: <sup>a</sup>dominante.

Haplotipo	Controles (%)	Pacientes (%)	OR (IC 95%)	Valor p
GGCT	45,94	55,61	1,00	-
GGCC	14,22	11,97	0,72 (0,42-1,25)	0,25
GGTT	7,77	13,34	1,35 (0,72-2,55)	0,35
GACT	12,38	7,35	0,49 (0,25-0,97)	0,041
AGCC	8,37	5,84	0,53 (0,25-1,14)	0,11
AGCT	2,55	3,31	1,23 (0,42-3,63)	0,7
GACC	2,13	1,14	0,56 (0,12-2,61)	0,46
GATT	1,70	0,32	0,29 (0,01-6,12)	0,43
AACT	2,10	NA	0 (inf-inf)	1
GGTC	1,17	1,12	0,46 (0,04-4,89)	0,52
AACC	0,75	0	0,54 (0,06-4,89)	0,59
AGTC	0,55	0		
AGTT	0,36	NA		
GATC	NA	NA		

**Tabla 8. Frecuencia de los haplotipos de TNF $\alpha$  obtenidos en pacientes con psoriasis y grupo control (%).** Los haplotipos de los polimorfismos siguen el siguiente orden: -238G/A, -308 G/A, -857 C/T, -1031 T/C. NA: no aplicable (no existen sujetos con ese polimorfismo).

## 5.4 DISCUSIÓN

El TNF $\alpha$  es una citoquina proinflamatoria implicada en la fisiopatología de la psoriasis, así como de otras enfermedades inflamatorias como la artritis reumatoide y la enfermedad de Crohn. En la literatura se han descrito varios polimorfismos genéticos asociados a la psoriasis que comentaremos a lo largo de la discusión.

En nuestro estudio, la desviación del EHW la encontramos en el grupo control para los polimorfismos -238, -308 y -857. Además, encontramos una desviación del EHW para *HLA-Cw\*0602*, probablemente en relación a la asociación con esta enfermedad. Podemos encontrar posibles causas para esta desviación en el bajo tamaño muestral y la presencia de factores que pueden ser confusores (edad, edad al inicio de la psoriasis, artritis psoriásica y desequilibrio de ligamiento) [183]. Rahman y cols [184] también encontraron una desviación del EHW para TNF $\alpha$ -308\*A y TNF $\alpha$ -857\*T en controles, probablemente debido a un desequilibrio de ligamiento entre ellos [185]. De hecho, el genotipo más frecuente que encontramos fue, al igual que el estudio publicado por Sánchez y cols el GGCT (TNF $\alpha$ -238, -3008, -857 y -1031) [185]. Entre los 14 posibles haplotipos promotores del TNF $\alpha$ , GGCT fue el más frecuente en controles y pacientes. En controles GACT estaba sobrerrepresentado, lo cual significaría que éste es un haplotipo protector frente a la enfermedad.

Las desviaciones del EHW pueden incrementar la probabilidad de un falso positivo para la asociación [186]. De esta manera, cuando las frecuencias de dos alelos se comparan entre casos y controles, la probabilidad de un falso positivo puede aumentar sustancialmente si los homocigotos para un alelo de alto riesgo son más frecuentes en la población general de los que predice el EHW. Por el contrario, el estadístico Chi cuadrado puede ser conservador si las frecuencias de homocigotos para los alelos de alto riesgo son menores que lo que se predice (*HLA-Cw\*0602* en nuestro estudio).

El locus HLA está asociado con la psoriasis y supone el 30% del riesgo genético. Al menos 10 regiones cromosómicas han sido asociadas con psoriasis, aunque sólo la región *HLA-Cw\*06* se ha asociado con fuerza a la psoriasis, estando presente en un 67 % de los pacientes estudiados frente a un 15% de la población general [187]. Además, el *HLA-Cw\*0602* se ha asociado a psoriasis de inicio precoz [188], y el *HLA-Cw\*0602* es el principal alelo de riesgo para la psoriasis, según se pone en evidencia en algunos

estudios [71, 189, 190]. En nuestro estudio nosotros confirmamos esa asociación. Sin embargo, el papel funcional de este gen es desconocido, aunque podría estar relacionado con el sistema inmune [191].

Los polimorfismos del gen del *TNF $\alpha$*  se han asociado, tanto con la susceptibilidad a padecer psoriasis, como con la respuesta al tratamiento [81, 192]. Nosotros hemos encontrado una asociación entre algunos polimorfismos del *TNF $\alpha$*  y la susceptibilidad a padecer psoriasis. También hemos hallado diferencias en las secuencias genéticas de los polimorfismos del promotor del TNF $\alpha$ -238 y TNF $\alpha$ -1031 al comparar una población con psoriasis moderada-grave con una población de voluntarios sanos. Esto nos lleva a pensar que estas diferencias polimórficas deben desempeñar un papel importante en la fisiopatología de la psoriasis.

Hemos observado que el alelo A en TNF $\alpha$ -238 era más frecuente entre controles que entre pacientes, al contrario que los estudios publicados hasta ahora que apoyan una asociación entre presentar el alelo mutante A en TNF $\alpha$ -238 y padecer psoriasis [82, 84, 86, 90, 184, 189, 193]. Reich y cols [86,107] encontraron una mayor prevalencia de TNF $\alpha$ -A sólo en aquellos pacientes con un psoriasis de inicio precoz, lo cual sugiere que este polimorfismo podría determinar, al menos en parte, la edad de inicio de la psoriasis. En este sentido, las diferencias observadas entre nuestros estudios y aquellos publicados por Reich y cols podrían deberse al hecho de que la muestra está compuesta por una mezcla heterogénea de pacientes con un inicio precoz y tardío de la psoriasis. Nosotros no incluimos este factor en nuestro análisis. Además el alelo TNF $\alpha$ -238A era detectado más frecuentemente entre los pacientes varones [86], aunque nosotros no encontramos diferencias en la distribución por sexos en ninguno de los polimorfismos estudiados. Sin embargo hay otros estudios que no demuestran una asociación de este polimorfismo y el riesgo de padecer psoriasis. Nishibu y cols [194] y Tsunemi [195] y cols no encontraron una asociación entre TNF $\alpha$ -238 y el riesgo de padecer psoriasis en población japonesa. Del mismo modo, Kim y cols tampoco encontraron en población coreana diferencias estadísticamente significativas en el genotipo TNF $\alpha$ -238 entre pacientes con psoriasis y grupo control [88]. Jacob y cols también observaron que TNF-238 no se asociaba a psoriasis de inicio precoz en población caucásica [193]. Sin embargo, un estudio más reciente concluye que es más frecuente el genotipo -238GG entre aquellos individuos con formas de psoriasis más graves [196], como sería nuestro caso.



Hemos observado que el genotipo silvestre TNF $\alpha$ -308GG era más prevalente entre pacientes con psoriasis que en el grupo control; además podría tratarse de un genotipo de alto riesgo. Sin embargo, esta relación desaparece al hacer el análisis multivariante por regresión logística, probablemente debido al ligamiento con el polimorfismo TNF $\alpha$ -238 a consecuencia de su proximidad en el gen. Settin y cols también encontraron una mayor frecuencia del genotipo GG en pacientes que en controles, siendo esta asociación más importante entre pacientes con psoriasis moderada-grave [87]. En otros estudios el alelo TNF $\alpha$ -308A era menos frecuente entre pacientes con psoriasis de inicio precoz y que en controles [82,90,106,107,184]. El conocimiento de esta asociación debería alertar a los médicos y podría ayudar a determinar un paciente con riesgo de padecer psoriasis. Por el contrario Mössner y cols [82] observaron que el alelo TNF $\alpha$ -308A era más frecuente en pacientes con psoriasis. Sin embargo, Höhler y cols [81] y Baran y cols [197] no observaron diferencias significativas en la distribución del genotipo TNF $\alpha$ -308 entre pacientes y controles sanos. La falta de asociación entre el alelo TNF $\alpha$ -308A y la susceptibilidad a padecer psoriasis ha sido también observada en población japonesa [194,195] y coreana [88].

En un metaanálisis publicado por Li y cols en 2007, incluyendo los estudios realizados sobre los polimorfismos de TNF $\alpha$  en posición -238 y -308 hasta la fecha, concluían que la presencia del alelo silvestre G parecía ejercer un papel protector en la psoriasis [84].

La presencia de una mayor frecuencia de -238GG y -308GG en los pacientes con psoriasis que en controles se podría explicar por el hecho de que en estos sujetos exista una mayor producción de TNF $\alpha$ , tal y como se ha demostrado en estudios de ARN mensajero realizados en otras patologías como la artritis reumatoide, en las que existe un incremento de los niveles de TNF $\alpha$  al igual que sucede en la psoriasis [198].

Los polimorfismos del TNF $\alpha$  en posición -857 también presentaron diferencias de distribución en nuestro trabajo. Encontramos una asociación entre presentar el genotipo mutante TNF $\alpha$ -857CT y padecer tanto psoriasis como artritis psoriásica. Los pacientes con psoriasis presentaban con mayor frecuencia genotipo TNF $\alpha$ -857CT/TT (28,2%) que los voluntarios sanos (15,6%) y esta asociación se confirmó en el análisis de regresión logística multivariante. El alelo mutante TNF $\alpha$ -857T también era más frecuente entre los pacientes con psoriasis (14,8%) que entre los voluntarios sanos (11,6%), aunque esta

asociación no resultó estadísticamente significativa. Estudios similares realizados en otras poblaciones no han encontrado diferencias en psoriasis [89]. Dado que la artritis psoriásica afecta aproximadamente al 6-42% de los pacientes con psoriasis [199], es importante identificar los factores de riesgo que predisponen a esta enfermedad. Sólo hemos encontrado esta diferencia en la distribución genotípica en TNF $\alpha$ -857 entre pacientes con psoriasis sin artritis y aquellos con psoriasis y artritis psoriásica, por lo que este polimorfismo podría estar asociado con el desarrollo de afectación articular. Esta asociación ya ha sido descrita previamente, habiéndose demostrado también mayor frecuencia de alelo mutante TNF $\alpha$ -857 T en pacientes respecto a voluntarios sanos [87,184]. Giardina y cols también observaron que la frecuencia de portadores del genotipo TNF $\alpha$ -857CT/TT era más frecuente entre pacientes con artritis psoriásica que en controles (30 vs 21%) [200].

Hemos encontrado diferencias en la distribución genotípica de TNF $\alpha$ -1031 entre pacientes y controles, existiendo una mayor frecuencia de genotipo silvestre TT entre pacientes. Sin embargo, esta asociación desaparecía al realizar el análisis de regresión logística multivariante. Hasta donde sabemos, los únicos grupos que han estudiado este polimorfismo tampoco han hallado diferencias significativas [87,184].

Recientemente los resultados de estudios de asociación del genoma completo con elevado poder estadístico han identificado algunos loci adicionales fuera de la región HLA asociada al riesgo de psoriasis. Estos incluyen 3 genes implicados en la señalización de la IL23 (*IL23R*, *IL23A*, *IL12B*) [96,97]. *IL12B* e *IL23R* codifican componentes de la vía inflamatoria que son importantes para la patogénesis de la psoriasis [95, 96, 201]. Sin embargo nosotros no encontramos ninguna asociación entre psoriasis y los polimorfismos de *IL12B*, aunque el alelo IL23R-A (rs11209026) fue más prevalente entre los controles. Sin embargo esta asociación no se mantuvo después de realizar el análisis multivariante. Hüffmeier y cols [202] también estudiaron estos mismos 4 polimorfismos en población alemana y encontraron una asociación en los polimorfismos rs6887695 y rs3212227 de *IL12B* y rs11209026 de *IL23R*. Otros autores han observado que el polimorfismo rs3212227 mostraba una asociación estadísticamente significativa en psoriasis [97,203]. Además Nair y cols [97] observaron que el polimorfismo rs7530511 se asociaba a psoriasis mientras que el rs6887695 no se asociaba.

Los polimorfismos en *IL12B* e *IL23R* se han estudiado en población española con otras enfermedades inflamatorias, como la enfermedad inflamatoria intestinal [204], esclerosis múltiple, enfermedad celíaca [205], espondilitis anquilosante [206], lupus eritematoso sistémico [168] y úlcera péptica [207]. No se observó asociación en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal [204]. En este sentido Sánchez y cols [168] sugirieron que los polimorfismos en el gen *IL12B* podrían no jugar un papel importante en la susceptibilidad o gravedad del lupus eritematoso sistémico en población española. Además, el polimorfismo rs3212227 no está implicado en la susceptibilidad y desarrollo de enfermedad ulcerosa péptica en población española [207]. Sin embargo, sí se encontró asociación entre el polimorfismo rs11209026 de *IL23R* y la susceptibilidad a la enfermedad en pacientes con espondilitis anquilosante, esclerosis múltiple y enfermedad celíaca [205,206].

Tenemos que tener en cuenta que estas diferencias encontradas en los polimorfismos del gen del *TNF $\alpha$*  entre los trabajos publicados se pueden deber a la diversidad de la población estudiada, diferencias de género [107], interpoblacionales e interraciales [208,209]; sin embargo nosotros no encontramos diferencias en la distribución de los genotipos y frecuencias alélicas entre varones y mujeres en casos o controles. Además podemos concluir que los polimorfismos en *IL12B* e *IL23R* no son importantes en el riesgo de desarrollar psoriasis.

Los perfiles de expresión génica pueden identificar biomarcadores candidatos a predecir la respuesta terapéutica en determinados tratamientos. Los fármacos anti-TNF $\alpha$  han sido eficaces en psoriasis y artritis psoriásica refractaria a otros tratamientos, pero persiste un subgrupo de pacientes que no responden a los bloqueantes del TNF $\alpha$  y que, paradójicamente, cuando son tratados con estos fármacos, pueden sufrir una reacción psoriasiforme. Algunos polimorfismos del TNF $\alpha$  se han asociado a la respuesta a fármacos anti-TNF $\alpha$  [192,210]. Debido a los diferentes mecanismos de acción de las subunidades *IL12B* e *IL23R* de la p40, los fármacos que tienen estas moléculas como diana pueden ser una alternativa de tratamiento a estos pacientes que no responden a fármacos anti-TNF $\alpha$  [211]. El análisis de los polimorfismos de *IL12B* e *IL23R* antes de comenzar un tratamiento puede proporcionar información sobre cómo el paciente va a responder y ofrecer al médico una herramienta para seleccionar el tratamiento más adecuado para un paciente.

La principal limitación de nuestro estudio es la desviación del EHW; además los resultados deberían ser interpretados con cautela, ya que la distribución genotípica observada no representaría a la población control. Las desviaciones podrían proporcionar una explicación adicional a la asociación entre genotipo y enfermedad; además, aunque el cumplimiento de EHW no es obligatorio en los estudios de asociación, la información proporcionada es útil [183].

## 6. ESTUDIO 2: ESTUDIO COMPARATIVO DE LOS SNPS DE LOS GENES PROMOTORES DE TNF-A, IL-12B, IL-23R Y HLA-C\*0602 Y LA RESPUESTA A FÁRMACOS ANTI-TNFA EN PACIENTES CON PSORIASIS

### 6.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Estudiar la posibles asociación entre los polimorfismos de los genes promotores del TNF $\alpha$ , IL12B, IL23R y la presencia del haplotipo HLA-C\*0602 y la respuesta al tratamiento con fármacos bloqueantes del TNF $\alpha$  en un grupo de pacientes con psoriasis tratados con estos fármacos.

### 6.2 MATERIAL Y MÉTODOS

Nuestro estudio se realizó de acuerdo a los principios de la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el Comité Ético local del Hospital Universitario La Princesa.

#### 6.2.1 Pacientes

Desde el Servicio de Dermatología del Hospital Universitario de La Princesa se incluyeron 109 pacientes caucásicos que, a lo largo del curso de su enfermedad, realizaron tratamiento con alguno de los tres anti-TNF $\alpha$  comercializados para la psoriasis en un estudio retrospectivo desde marzo de 2004 hasta junio de 2012.

Los criterios de inclusión fueron:

- Pacientes mayores de 18 años
- Psoriasis en placas moderada-grave definida por un PASI (*psoriasis assesment severity index*) y/o BSA (*body surface area*) mayor de 10
- Fracaso de uno o varios tratamientos sistémicos/fototerapia previos al inicio del tratamiento biológico

Si bien la mayoría de los pacientes habían realizado previamente algún tratamiento sistémico para el control de su enfermedad, haber realizado previamente al tratamiento

biológico un tratamiento sistémico convencional no era un criterio de inclusión para este estudio.

A todos los pacientes se les informó del objetivo de estudio y dieron su consentimiento tanto oral como escrito.

Previamente al inicio del tratamiento con anti-TNF $\alpha$  se realizó a los pacientes el despistaje de tuberculosis mediante la realización de Mantoux con booster y radiografía de tórax, serologías para virus de hepatitis B y C y virus de la inmunodeficiencia humana. En caso de que fuera necesario, se realizó desde un mes antes de comenzar el tratamiento biológico y durante 9 meses, profilaxis para la tuberculosis con isoniacida 300mg/día. La mayoría de los pacientes fueron seguidos por un dermatólogo de manera mensual durante los primeros 3 meses y posteriormente cada 3 meses.

Para cada paciente se recogieron de manera basal datos demográficos como edad, sexo, edad de inicio de la psoriasis y presencia o no de artritis psoriásica

Durante este período estos 109 pacientes realizaron un total de 132 tratamientos con diferentes anti-TNF $\alpha$  (32 infliximab, 60 etanercept y 40 adalimumab). Ochenta pacientes recibieron tratamiento con sólo un anti-TNF $\alpha$  (41 etanercept, 20 infliximab, 19 adalimumab), mientras que el resto de pacientes realizaron tratamiento secuencial con 2 o 3 anti-TNF $\alpha$ .

### **6.2.2 Protocolo terapéutico**

Los pacientes tratados con adalimumab recibieron 80 mg en la semana 0, 40 mg en la semana 1 y posteriormente 40 mg cada 2 semanas. Los pacientes que realizaron tratamiento con etanercept recibieron 50 mg dos veces a la semana durante los primeros 3 meses y posteriormente 50 mg a la semana. Los pacientes tratados con infliximab recibieron 3 mg/kg en las semanas 0, 2, 6 y cada 8 semanas. Los motivos para suspender los tratamientos en algunos pacientes fueron ausencia o pérdida de eficacia, toxicidad o decisión del paciente.

### **6.2.3 Seguimiento clínico**

La respuesta clínica fue evaluada en las semanas 0, 12 y 24. De manera basal evaluamos el PASI y BSA. La evolución de la enfermedad se determinó mediante el PASI50, PASI75

y PASI90, y el porcentaje de mejoría de PASI y BSA con respecto a la situación basal, a las 12 y 24 semanas de iniciado el tratamiento.

También evaluamos la eficacia a largo plazo, que fue definida como el mantenimiento de la respuesta al fármaco 24 meses después de iniciado el tratamiento. Los pacientes que suspendieron el tratamiento por motivos diferentes a la pérdida de eficacia (ej: toxicidad, infección, diagnóstico de neoplasia o propia decisión del paciente) fueron excluidos de este último análisis.

#### **6.2.4 Recogida de muestras**

La recogida de muestras se realizó de manera análoga a la expuesta en el estudio 1.

#### **6.2.5 Genotipado**

El genotipado de muestras se realizó de manera análoga a la expuesta en el estudio 1.

#### **6.2.6 Análisis estadístico**

Las variables cuantitativas se resumen como media y desviación típica y las variables cualitativas como frecuencias absolutas o relativas.

Se determinó el número de pacientes que a las 12 y 24 semanas de tratamiento alcanzaron o no los criterios PASI50, PASI75 y PASI90 comparándolos en cada momento del seguimiento entre los grupos genotipo silvestre (ambos alelos silvestres) y mutante (uno o dos alelos mutantes) para cada uno de los polimorfismos y, accesoriamente para cada anti-TNF $\alpha$  dentro de un polimorfismo dado. En todos los casos se calculó la proporción de pacientes que alcanzaron el criterio correspondiente y su intervalo de confianza del 95%. En las tablas de 2x2 celdas se empleó la prueba exacta de Fisher y en tablas de mayores dimensiones la prueba de Chi cuadrado ( $\chi^2$ ). Además se determinó el porcentaje de mejoría del PASI y BSA en las semanas 12 y 24 de tratamiento como reducción porcentual respecto a la puntuación en el momento basal. Para la comparación en cada momento del estudio se utilizó la prueba T para muestras independientes o su equivalente no paramétrico, test de Mann-Whitney.

Los intervalos de confianza para las proporciones se han calculado a partir de la distribución binomial y los intervalos de confianza para las medias a partir de la distribución t con n-1 grados de libertad.

Se consideraron significativos valores  $p < 0,05$ . El análisis estadístico se realizó con el programa Spss versión 15.0.

## 6.3 RESULTADOS

### 6.3.1 Datos generales y distribución de los polimorfismos

#### A. Observaciones generales. Características poblacionales de los pacientes a estudio

Se han estudiado 109 pacientes naïve que iniciaron tratamiento con alguno de los anti-TNF comercializados para la psoriasis en placas (infliximab, etanercept, adalimumab). La muestra estuvo formada por 61 hombres (56,0%) y 48 mujeres (44,0%). El diagnóstico común a todos ellos fue psoriasis en placas. De todos ellos, 31 pacientes (28,4%) presentaban además algún grado de artritis psoriásica, mientras que los 78 restantes (71,6%) no presentaban afectación articular en el momento del estudio.

	Pacientes naïve (N = 109)	
	media $\pm$ DT	n (%)
<b>Demográficos</b>		
Edad, años	43.6 $\pm$ 14.8	
Varón (%)		61 (56.0)
Peso, kg	74.3 $\pm$ 14.2	
<b>Enfermedad</b>		
PASI basal	22.4 $\pm$ 11.0	
BSA basal	31.4 $\pm$ 21.0	
Artritis psoriásica		31 (28.4)
Edad inicio enfermedad, años	23.9 $\pm$ 13.7	
<b>Tratamientos sistémicos previos</b>		
Fototerapia		64 (58.7)
Retinoides orales		38 (34.9)
Metotrexato		45 (41.3)
Ciclosporina		62 (56.9)
Etanercept, n (%)		-
Adalimumab, n (%)		-
Infliximab, n (%)		-



Efalizumab, n (%)		20 (18.3)
<b>Respuesta clínica</b>		
<b>12 semanas</b>		
PASI50		100 (91.7)
PASI75		87 (79.8)
PASI90		57 (52.3)
% mejoría PASI	87.9 $\pm$ 13.5	
% mejoría BSA	83.9 $\pm$ 20.9	
<b>24 semanas</b>		
PASI50		90 (82.6)
PASI75		76 (69.7)
PASI90		61 (56.0)
% mejoría PASI	85.4 $\pm$ 22.3	
% mejoría BSA	85.5 $\pm$ 20.3	

Tabla 9. Resumen de los datos generales de pacientes naïve.

La presentación del genotipo silvestre o mutante se distribuyó para los 8 polimorfismos estudiados de la siguiente manera (Tabla 10):

SNPs	Silvestre			Mutante			Total	
		N	%		N	%	N	%
TNF $\alpha$ -238	GG	92	84,4	GA/AA	17	15,6	109	100,0
TNF $\alpha$ -308	GG	90	82,6	GA/AA	19	17,4	109	100,0
TNF $\alpha$ -857	CC	82	75,2	CT/TT	27	24,8	109	100,0
TNF $\alpha$ -1031	TT	69	63,3	TC/CC	40	36,7	109	100,0
rs6687695	GG	55	50,5	GC/CC	54	49,5	109	100,0
rs3212227	TT	69	63,3	TG/GG	40	36,7	109	100,0
rs7530511	CC	82	75,2	CT/TT	27	24,8	109	100,0
rs11209026	GG	104	95,4	GA	5	4,6	109	100,0
		<b>No</b>			<b>Sí</b>		<b>Total</b>	
<b>Haplotipo</b>		N	%		N	%	N	%
HLA-Cw6*0602		53	52,5		48	47,5	101*	100,0

Tabla 10. Distribución de los polimorfismos en el total de pacientes naïve para fármacos antiTNF $\alpha$ .

\*En 8 pacientes no se dispone de HLA-Cw6.

En la tabla 11 se presentan los estadísticos descriptivos para edad, edad al inicio de la psoriasis, años de evolución de la enfermedad, peso, PASI basal y BSA basal de los 109

pacientes estudiados (108 para BSA basal al no disponerse de datos para uno de los pacientes)

	N	Media	D.T.	Mínimo	Máximo	C <sub>25</sub>	Mediana	C <sub>75</sub>
Edad	109	43,6	14,8	17	81	31,5	42,0	54,0
Edad PS	109	23,9	13,7	1	68	15,0	21,0	29,5
Años evolución	109	19,7	11,8	0	52	10,5	18,0	27,5
Peso (kg)	109	74,3	14,2	48	120	62,0	75,0	82,5
PASI basal	109	22,4	11,0	4,0	55,2	14,3	18,6	29,3
BSA basal	108	31,4	21,0	2	90	15,0	25,0	41,5

Tabla 11. Características poblacionales de los pacientes. Edad PS (edad de inicio de la psoriasis), DT (desviación típica), C<sub>25</sub> (cuartil 25), C<sub>75</sub> (cuartil 75).

## B. Distribución de los polimorfismos en los pacientes a estudio

Al estudiar la distribución de los polimorfismos por edad (Tabla 12) encontramos una distribución heterogénea en el SNP en posición TNF $\alpha$ -238, de manera que los pacientes con genotipo GG (silvestre) presentaban una edad significativamente mayor que aquellos con genotipo GA/AA (mutante). Además aquellos pacientes portadores del alelo HLA-Cw6\*0602 presentaban de media una psoriasis de inicio más precoz que aquellos sin el alelo HLA-Cw6\*0602.

		n	Edad			Edad PS		
			Media	DT	$p$	Media	DT	$p$
TNF $\alpha$ -238	Silvestre	92	45,1	14,9	<b>0,015</b>	24,9	14,2	0,065
	Mutante	17	35,6	11,9		18,2	8,9	
TNF $\alpha$ -308	Silvestre	90	43,5	15,0	0,902	23,1	13,9	0,184
	Mutante	19	44,0	14,3		27,7	12,5	
TNF $\alpha$ -857	Silvestre	82	42,7	15,1	0,274	23,2	12,9	0,399
	Mutante	27	46,3	13,8		25,8	15,9	
TNF $\alpha$ -1031	Silvestre	69	44,2	14,3	0,598	24,7	13,8	0,413
	Mutante	40	42,6	15,8		22,5	13,6	
rs6687695	Silvestre	55	43,3	13,7	0,829	22,4	12,3	0,260
	Mutante	54	43,9	16,0		25,4	15,0	
rs3212227	Silvestre	69	42,9	13,5	0,544	22,1	11,9	0,107
	Mutante	40	44,8	17,0		26,9	16,1	
rs7530511	Silvestre	82	43,2	15,4	0,620	23,6	14,2	0,706

	Mutante	27	44,9	13,1		24,7	12,4	
rs11209026	Silvestre	104	43,6	14,9	0,974	24,2	13,9	0,267
	Mutante	5	43,4	15,1		17,2	8,1	
HLA-Cw6	No	53	45,8	15,5	0,118	48	19,5	<b>0,002</b>
	Sí	48	41,2	13,3		53	18,0	

**Tabla 12. Distribución de los polimorfismos por edad al inicio del estudio y edad de inicio de la psoriasis (Edad PS).**

Otra diferencia significativa fue que los pacientes con genotipo mutante en el SNP rs11209026 presentaban al inicio del tratamiento un BSA mayor que aquellos con genotipo silvestre (55,4 vs 30,3,  $p=0,008$ ) (Tabla 13).

		n	PASI basal			BSA basal		
			Media	DT	$p$	Media	DT	$p$
TNF $\alpha$ -238	Silvestre	92	23,2	11,2	0,067	32,6	20,7	0,203
	Mutante	17	17,9	9,1		25,5	22,2	
TNF $\alpha$ -308	Silvestre	90	22,9	10,9	0,304	32,2	20,8	0,399
	Mutante	19	20,0	11,4		27,7	21,9	
TNF $\alpha$ -857	Silvestre	82	21,7	10,8	0,266	30,1	21,2	0,244
	Mutante	27	24,5	11,5		35,5	20,3	
TNF $\alpha$ -1031	Silvestre	69	22,2	11,4	0,763	29,8	19,7	0,287
	Mutante	40	22,8	10,4		34,3	23,0	
rs6687695	Silvestre	55	21,9	11,5	0,640	31,4	20,6	0,969
	Mutante	54	22,9	10,6		31,5	21,6	
rs3212227	Silvestre	69	22,5	11,4	0,931	32,9	22,1	0,344
	Mutante	40	22,3	10,4		28,9	18,8	
rs7530511	Silvestre	82	22,3	11,4	0,823	30,9	20,2	0,642
	Mutante	27	22,8	10,1		33,1	23,4	
rs11209026	Silvestre	104	22,1	10,9	0,135	30,3	20,4	<b>0,008</b>
	Mutante	5	29,6	12,1		55,4	21,3	
HLA-Cw6	No	53	24,1	11,8	0,179	33,8	22,0	0,374
	Sí	48	21,1	10,3		30,0	19,8	

**Tabla 13. Distribución de los polimorfismos por PASI y BSA.**

Además la distribución de los polimorfismos por sexo (Tabla 14) fue homogénea pero no así la distribución de la artritis psoriásica en el SNP localizado en TNF $\alpha$ -857, presentando

los pacientes con alelo mutante una mayor proporción de artritis psoriásica que aquellos con alelo silvestre.

		n	Sexo (hombre)			Artritis (Sí)		
			N	%	p	N	%	p
TNF $\alpha$ -238	Silvestre	92	52	56,5%	0,797	27	29,3%	0,613
	Mutante	17	9	52,9%		4	23,5%	
TNF $\alpha$ -308	Silvestre	90	49	54,4%	0,613	25	27,8%	0,782
	Mutante	19	12	63,2%		6	31,6%	
TNF $\alpha$ -857	Silvestre	82	46	56,1%	1,000	12	14,6%	<b>&lt; 0,0005</b>
	Mutante	27	15	55,6%		19	70,4%	
TNF $\alpha$ -1031	Silvestre	69	38	55,1%	0,844	22	31,9%	0,380
	Mutante	40	23	57,5%		9	22,5%	
rs6687695	Silvestre	55	30	54,5%	0,848	16	29,1%	1,000
	Mutante	54	31	57,4%		15	27,8%	
rs3212227	Silvestre	69	40	58,0%	0,689	23	33,3%	0,187
	Mutante	40	21	52,5%		8	20,0%	
rs7530511	Silvestre	82	44	53,7%	0,504	24	29,3%	0,810
	Mutante	27	17	63,0%		7	25,9%	
rs11209026	Silvestre	104	59	56,7%	0,653	30	28,8%	1,000
	Mutante	5	2	40,0%		1	20,0%	
HLA_Cw6	No	53	28	52,8%	0,842	18	34,0%	0,520
	Sí	48	27	56,3%		13	27,1%	

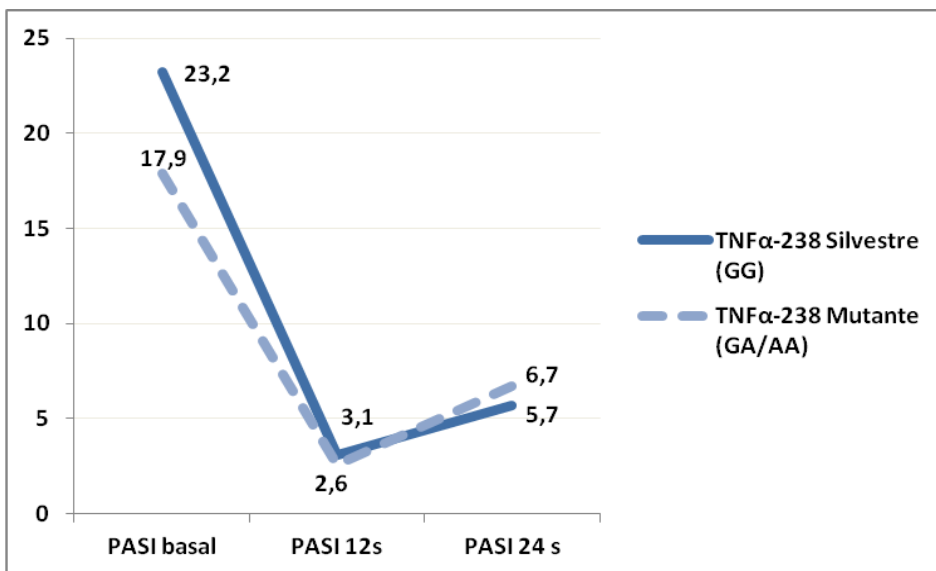
Tabla 14. Distribución de sexo y artritis psoriásica según los diferentes polimorfismos

### 6.3.2 Evolución del PASI y BSA a lo largo del estudio para cada uno de los polimorfismos según el genotipo

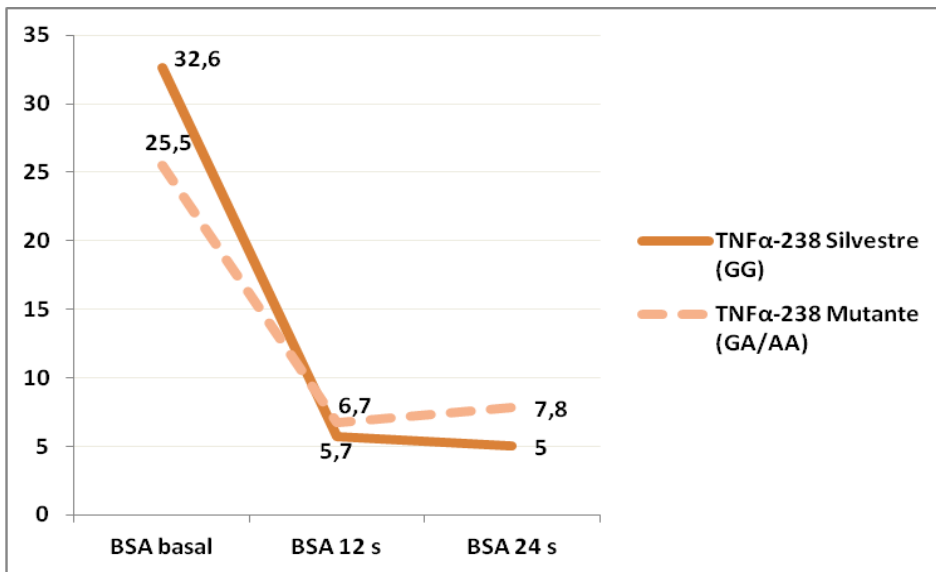
#### **TNF $\alpha$ -238**

Se encontró una reducción significativa ( $p < 0,0005$ ) de la puntuación media en el PASI a lo largo del estudio, con diferencias significativas entre el momento basal y las semanas 12 y 24 de tratamiento ( $p < 0,0005$  en ambos casos) y sin diferencias significativas entre ellos ( $p = 0,266$ ). No se encontraron diferencias significativas entre silvestres y mutantes ( $p = 0,452$ ). Encontramos una interacción significativa entre el momento del estudio y pertenecer al grupo silvestre/mutante sobre la variable dependiente ( $p = 0,033$ ),

interpretándose que la diferencia entre el PASI medio de silvestres y mutantes en el momento basal es significativamente distinta de la diferencia entre el PASI medio de silvestres y mutantes en la semana 24 ( $p = 0,022$ ), como ya hemos comentado anteriormente.

