

**BÚSQUEDA DE BIOMARCADORES
FARMACOGENÉTICOS PARA EL USO DE
FÁRMACOS BIOLÓGICOS EN LA PSORIASIS
MODERADA A GRAVE.**

Ester Muñoz Aceituno,

Programa de Doctorado en Medicina y Cirugía.
Hospital Universitario de la Princesa
Facultad de Medicina

Madrid, 2023

AGRADECIMIENTOS

Agradezco sinceramente a mis directores de tesis, los doctores Esteban Daudén y María Carmen Ovejero, por su orientación y apoyo durante todo el proceso de investigación y escritura de esta tesis. Sin su generosidad, experiencia y conocimiento, esta tesis no habría sido posible.

También quiero agradecer a mis compañeros del Hospital Universitario de la Princesa, especialmente a Hortensia de la Fuente por todo su esfuerzo y a Alejandra Reolid, con quien inicié todo este camino.

A mis padres y a David, a quienes les debo todo.

ÍNDICE

1. Presentación	6
2. Resumen	11
3. Introducción	17
3.1. Psoriasis	17
3.2. Inmunopatogenia de la psoriasis	19
3.3 Tratamiento de la psoriasis	22
3.4 Genética	29
3.4.1 Polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs)	32
3.5 Farmacogenética	33
3.5.1 Historia de la farmacogenética	35
3.5.3 GWAS	36
3.6 Farmacogenética en la psoriasis	40
3.6.1 Anti-TNF	40
3.6.2 Anti IL-12/23	42
3.6.3 Anti IL 17	51
3.7 Farmacogenética en la artritis psoriásica	55
4. Objetivos generales del estudio	58
5. Estudio 1: Búsqueda de marcadores farmacogenéticos predictores de respuesta terapéutica a secukinumab en pacientes con psoriasis	59
5.1 Objetivos específicos del estudio	59

5.2	Material y métodos	59
5.3	Resultados	67
5.4	Discusión	73
5.5	Conclusiones	82
6.	Estudio 2: Estudio de asociación del genoma completo en pacientes con psoriasis tratados con fármacos anti-TNF	83
6.1	Objetivos específicos del estudio	83
6.2	Material y métodos	83
6.3	Resultados	88
6.4	Discusión	93
6.5	Conclusiones	96
7.	Estudio 3: Polimorfismos asociados a optimización mediante reducción de dosis de fármacos biológicos en psoriasis moderada a grave	97
7.1	Objetivos específicos del estudio	97
7.2	Material y métodos	97
7.3	Resultados	100
7.4	Discusión	110
7.5	Conclusiones	115
8.	Estudio 4: Polimorfismos asociados a la respuesta anti-TNF en la artritis psoriásica	116
8.1	Objetivos específicos del estudio	116
8.2	Material y métodos	116
8.3	Resultados	119

8.4Discusión	125
8.5Conclusiones	128
9 Conclusiones generales	129
10 Bibliografía	130
11 Publicaciones asociadas	161
12 Anexos	189

1. Presentación.

En los últimos años, tanto el campo de estudio de la fisiopatogenia de la psoriasis como de las nuevas dianas de tratamiento, han sufrido un amplio desarrollo. Lo mismo ha sucedido en el campo de la farmacogenética, imprescindible para poder llegar a un tratamiento personalizado de los pacientes. Esta parte de la ciencia progresivamente va generando un mayor interés, viéndose reflejado en el desarrollo tecnológico del mismo y el número de publicaciones en aumento.

Nuestro trabajo va enfocado a la búsqueda de biomarcadores farmacogenéticos en diferentes situaciones con el objetivo de llegar a un tratamiento individualizado en el campo de la psoriasis. El trabajo se compone de cuatro estudios. En el primero, realizamos un estudio multicéntrico con la participación de hospitales de toda España para establecer si existen polimorfismos que puedan predecir aquellos pacientes con una mejor o peor respuesta al tratamiento con secukinumab. En el segundo, realizamos un estudio de asociación del genoma completo para establecer la existencia de polimorfismos que puedan ayudarnos a distinguir, antes de iniciar tratamiento con fármacos anti-TNF, si ese paciente será mejor o peor respondedor al fármaco. En el tercero, realizamos un estudio para analizar si existen polimorfismos que determinen si hay pacientes que puedan recibir una menor dosis del fármaco (etanercept, adalimumab o ustekinumab) y continuar con la buena respuesta obtenida cuando estaban usando la dosis del fármaco establecida según ficha técnica. Por último, en el cuarto estudio, evaluamos si existen polimorfismos que puedan indicarnos qué pacientes con artritis psoriásica responderán mejor o peor al tratamiento con un fármaco anti-TNF.

Este proyecto recibió, en junio de 2018, el primer premio en Proyectos de investigación multicéntricos concedido por la Sección Centro de la Academia Española de Venereología.

También, en enero del 2020, consiguió el premio al mejor póster: "Polimorfismos asociados a la optimización de la terapia biológica mediante la reducción de dosis en la psoriasis moderada-grave" en el 5º Congreso de psoriasis de la AEDV.

Otras comunicaciones en reuniones y congresos científicos que ha generado este trabajo son las siguientes:

- "Polymorphisms associated with anti-TNF response in patients with psoriasis and psoriatic arthritis" (24th World Congress of Dermatology Milan, 2019)
- "Farmacogenética. Biomarcadores de respuesta terapéutica" (23º Congreso Ibero Latinoamericano de Dermatología, Madrid, 2022).

Este trabajo se enmarca en una línea de investigación del Servicio de Dermatología del Hospital Universitario de la Princesa, que se inició en 2008 en colaboración con el Servicio de Farmacología Clínica del mismo hospital, que ha dado lugar a un amplio número de publicaciones:

- **Muñoz-Aceituno E**, Martos-Cabrera L, Ovejero-Benito MC, Reolid A, Abad-Santos F, Daudén E. Pharmacogenetics Update on Biologic Therapy in Psoriasis. Medicina (Kaunas). 2020;56:719.

- **Muñoz-Aceituno E**, y cols. Búsqueda de marcadores farmacogenéticos predictores de respuesta terapéutica a secukinumab en pacientes con psoriasis. Pendiente de revisión por pares.
- Ovejero-Benito MC*, **Muñoz-Aceituno E***, Sabador D, Almoguera B, Prieto-Pérez R, Hakonarson H, Coto-Segura P, Carretero G, Reolid A, Llamas-Velasco M, Abad-Santos F, Daudén E. Genome-wide association analysis of psoriasis patients treated with anti-TNF drugs. *Exp Dermatol.* 2020;29:1225-1232.
- Ovejero-Benito MC, **Muñoz-Aceituno E**, Sabador D, Reolid A, Llamas-Velasco M, Prieto-Pérez R, Abad-Santos F, Daudén E. Polymorphisms associated with optimization of biological therapy through drug dose reduction in moderate-to-severe psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34:e271-e275.
- Ovejero-Benito MC, **Muñoz-Aceituno E**, Reolid A, Fisas LH, Llamas-Velasco M, Prieto-Pérez R, Abad-Santos F, Daudén E. Polymorphisms associated with anti-TNF drugs response in patients with psoriasis and psoriatic arthritis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019;33:e175-e177.

*: Contributed equally to the manuscript

Además, dentro de esta línea de investigación mencionada, la doctoranda ha participado activamente, de forma paralela, en las siguientes publicaciones:

- Ovejero-Benito MC, Prieto-Pérez R, Llamas-Velasco M, **Muñoz-Aceituno E**, Reolid A, Saiz-Rodríguez M, Belmonte C, Román M, Ochoa D, Talegón M,

Cabaleiro T, Daudén E, Abad-Santos F. Polymorphisms associated with adalimumab and infliximab response in moderate-to-severe plaque psoriasis. *Pharmacogenomics*. 2018;19:7-16.

- Ovejero-Benito MC, **Muñoz-Aceituno E**, Reolid A, Saiz-Rodríguez M, Abad-Santos F, Daudén E. Pharmacogenetics and Pharmacogenomics in Moderate-to-Severe Psoriasis. *Am J Clin Dermatol*. 2018;19:209-222.

- Ovejero-Benito MC, Reolid A, Sánchez-Jiménez P, Saiz-Rodríguez M, **Muñoz-Aceituno E**, Llamas-Velasco M, Martín-Vilchez S, Cabaleiro T, Román M, Ochoa D, Daudén E, Abad-Santos F. Histone modifications associated with biological drug response in moderate-to-severe psoriasis. *Exp Dermatol*. 2018;27:1361-1371.

- Herrero-Moyano M, Pedraz J, **Muñoz-Aceituno E**, Chicharro P, Reolid A, Lara S, Daudén E. Trough (C0) and 2-hour postdose (C2) cyclosporine monitoring in patients with moderate-to-severe psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33:e215-e217.

- Llamas-Velasco M, Reolid A, Sanz-García A, Alonso-Guirado L, García-Martínez J, Sánchez-Jiménez P, **Muñoz-Aceituno E**, Daudén E, Abad-Santos F, Ovejero-Benito MC. Methylation in psoriasis. Does sex matter? *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35:e161-e163.

- Reolid A, **Muñoz-Aceituno E**, Abad-Santos F, Ovejero-Benito MC, Daudén E. Epigenetics in Non-tumor Immune-Mediated Skin Diseases. *Mol Diagn Ther*. 2021;25:137-161.

- Sanz-García A, Reolid A, Fisas LH, **Muñoz-Aceituno E**, Llamas-Velasco M, Sahuquillo-Torrallba A, Botella-Estrada R, García-Martínez J, Navarro R, Daudén E, Abad-Santos F, Ovejero-Benito MC. DNA Copy Number Variation

Associated with Anti-tumour Necrosis Factor Drug Response and Paradoxical Psoriasiform Reactions in Patients with Moderate-to-severe Psoriasis. Acta Derm Venereol. 2021;101:adv00448.

-Reolid A, Sahuquillo-Torralba A, Sanz-García A, Botella-Estrada R, **Muñoz-Aceituno E**, Llamas-Velasco M, García-Martínez J, Daudén E, Abad-Santos F, Ovejero-Benito MC. CNVs Associated with Different Clinical Phenotypes of Psoriasis and Anti-TNF-Induced Palmoplantar Pustulosis. J Pers Med. 2022;12:14

2.Resumen.

La psoriasis es una enfermedad compleja que resulta de la combinación de una predisposición genética y diversos factores desencadenantes. El tratamiento de la psoriasis ha ido evolucionando rápidamente estos últimos años con la aparición de nuevos fármacos biológicos muy eficaces que han cambiado por completo la calidad de vida de los pacientes. La farmacogenética es un campo de la ciencia que también está sufriendo un rápido desarrollo, fundamentalmente con respecto al estudio de polimorfismos de nucleótido único o SNP, los cuales son excelentes biomarcadores genéticos para estudiar la susceptibilidad para una patología o para la respuesta terapéutica a diferentes fármacos.

Nuestro trabajo consta de cuatro estudios:

Estudio 1: Búsqueda de marcadores farmacogenéticos predictores de respuesta terapéutica a secukinumab en pacientes con psoriasis.

Realizamos un estudio farmacogenético transversal, multicéntrico, en el que participaron diferentes hospitales de toda España, enviando muestras de sangre de pacientes con psoriasis que previamente habían sido o estaban siendo tratados con secukinumab. El objetivo del trabajo fue establecer si existen SNPs que puedan ayudar a distinguir aquellos que responderán eficazmente al tratamiento con secukinumab. Además, estudiamos si la diferencia en la respuesta observada con cada SNP está relacionada con la edad, el sexo, la edad de inicio de la enfermedad o la presencia de artritis psoriásica. Consideramos que un paciente era respondedor óptimo en caso de obtención de un PASI absoluto ≤ 3 o ≤ 1 en

cada periodo de evaluación (a los 6 y 12 meses de inicio del fármaco). Se realizó un diseño personalizado de un microarray que analizaba simultáneamente 180 SNPs de genes que consideramos relevantes para nuestro estudio. Se reclutaron un total de 245 pacientes, y tras excluir muestras por baja calidad del ADN o del genotipado, finalmente estudiamos 202 pacientes (116 hombres y 86 mujeres). En este estudio describimos numerosos polimorfismos que están relacionados de forma significativa con la respuesta a secukinumab en el análisis univariante. También establecimos que el peso es una variable que se asoció con la mejoría de los pacientes independientemente de los criterios utilizados para evaluar la respuesta, por lo que todos los resultados se ajustaron teniendo en cuenta este parámetro. Y en el análisis multivariante encontramos polimorfismos asociados con la respuesta óptima al fármaco de forma estadísticamente significativa en los genes *HLA-C*06:02* (rs12191877), *PDE4A* (rs1051738), *FCGR2A* (rs1801274), *Tyk2* (rs280519), *CFS3* (rs2227322), *TNFAIP3* (rs6920220), *SLC9A8* (rs645544), *IL17F* (rs766748), *IL-17RA* (rs4819554) y *CNTN5* (rs1813443). Encontrando por lo tanto numerosos polimorfismos asociados con la respuesta terapéutica a secukinumab, la mayoría de los cuales no han sido descritos previamente en relación con la respuesta en pacientes con psoriasis.

Estudio 2: Estudio de asociación del genoma completo en pacientes con psoriasis tratados con fármacos anti-TNF.

Nos centramos en establecer la presencia de SNPs asociados con una mejor o peor respuesta terapéutica a fármacos anti-TNF realizando un estudio de asociación del genoma completo en pacientes con psoriasis moderada a

grave. Diseñamos un estudio observacional, no intervencionista y multicéntrico. Empleamos el PASI para evaluar la eficacia de los fármacos anti-TNF (etanercept, adalimumab o infliximab) a los 3 meses de tratamiento. Los pacientes se distribuyeron en dos grupos en función de la consecución o no del PASI75 (un 75% de reducción respecto al PASI basal) a los 3 meses: pacientes que alcanzaron un PASI75 se consideraron respondedores; y si no alcanzaron PASI75 se consideraron respondedores parciales. Incluimos 243 pacientes con psoriasis en placas de moderada a grave (99 mujeres y 144 hombres). De ellos, 99 fueron tratados con adalimumab, 49 con infliximab y 95 con etanercept. Un total de 175 pacientes lograron una respuesta PASI75 a los 3 meses de tratamiento (72,0%). Para identificar los SNPs asociados con la respuesta, se compararon frecuencias alélicas de 584.141 SNPs entre pacientes que alcanzaron o no un PASI75 a los 3 meses. Las variables clínicas comparadas entre pacientes con o sin PASI75 incluyeron sexo, peso, edad, edad de inicio de la psoriasis, presencia o ausencia de artritis psoriásica, tratamiento y edad de prescripción del primer fármaco anti-TNF. Tras aplicar la corrección de Bonferroni, no hubo ningún SNP con un valor de p inferior al umbral establecido para GWAS (5×10^{-8}). En nuestros datos encontramos que los SNPs rs13139992 y rs77656238 del gen *NPF2R2* (“Neuropeptide FF Receptor 2”) mostraron un p valor cercano al umbral de significación, por lo que podrían estar asociados con la respuesta a fármacos anti-TNF.

Estudio 3: Polimorfismos asociados a optimización mediante reducción de dosis de fármacos biológicos en psoriasis moderada a grave.

En una tercera parte del trabajo nos marcamos como objetivos encontrar SNPs que puedan predecir si un paciente en tratamiento con fármacos anti-TNF (etanercept y adalimumab) o anti IL-12/23 (ustekinumab) responderá favorablemente a la reducción de la dosis de dicho fármaco manteniendo un buen control terapéutico. Y además estudiar si existen SNPs que puedan predecir si los pacientes tendrán una reducción de dosis del fármaco biológico manteniendo una buena respuesta terapéutica según si es el primer ciclo que realizan con un fármaco biológico en el estudio o si se trata de ciclos sucesivos con otro fármaco. Inicialmente, los pacientes fueron tratados según las dosis establecidas en la ficha técnica de los diferentes fármacos. La reducción de dosis incluía la prolongación del intervalo entre dosis (en la mayoría de los casos) y/o la reducción de la dosis del fármaco por administración. Se llevó a cabo la optimización del tratamiento cuando tanto el dermatólogo como los pacientes estuvieron de acuerdo (en la gran mayoría de los pacientes, cuando se alcanzó un PASI90 y/o PASI absoluto ≤ 3 en dos visitas consecutivas). Se consideró que la reducción de dosis tuvo éxito cuando el mantenimiento de la buena respuesta duró al menos 6 meses (RDE: reducción de dosis con éxito). Los pacientes se distribuyeron en 2 grupos: pacientes con RDE y pacientes sin RDE, que incluyeron pacientes con reducción de dosis fallida y aquellos que permanecieron con dosis estándar. Después de realizar una extensa búsqueda bibliográfica, seleccionamos 173 polimorfismos para incluir en nuestro estudio que pudieran estar en relación con la respuesta. Incluimos 120 pacientes (68 hombres y 52 mujeres) con psoriasis en placas de moderada a grave. De ellos, 63 (52,5%) fueron tratados con etanercept, 37 (30,8%) con

adalimumab y 20 (16,7%) con ustekinumab en el primer ciclo de tratamiento con fármacos biológicos. De ellos, 34 (28,3%) fueron tratados con dosis reducidas de fármacos biológicos, 30 (88,2%) de los cuales presentaron RDE. Encontramos diferentes SNPs asociados a reducción de dosis con éxito con fármacos biológicos de pacientes en el primer ciclo de tratamiento con fármaco biológico: rs983332 (*LMO4*, $p=0,004$); rs4649203 (*IL-28RA*, $p=0,025$); rs718226 (*CYLD*, $p=0,010$); rs2546890 (*IL12B*, $p=0,007$); rs6920220 (*TNFAIP3*, $p=0,021$) y rs2010963 (*VEGFA*, $p=0,038$). Además, SNPs localizados en los genes *LMO4*, *NLRP3* y *LELP1* se asociaron con la reducción con éxito de la dosis de ustekinumab: rs983332 (*LMO4*, $p=0,009$), rs10494292 (*LELP1*, $p=0,018$); rs10754555 (*NLRP3*, $p=0,017$). Por último, encontramos una asociación de rs4649203 (*IL-28RA*, $p = 0,025$); rs1008953 (*SDC4*, $p=0,016$); rs11096957 (*TLR10*, $p=0,011$); rs240993 (*TRAF3IP2*, $p=0,002$) y rs6934187 (*MICA-A9*, $p=0,040$) con una reducción con éxito de la dosis de adalimumab. Por lo tanto, se establece que existen biomarcadores farmacogenéticos que pueden ayudar a determinar qué pacientes puede reducir la dosis del fármaco.

Estudio 4: Polimorfismos asociados a la respuesta anti-TNF en la artritis psoriásica.

En la cuarta parte del trabajo nos propusimos identificar nuevos biomarcadores farmacogenéticos que puedan reconocer aquellos pacientes con artritis psoriásica que vayan a tener una mejor o peor respuesta a fármacos anti-TNF. Diseñamos un estudio observacional, no intervencionista, en el que se incluyeron pacientes que presentaban tanto psoriasis como artritis psoriásica en seguimiento por el Servicio de

Dermatología del Hospital Universitario de La Princesa de Madrid. Para ello incluimos 20 pacientes con artritis psoriásica en tratamiento con fármacos anti-TNF: 11 tratados con etanercept, 7 con adalimumab y 2 con infliximab. La gravedad de la artritis se midió con una escala analógica visual (EVA) de dolor y malestar que va de 0 a 10. También se recogió el valor de la Escala europea de calidad de vida (EuroQol). Además, se utilizó el PASI para evaluar la mejoría de las lesiones cutáneas a los 3 y 6 meses de tratamiento. Solo los pacientes que lograron al menos una mejoría del 75 % sobre su PASI inicial (PASI75) se consideraron respondedores a la medicación. Estudiamos si los polimorfismos relacionados con las vías de señalización de TNF estaban asociados con una mejoría en la artritis psoriásica. Se seleccionaron 10 polimorfismos localizados en genes asociados a la vía de señalización del TNF: rs1061622 y rs1061624 (*TNFRSF1B*); rs767455 (*TNFRSF1A*), rs610604 y rs6920220 (*TNFAIP3*); rs17728338 (*TNIP1*); rs361525 (*TNF (-238)*) y rs240993, rs33980500, rs13210247 (*TRAF3IP2*). A los 3 meses de tratamiento, el análisis univariante mostró una asociación significativa para rs1061624 (*TNFRSF1B*) y rs6920220 (*TNFAIP3*) y el 50% de mejora de la EVA. Al tener en cuenta el análisis multivariante, nuestros hallazgos sugieren que los polimorfismos rs6920220 y rs610604 localizados en el gen *TNFAIP3* están asociados con una mejora en el EuroQol de los pacientes con artritis psoriásica.

3.Introducción.

3.1 Psoriasis.

La psoriasis es una enfermedad crónica inflamatoria de la piel que afecta a alrededor del 2-3% de la población mundial [Boehncke et al., 2015]. Existen varios tipos de presentaciones clínicas, siendo la forma más común la psoriasis en placas (que afecta aproximadamente al 90% de los pacientes). Otras formas menos comunes son la psoriasis guttata, pustulosa y eritrodérmica. Puede producir una importante morbilidad. De hecho, se ha relacionado con un amplio rango de comorbilidades que pueden llegar incluso a reducir la esperanza de vida de los pacientes. Por tanto, además del impacto negativo sobre la calidad de vida, supone un problema de salud pública importante. Los tratamientos disponibles actualmente mejoran los síntomas y los signos de la enfermedad, pero no la curan, algunos de ellos son caros y en alguna ocasión presentan un riesgo potencial de efectos adversos graves [Lowes et al., 2014]. Los costes de los tratamientos a largo plazo y los costes sociales de la propia enfermedad producen un impacto importante en los sistemas de salud y en la sociedad en general.

Además de la afectación cutánea, la psoriasis también puede afectar al sistema musculoesquelético, fundamentalmente a articulaciones tanto periféricas como axiales, produciendo artritis y/o entesitis, llegando en este caso al diagnóstico de artritis psoriásica (APs) [Gladman 2015; Cascella et al. 2016; Gladman 2016]. Hasta el 20-30% de los pacientes con psoriasis desarrollan APs y casi todos los pacientes con APs presentan psoriasis [Ciocon et al., 2007]. Puede presentar diversos grados de severidad que van desde síntomas leves hasta una pérdida funcional incapacitante [Jani et al.,

2015] que disminuye significativamente la calidad de vida de los pacientes [Rosen et al. 2012].

Aunque en los últimos años se han hecho progresos considerables en la inmunopatogenia de la psoriasis, muchos de los mecanismos moleculares y celulares que subyacen son en gran parte todavía desconocidos, por ejemplo el origen primario de la enfermedad, la causa autoinmune del proceso inflamatorio, la relevancia de los factores sistémicos o cutáneos, y el papel de los factores genéticos y ambientales en el inicio, la progresión y la respuesta al tratamiento [Mak et al., 2009; Nestle et al., 2009; Diotallevi et al., 2022].

Los últimos avances en el conocimiento de esta patología han resultado en beneficios tangibles para los pacientes, porque han permitido el desarrollo de nuevos medicamentos más eficaces [Nestle et al., 2009; Prieto-Pérez et al., 2013]. Por lo tanto, es necesario un mejor conocimiento de la inmunopatogenia de la psoriasis, tanto en investigación básica como traslacional, para el desarrollo de mejores tratamientos [Mak et al., 2009].

La psoriasis es una enfermedad compleja que resulta de la combinación de una predisposición genética y diversos factores desencadenantes. Las tres características histológicas principales son la hiperplasia epidérmica, la dilatación y proliferación de los vasos de la dermis y la acumulación de células inflamatorias, principalmente células dendríticas (CD), macrófagos y células T en la dermis y neutrófilos y algunas células T en la epidermis [Nestle et al., 2009]. Se han descrito tres tipos de CD implicadas en la patogenia de la psoriasis: las células de Langerhans, las CD dérmicas y las CD plasmacitoides [Mak et al., 2009].

La angiogénesis está implicada en la psoriasis, a la que contribuye en gran medida el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). Varios estudios han demostrado que la expresión sérica de VEGF está incrementada en pacientes con psoriasis, y los niveles séricos de VEGF están directamente relacionados con la actividad de esta enfermedad [Lee et al., 2015; Gong et al., 2020].