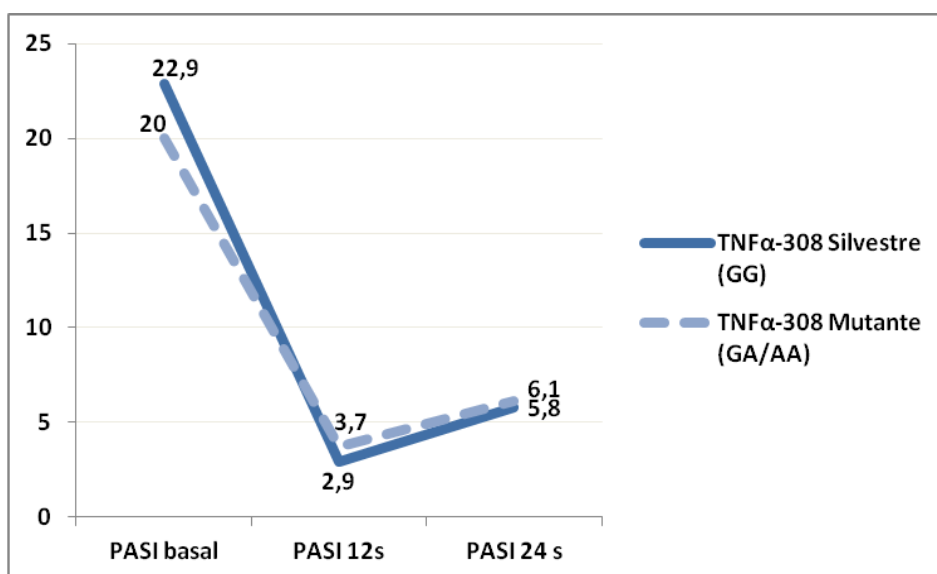


Se encontró una reducción significativa ( $p < 0,0005$ ) de la puntuación media en el BSA a lo largo del estudio con diferencias significativas entre el momento basal y las semanas 12 y 24 ( $p < 0,0005$  en ambos casos) y sin diferencias significativas entre ellos ( $p = 1,000$ ), no encontrándose diferencias significativas entre silvestres y mutantes ( $p = 0,882$ ), ni interacción significativa entre el momento del estudio y pertenecer al grupo silvestre/mutante sobre la variable dependiente ( $p = 0,212$ ).



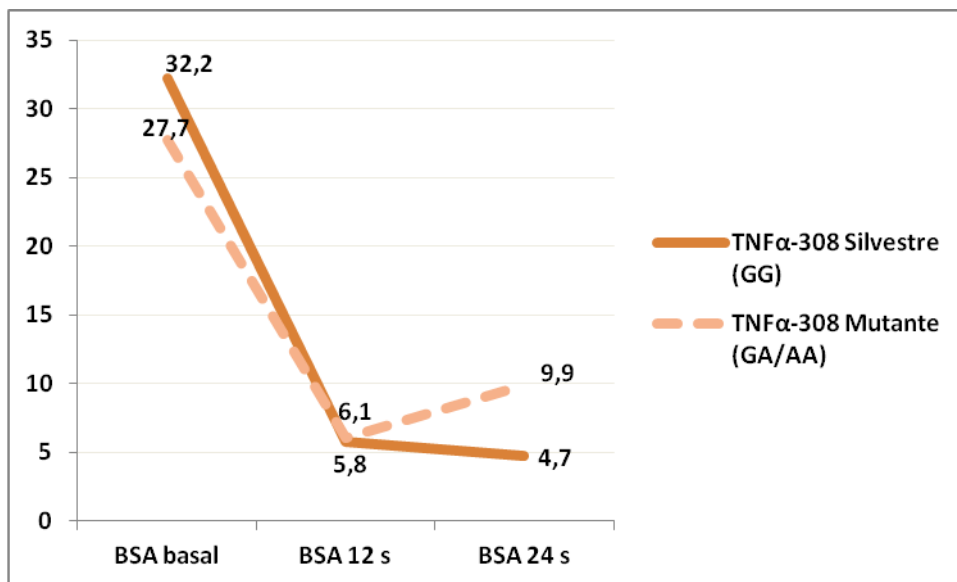
### TNF $\alpha$ -308

Se encontró una reducción significativa ( $p < 0,0005$ ) de la puntuación media en el PASI a lo largo del estudio, con diferencias significativas entre el momento basal y las semanas 12 y 24 ( $p < 0,0005$  en ambos casos) y sin diferencias significativas entre ellos ( $p = 0,284$ ). No encontramos diferencias significativas entre silvestres y mutantes ( $p = 0,552$ ), ni interacción significativa entre el momento del estudio y pertenecer al grupo silvestre/mutante sobre la variable dependiente ( $p = 0,146$ ).



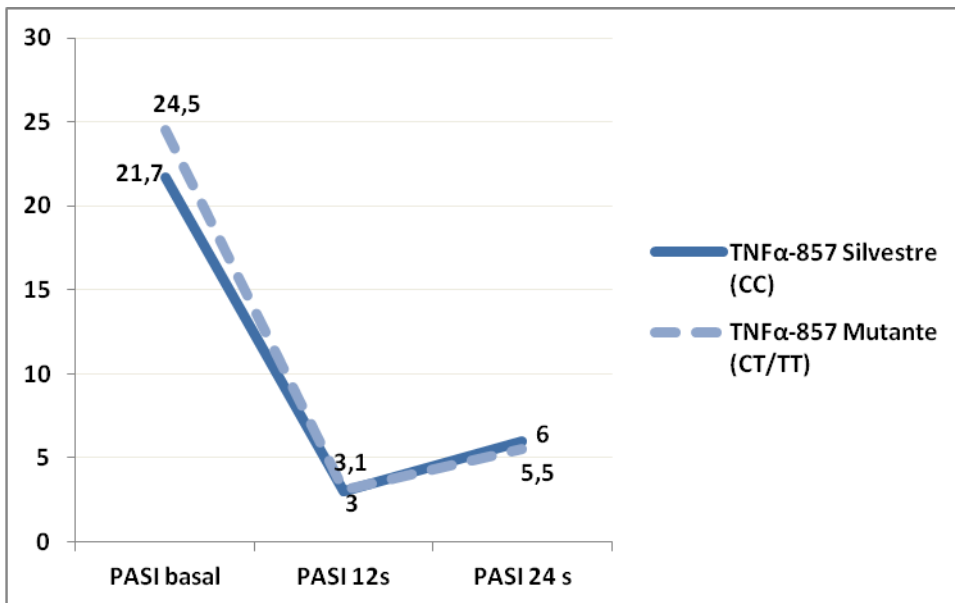
También encontramos una reducción significativa ( $p < 0,0005$ ) de la puntuación media en el BSA a lo largo del estudio con diferencias significativas entre el momento basal y las

semanas 12 y 24 ( $p < 0,0005$  en ambos casos) y sin diferencias significativas entre ellos ( $p = 1,000$ ). No se encontraron diferencias significativas entre silvestres y mutantes ( $p = 0,628$ ), ni interacción significativa entre el momento del estudio y pertenecer al grupo silvestre/mutante sobre la variable dependiente ( $p = 0,264$ ).

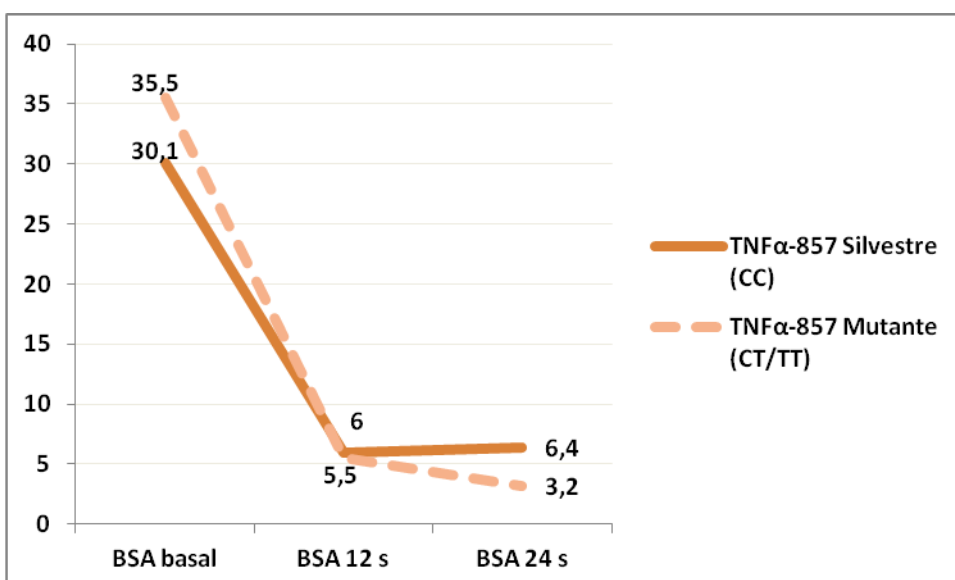


### **TNF $\alpha$ -857**

Se encontró una reducción significativa ( $p < 0,0005$ ) de la puntuación media en el PASI a lo largo del estudio con diferencias significativas entre el momento basal y las semanas 12 y 24 ( $p < 0,0005$  en ambos casos) y sin diferencias significativas entre ellos ( $p = 0,567$ ). No encontramos diferencias significativas entre silvestres y mutantes ( $p = 0,902$ ), ni interacción significativa entre el momento del estudio y pertenecer al grupo silvestre/mutante sobre la variable dependiente ( $p = 0,141$ ).



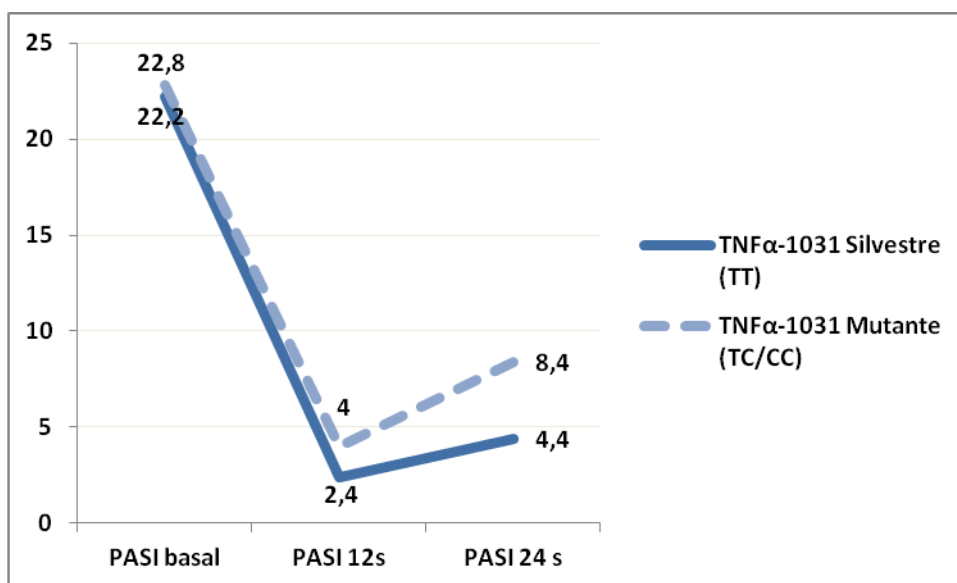
Se encontró una reducción significativa ( $p < 0,0005$ ) de la puntuación media en el BSA a lo largo del estudio con diferencias significativas entre el momento basal y las semanas 12 y 24 ( $p < 0,0005$  en ambos casos) y sin diferencias significativas entre ellos ( $p = 1,000$ ), no encontrándose diferencias significativas entre silvestres y mutantes ( $p = 0,809$ ), ni interacción significativa entre el momento del estudio y pertenecer al grupo silvestre/mutante sobre la variable dependiente ( $p = 0,322$ ).



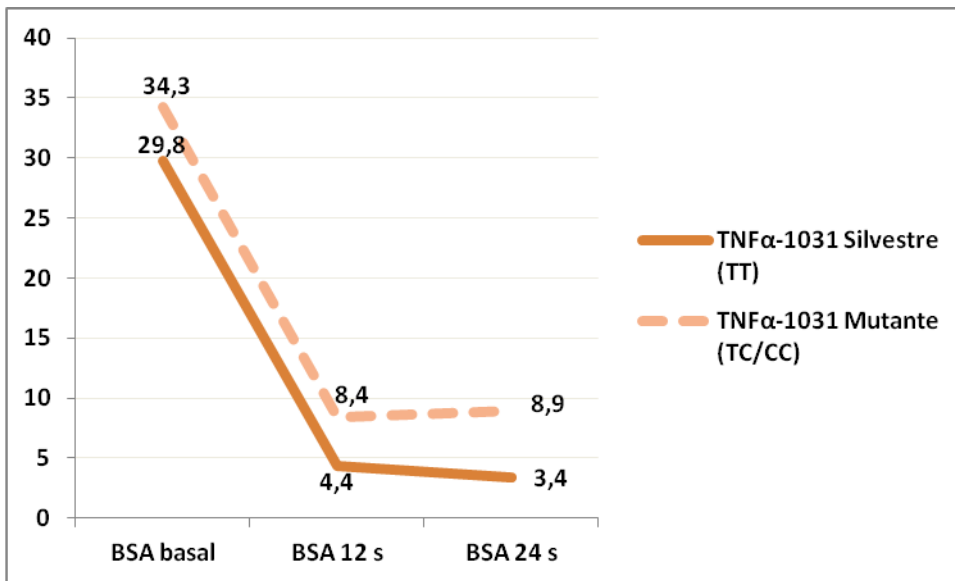


### TNF $\alpha$ -1031

Encontramos una reducción significativa ( $p < 0,0005$ ) de la puntuación media en el PASI a lo largo del estudio, con diferencias significativas entre el momento basal y las semanas 12 y 24 ( $p < 0,0005$  en ambos casos) y, sin diferencias significativas entre ellos ( $p = 0,567$ ). No encontramos diferencias significativas entre silvestres y mutantes ( $p = 0,123$ ), ni interacción significativa entre el momento del estudio y pertenecer al grupo silvestre/mutante sobre la variable dependiente ( $p = 0,120$ ).

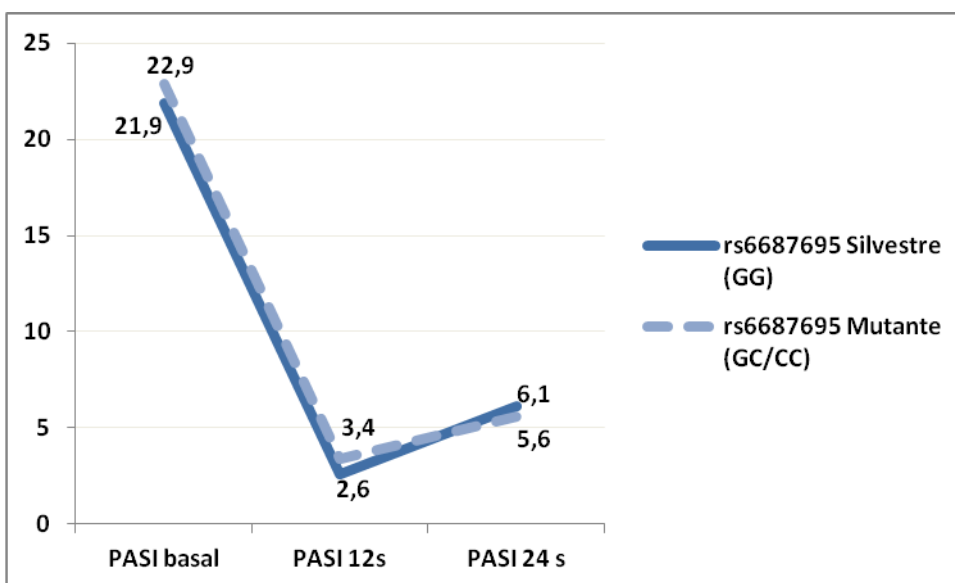


Se encontró una reducción significativa ( $p < 0,0005$ ) de la puntuación media en el BSA a lo largo del estudio con diferencias significativas entre el momento basal y las semanas 12 y 24 ( $p < 0,0005$  en ambos casos) y sin diferencias significativas entre ellos ( $p = 1,000$ ). No se encontraron diferencias significativas entre silvestres y mutantes ( $p = 0,054$ ), ni interacción significativa entre el momento del estudio y pertenecer al grupo silvestre/mutante sobre la variable dependiente ( $p = 0,703$ ).

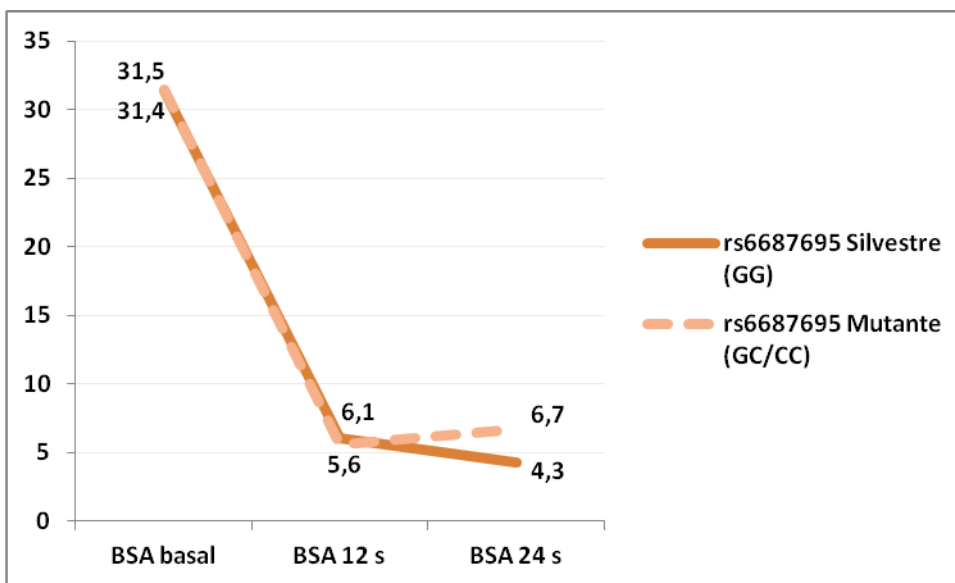


### rs6687695

Se encontró una reducción significativa ( $p < 0,0005$ ) de la puntuación media en el PASI a lo largo del estudio con diferencias significativas entre el momento basal y las semanas 12 y 24 de tratamiento ( $p < 0,0005$  en ambos casos) y sin diferencias significativas entre ellos ( $p = 1,000$ ). No encontramos diferencias significativas entre silvestres y mutantes ( $p = 0,491$ ), ni interacción significativa entre el momento del estudio y pertenecer al grupo silvestre/mutante sobre la variable dependiente ( $p = 0,367$ ).

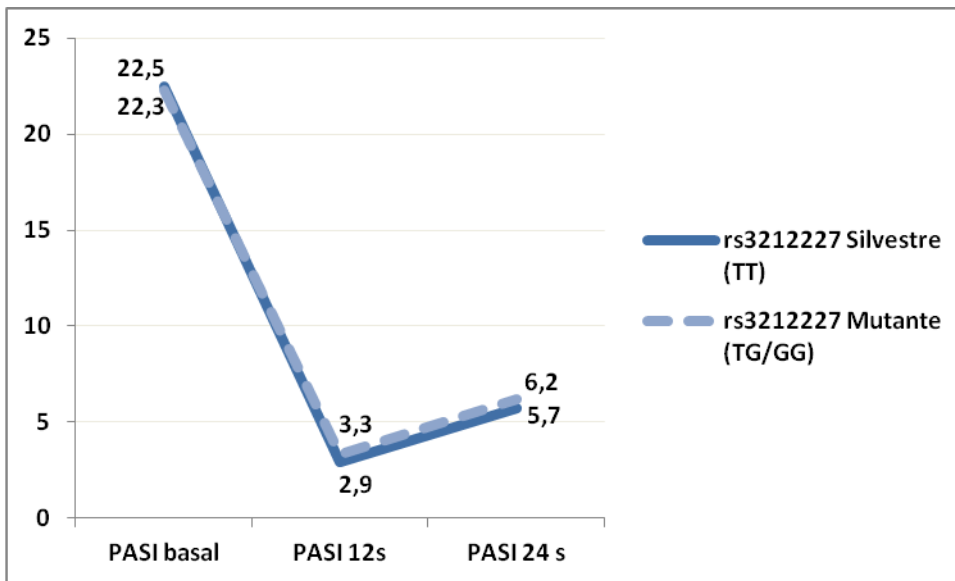


Se encontró una reducción significativa ( $p < 0,0005$ ) de la puntuación media en el BSA a lo largo del estudio con diferencias significativas entre el momento basal y las semanas 12 y 24 ( $p < 0,0005$  en ambos casos) y sin diferencias significativas entre ellos ( $p = 1,000$ ), no encontrándose diferencias significativas entre silvestres y mutantes ( $p = 0,889$ ), ni interacción significativa entre el momento del estudio y pertenecer al grupo silvestre/mutante sobre la variable dependiente ( $p = 0,197$ ).

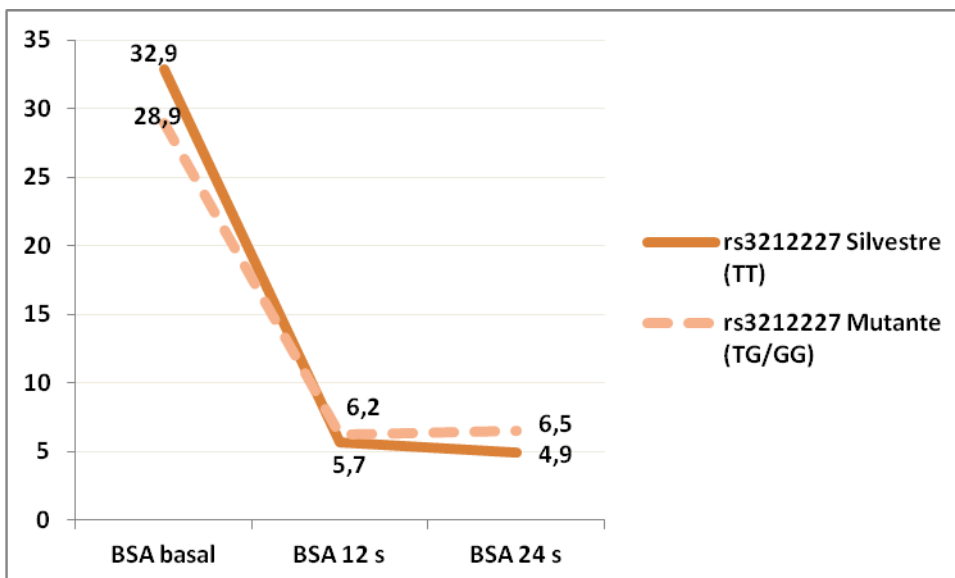


### **rs3212227**

Se encontró una reducción significativa ( $p < 0,0005$ ) de la puntuación media en el PASI a lo largo del estudio con diferencias significativas entre el momento basal y las semanas 12 y 24 de tratamiento ( $p < 0,0005$  en ambos casos) y sin diferencias significativas entre ellos ( $p = 0,869$ ). No se encontraron diferencias significativas entre silvestres y mutantes ( $p = 0,982$ ), ni interacción significativa entre el momento del estudio y pertenecer al grupo silvestre/mutante sobre la variable dependiente ( $p = 0,418$ ).

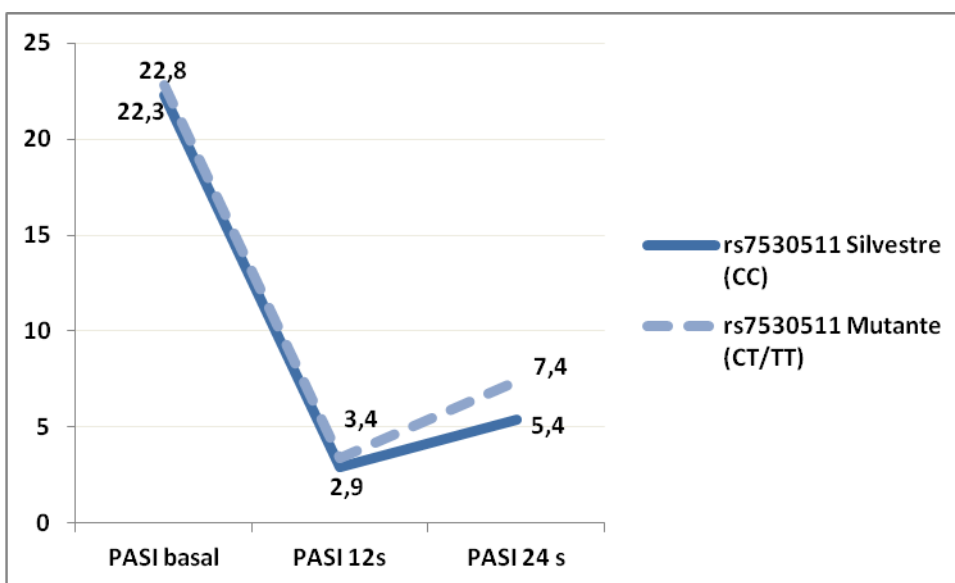


Se encontró una reducción significativa ( $p < 0,0005$ ) de la puntuación media en el BSA a lo largo del estudio con diferencias significativas entre el momento basal y las semanas 12 y 24 ( $p < 0,0005$  en ambos casos) y sin diferencias significativas entre ellos ( $p = 1,000$ ), no encontrándose diferencias significativas entre silvestres y mutantes ( $p = 0,656$ ), ni interacción significativa entre el momento del estudio y pertenecer al grupo silvestre/mutante sobre la variable dependiente ( $p = 0,198$ ).

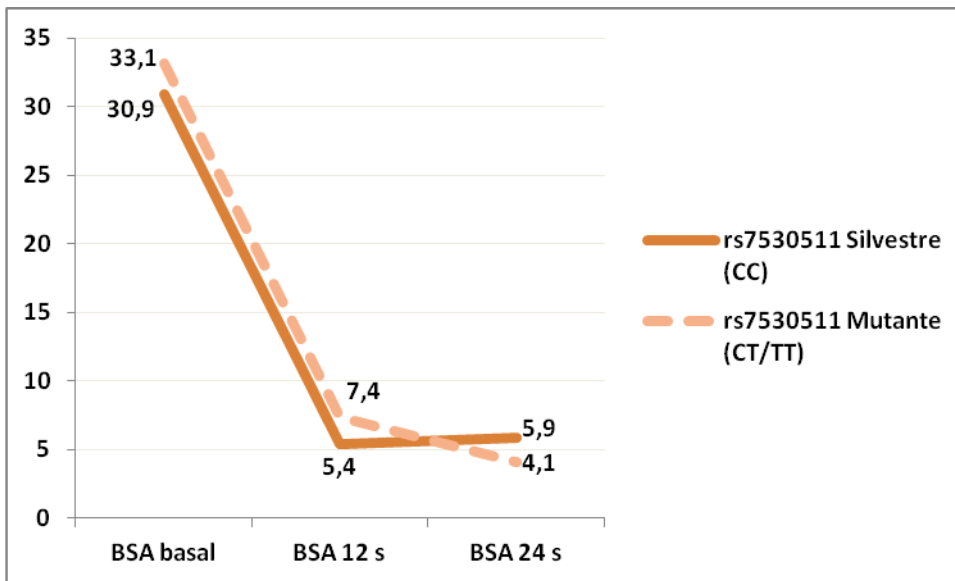


### rs7530511

Se encontró una reducción significativa ( $p < 0,0005$ ) de la puntuación media en el PASI a lo largo del estudio con diferencias significativas entre el momento basal y las semanas 12 y 24 ( $p < 0,0005$  en ambos casos) y sin diferencias significativas entre ellos ( $p = 1,000$ ). No se encontraron diferencias significativas entre silvestres y mutantes ( $p = 0,883$ ), ni interacción significativa entre el momento del estudio y pertenecer al grupo silvestre/mutante sobre la variable dependiente ( $p = 0,304$ ).

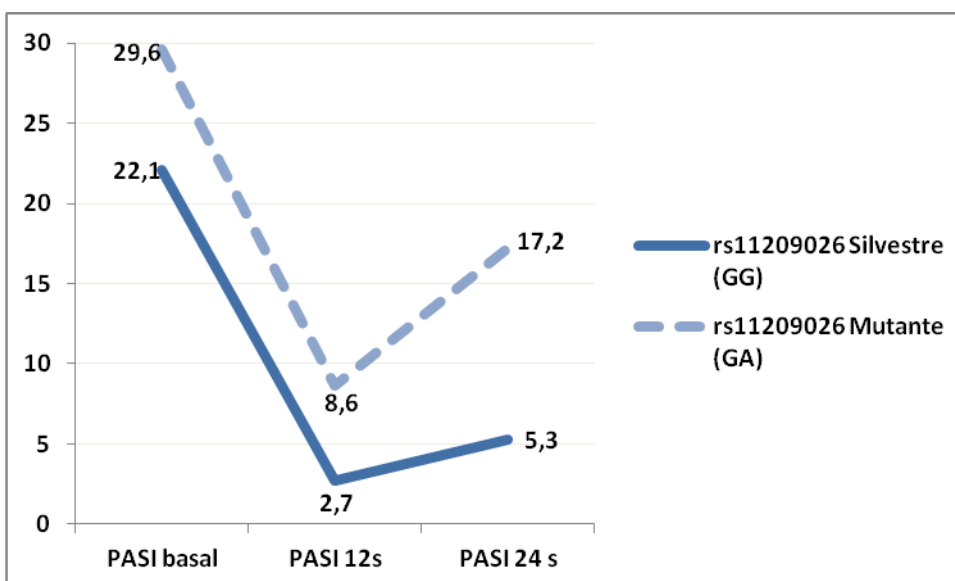


Se encontró una reducción significativa ( $p < 0,0005$ ) de la puntuación media en el BSA a lo largo del estudio con diferencias significativas entre el momento basal y las semanas 12 y 24 de tratamiento ( $p < 0,0005$  en ambos casos) y sin diferencias significativas entre ellos ( $p = 0,305$ ), no encontrándose diferencias significativas entre salvajes y mutantes ( $p = 0,804$ ), ni interacción significativa entre el momento del estudio y pertenecer al grupo silvestre/mutante sobre la variable dependiente ( $p = 0,186$ ).

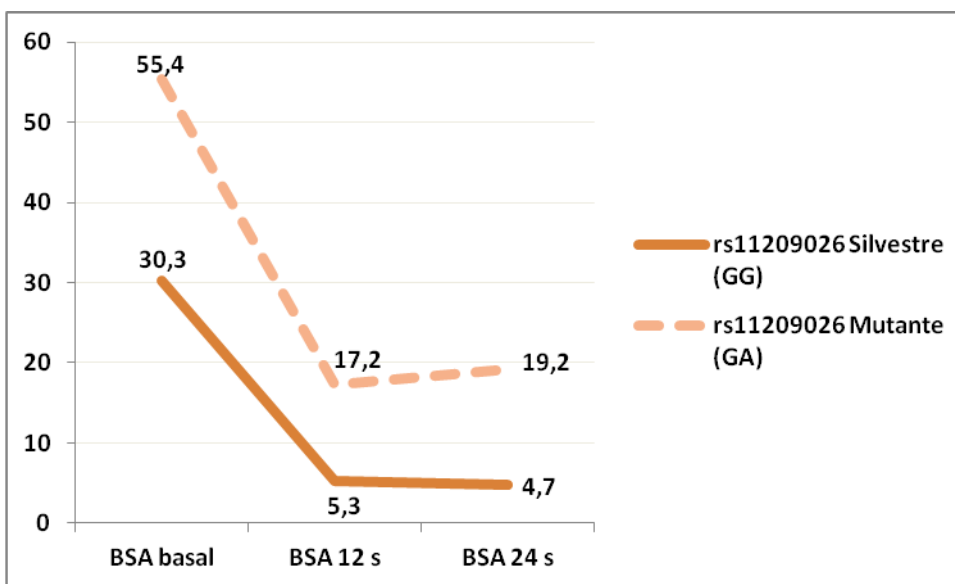


### rs11209026

Se encontró una reducción significativa ( $p < 0,0005$ ) de la puntuación media en el PASI a lo largo del estudio, con diferencias significativas entre el momento basal y las semanas 12 y 24 de tratamiento ( $p < 0,0005$  en ambos casos) y sin diferencias significativas entre ellos ( $p = 1,000$ ). Encontramos diferencias significativas entre silvestres y mutantes ( $p = 0,014$ ), pero no interacción significativa entre el momento del estudio y pertenecer al grupo silvestre/mutante sobre la variable dependiente ( $p = 0,567$ ). Este hallazgo significa que la diferencia inicial entre el grupo mutante y el grupo silvestre no se modificó significativamente a lo largo del seguimiento.

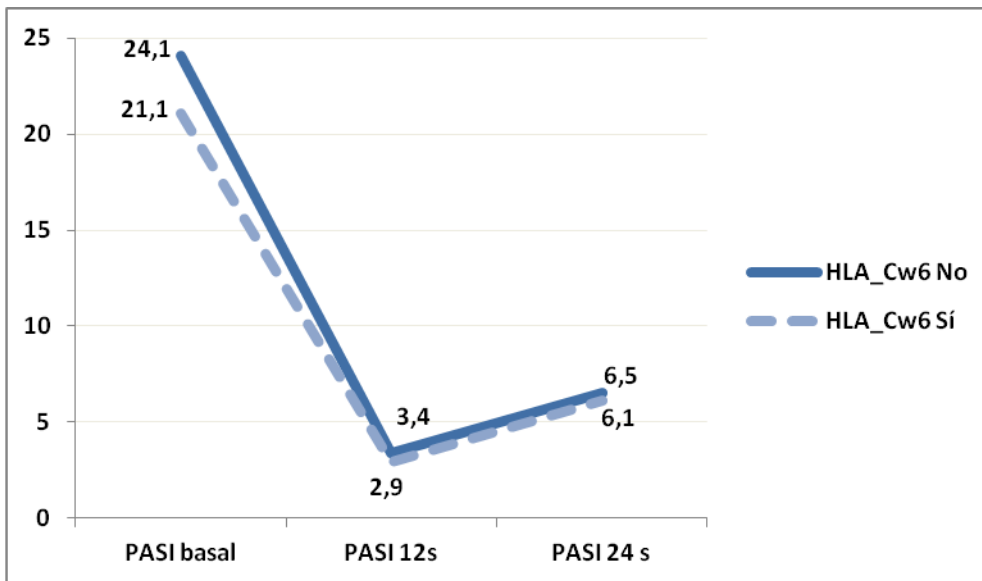


Se encontró una reducción significativa ( $p < 0,0005$ ) de la puntuación media en el BSA a lo largo del estudio con diferencias significativas entre el momento basal y las semanas 12 y 24 ( $p < 0,0005$  en ambos casos) y sin diferencias significativas entre ellos ( $p = 1,000$ ), encontrándose diferencias significativas entre silvestres y mutantes ( $p = 0,002$ ), pero no interacción significativa entre el momento del estudio y pertenecer al grupo silvestre/mutante sobre la variable dependiente ( $p = 0,337$ ). Este hallazgo significa que la diferencia inicial entre el grupo mutante y el grupo silvestre no se modificó significativamente a lo largo del seguimiento.

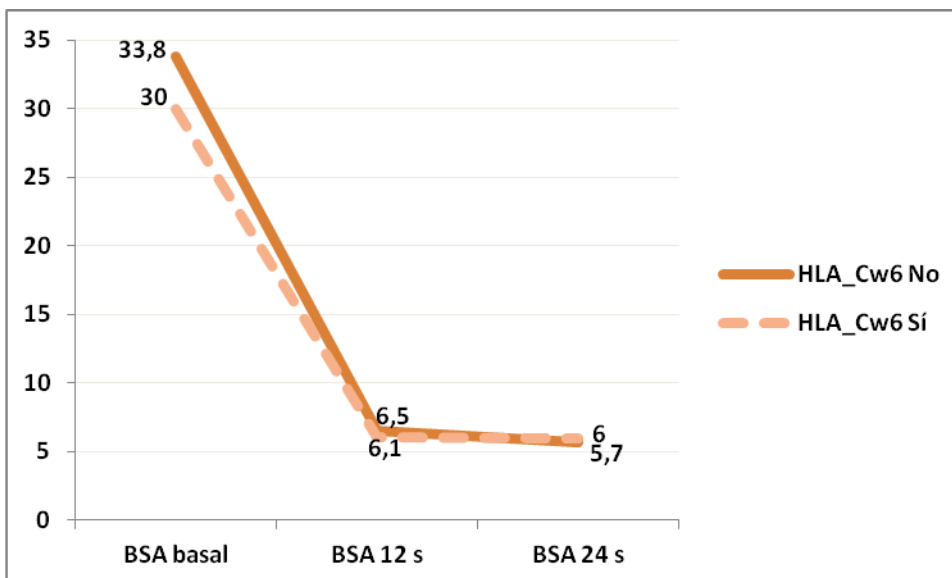


### HLA- Cw6

Se encontró una reducción significativa ( $p < 0,0005$ ) de la puntuación media en el PASI a lo largo del estudio con diferencias significativas entre el momento basal y las semanas 12 y 24 ( $p < 0,0005$  en ambos casos) y sin diferencias significativas entre ellos ( $p = 1,000$ ). No encontramos diferencias significativas entre silvestres y mutantes ( $p = 0,257$ ), ni interacción significativa entre el momento del estudio y pertenecer al grupo silvestre/mutante sobre la variable dependiente ( $p = 0,335$ ).



Se encontró una reducción significativa ( $p < 0,0005$ ) de la puntuación media en el BSA a lo largo del estudio con diferencias significativas entre el momento basal y las semanas 12 y 24 ( $p < 0,0005$  en ambos casos) y sin diferencias significativas entre ellos ( $p = 1,000$ ), no encontrándose diferencias significativas entre silvestres y mutantes ( $p = 0,547$ ), ni interacción significativa entre el momento del estudio y pertenecer al grupo silvestre/mutante sobre la variable dependiente ( $p = 0,587$ ).





### 6.3.3 Eficacia a las 12 semanas de tratamiento:

Los resultados de eficacia a las 12 semanas de tratamiento, se presentan en las tablas 15 y 16.

Al comparar los genotipos de aquellos pacientes que alcanzan PASI50, PASI75 y PASI90 y aquellos que no, no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes polimorfismos en posiciones TNF $\alpha$ -238, TNF $\alpha$ -308 y TNF $\alpha$ -857 de la región promotora del gen *TNF $\alpha$*  y la respuesta a anti-TNF $\alpha$ .

Sin embargo, aquellos pacientes con genotipo TNF $\alpha$ -1031TT, presentaron mayor respuesta que aquellos con genotipo TNF $\alpha$ -1031TC/CC a fármacos anti-TNF $\alpha$ , alcanzando en mayor porcentaje PASI75 (90,8% vs 75,7%, p=0,047).

Cuando comparamos los genotipos de los polimorfismos del gen *IL12B* (rs6687695 y rs3212227) y del gen *IL23R* (rs7530511 y rs11209026) no encontramos diferencias estadísticamente significativas, así como tampoco las hallamos entre aquellos pacientes que portaban, y aquellos que no, el alelo *HLA-Cw6*.

SEMANA 12			PASI50			PASI75			PASI90		
			Silvestre	Mutante	p	Silvestre	Mutante	p	Silvestre	Mutante	p
SNP	Silvestre/ Mutante	% (IC 95%)	% (IC 95%)	% (IC 95%)		% (IC 95%)	% (IC 95%)		% (IC 95%)	% (IC 95%)	
TNF-238	GG/GA-AA 87/15	97,7 (91,9 - 99,7)	100 (78,2 - 100)	1,000	88,1 (79,2 - 94,1)	86,7 (59,5 - 98,3)	1,000	57,5 (46,4 - 68,0)	46,7 (21,3 - 73,4)	0,575	
TNF-308	GG/GA 84/18	97,6 (91,7 - 99,7)	100 (81,5 - 100)	1,000	86,9 (77,8 - 93,3)	77,8 (52,4 - 93,6)	0,297	57,1 (45,9 - 67,9)	50,0 (26,0 - 74,0)	0,610	
TNF-857	CC/CT-TT 75/27	98,7 (92,8 - 100)	96,3 (81,0 - 99,9)	0,461	84,0 (73,7 - 91,4)	88,9 (70,8 - 97,7)	0,754	54,7 (42,7 - 66,2)	59,3 (38,8 - 77,6)	0,822	
TNF-1031	TT/TC-CC 65/37	100 (94,5 - 100)	94,6 (81,8 - 99,3)	0,129	90,8 (81,0 - 96,5)	75,7 (58,8 - 88,2)	<b>0,047</b>	60,0 (47,1 - 72,0)	48,6 (31,9 - 65,6)	0,304	
rs6687695	GG/GC-CC 51/51	100 (93,0 - 100)	96,1 (86,5 - 99,5)	0,495	88,2 (76,1 - 95,6)	82,4 (69,1 - 91,6)	0,577	60,8 (46,1 - 74,2)	51,0 (36,6 - 65,3)	0,425	
rs3212227	TT/TG-GG 64/38	98,4 (91,6 - 100)	97,4 (86,2 - 99,9)	1,000	87,5 (76,8 - 94,4)	81,6 (65,7 - 92,3)	0,564	60,9 (47,9 - 72,9)	47,4 (31,0 - 64,2)	0,218	
rs7530511	CC/CT-TT 79/23	98,7 (93,1 - 100)	95,7 (78,0 - 99,9)	0,402	84,8 (75,0 - 91,9)	87,0 (66,4 - 97,2)	1,000	57,0 (45,3 - 68,1)	52,2 (30,6 - 73,2)	0,812	
rs11209026	GG/GA 97/5	99,0 (94,4 - 100)	80,0 (28,4 - 99,5)	0,096	85,6 (77,0 - 91,9)	80,0 (28,4 - 99,5)	0,556	57,7 (47,3 - 67,7)	20,0 (0,5 - 71,6)	0,167	
HLA-Cw6	No/Sí 49/45	97,8 (88,2 - 99,9)	98,0 (89,1 - 99,9)	1,000	82,2 (68,0 - 92,0)	85,7 (72,8 - 94,1)	0,780	53,3 (37,9 - 68,3)	57,1 (42,2 - 71,2)	0,836	

**Tabla 15. Resultados de eficacia de fármacos anti-TNF $\alpha$  en pacientes naïve a 12 semanas.** Datos de PASI50, PASI75 y PASI90. Únicamente aquellos pacientes con genotipo TNF $\alpha$ -1031TC/CC alcanzan con mayor frecuencia el PASI75 que aquellos con un genotipo TNF $\alpha$ -1031TT. IC: intervalo de confianza; SNP: single nucleotide polymorphism.

SEMANA 12	% mejoría PASI							% mejoría BSA							p
	Silvestre			Mutante			p	Silvestre			Mutante				
	n	media	(95% IC)	n	media	(95%IC)		n	media	(95% IC)	n	media	(95% IC)		
TNF-238	87	87,8	(84,9 - 90,8)	15	88,1	(82,6 - 93,5)	0,669	86	84,5	(80,4 - 88,6)	15	79,3	(64,9 - 93,8)	0,380	
TNF-308	84	88,4	(85,5 - 91,2)	18	85,6	(78,7 - 92,5)	0,483	83	84,3	(79,9 - 88,7)	18	81,2	(70,3 - 92,2)	0,575	
TNF-857	75	87,7	(84,8 - 90,7)	27	88,3	(82,5 - 94,0)	0,957	74	83,2	(78,4 - 87,9)	27	85,3	(77,3 - 93,3)	0,655	
TNF-1031	65	90,0	(87,3 - 92,6)	37	84,2	(78,8 - 89,6)	0,205	64	86,4	(82,2 - 90,6)	37	79,1	(70,9 - 87,4)	0,131	
rs6687695	51	89,7	(86,6 - 92,9)	51	86,0	(81,8 - 90,2)	0,331	51	84,8	(79,1 - 90,4)	50	82,7	(76,8 - 88,6)	0,619	
rs3212227	64	88,7	(85,4 - 92,1)	38	86,4	(82,2 - 90,7)	0,632	64	85,6	(80,9 - 90,3)	37	80,5	(72,9 - 88,2)	0,243	
rs7530511	79	88,3	(85,6 - 91,1)	23	86,3	(79,5 - 93,0)	0,638	78	85,1	(80,8 - 89,4)	23	79,1	(68,7 - 89,5)	0,228	
rs11209026	97	88,5	(85,9 - 91,1)	5	76,0	(60,1 - 91,8)	<b>0,035*</b>	96	84,2	(80,0 - 88,4)	5	74,8	(56,2 - 93,5)	0,155*	
HLA-Cw6	49	88,2	(84,4 - 92,1)	45	86,7	(82,6 - 90,8)	0,522	48	85,4	(80,2 - 90,6)	45	80,1	(73,0 - 87,1)	0,233	

**Tabla 16. Resultados de eficacia de fármacos anti-TNF $\alpha$  en pacientes naïve a 12 semanas.** Datos de eficacia expresados en porcentaje de mejoría de PASI y BSA. IC: intervalo de confianza; SNP: single nucleotide polymorphism. \*Test Mann-Whitney.



Cuando realizamos el análisis individualizado para cada uno de los fármacos bloqueantes del TNF $\alpha$  los resultados que encontramos fueron similares aunque no resultaron estadísticamente significativos en todos los casos.

Durante el período de estudio, de los 109 pacientes, 33 realizaron en algún momento tratamiento con infliximab (27 pacientes naïve, 5 de ellos habían recibido previamente otro antiTNF $\alpha$ , y 22 de ellos habían realizado previamente tratamiento con dos bloqueantes del TNF $\alpha$ ). Los datos generales de estos pacientes se encuentran resumidos en la tabla 17.

	INFLIXIMAB (N = 33)		ETANERCEPT(N = 61)		ADALIMUMAB (N = 45)	
	media $\pm$ DT	n (%)	media $\pm$ DT	n (%)	media $\pm$ DT	n (%)
<b>Demográficos</b>						
Edad, años	46.3 $\pm$ 11.5		45 $\pm$ 16		42.5 $\pm$ 14.8	
Varón (%)		22 (66.7)		27 (44.3)		26 (57.8)
Peso, kg	76.0 $\pm$ 13.6		75 $\pm$ 15		73.1 $\pm$ 13.5	
<b>Enfermedad</b>						
PASI basal	24.4 $\pm$ 11.9		22 $\pm$ 10		20 $\pm$ 9.7	
BSA basal	41.2 $\pm$ 22.8		29 $\pm$ 18		23.6 $\pm$ 16.2	
Artritis psoriásica		7 (21.2)		20 (32.8)		10 (22.2)
Edad inicio enfermedad, años	22.3 $\pm$ 12.3		25.0 $\pm$ 16.0		24.4 $\pm$ 13.3	
<b>Tratamientos sistémicos previos</b>						
Fototerapia		23 (69.7)		37 (60.7)		21 (46.7)
Retinoides orales		16 (48.5)		23 (37.7)		11 (24.4)
Metotrexato		17 (51.5)		24 (39.3)		22 (48.9)
Ciclosporina		20 (60.6)		37 (60.7)		25 (55.6)
Etanercept, n (%)		7 (21.2)		-		17 (37.8)
Adalimumab, n (%)		3 (9.1)		3 (4.9)		-
Infliximab, n (%)		-		2 (3.28)		7 (15.6)
Efalizumab, n (%)		7 (21.2)		10 (16.4)		12 (26.7)
<b>Respuesta clínica</b>						
<b>12 semanas</b>						
PASI50		29 (87.9)		54 (88.5)		38 (84.4)
PASI75		22 (66.7)		48 (78.7)		31 (68.9)
PASI90		18 (54.5)		23 (37.7)		26 (57.8)
% mejoría PASI	79.7 $\pm$ 23.1		85.7 $\pm$ 12.3		89.5 $\pm$ 17.1	
% mejoría BSA	78.3 $\pm$ 21.6		80.7 $\pm$ 20.2		85.7 $\pm$ 27.7	
<b>24 semanas</b>						
PASI50		29 (87.9)		53 (86.9)		35 (77.8)
PASI75		22 (66.7)		42 (68.9)		31 (68.9)
PASI90		28 (54.5)		32 (52.5)		22 (48.9)

% mejoría PASI	80.5 $\pm$ 31.3	85.2 $\pm$ 17.7	88.5 $\pm$ 16.8
% mejoría BSA	79.9 $\pm$ 25.2	85.4 $\pm$ 18.5	87.9 $\pm$ 15.2

**Tabla 17. Resumen de los datos generales de pacientes tratados con infliximab, etanercept y adalimumab.**

Los resultados de eficacia de los pacientes tratados con infliximab a 12 semanas se muestran en las tablas 18 y 19. Tras 12 semanas de tratamiento, aquellos pacientes que tenían un genotipo TNF $\alpha$ -238GG presentaron un porcentaje de mejoría del PASI mayor que aquellos con genotipo GA/AA (86,7% vs 32,9%,  $p=0,002$ ). Además aquellos pacientes alcanzaban un PASI50 en mayor porcentaje que estos últimos (93,5% frente a 0%,  $p=0,11$ ). También observamos que los pacientes con genotipo TNF $\alpha$ -1031TT respondieron mejor que aquellos con genotipo TNF $\alpha$ -1031TC/CC. Presentaban datos mejores en PASI50 (100% vs 74,4%,  $p=0,024$ ), PASI 75 (84,2% vs 46,9%,  $p=0,024$ ), PASI90 (73,7% vs 28,6%,  $p=0,015$ ) y porcentaje de mejoría del PASI (89,2% vs 66,8%,  $p=0,012$ ). Estos resultados son similares a los encontrados al analizar la eficacia en todos los pacientes durante su primer tratamiento con bloqueantes del TNF $\alpha$ . También observamos que aquellos pacientes con genotipo mutante TNF $\alpha$ -857CT/TT presentaron un porcentaje de mejoría de BSA mayor que aquellos que genotipo TNF $\alpha$ -857CC (92,3% vs 73,6%,  $p=0,002$ ).

Los pacientes tratados con adalimumab a lo largo del estudio fueron 45. Veintiocho de ellos eran pacientes naïve, mientras que 14 ya habían sido tratados previamente con infliximab o etanercept y 3 de ellos con ambos. Los resultados de eficacia a 12 semanas de los pacientes tratados con adalimumab se muestran en las tablas 20 y 21. Las únicas diferencias que se encontraron estadísticamente significativas fueron al estudiar el SNP rs11209026. No obstante hay que interpretar estos datos con cautela porque el grupo mutante estaba compuesto únicamente por un individuo. Observamos que todos los pacientes con genotipo silvestre GG alcanzaron PASI50, mientras que no lo hizo el único paciente que tenía genotipo mutante GA. Además el porcentaje de mejoría de PASI fue de 90,6% en el grupo silvestre frente a 28,6% en el único individuo mutante ( $p<0,0005$ ) y el porcentaje de mejoría del BSA fue del 100% frente a 0% ( $p<0,0005$ ).

Durante el estudio 61 pacientes realizaron en algún momento tratamiento con etanercept. Para 54 de ellos este era el primer fármaco anti-TNF $\alpha$  que recibían, mientras que 7 de ellos

ya habían recibido otros previamente. A las 12 semanas de tratamiento (Tablas 22 y 23) únicamente encontramos diferencias estadísticamente significativas al estudiar la distribución de genotipos en rs7530511. Los pacientes con genotipo silvestre CC presentaron un mayor porcentaje de mejoría de PASI que aquellos con genotipo mutante CT/TT (87,7% vs 77,9%,  $p=0,016$ ). Del mismo modo presentaron un mayor porcentaje de mejoría de BSA (84,2% vs 66,3%,  $p=0,007$ ).

SEMANA 12			PASI50		p	PASI75		p	PASI90		p
			Silvestre	Mutante		Silvestre	Mutante		Silvestre	Mutante	
SNP	Silvestre/ Mutante		% (IC95%)	% (IC 95%)		% (IC95%)	% (IC95%)		% (IC 95)	% (IC 95%)	
TNF-238	GG/GA-AA	31/2	93,5 (78,6 - 99,2)	0 (0 - 84,2)	<b>0,011</b>	71,0 (52 - 85,8)	0 (0 - 84,2)	0,104	58,1 (39,1 - 75,5)	0 (0 - 84,2)	0,199
TNF-308	GG/GA	26/7	88,5 (69,8 - 97,6)	85,7 (42,1 - 85,7)	1,000	73,1 (52,2 - 88,4)	42,9 (9,9 - 81,6)	0,186	61,5 (40,6 - 79,8)	28,6 (3,7 - 71)	0,203
TNF-857	CC/CT-TT	25/8	84,0 (63,9 - 95,5)	100 (63,1 - 100)	0,550	60,0 (38,7 - 78,9)	87,5 (47,3 - 99,7)	0,218	48,0 (27,8 - 68,7)	75,0 (34,9 - 96,8)	0,242
TNF-1031	TT/TC-CC	19/14	100 (82,4 - 100)	71,4 (41,9 - 91,6)	<b>0,024</b>	84,2 (60,4 - 96,6)	42,9 (17,7 - 71,1)	<b>0,024</b>	73,7 (48,8 - 90,9)	28,6 (8,4 - 58,1)	<b>0,015</b>
rs6687695	GG/GC-CC	15/18	86,7 (59,5 - 98,3)	88,9 (65,3 - 98,6)	1,000	73,3 (44,9 - 92,2)	61,1 (35,7 - 82,7)	0,712	66,7 (38,4 - 88,2)	44,4 (21,5 - 69,2)	0,296
rs3212227	TT/TG-GG	22/11	90,9 (70,8 - 98,9)	81,8 (48,2 - 97,7)	0,586	72,7 (49,8 - 89,3)	54,5 (23,4 - 83,2)	0,437	68,2 (45,1 - 86,1)	27,3 (6 - 61)	0,061
rs7530511	CC/CT-TT	25/8	88,0 (68,8 - 97,5)	87,5 (47,3 - 99,7)	1,000	64,0 (42,5 - 82,8)	75,0 (34,9 - 96,8)	0,687	52,0 (31,3 - 72,2)	62,5 (24,5 - 91,5)	0,699
rs11209026	GG/GA	30/3	90,0 (73,5 - 97,9)	66,7 (9,4 - 99,2)	0,330	66,7 (47,2 - 82,7)	66,7 (9,4 - 99,2)	1,000	56,7 (37,4 - 74,5)	33,3 (0,8 - 90,6)	0,579
HLA-Cw6	No/Sí	19/14	89,5 (66,9 - 98,7)	85,7 (57,2 - 98,2)	1,000	68,4 (43,5 - 87,4)	64,3 (35,1 - 87,2)	1,000	52,6 (28,9 - 75,6)	57,1 (28,9 - 82,3)	1,000

**Tabla 18. Resultados de eficacia de infliximab a 12 semanas.** Datos de PASI50, PASI75 y PASI90. Aquellos pacientes con genotipo TNF $\alpha$ -238GG alcanzan PASI50 en mayor proporción que aquellos con genotipo GA/AA. Además, aquellos con genotipo TNF $\alpha$ -1031TC/CC alcanzan con mayor frecuencia el PASI50, PASI75 y PASI90 que aquellos con un genotipo TNF $\alpha$ -1031TT. IC: intervalo de confianza; SNP: single nucleotide polymorphism.



SEMANA 12	% mejoría PASI										% mejoría BSA											
	Silvestre					Mutante					P	Silvestre					Mutante					p
	n	media	DT	(95% IC)		n	media	DT	(95%IC)			n	media	DT	(95% IC)		n	media	DT	(95% IC)		
TNF-238	31	86,7	20,2	85,0 - 88,4	2	32,9	12,6	-		<b>0,002</b>	31	79,6	21,3	77,9 - 81,3	2	58,4	22,5	-		0,182		
TNF-308	26	81,9	23,4	79,9 - 83,9	7	71,8	21,9	67,1 - 76,5		0,312	26	80,3	20,2	78,4 - 82,2	7	71,2	26,4	66,1 - 75,3		0,333		
TNF-857	25	76,0	24,8	73,9 - 78,1	8	91,4	11,2	88,4 - 94,4		<b>0,022</b>	25	73,6	22,8	71,6 - 75,6	8	92,3	7,8	89,8 - 94,4		<b>0,002</b>		
TNF-1031	19	89,2	13,3	87,4 - 91,0	14	66,8	27,6	63,7 - 69,9		<b>0,012</b>	19	84,5	18,0	82,4 - 86,6	14	70,4	23,9	67,5 - 73,1		0,079		
rs6687695	15	81,8	24,1	79,0 - 84,6	18	77,9	22,8	75,5 - 80,3		0,635	15	81,7	20,1	79,1 - 84,3	18	75,3	23,1	72,8 - 77,6		0,417		
rs3212227	22	82,6	24,2	80,4 - 84,8	11	74,0	20,5	70,8 - 77,2		0,233*	22	84,0	17,7	82,1 - 85,9	11	65,7	25,0	62,2 - 68,8		0,056		
rs7530511	25	79,6	23	77,6 - 81,6	8	80,2	25,1	75,7 - 84,7		0,946	25	78,9	22,3	76,9 - 80,9	8	76,6	20,6	72,5 - 80,0		0,806		
rs11209026	30	80,4	23,3	78,6 - 82,2	3	72,6	24,3	57,6 - 87,6		0,587	30	78,6	21,5	76,8 - 80,4	3	75,4	26,9	59,6 - 82,6		0,814		
HLA-Cw6	19	79,5	22,3	77,2 - 81,8	14	80,0	25	77,0 - 83,0		0,948	19	78,6	19,4	76,4 - 80,8	14	77,9	24,9	74,9 - 80,6		0,924		

**Tabla 19. Resultados de eficacia de infliximab en pacientes naïve a 12 semanas.** Datos de eficacia expresados en porcentaje de mejoría de PASI y BSA. IC: intervalo de confianza; SNP: single nucleotide polymorphism. \*Test de Mann-Whitney



SEMANA 12	% mejoría PASI										% mejoría BSA											
	Silvestre					Mutante					p	Silvestre					Mutante					
	n	media	DT	(95% IC)		n	media	DT	(95%IC)			n	media	DT	(95% IC)		n	media	DT	(95% IC)		p
TNF-238	28	88,7	15,3	87,2	- 90,2	11	89,9	21,9	86,6	- 93,2	0,846	28	87,4	20,2	85,6	- 89,2	11	81,7	39,2	77,3	- 86,1	0,988
TNF-308	34	88,9	17,2	87,4	- 90,4	5	90,1	18,3	84,2	- 96,0	0,884	34	85,2	27,7	83,3	- 87,1	5	89,9	17,3	84,1	- 95,7	0,716
TNF-857	31	88,4	18,5	72,4	- 104,4	8	91,3	10,6	88,4	- 94,2	0,677	31	84,8	28,5	64,9	- 104,7	8	89,6	17,2	85,9	- 93,3	0,552
TNF-1031	23	90,1	15	88,4	- 91,8	16	87,5	20,2	85,0	- 90,0	0,420	23	88,7	20,4	86,7	- 90,7	16	81,7	33,7	78,5	- 84,9	0,216
rs6687695	17	85,1	21,5	82,6	- 87,6	22	92,0	12,5	90,4	- 93,6	0,248	17	79,5	33,5	76,4	- 82,6	22	90,7	18,8	88,7	- 92,7	0,228
rs3212227	24	87,3	19,9	85,4	- 89,2	15	91,8	11,4	89,9	- 93,7	0,786	24	85,2	27	83,0	- 87,4	15	86,8	26,5	83,8	- 89,8	0,966
rs7530511	25	90,6	17,1	88,9	- 92,3	14	86,2	17,3	83,7	- 88,7	0,317	25	87,9	27,4	85,7	- 90,1	14	82,1	25,3	79,1	- 85,1	0,331
rs11209026	38	90,6	14,1	89,4	- 91,8	1	28,6				<b>&gt;0,0005</b>	38	88,1	22,7	86,5	- 89,7	1	0				<b>&gt;0,0005</b>
HLA-Cw6	14	85,6	19,2	83,0	- 88,2	22	89,9	16,8	88,0	- 91,8	0,485	14	83,7	24,9	80,7	- 86,7	22	85,3	31,3	82,8	- 87,8	0,867

**Tabla 21. Datos de eficacia de adalimumab a 12 semanas.** Datos de eficacia expresados en porcentaje de mejoría de PASI y BSA. IC: intervalo de confianza; SNP: single nucleotide polymorphism.

SEMANA 12		PASI50				PASI75				PASI90			
		Silvestre		Mutante		Silvestre		Mutante		Silvestre		Mutante	
SNP	Silvestre/ Mutante	% (IC 95%)	% (IC 95%)	p	% (IC 95%)	% (IC 95%)	p	% (IC 95%)	% (IC 95%)	p			
TNF-238	GG/GA-AA	46/9	97,8 (88,5 - 99,9)	100 (66,4 - 100)	1,000	87,0 (73,7 - 95,1)	88,9 (51,8 - 99,7)	1,000	45,7 (38,9 - 61,0)	22,2 (2,8 - 60,0)	0,277		
TNF-308	GG/GA	46/9	97,8 (88,5 - 99,9)	100 (66,4 - 100)	1,000	87,0 (73,7 - 95,1)	88,9 (51,8 - 99,7)	1,000	41,3 (27,0 - 56,8)	44,4 (13,7 - 78,8)	1,000		
TNF-857	CC/CT-TT	37/18	100 (90,5 - 100)	94,4 (72,7 - 99,9)	0,327	89,2 (74,6 - 97,0)	83,3 (58,6 - 96,4)	0,671	40,5 (24,7 - 57,9)	44,4 (21,5 - 69,2)	1,000		
TNF-1031	TT/TC-CC	37/18	100 (90,5 - 100)	94,4 (72,7 - 99,9)	0,327	89,2 (74,6 - 97,0)	83,3 (58,6 - 96,4)	0,671	43,2 (25,3 - 65,3)	38,9 (17,3 - 64,3)	1,000		
rs6687695	GG/GC-CC	31/24	100 (88,8 - 100)	95,8 (78,9 - 99,9)	0,436	90,3 (74,2 - 98,0)	83,3 (62,6 - 95,3)	0,686	48,4 (30,2 - 66,9)	33,3 (15,6 - 55,3)	0,286		
rs3212227	TT/TG-GG	36/19	97,2 (85,5 - 99,9)	100 (82,4 - 100)	1,000	86,1 (70,5 - 95,3)	89,5 (66,9 - 98,7)	1,000	41,7 (25,5 - 59,2)	42,1 (20,3 - 66,5)	1,000		
rs7530511	CC/CT-TT	44/11	100 (92,0 - 100)	90,9 (58,7 - 99,8)	0,200	88,6 (75,4 - 96,2)	81,8 (48,2 - 97,7)	0,617	47,7 (32,5 - 63,3)	18,2 (2,3 - 51,8)	0,097		
rs11209026	GG/GA	53/2	98,1 (89,9 - 100)	100 (15,8 - 100)	1,000	86,8 (74,7 - 94,5)	100 (15,8 - 100)	1,000	43,4 (29,8 - 57,7)	0 (0 - 84,2)	0,504		
HLA-Cw6	No/Sí	27/23	100 (87,2 - 100)	95,7 (78,0 - 99,9)	0,460	88,9 (70,8 - 97,7)	82,6 (61,2 - 95,1)	0,689	48,1 (28,7 - 68)	34,8 (16,4 - 57,3)	0,398		

**Tabla 22. Resultados de eficacia de etanercept a 12 semanas.** Datos de PASI50, PASI75 y PASI90. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la distribución de ninguno de los polimorfismos estudiados. IC: intervalo de confianza; SNP: single nucleotide polymorphism.