En diversos estudios de familias se ha demostrado que la psoriasis tiene un fuerte componente genético, pero el modelo de herencia todavía no está claro [Li et al., 2020]. Se han identificado al menos 10 regiones cromosómicas asociadas a la psoriasis, aunque la única región que se ha identificado consistentemente en todos los estudios es el complejo mayor de histocompatibilidad *HLA-C*06:02*, que está presente en el 67% de los pacientes frente al 15% de la población general. Asimismo, la presencia de *HLA-C*06:02* está asociada con la aparición temprana de la enfermedad. No obstante, el papel funcional de este gen es desconocido, aunque puede estar relacionado con el sistema inmune innato [Chen et al., 2018].

3.2. Inmunopatogenia de la psoriasis.

Los queratinocitos epidérmicos son capaces de reclutar y activar células T; la mayoría de las células T que infiltran la piel psoriásica son Th1 (del inglés “T helper 1”) CD4+ [Hu et al., 2021] y T citotóxicas (Tc1) CD8+, pero también hay otros subtipos implicados como Th17 y T reguladoras (Treg) [Mattozzi et al., 2013; Nussbaum et al., 2021]. El sistema inmune innato está alterado en la psoriasis: el interferon- α es un inductor de la psoriasis y produce un

aumento de las CD plasmacitoides que son activadas a través de complejos del péptido antimicrobiano LL-37 (catelicidina) y ADN de un modo dependiente de TLR-9 (del inglés "toll-like receptor"). La función y la proliferación de Treg están alteradas. Los queratinocitos responden a mediadores producidos por CD y células T como interferones, factor de necrosis tumoral α (TNF), interleucina (IL)-17 e IL-20, y producen otras citocinas proinflamatorias como IL-1, IL-6 y TNF α . Las CD también producen TNF α y sintasa de óxido nítrico inducible (iNOS). Las concentraciones de TNF α son más elevadas en las lesiones psoriásicas que en las zonas no afectadas y tienden a bajar después de administrar una terapia efectiva. Las células T psoriásicas secretan principalmente interferón- γ (IFN γ) e IL-17. También se ha implicado a la IL-23, que induce la diferenciación de células Th17, que producen citocinas proinflamatorias como IL-17A, IL17F, IL-22 e IL-26. Las principales citocinas implicadas en la psoriasis actúan a través de un reducido número de vías de señalización transcripcionales: JAK-STATs (del inglés "Janus kinases and signal transducers and activators of transcription") [Krueger et al., 2022] en el caso de los interferones, IL-23, IL-12 e IL-22, y NF- $\kappa\beta$ en el caso de TNF α .

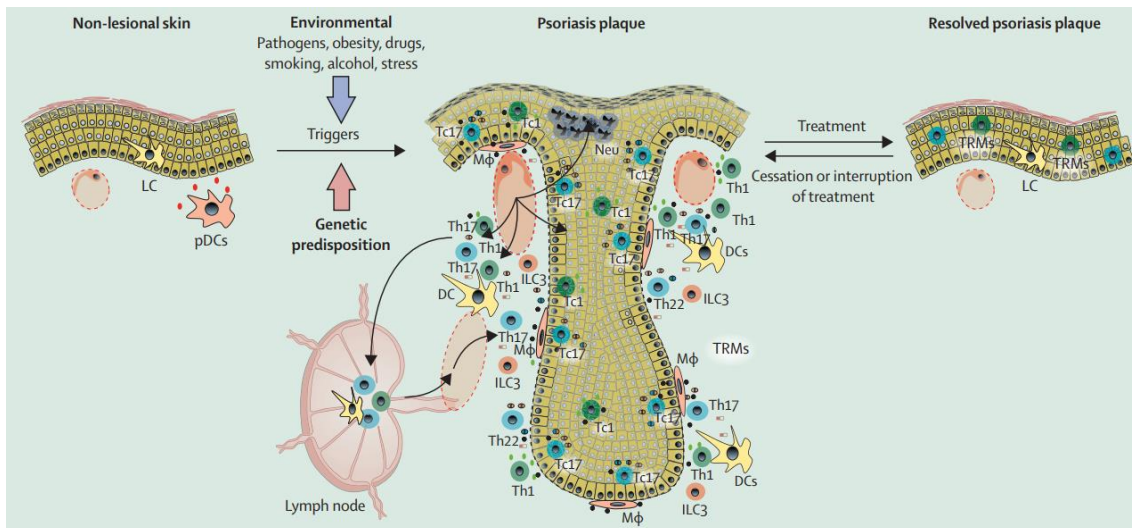


Figura 1. Inmunopatogénesis de la psoriasis.

DC=célula dendrítica. ILC = célula linfoide innata. LC=célula de Langerhans.

Mφ=macrófago. Neu = neutrófilo. pDC = célula dendrítica plasmocitoide. Tc = célula T citotóxica. Th = célula T colaboradora. TRM=linfocito T de memoria residente en tejido.

Adaptado de [Griffiths et al., 2021]

La progresión de la piel no lesionada a una placa de psoriasis implica interacciones complejas y aún no completamente comprendidas entre factores ambientales y susceptibilidad genética. Los desencadenantes de la psoriasis mejor definidos incluyen la exposición a patógenos ambientales (como el estreptococo), obesidad, drogas, consumo de alcohol, estrés y tabaquismo. En términos de susceptibilidad genética, hasta la fecha, se han descrito más de 80 loci de riesgo genético diferentes de predisposición a la psoriasis. Con el desencadenante correcto en un individuo genéticamente susceptible, se desarrolla una placa de psoriasis, con participación de células dendríticas plasmocitoides e interferón de tipo I, lo que conduce a un marcado engrosamiento (acantosis) de la epidermis, alargamiento en forma de maza de las papilas dérmicas y crecimiento y dilatación dentro de ellas de los vasos sanguíneos. Varios subconjuntos de células inmunitarias,

incluidas las células linfoides innatas del grupo 3 secretoras de IL-17 y las células Th17 y Tc17, secretoras de IFN- γ , linfocitos Th1 y Tc1 y los neutrófilos se introducen en la piel, junto con los macrófagos activados y las CD (Figura 1). A través de la participación del drenaje de la piel a los ganglios linfáticos, la respuesta inmunitaria inicial crea un ciclo autosostenible de inflamación que mantiene la actividad de la enfermedad. Durante la remisión inducida por el tratamiento, las placas de psoriasis resueltas contienen células de memoria residentes, normalmente células CD8⁺ positivas para IL-17 o CD8⁺ positivas para IFN- γ . Con la interrupción del tratamiento, estas células se reactivan y conducen a la recurrencia de la inflamación de la piel en sitios previos de afectación [Griffiths et al., 2021].

3.3 Tratamiento de la psoriasis.

Las escalas “*Psoriasis Area and Severity Index*” (PASI) y el “*Body Surface Area*” (BSA) permiten clasificar la gravedad de la psoriasis y de esta forma también evaluar cómo está siendo la respuesta al tratamiento. El PASI absoluto o el porcentaje de mejora del PASI sobre el valor inicial (ej. PASI75, implica una reducción del 75 % en el PASI), es útil para evaluar la eficacia de un tratamiento.

Los tratamientos utilizados para el manejo de la psoriasis, como por ejemplo los corticoides tópicos, suelen actuar sobre la inflamación subyacente, pero también sobre otras áreas como la hiperproliferación de los queratinocitos (acitretino, análogos de la vitamina D). Los fármacos inmunosupresores como el metotrexato y la ciclosporina son eficaces, pero los nuevos fármacos biológicos que bloquean selectivamente algunos de los pasos de la cascada inflamatoria proporcionan una eficacia adicional y

además han llevado a un mejor entendimiento de las bases fisiopatológicas de la enfermedad. Existen dos grupos de fármacos: los que actúan sobre las células T y los que van dirigidos contra citocinas. Los primeros son alefacept (anti-LFA3 que se une a CD2 e induce apoptosis de células T, aprobado por la FDA, pero no en Europa) y efalizumab (anti-CD11a, retirado del mercado por toxicidad), pero son menos eficaces que otros fármacos biológicos: solo 30-50% de los pacientes consiguen una mejoría superior al 75% en el índice de área y gravedad de psoriasis (PASI75) a las 12 semanas.

Los agentes bloqueantes del factor de necrosis tumoral (adalimumab, etanercept, infliximab y certolizumab pegol) se han empleado durante los últimos años para el tratamiento de la psoriasis de moderada a grave que experimentaba fracaso terapéutico con otros fármacos sistémicos. Estos fármacos también tienen indicación para otras enfermedades autoinmunes como por ejemplo la artritis reumatoide o la enfermedad inflamatoria intestinal [Cholapranee et al., 2017; Saad et al., 2010].

Adalimumab es un anticuerpo monoclonal recombinante IgG1k, íntegramente humano, que se une específicamente al TNF y lo bloquea. Se administra mediante inyección subcutánea. Fue aprobado por la EMA (del inglés "European Medicines Agency") para el tratamiento de la psoriasis en placas moderada a grave en julio de 2003. La eficacia superior de adalimumab frente a placebo (estudio REVEAL) [Menter et al., 2008] y frente a metotrexato (estudio CHAMPION) [Saurat et al., 2008] durante el tratamiento a corto plazo (16 semanas) se estableció en adultos con psoriasis crónica en placas de moderada a grave. La respuesta a adalimumab es rápida, con mejoras significativas en la respuesta PASI75 a favor de adalimumab frente a placebo observadas a partir de la semana 4 [Menter et al., 2008; Saurat et al., 2008] y frente a metotrexato observadas

a partir de la semana 2 ($p < 0,05$) [Saurat et al., 2008]. Además, la respuesta a adalimumab se mantuvo durante la terapia continua en REVEAL; en pacientes que alcanzaron una respuesta PASI75 en la semana 16, se observó una mejoría del 92 % con respecto al valor inicial en la puntuación PASI en la semana 16 y una mejoría del 89 % en la semana 33 [Menter et al., 2008].

Etanercept es un receptor soluble fusionado con un anticuerpo que se une al TNF. Este fármaco inhibe la actividad de TNF uniéndose a él de manera competitiva, antagonizando así las interacciones con los receptores de TNF en la superficie celular y previniendo la activación de la cascada inflamatoria. Se administra mediante inyección subcutánea. Fue aprobado por la EMA para el tratamiento de la psoriasis en placas moderada a grave en julio de 2000. El tratamiento mantenido hasta 96 semanas en una extensión abierta de un ensayo clínico aleatorizado ($n = 591$) mostró que etanercept 50 mg a largo plazo lleva a un porcentaje de pacientes que lograron PASI75 del 47 % a las 12 semanas, 24 semanas, 63% a las 48 semanas y 51% a las 96 semanas [Tyring et al., 2007]

Infliximab es un anticuerpo monoclonal recombinante, quimérico, que se une específicamente al TNF y lo bloquea, reduciendo la inflamación. Su indicación para psoriasis fue aprobada por la EMA en el año 2006. Se administra mediante infusión intravenosa. Con una dosis de 5 mg/kg, se observa que más del 80% de los pacientes alcanzan PASI75 en la décima semana del tratamiento y aproximadamente la mitad de los pacientes alcanzan un PASI90 [Casanova et al., 2008].

Certolizumab pegol es un anticuerpo monoclonal humanizado conjugado con polietilenglicol que se une específicamente al TNF y lo bloquea. Se administra mediante inyección subcutánea. Fue aprobado por la EMA para su uso en psoriasis en el año 2008. Es un fármaco que ha demostrado eficacia y seguridad. Al emplear una dosis de carga de 400mg seguido de dosis de mantenimiento de 200mg cada 2 semanas durante 24 semanas, un estudio mostró que el 45,3% de los pacientes alcanzaron el PASI75 y el 22,4% alcanzaron un PASI90 [Papp et al., 2008].

También disponemos de fármacos anti IL-12/23, como el ustekinumab, un anticuerpo monoclonal totalmente humano que tiene una gran capacidad para unirse específicamente a una parte de las IL-12 e IL-23 conocida como p40, lo que permite inhibir su actividad al evitar que estas proteínas se unan a su receptor específico en las células inmunitarias llamado IL-12R β 1. Fue aprobado por la EMA para el tratamiento de la psoriasis en el año 2009. La eficacia de ustekinumab en el tratamiento de la psoriasis ha sido evaluada en varios estudios clínicos, donde se ha demostrado su efectividad en pacientes con psoriasis moderada a grave. Tras recibir una dosis de carga de 45mg o 90mg seguido de dosis de mantenimiento de 45mg o 90mg cada 8 semanas durante 24 semanas, el 75,3% de los pacientes alcanzan PASI-75 y el 50,3% PASI90 [Papp et al., 2008].

Recientemente se han aprobado nuevos fármacos biológicos para el tratamiento de la psoriasis de moderada a grave en placas que utilizan la IL-17A (secukinumab, ixekizumab) o su receptor (brodalumab) o la IL-23 (guselkumab, tildrakizumab y risankizumab) como diana terapéutica. Igualmente ha sido aprobada la indicación en psoriasis de una molécula pequeña de administración oral que actúa inhibiendo la fosfodiesterasa 4 (apremilast) [Bai et al., 2019; Sbidian et al., 2020].

Secukinumab es un anticuerpo monoclonal recombinante IgG1k, íntegramente humano, selectivo a la IL-17A. Dicha IL estimula a los queratinocitos para secretar mediadores proinflamatorios que reclutan otras células inflamatorias (neutrófilos, Th17, células dendríticas y células del sistema inmune innato). Las células Th17 producen una gran cantidad de citoquinas proinflamatorias que afectan a muchos tipos celulares, incluidos los tejidos epiteliales y queratinocitos, favoreciendo así la comunicación entre el sistema inmune y la epidermis que resulta en la hiperplasia de queratinocitos observada en psoriasis. Eso convierte a la IL-17 en una importante diana terapéutica para el tratamiento de la psoriasis. Secukinumab fue aprobado por la EMA para el tratamiento de la psoriasis en placas moderada-grave en febrero de 2015. En torno al 76-86% de los pacientes alcanzan una respuesta PASI75 con un tratamiento de 300 mg (en 2 inyecciones de 150 mg de forma repartida) en la semana 0, 1, 2, 3 y luego mensualmente desde la semana 4. Los eventos adversos más comunes fueron nasofaringitis, dolor de cabeza e infección del tracto respiratorio superior. Las tasas de infección fueron mayores con secukinumab que con la administración de placebo, siendo estas similares a las asociadas a la administración de etanercept [Langley et al., 2014].

Ixekizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une con alta afinidad y especificidad a la IL-17A. La neutralización de IL-17A por ixekizumab inhibe la proliferación de queratinocitos y la activación implicada en la patogénesis de la psoriasis. Este fármaco fue aprobado por la EMA en junio de 2016 para el tratamiento de la psoriasis. Se han realizado varios ensayos clínicos de fase III (estudios UNCOVER) para evaluar la eficacia y seguridad del ixekizumab. En ellos se demostró que el 87-90% de

los pacientes participantes en el ensayo alcanzaban una mejora de PASI75 en la semana 12 tras la administración del tratamiento [Sbidian et al., 2020]. El perfil de seguridad de ixekizumab es favorable a corto y medio plazo, ya que los eventos adversos que se detectaron fueron principalmente nasofaringitis, infecciones del tracto respiratorio superior, reacciones en el lugar de la inyección y cefalea [Farahnik et al., 2016; Markham 2016]. Por tanto, el ixekizumab se plantea como una buena opción terapéutica para tratar la psoriasis en placas de moderada a grave.

Brodalumab es un anticuerpo monoclonal recombinante que se une al receptor IL-17 (IL-17-RA) con alta afinidad y bloquea la actividad biológica de diferentes citocinas proinflamatorias: IL-17A, IL-17C, IL25 (IL-17E) e IL17F y el heterodímero IL-17A/F inhibiendo así la inflamación y síntomas clínicos asociados a la psoriasis. Las citoquinas de la familia IL-17 juegan un papel importante en la psoriasis. El heterodímero IL-17A, IL17F e IL-17A/F tiene actividades pleiotrópicas, incluida la inducción de mediadores proinflamatorios que inducen la inflamación tisular, como el G-CSF y la IL-6 de fibroblastos, células epiteliales y endoteliales. Se ha demostrado que la IL-17C induce respuestas similares a las de la IL-17A y la IL-17F en los queratinocitos. Los ensayos clínicos (AMAGINE 1, 2 y 3) han demostrado que el 86 % de los pacientes alcanzan una respuesta PASI75 a los 3 meses de tratamiento (Lebwohl et al., 2015; Blauvelt et al., 2017).

Guselkumab es un anticuerpo monoclonal humano IgG1 λ que inhibe selectivamente la IL-23. En ensayos clínicos, guselkumab demostró una gran eficacia sobre las manifestaciones dermatológicas de la psoriasis. Los

ensayos clínicos de fase III han demostrado que alrededor del 80 % de los pacientes alcanzan PASI75 a los 3 meses de tratamiento con guselkumab [Blauvelt et al., 2017; Nakamura et al., 2017; Reich et al., 2017].

Tildrakizumab es un anticuerpo monoclonal IgG1/κ que bloquea selectivamente la subunidad p19 de la IL-23. En ensayos clínicos, tildrakizumab también ha mostrado su eficacia en la psoriasis. De hecho, los resultados de los estudios de fase III (reSURFACE 1 y 2) mostraron que el PASI75 a los 3 meses de tratamiento con 100 mg de tildrakizumab fue del 66 % (Reich et al., 2017; Frampton et al., 2019; Kolli et al., 2019). Los efectos adversos más comunes fueron infecciones del tracto respiratorio superior y nasofaringitis [Kolli et al., 2019].

Risankizumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado que, igualmente, inhibe selectivamente la IL-23 al bloquear la subunidad p19. Este medicamento es bien tolerado y altamente efectivo. De hecho, los resultados de los estudios de fase III (ULTIMMA-1 y 2, IMMSTANCE) mostraron que el PASI75 a los 3 meses de tratamiento con 150 mg de risankizumab fue del 86-89 % [Gu et al., 2019; Papp et al., 2017; Haugh et al., 2018]. Los efectos adversos más comunes fueron infecciones del tracto respiratorio superior, nasofaringitis y dolor de cabeza, efectos secundarios observados clásicamente con todos los agentes biológicos para la psoriasis [Haugh et al., 2018].

Asimismo, se ha aprobado un inhibidor de la fosfodiesterasa 4 para el tratamiento de la psoriasis de moderada a grave, el apremilast. Se trata de una proteína altamente expresada en aquellas células involucradas en la regulación de la respuesta inflamatoria. Este fármaco fue aprobado por la EMA en enero de 2015 para el tratamiento de la psoriasis en placa de moderada a grave. Los ensayos clínicos en fase III demostraron que la administración de dos dosis de 30 mg diarias eran efectivas reduciendo la gravedad y la extensión de la psoriasis de moderada a grave y el 30% de los pacientes alcanzan PASI75 a la semana 16 [Nassim et al., 2020; Stein Gold et al., 2022]. Los efectos adversos comunicados tras la administración de apremilast fueron principalmente diarrea y náuseas. Además, la administración de apremilast en combinación con otros fármacos sistémicos, biológicos o fototerapia, ha demostrado una relativa seguridad y eficacia en pacientes con una psoriasis en placas mal controlada [Gyldenløve et al., 2022].

3.4 Genética.

El ADN fue descubierto en 1869 por Johann Friedrich Miescher, un bioquímico suizo que trabajaba en Tübingen, Alemania. Tres años antes de que Miescher descubriera el ADN, Gregor Mendel había publicado los resultados de sus experimentos de reproducción con plantas de guisantes, llevados a cabo en los jardines del monasterio de Brno, una ciudad centroeuropea a unos 550 km de Tübingen en lo que ahora es la República Checa. El artículo de Mendel en las Actas de la Sociedad de Ciencias Naturales en Brno describe su hipótesis de que la herencia está controlada por factores unitarios, entidades que hoy en día llamamos genes. En la

publicación de la estructura de la molécula de ADN por Watson y Crick [Watson et al., 1953] muestran que en las células vivas las dos cadenas de ADN están entrelazadas para formar la doble hélice. La característica fundamental de una molécula de ADN es su secuencia de nucleótidos.

El ADN es un polímero lineal no ramificado en el que las subunidades monoméricas son cuatro nucleótidos químicamente distintos que pueden unirse en cualquier orden en cadenas de cientos, miles o incluso millones de unidades de longitud. Cada nucleótido en un polímero de ADN se compone de tres componentes:

- 2'-desoxirribosa: una pentosa, que es un tipo de azúcar compuesto por cinco átomos de carbono
- Una base nitrogenada: citosina, timina (ambas pirimidinas de un solo anillo), adenina o guanina (purinas de doble anillo).
- Un grupo fosfato

Una molécula formada solo por el azúcar y la base se llama nucleósido; la adición de los fosfatos lo convierte en un nucleótido.

Los nombres químicos completos de los cuatro nucleótidos que se polimerizan para formar ADN son:

- 2'-desoxiadenosina 5'-trifosfato
- 2'-desoxicitidina 5'-trifosfato
- 2'-desoxiguanosina 5'-trifosfato
- 2'-desoxitimidina 5'-trifosfato

Las abreviaturas de estos cuatro nucleótidos son dATP (adenina), dCTP (citosina), dGTP (guanina) y dTTP (timina), respectivamente, o, cuando se refieren a una secuencia de ADN, A, C, G y T, respectivamente.

Si se conoce la secuencia de una molécula de ADN, se pueden identificar los genes que contiene y se pueden estudiar en detalle las actividades de esos genes. Desde mediados de la década de 1970, los biólogos moleculares han podido obtener secuencias de tramos de ADN cada vez más largos, lo que culminó en la década de 1990 con la finalización de las primeras secuencias completas de genoma. El más importante de estos proyectos ha sido el dedicado al genoma humano. El Proyecto Genoma Humano se concibió en 1984 y comenzó en 1990, con el objetivo principal de determinar la secuencia de nucleótidos de todo el genoma nuclear humano. El genoma mitocondrial, mucho más pequeño, había sido secuenciado a principios de la década del 1980 [Anderson et al., 1981]. El proyecto fue financiado por gobiernos y organizaciones benéficas de todo el mundo y ha sido la colaboración internacional más grande y compleja en cualquier área de la ciencia. En 1998, una empresa privada, Celera Genomics de Maryland, EE. UU., puso en marcha un segundo proyecto sobre el genoma humano. Ambos proyectos completaron un borrador de la secuencia del genoma humano en 2001 y los resultados se publicaron en las revistas científicas Nature y Science en febrero de 2001 [IHGSC, 2001; Venter et al., 2001]. Debemos tener en cuenta que, aunque es una práctica habitual referirse a la secuencia del genoma humano en singular, en realidad existen muchas secuencias del genoma humano porque cada individuo, excepto las parejas de gemelos idénticos, tiene su propia versión. Las diferencias entre los genomas individuales se deben en gran medida a los polimorfismos de un solo nucleótido (SNP del inglés “single nucleotide polymorphism”).

3.4.1 Polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs).

Pese a que la mayoría de la secuencia del genoma es homogénea, aproximadamente uno de cada 100-1.500 nucleótidos es polimórfico, es decir, tiene una base distinta en una determinada posición. Estas diferencias, llamadas polimorfismos, pueden tener consecuencias sobre la expresión de la proteína. Los SNPs constituyen el tipo más frecuente de polimorfismo. Los polimorfismos de un solo nucleótido son posiciones en el genoma donde algunos individuos tienen un nucleótido (por ejemplo, una adenina) y otros tienen un nucleótido diferente (por ejemplo, una guanina). Se han identificado más de 1,4 millones de SNP, una media de uno por cada 2,0 kb de secuencia [Sachidanandam et al., 2001]. La mayoría de los SNPs se localizan fuera de las regiones codificadoras o promotoras de los genes. De hecho, se calcula que solo unos 60 000 SNPs se encuentran dentro de los genes. Pese a ello, tanto los SNPs que se encuentran dentro, como los que se encuentran fuera de esas zonas, pueden tener relevancia en la transcripción de los genes.

Los SNPs pueden clasificarse de la siguiente manera:

- SNPs no codificantes: estos SNPs se encuentran en las regiones no codificantes del ADN, es decir, fuera de los genes que codifican proteínas. Estos SNPs no afectan directamente la estructura o función de las proteínas.
- SNPs codificantes: estos SNPs se encuentran dentro de los genes que codifican proteínas. Estos SNPs pueden tener efectos en la estructura y función de las proteínas. Este tipo de SNPs se se pueden dividir a su vez en tres tipos:

- SNPs sinónimos: estos SNPs cambian un nucleótido en el ADN pero codifican el mismo aminoácido. Estos SNPs generalmente no afectan la estructura o función de la proteína.
- SNPs no sinónimos: estos SNPs cambian un nucleótido en el ADN y codifican un aminoácido diferente. Estos SNPs pueden afectar la estructura o función de la proteína haciendo que la proteína tenga una función reducida o aumentada.
- SNPs sin sentido: estos SNPs cambian un nucleótido en el ADN y causan un codón de parada, lo que resulta en una proteína incompleta o que no se traduzca la proteína.

Las características que hacen de los SNPs unos buenos biomarcadores genéticos para estudiar la susceptibilidad para una patología o para la respuesta terapéutica a diferentes fármacos son su alta frecuencia a lo largo del genoma, el hecho de que son estables, están ampliamente distribuidos y son relativamente sencillos de determinar [Scott et al., 2003].

3.5 Farmacogenética

La farmacogenética es la ciencia que estudia las variaciones genéticas que intervienen en las diferentes respuestas a las terapias farmacológicas de cualquier enfermedad. Su principal objetivo es buscar marcadores de respuesta al tratamiento, tanto de falta de eficacia como de predicción de reacciones adversas, haciendo posible utilizar desde el primer momento el fármaco más seguro para cada paciente, aumentando así también el cumplimiento. Otro de sus principales objetivos es comprender por qué la

presencia de determinados polimorfismos hace que el metabolismo de un fármaco sea más rápido o más lento en diferentes pacientes y por tanto su eficacia y su tasa de reacciones adversas disminuya o aumente [Weinshilboum, 2003; Tabarés et al., 2004]. La farmacogenética busca marcadores de respuesta en genes relacionados con la farmacocinética y la farmacodinamia (receptores, enzimas, canales iónicos..) de los medicamentos. La secuenciación del genoma humano a principios de la década de los 2000 [Venter et al., 2001] trajo consigo el concepto de genoma farmacológico, originalmente definido como genes cuyo producto puede unirse o se predice que se unirá a moléculas pequeñas [Hopkins et al., 2002]. Además de proporcionar un modelo para mapear genes y variantes asociadas con respuestas a fármacos, el acceso al genoma conllevó un gran progreso tecnológico en genómica, como por ejemplo el genotipado por microarray. La intención es evaluar más variantes, potencialmente novedosas, con mayor precisión y a precios cada vez más bajos.

Por otra parte, la confluencia de la farmacogenética y de los rápidos avances en genómica humana ha dado como resultado a la farmacogenómica. La farmacogenómica se define como el estudio de las variaciones en las características del ADN y ARN asociadas a la respuesta a fármacos a lo largo de todo el genoma. Esta disciplina también ayuda a comprender las bases genéticas de la enfermedad y así poder definir nuevas dianas terapéuticas o marcadores moleculares que evalúen la eficacia de nuevos fármacos. La farmacogenómica tiene como objetivo descubrir variantes genéticas que afectan la respuesta al fármaco mediante el empleo de arrays que analizan simultáneamente miles o millones de SNPs o la

secuenciación de todo el genoma, mientras que la farmacogenética estudia únicamente uno o varios genes candidatos [Hopkins et al., 2002].

3.5.1 Historia de la farmacogenética.

La primera observación con respecto a la farmacogenética se remonta al año 510 a. C., cuando Pitágoras notó que la ingestión de habas resultó fatal en individuos seleccionados y no de forma generalizada en todos los individuos. Más tarde se descubrió que esto dependía del genoma de diferentes individuos, específicamente una deficiencia en el gen *G6PD* (glucosa-6-fosfatodeshidrogenasa), siendo el primer informe de la farmacogenética moderna el publicado a principios de 1930 por Snyder. El término “farmacogenética” fue acuñado en 1959 por Friedrich Vogel [Vogel, 1959] para describir el concepto emergente de que las reacciones farmacológicas están bajo control genético [Motulsky, 1957]. Esta idea se originó a partir de una serie de observaciones que indicaban que los individuos reaccionan de manera diferente cuando se exponen a cantidades comparables de un fármaco. Por ejemplo, aproximadamente el 10 % de los afroamericanos desarrollan anemia hemolítica después del tratamiento con el fármaco antipalúdico primaquina, una reacción adversa medicamentosa rara vez observada en individuos de ascendencia europea [Hockwald et al., 1952]. Esta observación estaba en consonancia con un origen genético de las reacciones adversas, tal como lo narró uno de los fundadores de la farmacogenética, Arno Motulsky: “dado que un determinado gen puede ser más frecuente en determinados grupos étnicos, cualquier reacción farmacológica que se observe con mayor frecuencia en un grupo racial, cuando otras variables ambientales son

iguales, por lo general tendrá una base genética” [Motulsky, 1957]. Esto se confirmó décadas más tarde, cuando los estudios revelaron una mayor prevalencia de la deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa en africanos [Nkhoma et al., 2009]

Los estudios de gemelos idénticos pudieron confirmar que la respuesta a un fármaco estaba bajo control genético al estimar su heredabilidad, mientras que los estudios familiares permitieron inferir patrones de herencia de las respuestas a los fármacos. Por ejemplo, incapacidad para metabolizar el fármaco antihipertensivo detritioquina [Mahgoub et al., 1977] y el bloqueante de los canales de sodio esparteína [Eichelbaum et al., 1979] siguen un patrón de herencia autosómico recesivo. La incapacidad para metabolizar estos compuestos se creía que estaba controlada por el sistema del citocromo P450 (CYP), sin embargo puesto que el metabolismo oxidativo de otros fármacos no parecía afectado, se describió que solo una enzima del sistema CYP era disfuncional [Inaba et al., 1980]. En general, estos estudios pioneros tuvieron el mérito de confirmar la base genética subyacente de las diferencias respuestas a los fármacos según la genética de cada individuo, formando los cimientos de la farmacogenética.

3.5.2 Estudios de asociación de genoma completo (GWAS).

Los estudios de asociación de genoma completo (GWAS, del inglés “Genome Wide Association Studies”) tienen como objetivo identificar asociaciones de genotipos con fenotipos mediante la búsqueda de diferencias en la frecuencia alélica de variantes genéticas a lo largo de todo el genoma entre individuos fenotípicamente diferentes. Un GWAS puede considerar variaciones en el número de copias o variaciones de secuencia

en el genoma humano, aunque las variantes genéticas más estudiadas en GWAS son los SNPs. Los GWAS generalmente dan información acerca de conjuntos de SNPs correlacionados que muestran una asociación estadísticamente significativa con la característica estudiada. Los GWAS analizan simultáneamente numerosos SNPs (800.000 o 1.000.000) por lo que suelen requerir tamaños muestrales elevados (por encima de los 800 pacientes) para tener un elevado poder estadístico. Después de 15 años de realizar GWAS, muchos loci de riesgo genómico se han asociado con enfermedades o con una respuesta diferencial a un determinado tratamiento [Visscher et al., 2017].

Estos resultados a veces han proporcionado información sobre la biología de la enfermedad; por ejemplo, un GWAS implicó a la vía IL-12/IL-23 en el desarrollo de la enfermedad de Crohn, lo que apoyó ensayos clínicos posteriores para medicamentos dirigidos a la vía IL-12/IL-23 [Wang et al., 2009]

Los resultados de los GWAS se pueden utilizar para una variedad de aplicaciones. Entre ellos, predecir el riesgo de enfermedad física y mental de un individuo en función de su perfil genético. Se han llevado a cabo más de 5700 GWAS para más de 3300 características y el intento de obtener más poder estadístico ha llevado a los tamaños de muestra de GWAS más allá de un millón de participantes en ciertas ocasiones [Jansen et al., 2019], obteniendo numerosas variantes asociadas y replicables para muchos rasgos hereditarios. Ahora que se conocen asociaciones genéticas para varios fenotipos, nos enfrentamos al próximo gran desafío: interpretar estas asociaciones en un contexto biológico y genómico. GWAS anteriores han demostrado que la mayoría de los rasgos están influenciados por miles de variantes causales que individualmente confieren muy poco riesgo, a

menudo se asocian con muchos otros rasgos y se correlacionan con variantes causales y no causales que están físicamente cerca como resultado del desequilibrio de ligamiento [Slatkin, 2008]. El desequilibrio de ligamiento se refiere a la situación en la que un par de alelos en un gen están asociados de manera no aleatoria en una población. Esto significa que uno de los alelos está presente en una frecuencia significativamente mayor o menor que el otro alelo en la población. Esto puede ser causado por diversos factores, como la selección natural, la deriva genética y la migración [Vitti et al., 2008]. Además, las asociaciones genéticas pueden diferir entre ascendencias, lo que complica las comparaciones directas entre grupos de individuos. Algunas de estas limitaciones impiden sacar conclusiones inequívocas sobre el significado biológico de los resultados de GWAS, lo que a veces limita su utilidad para producir información mecanicista o servir como punto de partida para el desarrollo de fármacos [Visscher et al., 2017].

El flujo de trabajo experimental de un GWAS implica varios pasos, incluida la recopilación de ADN e información fenotípica de un grupo de personas (como el estado de la enfermedad, la tasa de respuesta a un determinado fármaco, el porcentaje de aparición de una reacción adversa concreta o información demográfica como la edad y el sexo); genotipado de cada individuo utilizando microarrays GWAS o estrategias de secuenciación; control de calidad; imputación de variantes no tipificadas utilizando poblaciones de referencia; realización de prueba estadística de asociación; e interpretar los resultados mediante la realización de múltiples análisis posteriores a GWAS (Figura 2).

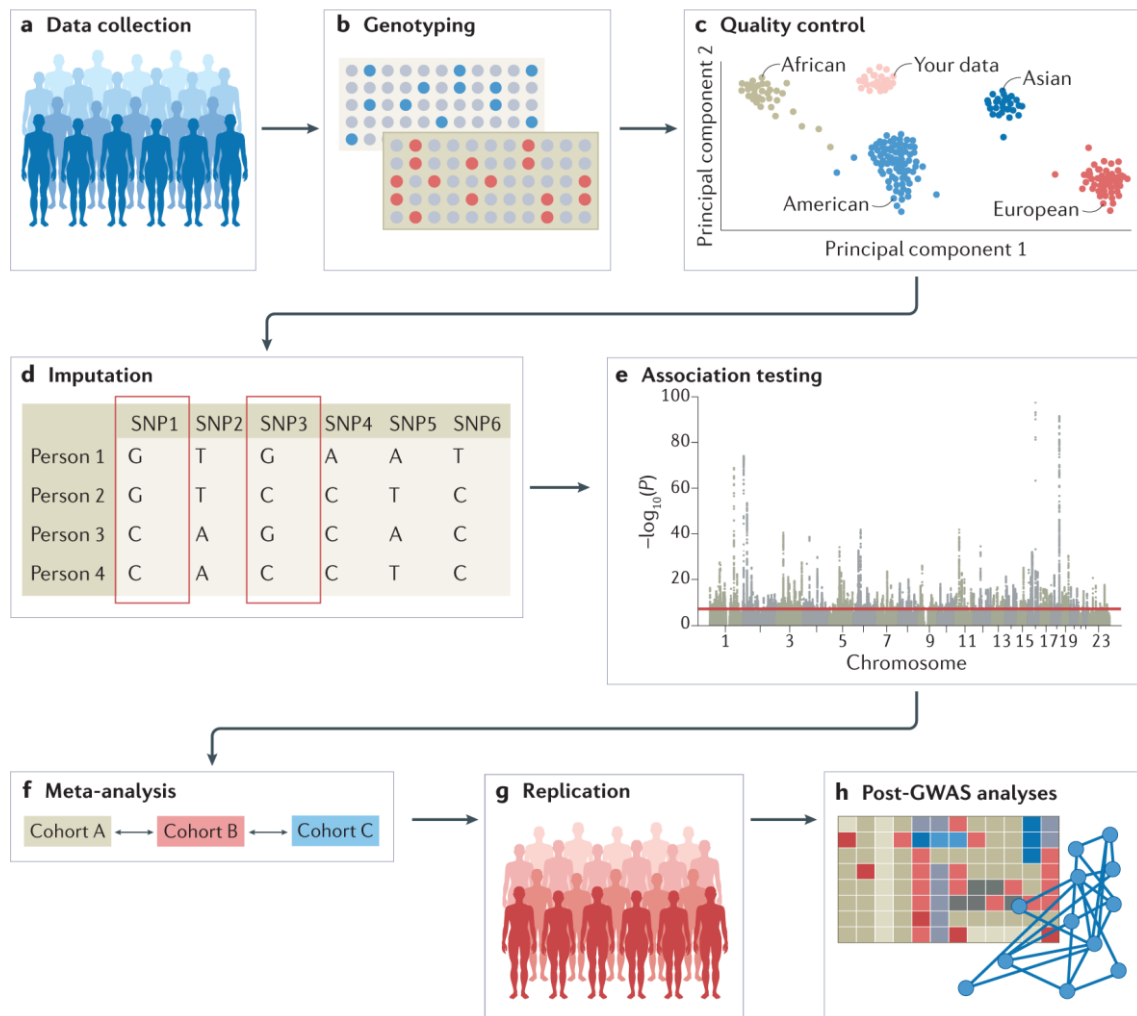


Figura 2. Descripción del flujo experimental de trabajo de un GWAS.

a) Los datos se pueden recopilar de cohortes de estudio o la información genética y fenotípica disponible se puede utilizar de biobancos. Los factores de confusión deben considerarse cuidadosamente y las estrategias de reclutamiento no deben introducir sesgos. b) Los datos genotípicos se pueden recopilar mediante microarrays para capturar variantes comunes o métodos de secuenciación de próxima generación para la secuenciación del genoma completo o la secuenciación del exoma completo. c) El control de calidad incluye varios pasos en el laboratorio como la determinación del genotipo y análisis bioinformático como el filtrado de SNPs y de pacientes y la detección de estratos de población en la muestra. La figura muestra la agrupación de individuos según sustratos genéticos. d) Los genotipos no tipificados se pueden imputar utilizando información de poblaciones de referencia coincidentes de repositorios como 1000 Genomes Project o TopMed. En este ejemplo, los genotipos de SNP1 y SNP3 se imputan en función de los genotipos de otros SNPs analizados directamente. e) Se realizan pruebas de asociación genética para cada variante genética, utilizando un modelo apropiado (por

ejemplo, regresión aditiva, no aditiva, lineal o logística). Se corrigen los factores de confusión, incluidos los estratos de población. Finalmente se inspecciona en busca de patrones inusuales y se generan estadísticas de resumen. f) Los resultados de múltiples cohortes más pequeñas se combinan mediante análisis estadísticos estandarizados. g) Los resultados se pueden replicar mediante la replicación interna o la replicación externa en una cohorte independiente. Para la replicación externa, la cohorte independiente debe coincidir ancestralmente y no compartir individuos o familiares con la cohorte original. h) Análisis in silico de estudios de asociación del genoma completo, utilizando información de recursos externos. Adaptado de [Uffelmann et al., 2021].

3.6 Farmacogenética en la psoriasis.

La investigación en farmacogenética sobre los tratamientos de la psoriasis es un campo en creciente desarrollo. Los principales estudios se centran en los SNPs de genes conocidos por codificar proteínas y transportadores o receptores de fármacos implicados en la farmacocinética o la farmacodinámica de los diferentes fármacos.

Se han publicado varios estudios sobre la farmacogenética de fármacos biológicos, especialmente de anti-TNF [Ovejero-Benito et al., 2018; Linares-Pineda et al., 2016; Van Vugt et al., 2018; Talamonti et al., 2017; Prieto-Pérez et al., 2018]. Sin embargo, existen menos datos acerca de la farmacogenética de anti-IL-12/23 y anti-IL-17.

3.6.1 Farmacogenética y anti-TNF.

Los fármacos anti-TNF disponibles para el tratamiento de la psoriasis (etanercept, infliximab y adalimumab) son generalmente fármacos eficaces y bien tolerados. Sin embargo, hasta el 50% de los pacientes no muestran suficiente mejoría clínica con estos fármacos [Burmester et al., 2012].

Además, aunque no con frecuencia, pueden ser la fuente de reacciones adversas, como reacciones psoriasiformes paradójicas [Cabaleiro et al., 2016]. Los estudios sobre la farmacogenética de la respuesta a fármacos anti-TNF publicados a lo largo de los años han sido revisados exhaustivamente en varias publicaciones [Ovejero-Benito et al., 2018; Linares-Pineda et al., 2016; Van Vugt et al., 2018; Talamonti et al., 2017].

La mayoría de los estudios de farmacogenética sobre fármacos anti-TNF se diseñaron siguiendo un enfoque de genes candidato, es decir, analizando un número reducido de genes previamente asociados con la psoriasis o la respuesta biológica al fármaco [Ovejero-Benito et al., 2018; Loft et al., 2017; Julià et al., 2015; Gallo et al., 2013; Prieto-Pérez et al., 2018; Ryan et al., 2014; Vasilopoulos et al., 2012; Coto-Segura et al., 2015; Tutuncu et al., 2005; Masouri et al., 2016; Manresa et al., 2013; Tejasvi et al., 2012; Seitz et al., 2007; Song et al., 2015; Chen et al., 2015; Ovejero-Benito et al., 2017; Prieto-Pérez et al., 2015; Prieto-Pérez et al., 2013; Batalla et al., 2018]. Por el contrario, solo se ha realizado un estudio utilizando GWAS, siguiendo así un enfoque farmacogenómico [Nishikawa et al., 2016]. Este estudio no logró identificar SNPs significativamente asociados con la respuesta biológica a fármacos en la psoriasis. Estos resultados pueden explicarse parcialmente por un tamaño de muestra reducido (n=65) [Nishikawa et al., 2016].

Actualmente, la mayoría de los pacientes que no consiguen una buena respuesta a fármacos anti-TNF son pautados fármacos anti-IL-12/23, anti-IL-17 o anti-IL23. Cuando se utilizan tratamientos biológicos de por vida, es necesario reducir al máximo la probabilidad de reacciones adversas. Además, los medicamentos biológicos tienen por lo general un precio elevado, lo que se traduce en un alto coste en la atención médica en todo el mundo [Carrascosa et al., 2015; Baniandrés-Rodríguez et al., 2015; Van

Bezooijen et al., 2017; Esposito et al., 2017]. Sin embargo, la optimización off-label (reducción de dosis o aumento del intervalo de administración del fármaco) de la posología de fármacos biológicos representa una alternativa terapéutica para los pacientes que muestran una excelente respuesta en la práctica clínica [Carrascosa et al., 2015; Baniandrés-Rodríguez et al., 2015; Van Bezooijen et al., 2017; Esposito et al., 2017; Atalay et al., 2017]. Por lo tanto, es necesario realizar estudios farmacogenéticos que nos permitan identificar a los pacientes que se pueden someter a la optimización del tratamiento de anti-TNF.

3.6.2 Farmacogenética y anti IL-12/23.

El ustekinumab es un anticuerpo monoclonal humano que se une a la subunidad p40 compartida por IL-12 e IL-23 y es un tratamiento eficaz para la psoriasis de moderada a grave. La mayoría de los estudios de farmacogenética de este fármaco se han centrado en el alelo *HLA-C*06:02*. El alelo *HLA-C*06:02* está asociado con diferentes presentaciones de psoriasis. Los pacientes positivos para *HLA-C*06:02* experimentan un inicio más temprano, una mayor incidencia del fenómeno de Koebner y una mayor probabilidad de empeoramiento de las lesiones después de una infección de vías altas por estreptococos. Además, cada copia del alelo *HLA-C*06:02* provoca un aumento de cinco veces en el riesgo de psoriasis [Chen et al., 2018; Dand et al., 2019]. Actualmente, el *HLA-C*06:02* es el biomarcador relacionado con la respuesta a ustekinumab mejor estudiado, y muestra resultados que demuestran que su presencia predispone a una respuesta más rápida y prolongada en el tiempo [Dand et al., 2019; Talamonti et al., 2013; Talamonti et al., 2016; Talamonti et al., 2017; Li et al.,

2016; Galluzzo et al., 2015; Raposo et al., 2017]. Sin embargo, se necesitan nuevos estudios más amplios para considerar su uso en la práctica clínica habitual. El papel del *HLA-C* en la patogenia de la psoriasis no está claro. Se ha asumido que el papel principal de *HLA-C* está relacionado con la presentación de antígenos a las células T CD8+. La migración de este tipo de células hacia la epidermis parece ser un requisito para la aparición de lesiones psoriásicas [Nair et al., 2009]. Una posible explicación de la estrecha relación de este biomarcador con la respuesta al tratamiento podría ser que los pacientes *HLA-C*06:02* padezcan un endotipo de psoriasis altamente dependiente de la señalización de IL-12/23 que los haría más sensibles al bloqueo de esta vía [Talamonti et al., 2013]. Otra hipótesis postula que este subtipo de psoriasis puede desencadenarse por autoantígenos presentados en el contexto de *HLA-C*06:02* a las células T CD8+, que abundan en la epidermis afectada por lesiones de psoriasis y son altamente dependientes de IL23 [Ciric et al., 2009].

Un estudio de 51 pacientes tratados con ustekinumab encontró una diferencia notable en la tasa de respuesta a ustekinumab entre pacientes *HLA-C*06:02* positivos y *HLA-C*06:02* negativos con una mayor respuesta a ustekinumab en pacientes portadores de *HLA-C *06:02* alelo [Talamonti et al., 2013]. Este efecto de *HLA-C*06:02* fue confirmado por los mismos autores con dos cohortes más grandes de 134 [Talamonti et al., 2016] y más tarde de 255 pacientes caucásicos tratados con ustekinumab [Talamonti et al., 2017]. Este último estudio mostró que los pacientes portadores del alelo *HLA-C*06:02* respondieron más rápido al tratamiento en la semana 4; el PASI50 se alcanzó en la semana 4 en el 71,7 % y el 35,2 % de los pacientes *HLA-C*06:02* positivos y *HLA-C*06:02* negativos, respectivamente. También se observó una diferencia significativa entre estos dos grupos de pacientes

teniendo en cuenta el PASI90 a las 4 semanas. Además, el 51,2 % de los pacientes *HLA-C*06:02* positivos alcanzaron un PASI90 en la semana 12 y el 65,2 % en la semana 52, mientras que solo el 25,0 % y el 42,5 % de los pacientes *HLA-C*06:02* negativos alcanzaron un PASI90 en la semana 12 y 52, respectivamente. Los autores concluyeron que la positividad de *HLA-C*06:02* predisponía a los pacientes a una respuesta más rápida y duradera a ustekinumab [Talamonti et al., 2017]. Otro estudio en 64 pacientes que habían sido tratados con ustekinumab hasta 1 año estableció que los pacientes positivos para *HLA-C*06:02* respondían mejor a ustekinumab [Galluzzo et al., 2015]. Además, un estudio realizado en población portuguesa analizó los polimorfismos *HLA-C* y su asociación con PASI75 en las semanas 4, 12, 24 y 52 en 116 pacientes tratados con ustekinumab. Los pacientes positivos para *HLA-C*06:02* respondieron mejor en la semana 12 y 24, pero no en la semana 52. Por lo tanto, los autores sugirieron que este polimorfismo podría ser un marcador de respuesta temprana a ustekinumab [Raposo et al., 2017]. También se estudió el *HLA-C*06:02* en una gran cohorte de 1326 pacientes, analizando PASI90 a los meses 3, 6 y 12, comparando pacientes tratados con ustekinumab (487 pacientes) y adalimumab (839 pacientes). Este estudio estableció que los pacientes *HLA-C*06:02* negativos tenían más probabilidades de responder al tratamiento con adalimumab que con ustekinumab (más fuertemente a los 6 meses), principalmente si además presentaban artritis psoriásica. Los autores concluyeron que, junto con la presencia de artritis psoriásica, el estudio del *HLA-C*06:02* podría ser de gran ayuda para buscar el mejor tratamiento de primera línea para pacientes con psoriasis, lo que también respalda la hipótesis de que los pacientes *HLA-C*06:02* positivos pueden presentar un endotipo diferente de psoriasis [Dand et al., 2019].