SEMANA 12	% mejoría PASI										% mejoría BSA											
	Silvestre					Mutante					p	Silvestre					Mutante					
	n	media	DT	(95% IC)		n	media	DT	(95%IC)			n	media	DT	(95% IC)		n	media	DT	(95% IC)		p
TNF-238	46	86,1	12,9	83,4	- 88,8	9	83,9	8,8	81,5	- 86,3	0,628	46	81,4	20,0	80,1	- 82,7	9	76,5	21,7	72,7	- 80,3	0,511
TNF-308	46	85,6	12,7	82,9	- 88,3	9	86,6	10,2	84,0	- 89,2	0,826	46	80,9	19,2	79,6	- 82,2	9	79,5	25,8	75,4	- 83,6	0,851
TNF-857	37	86,6	9,6	84,3	- 88,9	18	83,9	16,7	81,8	- 86,0	0,445	37	81,0	18,2	79,6	- 82,4	18	80,0	24,3	77,5	- 82,5	0,868
TNF-1031	37	87,0	10,0	84,6	- 89,4	18	83,1	16,0	81,0	- 85,2	0,257	37	82,4	17,9	81,0	- 83,8	18	76,9	24,3	74,4	- 79,4	0,349
rs6687695	31	88,1	10,1	85,5	- 90,7	24	82,7	14,2	81,1	- 84,3	0,105	31	82,5	18,0	80,9	- 84,1	24	78,2	22,9	76,1	- 80,3	0,443
rs3212227	36	85,0	13,6	81,7	- 88,3	19	87,1	9,4	85,6	- 88,6	0,538	36	80,3	20,9	78,7	- 81,9	19	81,4	19,1	79,2	- 83,6	0,848
rs7530511	44	87,7	9,6	85,6	- 89,8	11	77,9	18,3	74,9	- 80,9	<b>0,016</b>	44	84,2	16,7	82,9	- 85,5	11	66,3	26,7	62,7	- 69,9	<b>0,007</b>
rs11209026	53	85,9	12,4	83,5	- 88,3	2	80,9	6,6			0,577	53	80,9	20,3	79,6	- 82,2	2	73,9	19,2			0,636
HLA-Cw6	27	88,2	10,9	85,1	- 91,3	23	82,2	13,7	80,6	- 83,8	0,094	27	83,6	18,8	81,9	- 85,3	23	74,8	22,1	72,7	- 76,9	0,135

**Tabla 23. Resultados de eficacia de etanercept en pacientes a 12 semanas.** Datos de eficacia expresados en porcentaje de mejoría de PASI y BSA. IC: intervalo de confianza; SNP: single nucleotide polymorphism.



#### 6.3.4 Eficacia a las 24 semanas de tratamiento

Los resultados de eficacia a las 24 semanas de tratamiento se presentan en las tablas 24 y 25.

Los pacientes con un genotipo TNF $\alpha$ -238GG (silvestre) mostraron mayor respuesta a las 24 semanas de tratamiento que aquellos que genotipo TNF $\alpha$ -238GA/AA (mutante), que resultó estadísticamente significativo en el porcentaje de pacientes que alcanzaban PASI 75 (82,5% vs 58,8%,  $p=0,049$ ).

Además los polimorfismos en posición TNF $\alpha$ -857 también se asociaron a respuesta a fármacos bloqueantes del TNF $\alpha$  a las 24 semanas de tratamiento, de manera que aquellos pacientes con genotipo TNF $\alpha$ -857CT/TT (mutante), alcanzaban en mayor porcentaje PASI 75 que aquellos con genotipo TNF $\alpha$ -857CC (71,4% vs 96,3%,  $p=0,006$ ); en estos pacientes los porcentaje de mejoría del PASI y BSA también fueron mayores (83,1% vs 92,7%,  $p=0,004$ ; 82,7% vs 92,6%,  $p=0,009$ ).

Los pacientes con genotipo TNF $\alpha$ -1031 TT (silvestre), también presentaron una respuesta a la terapia mayor que aquellos pacientes con genotipo TNF $\alpha$ -1031TC/CC; estos pacientes alcanzaron en mayor proporción PASI75 (85,5% vs 65,7%,  $p=0,038$ ), y el porcentaje de mejoría del PASI fue también mayor (89,8% vs 78,7%,  $p=0,041$ ).

En el estudio de los polimorfismos de los genes *IL12B* e *IL23R* encontramos que, aquellos pacientes con genotipo GG en rs11209026 alcanzaban con mayor frecuencia el PASI90 que aquellos con genotipo GA (66,3% vs 0%,  $p=0,006$ ), al igual que un porcentaje de mejoría de PASI mayor (86,8% vs 67,8%,  $p=0,013$ ). En el resto de los polimorfismos y variables estudiadas no encontramos diferencias significativas.

También observamos que los pacientes que presentaban el haplotipo \*0602 del *HLA-Cw6* respondían mejor a fármacos anti-TNF $\alpha$  que aquellos que no. Estos pacientes alcanzaron el PASI75 en un 85,1% de los casos frente al 66,7% ( $p=0,049$ ).

SEMANA 24		PASI50				PASI75				PASI90			
		Silvestre		Mutante		Silvestre		Mutante		Silvestre		Mutante	
SNP	Silvestre/Mutante	% (IC 95%)	% (IC 95%)	p	% (IC 95%)	% (IC 95%)	p	% (IC 95%)	% (IC 95%)	p			
TNF-238	GG/GA-AA	80/17	95,0 (87,7 – 98,6)	82,4 (56,6 – 96,2)	0,101	82,5 (72,4 – 90,1)	58,8 (32,9 – 81,6)	<b>0,049</b>	66,2 (54,8 – 76,4)	47,1 (23,0 – 72,2)	0,170		
TNF-308	GG/GA	82/15	93,9 (86,3 – 98,0)	86,7 (59,5 – 98,3)	0,295	78,0 (67,5 – 86,4)	80,0 (51,9 – 95,7)	1,000	64,6 (53,3 – 74,9)	53,3 (26,6 – 78,7)	0,403		
TNF-857	CC/CT-TT	70/27	90,0 (80,5 - 95,9)	100 (82,2 - 100)	0,185	71,4 (59,4 – 81,6)	96,3 (81,0 – 99,9)	<b>0,006</b>	58,6 (46,2 – 70,2)	74,1 (53,7 – 88,9)	0,241		
TNF-1031	TT/TC-CC	62/35	96,8 (88,8 – 99,6)	85,7 (69,7 - 95,2)	0,094	85,5 (74,2 – 93,1)	65,7 (47,8 – 80,9)	<b>0,038</b>	66,1 (53,0 – 77,7)	57,1 (39,3 – 73,7)	0,391		
rs6687695	GG/GC-CC	50/47	98,0 (89,3 – 99,9)	87,2 (74,3 – 95,2)	0,054	88,2 (76,1 – 95,6)	74,5 (59,6 – 86,1)	0,461	66,0 (51,2 – 78,8)	59,6 (44,3 – 73,6)	0,535		
rs3212227	TT/TG-GG	62/35	96,8 (88,8 – 99,6)	85,7 (69,7 – 95,2)	0,094	83,9 (72,3 – 92,0)	68,6 (50,7 – 83,1)	0,122	66,1 (53,0 – 77,7)	57,1 (39,3 – 73,7)	0,391		
rs7530511	CC/CT-TT	73/24	90,4 (81,2 – 96,1)	100 (85,8 - 100)	0,188	78,1 (66,9 – 86,9)	79,2 (57,8 – 92,9)	1,000	61,6 (49,5 – 72,8)	66,7 (44,7 – 84,4)	0,809		
rs11209026	GG/GA	92/5	93,5 (86,3 – 97,6)	80,0 (28,4 – 99,5)	0,318	80,4 (70,9 – 88,0)	40,0 (5,2 – 85,3)	0,065	66,3 (55,7 – 75,8)	0,0 (0,0 – 52,2)	<b>0,006</b>		
HLA-Cw6	No/Sí	47/42	88,1 (74,4 – 96,0)	95,7 (85,5 – 99,5)	0,248	66,7 (50,4 – 80,4)	85,1 (71,7 – 93,8)	<b>0,049</b>	76,2 (60,6 – 87,9)	48,9 (34,1 – 63,9)	0,275		

**Tabla 24. Resultados de eficacia de fármacos anti-TNF $\alpha$  en pacientes naïve a 24 semanas.** Datos de PASI50, PASI75 y PASI90. IC: intervalo de confianza; SNP: single nucleotide polymorphism.



SEMANA 24	% mejoría PASI							% mejoría BSA							
	Silvestre			Mutante				p	Silvestre			Mutante			
	n	media	(95% IC)	n	media	(95% IC)	n		media	(95% IC)	n	media	(95% IC)	p	
TNF-238	80	88,0	(83,8 - 92,2)	17	75,5	(62,5 - 88,4)	0,088	77	87,4	(83,0 - 91,7)	17	77,3	(62,8 - 91,8)	0,209	
TNF-308	82	86,6	(82,3 - 90,9)	15	81,2	(66,8 - 95,6)	0,366	80	86,7	(82,3 - 91,1)	14	78,8	(62,5 - 95,2)	0,376	
TNF-857	70	83,1	(77,5 - 88,7)	27	92,7	(89,7 - 95,8)	<b>0,004</b>	67	82,7	(76,8 - 88,7)	27	92,6	(88,5 - 96,6)	<b>0,009</b>	
TNF-1031	62	89,8	(86,4 - 93,2)	35	78,7	(69,0 - 88,4)	<b>0,041</b>	59	88,9	(85,0 - 92,9)	35	79,8	(70,0 - 89,7)	0,461	
rs6687695	50	89,0	(85,1 - 92,8)	47	82,4	(74,7 - 90,0)	0,127	49	87,2	(82,0 - 92,5)	45	83,7	(76,3 - 91,1)	0,994	
rs3212227	62	87,6	(82,8 - 92,3)	35	82,6	(74,6 - 90,7)	0,274	61	86,2	(80,6 - 91,9)	33	84,3	(76,9 - 91,7)	0,933	
rs7530511	73	84,5	(79,2 - 89,8)	24	89,6	(84,2 - 95,1)	0,306	71	84,9	(79,5 - 90,3)	23	87,4	(79,7 - 95,1)	0,880	
rs11209026	92	86,8	(82,5 - 91,0)	5	67,8	(46,8 - 88,7)	<b>0,013*</b>	89	86,4	(81,8 - 91,0)	5	70,1	(51,0 - 89,2)	0,110*	
HLA-Cw6	47	89,0	(83,6 - 94,4)	42	80,5	(73,1 - 87,9)	0,071	45	88,7	(83,1 - 94,4)	42	80,2	(72,5 - 87,9)	0,084	

**Tabla 25. Resultados de eficacia de fármacos anti-TNF $\alpha$  en pacientes naïve a 24 semanas.** Eficacia expresada en porcentaje de mejoría de PASI y BSA. IC: intervalo de confianza; SNP: single nucleotide polymorphism. \*Test Mann-Whitney.

En el análisis individualizado con cada uno de los fármacos por separado observamos los siguientes datos:

Los datos de eficacia a 24 semanas de los pacientes tratados con infliximab se muestran en las tablas 26 y 27. Aquellos pacientes con genotipo TNF $\alpha$ -238GG respondían mejor también a este fármaco, aunque las diferencias fueron significativas sólo en el porcentaje de mejoría de PASI (83,7% vs 12,7%,  $p=0,012$ ). En TNF $\alpha$ -857 sucedía sin embargo que los que presentaban una mayor respuesta eran los pacientes con genotipo mutante TC/CC frente a TT; así los pacientes TC/CC alcanzaron PASI90 en el 100% de los casos frente al 43,5% de los pacientes TT ( $p=0,010$ ). Además el porcentaje de mejoría de PASI y BSA fue mayor de manera estadísticamente significativa (76,5% vs 97,3%,  $p=0,029$ ; 75,4% vs 97,3%,  $p=0,006$ ). Los pacientes tratados con infliximab que presentaban un genotipo silvestre TNF $\alpha$ -1031TT presentaban una mejor respuesta también a 24 semanas que aquellos con genotipo mutante TC/CC. Esta mayor respuesta la encontramos en todos los parámetros estudiados. Así, un 100% de los pacientes TT alcanzaron PASI50 frente a un 69,2% de los pacientes TC/CC ( $p=0,026$ ), 94,1% vs 53,8% alcanzaron un PASI75 ( $p=0,025$ ), 76,5% vs 30,8% alcanzaron PASI90 ( $p=0,025$ ). El porcentaje de mejoría de PASI y BSA también fue mayor en este grupo (94,1% vs 64,7%,  $p=0,019$ ; 94,1% vs 62,9%,  $p=0,019$ ). Además aquellos pacientes con genotipo silvestre rs3212227TT presentaron mayor respuesta que aquellos con genotipo TC/CC, aunque sólo el parámetro PASI90 resultó estadísticamente significativo (71,4% vs 22,2%,  $p=0,020$ ). Los pacientes con genotipo silvestre rs11209026GG también respondieron mejor a infliximab, pero sólo el parámetro porcentaje de mejoría de PASI fue estadísticamente significativo.

Los datos de eficacia de adalimumab a 24 semanas se encuentran recogidos en las tablas 28 y 29. Ninguno de los polimorfismos estudiados mostró diferencias en la relación entre eficacia y variaciones genotípicas.

Los datos de eficacia de los pacientes tratados con etanercept se muestran en las tablas 30 y 31. Los sujetos con genotipo silvestre TNF $\alpha$ -238GG mostraron mejor respuesta de manera significativa que aquellos con genotipo GA en todos los parámetros estudiados. Así alcanzaron PASI50 en el 100% de los casos frente al 80% de los individuos GA ( $p=0,030$ ) y PASI75 en el 82,2% vs 50% ( $p=0,045$ ). Además el porcentaje de mejoría de PASI y BSA también fue mayor (90,9% vs 68,5%,  $p=0,039$ ; 88,2% vs 66,1%,  $p=0,017$ ). Los

pacientes con genotipo mutante TNF $\alpha$ -857CT/TT respondieron mejor que aquellos con genotipo CC, pero sólo PASI75 resultó significativo (94,4% vs 67,6%; p=0,041). Por último, a 24 semanas de tratamiento con etanercept, ser portador del alelo *HLA-C\*0602* condicionaba una peor respuesta, de manera que aquellos pacientes que no portaban este alelo alcanzaban en mayor proporción un PASI75 (88,9% vs 56,5%, p=0,021) y también presentaban un porcentaje de mejoría de PASI y BSA mayor (92,9% vs 77,4%, p=0,006; 74,8% vs 27,9%, p=0,019).

SEMANA 24		PASI50			PASI75			PASI90			
		Silvestre	Mutante	p	Silvestre	Mutante	p	Silvestre	Mutante	p	
SNP	Silvestre/ Mutante	% (IC 95%)	% (IC 95%)		% (IC 95%)	% (IC 95%)		% (IC 95%)	% (IC 95%)		
TNF-238	GG/GA-AA	29/1	89,7 (72,7 - 97,8)	0	0,133	79,3 (60,3-92)	0	0,233	58,6 (38,9 - 76,5)	0	0,433
TNF-308	GG/GA	24/6	87,5 (67,6 - 97,3)	83,3 (35,9 - 99,6)	1,000	75,0 (53,3 - 90,2)	83,3 (35,9 - 99,6)	1,000	58,3 (36,6 - 77,9)	50 (11,8 - 88,2)	1,000
TNF-857	CC/CT-TT	23/7	82,6 (61,2 - 95,1)	100 (59 - 100)	0,548	69,6 (47,1 - 86,8)	100 (59,0 - 100)	0,154	43,5 (23,2 - 65,5)	100 (59,0 - 100)	<b>0,010</b>
TNF-1031	TT/TC-CC	17/13	100 (80,5 - 100)	69,2 (38,6 - 98,9)	<b>0,026</b>	94,1 (71,3 - 99,8)	53,8 (25,1 - 80,8)	<b>0,025</b>	76,5 (50,1 - 93,2)	30,8 (9,1 - 61,4)	<b>0,025</b>
rs6687695	GG/GC-CC	14/16	92,9 (66,1 - 99,8)	81,3 (54,4 - 96,0)	0,602	78,6 (49,2 - 95,3)	75,0 (64,0 - 99,8)	1,000	64,3 (35,1 - 87,2)	50 (31,6 - 86,1)	0,484
rs3212227	TT/TG-GG	21/9	90,5 (69,6 - 98,8)	77,8 (40,0 - 97,2)	0,563	85,7 (63,7 - 97,0)	55,6 (21,2 - 86,3)	0,153	71,4 (47,8 - 88,7)	22,2 (2,8 - 60,0)	<b>0,020</b>
rs7530511	CC/CT-TT	23/7	87,0 (66,4 - 97,2)	85,7 (42,1 - 99,6)	1,000	78,3 (56,3 - 92,5)	71,4 (29,0 - 96,3)	1,000	56,5 (34,5 - 76,8)	57,1 (18,4 - 90,1)	1,000
rs11209026	GG/GA	27/3	88,9 (70,8 - 97,7)	66,7 (9,4 - 99,2)	0,360	81,5 (61,9 - 93,7)	33,3 (0,8 - 90,6)	0,128	63,0 (42,4 - 80,6)	0 (0 - 70,8)	0,070
HLA-Cw6	No/Sí	18/12	88,9 (65,3 - 98,6)	83,3 (51,6 - 97,9)	1,000	72,2 (46,5 - 90,3)	83,3 (51,6 - 97,9)	0,669	61,1 (35,7 - 82,7)	50 (21,1 - 78,4)	0,711

**Tabla 26. Resultados de eficacia de infliximab a 24 semanas.** Datos de PASI50, PASI75 y PASI90. IC: intervalo de confianza; SNP: single nucleotide polymorphism.

SEMANA 24	% mejoría PASI									% mejoría BSA								
	Silvestre				Mutante				p	Silvestre				Mutante				p
	n	media	DT	(95% IC)	n	media	DT	(95%IC)		n	media	DT	(95% IC)	n	media	DT	(95% IC)	
TNF-238	29	83,7	26,1	81,7 - 85,7	1	12,7			<b>0,012</b>	29	82,9	29,1	80,8 - 85,0	1	12,7			0,056
TNF-308	24	82,3	26,8	80,1 - 84,5	6	77,5	38,3	70,4 - 84,6	0,718	24	82,3	26,8	80,1 - 84,5	6	73,4	48,1	65,4 - 81,4	0,544
TNF-857	23	76,5	31,3	74,0 - 79,0	7	97,3	3,1	95,5 - 99,1	<b>0,029</b>	23	75,4	34,3	72,8 - 78,0	7	97,3	3,1	95,5 - 99,1	<b>0,006</b>
TNF-1031	17	94,1	7,0	92,7 - 95,5	13	64,7	37,1	60,9 - 68,5	<b>0,019</b>	17	94,1	7,0	92,7 - 95,5	13	62,9	41,4	58,9 - 66,9	<b>0,019</b>
rs6687695	14	85,9	22,7	83,0 - 88,8	16	77,4	33,4	74,2 - 80,6	0,431	14	85,8	22,7	82,9 - 88,7	16	75,9	37,5	72,5 - 79,3	0,364
rs3212227	21	86,0	27,3	83,6 - 88,4	9	70,5	30,8	66,0 - 75,0	0,181	21	84,8	31,3	82,2 - 87,4	9	70,5	30,8	66,0 - 75,0	0,258
rs7530511	23	81,9	28,9	79,5 - 84,3	7	79,4	30,5	73,9 - 84,9	0,844	23	80,9	32,3	78,4 - 83,4	7	79,4	30,5	73,9 - 84,9	0,916
rs11209026	27	83,6	28,3	81,5 - 85,7	3	61,1	30,5	44,3 - 77,9	<b>0,050*</b>	27	82,7	31,2	80,4 - 85,0	3	61,1	30,5	44,3 - 77,9	0,264
HLA-Cw6	18	82,8	27,3	80,1 - 85,5	12	79,1	31,9	75,4 - 82,8	0,739	18	81,5	31,8	78,6 - 84,4	12	79,1	31,9	75,4 - 82,8	0,847

**Tabla 27. Resultados de eficacia de infliximab en pacientes a 24 semanas.** Datos de eficacia expresados en porcentaje de mejoría de PASI y BSA. IC: intervalo de confianza; SNP: single nucleotide polymorphism. \*Prueba de Mann-Whitney.

SEMANA 24		PASI50			PASI75			PASI90			
		Silvestre	Mutante	p	Silvestre	Mutante	p	Silvestre	Mutante	p	
SNP	Silvestre/ Mutante	% (IC 95%)	% (IC 95%)		% (IC 95%)	% (IC 95%)		% (IC 95%)	% (IC 95%)		% (IC 95%)
TNF-238	GG/GA-AA	26/11	96,2 (80,4 - 99,9)	90,9 (58,7 - 99,8)	0,512	84,6 (65,1 - 95,6)	81,8 (48,2 - 97,7)	1,000	57,7 (36,9 - 76,6)	63,6 (30,8 - 89,1)	1,000
TNF-308	GG/GA	33/4	93,9 (79,8 - 99,3)	100 (39,8 - 100)	1,000	81,8 (64,5 - 93,0)	100 (39,8 - 100)	1,000	57,6 (39,2 - 74,5)	75 (19,4 - 99,4)	0,633
TNF-857	CC/CT-TT	28/9	92,9 (76,5 - 99,1)	100 (66,4 - 100)	1,000	78,6 (59,1 - 91,7)	100 (66,4 - 100)	0,302	57,1 (37,2 - 75,5)	66,7 (29,9 - 92,5)	0,711
TNF-1031	TT/TC-CC	22/15	90,9 (70,8 - 98,9)	100 (78,2 - 100)	0,505	86,4 (65,1 - 97,1)	80 (51,9 - 95,7)	0,670	59,1 (36,4 - 79,3)	60 (32,3 - 83,7)	1,000
rs6687695	GG/GC-CC	16/21	100 (79,4 - 100)	90,5 (69,6 - 98,8)	0,495	87,5 (61,7 - 98,4)	81 (58,1 - 94,5)	0,680	68,8 (41,3 - 89,0)	52,4 (29,8 - 74,3)	0,500
rs3212227	TT/TG-GG	23/14	100 (85,2 - 100)	85,7 (57,2 - 98,2)	0,137	87 (66,4 - 97,2)	78,6 (49,2 - 95,3)	0,653	56,5 (34,5 - 76,8)	64,3 (35,1 - 87,2)	0,738
rs7530511	CC/CT-TT	23/14	91,3 (72,0 - 98,9)	100 (76,8 - 100)	0,517	87 (66,4 - 97,2)	78,6 (49,2 - 95,3)	0,653	65,2 (42,7 - 83,6)	50,0 (23,0 - 77,0)	0,493
rs11209026	GG/GA	37/0	94,6 (81,8 - 99,3)			83,8 (68,0 - 93,8)			59,5 (42,1-75,3)		
HLA-Cw6	No/Sí	14/20	100 (76,8 - 100)	90,0 (68,3 - 98,8)	0,501	85,7 (57,2 - 98,2)	80 (56,3 - 94,3)	1,000	57,1 (28,9 - 82,3)	55 (31,5 - 76,9)	1,000

**Tabla 28. Resultados de eficacia de adalimumab a 24 semanas.** Datos de PASI50, PASI75 y PASI90. IC: intervalo de confianza; SNP: single nucleotide polymorphism.

SEMANA 24	% mejoría PASI										% mejoría BSA											
	Silvestre					Mutante					p	Silvestre					Mutante					
	n	media	DT	(95% IC)		n	media	DT	(95%IC)			n	media	DT	(95% IC)		n	media	DT	(95% IC)		p
TNF-238	26	88,9	16,4	87,2	- 90,6	11	87,5	18,4	84,5	- 90,5	0,828	26	91,5	15,9	89,9	- 93,1	11	91,1	14,1	88,5	- 93,7	0,358*
TNF-308	33	87,8	17,3	86,3	- 89,3	4	93,9	12,3	87,5	- 100,3	0,503	33	91,0	15,8	89,6	- 92,4	4	94,7	10,5	88,7	- 100,7	0,650
TNF-857	28	86,9	18,5	85,2	- 88,6	9	93,5	8,5	91,1	- 95,9	0,310	28	89,9	17,0	88,3	- 91,5	9	95,8	7,1	93,6	- 98,0	0,781*
TNF-1031	22	88,1	18,7	86,1	- 90,1	15	89,1	14,1	86,9	- 91,3	0,863	22	90,6	17,0	88,7	- 92,5	15	92,6	12,6	90,6	- 94,6	0,630*
rs6687695	16	92,5	11,1	90,7	- 94,3	21	85,4	19,8	83,3	- 87,5	0,201	16	94,0	12,1	92,1	- 95,9	21	89,5	17,2	87,6	- 91,4	0,633*
rs3212227	23	90,1	12,6	88,5	- 91,7	14	85,8	22,3	83,0	- 88,6	0,464	23	91,0	16,5	89,2	- 92,8	14	92,1	13,4	89,9	- 94,3	0,699*
rs7530511	23	88,8	18,4	86,9	- 90,7	14	88,0	14,4	85,7	- 90,3	0,891	23	92,4	12,2	90,8	- 94,0	14	89,7	19,7	87,0	- 92,4	0,578*
rs11209026	37	88,5	16,8	87,1	- 89,9	0						37	91,4	15,8	90,1	- 92,7	0					
HLA-Cw6	14	90,7	13,4	88,5	- 92,9	20	85,2	19,3	83,1	- 87,3	0,365	14	92,7	17,9	90,2	- 95,2	20	89,2	14,2	87,4	- 91,0	0,117*

**Tabla 29. Resultados de eficacia de adalimumab en pacientes a 24 semanas.** Datos de eficacia expresados en porcentaje de mejoría de PASI y BSA.

IC: intervalo de confianza; SNP: single nucleotide polymorphism. \* Prueba de Mann-Whitney.

SEMANA 24		PASI50			PASI75				PASI90		
		Silvestre	Mutante		Silvestre	Mutante	p	p	Silvestre	Mutante	P
SNP	Silvestre/ Mutante	% (IC 95%)	% (IC 95%)	p	% (IC 95%)	% (IC 95%)	p	p	% (IC 95%)	% (IC 95%)	P
TNF-238	GG/GA-AA	45/10	100 (92,1 - 100)	80,0 (44,4 - 97,5)	<b>0,030</b>	82,2 (68,0 - 92,0)	50,0 (18,7 - 81,3)	<b>0,045</b>	64,4 (48,8 - 78,1)	30,0 (6,7 - 65,2)	0,075
TNF-308	GG/GA	48/7	97,9 (88,9 - 99,9)	85,7 (42,1 - 99,6)	0,240	77,1 (62,7 - 88,0)	71,4 (29 - 96,3)	0,664	58,3 (43,2 - 72,4)	57,1 (18,4 - 98,1)	1,000
TNF-857	CC/CT-TT	37/18	94,6 (81,8 - 99,3)	100 (81,5 - 100)	1,000	67,6 (50,2 - 82,0)	94,4 (72,7 - 99,9)	<b>0,041</b>	54,1 (36,9 - 70,5)	66,7 (41,0 - 86,7)	0,402
TNF-1031	TT/TC-CC	38/17	100 (90,7 - 100)	88,2 (24 - 96,6)	0,092	81,6 (65,7 - 92,3)	64,7 (44,9 - 92,2)	0,190	60,5 (43,4 - 76,0)	52,9 (32,3 - 83,7)	0,768
rs6687695	GG/GC-CC	31/24	96,8 (83,3 - 99,9)	95,8 (78,9 - 99,9)	1,000	77,4 (58,9 - 90,4)	75,0 (53,3 - 90,2)	1,000	61,3 (42,2 - 78,2)	54,2 (32,8 - 74,4)	0,783
rs3212227	TT/TG-GG	36/19	97,2 (85,5 - 97,2)	94,7 (74 - 99,9)	1,000	77,8 (60,8 - 89,9)	73,7 (48,8 - 90,9)	0,749	58,3 (40,1 - 74,5)	57,9 (33,5 - 79,7)	1,000
rs7530511	CC/CT-TT	42/13	95,2 (83,8 - 99,4)	100 (75,3 - 100)	1,000	78,6 (63,2 - 89,7)	69,2 (38,6 - 90,9)	0,480	59,5 (43,3 - 74,4)	53,8 (25,1 - 80,8)	0,756
rs11209026	GG/GA	53/2	96,2(87,0 - 99,5)	100 (15,8 - 100)	1,000	77,4 (63,8 - 87,7)	50,0 (1,3 - 98,7)	0,420	60,4 (46,0 - 73,6)	0 (0 - 84,2)	0,170
HLA-Cw6	No/Sí	27/23	100 (87,2 - 100)	91,3 (72- 98,9)	0,207	88,9 (70,8 - 97,7)	56,5 (34,5 - 76,8)	0,021	66,7 (46,0 - 83,5)	47,8 (22,4 - 61,2)	0,252

**Tabla 30. Resultados de eficacia de etanercept a 24 semanas.** Datos de PASI50, PASI75 y PASI90. IC: intervalo de confianza; SNP: single nucleotide polymorphism.



SEMANA 24	% mejoría PASI								p	% mejoría BSA								
	Silvestre				Mutante					Silvestre				Mutante				
SNP	n	media	DT	(95% IC)	n	media	DT	(95%IC)		n	media	DT	(95% IC)	n	media	DT	(95% IC)	p
TNF-238	45	90,9	13,1	89,8 - 92,0	10	68,5	29,1	64,4 - 72,6	<b>0,039</b>	45	88,2	15,5	87,0 - 89,4	10	66,1	34,2	61,7 - 70,5	<b>0,017*</b>
TNF-308	48	86,6	17,8	85,4 - 87,8	7	88,4	26,6	83,2 - 93,6	0,808	48	84,5	21,2	83,2 - 85,8	7	80,2	27,4	75,0 - 85,4	0,651
TNF-857	37	84,5	21,8	82,9 - 86,1	18	91,5	9,3	89,9 - 93,1	0,101	37	80,6	24,8	78,9 - 82,3	18	90,7	11,8	88,9 - 92,5	0,051
TNF-1031	38	89,8	11,8	88,7 - 90,9	17	80,1	28,5	77,3 - 82,9	0,191	38	86,9	16,2	85,6 - 88,2	17	78,0	30,1	75,1 - 80,9	0,587*
rs6687695	31	87,7	17,5	86,1 - 89,3	24	85,6	20,9	83,6 - 87,6	0,678	31	83,9	21,3	82,2 - 85,6	24	84,2	22,8	82,1 - 86,3	0,957*
rs3212227	36	86,0	19,8	84,5 - 87,5	19	88,3	17,4	86,2 - 90,4	0,670	36	83,4	23,1	81,7 - 85,1	19	85,3	19,3	83,1 - 87,5	0,770
rs7530511	42	87,4	42,0	85,4 - 89,4	13	85,0	13,0	82,7 - 87,3	0,701	42	85,4	21,9	83,9 - 86,9	13	79,3	21,5	76,4 - 82,2	0,396
rs11209026	53	87,1	19,1	85,9 - 88,3	2	77,8	8,9		0,498	53	84,1	22,1	82,8 - 85,4	2	82,9	10		0,943
HLA-Cw6	27	92,9	9,8	91,6 - 94,2	23	77,4	23,4	75,3 - 79,5	<b>0,006</b>	27	90,5	12,4	89,1 - 91,9	23	74,8	27,9	72,5 - 77,1	<b>0,019</b>

**Tabla 31. Resultados de eficacia de etanercept en pacientes a 24 semanas.** Datos de eficacia expresados en porcentaje de mejoría de PASI y BSA. IC: intervalo de confianza; SNP: single nucleotide polymorphism. \* Prueba de Mann-Whitney

### 6.3.3 Mantenimiento de eficacia a los 24 meses

Durante el tiempo de estudio, 25 de los 109 pacientes naïve suspendieron el tratamiento con el fármaco anti-TNF $\alpha$  que estaban realizando por primera vez por motivos diferentes a la pérdida de eficacia, como el desarrollo de efectos adversos, infección concomitante, deseo gestacional... Puesto que en estos pacientes no se podía valorar la eficacia a largo plazo ya que se suspendió el tratamiento antes por otros motivos, realizamos el análisis con los 84 pacientes restantes.