Sin embargo, contrariamente a lo descrito por otros autores, un estudio español en 69 pacientes con ustekinumab no encontró una asociación significativa entre la respuesta a ustekinumab y los SNPs en el *HLA-C* [Prieto-Pérez et al., 2017]. De manera similar, un estudio norteamericano de 601 pacientes con psoriasis moderada a grave en ensayos clínicos de fase III de ustekinumab también estudió el alelo *HLA-C*06:02* observando una proporción ligeramente mayor de pacientes *HLA-C*06:02* positivos logrando respuestas PASI75/90 en las semanas 12 y 24. Los autores concluyen que la modesta diferencia en la respuesta entre pacientes *HLA-C*06:02* positivos y *HLA-C*06:02* negativos no proporciona una justificación clara para usar el *HLA-C*06:02* para guiar la elección de la terapia [Li et al., 2016]. Además, un estudio en una cohorte china de 29 pacientes tratados con ustekinumab encontró que la positividad para *HLA-C*06:02* fue perjudicial para la respuesta a ustekinumab, aunque esta es la única publicación que describe esta asociación negativa, y se debe tener en cuenta que la cohorte era pequeña y los resultados no alcanzan significación estadística [Chiu et al., 2012]. Además, los mismos autores en un estudio posterior analizaron polimorfismos del *HLA-C*, encontrando que los pacientes *HLA-C*06:02* positivos tenían una mejor respuesta, de acuerdo con estudios previos; por ejemplo, en la semana 28, un porcentaje significativamente mayor de pacientes *HLA-C*06:02* positivos mantuvieron la respuesta PASI90 en comparación con los pacientes *HLA-C*06:02* negativos (63 % frente a 26 %, $p = 0,035$) [Chiu et al., 2014] (Tabla 1).

Además del *HLA-C*, también se ha estudiado la asociación con la respuesta a ustekinumab para polimorfismos en otros genes. Por ejemplo, un estudio en una pequeña cohorte de 22 pacientes griegos con psoriasis tratados con

ustekinumab genotipó 38 variantes que se habían asociado significativamente con la psoriasis en estudios de genoma completo y encontró que solo dos SNPs (rs151823 y rs26653 [*ERAP1*]) mostraron asociación con una buena respuesta a ustekinumab. También determinaron que otros genes como *TRAF3IP2*, *TNFAIP3* o *HLA-A* estaban asociados con la respuesta a anti-TNF pero no a ustekinumab [Masouri et al., 2016]. Un estudio en 234 pacientes, en el que se registraron 66 episodios de ustekinumab, analizó la variación del número de copias en los genes *LCE3B* y *3C*, así como ocho SNPs en *HLA-C*, *TNFAIP3*, *CD84*, *IL23R*, *TRAF3IP2*, *ERAP1*, *IL12b* e *IFIH1*. Los pacientes heterocigotos (CT) para rs3213094 (*IL12b*) mostraron una mejor respuesta estadísticamente significativa a ustekinumab que el grupo de referencia (CC), mientras que los pacientes homocigotos (GG) para rs610604 (*TNFAIP3*) mostraron una peor respuesta a ustekinumab que el grupo de referencia (TT) [Reek et al., 2017]. La evaluación de diez SNPs en genes implicados en las vías Th17, como *IL23R*, *IL23A* e *IL12B*, no mostró una asociación significativa entre ninguno de estos SNPs y la respuesta PASI75 o PASI90 a ustekinumab [Li et al., 2016]. Un estudio realizado en una población danesa que incluyó a 230 pacientes tratados con ustekinumab genotipificó un total de 44 genes y 62 SNP. De ellos, solo cuatro SNPs en tres genes (rs1143623, rs1143627 [*IL1B*], rs8177374 [*TIRAP*] y rs5744174 [*TLR5*]) se asociaron significativamente con la respuesta al tratamiento con ustekinumab (PASI75 para respondedores versus <PASI50 para no respondedores) después de 3 meses de tratamiento. Los autores concluyeron que las variantes genéticas en los genes implicados en la regulación de las citoquinas más fuertemente asociadas con la fisiopatología de la psoriasis estaban relacionadas con la respuesta al tratamiento. Además, las variantes genéticas que se asociaron con niveles

más altos de IL-1 β se relacionaron con una peor respuesta al tratamiento, al contrario que las asociadas con una mayor expresión de INF- γ , las cuales predispusieron al paciente a responder mejor a ustekinumab [Loft et al., 2017].

Otro estudio farmacogenético de nuestro laboratorio en población española encontró una asociación entre rs763780 (*IL17F*) y la respuesta a ustekinumab (N=70) a los 3 y 6 meses, mientras que rs2275913 y rs10484879 (*IL-17A*) no mostraron ninguna relación con la respuesta [Prieto-Pérez et al., 2015]. Un estudio posterior de nuestro grupo (N=69) encontró una asociación entre los SNPs en los genes *C17orf51*, *ZNF816A*, *C9orf72*, *STAT4*, *CHUK* y *SLC22A4* y una buena respuesta a ustekinumab, mientras que SNPs en los genes *TNFRSF1A*, *HTR2A*, *NFKBIA*, *ADAM33* e *IL-13* se asociaron con una mala respuesta a este fármaco [Prieto-Pérez et al., 2017]. En otro estudio, los pacientes que carecían del genotipo AA para el SNP rs3212227 (*IL-12B*) pero que portaban el genotipo GG para el SNP rs6887695 (*IL-12B*) respondieron mejor a ustekinumab. Sin embargo, no se encontró relación con la respuesta para SNPs en *TNFAIP3*, *IL12B*, *IL23R* o para la delección de *IL6 LCE3B/C* [Galluzzo et al., 2015]. Además, no se encontró relación con una respuesta a ustekinumab para rs1120926 (*IL23R*) y rs6887695 (*IL-12B*) [Raposo et al., 2017], o para el polimorfismo rs610604 (*TNFAIP3*) y las delecciones del gen *LCE3B/3C* [Talamonti et al., 2013].

Tabla 1. Estudios de farmacogenética de ustekinumab que muestran asociaciones significativas entre polimorfismos y respuesta al tratamiento.

Referencia	Genes	Función de la proteína	Alelo /SNP (genotipo)	Respuesta	Número de pacientes	País	Semanas tras inicio del tratamiento	Medida del resultado
Talamonti et al., 2013	HLA-C	Pertenece al grupo de cadena pesada del HLA clase I, relevante en el sistema inmunológico ya que ayuda a presentar péptidos del retículo endoplásmico.	HLA-C*06:02 positivo	Mejor	51	Italia	4,12, 28 y 40.	PASI75. PASI90
Chiu et al., 2014	HLA-C	Pertenece al grupo de cadena pesada del HLA clase I, relevante en el sistema inmunológico ya que ayuda a presentar péptidos del retículo endoplásmico.	HLA-C*06:02 positivo	Mejor	66	China	16 y 28	PASI50, PASI75, PASI90
Prieto-Pérez et al., 2015	IL17F	Esta citoquina es expresada por las células T activadas y está involucrada, entre otras, en las vías de señalización de la familia IL-23 e IL-17.	rs763780 (TC)	Peor	70	España	12 y 24	PASI75
Masouri et al., 2016	ERA P1	Recorta los péptidos dentro del retículo endoplásmico para que puedan cargarse en el complejo mayor de histocompatibilidad de clase I.	rs151823 (CC)	Mejor	22	Grecia	24	PASI50, PASI75
			rs26653 (GG)	Mejor				
Li et al., 2016	HLA-C	Pertenece al grupo de cadena pesada del HLA clase I, relevante en el sistema inmunológico ya que ayuda a presentar péptidos del retículo endoplásmico.	HLA-C*06:02 positivo	Mejor	601	Estados Unidos	4, 12, 24 y 28	PASI50, PASI75, PASI90. PASI100
Galluzo et al., 2016	HLA-C	Pertenece al grupo de cadena pesada del HLA clase I, relevante en el sistema inmunológico ya que ayuda a presentar	HLA-C*06:02 positivo	Mejor	64	Italia	4, 12, 28, 40 y 52	PASI75

		péptidos del retículo endoplásmico.						
Talamonti et al., 2016	<i>HLA-C</i>	Pertenece al grupo de cadena pesada del HLA clase I, relevante en el sistema inmunológico ya que ayuda a presentar péptidos del retículo endoplásmico.	HLA-C*06:02 positivo	Mejor	134	Italia	4, 12, 28, 52, 76, 104, 156	PASI75
Talamonti et al., 2017	<i>HLA-C</i>	Pertenece al grupo de cadena pesada del HLA clase I, relevante en el sistema inmunológico ya que ayuda a presentar péptidos del retículo endoplásmico.	HLA-C*06:02 positivo	Mejor	255	Italia	4, 12, 28, 40 y 52	PASI50, PASI75, PASI90.
Raposo et al., 2017	<i>HLA-C</i>	Pertenece al grupo de cadena pesada del HLA clase I, relevante en el sistema inmunológico ya que ayuda a presentar péptidos del retículo endoplásmico.	HLA-C*06:02 positivo	Mejor	116	Portugal	4, 12, 24 y 52	PASI75
Reek et al., 2017	<i>IL12b</i>	Subunidad de la IL-12, expresada por macrófagos activados e inductor del desarrollo de los linfocitos Th1.	rs3213094 (CT)	Mejor	Number of patients not stated.	Países Bajos	6, 12, y posteriormente cada 3 meses	PASI75, ΔPASI
	<i>TNF AIP3</i>	Inhibe la activación de NF-kappa B así como la apoptosis mediada por TNF	rs610604 (GG)	Peor				
Prieto-Pérez et al., 2017	<i>TNF RSF1 A</i>	Miembro de la superfamilia de proteínas del receptor TNF. Desempeña un papel en la supervivencia celular, la apoptosis y la inflamación.	rs191190 (TT)	Peor	69	España	16	PASI75
	<i>HTR2A</i>	Receptor de serotonina. Las mutaciones en este gen están asociadas con la susceptibilidad a la esquizofrenia y al trastorno obsesivo-compulsivo.	rs6311 (TT)	Peor				

	<i>NFK BIA</i>	Miembro de la familia de inhibidores de NF-kappa-B.	rs214 5623 (CC)	Peor				
	<i>ADA M33</i>	Miembro de la familia ADAM (un dominio de desintegrina y metaloproteasa).	rs278 7094 (CC)	Peor				
	<i>IL13</i>	Citocina inmunorreguladora producida principalmente por células Th2 activadas.	rs848 (TT)	Peor				
	<i>CHUK</i>	Serina quinasa que juega un papel esencial en la vía de señalización de NF-kappa-B.	rs115 91741 (GC)	Mejor				
	<i>C17orf51</i>	Gen de ARN asociado con la psoriasis	rs197 5974 (AG)	Mejor				
	<i>ZNF816A</i>	Regulación transcripcional	rs930 4742 (CT)	Mejor				
	<i>STAT4</i>	Media las respuestas a IL12 de los linfocitos y regula la diferenciación de las células Th.	rs757 4865 (GT)	Mejor				
	<i>SLC22A4</i>	Transportador de cationes orgánicos poliespecíficos crítico para la eliminación de fármacos y toxinas ambientales.	rs105 0152 (CT)	Mejor				
	<i>C9orf72</i>	Papel importante en la regulación del tráfico endosómico. Interactúa con las proteínas Rab, que intervienen en la autofagia y el transporte endocítico.	rs774 359 (CT)	Mejor				
Loft et al., 2018	<i>IL1B</i>	Importante mediador de la respuesta inflamatoria.	rs114 3623 (G/C)	Mejor	230	Dina marca	12, 24	PAS15 0, PAS17 5
			rs114 3627 (T/C)	Mejor				
	<i>TIRAP</i>	Implicado en la vía de señalización del receptor tipo toll en el sistema inmunitario.	rs817 7374 (C/T)	Mejor				
	<i>TLR5</i>	Miembro de la familia TLR, que juega un papel fundamental en el reconocimiento de patógenos y activación de la respuesta inmune innata	rs574 4174 (T/C)	Mejor				

	<i>IL12 B</i>	Subunidad de la IL-12, expresada por macrófagos activados e inductor del desarrollo de los linfocitos Th1.	rs6887695 (GG)	Mejor *				
			rs3212227 (ausencia de AA)	Mejor*				
Dand et al., 2019	<i>HLA-C</i>	Pertenece al grupo de cadena pesada del HLA clase I, relevante en el sistema inmunológico ya que ayuda a presentar péptidos del retículo endoplásmico.	HLA-C*06:02 positivo	Mejor	487	Reino Unido	12, 24, 48	PASI 75, PASI90, PASI100

Abreviaturas: SNP: polimorfismo de un solo nucleótido, HLA: antígenos leucocitarios humanos, PASI: Psoriasis Area and Severity Index, IL: interleuquina * El éxito terapéutico aumenta en pacientes positivos para *HLA-C*06:02*.

3.6.3 Farmacogenética y anti IL-17.

Secukinumab e ixekizumab son anticuerpos monoclonales que se dirigen a la IL-17A. Estos fármacos han demostrado que consiguen una respuesta inicial muy rápida que afortunadamente se mantiene en el tiempo con un muy buen perfil de seguridad [Liu et al., 2016; Blauvelt et al., 2017]. Hay muy pocos estudios que evalúen la farmacogenética de los fármacos anti-IL-17 y anti-receptor de IL-17. Todos ellos se centran en secukinumab, mientras que solo uno de ellos también incluye pacientes en tratamiento con ixekizumab, todos estos estudios están recogidos en la Tabla 2.

La influencia del estado *HLA-C*06:02* sobre la eficacia y seguridad de secukinumab se estudió en un ensayo clínico de fase III de pacientes con

psoriasis moderada a grave (estudio SUPREME). El estudio analizó una cohorte de 434 pacientes y no encontró diferencias en PASI90 tras 16 semanas de tratamiento entre pacientes *HLA-C*06:02* positivos y negativos: el PASI90 se alcanzó en el 80,4% de los *HLA-C*06:02* positivos y en el 79,7% de pacientes *HLA-C*06:02* negativos. En la semana 24, las respuestas de PASI100 fueron similares en ambas cohortes (*HLA-C*06:02* positivo, 62,0 %; *HLA-C*06:02* negativo, 61,0 %). Además, no se encontraron diferencias ni en el PASI absoluto medio a la semana 16, ni en la mediana de tiempo para alcanzar el PASI90. Tampoco se observaron diferencias estadísticas en la seguridad entre ambos grupos. En conjunto, estos resultados indicaron que el *HLA-C*06:02* no es un buen marcador candidato para la terapia con secukinumab, ya que este tratamiento es muy eficaz independientemente del estado de *HLA-C*06:02* [Costanzo et al., 2018]. Una fase de extensión del estudio SUPREME confirmó estos resultados, estableciendo que secukinumab fue igualmente efectivo en pacientes *HLA-C*06:02* positivos y *HLA-C*06:02* negativos con tasas de respuesta PASI comparables entre ambos grupos hasta la semana 72 [Papini et al., 2019].

Resultados similares se encontraron en otro trabajo con una pequeña cohorte de 18 pacientes en tratamiento con secukinumab, en el que no se encontró relación entre *HLA-C*06:02* y respuesta a los tres meses de tratamiento. Sin embargo, utilizando los datos publicados para estimar el tamaño de muestra requerido para predecir el éxito del tratamiento con ustekinumab a las 16 semanas con *HLA-C*06:02*, los autores exponen que se necesitaría un mínimo de 216 pacientes para confirmar una diferencia en la respuesta ($\alpha = 0,05$, potencia= 90%) [Anzengruber et al., 2018].

Un estudio multicéntrico reclutó a 134 pacientes de cuatro hospitales europeos diferentes tratados con secukinumab (118 pacientes) e ixekizumab (16 pacientes). Utilizando un enfoque de secuenciación, se estudió en estos pacientes el gen *IL-17A*. Este análisis mostró que la región codificante de proteínas del gen *IL-17A* era invariable entre esos 134 pacientes. También describieron como variantes encontradas en las regiones no codificantes (rs3748067, rs2275913, rs3819025, rs7747909 y rs8193037) tenían un efecto funcional en la expresión del gen *IL-17A*. Sin embargo, no mostraron ninguna asociación con la respuesta a estos fármacos tras 12 semanas de tratamiento [Van Vugt, et al., 2019].

Un estudio más reciente con una cohorte de 62 pacientes psoriáticos analizó 417 SNPs en los que encontró varios SNPs del gen *HLA-C* (rs13207315, rs6900444, rs1131118, rs12189871, rs12191877, rs4406273 y rs10484554) asociados a buena respuesta. También encontraron SNPs en los genes *MICB-DT* (rs9267325), *DDX58* (rs34085293) y *TYK2* (rs2304255), asociados a una buena respuesta a secukinumab [Morelli et al., 2021].

Tabla 2. Estudios de farmacogenética de fármacos anti-IL-17.

Referencia	Fármaco	Genes estudiados	Respuesta	Número de pacientes
[Costanzo et al., 2018]	Secukinumab	<i>HLA-C</i>	HLA-C*06:02 had no relation to response	434
[Anzengruber et al., 2018]	Secukinumab	<i>HLA-C</i>	HLA-C*06:02 had no relation to response	18
[Papini et al., 2019]	Secukinumab	<i>HLA-C</i>	HLA-C*06:02 had no relation to response	434
[Vugt et al., 2020]	Secukinumab e ixekizumab	<i>IL-17</i>	No relation to response	134
[Morelli et al., 2021]	Sekukinumab	417 SNP <i>HLA-C</i> <i>MICB-DT</i> <i>DDX58</i> <i>TYK2</i>	Buena respuesta al tratamiento	62

Abreviaturas: HLA: antígenos leucocitarios humanos, PASI: Psoriasis Area and Severity Index, IL: interleucina. *MICB-DT*: del inglés “MHC Class I Polypeptide-Related Sequence B Divergent Transcript”. *DDX58*: del inglés “Antiviral innate immune response receptor RIG-I”. *TYK2*: del inglés “Tyrosine Kinase 2”.

3.7 Farmacogenética en la artritis psoriásica.

La APs es una enfermedad compleja y multifactorial en la que participan factores ambientales, inmunológicos y genéticos [Gladman et al., 2015]. En la actualidad tenemos estudios genéticos que han descrito SNPs asociados con el riesgo de desarrollar APs en los genes *IL-2*, *IL-12B*, *IL-17*, *IL-21*, *IL-23*, *PTPN22*, *RUNX3*, *GNLY-ATOH8* y *HLA-C* [Bowes et al., 2015; O’Rielly et al., 2015; Giardina et al., 2011; Hüffmeier et al., 2010; Liu et al., 2008; Böhm et al., 2012; Apel et al., 2013; Stuart et al. 2015; Julià et al., 2015; Prieto-Pérez et al. 2015].

La APs se puede tratar con antiinflamatorios no esteroideos (AINE), fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) convencionales, como metotrexato, sulfasalazina, leflunomida y ciclosporina [Olivieri et al., 2014; Gladman et al., 2016]. Sin embargo, la respuesta a estos tratamientos es muy variable. También se emplean más recientemente anticuerpos monoclonales contra el TNF (infliximab, adalimumab, certolizumab pegol) y un inhibidor del receptor de la proteína de fusión del TNF (etanercept). Aunque estos fármacos son muy eficaces y han mejorado drásticamente el tratamiento de la APs, hasta un 30-40 % de los pacientes no muestran una respuesta adecuada a estos fármacos [Saad et al., 2010; Kristensen et al., 2008]. Esta falta de respuesta puede explicarse en parte por factores genéticos [Casella et al. 2016]. Por lo tanto, es necesario encontrar biomarcadores genéticos que puedan predecir la respuesta biológica a los medicamentos para optimizar la atención de los pacientes y reducir los costes de la atención médica.

Hasta la fecha, se ha realizado un número limitado de estudios farmacogenéticos para predecir la respuesta al tratamiento con ant-iTNF

específicamente en APs. Estos estudios han utilizado un enfoque de genes candidatos, en el que los genes se seleccionan para la investigación en función del conocimiento de las vías biológicas en las que se encuentran y el agente terapéutico para el que se evalúa la respuesta. Se han identificado polimorfismos dentro de la región promotora de *TNF* que influyen en la eficacia clínica de etanercept en un estudio que combinó pacientes con artritis reumatoide, espondilitis anquilosante y Aps, hay que tener en cuenta que solo se incluyeron 10 pacientes con APs [Seitz et al., 2007] En otro estudio de APs (n = 58), que evaluó SNPs en las posiciones -238 (rs361525), -308 y -489 (rs80267959) del gen *TNF* en respuesta a anti-TNF, el -489A el alelo mostró una tendencia de asociación con la respuesta de APs a etanercept (aunque de forma no significativa). Sin embargo, en esa misma población caucásica italiana, la asociación con el genotipo -308 G/G no se replicó [Murdaca et al., 2014]. La variante del receptor de TNF 1A (*TNFR1A*) rs767455/G36A en pacientes con APs se ha asociado con una mejor respuesta de la EULAR (del inglés “European League Against Rheumatism”) a los 3 meses con infliximab tanto con el genotipo AA (AA 85 % vs. AG/GG 58,9 %; p = 0,04) como con el alelo A (A 76,7 % vs. G 58,3 %; P = 0,03). Además, el genotipo rs20575 CC del receptor 1 del ligando inductor de apoptosis relacionado con *TNF* (TRAIL-R1) también se asoció con la respuesta al tratamiento a los 6 meses con infliximab en APs [Morales-Lara et al., 2012].

La presencia del alelo de alta afinidad *FCGR2A-131H* en combinaciones homo/heterocigotas en pacientes con APs que recibieron etanercept mostró una fuerte tendencia a una mayor tasa de respuesta en comparación con aquellos sin respuesta al tratamiento (93 vs. 67 % respectivamente; p = 0,034) [Ramírez et al., 2012].

FCGR2A, ubicado en el cromosoma 1, codifica un miembro de una familia de genes de receptores Fc de inmunoglobulina que se encuentran en la superficie de muchas células de respuesta inmunitaria. La proteína codificada por este gen es un receptor de superficie celular y está involucrada en el proceso de fagocitosis y eliminación de inmunocomplejos. Un estudio con 16 pacientes con APs, que evaluó la distribución específica del polimorfismo *FCGR3A V158F* en relación con la respuesta de infliximab a los 3, 6 y 12 meses, encontró diferencias en la respuesta según el genotipo, pero esta asociación no fue significativa [Morales-Lara et al., 2010]. En un estudio de 126 pacientes con artritis psoriásica en el que se estudiaron polimorfismos del gen *IL-33* no se encontraron relaciones significativas en el genotipo o la distribución de alelos del polimorfismo de *IL-33* estudiado y la eficacia del fármaco anti-TNF para los pacientes con APs [Iwaszko et al., 2021].

4. Objetivos generales del estudio.

Buscar biomarcadores genéticos de respuesta y de optimización para fármacos biológicos (anti-TNF, anti IL-12/23 y anti IL-17) en la psoriasis moderada a grave y la artritis psoriásica.

5. Estudio 1: Búsqueda de marcadores farmacogenéticos predictores de respuesta terapéutica a secukinumab en pacientes con psoriasis.

5.1 Objetivos específicos del estudio.

- Buscar SNPs en el ADN de pacientes con psoriasis que puedan ayudar a distinguir aquellos pacientes que responderán eficazmente al tratamiento con secukinumab.
- Estudiar si la diferencia en la respuesta observada con cada SNP está relacionada con la edad, el sexo, la edad de inicio de la enfermedad o la presencia de artritis psoriásica.

5.2 Material y métodos.

5.2.1 Diseño del estudio y población a estudio.

Diseñamos un estudio farmacogenético transversal multicéntrico, en el que participaron centros de toda España enviando muestras de sangre de pacientes con psoriasis que previamente habían sido o estaban siendo tratados con secukinumab (Anexo I). También se obtuvieron datos clínicos de todos los pacientes, que incluían la edad, sexo, edad de inicio de la enfermedad, presencia de artritis psoriásica, PASI al inicio del tratamiento y a los 3, 6 y 12 meses desde el inicio del tratamiento, fármacos previamente utilizados para tratar la psoriasis y acontecimientos adversos durante el tratamiento con secukinumab.

Criterios de inclusión:

- Adultos (≥ 18 años)
- Pacientes con psoriasis en placas moderada-severa definida según el consenso del Grupo de Psoriasis de la Academia Española de Dermatología y Venereología [Dauden et al, 2016].
- Pacientes que hayan recibido tratamiento con secukinumab, durante al menos 3 meses en terapia continua.
- Posología y pauta terapéutica inicial según ficha técnica (300mg vía subcutánea en las semanas 0, 1, 2, 3 y 4 y mensualmente a partir de entonces).
- El paciente entiende y firma el consentimiento informado (anexo II).

Todos los centros que participen en el estudio deberán haber obtenido un informe favorable del comité de ética de su centro o de un comité de adecuación.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con psoriasis gutata, eritrodérmica o pustulosa como única forma de psoriasis o como forma dominante.
- Mujeres embarazadas o en periodo de lactancia
- Pacientes con antecedentes o enfermedades concomitantes que contraindiquen el uso de terapia sistémica antipsoriásica

- Antecedentes personales de reacción alérgica grave o anafiláctica a los fármacos de estudio
- Pacientes que se encuentren participando en un ensayo clínico

Tratamiento de la población del estudio:

- La decisión de tratar a estos pacientes fue tomada por el investigador. En ningún caso la participación en el estudio pudo ser motivo de la indicación del tratamiento
- Aunque se marcó como objetivo incluir pacientes que no hubieran recibido tratamiento sistémico previo alguno o el menor número de ciclos de otros tratamientos, no se consideró criterio de exclusión.
- La elección de uno u otro fármaco se realizó según el criterio del investigador, siempre que se correspondiera con la indicación que figura en la ficha técnica de cada producto.
- La dosis, vía de administración y pauta posológica inicial se correspondió igualmente con la indicada en la ficha técnica.
- Duración del tratamiento. Los pacientes recibieron tratamiento continuo durante al menos 12 semanas, momento en el cual se realizó una primera evaluación de los resultados. El manejo de cada paciente durante el periodo de seguimiento se realizó según las recomendaciones de la ficha técnica, guías terapéuticas o práctica clínica habitual, de manera que el investigador podía modificar dosis o suspender el tratamiento según su criterio. Así mismo las evaluaciones se realizaron teniendo en cuenta las visitas de revisión que se pautan como práctica clínica habitual. La posible variabilidad resultante fue tomada en cuenta a la hora de evaluar los resultados.

Periodos de evaluación:

El estudio incluyó los siguientes periodos de evaluación:

- Basal (inicio de tratamiento)
- 3 meses de tratamiento
- 6 meses de tratamiento
- 12 meses de tratamiento

La actividad de la psoriasis se evaluó mediante el PASI en cada periodo de monitorización. Hemos analizado el PASI absoluto y el porcentaje de respuesta con respecto a la situación basal (PASI75, PASI90 y PASI100).

Clasificación de los pacientes:

- Respondedores: pacientes con un PASI absoluto ≤ 3 o ≤ 1 en cada periodo de evaluación
- Respondedores parciales: pacientes que no alcanzan un PASI absoluto ≤ 3 o ≤ 1 en cada periodo de evaluación o pacientes que han abandonado el tratamiento antes de los 3 meses de seguimiento por ineficacia.
- Pacientes que han abandonado el tratamiento por acontecimientos adversos.

Como subanálisis, también se evaluaron los resultados en base a un PASI absoluto de 0 y ≤ 5 , y a PASI relativo PASI75, PASI90 y PASI100.

Con respecto a los aspectos éticos, el presente estudio fue aprobado por el CEIM (Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos) del Hospital Universitario de la Princesa:

- **Código EDT-SIA-2017-02** (fecha: 13 de julio de 2017) (Anexo III).
 - Título: “Búsqueda de marcadores genéticos predictores de respuesta a nuevos fármacos en el tratamiento de la psoriasis”.
 - Clasificado por la AEMPS como estudio posautorización con otros diseños diferentes al de seguimiento prospectivo EPA-OD (Anexo IV).

El estudio se ha desarrollado de acuerdo a los principios éticos que tienen su origen en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial (Anexo V).

5.2.2 Procesamiento de muestras y genotipado.

Diseño y análisis del microarray:

Se realizó un diseño personalizado de un microarray que analiza simultáneamente 180 SNPs en el que incluimos los genes que consideramos relevantes. Estos genes se establecieron tras realizar una extensa búsqueda bibliográfica, teniendo en cuenta datos previamente publicados sobre la psoriasis y el mecanismo de acción de los diferentes fármacos como anti-TNF, anti-IL-17 y anti-IL-12/23. Se realizó una búsqueda exhaustiva de los genes involucrados en las cascadas de señalización de la IL-17 y de otras citoquinas involucradas en la psoriasis como la IL-23. Dado que el bloqueo de una cascada de señalización de una interleuquina podía producir la

activación de otras interleuquinas, se buscaron otras citoquinas involucradas en la psoriasis, así como genes de la inmunidad innata y adaptativa. También se buscaron genes involucrados en la respuesta a fármacos biológicos en enfermedades inflamatorias relacionadas tales como artritis psoriásica, enfermedad de Crohn y artritis reumatoide. Una vez seleccionados los genes candidatos, se buscaron los SNPs que tenían una mayor relevancia funcional (SNPs de sentido erróneo o sin sentido). Para ello, empleamos las siguientes herramientas: dbSNP (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>), Ensembl (<https://www.ensembl.org/>), ClinVar (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>) y GWAS central.

Posteriormente, se seleccionaron aquellos SNPs cuya frecuencia alélica era superior al 10% utilizando herramientas como https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/). No obstante, también se seleccionaron aquellos SNPs que han mostrado una asociación fuerte con la respuesta biológica a fármacos o una importante relevancia funcional, aunque su frecuencia alélica haya sido inferior al 5%. La lista completa de los 180 SNPs incluidos en el microarray se puede encontrar en el anexo VI.

Recogida de muestras:

Coincidiendo con algún análisis que se fuera a llevar a cabo por motivos asistenciales, se realizó una única extracción de 5 ml de sangre entera (en tubo de plástico estéril con EDTA sódico). Posteriormente, se congeló la muestra en nevera de -20° a -80° C.

Una vez cerrada la recogida de datos, las muestras almacenadas congeladas en los diferentes centros se enviaron con hielo seco al Servicio de Farmacología del Hospital Universitario de la Princesa. Todas las muestras y datos se codificaron por duplicado.

Extracción del ADN y genotipado:

Posteriormente, llevamos a cabo la extracción del ADN utilizando el sistema MagNa Pure® (Roche Applied Science, EE. UU.). El ADN se cuantificó en un espectrofotómetro NanoDrop® ND-1000 (Wilmington, EE. UU.). El genotipado se llevó a cabo en un equipo “Applied Biosystems QuantStudio 12K flex qPCR” con un “OpenArray thermal block” (ThermoFisher, USA) en el servicio de Farmacología Clínica del Hospital de La Princesa.

5.2.3 Análisis estadístico

Cálculo de la “n”. El poder estadístico de este estudio se calculó con la ayuda de la Unidad de Metodología del IIS-Princesa. La potencia estadística se calculó en base a la proporción de pacientes que alcanzan un PASI75 a los 3, 6 y 12 meses. Asumiendo una frecuencia alélica mínima para el alelo de riesgo del 10 %, un error tipo I de 0,0003, una tasa de respuesta de eventos del 66 %, un riesgo relativo de 3 y un poder estadístico del 80 %, la muestra recomendada es de al menos 180 pacientes. No obstante, estudios previos realizados en nuestro laboratorio han permitido caracterizar SNPs asociados a la respuesta a fármacos biológicos en psoriasis con un riesgo relativo superior a 3 utilizando un número más reducido de pacientes

(N=68, etanercept [Ovejero-Benito et al., 2017] N=69, ustekinumab [Prieto-Pérez et al., 2017]).

Para los análisis de asociación sólo se excluyeron aquellos SNPs en lo que no se pudo obtener genotipo en más del 20% de las muestras, así como las muestras que no fue posible obtener el genotipo en más del 20% de los SNPs analizados.

Cada SNP se estudió de forma individual para determinar qué modelo de regresión logística tenía el mejor ajuste según el tipo de herencia (codominante, dominante, recesiva y aditiva); el modelo óptimo se seleccionó utilizando el criterio de información de Akaike (AIC) inferior. La significación estadística se fijó en $p \leq 0,01$. Los resultados se expresaron como odds ratio (OR), intervalo de confianza (IC) del 95 % y valor de p. Este análisis se realizó con el paquete de R SNPassoc (doi: 10.1093/bioinformatics/btm025). Para identificar aquellos SNPs asociados a la respuesta a tratamiento se construyó un modelo de regresión logística múltiple con el comando *logistic* de STATA 14.0. Para la construcción del modelo se incluyeron aquellos SNPs con un valor de p ajustado por FDR < 0.25 en el análisis bivalente indicado antes. Los modelos finales se seleccionaron de acuerdo a los valores de R^2 y p eliminando aquellas variables con $p > 0.15$.

5.3 Resultados.

Se reclutaron un total de 245 pacientes, 37 de ellos fueron excluidos por baja calidad del ADN. Se genotiparon un total de 208 pacientes, 6 de ellos fueron excluidos para el análisis estadístico final debido a la baja calidad del genotipado. Así, los resultados corresponden a 202 pacientes (116 hombres, 86 mujeres) con una edad media de 48,7 años (rango de 22 a 81 años).

No hubo asociación entre el sexo o la presencia de artritis psoriásica y la respuesta al tratamiento a los 6 o 12 meses utilizando PASI90 o PASI absoluto (≤ 5 , ≤ 3 o ≤ 1). Sin embargo, la variable peso se asoció con la mejoría de los pacientes independientemente de los criterios utilizados para evaluar la respuesta. Con los resultados del genotipado obtuvimos diferentes modelos estadísticos para reflejar los resultados con la mayor precisión posible (Tablas 3, 4, 5, 6 y 7). En todos ellos observamos cómo el peso tenía un papel importante en la respuesta al fármaco, por lo que todos los resultados se ajustan teniendo en cuenta este parámetro. Al realizar el análisis univariante encontramos numerosos SNPs que se asociaron con la respuesta a fármacos, estos datos se pueden encontrar en el anexo VII, en este trabajo nos centraremos en los datos obtenidos del análisis multivariante.

A los 6 meses de tratamiento el 89,3% de nuestros pacientes alcanzaron un PASI ≤ 5 , el 77,4% PASI ≤ 3 y el 66,1% un PASI absoluto ≤ 1 . Después de 12 meses, el 85,19 % de los pacientes alcanzaron PASI ≤ 5 , el 74,5 % PASI ≤ 3 y el 63 % PASI ≤ 1 .

Con respecto al PASI absoluto ≤ 3 a los 6 meses, se identificaron 19 SNPs en el análisis univariante asociados a respuesta con un valor de $p < 0,05$. El análisis multivariante mostró una asociación significativa de 4 SNPs (Tabla 3).

Tabla 3. Modelo logístico de regresión multivariante para PASI absoluto ≤ 3 a los 6 meses.

Variable	Gen	Modelo	Fenotipo de riesgo %Resp/%Nonresp	Odds Ratio	p	IC 95%
rs12191877	<i>HLA-C*06:02</i>	Re	T/T (2,2-14,16)	18,04	0,006	2,40 – 135,55
rs1051738	<i>PDE4A</i>	Ov	A/C (31,5-7,0)	0,134	0,022	0,02 – 0,75
rs1801274	<i>FCGR2A</i>	Ov	A/G (45,4-68,2)	3,917	0,003	1,61 – 9,51
rs280519	<i>Tyk2</i>	Ad	G/G (25,4- 7,3)	0,124	0,026	0,01 – 0,77
Peso *						
70-90 kg				1,631	0,387	0,53 – 4,94
90-150 kg				4,422	0,006	1,54 – 12,69

Abreviaturas: IC: intervalo de confianza; Resp: respondedores; No resp: no respondedores; Ad: aditivo; Ov: Sobredominante; Re: recesivo; Do: dominante; A: adenina; C: Citosina; G: Guanina; T: Timina *referencia (40-70kg). En negrita se muestran los SNPs significativos con un p valor inferior a 0,05 en el análisis multivariante.

Utilizando PASI absoluto ≤ 1 a los 6 meses para evaluar la respuesta al tratamiento, identificamos 20 SNPs asociados a la mejoría de la enfermedad en el análisis univariante. Sin embargo, después del análisis de regresión multivariante, se obtuvieron resultados significativos para 5 SNPs (Tabla 4).

Tabla 4. Modelo logístico de regresión multivariante para PASI absoluto ≤ 1 a los 6 meses.

Variable	Gen	Modelo	Fenotipo de riesgo %Resp/%No resp	Odds Ratio	p	IC 95%
rs2227322	<i>CF33</i>	Re	G/G (17,2 – 3,1)	0,1100	0,03 6	0,01 – 0,90
rs12191877	<i>HLA-C*06:02</i>	Re	T/T (1,7 – 11,5)	12,571	0,01 2	1,68 – 93,94
rs6920220	<i>TNFAIP3</i>	Ov	A/G (30,0 – 12,3)	0,336	0,03 2	0,11 – 0,97
rs645544	<i>SLC9A8</i>	Re	G/G (21,3 – 7,6)	0,155	0,01 1	0,03 – 0,66
rs1051738	<i>PDE4A</i>	Do	A/C-A/A (34,4 – 11,2)	0,315	0,02 3	0,11 – 0,88
Peso*						
70-90kg				2,585	0,07 3	0,91- 7,31
90-150kg				4,680	0,00 3	1,70 – 12,86

Abreviaturas: IC: intervalo de confianza; Resp: respondedores; No resp: no respondedores; Ov: Sobredominante; Re: recesivo; Do: dominante; A: adenina; C: Citosina; G: Guanina; T: Timina; *referencia (40-70kg). En negrita se muestran los SNPs significativos con un p valor inferior a 0,05 en el análisis multivariante.

Después de 12 meses de tratamiento, un PASI absoluto ≤ 3 se asoció a 16 SNPs según el análisis. Sin embargo, solo dos de ellos permanecieron asociados significativamente después del análisis multivariante (Tabla 5).

Tabla 5. Modelo logístico de regresión multivariante para PASI absoluto ≤ 3 a los 12 meses

variable	Gen	Modelo	Fenotipo de riesgo %Resp/%No resp	Odds Ratio	p	IC 95%
rs12191877	<i>HLA-C*06:02</i>	Ov	C/T (53,1 – 27,9)	0,3916	0,019	0,17 – 0,85
rs766748	<i>IL-17F</i>	Ov	C/T (37,4 – 60,5)	2,6596	0,012	1,24 – 5,68
Peso*						
70-90kg				0,8482	0,740	0,32 – 2,24
90-150kg				2,3333	0,067	0,94 – 5,77

Abreviaturas: IC: intervalo de confianza; Resp: respondedores; No resp: no respondedores; Ov: Sobredominante; A: adenina; C: Citosina; G: Guanina; T: Timina; *referencia (40-70kg). En negrita se muestran los SNPs significativos con un p valor inferior a 0,05 en el análisis multivariante.

Finalmente, 12 SNPs se asociaron con PASI absoluto ≤ 1 a los 12 meses después del análisis univariante. Después del análisis multivariante, 3 SNPs se asociaron significativamente ($p < 0,05$) (Tabla 6).

Tabla 6. Modelo logístico de regresión multivariante para PASI absoluto ≤ 1 a los 12 meses

variable	Gen	Modelo	Fenotipo de riesgo %Resp/%No resp	Odds Ratio	p	IC 95%
rs4819554	<i>IL-17RA</i>	Do	A/G-G/G (30.3 - 58.1)	3,525	0,001	1,62 - 7,64
rs12191877	<i>HLA-C*06:02</i>	Re	T/T (1.8 – 11.5)	9,023	0,020	1,41 – 57,57
rs1813443	<i>CNTN5</i>	Ad	G/G (8.3 -22.9)	5,224	0,003	1,73 – 15,69
Peso*						
70-90kg				1,1432	0,770	0,46 – 2,80
90-150kg				2,8871	0,023	1,16 – 7,17

Abreviaturas: IC: intervalo de confianza; Resp: respondedores; No resp: no respondedores; Ad: aditivo; Co: Codominante; Re: recesivo; Do: dominante. A: adenina; G: Guanina; T: Timina; *referencia (40-70kg). En negrita se muestran los SNPs significativos con un p valor inferior a 0,05 en el análisis multivariante.

El resumen estadístico de estos modelos logísticos de regresión multivariable se muestra en la Tabla 7.

Tabla 7. Resumen estadístico de los modelos logísticos de regresión multivariable

Modelo	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	PPV (%)	NPV (%)
PASI ≤ 3 6 meses	43,59	96,85	80,95	84,84
PASI ≤ 3 12 meses	14,29	91,20	35,29	76,00
PASI ≤ 1 6 meses	68,52	81,90	66,07	83,50
PASI ≤ 1 12 meses	38,60	90,48	68,75	73,08

Abreviaturas: PPV: valor predictivo positivo NPV: valor predictivo negativo.

Podemos observar como en todos nuestros modelos el SNP rs12191877 del gen *HLAC* mostró que aquellos pacientes con el alelo mutado tenían una peor respuesta al fármaco (Tabla 3, Tabla 4, Tabla 6), excepto en el caso de PASI ≤ 3 a los 12 meses en el que tener el alelo mutado llevó a una mejor respuesta al fármaco (Tabla 5).

Al estudiar el gen *PDE4A* vemos como la presencia del SNP rs1051738 nos indica que los pacientes tendrán una mejor respuesta al fármaco a los 6 meses (Tablas 3 y 4).

Otros SNPs que se asociaron de forma estadísticamente significativa con la obtención de un PASI ≤ 3 a los 6 meses se encontraron en los genes *FCGR2A* (rs1801274) asociado a una peor respuesta y *Tyk2* asociado a una mejor respuesta al fármaco (rs280519) (Tabla 3).

Estudiando la respuesta a los 6 meses, teniendo en cuenta un PASI ≤ 1 para los genes *CFS3*, *TNFAIP3* y *SLC9A8*, también encontramos SNPs (rs2227322, rs6920220 y rs645544 respectivamente) asociados con una mejor respuesta al tratamiento (Tabla 4).

Para un PASI ≤ 3 a los 12 meses se encontró un SNP en el gen *IL-17F* (rs766748) que conllevaba a una peor respuesta al fármaco (Tabla 5).

Así mismo para un PASI ≤ 1 a los 12 meses se encontraron SNPs asociados a respuesta en los genes *IL-17RA* (rs4819554) y *CNTN5* (rs1813443) llevando ambos a una peor respuesta al fármaco (Tabla 6).

5.4 Discusión.

Hay muy pocos estudios que evalúen la farmacogenética de los fármacos anti-IL-17 y anti-receptor de IL-17 [Costanzo et al., 2018; Anzengruber et al., 2018; Papini et al., 2019; Vugt et al., 2020; Morelli et al., 2021] (Tabla 2). Los biomarcadores estudiados no han llegado a la práctica clínica hasta el momento, lo que sugiere que se necesitan nuevos y mejores estudios de farmacogenética para ofrecer biomarcadores clínicamente útiles para el campo de la psoriasis.

Los principales determinantes genéticos de la psoriasis residen en el locus de susceptibilidad a la psoriasis *PSORS1*, localizado en el cromosoma 6p21. Esta región abarca aproximadamente 250 kb dentro de la región del complejo mayor de histocompatibilidad (CHM) de clase I y contiene nueve genes, incluidos *HLA-C*, *HLA-B*, *TNFA*, *LTA* y *MICB*, junto con genes y pseudogenes que no codifican proteínas [Capon et al., 2002]. Aunque *HLA-C*06:02* se considera en sí mismo el alelo causal de *PSORS1*, se han identificado más de 100 alelos *HLA-C* y varios SNPs dentro de la región promotora de *HLA-C* [Clop et al., 2013].

El alelo *HLA-C*06:02* se ha visto relacionado con la psoriasis en varias publicaciones, ya sea relacionándolo con la susceptibilidad genética para padecer psoriasis como con la respuesta al tratamiento de diferentes terapias empleadas para la psoriasis [Chen et al., 2018; Dand et al., 2019; Talamonti et al., 2017; Raposo et al., 2017]. Hasta ahora son pocos los estudios que han analizado la farmacogenética del secukinumab [Costanzo et al., 2018; Anzengruber et al., 2018; Papini et al., 2019; Van Vugt, et al., 2019; Galluzzo et al., 2020; Morelli et al., 2021]. Tras varios estudios en los que la relación entre la respuesta al secukinumab y el *HLA-C*06:02* no se vio relacionada [Costanzo et al., 2018; Anzengruber et al., 2018; Papini et al., 2019], aparecieron dos estudios en los que sí se encontró relación entre el *HLA-C*06:02* y la respuesta al tratamiento con secukinumab en psoriasis. En uno de ellos, con 151 pacientes, el análisis de regresión logística univariante mostró que el alelo *HLA-C*06:02* estaba significativamente asociado con las respuestas PASI75, PASI90 y PASI100 hasta el primer año de tratamiento [Galluzzo et al., 2020]. En este estudio se describió que *HLA-C*06:02* era un marcador estadísticamente significativo para una obtención rápida de PASI75, PASI90 y PASI100 en la mayoría de los momentos de

observación del estudio hasta 1 año desde el inicio del fármaco y también para PASI90 a las 72 semanas basado en un análisis de regresión logística univariante [Galluzzo et al., 2020].

El otro de estos dos estudios, que incluía a 61 pacientes, además refleja la relación de la respuesta con el SNP que hemos encontrado nosotros, el SNP rs12191877 [Morelli et al., 2021]. En ese trabajo se describe que *HLA-C*06:02* (rs12191877) está asociado con la respuesta a secukinumab. De forma que los pacientes con alelo positivo lograron un mejor PASI90 en las semanas 24, 40 y 56 así como un PASI100 en las semanas 8, 16 y 24 [Morelli et al., 2021].

A diferencia de los resultados publicados previamente [Galluzzo et al., 2020, Morelli et al., 2021], nuestros datos muestran que los pacientes homocigotos para el alelo a *HLA-C*06:02* en combinación con otros SNPs tienen un mayor riesgo de no responder al tratamiento con secukinumab teniendo en cuenta un PASI ≤ 1 a 6 y 12 meses y PASI ≤ 2 a 6 meses. Las razones de esta discrepancia deben analizarse con estudios posteriores. Sin embargo, nos gustaría señalar que nuestra cohorte de pacientes es mayor (N= 61 [Morelli et al., 2021], N=151 [Galluzzo et al 2020], N=206 (nuestro estudio)), lo que hace que los resultados sean más sólidos. Por otro lado, los resultados de estos estudios se refieren únicamente al análisis univariante, que no parece ajustarse por comparaciones múltiples. Además, nuestro estudio muestra que el peso de los pacientes es claramente un factor de riesgo, por lo que la asociación de otros factores debe ajustarse por este factor. Aunque la sensibilidad de nuestros modelos es baja, tienen una especificidad superior al 90%.

La fosfodiesterasa-4 (PDE4) es una enzima que desempeña un papel relevante en la patogénesis de la psoriasis. La PDE4 degrada el adenosín monofosfato cíclico (cAMP), a adenosín monofosfato (AMP), lo que conduce a la producción de mediadores proinflamatorios. Los inhibidores de PDE-4 funcionan bloqueando la degradación del cAMP, lo que lleva a una reducción de la inflamación [Milakovic et al., 2021]. El SNP rs1051738 presente en el gen PDE4A se ha asociado con la diabetes mellitus tipo 1 [Todd et al., 2007]. En este estudio hemos encontrado una asociación de dicho SNP con una mejor respuesta al estudiar el PASI ≤ 3 y ≤ 1 a los 6 meses, el cual no se había relacionado previamente con la psoriasis ni con la respuesta a fármacos.

El gen *FCGR2A*, ubicado en el cromosoma 1, codifica un miembro de la familia de genes de receptores Fc de inmunoglobulina que se encuentran en la superficie de varias células de respuesta inmunitaria. La proteína codificada por este gen es un receptor de superficie celular y está involucrada en el proceso de fagocitosis y eliminación de inmunocomplejos [McKenzie et al., 1992]. Un estudio con 16 pacientes con APs, que evaluó la distribución específica del polimorfismo *FCGR3A V158F* en relación con la respuesta de infliximab a los 3, 6 y 12 meses, encontró diferencias en la respuesta según el genotipo, pero esta asociación no fue significativa [Morales-Lara et al., 2010]. El SNP rs1801274 que describimos en nuestro estudio, se ha visto relacionado en la literatura previamente con la respuesta a anti-TNF en la psoriasis, observando como aquellos pacientes portadores del SNP respondían peor al tratamiento [Prieto-Pérez et al., 2016]. Esto es consistente con los datos observados en nuestro estudio en el que vemos como la presencia de dicho SNP conlleva una menor

obtención de PASI ≤ 3 a los 6 meses de tratamiento. Además, se ha descrito en relación con la respuesta al anticuerpo monoclonal trastuzumab, en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama HER2 positivo [Tamura et al., 2011].