Al estudiar comparativamente a los sujetos que tras 24 meses de haber iniciado por primera vez un fármaco anti-TNF $\alpha$  continuaban realizando el mismo tratamiento pues no habían presentado una pérdida de eficacia con aquellos que antes de los 24 meses habían tenido que suspender ese tratamiento por pérdida de la respuesta, no hallamos diferencias estadísticamente significativas en la distribución de los polimorfismos (Tabla 32).

MES 24	Eficacia a largo plazo				
	SNPs	Silvestre/ Mutante	Silvestre		Mutante
			% (95% IC)	% (95% IC)	p
TNF-238	GG/GA-AA	72/13	76,4 (64,9 – 85,6)	61,5 (31,6 – 86,1)	0,307
TNF-308	GG/GA	75/10	77,3 (66,2 – 86,2)	50,0 (18,7 – 81,3)	0,117
TNF-857	CC/CT-TT	62/23	72,6 (59,8 – 83,1)	78,3 (56,3 – 92,5)	0,782
TNF-1031	TT/TC-CC	53/32	77,4 (63,8 – 87,7)	68,8 (50,0 – 83,9)	0,265
rs6687695	GG/GC-CC	43/42	74,4 (58,8 – 86,5)	73,8 (58,0 – 86,1)	1,000
rs3212227	TT/TG-GG	55/30	76,4 (63,0 – 86,8)	70,0 (50,6 – 85,3)	0,607
rs7530511	CC/CT-TT	63/22	71,4 (58,6 – 82,1)	81,8 (59,7 – 94,8)	0,408
rs11209026	GG/GA	80/5	75,0 (64,1 – 84,0)	60,0 (14,7 – 94,7)	0,600
HLA-Cw6	No/Si	42/35	76,2 (60,6 – 87,9)	65,7 (47,8 – 80,9)	0,326

**Tabla 32. Resultados de eficacia a largo plazo en pacientes naïve.** La distribución de genotipos entre aquellos pacientes que mantenían la respuesta a los 24 meses y aquellos que no, no mostró diferencias en la distribución de polimorfismos estudiados.

Al realizar el análisis con cada uno de los fármacos, observamos que de los 33 pacientes que iniciaron tratamiento con infliximab, sólo 8 suspendieron el fármaco por motivos

distintos a la pérdida de eficacia. De los 25 pacientes restantes, al estudiar la distribución de polimorfismos entre los individuos que habían mantenido una buena respuesta más allá de los 24 meses y los que no, tampoco observamos diferencias estadísticamente significativas (Tabla 33).

		n	Efecto largo plazo (Sí)		
			N	%	p
TNF $\alpha$ -238	GG	23	15	65,2%	0,150
	GA/AA	2	0	0,0%	
TNF $\alpha$ -308	GG	20	13	65,0%	0,358
	GA/AA	5	2	40,0%	
TNF $\alpha$ -857	CC	19	10	52,6%	0,345
	CT/TT	6	5	83,3%	
TNF $\alpha$ -1031	TT	13	9	69,2%	0,428
	TC/CC	12	6	50,0%	
rs6687695	GG	14	8	57,1%	1,000
	GC/CC	11	7	63,6%	
rs3212227	TT	17	11	64,7%	0,667
	TG/GG	8	4	50,0%	
rs7530511	CC	19	11	57,9%	1,000
	CT/TT	6	4	66,7%	
rs11209026	GG	22	13	59,1%	1,000
	GA	3	2	66,7%	
HLA_Cw6	No	14	10	71,4%	0,241
	Sí	11	5	45,5%	

**Tabla 33. Resultados de eficacia a largo plazo en pacientes tratados con infliximab.** La distribución de genotipos entre aquellos pacientes que mantenían la respuesta a los 24 meses y aquellos que no, no mostró diferencias en la distribución de polimorfismos estudiados.

De estos 109 pacientes 45 realizaron a lo largo del estudio tratamiento con adalimumab. Cinco de ellos suspendieron el tratamiento antes de los 24 meses por un motivo ajeno a la eficacia de este tratamiento, así que realizamos el análisis con los 40 pacientes restantes. Observamos que al igual que sucedía a 12 y 24 semanas de tratamiento, los pacientes con genotipo TNF $\alpha$ -1031TT presentaban en mayor porcentaje un mantenimiento de la respuesta al fármaco que aquellos con genotipo mutante TC/CC, siendo estas diferencias estadísticamente significativas ( $p > 0,001$ ) (Tabla 34).

		n	Efecto largo plazo (Sí)		
			N	%	<i>p</i>
TNF $\alpha$ -238	GG	28	22	78,6%	0,130
	GA/AA	12	6	50,0%	
TNF $\alpha$ -308	GG	35	26	74,3%	0,149
	GA/AA	5	2	40,0%	
TNF $\alpha$ -857	CC	31	20	64,5%	0,233
	CT/TT	9	8	88,9%	
TNF $\alpha$ -1031	TT	23	21	91,3%	<b>0,001</b>
	TC/CC	17	7	41,2%	
rs6687695	GG	18	12	66,7%	0,738
	GC/CC	22	16	72,7%	
rs3212227	TT	26	17	65,4%	0,484
	TG/GG	14	11	78,6%	
rs7530511	CC	25	15	60,0%	0,152
	CT/TT	15	13	86,7%	
rs11209026	GG	39	28	71,8%	0,300
	GA	1	0	,0%	
HLA_Cw6	No	16	13	81,3%	0,166
	Sí	21	12	57,1%	

**Tabla 34. Resultados de eficacia a largo plazo en pacientes tratados con adalimumab.** La distribución de genotipos entre aquellos pacientes que mantenían la respuesta a los 24 meses y aquellos que no, mostró diferencias estadísticamente significativas en TNF $\alpha$ -1031, donde aquellos pacientes con genotipo silvestre mantuvieron la eficacia en mayor porcentaje que aquellos con genotipo mutante.

Un total de 61 pacientes realizaron durante el período de seguimiento tratamiento con etanercept. Catorce suspendieron el tratamiento por motivos ajenos a la eficacia del fármaco. De los 47 pacientes restantes estudiamos la distribución de polimorfismos entre aquellos que presentaron una respuesta mantenida más allá de 24 meses y aquellos en los que el tratamiento tuvo que suspenderse por pérdida de eficacia. No observamos diferencias estadísticamente significativas, salvo al analizar los datos mediante la prueba de Chi cuadrado, cuando observamos que los pacientes con genotipo rs11209026GG (silvestre), mantuvieron la eficacia en mayor porcentaje que aquellos que presentaban en esta localización un genotipo mutante ( $p=0,026$ ). No obstante la distribución de genotipos en este SNP es muy asimétrica y el tamaño muestral de los pacientes mutantes muy bajo ( $n=2$ ), por lo que hay que mirar los resultados con cautela (Tabla 35).

		n	Efecto largo plazo (Sí)		
			N	%	<i>p</i>
TNF $\alpha$ -238	GG	40	30	75,0%	0,173
	GA/AA	7	3	42,9%	
TNF $\alpha$ -308	GG	42	30	71,4%	0,627
	GA/AA	5	3	60,0%	
TNF $\alpha$ -857	CC	31	21	67,7%	0,742
	CT/TT	16	12	75,0%	
TNF $\alpha$ -1031	TT	32	22	68,8%	1,000
	TC/CC	15	11	73,3%	
rs6687695	GG	26	17	65,4%	0,528
	GC/CC	21	16	76,2%	
rs3212227	TT	32	24	75,0%	0,324
	TG/GG	15	9	60,0%	
rs7530511	CC	36	25	69,4%	1,000
	CT/TT	11	8	72,7%	
rs11209026	GG	45	33	73,3%	0,084*
	GA	2	0	0,0%	
HLA_Cw6	No	24	17	70,8%	0,530
	Sí	18	11	61,1%	

**Tabla 35. Resultados de eficacia a largo plazo en pacientes tratados con etanercept.** La distribución de genotipos entre aquellos pacientes que mantenían la respuesta a los 24 meses y aquellos que no, mostró diferencias estadísticamente en rs11209026, donde aquellos pacientes con genotipo silvestre mantuvieron la eficacia en mayor porcentaje que aquellos con genotipo mutante en el análisis de  $\chi^2$ . \* $p(\chi^2)=0,026$ .

## 6.4 DISCUSIÓN

Hemos realizado el seguimiento de 109 pacientes con psoriasis vulgar que han realizado 132 tratamientos con algún fármaco antiTNF $\alpha$ . Hemos observado que aquellos pacientes que tenían un genotipo TNF $\alpha$ -1031TT respondían mejor a 12 semanas (PASI75) y a 24 semanas (PASI75 y porcentaje de mejoría de PASI). También observamos una mejor respuesta de aquellos pacientes con genotipo rs11209026GG tanto a las 12 como a las 24 semanas. Estos últimos resultados hay que interpretarlos con cautela pues el tamaño muestral del grupo mutante es muy reducido (n=5). También hemos observado una mejor respuesta a 24 semanas en aquellos pacientes con un genotipo TNF $\alpha$ -238GA/AA y TNF $\alpha$ -857CT/TT.

Nuestro estudio es el primero que intenta encontrar una asociación entre los SNPs del gen del *TNF $\alpha$*  y la respuesta a fármacos antiTNF $\alpha$  en pacientes con psoriasis.

Aunque no hay estudios previos en pacientes con psoriasis que hayan analizado una posible respuesta entre los polimorfismos de TNF $\alpha$ -238 y TNF $\alpha$ -308 en pacientes con psoriasis, sí existen trabajos en los que se ha investigado una posible asociación entre éstos y la respuesta a adalimumab [212], etanercept [210,213,214] e infliximab [215,126] en pacientes con otras patologías inflamatorias como la artritis reumatoide y la espondiloartritis. Al contrario que lo observado por nosotros, ellos describen una peor respuesta en aquellos pacientes que presentan un genotipo TNF $\alpha$ -238GG [213,215] y también encuentran una mejor respuesta entre aquellos pacientes con genotipo TNF $\alpha$ -308GG que aquellos con genotipo TNF $\alpha$ -308GA/AA [210,212,213,216,217]. Los pocos estudios que han intentado establecer una posible relación entre estos polimorfismos y la expresión de RNA mensajero (mRNA) encontraron una mayor producción de TNF $\alpha$  en pacientes con los genotipos TNF $\alpha$ -238GG y TNF $\alpha$ -308GG y artritis reumatoide [198], incluso inmediatamente después de la administración de fármacos anti-TNF $\alpha$ . Hasta donde nosotros sabemos, no hay estudios previos en psoriasis que hayan intentado establecer una relación entre los SNPs genéticos del gen del *TNF $\alpha$*  y la producción de TNF $\alpha$ . Magalhães y cols [196] encontraron un mayor porcentaje de pacientes con genotipo TNF $\alpha$ -238GG entre aquellos con una psoriasis más grave. En nuestro estudio, los pacientes con genotipo TNF $\alpha$ -238GG no presentaron diferencias estadísticamente

significativas en los valores de PASI y BSA basal al compararlo con aquellos con genotipo TNF $\alpha$ -238GA/AA.

En la psoriasis, los polimorfismos en posición TNF $\alpha$ -857 se han relacionado con la predisposición a padecer artritis psoriásica; de este modo el alelo TNF $\alpha$ -857T ha presentado en diferentes estudios una asociación fuerte con artritis psoriásica pero no con psoriasis [89,200]. Nosotros también hemos observado diferencias en la distribución de artritis psoriásica y los alelos en este SNP (14,6% de afectación articular en los pacientes con genotipo TNF $\alpha$ -857CC vs 70,4% entre pacientes con genotipo TNF $\alpha$ -857CT/TT,  $p=0,0005$ ). Esto apoyaría el hecho de que la psoriasis crónica en placas se trata de una enfermedad heterogénea en la que las diferentes presentaciones clínicas dependen en parte de características moleculares/celulares determinadas por un componente genético. La presencia del alelo T en TNF $\alpha$ -857 ha mostrado ser un marcador genético en la predicción de la respuesta a etanercept en la artritis reumatoide [218], ya que aquellos pacientes que presentan el alelo TNF $\alpha$ -857T (TNF $\alpha$ -857TT/TC) responden mejor que aquellos que son homocigotos para el alelo C (TNF $\alpha$ -857CC). Nosotros también hemos observado una mejor respuesta en aquellos pacientes tratados con etanercept portadores del alelo T, de manera que alcanzaron PASI75 en mayor porcentaje que aquellos pacientes TNF $\alpha$ -857CC.

Hemos encontrado una asociación entre TNF $\alpha$ -1031 y la respuesta a fármacos anti-TNF $\alpha$  a 24 semanas. Esta asociación resulta especialmente interesante en pacientes TNF $\alpha$ -1031TT tratados con infliximab, en los que la respuesta es mayor tanto a 12 como a 24 semanas. TNF $\alpha$ -1031 se ha asociado con artritis reumatoide sistémica juvenil [219]. Sólo hemos encontrado un trabajo previo en el que se ha intentado encontrar una asociación entre TNF $\alpha$ -1031 y la respuesta al tratamiento con infliximab en pacientes con enfermedad de Crohn, pero no se encontró tal asociación [220].

Diversos SNPs del gen de *IL12B* se han asociado no sólo con psoriasis [96,97,99] sino también con artritis psoriásica [98,221]. Estos hallazgos fueron confirmados por Smith y cols en un grupo de pacientes con psoriasis de inicio precoz [221]. La frecuencia del alelo G en rs6887695 de *IL12B* y la frecuencia del alelo A en posición rs3212227 de *IL12B* mostró una asociación significativa con psoriasis [97,98].

En nuestro estudio de los SNPs del gen *IL23R* hemos encontrado una relación entre el genotipo en rs11209026 y la respuesta a fármacos anti-TNF $\alpha$ , de manera que los pacientes con genotipo silvestre homocigoto GG respondieron mejor a 12 semanas (porcentaje de mejoría de PASI) y a 24 semanas (porcentaje de mejoría de PASI y PASI90), que aquellos con genotipo mutante GA. De todos modos estos resultados hay que analizarlos con cautela pues el tamaño muestral del grupo mutante era muy reducido (n=5).

No hay estudios previos que hayan analizado la posible relación entre los SNPs de *IL12B/IL23R* y la respuesta a fármacos anti-TNF $\alpha$ .

Tejasvi y cols [151] realizaron un trabajo en el que establecieron una relación entre algunos SNPs del gen de la molécula TNFAIP3 (*TNF- $\alpha$ -induced protein 3*) y la respuesta fármacos anti-TNF $\alpha$  en pacientes con psoriasis. Ellos estudiaron dos SNPs (rs2230926 y rs610604) y determinaron la eficacia a través de una escala visual, y observaron que aquellos pacientes con alelo rs610604G respondían mejor que aquellos con alelo A y esta respuesta era todavía mayor si presentaban el alelo rs2230926T. Di Renzo y cols [152] analizaron el efecto de los alelos G o C en posición -174 del promotor de *IL6* y la respuesta a fármacos bloqueantes del TNF $\alpha$  en pacientes con psoriasis y artritis psoriásica, pero no encontraron tal asociación.

Aunque hay que tener en cuenta el efecto que algunos factores confusores pueden producir como la edad o el peso, nosotros no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas entre respondedores y no respondedores tras haber realizado el análisis estadístico. Los pacientes con genotipo TNF $\alpha$ -238GG tenían de media una edad mayor en el momento del estudio que aquellos con genotipo TNF $\alpha$ -238GA (45,1 años vs 35,6 años, p=0,015). Teniendo en cuenta esto nosotros esperaríamos una mejor respuesta de aquellos pacientes más jóvenes pero encontramos una respuesta mejor en aquellos pacientes con genotipo GG aunque fueran mayores. Sin embargo no creemos que estas diferencias en la respuesta se deban a diferencias en el rango de edad sino al genotipo presente.

Son necesarios más estudios para encontrar una causa que justifique con certeza una mejor respuesta en pacientes con un determinado genotipo. Algunos estudios han demostrado que los buenos respondedores alcanzan niveles mayores de fármaco que los



no respondedores [222] y probablemente la dotación genética está detrás de estos hallazgos. Otra hipótesis es que el genotipo puede determinar la predisposición a la formación de autoanticuerpos contra cualquiera de los fármacos anti-TNF $\alpha$ , ya que la presencia de estos anticuerpos se ha asociado con una disminución de los niveles séricos de los fármacos y con la falta de respuesta o la pérdida de respuesta [223].

La principal limitación de nuestro estudio es que se trata de un estudio primariamente retrospectivo que nos hace carecer de algunos datos y que el número de pacientes incluido es pequeño, lo cual condiciona que el análisis que hemos hecho de los fármacos anti-TNF $\alpha$  nos hace considerar a estos (etanercept, infliximab, adalimumab) como si fueran sólo uno y el mismo para alcanzar un tamaño muestral adecuado. Además no hemos realizado análisis para posibles factores confusores como pueden ser la existencia de anticuerpos anti-TNF $\alpha$  debido a la falta de esta técnica en la práctica habitual. Aunque estos tres fármacos actúan sobre la misma vía, no lo hacen de la misma manera y esto podría condicionar una farmacogenética diferente; sin embargo, el análisis realizado para cada uno de los fármacos anti-TNF $\alpha$  por separado mostró resultados similares, especialmente en aquellos polimorfismos que habían resultado estadísticamente significativos. El hecho de que estos pacientes fueran observados y seguidos en el mismo centro y que la evaluación clínica fuera llevada a cabo siempre por el mismo dermatólogo asegura la uniformidad en los parámetros estudiados.

Una limitación potencial de nuestro estudio es que no se realizaron correcciones para comparaciones múltiples lo que puede dar lugar a la obtención de resultados falsamente positivos. Sin embargo algunos estadísticos recomiendan no realizar nunca correcciones para las comparaciones múltiples al analizar los datos [224-228].

Nuestros datos hay que tenerlos en cuenta como preliminares, y continuar investigando en factores farmacogenéticos que puedan tener un efecto en la eficacia a fármacos anti-TNF $\alpha$ . Para ello son muy útiles los registros nacionales de psoriasis que se están creando a nivel internacional, y así reproducir los mismos estudios en diferentes regiones.

## 7. CONCLUSIONES

- Los pacientes con psoriasis moderada-grave presentan con mayor frecuencia el **genotipo silvestre TNF $\alpha$ -238GG, genotipo silvestre TNF $\alpha$ -308GG, genotipo mutante TNF $\alpha$ -857CT/TT y haplotipo HLA-C\*0602** con respecto a los voluntarios sanos, sugiriendo que puedan tratarse de marcadores de susceptibilidad genética.
- La presencia del **genotipo TNF $\alpha$ -857CT/TT** predispone a padecer **artritis psoriásica** entre los pacientes con psoriasis moderada-grave.
- Los pacientes tratados con anti-TNF $\alpha$  con **genotipo TNF $\alpha$ -1031TT responden mejor tanto a 12 como a 24 semanas**. Los pacientes tratados con infliximab y este genotipo también responden mejor a 12 y 24 semanas. Los pacientes tratados con adalimumab y que presenta un genotipo TNF $\alpha$ -1031TT mantienen una mejor respuesta a largo plazo que aquellos con genotipo TC/CC.
- Los pacientes con **genotipo TNF-238GG** tratados con anti-TNF $\alpha$  presentan **mejor respuesta a 24 semanas**. Los pacientes tratados con infliximab que presentan este genotipo responden también mejor a 12 y 24 semanas. Los pacientes tratados con etanercept y genotipo GG en TNF $\alpha$ -238 responden mejor a 24 semanas.
- Los pacientes con **genotipo mutante TNF $\alpha$ -857CC responden mejor a 24 semanas**. También lo hacen aquellos pacientes tratados con infliximab y este genotipo a las 24 semanas.
- Los pacientes tratados con anti-TNF $\alpha$  con **genotipo rs11209026GG** también presentan **mejor respuesta a 24 semanas**. Estos hallazgos se confirman en el análisis individualizado con infliximab. Este genotipo es además predictor de mantenimiento de eficacia a largo plazo en pacientes tratados con etanercept.
- Los pacientes que presentan el **haplotipo HLA-C\*0602 responden mejor** a los agentes anti-TNF $\alpha$ , y en concreto a **infliximab y etanercept**.
- Se crea una genoteca de pacientes con psoriasis moderada-grave para poder llevar a cabo futuros estudios.

## 8. BIBLIOGRAFÍA

- [1] Barquinero J, Madrenas J, Salgado A, Vidal F. Diccionario Novartis de genómica y medicina molecular. Barcelona: Rubes editorial; 2006.
- [2] Watson JD, Crick FHC. Molecular structure of nucleic acids. *Nature* 1953; 171: 737-738.
- [3] International Human Genome Sequencing Consortium. Initial sequencing and analysis of human genome. *Nature* 2001; 409: 860-921.
- [4] Ommen GJB, Bakker E, Dunnen JT. The human genome project and the future of diagnostics, treatment and prevention. *Lancet* 1999; 354 (suppl 1): S15-S110.
- [5] International Human Genome Sequencing Consortium. Finishing the euchromatic sequence of the human genome. *Nature* 2004; 431: 931-945.
- [6] Mathews C, Van Holde KE. *Bioquímica*. 2 ed. Madrid: McGraw-Hill/Interamericana; 2000.
- [7] Griffiths AJF, Miller JH, Suzuki DT, Lewontin RC, Gelbart WM. *Genética*. 3a. edición. 2002.
- [8] Vesell ES. Pharmacogenetic perspectives gained from twin and family studies. *Pharmacol Ther* 1989; 41: 535-552.
- [9] Meyer UA. Pharmacogenetics and adverse drug reactions. *Lancet* 2000; 356: 1667-1671.
- [10] Meyer UA. Introduction to pharmacogenomics: promises, opportunities, and limitations. En: Licino J, Wong ML, eds. *Pharmacogenomics. The search for individualized therapies*. Weinheim, Germany: Wiley-VCH Verlag; 2002. p. 1-8.
- [11] Kalow W, Tang BK, Endrenyi I. Hypothesis: comparisons of inter- and intra-individual variations can substitute for twin studies in drug research. *Pharmacogenetics* 1998; 8: 283-289.
- [12] Banda Gurrola S, Jovani Torres E, Chavez Ramírez HJ. Farmacogenética y farmacogenómica: hacia una medicina personalizada. *Rev Fac Med UNAM* 2010; 53: 55-59.

- [13] Weinshilboum R. Inheritance and drug response. *N Engl J Med* 2003; 348: 529-537.
- [14] Tabarés B, Frías J. Farmacogenética: hacia una terapia personalizada más segura y eficiente. En: del Llano J, ed. *Genoma y Medicina*. Spainfo SA; 2004. p. 55-80.
- [15] O’Rielly DD, Rahman P. Pharmacogenetics of psoriasis. *Pharmacogenomics* 2011; 12: 87-101.
- [16] Daudén Tello E. Farmacogenética I. Concepto, historia, objetivos y áreas de estudio. *Actas Dermosifiliogr* 2006; 97: 623-629.
- [17] Motulsky AG. Drug reactions, enzymes, and biochemical genetics. *JAMA* 1957; 165: 835-837.
- [18] Mahgoub A, Idle JR, Dring LG, Lancaster R, Smith LR. Polymorphic hydroxylation of debrisoquine in man. *Lancet* 1977; 2: 584-586.
- [19] Wilkinson GR. Pharmacokinetics: the dynamics of drug absorption, distribution, and elimination. En: Hardman JG, Limbird LE, Gilman AG, eds. *Goodman & Gilman’s the pharmacological basis of therapeutics*. New York: McGraw-Hill; 2001: 3-29.
- [20] Otterness D, Szumlanski C, Lennard L, Klemetsdal B, Aarbakke J, Park-Hah JO, Iven H, Schmiegelow K, Branum E, O’Brien J, Weinshilboum R. Human thiopurine methyltransferase pharmacogenetics: gene sequence polymorphisms. *Clin Pharmacol Ther* 1997; 62: 60-73.
- [21] Dahl ML, Bertilsson L. Genetically variable metabolism of antidepressants and neuroleptic drugs in man. *Pharmacogenetics*. 1993; 3:61–70.
- [22] Sallee FR, DeVane CL, Ferrell RE. Fluoxetine-related death in a child with cytochrome P-450 2D6 genetic deficiency. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2000; 10: 27–34.
- [23] Furuya H, Fernandez-Salguero P, Gregory W, Taber H, Steward A, Gonzalez FJ, Idle JR. Genetic polymorphism of CYP2C9 and its effect on warfarin maintenance

dose requirement in patients undergoing anticoagulation therapy. *Pharmacogenetics* 1995; 5: 389–392.

- [24] Evans WE, McLeod HL. Pharmacogenomics. Drug disposition, drug targets, and side effects. *N Engl J Med* 2003; 348: 538-549.
- [25] Lima JJ, Thomason DB, Mohamed MH, Eberle LV, Self TH, Johnson JA. Impact of genetic polymorphisms of the beta2-adrenergic receptor on albuterol bronchodilator pharmacodynamics. *Clin Pharmacol Ther* 1999; 65: 519-525.
- [26] Dishy V, Sofowora GG, Xie HG, Kim RB, Byrne DW, Stein CM, Wood AJ. The effect of common polymorphisms of the  $\beta_2$ -adrenergic receptor on agonist mediated vascular desensitization. *N Engl J Med* 2001; 345: 1030-1035.
- [27] Abbott GW, Sesti F, Splawski I, Buck ME, Lehmann MH, Timothy KW, et al. MiRP1 forms IKr potassium channels with HERG and is associated with cardiac arrhythmia. *Cell* 1999; 97: 175-187.
- [28] Shah RR. Drug-Induced QT Interval Prolongation: Does ethnicity of the thorough QT study population matter? *Br J Clin Pharmacol* 2013; 75: 347-358.
- [29] Evans WE, Relling MW. Pharmacogenomics: translating functional genomics into rational therapeutics. *Science* 1999; 286: 487-491.
- [30] Evans WE, Johnson JA. Pharmacogenomics: the inherited basis for interindividual differences in drug response. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2001; 2: 9-39.
- [31] Eichelbaum M, Ingelman-Sundberg M, Evans WE. Pharmacogenomics and individualised drug therapy. *Annu Rev Med* 2006; 57: 119-137
- [32] International SNP Map Working Group. Group. 2001. A map of the human genome sequence variation containing 1.42 million single nucleotide polymorphisms. *Nature* 2001; 409: 928-933.
- [33] Griffiths CE, Barker JN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet* 2007; 370: 263-271.
- [34] Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med* 2009; 361: 496-509.
- [35] Henseler T, Christophers E. Psoriasis of early and late onset: characterization of two types of psoriasis vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 1985; 13: 450-456.

- [36] Nickoloff BJ, Qin JZ, Nestle FO. Immunopathogenesis of psoriasis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2007; 33: 45-56.
- [37] Lowes MA, Bowcock AM, Krueger JG. Pathogenesis and therapy of psoriasis. *Nature* 2007; 445: 866-873.
- [38] Büchau AS, Gallo RL. Innate immunity and antimicrobial defense systems in psoriasis. *Clin Dermatol* 2007; 25: 616-624.
- [39] Henseler T, Christophers E. Disease concomitance in psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32: 982-986.
- [40] Horn EJ, Fox KM, Patel V, Chiou CF, Dann F, Lebwohl M. Association of patient-reported psoriasis severity with income and employment. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57: 963-971.
- [41] Gelfand JM, Feldman SR, Stern RS, Thomas J, Rolstad T, Margolis DJ. Determinants of quality of life in patients with psoriasis: a study from the US population. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51: 704-708.
- [42] Braun-Falco O, Burg G. Inflammatory infiltrate in psoriasis vulgaris: a cytochemical study. *Arch Klin Exp Dermatol* 1970; 236: 297-314.
- [43] Bos JD, Hulsebosch HJ, Krieg SR, Bakker PM, Cormane RH. Immunocompetent cells in psoriasis: in situ immunophenotyping by monoclonal antibodies. *Arch Dermatol Res* 1983; 275: 181-189.
- [44] Nestle FO, Nickoloff BJ. Role of dendritic cells in benign and malignant lymphocytic infiltrates of the skin. *Dermatol Clin* 1994; 12: 271-282.
- [45] Menssen A, Trommler P, Vollmer S, et al. Evidence for an antigen-specific cellular immune response in skin lesions of patients with psoriasis vulgaris. *J Immunol* 1995; 155: 4078-4083.
- [46] Nestle FO, Nickoloff BJ. From classical mouse models of psoriasis to a spontaneous xenograft model featuring use of AGR mice. *Ernst Schering Res Found Workshop* 2005; 50: 203-212.

- [47] Griffiths CE, Powles AV, Leonard JN, Fry L, Baker BS, Valdimarsson H. Clearance of psoriasis with low dose cyclosporin. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986; 293: 731-732.
- [48] Prinz J, Braun-Falco O, Meurer M, Daddona P, Reiter C, Rieber P, Riethmüller G. Chimaeric CD4 monoclonal antibody in treatment of generalised pustular psoriasis. *Lancet* 1991; 338: 320-321.
- [49] Eedy DJ, Burrows D, Bridges JM, Jones FG. Clearance of severe psoriasis after allogenic bone marrow transplantation. *BMJ* 1990; 300: 908.
- [50] Gardembas-Pain M, Ifrah N, Foussard C, Boasson M, Saint Andre JP, Verret JL. Psoriasis after allogeneic bone marrow transplantation. *Arch Dermatol* 1990; 126: 1523.
- [51] Schon MP, Boehncke W-H. Psoriasis. *N Engl J Med* 2005; 352: 1899-1912.
- [52] 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: 3110-3116.
- [53] Gottlieb SL, Gilleaudeau P, Johnson R, Estes L, Woodworth TG, Gottlieb AB, et al. Response of psoriasis to a lymphocytesselective toxin (DAB389IL-2) suggests a primary immune, but not keratinocyte, pathogenic basis. *Nat Med* 1995; 1: 442-447.
- [54] 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.
- [55] 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: 681-694.
- [56] Haider AS, Lowes MA, Suárez-Fariñas M, Zaba LC, Cardinale I, Khatcherian A, et al. Identification of cellular pathways of type 1, Th17 T cells, and TNF- and

inducible nitric oxide synthase-producing dendritic cells in autoimmune inflammation through pharmacogenomic study of cyclosporine A in psoriasis. *J Immunol* 2008; 180: 1913-1920.

- [57] Nickoloff BJ. Skin innate immune system in psoriasis: friend or foe? *J Clin Invest* 1999; 104: 1161-1164.
- [58] Funk J, Langeland T, Schrupf E, Hanssen LE. Psoriasis induced by interferon-alpha. *Br J Dermatol* 1991; 125: 463-465.
- [59] Nestle FO, Conrad C, Tun-Kyi A, Homey B, Gombert M, Boyman O, et al. Plasmacytoid predendritic cells initiate psoriasis through interferon-alpha production. *J Exp Med* 2005; 202: 135-143.
- [60] Lande R, Gregorio J, Facchinetti V, Chatterjee B, Wang YH, Homey B, et al. Plasmacytoid dendritic cells sense self-DNA coupled with antimicrobial peptide. *Nature* 2007; 449: 564-469.
- [61] Farber EM, Nall ML. The natural history of psoriasis in 5,600 patients. *Dermatologica* 1974; 148: 1-18.
- [62] Duffin KC, Chandran V, Gladman DD, Krueger GG, Elder JT, Rahman P. Genetics of psoriasis and psoriatic arthritis: update and future directions. *J Rheumatol* 2008; 180: 1913-1920.
- [63] Puig L, Juliá A, Marsal S. Psoriasis: bases genéticas y patogenéticas. *Actas Dermosifiliogr* 2014; 105: 535-545.
- [64] 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: 627-632.
- [65] Mallon E, Bunce M, Savoie H, Rowe A, Newson R, Gotch F, et al. HLA-C and guttate psoriasis. *Br J Dermatol* 2000; 143: 1177-1182.
- [66] 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: 233-235.



- [67] Bowcock AM, Cookson WO. The genetics of psoriasis, psoriatic arthritis and atopic dermatitis. *Hum Mol Genet* 2004; 13: R43-55.
- [68] Duffin KC, Woodcock J, Krueger GG. Genetic variations associated with psoriasis and psoriatic arthritis found by genome-wide association. *Dermatol Ther* 2010; 23: 101-113.
- [69] Prieto-Pérez R, Cabaleiro T, Dauden E, Abad-Santos F. Gene polymorphisms that can predict response to anti-TNF therapy in patients with psoriasis and related autoimmune diseases. *Pharmacogenomics J* 2013; 13: 297-305.
- [70] Duffin KC, Krueger GG. Genetic variations in cytokines and cytokine receptors associated with psoriasis found by genome-wide association. *J Invest Dermatol* 2009; 129: 827-833.
- [71] 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: 827-851.
- [72] Nair RP, Duffin KC, Helms C, Ding J, Stuart PE, Goldgar D, et al. Genome-wide scan reveals association of psoriasis with IL-23 and NF- $\kappa$ B pathways. *Nat Genet* 2009; 41: 199-204.
- [73] De Cid R, Riveira-Munoz E, Zeeuwen PL, Robarge J, Liao W, Dannhauser EN, et al. Deletion of the late cornified envelope LCE3B and LCE3C genes as a susceptibility factor for psoriasis. *Nat Genet* 2009; 41: 211-215.
- [74] Capon F, Bijlmakers MJ, Wolf N, Quaranta M, Huffmeier U, Allen M, et al. Identification of ZNF313/RNF114 as novel psoriasis susceptibility gene. *Hum Mol Genet* 2008; 17: 1938-1945.
- [75] Riveira-Munoz E, He SM, Escaramís G, Stuart PE, Hüffmeier U, Lee C, et al. Meta-analysis confirms the LCE3C\_LCE3B deletion as a risk factor for psoriasis in several ethnic groups and finds interaction with HLA-Cw6. *J Invest Dermatol* 2011; 131: 1105-1109.
- [76] Kulski JK, Kenworthy W, Bellgard M, Taplin R, Okamoto K, Oka A, et al. Gene expression profiling of Japanese psoriatic skin reveals an increased activity in

molecular stress and immune response signals. *J Mol Med (Berl)* 2005; 83: 964-975.