El gen *TYK2* (Tirosina Quinasa 2) es un gen codificador de proteínas que pertenece a la cascada de señalización inflamatoria de NF κ B activada por interferon α e involucrada en la psoriasis [Muromoto et al., 2021]. Las enfermedades asociadas con *TYK2* incluyen la inmunodeficiencia combinada severa y el linfoma anaplásico de células grandes cutáneo primario [Ochs HD et al., 2016]. Entre sus vías relacionadas se encuentran la vía de señalización mediada por interferones y la familia de la interleucina-12. Un SNP en este gen, el rs2304255, se vio asociado a una buena respuesta a secukinumab en un estudio previo [Morelli et al., 2021], de forma paralela a lo que observamos en los resultados del presente estudio, observando una mejor respuesta para PASI ≤ 3 a los 6 meses. El SNP rs280519 recogido en nuestro trabajo, se ha visto descrito en la literatura en relación con reacciones paradójicas psoriasiformes inducidas por anti-TNF [Fania et al., 2020]. También se ha relacionado con la susceptibilidad de padecer enfermedades reumatológicas viéndose que el polimorfismo rs280519 está asociado con padecer lupus eritematoso sistémico en caucásicos y asiáticos [Lee et al., 2016].

El gen *CSF3* codifica para la proteína G-CSF (factor estimulante de colonias granulocitarias), un factor de crecimiento que juega un papel importante en la regulación de la producción y maduración de los granulocitos. Es

producido por varias células, incluyendo los monocitos, macrófagos y células endoteliales [Sakamoto et al., 1991]. Este gen ha sido previamente relacionado con la psoriasis debido a su relación con la IL-17A [Muromoto et al., 2016]. El SNP rs2227322 perteneciente al gen *CSF3*, se ha relacionado con la proliferación y diferenciación de células progenitoras de granulocitos [Ferreira et al., 2009]. Nosotros hemos encontrado que este SNP está relacionado con la respuesta a los 6 meses, teniendo en cuenta un PASI \leq 1 observando en estos pacientes una mejor respuesta al tratamiento.

La proteína 3 inducida por el factor de necrosis tumoral alfa (*TNFAIP3*) codifica la proteína A20, siendo ésta una proteína con dedos de zinc inducible por TNF que participa en la regulación negativa de las respuestas inmunitarias mediadas por NF- κ B a través de su acción dual de ubiquitinasa y desubiquitinasa. Esta proteína también puede funcionar como inhibidor de la retroalimentación negativa de la señalización del TNF en algunas circunstancias [Vereecke et al., 2009; Catrysse et al., 2014]. Una publicación anterior de nuestro laboratorio mostró que la presencia del alelo G para rs610604 (*TNFAIP3*) se asocia con una mejor respuesta a los fármacos anti-TNF y a etanercept 26 en psoriasis y artritis psoriásica [Ovejero-Benito et al., 2019]. El SNP rs6920220, que analizamos en este estudio, ha sido descrito por nuestro laboratorio como hemos visto previamente como un factor de respuesta a anti-TNF estableciendo que esos pacientes con psoriasis pueden ser sometidos a reducción de dosis del fármaco manteniendo una buena respuesta al mismo [Ovejero-Benito et al., 2019]. En el presente estudio vemos como la presencia de este SNP se asoció con una mejor respuesta al tratamiento teniendo en cuenta un PASI \leq 1 a los 6 meses. Este SNP se ha visto también en relación con otras patologías

fundamentalmente en relación con la artritis reumatoide, habiéndose demostrado en varios estudios que la presencia de este polimorfismo aumenta el riesgo de padecer la enfermedad en pacientes caucásicos [Ciccacci et al., 2019].

El gen *SLC9A8* codifica un intercambiador de sodio-hidrógeno que se encuentra en el grupo de proteínas transmembrana integrales que intercambian Na⁺ extracelular por H⁺ intracelular. Estos canales tienen múltiples funciones, que incluyen la regulación del volumen celular, la homeostasis del pH intracelular y la absorción electroneutral de NaCl en los epitelios [Xu et al., 2008]. El rs645544 (*SLC9A8*) se ha asociado previamente con la susceptibilidad a la psoriasis [Capon et al., 2008]. Además, rs645544 (*SLC9A8*) fue descrito en un estudio previo de nuestro laboratorio en el que se estudió la farmacogenética de adalimumab e infliximab en pacientes con psoriasis moderada a grave y se observó que tenía una asociación significativa con la consecución de un PASI75 a los 3 meses del inicio del tratamiento con ambos fármacos [Ovejero-Benito et al., 2018]. En el presente estudio hemos observado para este mismo SNP una mejor respuesta con secukinumab a los 6 meses, teniendo en cuenta un PASI₆≤1.

La IL-17 es una de las principales citoquinas efectoras en la patogénesis de la psoriasis y es la diana sobre la que actúa el secukinumab. Es una familia de seis miembros (IL-17A a F) y tiene cinco receptores (IL-17RA a E) [Starnes et al., 2001]. La proteína codificada por el gen *IL-17F* es una citoquina que comparte similitud de secuencia con IL-17. Esta citoquina es expresada por las células T activadas y se ha demostrado que juega un papel en la

inflamación de los tejidos al inducir la liberación de citocinas proinflamatorias y movilizadoras de neutrófilos [Kawaguchi et al., 2006]. El polimorfismo rs766748 del gen *IL-17F* ha sido descrito en un trabajo acerca de la enfermedad inflamatoria intestinal. En él encontraron asociaciones de SNPs en genes candidatos en la vía de señalización de la IL-17 con respuesta a tratamiento con infliximab. En el análisis de regresión logística multivariable, el genotipo GG de rs766748 en *IL-17F* contribuyó de forma independiente a la respuesta al fármaco después de un año de tratamiento con infliximab [Park et al., 2019]. Nosotros hemos observado como este polimorfismo está relacionado con una peor respuesta al observar el PASI ≤ 3 a los 12 meses de tratamiento con secukinumab. Otros polimorfismos del gen *IL-17F* se han estudiado en relación con la respuesta al tratamiento en psoriasis, como el SNP rs763780 (*IL-17F*), que en un estudio de nuestro laboratorio se vio relacionado con la respuesta a ustekinumab e infliximab a los 3 y 6 meses del inicio del tratamiento y con la respuesta a adalimumab a los 6 meses [Prieto-Pérez et al., 2015]. Un estudio multicéntrico reclutó a 134 pacientes de cuatro hospitales europeos diferentes tratados con secukinumab (118 pacientes) e ixekizumab (16 pacientes). Utilizando un enfoque de secuenciación, se estudió en estos pacientes el gen *IL-17A*. Este análisis mostró que la región codificante de proteínas del gen *IL-17A* era invariable entre esos 134 pacientes. También describieron como variantes encontradas en las regiones no codificantes (rs3748067, rs2275913, rs3819025, rs7747909 y rs8193037) tenían un efecto funcional en la expresión del gen *IL-17A*. Sin embargo, no mostraron ninguna asociación con la respuesta a estos fármacos tras 12 semanas de tratamiento [Van Vugt, et al., 2019].

El SNP rs4819554 en el gen *IL-17RA* se ha descrito asociado con el aumento de la susceptibilidad o la protección frente a diversas enfermedades inflamatorias e inmunológicas, como la alopecia areata [Lew et al., 2012], o incluso frente a ciertos tipos de neoplasias, como el carcinoma papilar de tiroides [Lee et al., 2014]. Este polimorfismo también ha sido previamente descrito en relación con el riesgo de padecer psoriasis, observando que la frecuencia del genotipo AA de rs4819554 fue mayor en el grupo control que en los pacientes con psoriasis, lo que puede sugerir un papel protector de Genotipo AA de rs4819554 [Sabry et al., 2020; Batalla et al., 2015]. Además, se ha visto relación con la respuesta al tratamiento con anti-TNF en pacientes con psoriasis, observando que el alelo A del SNP rs4819554 fue significativamente más común entre los respondedores en las semanas 12 ($p = 0,01$) y 24 ($p = 0,04$) en comparación con los no respondedores al usar terapia anti-TNF (adalimumab, etanercept o infliximab) [Batalla et al., 2018]. Nosotros hemos observado como este SNP está relacionado con una peor respuesta al estudiar PASI ≤ 1 a los 12 meses.

La proteína codificada por el gen *CNTN5* es un miembro de la superfamilia de las inmunoglobulinas y de la familia de las contactinas, que intervienen en las interacciones de la superficie celular durante el desarrollo del sistema nervioso. El polimorfismo rs1813443 ha sido descrito en relación con la respuesta al tratamiento anti-TNF en la enfermedad inflamatoria intestinal [Thomas et al., 2014] y en pacientes con artritis reumatoide [Umičević Mirkov et al., 2013]. En este trabajo hemos descrito como este SNP está relacionado con la respuesta al secukinumab en pacientes con psoriasis conllevando a una peor respuesta al estudiar el PASI ≤ 1 a los 12 meses del inicio del tratamiento.

Con respecto a las limitaciones del estudio, conviene señalar que la fuente de información fueron las historias clínicas, por lo que existe la posibilidad de que la recogida de algunos datos no tuviera la calidad deseada. El estudio se ha realizado en práctica clínica sin tener en cuenta la etnia de los participantes, si bien la mayoría de la población era caucásica. Pese al número de pacientes reclutados en este estudio multicéntrico una *n* mayor siempre da resultados más robustos, no obstante, este estudio presenta la ventaja de tratarse de una muestra muy bien estudiada que es óptima para poder hacer asociaciones con la respuesta al tratamiento porque los Servicios de Dermatología de los hospitales participantes realizan un seguimiento muy estrecho de los pacientes con psoriasis.

5.5 Conclusiones.

En este estudio describimos numerosos polimorfismos en relación con la respuesta a secukinumab en el análisis univariante. Además, en el análisis multivariante encontramos polimorfismos estadísticamente significativos en los genes *HLA-C*06:02* (rs12191877), *PDE4A* (rs1051738), *FCGR2A* (rs1801274), *Tyk2* (rs280519), *CFS3* (rs2227322), *TNFAIP3* (rs6920220), *SLC9A8* (rs645544), *IL-17F* (rs766748), *IL-17RA* (rs4819554), *CNTN5* (rs1813443). La mayoría de los polimorfismos que hemos encontrado en relación con la respuesta no han sido previamente descritos en relación con la psoriasis.

Los resultados que se han obtenido en este estudio deberán ser confirmados posteriormente en otras poblaciones.

6. Estudio 2: Estudio de asociación del genoma completo en pacientes con psoriasis tratados con fármacos anti-TNF.

6.1 Objetivos específicos del estudio.

- Buscar marcadores farmacogenéticos asociados con una mejor o peor respuesta terapéutica a fármacos anti-TNF realizando un estudio de asociación del genoma completo en pacientes con psoriasis moderada a grave.

6.2 Material y métodos.

6.2.1 Diseño del estudio.

Diseñamos un estudio observacional, no intervencionista y multicéntrico. En este estudio se incluyeron pacientes diagnosticados de psoriasis en placas de moderada a grave según el documento de Consenso sobre la evaluación y tratamiento de la psoriasis moderada a grave del Grupo de Psoriasis de la Academia Española de Dermatología y Venereología [Daudén et al., 2016] tratados con fármacos biológicos. Los pacientes debían ser caucásicos y mayores de 18 años, tratados con etanercept, adalimumab o infliximab según las dosis establecidas en la ficha técnica del medicamento y aprobadas por la Agencia Europea del Medicamento. El seguimiento de los pacientes se llevó a cabo en el Servicio de Dermatología del “Hospital Universitario de La Princesa”, “Hospital Universitario Central de Asturias de Oviedo” y “Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín”. Se

excluyeron de este estudio los pacientes con otras formas de psoriasis o las mujeres embarazadas.

Empleamos el PASI para evaluar la eficacia de los fármacos anti-TNF a los 3 meses de tratamiento. Los pacientes se distribuyeron en dos grupos en función de la consecución o no del PASI75 a los 3 meses: pacientes que alcanzaron un PASI75 se consideraron respondedores y si no alcanzaron PASI75 se consideraron respondedores parciales. Los participantes de este estudio firmaron un consentimiento informado por escrito que permitía el genotipado de SNPs que cumplía con la legislación española sobre investigación biomédica y tanto el protocolo como el consentimiento informado fueron aprobados por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario de La Princesa (Anexo VIII).

6.2.2 Procesamiento de las muestras y genotipado.

Se obtuvo una muestra de 3 ml de sangre periférica de cada paciente. La extracción de ADN se realizó con el sistema MagNa Pure® (Roche Applied Science, EEUU) y se cuantificó en un espectrofotómetro NanoDrop® ND-1000 (Wilmington, EEUU). Las muestras se genotiparon utilizando el array Illumina HumanOmniExpressExome-8 v1.2 (Illumina, San Diego, California, EEUU) en la institución de Filadelfia “Center for Applied Genomics”, The Children's Hospital of Philadelphia”. En este estudio solo se incluyeron muestras con una concentración de ADN de 50 ng/μl.

6.2.3 Control de calidad.

Todas las muestras de ADN se amplificaron, etiquetaron e hibridaron como se indica en el flujo de trabajo del ensayo Illumina Infinium. El escaneo Bead-chip se llevó a cabo con el lector Illumina Bead-Array (Illumina, San Diego, California, EEUU). Se utilizó el software GenomeStudio de Illumina para procesar los datos sin procesar. El análisis bioinformático se realizó utilizando el software PLINK v1.07 siguiendo la metodología descrita en [Marees et al., 2018].

El filtrado de datos y pacientes se detalla en la Figura 3. Inicialmente, 33.234 SNPs fueron descartados del análisis por presentar un porcentaje de datos perdidos mayor al 2% por individuo [Marees et al., 2018]. Además, se excluyeron 4 individuos del análisis porque el 2% de los SNPs analizados no se genotipó adecuadamente [Marees et al., 2018]. Además, se realizó una verificación de las tasas de heterocigosidad/homocigosidad del cromosoma X comparando las posibles diferencias entre el sexo real y cromosómico de los pacientes [Marees et al., 2018], no encontrando ninguna diferencia entre ambos. Posteriormente, 24.409 SNPs fueron excluidos del análisis, ya que estaban ubicados en los cromosomas sexuales. Solo se analizaron los SNPs con una frecuencia alélica menor superior al 5%, eliminando así 322.409 SNP. Finalmente, se midió la tasa de heterocigosidad, excluyendo a 5 individuos que se desviaban ± 3 desviaciones estándar de la media de la tasa de heterocigosidad de las muestras [Marees et al., 2018]. El conjunto de datos final estuvo compuesto por 584.141 SNPs en 182 pacientes (Figura 3).

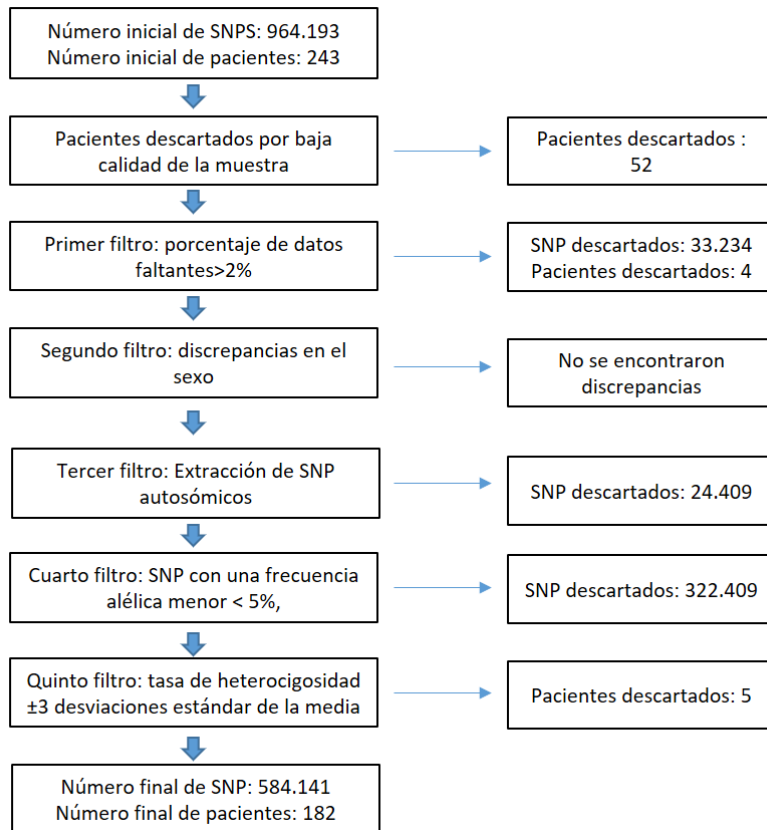


Figura 3. Flujo de trabajo del control de calidad aplicado en los datos de genotipado proporcionados por la matriz Illumina HumanOmniExpressExome-8 v1.2.

6.2.4 Análisis de asociación.

La evaluación estadística de las asociaciones entre SNPs individuales y la respuesta a los fármacos anti-TNF se realizó utilizando el software PLINK (versión 1.07; <http://pngu.mgh.harvard.edu/~purcell/plink/>) [Shaun et al., 2007]. Inicialmente se realizó un estudio de asociación estándar (prueba de tendencia Cochran-Armitage) y prueba exacta de Fisher con el fenotipo PASI75 a los 3 meses. Los resultados de la prueba de asociación estándar y de la prueba exacta de Fisher se se representaron en un gráfico tipo Manhattan con el paquete de R qqman [Turner et al., 2014]. Siguiendo el

consenso para GWAS, el umbral de significación se fijó en 5×10^{-8} independientemente de la densidad real de SNPs del estudio [Reed et al., 2015; Dudbridge et al., 2008]

6.2.5 Imputación.

La imputación se realizó mediante la búsqueda de haplotipos comunes entre los pacientes genotipados y el siguiente panel de referencia, "Haplotipos de 1000 genomas: lanzamiento del conjunto de variantes integradas de fase 3 en coordenadas NCBI build 37 (hg19)" (https://mathgen.stats.ox.ac.uk/impute/1000GP_Phase3.html) [van Leeuwen et al., 2015]. La estimación de haplotipos, comúnmente conocida como "phasing", se realizó con el software SHAPEIT v2 (r900) [Delaneau et al., 2013] y posterior imputación con el software IMPUTE2 v2.3.2 [Howie et al., 2009]. La imputación se realizó utilizando SNPs con $R^2 > 0.7$. El control de calidad de los resultados imputados se realizó siguiendo la estrategia de Coleman et al., protocolo de 2016 [Coleman et al., 2016], aplicando una frecuencia alélica menor $< 0,01$ y un porcentaje de datos perdidos superior al 2% por individuo. Posteriormente, se realizó un estudio de asociación utilizando el software PLINK (versión 1.9; <https://www.cog-genomics.org/plink/1.9/>) Seguimos el protocolo anteriormente expuesto para los dos primeros análisis de asociación, y luego se realizó un análisis introduciendo las siguientes variables: sexo, peso, edad, edad de inicio de la psoriasis, presencia o no de artritis psoriásica, tratamiento y edad de prescripción del primer fármaco anti-TNF.

6.2.6 Análisis estadístico.

Las variables clínicas comparadas entre pacientes con o sin PASI75 incluyeron sexo, peso, edad, edad de inicio de la psoriasis, presencia o ausencia de artritis psoriásica, tratamiento y edad de prescripción del primer fármaco anti-TNF. Se realizaron pruebas T y χ^2 para variables continuas y categóricas, respectivamente. El umbral de significancia se fijó en $p < 0,05$.

6.3 Resultados.

6.3.1 Población del estudio.

Este estudio incluyó a 243 pacientes con psoriasis en placas de moderada a grave (99 mujeres y 144 hombres). De ellos, 99 fueron tratados con adalimumab, 49 con infliximab y 95 con etanercept. Las características fenotípicas de los pacientes se muestran en la Tabla 8. Un total de 175 pacientes lograron una respuesta PASI75 a los 3 meses de tratamiento (72,0%). Como era de esperar, hubo diferencias significativas entre los pacientes que alcanzaron o no PASI75 a los 6 meses. Aparte de esta variable; no hubo diferencias significativas en ninguna variable demográfica o clínica entre respondedores y respondedores parciales (Tabla 8).

Tabla 8. Datos clínicos y demográficos de los pacientes incluidos en este estudio de asociación del genoma completo.

	Pacientes (N=243)	PASI75	
		Sí (N= 175)	No (N = 68)
Edad (años)	47,2 ± 14,7	47,1 ± 15,1	47,3 ± 14,0
Edad al diagnóstico (años)	26,0 ± 14,5	26,0± 14,1	26,0 ± 15,7
Edad de uso del primer fármaco biológico (años)	43,5 ± 14,9	43,2 ± 15,1	44,5 ± 14,3
Mujeres (%)	99 (40,7)	73 (73,7)	26 (26,3)
Hombres (%)	144 (59,3)	102 (70,8)	42 (29,2)
Adalimumab (%)	99 (40,7)	71 (71,7)	28 (28,3)
Etanercept (%)	95 (39,1)	67 (70,5)	28 (29,5)
Infliximab (%)	49 (20,2)	37 (75,5)	12 (24,5)
APs (%)	154 (63,4)	113 (64,6)	41 (26,6)
Peso (kg)	77,9 ± 15,0	77,7 ± 15,1	78,6± 14,7
PASI basal	21,0± 11,5	20,5 ± 10,6	21,2 ± 12,1
PASI75 a los 6 meses (%)	167 (68,4)	150 (89,8)	17 (10,1)

Los datos se muestran como media ± desviación estándar o número (%). Abreviaturas APs: artritis psoriásica; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; Se analizaron las diferencias estadísticas entre R (respondedores) y PR (respondedores parciales). Se realizaron pruebas T y χ^2 para variables continuas y categóricas, respectivamente. DE: desviación estándar. *p<0,05.

6.3.2 SNPs asociados a pacientes con PASI75 a los 3 meses de tratamiento.

Para identificar los SNPs asociados con la respuesta, se compararon frecuencias alélicas de 584.141 SNPs entre pacientes con o sin PASI75 a los 3 meses. Tras aplicar la corrección de Bonferroni, no hubo ningún SNP con

un valor de p inferior al umbral establecido para GWAS (5×10^{-8}) [Reed et al., 2015; Dudbridge et al., 2008] (Figura 2). Los SNPs que mostraron la asociación más fuerte con la respuesta al tratamiento se muestran en la Tabla 9. El umbral (5×10^{-5}) se ha establecido de acuerdo con los GWAS anteriores que no mostraron una asociación significativa con la respuesta biológica al fármaco [Nishikawa et al., 2016; Krintel et al., 2012]. Los SNPs más importantes son: rs28461892 (*AKAP13*), rs9472377 (*SUPT3H*), rs1487419 y rs77497886 (*CDH12*), rs11037360, rs7481533, rs11037342, rs145304743 y rs18458NP2K2 (*HNRNP3*) (Tabla 9).

6.3.3 Imputación.

La imputación se realizó en función de los SNPs analizados en nuestra matriz y los SNPs en desequilibrio de ligamiento utilizando 1000 haplotipos Genomas, con una imputación general de 31.793.745 SNPs. Después del control de calidad, se descartaron 25.181.097 SNPs del conjunto de datos, quedando 6.612.648. Sin embargo, no se encontró asociación entre los SNPs imputados y la respuesta al fármaco (valor de $p < 5 \times 10^{-8}$), ya sea en la prueba estándar y de Fisher o en el análisis de componentes principales (Figura 4). Los siguientes SNPs mostraron la asociación más fuerte con PASI75 a los 3 meses de tratamiento: rs80063785 (*CDH12*), rs13139992 y rs77656238 (*NPFFR2*) (Tabla 9) [Reed et al., 2015; Dudbridge et al., 2008].