- [77] Iizuka H, Takahashi H, Honma M, Ishida-Yamamoto A. Unique keratinization process in psoriasis: late differentiation markers are abolished because of the premature cell death. *J Dermatol* 2004; 31: 271-276.
- [78] 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: 124-128.
- [79] 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: 882-887.
- [80] Prieto-Pérez R, Cabaleiro T, Dauden E, Ochoa D, Román M, Abad-Santos F. Genetics of psoriasis and pharmacogenetics of biological drugs. *Autoimmune Dis* 2013; 2013: 613086.
- [81] Höhler T, Kruger A, Schneider PM, Schopf RE, Knop J, Rittner C, et al. A TNF- $\alpha$  promoter polymorphism is associated with juvenile onset psoriasis and psoriatic arthritis. *J Invest Dermatol* 1997; 109: 562-565.
- [82] Mössner R, Kingo K, Kleensang A. Association of TNF $\alpha$ -238 and -308 promoter polymorphisms with psoriasis vulgaris and psoriatic arthritis but not with pustulosis palmoplantaris. *J Invest Dermatol* 2005; 124: 282-284.
- [83] Louis E, Franchimont D, Piron A, Gevaert Y, Schaaf-Lafontaine N, Roland S, et al. Tumour necrosis factor (TNF) gene polymorphism influences TNF-alpha production in lipopolysaccharide (LPS)-stimulated whole blood cell culture in healthy humans. *Clin Exp Immunol* 1998; 113: 401-406.
- [84] Li C, Wang G, Gao Y, Liu L, Gao T. TNF-alpha gene promoter -238G>A and -308G>A polymorphisms alter risk of psoriasis vulgaris: a meta-analysis. *J Invest Dermatol* 2007; 127: 1886-1892.
- [85] Kaluza W, Reuss E, Grossmann S, Hug R, Schopf RE, Galle PR, et al. Different transcriptional activity and in vitro TNF- $\alpha$  production in psoriasis patients carrying

- the TNF- $\alpha$  238A promoter polymorphism. *J Invest Dermatol* 2000; 114: 1180-1183.
- [86] Reich K, Mossner R, König IR, Westphal G, Ziegler A, Neumann C. Promoter polymorphisms of the genes encoding tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1beta are associated with different subtypes of psoriasis characterized by early and late disease onset. *J Invest Dermatol* 2002; 118: 155-163.
- [87] Settin A, Hassan H, El-Baz R, Hassan T. Association of cytokine gene polymorphisms with psoriasis in cases from the Nile Delta of Egypt. *Acta Dermatoven APA* 2009; 18: 105-112.
- [88] Kim TG, Pyo CW, Hur SS, Kim YK, Hwang HY, Youn JI, et al. Polymorphisms of tumor necrosis factor (TNF)  $\alpha$  and  $\beta$  genes in Korean patients with psoriasis. *Arch Dermatol Res* 2003; 295: 8-13.
- [89] Reich K, Huffmeier U, König IR, Lascorz J, Lohmann J, Wendler J, et al. TNF polymorphisms in psoriasis: association of psoriatic arthritis with the promoter polymorphism TNF\*-857 independent of the PSORS1 risk allele. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 2056-2064.
- [90] Nedoszytko B, Szczerkowska-Dobosz A, Zabłotna M, Glén J, Rebała K, Roszkiewicz J. Associations of promoter region polymorphisms in the tumour necrosis factor-alpha gene and early-onset psoriasis vulgaris in a northern Polish population. *Br J Dermatol* 2007; 157: 165-167.
- [91] Arias AI, Giles B, Eiermann TH, Sterry W, Pandey JP. Tumor necrosis factor-alpha gene polymorphism in psoriasis. *Exp Clin Immunogenet* 1997; 14: 118-122.
- [92] Toussiroot E. The IL23/Th17 pathway as a therapeutic target in chronic inflammatory diseases. *Inflamm Allergy Drug Targets* 2012; 11: 159-168.
- [93] Kurzeja M, Rudnicka L, Olszewska M. New interleukin-23 pathway inhibitors in dermatology: ustekinumab, briakinumab, and secukinumab. *Am J Clin Dermatol* 2011; 12: 113-125.
- [94] Krueger JG, Fretzin S, Suarez-Farinas M, Haslett PA, Phipps KM, Cameron GS, et al. IL-17A is essential for cell activation and inflammatory gene circuits in subjects with psoriasis. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130: 145-154.

- [95] 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: 1653-1661.
- [96] 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: 273-290.
- [97] Nair RP, Stuart PE, Kullavanijaya P, Kullavanijaya P, Tejasvi T, Voorhees JJ, Elder JT. Genetic evidence for involvement of the IL23 pathway in Thai psoriatics. *Arch Dermatol Res* 2010; 302: 139-143.
- [98] Wu Y, Lu Z, Chen Y, Xue F, Chen X, Zheng J. Replication of association between interleukin-23 receptor (IL-23R) and its ligand (IL-12B) polymorphisms and psoriasis in the Chinese Han population. *Hum Immunol* 2010; 71: 1255-1258.
- [99] Capon F, Di Meglio, 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: 201-206.
- [100] 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: 991-995.
- [101] Johansen C, Vinter H, Soegaard-Madsen L, Olsen LR, Steiniche T, Iversen L, Kragballe. Preferential inhibition of the mRNA expression of p38 mitogen-activated protein kinase regulated cytokines in psoriatic skin by anti- TNF $\alpha$  therapy. *Br J Dermatol* 2010; 163: 1194-1204.
- [102] Schafer P. Apremilast mechanism of action and application to psoriasis and psoriatic arthritis. *Biochem Pharmacol* 2012; 83: 1583-1590.
- [103] Kim YK, Pyo CW, Choi HB, Kim SY, Kim TY, Kim TG. Associations of IL-2 and IL-4 gene polymorphisms with psoriasis in the Korean population. *J Dermatol Sci* 2007; 48: 133-139.
- [104] Baran W, Szepietowski JC, Mazur G, Baran E. IFN- $\gamma$  promoter gene polymorphism in psoriasis vulgaris. *Biomarkers* 2008; 13: 52-58.

- [105] Kato T, Tsunemi Y, Saeki H, Shibata S, Sekiya T, Nakamura K, et al. Interferon-18 gene polymorphism -137 G/C is associated with susceptibility to psoriasis vulgaris but not with atopic dermatitis in Japanese patients. *J Dermatol Sci* 2009; 53: 162-163.
- [106] Craven N, Jackson C, Kirby B. Cytokine gene polymorphism in psoriasis. *Br J Dermatol* 2001; 144: 849-853.
- [107] Reich K, Westphal G, Schulz T, Muller M, Zipprich S, Fuchs T, et al. Combined analysis of polymorphisms of the tumor necrosis factor-alpha and interleukin-10 promoter regions and polymorphic xenobiotic metabolizing enzymes in psoriasis. *J Invest Dermatol*. 1999; 113: 214-220.
- [108] Baran W, Szepietowski JC, Mazur G, Baran E. IL-6 and IL-10 promoter gene polymorphisms in psoriasis vulgaris. *Acta Derm Venereol* 2008; 88: 113-116.
- [109] Li Y and Begovich AB. Unraveling the genetics of complex diseases: susceptibility genes for rheumatoid arthritis and psoriasis. *Semin Immunol* 2009; 21: 318-327.
- [110] Julià A, Tortosa R, Hernanz JM, Cañete JD, Fonseca E, Ferrándiz C, et al. Risk variants for psoriasis vulgaris in a large case-control collection and association with clinical subphenotypes. *Hum Mol Genet* 2012; 21: 4549-4557.
- [111] Chang M, Li Y, Yan C, Callis-Duffin KP, Matsunami N, Garcia VE, et al. Variants in the 5q31 cytokine gene cluster are associated with psoriasis. *Genes Immun* 2008; 9: 176-181.
- [112] 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: 2777-2783.
- [113] Bowes J, Eyre S, Flynn E, Ho P, Salah S, Warren RB, et al. Evidence to support IL-13 as a risk locus for psoriatic arthritis but not psoriasis vulgaris. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 1016-1019.
- [114] Woolf RT, Smith CH. How genetic variation affects patient response and outcome to therapy for psoriasis. *Expert Rev Clin Immunol* 2010; 6: 957–966.

- [115] Smith G, Ibbotson SH, Comrie MM, Dawe RS, Bryden A, Ferguson J, Wolf CR. Regulation of cutaneous drug-metabolizing enzymes and cytoprotective gene expression by topical drugs in human skin in vivo. *Br J Dermatol* 2006; 155: 275–281.
- [116] Smith G, Wolf CR, Deeni YY, Dawe RS, Evans AT, Comrie MM, et al. Cutaneous expression of cytochrome P450 CYP2S1: individuality in regulation by therapeutic agents for psoriasis and other skin diseases. *Lancet* 2003; 361: 1336–1343.
- [117] 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 Genomics* 2005; 15: 349-355.
- [118] Schaubert J, Gallo RL. The vitamin D pathway: a new target for control of the skin's immune response? *Exp Dermatol* 2008; 17: 633–639.
- [119] Acikbas I, Sanlı B, Tepeli E, Ergin S, Aktan S, Bagci H. Vitamin D receptor gene polymorphisms and haplotypes (Apa I, Bsm I, Fok I, Taq I ) in Turkish psoriasis patients. *Med. Sci. Monit* 2012; 18: CR661–CR666.
- [120] Website. NCBI gene database. [www.ncbi.nlm.nih.gov/gene](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene)
- [121] Saeki H, Asano N, Tsunemi Y, Takekoshi T, Kishimoto M, Mitsui H, et al. Polymorphisms of vitamin D receptor gene in Japanese patients with psoriasis vulgaris. *J Dermatol Sci* 2002; 130: 953-961.
- [122] Dayangac-Erden D, Karaduma n A, Erdem- Yurter H. Polymorphisms of vitamin D receptor gene in Turkish familial psoriasis patients. *Arch Dermatol Res* 2007; 299: 487–491.
- [123] Holick MF, Chen ML, Kong XF, Sanan DK. Clinical uses for calciotropic hormones 1,25-dihydroxyvitamin D3 and parathyroid hormone-related peptide in dermatology: a new perspective. *J Investig Dermatol Symp Proc* 1996; 1: 1–9.
- [124] Mee JB, Cork MJ. Vitamin D receptor polymorphism and calcipotriol response in patients with psoriasis. *J Invest. Dermatol* 1998; 110: 301–302.

- [125] Zeichner JA. Use of topical coal tar foam for the treatment of psoriasis in difficult-to-treat areas. *J Clin Aesthet Dermatol* 2010; 3: 37–40.
- [126] Kurian A, Barankin B. Current effective topical therapies in the management of psoriasis. *Skin Ther Lett* 2011; 16: 4–7.
- [127] Rojas M, Godschalk R, Alexandrov K, Cascorbi I, Kriek E, Ostertag J, et al. Myeloperoxidase-463A variant reduces benzo [a] pyrene diol epoxide DNA adducts in skin of coal tar treated patients. *Carcinogenesis* 2001; 22: 1015-1018.
- [128] Roelofzen JH, Aben KK, Oldenhof UT, Coenraads PJ, Alkemade HA, van de Kerkhof PC, et al. No increased risk of cancer after coal tar treatment in patients with psoriasis or eczema. *J Invest Dermatol* 2010; 130: 953-961.
- [129] Al-Daraji WI, Tugrul S, Dempsey E, Zelger B, Abdellaoui A, Prescott R, Zelger B. A preliminary examination of the role of NFAT 3 in human skin, cultured keratocytes and dermal fibroblasts. *J. Cutan. Pathol* 2010; 37: e21–e36.
- [130] Lemster BH, Carroll PB, Rilo HR, Johnson N, Nikaein A, Thomson AW. IL-8/IL-8 receptor expression in psoriasis and the response to systemic tacrolimus (FK506) therapy. *Clin Exp Immunol* 1995; 99: 148–154.
- [131] Michel G, Auer H, Kemeny L, Bocking A, Ruzicka T. Antioncogene P53 and mitogenic cytokine interleukin-8 aberrantly expressed in psoriatic skin are inversely regulated by the antipsoriatic drug tacrolimus (FK506). *Biochem Pharmacol* 1996; 51: 1315–1320.
- [132] Campalani E, Arenas M, Marinaki AM, Lewis CM, Barker JN, Smith CH. Polymorphisms in folate, pyrimidine, and purine metabolism are associated with efficacy and toxicity of methotrexate in psoriasis. *J Invest Dermatol* 2007; 127: 1860-1867.
- [133] Warren RB, Smith RL, Campalani E, Eyre S, Smith CH, Barker JN, et al. Genetic variation in efflux transporters influences outcome to methotrexate therapy in patients with psoriasis. *J Invest Dermatol* 2008; 128: 1925-1929.
- [134] Warren RB, Smith RL, Campalani E, Eyre S, Smith CH, Barker JN, et al. Outcomes of methotrexate therapy for psoriasis and relationship to genetic polymorphisms. *Br J Dermatol* 2009; 160: 438–441.



- [135] Chandran V, Siannis F, Rahman P, Pellett FJ, Farewell VT, Gladman DD. Folate pathway enzyme gene polymorphisms and the efficacy and toxicity of methotrexate in psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2010; 37: 1508–1512.
- [136] Taraborelli M, Andreoli L, Archetti S, Ferrari M, Cattaneo R, Tincani A. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms in methotrexate treatment of rheumatoid arthritis patients. Review of the literature and personal experience. *Reumatismo* 2009; 61: 98–106.
- [137] Press RR, de Fijter JW, Guchelaar HJ. Individualizing calcineurin inhibitor therapy in renal transplantation--current limitations and perspectives. *Curr Pharm Des* 2010; 16: 176-186.
- [138] Rømer J, Hasselager E, Nørby PL, Steiniche T, Thorn Clausen J, Kragballe K. Epidermal overexpression of interleukin-19 and -20 mRNA in psoriatic skin disappears after short-term treatment with cyclosporine A or calcipotriol. *J Invest Dermatol* 2003; 121: 1306–1311.
- [139] Montrone M, Martorelli D, Rosato A, Dolcetti R. Retinoids as critical modulators of immune functions: new therapeutic perspectives for old compounds. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2009; 9: 113-131.
- [140] Luo S, Peng Z, Zheng Y, Zhang L, Feng Y, Wang G. Synergistic effects of acitretin and narrow-band UVB on inducing the expression of heparin-binding epidermal-growth-factor-like growth factor in normal human keratinocytes. *Arch Dermatol Res* 2007; 299: 409–413.
- [141] Young HS, Summers AM, Bhushan M, Brenchley PE, Griffiths CE. Single-nucleotide polymorphisms of vascular endothelial growth factor in psoriasis of early onset. *J Invest Dermatol* 2004; 122: 209–215.
- [142] Young HS, Summers AM, Read IR, Fairhurst DA, Plant DJ, Campalani E, et al. Interaction between genetic control of vascular endothelial growth factor production and retinoid responsiveness in psoriasis. *J Invest Dermatol* 2006; 126: 453-459.



- [143] Coto-Segura P, Coto E, Alvarez V, Morales B, Soto-Sánchez J, Corao AI, Santos-Juanes J. Apolipoprotein e4 allele is associated with psoriasis severity. *Arch Dermatol Res* 2010; 302: 145–149.
- [144] Karpouzis A, Caridha R, Tripsianis G, Michailidis C, Martinis G, Veletza SV. Apolipoprotein E gene polymorphism in psoriasis. *Arch Dermatol Res* 2009; 301: 405–410.
- [145] Campalani E, Allen MH, Fairhurst D, Young HS, Mendonca CO, Burden AD, et al. Apolipoprotein E gene polymorphisms are associated with psoriasis but do not determine disease response to acitretin. *Br J Dermatol* 2006; 154: 345–352.
- [146] Horiuchi T, Mitoma H, Harashima S, Tsukamoto H, Shimoda T. Transmembrane TNF- $\alpha$ : structure, function and interaction with anti-TNF agents. *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49: 1215–1228.
- [147] Raychaudhuri SP, Nguyen CT, Raychaudhuri SK, Gershwin ME. Incidence and nature of infectious disease in patients treated with anti-TNF agents. *Autoimmun Rev* 2009; 9: 67–81.
- [148] Day R. Adverse reactions to TNF- $\alpha$  inhibitors in rheumatoid arthritis. *Lancet* 2002; 359: 540–541.
- [149] Vasilopoulos Y, Manolika M, Zafiriou E, Sarafidou T, Bagiatis V. Pharmacogenetic analysis of TNF, TNFRSF1A, and TNFRSF1B gene polymorphisms and prediction of response to anti-TNF therapy in psoriasis patients in the Greek population. *Mol Diagn Ther* 2012; 16: 29–34.
- [150] Matsukura H, Ikeda S, Yoshimura N, Takazoe M, Muramatsu M. Genetic polymorphisms of tumour necrosis factor receptor superfamily 1A and 1B affect responses to infliximab in Japanese patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27: 765–770.
- [151] Tejasvi T, Stuart PE, Chandran V, Voorhees JJ, Gladman DD, Rahman P, et al. TNFAIP3 gene polymorphisms are associated with response to TNF blockade in psoriasis. *J Invest Dermatol* 2012; 132: 593-600.

- [152] Di Renzo L, Bianchi A, Saraceno R, Calabrese V, Cornelius C, Iacopino L, et al. -174G/C IL-6 gene promoter polymorphism predicts therapeutic response to TNF- $\alpha$  blockers. *Pharmacogenet Genomics* 2012; 22: 134-142.
- [153] Jančić I, Arsenović-Ranin N, Sefik-Bukilica M, Zivojinović S, Damjanov N, Spasovski V, et al. -174G/C interleukin-6 gene promoter polymorphism predicts therapeutic response to etanercept in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2013; 33: 1481–1486.
- [154] Lembo S, Capasso R, Balato A, Cirillo T, Flora F, Zappia V, et al. MCP-1 in psoriatic patients: effect of biological therapy. *J Dermatolog Treat* 2014; 25: 83-86.
- [155] Julià M, Guilabert A, Lozano F, Suarez-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 Dermatol* 2013; 149: 1033-1039.
- [156] Murdaca G, Gulli R, Spanò F, Lantieri F, Burlando M, Parodi A, et al. TNF- $\alpha$  gene polymorphisms: association with disease susceptibility and response to anti-TNF- $\alpha$  treatment in psoriatic arthritis. *J Invest Dermatol* 2014; 134: 2503-2509.
- [157] Sivamani RK, Correa G, Ono Y, Bowen MP, Raychaudhuri SP, Maverakis E. Biological therapy of psoriasis. *Indian J Dermatol* 2010; 55: 161-170.
- [158] Gandhi M, Alwawi E, Gordon KB. Anti-p40 antibodies ustekinumab and briakinumab: blockade of interleukin-12 and interleukin-23 in the treatment of psoriasis. *Semin Cutan Med Surg* 2010; 29: 48–52.
- [159] Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). *Lancet* 2008; 371: 1665–1674.
- [160] Elder JT, Bruce AT, Gudjonsson JE, Johnston A, Stuart PE, Tejasvi T, Voorhees JJ, Abecasis GR, Nair RP. Molecular dissection of psoriasis: integrating genetics and biology. *J Invest Dermatol* 2010; 130: 1213-1226.
- [161] Talamonti M, Botti E, Galluzzo M, Teoli M, Spallone G, Bavetta M, et al. Pharmacogenetics of psoriasis: HLA-Cw6 but not LCE3B/3C deletion nor

- TNFAIP3 polymorphism predisposes to clinical response to IL12/23 blocker ustekinumab. *Br J Dermatol* 2013; 169: 458–463.
- [162] Chiu HY, Wang TS, Chan CC, Cheng YP, Lin SJ, Tsai TF. Human leukocyte antigen-Cw6 as a predictor for clinical response to ustekinumab, an interleukin-12/23 blocker, in chinese patients with psoriasis: a retrospective analysis. *Br J Dermatol* 2014; 171: 1073-1077.
- [163] Prieto-Pérez R, Cabaleiro T, Daudén E, Ochoa D, Román M, Abad-Santos F. Pharmacogenetics of topical and systemic treatment of psoriasis. *Pharmacogenomics* 2013; 14: 1623-34.
- [164] Rundell JO, Evans CH. Species specificity of guinea pig and human lymphotoxin colony inhibitory activity. *Immunopharmacology* 1981; 3 : 9-18.
- [165] Pennica D, Nedwin GE, Hayflick JS, Seeburg PH, Derynck R, Palladino MA, et al. Human tumour necrosis factor: precursor structure, expression and homology to lymphotoxin. *Nature* 1984; 312: 724-729.
- [166] Nedwin GE, Naylor SL, Sakaguchi AY, Smith D, Jarrett-Nedwin J, Pennica D, et al. Human lymphotoxin and tumor necrosis factor genes: structure, homology and chromosomal localization. *Nucleic Acids Res* 1985; 13: 6361-6373.
- [167] Trinchieri G. Interleukin-12 and the regulation of innate resistance and adaptive immunity. *Nat Rev Immunol* 2003; 3: 133-146.
- [168] Sánchez E, Morales S, Paco L, López-Nevot MA, Hidalgo C, Jiménez-Alonso J, et al. Interleukin 12 (IL12B), interleukin 12 receptor (IL12RB1) and interleukin 23 (IL23A) gene polymorphisms in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 2005; 44: 1136-1139.
- [169] Ferguson LR, Han DY, Fraser AG, Huebner C, Lam WJ, Morgan AR. IL23R and IL12B SNPs and haplotypes strongly associate with Crohn's disease risk in a New Zealand population. *Gastroenterol Res Pract* 2010; 2010: 539461.
- [170] Shao Y, Zhang J, Chen Y, Wu Q, Guan M, Yu B, et al. The association of IL-12b polymorphisms with systemic lupus erythematosus in Chinese Han population. *Int J Rheumatol* 2012; 2012: 724872.

- [171] Murray KM, Dahl SL. Recombinant human tumor necrosis factor receptor (p75) Fc fusion protein (TNFR:Fc) in rheumatoid arthritis. *Ann Pharmacother* 1997; 31: 1335-1338.
- [172] Breedveld F. New tumor necrosis factor-alpha biologic therapies for rheumatoid arthritis. *Eur Cytokine Netw* 1998; 9: 233-238.
- [173] Scallon B, Cai A, Solowski N, Rosenberg A, Song XY, Shealy D, Wagner C. Binding and functional comparisons of two types of tumor necrosis factor antagonists. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 301: 418-426.
- [174] Van den Brande J, Braat H, van den Brink G, Versteeg H, Bauer C, Hoedemaeker I, et al. Infliximab but not etanercept induces apoptosis in lamina propria T-lymphocytes from patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2003; 124: 1774-1785.
- [175] Anderson PJ. Tumor necrosis factor inhibitors: clinical implications of their different immunogenicity profiles. *Semin Arthritis Rheum* 2005; 34: 19-22.
- [176] Present DH, Rutgeerts P, Targan S, Hanauer SB, Mayer L, van Hogezaand RA, et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 1398-1405.
- [177] Weir N, Athwal D, Brown D, Foulkes R, Kollias GI, Nesbitt A, et al. A new generation of high-affinity humanized PEGylated Fab' fragment anti-tumor necrosis factor-(alpha) monoclonal antibodies. *Therapy* 2006; 3: 535-545.
- [178] Nestorov I. Clinical pharmacokinetics of TNF antagonists: how do they differ? *Semin Arthritis Rheum* 2005; 34: 12-18.
- [179] Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Davis D, MacFarlane JD, et al. Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 1552-1563.
- [180] Baert F, Noman M, Vermeire S, Van Assche G, D' Haens G, Carbonez A, et al. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N Engl J Med* 2003; 348: 601-608.

- [181] Tracey D, Klareskog L, Sasso EH, Salfeldm JG, Tak PP. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: A comprehensive review. *Pharmacol Ther* 2008; 117: 244–279.
- [182] Granneman RG, Zhang Y, Noertersheuser PA, Velagapudi RB, Awni WM, Locke CS, et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) relationships of adalimumab (HUMIRA, Abbott) in rheumatoid arthritis (RA) patients during phase II/III clinical trials. *Arthritis Rheum* 2003; 48: S140–S141.
- [183] Soriguer F, Morcillo S. ¿Qué hacer cuando en los estudios de epidemiología biomolecular la distribución genotípica no se ajusta al equilibrio de Hardy-Weinberg? *Endocrinol Nutr* 2007; 54: 169-173.
- [184] Rahman P, Siannis F, Butt C, Farewell V, Peddle L, Pellett F, Gladman D. TNF $\alpha$  polymorphisms and risk of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 919-923.
- [185] Sánchez R, Levy E, Costea F, Sinnett D. IL-10 and TNF-alpha promoter haplotypes are associated with childhood Crohn's disease location. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 3776-3782.
- [186] Schaid DJ, Jacobsen J. Biased tests of association: comparisons of allele frequencies when departing from Hardy-Weinberg proportions. *Am J Epidemiol* 1999; 149: 706-711.
- [187] Enerbäck C, Martinsson T, Inerot A, Wahlström J, Enlund F, Yhr M, Swanbeck G. Evidence that HLA-Cw6 determines early onset of psoriasis, obtained using sequence-specific primers (PCR-SSP). *Acta Derm Venereol* 1997; 77: 273-276.
- [188] Al-Heresh AM, Proctor J, Jones SM, Dixey J, Cox B, Welsh K, McHugh N. Tumour necrosis factor- $\alpha$  polymorphism and the HLA-Cw\*0602 allele in psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2002; 41: 525-530.
- [189] Jin Y, Zhang F, Yang S, Kong Y, Xiao F, Hou Y, et al. Combined effects of HLA-Cw6, body mass index and waist-hip ratio on psoriasis vulgaris in Chinese Han population. *J Dermatol Sci* 2008; 52: 123-129.
- [190] Mallon E, Bunce M, Wojnarowska F, Welsh K. HLA-CW\*0602 is a susceptibility factor in type I psoriasis, and evidence Ala-73 is increased in male type I psoriatics. *J Invest Dermatol* 1997; 109: 183-186.

- [191] Mak RK, Hundhausen C, Nestle FO. Progress in understanding the immunopathogenesis of psoriasis. *Actas Dermosifiliogr* 2009; 100. Suppl 2: 2-13.
- [192] Coenen MJ, Toonen EJ, Scheffer H, Radstake TR, Barrera P, Franke B. Pharmacogenetics of anti-TNF treatment in patients with rheumatoid arthritis. *Pharmacogenomics* 2007; 8: 761-773.
- [193] Jacob N, Rüschemdorf F, Schmitt-Egenolf M, Hennies HC, Friedl G, Ständer M, et al. Promoter polymorphism at -238 of the tumor necrosis factor alpha gene is not associated with early onset psoriasis when tested by the transmission disequilibrium test. *J Invest Dermatol* 1999; 112: 514-516.
- [194] Nishibu A, Oyama N, Nakamura K, Kaneko F. Lack of association of TNF-238A and -308A in Japanese patients with psoriasis vulgaris, psoriatic arthritis and generalized pustular psoriasis. *J Dermatol Sci* 2002; 29: 181-184.
- [195] Tsunemi Y, Nishibu A, Saeki H, Oyama N, Nakamura K, Kishimoto M, et al. Lack of association between the promoter polymorphisms at positions -308 and -238 of the tumor necrosis factor alpha gene and psoriasis vulgaris in Japanese patients. *Dermatology* 2003; 207: 371-374.
- [196] Magalhaes RF, Biral AC, Pancoto JA, Donadi AE, Mendes CT, Magna LA, et al. Human leukocyte antigen (HLA) and single nucleotide polymorphisms (SNPs) tumor necrosis factor (TNF)- alpha and -308 as genetic markers of susceptibility to psoriasis and severity of the disease in a long-term follow-up Brazilians. *Int J Dermatol* 2010; 49: 1133-1140.
- [197] Baran W, Szepietowski JC, Mazur G, Baran E. A - 308 promoter polymorphism of tumor necrosis factor alpha gene does not associate with the susceptibility to psoriasis vulgaris. No difference either between psoriasis type I and type II patients. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat* 2006; 15: 113-118.
- [198] Oregón-Romero E, Vazquez-Del Mercado M, Ruiz-Quezada SL, Navarro-Hernandez RE, Rangel-Villalobos H, Martinez-Bonilla G, et al. Tumor necrosis factor  $\alpha$ -308 and -238 polymorphisms in rheumatoid arthritis. Association with messenger RNA expression and sTNF- $\alpha$ . *J Invest Med* 2008; 56: 937-943.

- [199] Gan EY, Chong WS, Tey HL. Therapeutic strategies in psoriasis patients with psoriatic arthritis: focus on new agents. *BioDrugs* 2013; 27: 359-73.
- [200] Giardina E, Huffmeier U, Ravindran J, Behrens F, Lepre T, McHugh NJ, et al. Tumor necrosis factor promoter polymorphism TNF\*-857 is a risk allele for psoriatic arthritis independent of the PSORS1 locus. *Arthritis Rheum* 2011; 63: 3801-3806.
- [201] 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.
- [202] Huffmeier U, Lascorz J, Bohm B, Lohmann J, Wendler J, Mössner 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: 355-358.
- [203] Tsunemi Y, Saeki H, Nakamura K, Sekiya T, Hirai K, Fujita H, et al. Interleukin-12 p40 gene (IL12B) 3'-untranslated region polymorphism is associated with susceptibility to atopic dermatitis and psoriasis vulgaris. *J Dermatol Sci* 2002; 30: 161-166.
- [204] Márquez A, Mendoza JL, Taxonera C, Díaz-Rubio M, De La Concha EG, Urcelay E, Martínez A. IL23R and IL12B polymorphisms in Spanish IBD patients: no evidence of interaction. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14: 1192-1196.
- [205] Nuñez C, Dema B, Cenit MC, Polanco I, Maluenda C, Arroyo R, et al. IL23R: a susceptibility locus for celiac disease and multiple sclerosis? *Genes Immun* 2008; 9: 289-293.
- [206] Rueda B, Orozco G, Raya E, et al. The IL23R Arg381Gln non-synonymous polymorphism confers susceptibility to ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 1451-1454.
- [207] García-González MA, Lanás A, Wu J, Santolaria S, Crusius B, Peña S. Lack of association of IL-12 p40 gene polymorphism with peptic ulcer disease. *Hum Immunol* 2005; 66: 72-76.



- [208] Hamamoto Y, Tateno H, Ishida T, Muto M. Lack of association between promoter polymorphism of the tumor necrosis factor- $\alpha$  gene and psoriatic arthritis in Japanese patients. *J Invest Dermatol* 2000; 115: 1162-1163.
- [209] Oestreicher JL, Walters IB, Kikuchi T, Gilleaudeau P, Surette J, Schwertschlag U, et al. Molecular classification of psoriasis disease-associated genes through pharmacogenomic expression profiling. *Pharmacogenomics J* 2001; 1: 272-287.
- [210] Maxwell JR, Potter C, Hyrich KL, Biologics in Rheumatoid Arthritis Genetics and Genomics Study Syndicate, Barton A, Worthington J, et al. Association of the tumour necrosis factor-308 variant with differential response to anti-TNF agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Hum Mol Genet* 2008; 17: 3532-3538.
- [211] Garcia-Valladares I, Cuchacovich R, Espinoza LR. Comparative assessment of biologics in treatment of psoriasis: drug design and clinical effectiveness of ustekinumab. *Drug Des Devel Ther* 2011; 5: 41-49.
- [212] Cuchacovich M, Soto L, Edwardes M, Gutierrez M, Llanos C, Pacheco D, et al. Tumour necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) -308 G/G promoter polymorphism and TNF- $\alpha$  levels correlate with a better response to adalimumab in patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 2006; 35: 435-440.
- [213] Guis S, Balandraud N, Bouvenot J Auger I, Toussirot E, Wendling D, et al. Influence of -308A/G polymorphism in the tumor necrosis factor  $\alpha$  gene on etanercept treatment in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2007; 57: 1426-1430.
- [214] Cuchacovich M, Ferreira L, Aliste M, Soto L, Cuenca J, Cruzat A, et al. Tumour necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) levels and influence of -308 TNF- $\alpha$  promoter polymorphism on the responsiveness to infliximab in patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 2004; 33: 228-232.
- [215] Fabris M, Di Poi E, Sacco S, Damante G, Sinigaglia L, Ferraccioli G. TNF- $\alpha$  gene polymorphisms in rheumatoid arthritis patients treated with anti-TNF- $\alpha$  agents: preliminary results. *Reumatismo* 2002; 34: 19-26.