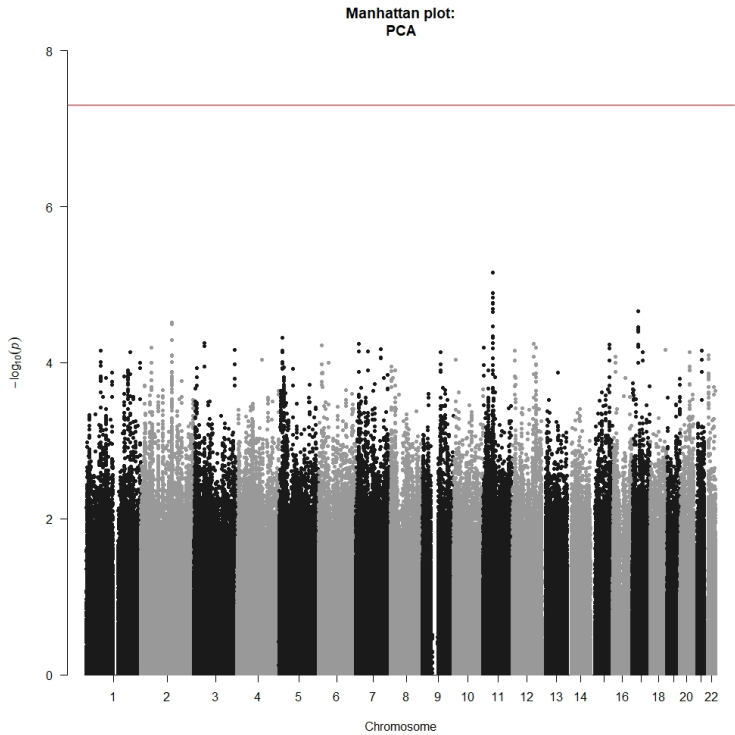


Figura 4. Diagrama de Manhattan de la respuesta de los fármacos. Esta figura representa los valores p de todo el genoma de análisis de componentes principales entre la variación genética, la respuesta biológica al fármaco y las 7 variables clínicas (sexo, peso, edad, edad de inicio de la psoriasis, presencia o ausencia de artritis psoriásica, fármaco y edad de prescripción del primer fármaco anti-TNF). El eje Y muestra el $-\log_{10}$ del valor p de los 6.612.648 SNPs analizados, y el eje X muestra sus posiciones cromosómicas (par de bases SNP en la compilación GRCh37/hg19). La línea roja horizontal representa el valor p del umbral de significación de todo el genoma = $5,00 \times 10^{-8}$).

Tabla 9. Resumen de los SNPs que muestran las asociaciones más fuertes (es decir, los valores de p más pequeños) con PASI75 a los 3 meses de tratamiento. Ninguno de los polimorfismos alcanzó el umbral de significación.

SNP	Cro	Localización	Gen	Alelo de riesgo	Valor de p		OR (IC 95%)
					Estandar	Fisher	Estandar
rs28461892	15	86177188	<i>AKAP13</i>	A	9,43x10 ⁻⁷	7,63 x10 ⁻⁶	7,61 (3,02-19,18)
rs9472377	6	44802578	<i>SUPT3H</i>	G	1,15x10 ⁻⁶	1,14 x10 ⁻⁵	10,61 (3,37-33,48)
rs1487419	5	22626115	<i>CDH12</i>	A	1,55x10 ⁻⁶	7,96 x10 ⁻⁶	5,20 (2,52-10,74)
rs77497886	5	22616666	<i>CDH12</i>	T	1,55 x10 ⁻⁶	7,96 x10 ⁻⁶	5,20 (2,52-10,74)
rs11037360	11	43239804	<i>HNRNPKP3</i>	A	1,58 x10 ⁻⁶	4,82 x10 ⁻⁶	3,43 (2,04-5,76)
rs7481533	11	43223347	<i>HNRNPKP3</i>	C	3,09 x10 ⁻⁶	8,50 x10 ⁻⁶	3,34 (1,98- 5,61)
rs11037342	11	43218424	<i>HNRNPKP3</i>	C	3,09 x10 ⁻⁶	8,50 x10 ⁻⁶	3,34 (1,98- 5,61)
rs145304743	11	43226378	<i>HNRNPKP3</i>	T	3,09 x10 ⁻⁶	8,50 x10 ⁻⁶	3,34 (1,98- 5,61)
rs1845821	11	43258997	<i>HNRNPKP3</i>	C	8,15x10 ⁻⁶	1,49 x10 ⁻⁵	3,026 (1,84- 4,97)

Abreviaturas: SNP: polimorfismo de un solo nucleótido; cro: cromosoma; OR: razón de posibilidades de no respuesta; IC: intervalo de confianza; *AKAP13*: proteína de anclaje 13 de α -quinasa; *SUPT3H*: "SPT3 homolog, SAGA and STAGA complex component"; *CDH12*: cadherina 12; *HNRNPKP3*: "heterogeneous nuclear ribonucleoprotein K pseudogene 3"; *STMND1*: "stathmin domain containing 1"; A: adenina; G: guanina; T: timina; C: citosina.

6.4 Discusión.

Se han realizado múltiples estudios para identificar nuevos biomarcadores para fármacos anti-TNF en pacientes caucásicos con psoriasis [Prieto-Pérez et al., 2013; Linares-Pineda et al., 2016; Ovejero-Benito et al., 2018; Prieto-Pérez et al., 2016; Prieto-Pérez et al., 2016; Prieto-Pérez et al., 2013; Sutherland et al. 2016; González-Lara et al., 2015; Julià et al., 2016; O’Rielly et al., 2011]. Sin embargo, estos biomarcadores no han llegado a la práctica clínica hasta el momento, lo que sugiere que se necesitan nuevos y mejores estudios de farmacogenómica para ofrecer biomarcadores clínicamente útiles para el campo de la psoriasis.

Aunque no se han identificado SNPs significativos en nuestro GWAS, algunos de ellos mostraron una asociación más fuerte con un PASI75 a los 3 meses. *AKAP13*, *HNRNPKP3*, *SUPT3H* y *CDH12* son los genes candidatos más robustos entre nuestros resultados de imputación. *AKAP13* (a-kinase anchoring protein 13) codifica para la proteína que tiene la función de unirse a la subunidad reguladora de la proteína quinasa A. Un metanálisis anterior describió una asociación de este gen con la susceptibilidad a la psoriasis [Tsoi et al., 2015]. Sin embargo, este resultado no se replicó en el análisis combinado (rs35343117; p-value = $1,7 \times 10^{-6}$), ni en nuestro estudio (rs35343117; p-value = 0,123).

El resto de SNPs no están asociados a psoriasis en la literatura. *HNRNPKP3* (del inglés “heterogeneous nuclear ribonucleoprotein K pseudogene”) es un pseudogen del cual todavía no se conoce la proteína que transcribe. Todo el conjunto de los SNPs no significativos del gen *HNRNPKP3* en nuestro estudio se asocian positivamente con obtener un PASI75 a los 3 meses. *SUPT3H* es una proteína similar a SPT3 que actúa como un activador transcripcional y

regulador de la estructura de la cromatina. Hemos observado una asociación positiva de PASI75 a los 3 meses con SNPs localizados en el gen *SUPT3H*, pero no llega a ser significativa. *CDH12*, cuyos SNPs se asocian positivamente con PASI75 a los 3 meses, codifica una proteína cadherina [Stelzer et al., 2016].

No descubrimos ningún SNP asociado significativamente con la respuesta a anti-TNF en pacientes caucásicos en nuestro estudio. Nuestros resultados concuerdan con un estudio previo realizado en 65 pacientes japoneses [Nishikawa et al., 2016]. Además, estos resultados coinciden con los de otro estudio farmacogenómico realizado en 196 pacientes caucásicos con artritis reumatoide que no logró encontrar biomarcadores genéticos para fármacos anti-TNF [Krintel et al., 2012]. El tamaño de la muestra, especialmente en el grupo de respondedores parciales, podría explicar en parte la falta de biomarcadores característicos de la respuesta a anti-TNF. Por el contrario, otros GWAS realizados en 96 pacientes caucásicos con enfermedad de Crohn, identificaron un biomarcador genético de respuesta a adalimumab (CD96), que luego fue confirmado en una cohorte de validación de 123 pacientes [Aterido et al., 2019].

Tradicionalmente, hemos tratado a los respondedores parciales de fármacos biológicos como un grupo homogéneo de pacientes con las mismas vías genéticas afectadas. Pero podría haber diferentes tipos de respondedores parciales. Sería óptimo incluir pacientes que no alcanzaron el PASI50 (una reducción del 50% respecto al PASI basal). Sin embargo, debido a la alta efectividad de estos fármacos, esto reduciría tanto el tamaño de la muestra del grupo de no respondedores, como el poder

estadístico de este estudio. Los respondedores parciales representan un grupo heterogéneo que incluye pacientes que no alcanzan PASI50 (no respondedores estrictos a fármacos biológicos) y pacientes que responden parcialmente a fármacos biológicos. Esta heterogeneidad podría ser una de las causas por las que no se encuentran asociaciones significativas con la respuesta en este GWAS. Además, el sistema inmunitario podría compensar de forma diferente el mal funcionamiento de diferentes proteínas o vías de señalización, lo que confundiría aún más y dificultaría la búsqueda de biomarcadores que predijeran la respuesta biológica a fármacos.

Hemos encontrado una asociación entre dos SNPs localizados en el gen *NPFFR2* (del inglés “Neuropeptide FF Receptor 2”) y la respuesta a fármacos anti-TNF a los 3 meses de tratamiento. Este gen codifica para un miembro de una subfamilia de receptores de neuropéptidos acoplados a proteínas G que está involucrado en la modulación del dolor y la regulación del sistema opioide [Talmonti et al., 2010]. Aunque esta asociación no fue significativa (los valores de p fueron $6,33 \times 10^{-8}$ y $8,82 \times 10^{-8}$, los valores de p estaban cerca del umbral de significación establecido (5×10^{-8}) [Reed et al., 2015; Dudbridge et al., 2008]. Hay dos SNPs diferentes ubicados en el mismo gen que estaban cercanos a esta proporción. El hecho de que dos SNPs diferentes ubicados en el mismo gen con valores de p cercanos a la significación estadística refuerza la hipótesis de que *NPFFR2* puede estar asociado con la respuesta biológica a fármacos. Además, este gen no se ha asociado hasta ahora con la psoriasis o la respuesta biológica a fármacos. Sin embargo, se deben realizar más estudios para validar esta asociación.

Este tipo de estudios puede ayudar a optimizar la eficacia del tratamiento, reduciendo así el riesgo de eventos adversos y mejorando la precisión para los pacientes a los que se les pauten terapia anti-TNF. Por lo tanto, se necesitan más meta-análisis y estudios que involucren cohortes más grandes de pacientes para validar los realizados previamente para desarrollar medicamentos más efectivos y seguros que puedan administrarse de forma personalizada.

La principal limitación de este estudio es el tamaño de la muestra, especialmente en el grupo de respondedores parciales. Además, los respondedores parciales representan un grupo heterogéneo que incluye pacientes que no alcanzan PASI50 (no respondedores estrictos a fármacos biológicos) y pacientes que responden parcialmente a fármacos biológicos. Esta heterogeneidad podría ser una de las causas por las que no se encuentran asociaciones significativas con la respuesta en este GWAS.

6.6 Conclusiones.

Nuestros datos sugieren que *NPFFR2* podría estar asociado con la respuesta a fármacos anti-TNF. Sin embargo, se necesitan más estudios que involucren una cohorte más grande de pacientes en para confirmar estos resultados.

7. Estudio 3: Polimorfismos asociados a optimización mediante reducción de dosis de fármacos biológicos en psoriasis moderada a grave.

7.1 Objetivos específicos del estudio.

- Encontrar SNPs que puedan predecir si un paciente en tratamiento con fármacos anti-TNF (etanercept y adalimumab) o anti IL-12/23 (ustekinumab) responderá favorablemente a la reducción de la dosis de dicho fármaco manteniendo un buen control terapéutico
- Establecer si existen SNPs que puedan predecir si los pacientes tendrán una reducción de dosis del fármaco biológico manteniendo una buena respuesta terapéutica según si es el primer ciclo que realizan con un fármaco biológico en el estudio o si se trata de ciclos sucesivos con otro fármaco.

7.2 Material y métodos.

7.2.1 Población a estudio y diseño del estudio.

Diseñamos un estudio observacional, retrospectivo, unicéntrico en el que se incluyeron pacientes tratados con fármacos biológicos del Servicio de Dermatología del Hospital Universitario de La Princesa de Madrid. Los pacientes fueron diagnosticados de psoriasis moderada a grave según el documento de Consenso sobre la evaluación y tratamiento de la psoriasis moderada-grave del Grupo de Psoriasis de la Academia Española de Dermatología y Venereología [Daudén et al., 2016]. Los pacientes eran mayores de 18 años, tratados con etanercept, adalimumab y ustekinumab

por vía subcutánea, y fueron seguidos en el Departamento de Dermatología desde el 1 de junio de 2004 hasta el 30 de junio de 2015. Los pacientes incluidos podían ser tratados con diferentes fármacos biológicos según precisaran durante el período de estudio. Inicialmente, los pacientes fueron tratados según las dosis establecidas en la ficha técnica de los diferentes fármacos. La reducción de dosis incluía la prolongación del intervalo entre dosis (en la mayoría de los casos) y/o la reducción de la dosis del fármaco por administración. Se llevó a cabo la optimización del tratamiento cuando tanto el dermatólogo como los pacientes estuvieron de acuerdo (en la gran mayoría de los pacientes cuando se alcanzó un PASI90 y/o PASI absoluto ≤ 3 en dos visitas consecutivas). Se consideró que la reducción de dosis tuvo éxito cuando el mantenimiento de la buena respuesta duró al menos 6 meses (RDE: reducción de dosis con éxito). Los pacientes se distribuyeron en 2 grupos: pacientes con RDE y pacientes sin RDE, que incluyeron pacientes con reducción de dosis fallida y aquellos que permanecieron con dosis estándar. Todos los pacientes firmaron un consentimiento informado por escrito que permitió el genotipado de SNPs. El protocolo y el documento de consentimiento informado (Anexo VIII) cumplieron con la legislación española sobre investigación biomédica y ambos fueron aprobados por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario de La Princesa.

7.2.2 Procesado de las muestras y genotipado.

A cada paciente se le extrajo una muestra de 3 ml de sangre periférica. La extracción de ADN se realizó con el sistema MagNa Pure® (Roche Applied Science, EE. UU.) y se cuantificó en un espectrofotómetro NanoDrop® ND-

1000 (Wilmington, EEUU). Las muestras se almacenaron a $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ en el departamento de Farmacología Clínica. Después de realizar una extensa búsqueda bibliográfica, seleccionamos 173 polimorfismos asociados con la psoriasis, o la respuesta a fármacos biológicos en la psoriasis o enfermedades inflamatorias relacionadas, como la artritis psoriásica, la enfermedad de Crohn y la artritis reumatoide. Estos SNPs se evaluaron mediante la plataforma de genotipado IlluminaVeracode (Human Genotyping Unit-CeGen, Madrid, España). En la tabla del anexo IX publicada por Prieto-Pérez et al., se muestra una descripción de los SNPs estudiados [Prieto-Pérez et al., 2015].

7.2.3 Análisis estadístico.

Se realizó un análisis univariante utilizando el programa SNPStats [Sole et al., 2006], con el objetivo de probar las frecuencias alélicas y genotípicas, y la asociación entre los SNPs y RDE. Las frecuencias alélicas y genotípicas y la asociación entre los SNPs y RDE se realizaron mediante el programa SNPStats (Instituto Catalán de Oncología, Barcelona, España) [Sole et al., 2006]. Cada SNP se estudió para determinar qué modelo de regresión logística tenía el mejor ajuste según el tipo de herencia (codominante, dominante, recesivo y aditivo); el modelo óptimo se seleccionó utilizando el criterio de información de Akaike (AIC) inferior. La significación estadística se fijó en $p \leq 0,05$. Los resultados se expresaron como odds ratio (OR), intervalo de confianza (IC) del 95 % y valor de p. Los análisis univariantes se ajustaron por las covariables que mostraron una asociación significativa con una reducción significativa de la dosis.

Comparamos las siguientes variables clínicas entre los pacientes con y sin RDE: sexo, edad del paciente, edad al primer tratamiento con fármacos biológicos, tipo de psoriasis (I o II), peso, presencia o ausencia de artritis psoriásica y tiempo de evolución de la psoriasis.

Los SNPs con $p \leq 0,05$ en el análisis univariante se incluyeron en un modelo de regresión logística multivariante (SPSS v15 Inc Chicago, IL, EEUU). Inicialmente, la regresión logística incluía todos los SNPs significativos en el modelo univariante. Posteriormente, los SNPs se extrajeron manualmente de la regresión logística. Los SNPs con los valores de p más altos en el análisis multivariante se extrajeron posteriormente del modelo de forma individual. Después ambos modelos se compararon mediante la prueba de razón de verosimilitud. Si era superior a 0,05, los SNPs se descartaban del modelo. El modelo más simple que describía con precisión la regresión logística se eligió teniendo en cuenta la prueba de razón de verosimilitud estadística. En los casos en que los SNPs mostraron colinealidad, se seleccionó el mejor modelo de acuerdo con esta prueba.

7.3 Resultados.

7.3.1 Población del estudio.

Este estudio analizó 120 pacientes (68 hombres y 52 mujeres) con psoriasis en placas de moderada a grave. De ellos, 63 (52,5%) fueron tratados con etanercept, 37 (30,8%) con adalimumab y 20 (16,7%) con ustekinumab en el primer ciclo de tratamiento con fármacos biológicos. De ellos, 34 (28,3%) fueron tratados con dosis reducidas de fármacos biológicos (aumento del intervalo de las dosis), 30 (88,23%) de los cuales presentaron RDE para la

primera opción terapéutica utilizada. Las características clínicas de los pacientes se muestran en la Tabla 10. Además, de estos 120 pacientes, 50 fueron sometidos a un segundo ciclo biológico y 13 fueron tratados con un tercer ciclo de fármacos biológicos.

Tabla 10: Características fenotípicas de los pacientes del estudio.

	Pacientes (N=120)	Pacientes con RDE (N=30)	Pacientes sin RDE (N=90)	p
Edad (años)	47,7 ± 15,3	42,7 ± 12,8	49,0 ± 15,9	0,030*
Hombres (%)	68 (56,7)	21 (70,0)	47 (52,2)	0,067
Mujeres (%)	52 (43,3)	9 (30,0)	43 (47,8)	
Psoriasis tipo I (%)¹	99 (82,5)	26 (86,7)	73 (81,1)	0,349
Psoriasis tipo II (%)²	21 (17,5)	4 (13,3)	17 (18,9)	
Pacientes con APs (%)	27 (22,5)	6 (20,0)	21 (23,3)	0,805
Tiempo de evolución de la enfermedad (años)	18,1 ± 11,8	15,6 ± 10,1	18,9 ± 12,2	0,187
Peso	75,8 ± 14,4	76,5 ± 14,2	73,7 ± 15,0	0,062
PASI	22,0 ± 12,3	22,6 ± 12,5	20,5 ± 11,7	0,980

Los datos se muestran como media ± desviación estandar, número (%) o mediana (rango); APs: artritis psoriásica; PASI: Área de Psoriasis e Índice de Severidad; ¹: psoriasis de aparición temprana (< 40 años); ²: psoriasis de inicio tardío (≥40 años) *p<0,05. RDE: Reducción de dosis con éxito.

7.3.2 SNPs que estiman la reducción de dosis de fármacos biológicos en el primer ciclo terapéutico.

Inicialmente, analizamos si había SNPs que pudieran estimar RDE en el primer ciclo de terapia biológica utilizado en los diferentes pacientes. No hubo asociación entre RDE y las siguientes características clínicas o demográficas: sexo ($p=0,085$), peso ($p=0,360$), tipo de psoriasis (I o II) ($p=0,480$), presencia o ausencia de artritis psoriásica ($p=0,700$), y tiempo de evolución de la psoriasis ($p=0,190$). Sin embargo, se encontró asociación entre la edad de los pacientes y la RDE ($p=0,048$). Por lo tanto, el análisis univariante se ajustó con esta covariable.

El análisis univariante mostró una asociación de RDE con los siguientes SNPs en el primer intervalo de tratamiento: rs983332 (*LMO4*, $p=0,014$); rs2243158 (*IL-19*, $p=0,003$); rs4649203 (*IL-28RA*, $p=0,016$); rs4785452 (*CYLD*, $p=0,029$); rs8056611 (*CYLD*, $p=0,023$); rs718226 (*CYLD*, $p=0,037$); rs4792847 (*MAP3K14*, $p=0,048$); rs1008953 (*SDC4*, $p=0,023$); rs651630 (*SLC12A8*, $p=0,039$); rs11096957 (*TLR10*, $p=0,018$); rs2546890 (*IL-12B*, $p=0,011$); rs1342642 (*IL-20RA*, $p=0,026$); rs6920220 (*TNFAIP3*, $p=0,037$) y rs2010963 (*VEGF*, $p=0,046$). Posteriormente, los SNPs se incorporaron en un análisis multivariante. Después de seleccionar el modelo más parsimonioso, los siguientes SNPs alcanzaron significación estadística: rs983332 (*LMO4*, $p=0,004$); rs4649203 (*IL-28RA*, $p=0,025$); rs718226 (*CYLD*, $p=0,010$); rs2546890 (*IL-12B*, $p=0,007$); rs6920220 (*TNFAIP3*, $p=0,021$) y rs2010963 (*VEGFA*, $p=0,038$) (Tabla 11).

Tabla 11. Resumen de los resultados de los análisis de regresión logística univariante y multivariante para la reducción de dosis con éxito de fármacos biológicos (N=120). Solo los polimorfismos significativos para el análisis univariante ($p < 0,05$) se muestran y se incluyeron en el análisis multivariante. El modelo de mejor ajuste más parsimonioso se eligió sobre la base de las estadísticas de la prueba de razón de verosimilitud.

SNP	Gen	Modelo	Genotipo de riesgo (% RDE/% Sin-RDE)	Análisis univariante		Análisis univariante ajustado por la edad		Análisis multivariante ajustado por edad	
				OR (95% IC)	p	OR (95% IC)	p	OR (95% IC)	p
rs983332	<i>LMO4</i>	Ad	A/C-A/A (56,7-33,7)	2,42 (1,19 - 4,91)	0,013	2,43 (1,18 - 4,99)	0,014	5,815 (1,754-19,278)	0,004
rs4649203	<i>IL28RA</i>	Do	A/G-G/G (20,0-43,2)	0,33 (0,12 - 0,88)	0,019	0,31 (0,12 - 0,86)	0,016	0,213 (0,063-0,720)	0,025
rs718226	<i>CYLD</i>	Ad	A/G-G/G (76,7-54,4)	1,88 (1,07 - 3,30)	0,025	1,81 (1,03 - 3,17)	0,037	4,434 (1,428-13,763)	0,010
rs2546890	<i>IL12B</i>	Re	G/G (40,0-18,0)	3,04 (1,23 - 7,55)	0,018	3,42 (1,33 - 8,82)	0,011	3,618 (1,211-10,811)	0,007
rs6920220	<i>TNFAIP3</i>	Co	A/G (13,3-34,8)	0,30 (0,10 - 0,95)	0,045	0,31 (0,10 - 0,99)	0,037	0,122 (0,027-0,560)	0,021
rs2010963	<i>VEGFA</i>	Co	C/G (23,3-48,9)	0,32 (0,12 - 0,84)	0,042	0,31 (0,12 - 0,83)	0,046	0,318 (0,108-0,937)	0,038

Abreviaturas: *LMO4*: LIM Domain Only 4; *IL-28RA*; Interleukin 28 receptor A; *CYLD*: CYLD Lysine 63 Deubiquitinase; *IL-12B*: interleukin 12B; *TNFAIP3*: Tumor Necrosis Factor Alpha Induced Protein 3, *VEGFA*: Vascular Endothelial growth factor A; SNP: polimorfismos de un único nucleótido; RDE: reducción de dosis con éxito; OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza; Ad: aditivo; Co: Codominante; Re: recesivo; Do: dominante. A: adenina, C: citosina; G: Guanina; En negrita: $p \leq 0,05$.