- [216] Seitz M, Wirthmüller U, Möller B, Villiger PM. The -308 tumour necrosis factor- $\alpha$  gene polymorphism predicts therapeutic response to TNF- $\alpha$  blockers in rheumatoid arthritis and spondyloarthritis patients. *Rheumatology* 2007; 46: 93-96.
- [217] O'Rielly DD, Roslin NM, Beyene J, Pope A, Rahman P. TNF-alpha-308 G/A polymorphism and responsiveness to TNF-alpha blockade therapy in moderate to severe rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacogenomics J* 2009; 9: 161-167.
- [218] Kang SP, Lee KW, Yoo DH, Kang C, Bae SC. The influence of a polymorphism at position -857 of the tumour necrosis factor  $\alpha$  gene on clinical response to etanercept therapy in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2005; 44: 547-552.
- [219] Date Y, Seki N, Kamizono S, Higuchi T, Hirata T, Miyata K, et al. Identification of a genetic risk factor for systemic juvenile rheumatoid arthritis in the 5'-flanking region of the TNF $\alpha$  gene and HLA genes. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 2577-2582.
- [220] Mascheretti S, Hampe J, Kühbacher T, Herfarth H, Krawczak M, Fölsch UR, Schreiber S. Pharmacogenetic investigation of the TNF/TNFreceptor system in patients with chronic active Crohn's disease treated with infliximab. *Pharmacogenomics J* 2002; 2: 127-136.
- [221] Smith RL, Warren RB, Eyre S, Ho P, Ke X, Young HS, et al. Polymorphisms in the IL-12 $\beta$  and IL-23R genes are associated with psoriasis of early onset in a UK cohort. *J Invest Dermatol* 2008; 158: 962-968.
- [222] Jamnitski A, Krieckaert CL, Nurmohamed MT, Hart MH, Dijkmans BA, Aarden L, et al. Patients non-responding to etanercept obtain lower etanercept concentrations compared with responding patients. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 88-91.
- [223] Lecluse LL, Driessen RJ, Spuls PI, de Jong EM, Stapel SO, van Doorn MB, et al. Extent and clinical consequences of antibody formation against adalimumab in patients with plaque psoriasis. *Arch Dermatol* 2010; 146: 127-132.
- [224] Rothman K.J. No adjustments are needed for multiple comparisons. *Epidemiology* 1990; 1: 43-46.

- [225] Savitz DA, Olshan AF. Describing data requires no adjustment for multiple comparisons: A reply from Savitz and Olshan. *Am J Epidemiol* 1998; 147: 813-814.
- [226] Thompson JR. Invited commentary: Re: "Multiple comparisons and related issues in the interpretation of epidemiologic data". *Am J Epidemiol* 1998; 147: 801-806.
- [227] Perneger TV. What's wrong with Bonferroni adjustments. *BMJ* 1998; 316: 1236-1238.
- [228] Feise RJ. Do multiple outcome measures require p-value adjustment? *BMC Med Res Methodol* 2002; 2: 8.

## 9. ANEXOS

### 9.1 ANEXO 1

Durante la realización de la tesis doctoral se han publicado los siguientes trabajos a luz de los datos obtenidos en esta:

1. Gallo E, Cabaleiro T, Román M, Abad-Santos F, Daudén E. Estudio de los polimorfismos genéticos del factor de necrosis tumoral  $\alpha$  en pacientes españoles afectos de psoriasis. *Actas Dermosifiliogr.* 2012; 103: 301-307.
2. Cabaleiro T, Román M, Gallo E, Ochoa D, Tudelilla F, Talegón M, Prieto-Pérez R, García-Díez A, Daudén E, Abad-Santos F. Association between psoriasis and polymorphisms in the TNF, IL12B, and IL23R genes in Spanish patients. *Eur J Dermatol.* 2013; 23: 640-645.
3. Gallo E, Cabaleiro T, Román M, Solano-López G, Abad-Santos F, García-Díez A, Daudén E. The relationship between tumour necrosis factor (TNF)- $\alpha$  promoter and IL12B/IL-23R genes polymorphisms and the efficacy of anti-TNF- $\alpha$  therapy in psoriasis: a case-control study. *Br J Dermatol.* 2013; 169: 819-29.

Además se han obtenido los siguientes premios:

1. Juan de Azúa 2010, concedido por la Academia Española de Dermatología y Venereología al trabajo: “Estudio de los polimorfismos del TNF- $\alpha$ . Análisis comparativo en pacientes con psoriasis y grupo control”. Elena Gallo y cols.
2. Premio Antonio García Pérez, concedido por la Sección Centro de la Academia Española de Dermatología y Venereología en febrero de 2011 a la mejor comunicación oral: “Estudio de los polimorfismos del TNF- $\alpha$ : análisis comparativo en psoriasis y grupo control”. Elena Gallo y cols.
3. Juan de Azúa 2012, concedido por la Academia Española de Dermatología y Venereología al trabajo: “Farmacogenética de la psoriasis: variaciones genéticas interindividuales y respuesta a fármacos anti-TNF  $\alpha$ ”. Elena Gallo y cols.

## 9.2 ANEXO 2

Tablas correspondientes a los datos recogidos en los 109 pacientes tratados por primera vez con alguno de los anti-TNF $\alpha$  (infliximab, adalimumab, etanercept).

TNF $\alpha$				IL12 B		IL23R		HLA-Cw6									
-238	-308	-857	-1031	rs6687695	rs3212227	rs7530511	rs11209026		Sujeto	Edad	Edad inicio PS	Tiempo evolución	Sexo	Tipo de Ps	Tratamiento	Peso	Artritis Ps
G/G	G/G	C/T	T/T	GC	TT	CC	GG	NO	D86	70	48	22	2	PSORIASIS PLACAS	ETA	70	2
G/G	G/G	C/C	T/T	CC	TG	CT	GG	SI	D57	18	17	1	2	PSORIASIS PLACAS	ADA	48	2
G/G	G/G	C/C	T/T	GG	TT	CC	GG	SI	D136	17	5	12	2	PSORIASIS PLACAS	ADA	60	2
A/G	G/G	C/C	T/T	CC	TG	CC	GG	SI	D22	27	20	7	1	PSORIASIS PLACAS	ADA	64	2
G/G	G/G	C/C	T/T	GG	TT	CC	GG	NO	D135	18	8	10	1	PSORIASIS PLACAS	ETA	82	2
A/G	G/G	C/C	T/C	GG	TT	CC	GA	SI	D138	25	7	18	2	PSORIASIS PLACAS	ETA	54	2
A/G	G/G	C/T	C/C	GG	TT	CT	GG	SI	D59	41	26	15	1	PSORIASIS PLACAS	ADA	90	1
G/G	G/A	C/C	T/T	GC	TG	CC	GG	NO	D108	29	19	10	1	PSORIASIS PLACAS	ETA	80	2
G/G	G/G	C/C	T/T	GC	TT	CC	GG	NO	D117	34	13	21	1	PSORIASIS PLACAS	INF	73	2
G/G	G/G	C/C	T/C	GC	TT	CC	GG	SI	D88	74	22	52	2	PSORIASIS PLACAS	ETA	73	2
G/G	G/G	C/C	T/C	GC	TG	CC	GG	NO	D73	23	17	6	2	PSORIASIS PLACAS	ETA	56	1
G/G	G/G	C/C	T/T	GG	TT	CT	GG	SI	D15	56	12	44	2	PSORIASIS PLACAS	ETA	55	2
G/G	G/G	C/C	T/C	GC	TT	CC	GG	NO	D75	60	55	5	2	PSORIASIS PLACAS	ADA	85	1
A/G	G/G	C/C	T/C	GG	TT	CT	GG	SI	D36	49	29	20	1	PSORIASIS PLACAS	ADA	90	2
G/G	G/G	C/C	T/C	GG	TT	CC	GG	NO	D79	71	41	30	1	PSORIASIS PLACAS	INF	80	2
G/G	G/G	C/C	T/C	GG	TT	CC	GG	SI	D78	62	18	44	1	PSORIASIS PLACAS	INF	80	2
G/G	A/G	C/C	T/C	GC	TG	CC	GG	SI	D74	61	41	20	1	PSORIASIS PLACAS	ADA	89	2
G/G	G/G	C/T	T/T	CC	TG	CC	GG	NO	D41	28	13	15	2	PSORIASIS PLACAS	ETA	60	1
A/G	G/G	C/C	T/C	GC	GT	CC	GG	SI	D119	20	12	8	2	PSORIASIS PLACAS	ADA	60	2
G/G	G/G	T/T	T/T	GG	TT	CC	GG	SI	D116	36	26	10	2	PSORIASIS PLACAS	INF	61	1
G/G	G/G	C/C	T/C	GG	TT	CC	GG	NO	D49	41	15	26	2	PSORIASIS PLACAS	ETA	56	2
G/G	G/G	C/C	T/T	GC	TG	CC	GG		D1	59	29	30	1	PSORIASIS PLACAS	ADA	60	2
G/G	G/G	C/T	T/T	GG	TG	CC	GG	NO	D62	81	68	13	2	PSORIASIS PLACAS	ETA	92	1
G/G	G/G	C/C	T/T	GC	GG	CC	GG	NO	D109	34	21	13	1	PSORIASIS PLACAS	ADA	73	2
G/G	G/G	C/C	C/C	GG	TT	CC	GG	SI	D129	35	18	17	1	PSORIASIS PLACAS	INF	91	2
G/G	G/G	C/C	T/T	GC	TG	CC	GG		D30	61	33	28	2	PSORIASIS PLACAS	ETA	56	2

G/G	G/G	C/T	T/T	GG	GT	CC	GG	NO	D127	66	33	33	2	PSORIASIS PLACAS	ETA	78	1
G/G	G/G	C/C	T/C	GG	TT	CT	GG	NO	D83	41	26	15	2	PSORIASIS PLACAS	ETA	85	2
G/G	G/G	C/C	T/C	GC	TG	CC	GG	SI	D64	35	13	22	1	PSORIASIS PLACAS	INF	80	2
G/G	G/G	C/C	T/T	GC	TT	CT	GG		D40	20	13	7	1	PSORIASIS PLACAS	ADA	88,5	2
G/G	G/G	C/C	C/T	GG	TT	CC	GG		D141	33	4	29	1	PSORIASIS PLACAS	ETA	72	2
G/G	G/G	C/T	T/T	GG	TT	CC	GG	NO	D128	35	22	13	1	PSORIASIS PLACAS	ETA	78	1
G/G	G/G	C/C	T/T	GG	TT	CC	GG	SI	D3	53	31	22	1	PSORIASIS PLACAS	ETA	98	1
G/G	G/G	C/C	T/T	GG	TT	CC	GG	NO	D31	46	27	19	2	PSORIASIS PLACAS	ETA	70	2
G/G	G/A	C/C	T/T	GG	TT	CC	GG	NO	D92	37	31	6	2	PSORIASIS PLACAS	INF	60	2
G/G	G/G	C/C	T/C	GC	GG	CT	GG	NO	D77	61	50	11	1	PSORIASIS PLACAS	ETA	95	2
G/G	A/G	C/T	T/T	GC	TT	CC	GG	SI	D81	51	45	6	2	PSORIASIS PLACAS	ADA	72	1
G/G	G/G	C/C	T/C	GC	TT	CT	GG	SI	D35	53	32	21	2	PSORIASIS PLACAS	ADA	53	1
G/G	G/A	C/C	T/T	GC	TG	CT	GG	NO	D23	48	36	12	1	PSORIASIS PLACAS	ETA	79	1
G/G	G/A	C/C	T/C	CG	TT	CT	GG	SI	D134	44	20	24	1	PSORIASIS PLACAS	INF	85	2
G/G	G/G	C/T	T/T	GG	TT	CC	GG	SI	D93	44	33	11	1	PSORIASIS PLACAS	ETA	78	2
G/G	G/G	C/C	T/T	GG	TT	CC	GG	SI	D42	28	14	14	1	PSORIASIS PLACAS	INF	70	2
G/G	G/G	C/T	T/T	GC	TG	CC	GG	NO	D97	65	57	8	1	PSORIASIS PLACAS	ETA	83	2
G/G	G/G	C/T	T/T	GC	TT	CT	GG	SI	D8	51	36	15	1	PSORIASIS PLACAS	ADA	66	1
A/G	G/G	C/C	T/C	GC	TG	CC	GG	SI	D4	41	11	30	1	PSORIASIS PLACAS	ETA	63	2
G/G	G/G	C/C	T/T	GG	TT	CT	GG	NO	D38	44	14	30	1	PSORIASIS PLACAS	ETA	72	2
G/G	G/G	C/C	T/T	GG	TT	CC	GA	NO	D50	47	11	36	1	PSORIASIS PLACAS	INF	104	2
A/G	G/A	C/C	T/C	GC	TT	CC	GG		D12	27	19	8	1	PSORIASIS PLACAS	ETA	74	2
G/G	G/A	C/C	T/C	GC	TG	CC	GG	NO	D29	73	58	15	1	PSORIASIS PLACAS	ETA	75	2
G/G	G/G	C/T	T/T	GG	TT	CC	GG	NO	D89	44	4	40	2	PSORIASIS PLACAS	ETA	120	1
A/G	G/G	C/C	T/C	CC	GG	CC	GG	SI	D58	40	12	28	1	PSORIASIS PLACAS	ADA	82	1
G/G	G/G	C/C	T/T	GG	TT	CC	GG		D2	53	24	29	1	PSORIASIS PLACAS	ETA	90	2
G/G	G/A	C/C	T/T	GG	TT	CC	GG	NO	D124	22	18	4	1	PSORIASIS PLACAS	ADA	81	2
G/G	G/G	C/C	T/T	GC	TT	CC	GG	SI	D76	55	15	40	1	PSORIASIS PLACAS	ETA	70	1
A/G	G/G	C/C	T/C	GC	TT	CC	GG	SI	D110	19	16	3	1	PSORIASIS PLACAS	ETA	67	2
G/G	G/A	C/C	T/T	GG	TT	CC	GG	SI	D14	30	20	10	1	PSORIASIS PLACAS	ETA	80	2

G/G	G/G	C/T	T/T	GG	TT	CC	GG	SI	D63	44	2	42	1	PSORIASIS PLACAS	INF	51	1
G/G	G/G	C/C	T/T	CC	TT	CT	GG	NO	D34	41	28	13	1	PSORIASIS PLACAS	INF	90	2
G/G	G/G	C/T	T/C	GC	TT	CT	GG	SI	D7	24	1	23	1	PSORIASIS PLACAS	ETA	80	1
G/G	G/G	C/C	T/C	GC	TG	CC	GA	NO	D90	53	27	26	1	PSORIASIS PLACAS	INF	80	2
A/G	G/G	C/C	C/C	GG	TG	CC	GG	SI	D16	36	24	12	1	PSORIASIS PLACAS	ADA	75	2
G/G	G/A	T/C	T/T	GC	TT	CC	GG	NO	D25	45	15	30	1	PSORIASIS PLACAS	INF	89	1
A/G	A/G	C/C	T/C	GG	TG	CC	GG	SI	D87	52	28	24	1	PSORIASIS PLACAS	ETA	75	1
G/G	G/G	C/C	T/T	GG	TT	CT	GG	NO	D85	52	31	21	1	PSORIASIS PLACAS	ADA	90	2
G/G	G/G	C/T	T/T	GG	TT	CC	GG	NO	D126	38	12	26	1	PSORIASIS PLACAS	INF	82	2
G/G	G/G	C/C	T/T	GC	TT	CC	GG	SI	D55	35	27	8	1	PSORIASIS PLACAS	ETA	73	2
G/G	G/G	C/T	T/T	GC	GT	TT	GG	SI	D120	39	13	26	1	PSORIASIS PLACAS	ETA	98	2
G/G	G/G	C/T	T/T	GG	TT	TT	GG	NO	D21	58	27	31	1	PSORIASIS PLACAS	ETA	100	2
G/G	G/G	C/T	T/T	GG	TT	CC	GG	NO	D9	42	19	23	2	PSORIASIS PLACAS	ETA	68	1
G/G	G/G	C/C	T/T	GC	TT	CT	GG	SI	D95	51	29	22	1	PSORIASIS PLACAS	ETA	93	1
A/G	G/G	C/C	CC	GC	TT	CT	GG	SI	D104	20	8	12	2	PSORIASIS PLACAS	ETA	48	2
G/G	G/G	C/C	T/C	GC	GG	CT	GG	NO	D54	26	18	8	2	PSORIASIS PLACAS	ETA	59	2
G/G	G/A	C/C	T/C	GC	TT	CC	GG	NO	D106	56	25	31	1	PSORIASIS PLACAS	INF	66	2
G/G	G/G	C/C	T/T	GG	TT	CT	GG	NO	D96	51	30	21	1	PSORIASIS PLACAS	ADA	93	2
G/G	G/G	C/T	T/T	GC	TT	CC	GG	NO	D60	48	21	27	1	PSORIASIS PLACAS	INF	77	1
G/G	G/G	C/C	T/T	GC	TG	CT	GG	NO	D53	51	37	14	2	PSORIASIS PLACAS	ETA	67	2
G/G	G/A	C/C	T/T	GG	TT	CC	GG	NO	D51	61	29	32	2	PSORIASIS PLACAS	ADA	51	1
G/G	G/G	C/C	T/C	GC	TG	CC	GA	NO	D84	61	19	42	2	PSORIASIS PLACAS	INF	60	1
G/G	G/G	C/T	T/T	GG	TT	CC	GG	NO	D113	36	19	17	2	PSORIASIS PLACAS	ETA	72	1
G/G	G/G	C/T	T/T	GG	TT	CC	GG	SI	D82	60	30	30	2	PSORIASIS PLACAS	ETA	82	2
A/G	G/G	C/C	T/T	GG	TT	CC	GG	SI	D123	55	3	52	2	PSORIASIS PLACAS	ETA	70	2
G/G	G/G	C/C	T/T	GC	TG	CT	GG	SI	D19	56	8	48	2	PSORIASIS PLACAS	INF	80	2
G/G	G/G	C/C	T/C	GG	TG	CC	GG	SI	D13	31	16	15	2	PSORIASIS PLACAS	ETA	58	2
G/G	A/G	C/C	T/T	GC	TG	CC	GG	SI	D80	51	48	3	2	PSORIASIS PLACAS	INF	71	2
G/G	G/G	C/C	T/T	GG	TT	CC	GG	NO	D33	70	60	10	2	PSORIASIS PLACAS	ETA	59	2
G/G	G/G	C/C	T/T	GG	TT	CC	GA	NO	D11	31	22	9	2	PSORIASIS PLACAS	ETA	58	2

A/G	G/G	C/C	T/C	GC	TG	CC	GG	NO	D65	26	26	0	2	PSORIASIS PLACAS	ADA	55	2
G/G	G/G	C/C	T/T	GG	TG	CC	GG	SI	D67	49	12	37	1	PSORIASIS PLACAS	ETA	88	2
G/G	G/G	C/C	T/T	GC	GT	CC	GG	SI	D132	35	17	18	1	PSORIASIS PLACAS	INF	102	2
G/G	G/G	C/C	T/C	GG	TG	CC	GG	NO	D47	37	24	13	1	PSORIASIS PLACAS	INF	68	2
A/G	G/G	C/C	T/T	GG	TT	CC	GG	NO	D46	50	35	15	2	PSORIASIS PLACAS	ETA	90	2
G/G	G/G	C/T	T/T	GG	TT	CT	GG	NO	D48	46	41	5	2	PSORIASIS PLACAS	ETA	56	1
G/G	G/G	C/T	T/T	GG	TT	CC	GG	NO	D39	30	26	4	1	PSORIASIS PLACAS	ADA	81	2
G/G	G/G	T/C	T/T	GC	TT	CC	GG	NO	D131	42	17	25	2	PSORIASIS PLACAS	INF	48	1
G/G	G/G	C/C	T/C	GC	TG	CT	GG		D6	68	50	18	1	PSORIASIS PLACAS	ADA	76	2
G/G	G/G	C/C	T/T	GG	TT	CC	GG	SI	D26	36	22	14	1	PSORIASIS PLACAS	ADA	80	2
G/G	G/A	C/C	T/T	CC	TG	CT	GG	SI	D52	57	18	39	2	PSORIASIS PLACAS	INF	67,7	2
A/G	G/G	C/C	T/C	GG	TT	CC	GG	SI	D107	41	19	22	2	PSORIASIS PLACAS	ETA	90	2
A/A	G/G	C/C	T/C	GG	TT	CC	GG	SI	D44	37	15	22	2	PSORIASIS PLACAS	ETA	70	1
G/G	G/A	C/T	T/T	GG	TT	CC	GG	NO	D101	29	22	7	1	PSORIASIS PLACAS	ETA	62	1
G/G	G/G	C/C	T/C	GC	TG	CC	GG	SI	D37	31	6	25	2	PSORIASIS PLACAS	INF	79	2
G/G	G/G	C/C	T/T	GC	TG	CC	GG	NO	D24	29	15	14	1	PSORIASIS PLACAS	INF	75	2
G/G	G/A	C/C	T/C	GC	TT	CC	GG	SI	D20	32	12	20	2	PSORIASIS PLACAS	ETA	49	2
G/G	G/A	C/C	T/T	GG	TT	CC	GG		D10	31	22	9	2	PSORIASIS PLACAS	ETA	58	2
G/G	G/G	C/C	T/T	GG	TG	CC	GG	NO	D91	21	18	3	2	PSORIASIS PLACAS	ETA	62	2
G/G	G/G	C/C	T/T	GC	TG	CC	GG	SI	D43	40	29	11	2	PSORIASIS PLACAS	ADA	74	2
G/G	G/G	C/C	T/T	GC	TG	CC	GG	NO	D69	74	63	11	2	PSORIASIS PLACAS	ETA	95	2
G/G	G/G	C/C	T/C	GG	TT	CT	GG	NO	D122	45	18	27	1	PSORIASIS PLACAS	INF	75	2
G/G	G/G	T/T	T/T	GG	TT	CC	GG	NO	D61	58	21	37	1	PSORIASIS PLACAS	ETA	80	1

**Tabla 34A. Datos recogidos para el análisis estadístico de los 109 tratados por primera vez con alguno de los fármacos bloqueantes del TNF $\alpha$ .**

Datos de polimorfismos TNF $\alpha$ , IL12B e IL23B, haplotipo HLA, edad en el estudio, edad de comienzo de la psoriasis, tiempo de evolución de la enfermedad, sexo (1: varón; 2: mujer), peso (kg), artritis psoriásica (1: presencia; 2: ausencia).



Sujeto	PASI B	BSA B	PASI 12s	PASI 50 12s	PASI 75 12s	PASI 90 12s	% Mejoría PASI 12s	BSA 12s	% Mejoría BSA 12a	PASI 24s	PASI 50 24s	PASI 75 24s	PASI 90 24s	% Mejoría PASI 24s	BSA 24s	% Mejoría BSA 24s	Eficacia 24M
D86	45,2	64	9,6	1	1	2	78,76	14	78,13	8	1	1	2	82,30	18	71,88	2
D57	39	55	4,7	1	1	2	87,95	6	89,09								1
D136	10,8	7	0,5	1	1	1	95,37	0,1	98,57								
D22	12,3	12	0	1	1	1	100,00	0	100,00	7,2	2	2	2	41,46		100,00	1
D135	11,2	30	0	1	1	1	100,00	0	100,00	0	1	1	1	100,00	0	100,00	1
D138	29,5	58	7	1	1	2	76,27	23	60,34	8,4	1	2	2	71,53	14	75,86	
D59	11,7	7	0,2	1	1	1	98,29	0,1	98,57	0,1	1	1	1	99,15	0,1	98,57	1
D108	27	20	9	1	2	2	66,67	12	40,00	7,9	1	2	2	70,74	8	60,00	2
D117	40,3	69	0,4	1	1	1	99,01	2,7	96,09	0,4	1	1	1	99,01	2,5	96,38	
D88	14,8	19	5	1	2	2	66,22	7	63,16	5,7	1	2	2	61,49	5	73,68	1
D73	38,4	35	0	1	1	1	100,00	0	100,00	0	1	1	1	100,00	0	100,00	1
D15	10,1	15								4	1	2	2	60,40	10	33,33	1
D75	21,3	15															2
D36	12	10								4	1	2	2	66,67	4	60,00	2
D79	20	30	0	1	1	1	100,00	0	100,00	0	1	1	1	100,00	0	100,00	
D78	19,6	37	0	1	1	1	100,00	0	100,00	2,6	1	1	2	86,73	7	81,08	1
D74	40,8	40	0	1	1	1	100,00	0	100,00	0	1	1	1	100,00	0	100,00	
D41	14	30,5	0,9	1	1	1	93,57	0,1	99,67	0	1	1	1	100,00	0	100,00	1
D119	14,4	12	0,6	1	1	1	95,83	0,1	99,17	1,2	1	1	1	91,67	0,3	97,50	
D116	17,9	64	0	1	1	1	100,00	0	100,00	0,8	1	1	1	95,53	0,3	99,53	
D49	37,2	50	2	1	1	1	94,62	2	96,00	0	1	1	1	100,00	0	100,00	1
D1	15,6	15	0	1	1	1	100,00	0	100,00	0	1	1	1	100,00	0	100,00	1
D62	42,6	70	1,8	1	1	1	95,77	4	94,29	0	1	1	1	100,00	0	100,00	
D109	20,4	12	0	1	1	1	100,00	0	100,00	0	1	1	1	100,00	0	100,00	1
D129	20	37	0	1	1	1	100,00	0	100,00	0	1	1	1	100,00	0	100,00	1
D30	27	23	5,4	1	1	2	80,00	4	82,61	0,5	1	1	1	98,15	0,1	99,57	2



D63	6,6	8	0	1	1	1	100,00	0	100,00	0	1	1	1	100,00	0	100,00	1
D34	41,3	58	1,4	1	1	1	96,61	3	94,83	0,8	1	1	1	98,06	2	96,55	1
D7	18,6	20	12,6	2	2	2	32,26	18	10,00	0,9	1	1	1	95,16	0,5	97,50	1
D90	18	53	3,1	1	1	2	82,78	4	92,45	5	1	2	2	72,22	7	86,79	1
D16	16,8	20	4,7	1	2	2	72,02	19	5,00	0,2	1	1	1	98,81	0,5	97,50	1
D25	25	40	4	1	1	2	84,00	1	97,50	0	1	1	1	100,00	0	100,00	
D87	36	60	7,1	1	1	2	80,28	15	75,00	24,5	2	2	2	31,94	40	33,33	2
D85	15,9	10	0	1	1	1	100,00	0	100,00	0	1	1	1	100,00	0	100,00	1
D126	17	25	0,4	1	1	1	97,65	0,5	98,00	0,4	1	1	1	97,65	0,5	98,00	1
D55	18	19	1,2	1	1	1	93,33	2,5	86,84	0,3	1	1	1	98,33	0,5	97,37	1
D120	36	40	7,9	1	1	2	78,06	16	60,00	9,2	1	2	2	74,44	15	62,50	2
D21	34,8	45	0	1	1	1	100,00	0	100,00	0,5	1	1	1	98,56	0,5	98,89	1
D9	15,8	20	0	1	1	1	100,00	0	100,00	1,8	1	1	2	88,61	0,5	97,50	1
D95	18,4	12	4,4	1	1	2	76,09	4	66,67	0,3	1	1	1	98,37	0,1	99,17	
D104	26,6	64	4,5	1	1	2	83,08	12	81,25	11,8	1	2	2	55,64	24	62,50	1
D54	19,3	20															1
D106	43,5	70	18,2	1	2	2	58,16	30	57,14	54	2	2	2	-24,14	70	0,00	2
D96	11,1	10	0	1	1	1	100,00	0	100,00	1,5	1	1	2	86,49	0,5	95,00	1
D60	37,2	64	2,3	1	1	1	93,82	7	89,06	1,4	1	1	1	96,24	6,2	90,31	1
D53	18,6	20								0	1	1	1	100,00			1
D51	4	2	0	1	1	1	100,00	0	100,00	0	1	1	1	100,00	0	100,00	1
D84	49	90	27	2	2	2	44,90	50	44,44	36	2	2	2	26,53	57	36,67	2
D113	42,1	58	2,4	1	1	1	94,30	8	86,21	4	1	1	1	90,50	8	86,21	1
D82	21,2	40	4	1	1	2	81,13	6	85,00	2	1	1	1	90,57	1,5	96,25	1
D123	12	10	1	1	1	1	91,67	0,3	97,00	0,2	1	1	1	98,33	0,1	99,00	
D19	16,7	16	4	1	1	2	76,05	7	56,25							100,00	
D13	29,5	50	2	1	1	1	93,22	9	82,00	0,5	1	1	1	98,31	1	98,00	
D80	13,2	25	4	1	2	2	69,70	15	40,00	1,6	1	1	2	87,88	12	52,00	1
D33	17,9	35	2,2	1	1	2	87,71	10	71,43							100,00	
D11	20,8	40	3	1	1	2	85,58	5	87,50	3,3	1	1	2	84,13	4	90,00	1

D65	15	20	0	1	1	1	100,00	0	100,00	0	1	1	1	100,00	0	100,00	1
D67	29,4	36	2,3	1	1	1	92,18	10	72,22	7,8	1	2	2	73,47	14	61,11	2
D132	14,6	10	0	1	1	1	100,00	0	100,00	0,3	1	1	1	97,95	1	90,00	
D47	14,2	34	3	1	1	2	78,87	6	82,35	3,6	1	2	2	74,65	6	82,35	1
D46	10,8	10								0,7	1	1	1	93,52	0,6	94,00	
D48	25,2	42	10	1	2	2	60,32	20	52,38	5,3	1	1	2	78,97	13	69,05	2
D39	14,8	14,8	0	1	1	1	100,00	0	100,00	0	1	1	1	100,00	0	100,00	1
D131	25,2	32	0,7	1	1	1	97,22	3,5	89,06	0	1	1	1	100,00	0	100,00	1
D6	27	28	1,5	1	1	1	94,44	1	96,43	0	1	1	1	100,00	0	100,00	1
D26	39,2	42	0	1	1	1	100,00	0	100,00	0	1	1	1	100,00	0	100,00	1
D52	12	15	0	1	1	1	100,00	0	100,00	1,6	1	1	2	86,67	1	93,33	
D107	11,7	14	3,5	1	2	2	70,09	10	28,57	4	1	2	2	65,81	10	28,57	2
D44	33,3	55	5,1	1	1	2	84,68	14	74,55	3	1	1	1	90,99	5	90,91	
D101	16	14	0,5	1	1	1	96,88	0,1	99,29	0,3	1	1	1	98,13	0,1	99,29	
D37	24,3	31	7,2	1	2	2	70,37	8	74,19								2
D24	27		0,8	1	1	1	97,04	0,1		0	1	1	1	100,00	0		1
D20	16,2	23	1,2	1	1	1	92,59	1	95,65								
D10	11,3	15	1,3	1	1	2	88,50	0,5	96,67	1	1	1	1	91,15			1
D91	11,1	12	0	1	1	1	100,00	0	100,00	0,5	1	1	1	95,50	0,5	95,83	2
D43	8,9	15	1,6	1	1	2	82,02	1,5	90,00	5,4	2	2	2	39,33	6	60,00	1
D69	19,7	25	5	1	2	2	74,62	5	80,00	6	1	2	2	69,54	5	80,00	2
D122	38,3	85	12	1	2	2	68,67	45	47,06	2	1	1	1	94,78	3	96,47	1
D61	20,4	30	2,3	1	1	2	88,73	4	86,67	2	1	1	1	90,20	0,5	98,33	1

**Tabla 34B. Datos recogidos para el análisis estadístico de los 109 pacientes tratados por primera vez con alguno de los fármacos bloqueantes del TNF $\alpha$ .** Datos de PASI y BSA basal (PASI B, BSA B), PASI, porcentaje de mejoría PASI, PASI50, PASI75, PASI90, BSA y porcentaje mejoría BSA a las 12 y 24 semanas de tratamiento y mantenimiento de eficacia a los 24 meses (1: sí; 2: no).

### 9.3 ANEXO 3

Tablas correspondientes a los datos recogidos para el análisis estadístico con cada uno de los fármacos bloqueantes del TNF $\alpha$ , teniendo en cuenta todos los tratamientos realizados por los 109 pacientes durante el período de estudio.

TNFα				IL12 B		IL23R		HLA-Cw6								
-238	-308	-857	-1031	rs6687695	rs3212227	rs7530511	rs11209026		Sujeto	Edad	Edad inicio PS	Tiempo evolución	Sexo	Tipo de Ps	Peso	Artritis Ps
G/G	G/G	C/T	T/T	GC	TT	CC	GG	NO	D86	72	48	24	2	PSORIASIS PLACAS	70	2
G/G	G/G	C/C	T/T	GC	TT	CC	GG	NO	D117	34	13	21	1	PSORIASIS PLACAS	73	2
G/G	G/G	C/C	T/C	GC	TT	CC	GG	NO	D75	62	52	10	2	PSORIASIS PLACAS	100	2
A/G	G/G	C/C	T/C	GG	TT	CT	GG	SI	D36	49	30	19	1	PSORIASIS PLACAS	90	2
G/G	G/G	C/C	T/C	GG	TT	CC	GG	NO	D79	71	41	30	1	PSORIASIS PLACAS	80	2
G/G	G/G	C/C	T/C	GG	TT	CC	GG	SI	D78	62	18	44	1	PSORIASIS PLACAS	80	2
G/G	G/G	T/T	T/T	GG	TT	CC	GG	SI	D116	36	26	10	2	PSORIASIS PLACAS	61	1
G/G	G/G	C/C	C/C	GG	TT	CC	GG	SI	D129	35	18	17	1	PSORIASIS PLACAS	91	2
G/G	G/G	C/C	T/C	GC	TG	CC	GG	SI	D64	35	13	22	1	PSORIASIS PLACAS	80	2
G/G	G/A	C/C	T/T	GG	TT	CC	GG	NO	D92	37	31	6	2	PSORIASIS PLACAS	60	2
G/G	G/A	C/C	T/C	CG	TT	CT	GG	SI	D134	44	20	24	1	PSORIASIS PLACAS	85	2
G/G	G/G	C/C	T/T	GG	TT	CC	GG	SI	D42	28	14	14	1	PSORIASIS PLACAS	70	2
G/G	G/G	C/C	T/T	GG	TT	CT	GG	NO	D38	47	14	33	1	PSORIASIS PLACAS	72	2
G/G	G/G	C/C	T/T	GG	TT	CC	GA	NO	D50	47	11	36	1	PSORIASIS PLACAS	104	2
G/G	G/G	C/T	T/T	GG	TT	CC	GG	SI	D63	44	2	42	1	PSORIASIS PLACAS	51	1
G/G	G/G	C/C	T/T	CC	TT	CT	GG	NO	D34	41	28	13	1	PSORIASIS PLACAS	90	2
G/G	G/G	C/C	T/C	GC	TG	CC	GA	NO	D90	53	27	26	1	PSORIASIS PLACAS	80	2
G/G	G/A	T/C	T/T	GC	TT	CC	GG	NO	D25	45	15	30	1	PSORIASIS PLACAS	89	1
A/G	A/G	C/C	T/C	GG	TG	CC	GG	SI	D87	53	27	26	1	PSORIASIS PLACAS	75	1
G/G	G/G	C/T	T/T	GG	TT	CC	GG	NO	D126	38	12	26	1	PSORIASIS PLACAS	82	2
G/G	G/A	C/C	T/C	GC	TT	CC	GG	NO	D106	56	25	31	1	PSORIASIS PLACAS	66	2
G/G	G/G	C/T	T/T	GC	TT	CC	GG	NO	D60	48	21	27	1	PSORIASIS PLACAS	77	1
G/G	G/G	C/C	T/C	GC	TG	CC	GA	NO	D84	61	19	42	2	PSORIASIS PLACAS	60	1
G/G	G/G	C/C	T/T	GC	TG	CT	GG	SI	D19	56	8	48	2	PSORIASIS PLACAS	80	2
G/G	A/G	C/C	T/T	GC	TG	CC	GG	SI	D80	51	48	3	2	PSORIASIS PLACAS	71	2
G/G	G/G	C/C	T/T	GC	GT	CC	GG	SI	D132	35	17	18	1	PSORIASIS PLACAS	102	2
G/G	G/G	C/C	T/C	GG	TG	CC	GG	NO	D47	37	24	13	1	PSORIASIS PLACAS	68	2

G/G	G/G	C/T	T/T	GG	TT	CT	GG	NO	D48	47	41	6	2	PSORIASIS PLACAS	56	2
G/G	G/G	T/C	T/T	GC	TT	CC	GG	NO	D131	42	17	25	2	PSORIASIS PLACAS	48	1
G/G	G/A	C/C	T/T	CC	TG	CT	GG	SI	D52	57	18	39	2	PSORIASIS PLACAS	67,7	2
G/G	G/G	C/C	T/C	GC	TG	CC	GG	SI	D37	31	6	25	2	PSORIASIS PLACAS	79	2
G/G	G/G	C/C	T/T	GC	TG	CC	GG	NO	D24	29	15	14	1	PSORIASIS PLACAS	75	2
G/G	G/G	C/C	T/C	GG	TT	CT	GG	NO	D122	45	18	27	1	PSORIASIS PLACAS	75	2

**Tabla 35A. Datos recogidos para el análisis estadístico de los pacientes tratados con infliximab durante el período de estudio.** Datos de polimorfismos TNF $\alpha$ , IL12B e IL23B, haplotipo HLA, edad en el estudio, edad de comienzo de la psoriasis, tiempo de evolución de la enfermedad, sexo (1: varón; 2: mujer), peso (kg), artritis psoriásica (1: presencia; 2: ausencia).

Sujeto	PASI B	BSA B	PASI 12s	PASI 50 12S	PASI 75 12S	PASI 90 12S	% mejoría PASI 12s	BSA 12s	% Mejoría BSA 12s	PASI 24s	PASI 50 24s	PASI 75 24s	PASI 90 24s	% mejoría PASI 24s	BSA 24s	% Mejoría BSA 24s	Eficacia 24M
D86	18,1	28	6	1	2	2	66,85	6	78,57								
D117	40,3	69	0,4	1	1	1	99,01	2,7	96,09	0,4	1	1	1	99,01	2,5	96,38	
D75	12,3	10	10	2	2	2	18,70	5	50,00	1,5	1	1	2	87,80	2	80,00	
D36	7,1	21	5,4	2	2	2	23,94	5,4	74,29	6,2	2	2	2	12,68	7	66,67	2
D79	20	30	0	1	1	1	100,00	0	100,00	0	1	1	1	100,00	0	100,00	
D78	19,6	37	0	1	1	1	100,00	0	100,00	2,6	1	1	2	86,73	7	81,08	1
D116	17,9	64	0	1	1	1	100,00	0	100,00	0,8	1	1	1	95,53	0,3	99,53	2
D129	20	37	0	1	1	1	100,00	0	100,00	0	1	1	1	100,00	0	100,00	1
D64	23,8	40	9,2	1	2	2	61,34	19	52,50	20,9	2	2	2	12,18	28	30,00	2
D92	27,8	40	12,8	1	2	2	53,96	14	65,00	2	1	1	1	92,81	1	97,50	2
D134	30,3	80	1,6	1	1	1	94,72	3	96,25	0,8	1	1	1	97,36	0,5	99,38	1
D42	55,2	72	5	1	1	1	90,94	13	81,94	2	1	1	1	96,38	8	88,89	2
D38	15	24	1,5	1	1	1	90,00	10	58,33	3,8	1	2	2	74,67	12	50,00	2
D50	30,8	36	3	1	1	1	90,26	3,8	89,44	4,8	1	1	2	84,42	14	61,11	1
D63	6,6	8	0	1	1	1	100,00	0	100,00	0	1	1	1	100,00	0	100,00	1
D34	41,3	58	1,4	1	1	1	96,61	3	94,83	0,8	1	1	1	98,06	2	96,55	1
D90	18	53	3,1	1	1	2	82,78	4	92,45	5	1	2	2	72,22	7	86,79	1
D25	25	40	4	1	1	2	84,00	1	97,50	0	1	1	1	100,00	0	100,00	
D87	23,7	40	13,8	2	2	2	41,77	23	42,50								2
D126	17	25	0,4	1	1	1	97,65	0,5	98,00	0,4	1	1	1	97,65	0,5	98,00	1
D106	43,5	70	18,2	1	2	2	58,16	30	57,14	54	2	2	2	-24,14	70	0,00	2
D60	37,2	64	2,3	1	1	1	93,82	7	89,06	1,4	1	1	1	96,24	6,2	90,31	1
D84	49	90	27	2	2	2	44,90	50	44,44	36	2	2	2	26,53	57	36,67	2
D19	16,7	16	4	1	1	2	76,05	7	56,25								
D80	13,2	25	4	1	2	2	69,70	15	40,00	1,6	1	1	2	87,88	12	52,00	1
D132	14,6	10	0	1	1	1	100,00	0	100,00	0,3	1	1	1	97,95	1	90,00	
D47	14,2	34	3	1	1	2	78,87	6	82,35	3,6	1	2	2	74,65	6	82,35	1
D48	21,6	36	1,8	1	1	1	91,67	5	86,11	1,8	1	1	1	91,67	5	86,11	1



D131	25,2	32	0,7	1	1	1	97,22	3,5	89,06	0	1	1	1	100,00	0	100,00	1
D52	12	15	0	1	1	1	100,00	0	100,00	1,6	1	1	2	86,67	1	93,33	
D37	22	30	8,4	1	2	2	61,82	16	46,67	5,2	1	1	2	76,36	6,3	79,00	2
D24	27		0,8	1	1	1	97,04	0,1		0	1	1	1	100,00	0		1
D122	38,3	85	12	1	2	2	68,67	45	47,06	2	1	1	1	94,78	3	96,47	1

**Tabla 35B. Datos recogidos para el análisis estadístico de los pacientes tratados con infliximab durante el período de estudio.** Datos de PASI y BSA basal (PASI B, BSA B), PASI, porcentaje de mejoría PASI, PASI50, PASI75, PASI90, BSA y porcentaje mejoría BSA a las 12 y 24 semanas de tratamiento y mantenimiento de eficacia a los 24 meses (1: sí; 2: no).

TNFα				IL12 B		IL23R		HLA-Cw6								
-238	-308	-857	-1031	rs6687695	rs3212227	rs7530511	rs11209026		Sujeto	Edad	Edad inicio PS	Tiempo evolución	Sexo	Tipo de Ps	Peso	Artritis Ps
G/G	G/G	C/C	T/T	CC	TG	CT	GG	SI	D57	18	17	1	2	PSORIASIS PLACAS	48	2
G/G	G/G	C/C	T/T	GG	TT	CC	GG	SI	D136	17	5	12	2	PSORIASIS PLACAS	60	2
A/G	G/G	C/C	T/T	CC	TG	CC	GG	SI	D22	27	20	7	1	PSORIASIS PLACAS	64	2
A/G	G/G	C/C	T/C	GG	TT	CC	GA	SI	D138	28	7	21	2	PSORIASIS PLACAS	58	2
A/G	G/G	C/T	C/C	GG	TT	CT	GG	SI	D59	41	26	15	1	PSORIASIS PLACAS	90	1
G/G	G/G	C/C	T/C	GC	TT	CC	GG	SI	D88	76	34	42	2	PSORIASIS PLACAS	74	2
G/G	G/G	C/C	T/C	GC	TT	CC	GG	NO	D75	60	55	5	2	PSORIASIS PLACAS	85	1
A/G	G/G	C/C	T/C	GG	TT	CT	GG	SI	D36	49	29	20	1	PSORIASIS PLACAS	90	2
G/G	A/G	C/C	T/C	GC	TG	CC	GG	SI	D74	61	41	20	1	PSORIASIS PLACAS	89	2
A/G	G/G	C/C	T/C	GC	GT	CC	GG	SI	D119	20	12	8	2	PSORIASIS PLACAS	60	2
G/G	G/G	C/C	T/T	GC	TG	CC	GG		D1	59	29	30	1	PSORIASIS PLACAS	60	2
G/G	G/G	C/C	T/T	GC	GG	CC	GG	NO	D109	34	21	13	1	PSORIASIS PLACAS	73	2
G/G	G/G	C/C	T/C	GC	TG	CC	GG	SI	D64	40	14	26	1	PSORIASIS PLACAS	82	2
G/G	G/G	C/C	T/T	GC	TT	CT	GG		D40	20	13	7	1	PSORIASIS PLACAS	88,5	2
G/G	G/G	C/T	T/T	GG	TT	CC	GG	NO	D128	41	23	18	1	PSORIASIS PLACAS	78	2
G/G	G/A	C/C	T/T	GG	TT	CC	GG	NO	D92	40	32	8	2	PSORIASIS PLACAS	65	2
G/G	A/G	C/T	T/T	GC	TT	CC	GG	SI	D81	51	45	6	2	PSORIASIS PLACAS	72	1
G/G	G/G	C/C	T/C	GC	TT	CT	GG	SI	D35	53	32	21	2	PSORIASIS PLACAS	53	1
G/G	G/G	C/T	T/T	GG	TT	CC	GG	SI	D93	46	33	13	1	PSORIASIS PLACAS	78	2
G/G	G/G	C/T	T/T	GC	TT	CT	GG	SI	D8	51	36	15	1	PSORIASIS PLACAS	66	1
A/G	G/G	C/C	T/C	GC	TG	CC	GG	SI	D4	44	12	32	1	PSORIASIS PLACAS	64	2
G/G	G/G	C/C	T/T	GG	TT	CT	GG	NO	D38	48	6	42	1	PSORIASIS PLACAS	67	2
A/G	G/G	C/C	T/C	CC	GG	CC	GG	SI	D58	40	12	28	1	PSORIASIS PLACAS	82	1
G/G	G/A	C/C	T/T	GG	TT	CC	GG	NO	D124	22	18	4	1	PSORIASIS PLACAS	81	2
A/G	G/G	C/C	T/C	GC	TT	CC	GG	SI	D110	20	16	4	1	PSORIASIS PLACAS	65	2
G/G	G/G	C/C	T/T	CC	TT	CT	GG	NO	D34	44	31	13	1	PSORIASIS PLACAS	85	2
A/G	G/G	C/C	C/C	GG	TG	CC	GG	SI	D16	36	24	12	1	PSORIASIS PLACAS	75	2

A/G	A/G	C/C	T/C	GG	TG	CC	GG	SI	D87	53	27	26	1	PSORIASIS PLACAS	72	1
G/G	G/G	C/C	T/T	GG	TT	CT	GG	NO	D85	52	31	21	1	PSORIASIS PLACAS	90	2
G/G	G/G	C/T	T/T	GC	GT	TT	GG	SI	D120	41	13	28	1	PSORIASIS PLACAS	98	2
A/G	G/G	C/C	CC	GC	TT	CT	GG	SI	D104	24	8	16	2	PSORIASIS PLACAS	52	2
G/G	G/G	C/C	T/T	GG	TT	CT	GG	NO	D96	51	30	21	1	PSORIASIS PLACAS	93	2
G/G	G/A	C/C	T/T	GG	TT	CC	GG	NO	D51	61	29	32	2	PSORIASIS PLACAS	51	1
A/G	G/G	C/C	T/T	GG	TT	CC	GG	SI	D123	55	3	52	2	PSORIASIS PLACAS	72	2
A/G	G/G	C/C	T/C	GC	TG	CC	GG	NO	D65	26	26	0	2	PSORIASIS PLACAS	55	2
G/G	G/G	C/T	T/T	GG	TT	CT	GG	NO	D48	49	40	9	2	PSORIASIS PLACAS	57	1
G/G	G/G	C/T	T/T	GG	TT	CC	GG	NO	D39	30	26	4	1	PSORIASIS PLACAS	81	2
G/G	G/G	T/C	T/T	GC	TT	CC	GG	NO	D131	45	21	24	2	PSORIASIS PLACAS	50	1
G/G	G/G	C/C	T/C	GC	TG	CT	GG		D6	68	50	18	1	PSORIASIS PLACAS	76	2
G/G	G/G	C/C	T/T	GG	TT	CC	GG	SI	D26	36	22	14	1	PSORIASIS PLACAS	80	2
A/G	G/G	C/C	T/C	GG	TT	CC	GG	SI	D107	41	15	26	2	PSORIASIS PLACAS	91	2
G/G	G/G	C/C	T/C	GC	TG	CC	GG	SI	D37	31	6	25	2	PSORIASIS PLACAS	79	2
G/G	G/G	C/C	T/T	GC	TG	CC	GG	SI	D43	40	29	11	2	PSORIASIS PLACAS	74	2
G/G	G/G	C/C	T/T	GC	TG	CC	GG	NO	D69	75	61	14	2	PSORIASIS PLACAS	93	2
G/G	G/G	C/C	T/C	GG	TT	CT	GG	NO	D122	49	18	31	1	PSORIASIS PLACAS	72	2

**Tabla 36A. Datos recogidos para el análisis estadístico de los pacientes tratados con adalimumab durante el período de estudio.** Datos de polimorfismos TNF $\alpha$ , IL12B e IL23B, haplotipo HLA, edad en el estudio, edad de comienzo de la psoriasis, tiempo de evolución de la enfermedad, sexo (1: varón; 2: mujer), peso (kg), artritis psoriásica (1: presencia; 2: ausencia).



D85	15,9	10	0	1	1	1	100,00	0	100,00	0	1	1	1	100,00	0	100,00	1
D120	24,9	30	6,4	1	2	2	74,30	15	50,00	3,4	1	1	2	86,35	3	90,00	1
D104	13,5	15	0	1	1	1	100,00	0	100,00	2	1	1	2	85,19	1	93,33	1
D96	11,1	10	0	1	1	1	100,00	0	100,00	1,5	1	1	2	86,49	0,5	95,00	1
D51	4	2	0	1	1	1	100,00	0	100,00	0	1	1	1	100,00	0	100,00	1
D123	12	10	0	1	1	1	100,00	0	100,00	0,4	1	1	1	96,67	3	70,00	
D65	15	20	0	1	1	1	100,00	0	100,00	0	1	1	1	100,00	0	100,00	1
D48	15	17	3,5	1	1	2	76,67	3	82,35	0,8	1	1	1	94,67	0,1	99,41	1
D39	14,8	14,8	0	1	1	1	100,00	0	100,00	0	1	1	1	100,00	0	100,00	1
D131	13,2	15	1,5	1	1	2	88,64	0,5	96,67	1,5	1	1	2	88,64	0,5	96,67	1
D6	27	28	1,5	1	1	1	94,44	1	96,43	0	1	1	1	100,00	0	100,00	1
D26	39,2	42	0	1	1	1	100,00	0	100,00	0	1	1	1	100,00	0	100,00	1
D107	18,3	25	1	1	1	1	94,54	0,5	98,00	3	1	1	2	83,61	1,5	94,00	2
D37	24,3	31	7,2	1	2	2	70,37	8	74,19								2
D43	8,9	15	1,6	1	1	2	82,02	1,5	90,00	5,4	2	2	2	39,33	6	60,00	1
D69	11	9								1,6	1	1	2	85,45	1,5	83,33	1
D122	22,1	20	9	1	2	2	59,28	10	50,00	7	1	2	2	68,33			2

**Tabla 36B. Datos recogidos para el análisis estadístico de los pacientes tratados con adalimumab durante el período de estudio.** Datos de PASI y BSA basal (PASI B, BSA B), PASI, porcentaje de mejoría PASI, PASI50, PASI75, PASI90, BSA y porcentaje mejoría BSA a las 12 y 24 semanas de tratamiento y mantenimiento de eficacia a los 24 meses (1: sí; 2: no).

TNF $\alpha$				IL12 B		IL23R		HLA-Cw6								
-238	-308	-857	-1031	rs6687695	rs3212227	rs7530511	rs11209026		Sujeto	Edad	Edad inicio PS	Tiempo evolución	Sexo	Tipo de Ps	Peso	Artritis Ps
G/G	G/G	C/T	T/T	GC	TT	CC	GG	NO	D86	70	48	22	2	PSORIASIS PLACAS	70	2
G/G	G/G	C/C	T/T	GG	TT	CC	GG	NO	D135	18	8	10	1	PSORIASIS PLACAS	82	2
A/G	G/G	C/C	T/C	GG	TT	CC	GA	SI	D138	25	7	18	2	PSORIASIS PLACAS	54	2
G/G	G/A	C/C	T/T	GC	TG	CC	GG	NO	D108	29	19	10	1	PSORIASIS PLACAS	80	2
G/G	G/G	C/C	T/C	GC	TT	CC	GG	SI	D88	74	22	52	2	PSORIASIS PLACAS	73	2
G/G	G/G	C/C	T/C	GC	TG	CC	GG	NO	D73	23	17	6	2	PSORIASIS PLACAS	56	1
G/G	G/G	C/C	T/T	GG	TT	CT	GG	SI	D15	56	12	44	2	PSORIASIS PLACAS	55	2
G/G	G/G	C/C	T/C	GC	TT	CC	GG	NO	D75	62	54	8	2	PSORIASIS PLACAS	105	1
G/G	G/G	C/T	T/T	CC	TG	CC	GG	NO	D41	28	13	15	2	PSORIASIS PLACAS	60	1
G/G	G/G	C/C	T/C	GG	TT	CC	GG	NO	D49	41	15	26	2	PSORIASIS PLACAS	56	2
G/G	G/G	C/T	T/T	GG	TG	CC	GG	NO	D62	81	68	13	2	PSORIASIS PLACAS	92	1
G/G	G/G	C/C	T/T	GC	TG	CC	GG		D30	61	33	28	2	PSORIASIS PLACAS	56	2
G/G	G/G	C/T	T/T	GG	GT	CC	GG	NO	D127	66	33	33	2	PSORIASIS PLACAS	78	1
G/G	G/G	C/C	T/C	GG	TT	CT	GG	NO	D83	41	26	15	2	PSORIASIS PLACAS	85	2
G/G	G/G	C/C	C/T	GG	TT	CC	GG		D141	33	4	29	1	PSORIASIS PLACAS	72	2
G/G	G/G	C/T	T/T	GG	TT	CC	GG	NO	D128	35	22	13	1	PSORIASIS PLACAS	78	1
G/G	G/G	C/C	T/T	GG	TT	CC	GG	SI	D3	53	31	22	1	PSORIASIS PLACAS	98	1
G/G	G/G	C/C	T/T	GG	TT	CC	GG	NO	D31	46	27	19	2	PSORIASIS PLACAS	70	2
G/G	G/G	C/C	T/C	GC	GG	CT	GG	NO	D77	61	50	11	1	PSORIASIS PLACAS	95	2
G/G	A/G	C/T	T/T	GC	TT	CC	GG	SI	D81	52	43	9	2	PSORIASIS PLACAS	74	1
G/G	G/A	C/C	T/T	GC	TG	CT	GG	NO	D23	48	36	12	1	PSORIASIS PLACAS	79	1
G/G	G/G	C/T	T/T	GG	TT	CC	GG	SI	D93	44	33	11	1	PSORIASIS PLACAS	78	2
G/G	G/G	C/T	T/T	GC	TG	CC	GG	NO	D97	65	57	8	1	PSORIASIS PLACAS	83	2
A/G	G/G	C/C	T/C	GC	TG	CC	GG	SI	D4	41	11	30	1	PSORIASIS PLACAS	63	2
G/G	G/G	C/C	T/T	GG	TT	CT	GG	NO	D38	44	14	30	1	PSORIASIS PLACAS	72	2
A/G	G/A	C/C	T/C	GC	TT	CC	GG		D12	27	19	8	1	PSORIASIS PLACAS	74	2

G/G	G/A	C/C	T/C	GC	TG	CC	GG	NO	D29	73	58	15	1	PSORIASIS PLACAS	75	2
G/G	G/G	C/T	T/T	GG	TT	CC	GG	NO	D89	44	4	40	2	PSORIASIS PLACAS	120	1
G/G	G/G	C/C	T/T	GG	TT	CC	GG		D2	53	24	29	1	PSORIASIS PLACAS	90	2
G/G	G/G	C/C	T/T	GC	TT	CC	GG	SI	D76	55	15	40	1	PSORIASIS PLACAS	70	1
A/G	G/G	C/C	T/C	GC	TT	CC	GG	SI	D110	19	16	3	1	PSORIASIS PLACAS	67	2
G/G	G/A	C/C	T/T	GG	TT	CC	GG	SI	D14	30	20	10	1	PSORIASIS PLACAS	80	2
G/G	G/G	C/T	T/C	GC	TT	CT	GG	SI	D7	24	1	23	1	PSORIASIS PLACAS	80	1
A/G	A/G	C/C	T/C	GG	TG	CC	GG	SI	D87	52	28	24	1	PSORIASIS PLACAS	75	1
G/G	G/G	C/C	T/T	GC	TT	CC	GG	SI	D55	35	27	8	1	PSORIASIS PLACAS	73	2
G/G	G/G	C/T	T/T	GC	GT	TT	GG	SI	D120	39	13	26	1	PSORIASIS PLACAS	98	2
G/G	G/G	C/T	T/T	GG	TT	TT	GG	NO	D21	58	27	31	1	PSORIASIS PLACAS	100	2
G/G	G/G	C/T	T/T	GG	TT	CC	GG	NO	D9	42	19	23	2	PSORIASIS PLACAS	68	1
G/G	G/G	C/C	T/T	GC	TT	CT	GG	SI	D95	51	29	22	1	PSORIASIS PLACAS	93	1
A/G	G/G	C/C	CC	GC	TT	CT	GG	SI	D104	20	8	12	2	PSORIASIS PLACAS	48	2
G/G	G/G	C/C	T/C	GC	GG	CT	GG	NO	D54	26	18	8	2	PSORIASIS PLACAS	59	2
G/G	G/G	C/C	T/T	GC	TG	CT	GG	NO	D53	51	37	14	2	PSORIASIS PLACAS	67	2
G/G	G/G	C/T	T/T	GG	TT	CC	GG	NO	D113	36	19	17	2	PSORIASIS PLACAS	72	1
G/G	G/G	C/T	T/T	GG	TT	CC	GG	SI	D82	60	30	30	2	PSORIASIS PLACAS	82	2
A/G	G/G	C/C	T/T	GG	TT	CC	GG	SI	D123	55	3	52	2	PSORIASIS PLACAS	70	2
G/G	G/G	C/C	T/T	GC	TG	CT	GG	SI	D19	58	8	50	2	PSORIASIS PLACAS	80	2
G/G	G/G	C/C	T/C	GG	TG	CC	GG	SI	D13	31	16	15	2	PSORIASIS PLACAS	58	2
G/G	G/G	C/C	T/T	GG	TT	CC	GG	NO	D33	70	60	10	2	PSORIASIS PLACAS	59	2
G/G	G/G	C/C	T/T	GG	TT	CC	GA	NO	D11	31	22	9	2	PSORIASIS PLACAS	58	2
G/G	G/G	C/C	T/T	GG	TG	CC	GG	SI	D67	49	12	37	1	PSORIASIS PLACAS	88	2
G/G	G/G	C/C	T/T	GC	GT	CC	GG	SI	D132	36	17	19	1	PSORIASIS PLACAS	100	2
A/G	G/G	C/C	T/T	GG	TT	CC	GG	NO	D46	50	35	15	2	PSORIASIS PLACAS	90	2
G/G	G/G	C/T	T/T	GG	TT	CT	GG	NO	D48	46	41	5	2	PSORIASIS PLACAS	56	1
A/G	G/G	C/C	T/C	GG	TT	CC	GG	SI	D107	41	19	22	2	PSORIASIS PLACAS	90	2
A/A	G/G	C/C	T/C	GG	TT	CC	GG	SI	D44	37	15	22	2	PSORIASIS PLACAS	70	1

G/G	G/A	C/T	T/T	GG	TT	CC	GG	NO	D101	29	22	7	1	PSORIASIS PLACAS	62	1
G/G	G/A	C/C	T/C	GC	TT	CC	GG	SI	D20	32	12	20	2	PSORIASIS PLACAS	49	2
G/G	G/A	C/C	T/T	GG	TT	CC	GG		D10	31	22	9	2	PSORIASIS PLACAS	58	2
G/G	G/G	C/C	T/T	GG	TG	CC	GG	NO	D91	21	18	3	2	PSORIASIS PLACAS	62	2
G/G	G/G	C/C	T/T	GC	TG	CC	GG	NO	D69	74	63	11	2	PSORIASIS PLACAS	95	2
G/G	G/G	T/T	T/T	GG	TT	CC	GG	NO	D61	58	21	37	1	PSORIASIS PLACAS	80	1

**Tabla 37A. Datos recogidos para el análisis estadístico de los pacientes tratados con etanercept durante el período de estudio.** Datos de polimorfismos TNF $\alpha$ , IL12B e IL23B, haplotipo HLA, edad en el estudio, edad de comienzo de la psoriasis, tiempo de evolución de la enfermedad, sexo (1: varón; 2: mujer), peso (kg), artritis psoriásica (1: presencia; 2: ausencia).





D89	24,8	28	5,3	1	1	2	78,63	10	64,29	3,6	1	1	2	85,48	5	82,14	1
D2	16,2	20	3,6	1	1	2	77,78	4	80,00	2,9	1	1	2	82,10	3	85,00	1
D76	18,3	23	0,8	1	1	1	95,63	2	91,30	0,5	1	1	1	97,27	1	95,65	1
D110	10	3	2	1	1	2	80,00	0,5	83,33	9,1	2	2	2	9,00	15	-400,00	2
D14	18,6	17															
D7	18,6	20	12,6	2	2	2	32,26	18	10,00	0,9	1	1	1	95,16	0,5	97,50	1
D87	36	60	7,1	1	1	2	80,28	15	75,00	24,5	2	2	2	31,94	40	33,33	2
D55	18	19	1,2	1	1	1	93,33	2,5	86,84	0,3	1	1	1	98,33	0,5	97,37	1
D120	36	40	7,9	1	1	2	78,06	16	60,00	9,2	1	2	2	74,44	15	62,50	2
D21	34,8	45	0	1	1	1	100,00	0	100,00	0,5	1	1	1	98,56	0,5	98,89	1
D9	15,8	20	0	1	1	1	100,00	0	100,00	1,8	1	1	2	88,61	0,5	97,50	1
D95	18,4	12	4,4	1	1	2	76,09	4	66,67	0,3	1	1	1	98,37	0,1	99,17	
D104	26,6	64	4,5	1	1	2	83,08	12	81,25	11,8	1	2	2	55,64	24	62,50	1
D54	19,3	20															1
D53	18,6	20								0	1	1	1	100,00			1
D113	42,1	58	2,4	1	1	1	94,30	8	86,21	4	1	1	1	90,50	8	86,21	1
D82	21,2	40	4	1	1	2	81,13	6	85,00	2	1	1	1	90,57	1,5	96,25	1
D123	12	10	1	1	1	1	91,67	0,3	97,00	0,2	1	1	1	98,33	0,1	99,00	
D19	15,6	25	1,8	1	1	2	88,46	3	88,00	2,8	1	1	2	82,05	5	80,00	1
D13	29,5	50	2	1	1	1	93,22	9	82,00	0,5	1	1	1	98,31	1	98,00	
D33	17,9	35	2,2	1	1	2	87,71	10	71,43								
D11	20,8	40	3	1	1	2	85,58	5	87,50	3,3	1	1	2	84,13	4	90,00	2
D67	29,4	36	2,3	1	1	1	92,18	10	72,22	7,8	1	2	2	73,47	14	61,11	2
D132	32,4	36	1,2	1	1	1	96,30	0,5	98,61	0	1	1	1	100,00	0	100,00	
D46	10,8	10								0,7	1	1	1	93,52	0,6	94,00	
D48	25,2	42	10	1	2	2	60,32	20	52,38	5,3	1	1	2	78,97	13	69,05	2
D107	11,7	14	3,5	1	2	2	70,09	10	28,57	4	1	2	2	65,81	10	28,57	2
D44	33,3	55	5,1	1	1	2	84,68	14	74,55	3	1	1	1	90,99	5	90,91	
D101	16	14	0,5	1	1	1	96,88	0,1	99,29	0,3	1	1	1	98,13	0,1	99,29	
D20	16,2	23	1,2	1	1	1	92,59	1	95,65								

D10	11,3	15	1,3	1	1	2	88,50	0,5	96,67	1	1	1	1	91,15			1
D91	11,1	12	0	1	1	1	100,00	0	100,00	0,5	1	1	1	95,50	0,5	95,83	2
D69	19,7	25	5	1	2	2	74,62	5	80,00	6	1	2	2	69,54	5	80,00	2
D61	20,4	30	2,3	1	1	2	88,73	4	86,67	2	1	1	1	90,20	0,5	98,33	1

**Tabla 37B. Datos recogidos para el análisis estadístico de los pacientes tratados con etanercept durante el período de estudio.** Datos de PASI y BSA basal (PASI B, BSA B), PASI, porcentaje de mejoría PASI, PASI50, PASI75, PASI90, BSA y porcentaje mejoría BSA a las 12 y 24 semanas de tratamiento y mantenimiento de eficacia a los 24 meses (1: sí; 2: no).