7.3.3 SNPs que estiman la respuesta al fármaco, incluidos todos los ciclos de tratamiento para cada fármaco biológico.

Posteriormente, nos preguntamos si existían marcadores específicos de RDE para los diferentes tratamientos utilizados. Así, evaluamos los diferentes tratamientos con fármacos biológicos que había recibido cada paciente y analizamos cada tratamiento por separado. Los SNPs que podían estimar la RDE se analizaron individualmente para cada tratamiento (61 pacientes tratados con adalimumab, 55 con ustekinumab y 67 pacientes con etanercept).

7.3.3.1 SNPs que predicen la reducción de dosis con adalimumab.

Sesenta y un pacientes fueron tratados con adalimumab (39 eran naïve para fármacos biológicos, 19 pacientes habían pasado por otro biológico previamente y para 3 pacientes era el tercero). A partir de entonces, 27 pacientes (44,2%) fueron tratados con dosis reducidas de adalimumab. En 26 de los casos (96,3%) la reducción de la dosis de adalimumab tuvo éxito (RDE). No hubo asociación entre la RDE de adalimumab y las siguientes características clínicas o demográficas: peso ($p=0,700$), tipo de psoriasis (I o II) ($p=0,570$), edad de los pacientes ($p=0,340$), edad al primer tratamiento biológico ($p=0,440$), presencia o ausencia de artritis psoriásica ($p=0,190$), y tiempo de evolución de la psoriasis ($p=0,100$) o del tratamiento con fármacos biológicos previos ($p=0,065$). Sin embargo, se encontró asociación entre el sexo de los pacientes y una RDE de adalimumab ($p=0,023$). Por lo tanto, el análisis univariante se ajustó por esta covariable.

El análisis univariante mostró una asociación del tratamiento con adalimumab con una reducción de dosis exitosa para los siguientes SNPs ajustados por el sexo de los pacientes: rs191190 (*TNFR1*, $p=0,023$), rs4649203 (*IL-28RA*, $p=0,032$); rs4775912 (*USP8 - TNFAIP8L3*, $p=0,041$); rs718226 (*CYLD*, $p=0,028$); rs4792847 (*MAP3K14*, $p=0,013$), rs13393173 (*LASS6*, $p=0,021$), rs1008953 (*SDC4*, $p=0,023$), rs597980 (*ADAM33*, $p=0,043$), rs11096957 (*TLR10*, $p=0,019$), rs240993 (*TRAF3IP2*), ($p=0,000$), rs1167846 (*IL-20RA*, $p=0,042$), rs6934187 (*MICA-A9*, $p=0,018$), rs1799929 (*NAT2*, $p=0,024$), rs1801280 (*NAT2*, $p= 0,040$), rs3027898 (*IRAK1*, $p=0,016$). Estos SNPs se incluyeron en un análisis multivariante. El modelo multivariante más parsimonioso mostró resultados estadísticamente significativos para los siguientes SNP: rs4649203 (*IL-28RA*, $p = 0,025$); rs1008953 (*SDC4*, $p=0,016$); rs11096957 (*TLR10*, $p=0,011$); rs240993 (*TRAF3IP2*, $p=0,002$) y rs6934187 (*MICA-A9*, $p=0,040$) (Tabla 12).

Tabla 12. Resumen de los resultados de los análisis de regresión logística univariantes y multivariantes para la reducción de dosis con éxito con adalimumab (N=61). Solo los polimorfismos significativos para el análisis univariante ($p < 0,05$) se muestran y se incluyeron en el análisis multivariante. El modelo de mejor ajuste más parsimonioso se eligió sobre la base de las estadísticas de la prueba de razón de verosimilitud.

SNP	Gen	Modelo	Genotipo de riesgo (% RDE/% Non-RDE)	Análisis univariante		Análisis univariante ajustado por sexo		Análisis multivariante ajustado por sexo	
				OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p
rs4649203	IL28RA	Do	AG/GG (19.2-45.5)	0.29 (0.09 - 0.94)	0.031	0.27 (0.08 - 0.94)	0.032	0.005 (0.000-0.516)	0.025
rs1008953	SDC4	Co	AG (57.7-25.7)	3.33 (1.11 - 10.00)	0.008	2.77 (0.89 - 8.65)	0.023	204.113 (2.672-1.6 · 10 ⁴)	0.016
rs11096957	TLR10	Re	CC (3.8-25.7)	0.12 (0.01 - 0.98)	0.014	0.12 (0.01 - 1.04)	0.019	0.000 (0.000-0.148)	0.011
rs240993	TRAF3IP2	Do	CT/TT (23.1-68.6)	0.14 (0.04 - 0.44)	0.000	0.11 (0.03 - 0.39)	0.0002	0.018 (0.001-0.228)	0.002
rs1167846	IL20RA	Do	CT/TT (65.4-40)	2.83 (0.99 - 8.13)	0.048	3.08 (1.01 - 9.38)	0.042	8.831 (0.773-100.835)	0.080
rs6934187	MICA-A9	Ad	CG/GG (46.1-68.6)	0.43 (0.20 - 0.89)	0.017	0.40 (0.18 - 0.90)	0.018	0.025 (0.001-0.494)	0.040

Abreviaturas: *IL28RA*: “interleukin receptor A”; *SDC4*: “syndecan 4”; *TLR10*: “Toll Like Receptor 10”; *TRAF3IP2*: “-2TNF receptor associated factors 3 interacting protein 2-2”; *IL20RA*: “interleukin 20 receptor subunit alpha”; *MICA-A9*: “MHC class I polypeptide-

related sequence A9”; SNP: polimorfismo de un único nucleótido; RDE: reducción de dosis con éxito; OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza; Ad: aditivo; Co: Codominante; Re: recesivo; Do: dominante. A: adenina, C:citosina; G: Guanina; En negrita: $p \leq 0,05$.

7.3.3.2 SNPs que predicen la reducción de dosis con ustekinumab.

Cincuenta y cinco pacientes fueron tratados con ustekinumab (21 eran naïve para fármacos biológicos, 25 pacientes habían pasado por otro biológico previamente y para 9 era el tercero). De ellos, 29 (52,7%) fueron tratados con dosis reducidas de ustekinumab. En 22 de los casos (75,9%) la reducción de la dosis de ustekinumab fue exitosa (RDE). No hubo asociación entre la RDE de ustekinumab y las siguientes características clínicas o demográficas: sexo ($p=0,570$), peso ($p=0,074$), tipo de psoriasis (I o II) ($p=0,520$), edad de los pacientes ($p=0,160$), edad al primer tratamiento biológico ($p=0,100$), presencia o ausencia de artritis psoriásica ($p=0,330$) y tratamiento con fármacos biológicos previos ($p=0,430$). Sin embargo, se encontró una asociación negativa entre el tiempo de evolución de los pacientes y la RDE para ustekinumab ($p=0,018$). Por lo tanto, el análisis univariado se ajustó por esta covariable.

El análisis univariante mostró una asociación del tratamiento con ustekinumab con RDE para los siguientes SNPs ajustados por el tiempo de evolución de la psoriasis: rs2485558 (*RYR2*, $p=0,152$); rs10788861 (*RYR2*, $p=0,036$); rs983332 (*LMO4*, $p=0,013$); rs1801133 (*MTHFR*, $p=0,037$); rs6701216 (*LCE1C*, $p=0,045$); rs10754555 (*NLRP3*, $p=0,010$); rs10494292 (*LELP1*, $p=0,045$); rs1024611 (*MCP1*, $p=0,014$); rs3087243 (*CTLA4*, $p=0,030$); rs1143634 (*IL1B*, $p=0,049$); rs658971 (*SLC12A8*, $p=0,007$); rs651630 (*SLC12A8*, $p=0,007$); rs1265181 (*PSORS1C3*, $p=0,022$); rs610604 (*TNFAIP3*,

p=0,012); rs6934187 (*MICA-A9*, p=0,042) y rs13437088 (*HLA B/MICA*, p=0,04).

Posteriormente, los SNPs se incorporaron en un análisis multivariante. El modelo más apto se ajustó mediante la prueba de razón de verosimilitud. Después de seleccionar el modelo más parsimonioso, los siguientes SNPs alcanzaron significación estadística: rs983332 (*LMO4*, p=0,009), rs10494292 (*LELP1*, p=0,018); rs10754555 (*NLRP3*, p=0,017) (Tabla 13).

Tabla 13. Resumen de los resultados de los análisis de regresión logística univariante y multivariante para la reducción de dosis con éxito con ustekinumab (N=55). Solo los polimorfismos significativos para el análisis univariante ($p < 0,05$) se muestran y se incluyeron en el análisis multivariante. El modelo de mejor ajuste más parsimonioso se eligió sobre la base de las estadísticas de la prueba de razón de verosimilitud.

SNP	Gen	Modelo	Genotipo de riesgo (% RDE/% Non-RDE)	Análisis univariante		Análisis univariante ajustado por tiempo de evolución de la enfermedad		Análisis multivariante ajustado por tiempo de evolución de la enfermedad	
				OR (95% IC)	p	OR (95% IC)	p	OR (95% IC)	p
rs2485558	RYR2	Do	CG (9,1-33,3)	0,20 (0,04-1,01)	0,03	0,18 (0,03-0,99)	0,029	0,129 (0,015-1,115)	0,063
rs983332	LMO4	Co	AC (59,1-15,2)	7,80 (2,17-27,99)	0,0022	6,03 (1,61-22,60)	0,013	13,120 (1,913-89,983)	0,009
rs1801133	MTHFR	Re	CT (63,6-33,3)	2,55 (0,76-8,48)	0,035	0,14 (0,01-1,26)	0,037	0,060 (0,003-1,125)	0,060
rs10754555	NLRP3	Do	CG/GG (36,4-72,7)	0,21 (0,07-0,68)	0,0071	0,21 (0,06-0,72)	0,010	0,112 (0,018-0,681)	0,017
rs10494292	LELP1	Ad	GT/GG (45,5-18,2)	3,72 (1,16-11,93)	0,021	3,50 (1,05-11,71)	0,033	9,277 (1,475-58,368)	0,018
rs3087243	CTLA4	Co	AA (36,4-12,1)	4,14 (1,06-16,13)	0,034	0,24 (0,05-1,16)	0,03	0,250 (0,045-1,379)	0,112

Abreviaturas: RYR: “ryanodine receptor 2”; LMO4: “LIM Domain Only 4”; MTHFR: “methylenetetrahydrofolate reductase”; NLRP3: “NLR family pyrin domain containing 3”;

LELP1: “Late Cornified Envelope Like Proline Rich 1”; *CTLA4*: “cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4”; SNP: polimorfismo de un único nucleótido; RDE: reducción de dosis con éxito; OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza; Ad: aditivo; Co: Codominante; Re: recesivo; Do: dominante. A: adenina, C: citosina; G: Guanina; En negrita: $p \leq 0,05$.

7.3.3.3 SNPs que predicen la reducción de dosis con etanercept.

De los 67 pacientes tratados con etanercept, solo 3 (4,4%) fueron tratados con dosis reducidas. Por lo tanto, la estimación de los SNPs asociados con la reducción de la dosis de etanercept no se pudo realizar debido a que el número de pacientes en cada grupo no estaba equilibrado.

7.4 Discusión.

En trabajos previos se ha estudiado la optimización de dosis en la práctica clínica [Carrascosa et al., 2015, Baniandrés et al., 2015; van Bezooijen et al., 2017; Esposito et al., 2017; Atalay et al, 2017]. En nuestro estudio hemos observado que existen diferentes SNPs que podrían estimar qué pacientes no pueden ser sometidos a RDE a diferentes fármacos, como el genotipo AC-AA para rs983332 (*LMO4*, OR: 5,82), genotipo AG-GG para rs718226 (*CYLD*, OR: 4,34) y el genotipo GG para rs2546890 (*IL-12B*, OR: 3,61). Además, hemos observado que existen diferentes SNPs que sugieren que el paciente puede ser sometido a reducción de dosis del fármaco con éxito: el genotipo AG-GG para rs4649203 (*IL-28RA*, OR: 0,21), el genotipo AG para rs6920220 (*TNFAIP3*, OR: 0,12), y el genotipo CG para rs2010963 (*VEGFA*, OR: 0,32).

El gen *LMO4* (“LIM domain only 4 protein”) codifica un factor de transcripción involucrado en la diferenciación de queratinocitos durante la embriogénesis que es activado por la IL-23 en la psoriasis [Tu et al., 2018]. De forma similar a lo establecido en nuestros resultados, se ha descrito que los portadores del genotipo AC para el rs983332 (*LMO4*) responden peor a los fármacos anti-TNF en la artritis reumatoide [Liu et al., 2008]. Hemos observado en el presente estudio que los portadores de este SNP eran menos propensos a RDE con ustekinumab. Además, *CYLD* (“CYLD Lysine 63 Deubiquitinase”) es una deubiquitinasa que participa en la señalización de muerte celular inducida por TNF [Lork et al., 2017]. Se ha descrito el SNP rs718226 (*CYLD*) asociado con la aparición de psoriasis y reacciones psoriasiformes [Prieto-Pérez et al., 2015; Cabaleiro et al., 2016; Oudot et al., 2009]. Sin embargo, hasta el momento no se ha asociado con la respuesta a fármacos anti-TNF. Por otro lado, la IL-12B es una citoquina proinflamatoria que participa en la vía del linfocito T helper 1 (Th1) y juega un papel importante en la psoriasis [Cargill et al., 2007]. De hecho, el SNP rs2546890 en *IL-12B* se ha asociado con psoriasis [Ellinghaus et al., 2010]. Coincidiendo con nuestros resultados, en publicaciones previas se ha demostrado como los pacientes con el genotipo AG-GG para rs2546890 presentan una peor respuesta a los fármacos anti-TNF [Prieto-Pérez et al., 2016; Ovejero-Benito et al., 2017]. Además, *IL28RA* codifica un receptor para IL-28A, IL-28B e IL-29 que inhibe la proliferación de queratinocitos al bloquear la progresión del ciclo celular [Yin et al., 2019]. El SNP rs4649203 (*IL-28RA*) se ha asociado previamente con la susceptibilidad a la psoriasis, la artritis psoriásica y el lupus eritromatoso sistémico [Strange et al., 2010; Li et al., 2013; Yang et al., 2013]. En el presente estudio hemos encontrado que este SNP también estima RDE para adalimumab. Por otro lado, la

proteína 3 inducida por el factor de necrosis tumoral alfa (*TNFAIP3*) codifica la proteína A20, siendo ésta un factor de transcripción con dedos de zinc inducible por TNF que participa en la regulación negativa de las respuestas inmunitarias mediadas por NF- κ B a través de su acción dual de ubiquitinasa y desubiquitinasa. Esta proteína también puede funcionar como inhibidor de la retroalimentación negativa de la señalización del TNF en algunas circunstancias [Vereecke et al., 2009; Catrysse et al., 2014]. Nuestros resultados están en concordancia con una publicación anterior que mostró que la presencia del alelo G para rs610604 (*TNFAIP3*) se asocia con una mejor respuesta a los fármacos anti-TNF en psoriasis y artritis psoriásica [Ovejero-Benito et al., 2019]. Además, el factor de crecimiento de endotelio vascular (*VEGF*) y el factor derivado del epitelio pigmentario (*PEDF*) han demostrado que mantienen en equilibrio la activación y la inhibición de la angiogénesis en condiciones normales y patológicas y se sobreexpresa en muestras de piel con psoriasis [Yan et al., 2018]. Por otro lado, el SNP rs2010963 (*VEGFA*) se ha asociado con la susceptibilidad a la artritis reumatoide [Han et al., 2004].

Curiosamente, encontramos una asociación entre la falta de probabilidad de reducción de dosis de los fármacos estudiados y la edad de los pacientes, lo que no se observó en estudios anteriores [Carrascosa et al., 2015; Esposito et al., 2017]. Este hecho puede explicarse porque en nuestra cohorte, los pacientes sometidos a una reducción con éxito del fármaco eran significativamente más jóvenes. Publicaciones anteriores han demostrado que los pacientes tratados con diferentes fármacos biológicos o de mayor peso tenían más probabilidades de ser sometidos a optimización de dosis [Carrascosa et al., 2015]. Sin embargo, no encontramos una

asociación entre la reducción de dosis con éxito y el número de fármacos biológicos por los que habían pasado nuestros pacientes.

Hemos identificado en nuestro estudio un SNP que podría estimar qué pacientes no pueden someterse a RDE para adalimumab: el genotipo AG para rs1008953 (*SDC4*, OR: 204,11). Además, diferentes SNPs pueden predecir RDE para adalimumab: el genotipo AG-GG para rs4649203 (*IL-28RA*), el genotipo CC para rs11096957 (*TLR10*), el genotipo CT-TT para rs240993 (*TRAF3IP2*) y el genotipo CG-GG para rs6934187 (*MICA -A9*).

SDC4 codifica el sindecano 4, un proteoglicano de la superficie celular involucrado en las vías de señalización que afectan la proliferación celular, la mecanotransducción, la migración y la endocitosis. Estos efectos se logran a través del funcionamiento de sindecano-4 como co-receptor para el fibroblasto [Elfenbein et al., 2013]. El SNP rs1008953 (*SDC4*) se ha relacionado previamente con la psoriasis [Stuart et al., 2010]. El gen *TLR10*, que codifica el receptor Toll Like 10, participa en la inhibición de IL-1b, producción de TNF e IL-6 [Oosting et al., 2014]. El SNP rs11096957 en este gen ha demostrado previamente una asociación con la respuesta a fármacos anti-TNF en pacientes con artritis reumatoide [Potter et al., 2010]. Estos resultados se confirmaron en un GWAS en el que se analizó el patrón de respuesta de fármacos anti-TNF en psoriasis [Nishikawa et al., 2016]. Por otro lado, *TRAF3IP2* ("TNF receptor associated factors 3 interacting protein 2") codifica Act1, un adaptador con actividad de ligasa de ubiquitina que conecta el receptor de IL-17 con las vías de señalización descendentes (Qian et al., 2007). Por otra parte, el gen *MICA*, ubicado dentro de la región del

complejo mayor de histocompatibilidad MICA-A9 (rs6934187), se ha asociado previamente con la artritis psoriásica [Rahman et al., 2011].

Sorprendentemente, encontramos una asociación entre la RDE para adalimumab y el sexo de los pacientes. Estos resultados concuerdan con otra publicación que demostró que los hombres presentan una supervivencia farmacológica más larga para los fármacos biológicos [Gniadecki et al., 2015]. Estudios previos han demostrado que los pacientes con un índice de masa corporal más bajo y un tiempo más corto para alcanzar PASI100 con dosis estándar de adalimumab son mejores candidatos para la reducción de dosis de adalimumab [Hansel et al., 2017].

Además, buscamos biomarcadores que pudieran estimar la reducción con éxito de la dosis de ustekinumab. Encontramos que los portadores del genotipo AC para rs983332 (*LMO4*; OR: 13,12) y los portadores del genotipo GT-GG para rs1049429 (*LEP1*; OR: 9,28) no son buenos candidatos para RDE con ustekinumab. Sin embargo, los portadores del genotipo CG-GG para rs1075455 (*NLRP3*) serían buenos candidatos. Además, *NLRP3* (del inglés “NLR family pyrin domain containing 3”) codifica una proteína que controla el inflammasoma y regula el procesamiento de IL-1 β y caspasa-1 que están regulados al alza en biopsias de piel con psoriasis [Su et al., 2018]. Rs1075455 (*NLRP3*) se ha asociado previamente con psoriasis y el desarrollo de artritis idiopática, pero no con la respuesta a fármacos [Day et al., 2008; Carlström et al., 2012]. También, el gen *LELP1* (“Late Cornified Envelope Like Proline Rich 1”) que codifica una proteína pequeña rica en prolina que se expresa en las dermatitis atópicas [Trzeciak et al., 2017], presenta un

SNP, el rs1049429, que se ha asociado con la susceptibilidad a la psoriasis [Chen et al., 2009] pero no con la respuesta al fármaco. En nuestro estudio encontramos asociación entre el tiempo de evolución de la enfermedad y la falta de éxito en la reducción de dosis de ustekinumab.

Aunque la principal limitación de este estudio es el tamaño de la muestra, se contrarrestó con un seguimiento exhaustivo de los pacientes y el análisis de sus datos. Sin embargo, no tuvimos suficiente poder estadístico para analizar RDE para etanercept de forma independiente.

7.6 Conclusiones.

En conclusión, hemos encontrado diferentes SNPs asociados a RDE con fármacos biológicos de pacientes en el primer ciclo de tratamiento con fármaco biológico en el estudio en los genes: *LMO4*, *IL-28RA*, *CYLD*, *IL-12B*, *TNFAIP3* y *VEGFA*. Además, SNPs localizados en los genes *LMO4*, *NLRP3* y *LELP1* se asociaron con la reducción de la dosis de ustekinumab. Por último, encontramos una asociación de *IL-28RA*, *SCD4*, *TLR10*, *TRAF3IP2* y *MICA-A9* con una reducción con éxito de la dosis de adalimumab. Por lo tanto, existen biomarcadores específicos que podrían estimar la RDE para cada fármaco. Hasta donde sabemos, este es el primer estudio que busca SNPs que puedan estimar RDE. Sin embargo, estos biomarcadores deben validarse en una cohorte más grande de pacientes antes de su implementación en la práctica clínica.

8. Estudio 4: Polimorfismos asociados a la respuesta anti-TNF en la artritis psoriásica

8.1 Objetivos específicos del estudio.

Identificar nuevos biomarcadores farmacogenéticos que puedan reconocer aquellos pacientes con artritis psoriásica que vayan a tener una mejor o peor respuesta a fármacos anti-TNF.

8.2 Material y métodos.

8.2.1 Diseño del estudio.

Diseñamos un estudio observacional, no intervencionista, en el que se incluyeron pacientes que presentaban tanto psoriasis como APs en seguimiento por el Servicio de Dermatología del Hospital Universitario de la Princesa de Madrid. Los pacientes fueron diagnosticados de psoriasis moderada-grave según el documento de Consenso sobre evaluación y tratamiento de la psoriasis moderada-grave del Grupo de Psoriasis de la Academia Española de Dermatología y Venereología [Daudén et al., 2016].

Estos pacientes recibieron fármacos anti-TNF (adalimumab, etanercept e infliximab) según ficha técnica. La gravedad de la APs se midió con una escala analógica visual (EVA) de dolor y malestar que va de 0 a 10, siendo 10 el máximo dolor o malestar [Healy et al., 2008]. Los pacientes incluidos en este estudio presentaban una EVA basal superior a 3 y eran mayores de 18 años. Los pacientes que presentaban una disminución del 50% de la EVA se consideraron respondedores a los fármacos anti-TNF. También se recogió la Escala europea de calidad de vida (EuroQol), una escala que tiene

en cuenta parámetros como la movilidad, el dolor, el malestar, el autocuidado, la ansiedad y la depresión [Rabin et al., 2001]. Además, se utilizó el PASI para evaluar la mejoría de las lesiones cutáneas a los 3 y 6 meses de tratamiento. Solo los pacientes que lograron al menos un PASI75 se consideraron respondedores a la medicación.

Los pacientes fueron informados sobre el procedimiento y los objetivos de este estudio y firmaron un consentimiento informado por escrito que permitió el estudio de SNPs en sangre periférica (Anexo VIII). El protocolo y el documento de consentimiento informado cumplieron con la legislación española sobre investigación biomédica. Estos documentos fueron aprobados por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario de La Princesa.

Dado que el TNF juega un papel importante en la patología de la APs, seleccionamos un grupo de SNPs ubicados en diferentes genes que participan en la cascada de señalización del TNF: *TNFR1A* (tumor necrosis factor receptor 1A), *TNFRSF1B* (superfamilia B del receptor del factor de necrosis tumoral), *TNFAIP3* (proteína 3 inducida por TNF alfa), *TNIP1* (proteína 3 que interactúa con TNFAIP3) y *TRAF3IP2* (proteína 2 que interactúa con el factor 3 asociado al receptor de TNF) [Kane et al., 2004; Rahman et al., 2006; Liu et al., 2005].

8.2.2 Procesamiento de muestras y genotipado.

A cada paciente se le extrajo una muestra de 3 ml de sangre periférica. La extracción de ADN se realizó con el sistema MagNa Pure® (Roche Applied Science, EEUU). El ADN se cuantificó en un espectrofotómetro NanoDrop® ND-1000 (Wilmington, EEUU). Se seleccionaron 10 polimorfismos localizados en genes asociados a la vía de señalización del TNF. Los SNPs fueron: rs1061622 y rs1061624 (*TNFRSF1B*); rs767455 (*TNFRSF1A*), rs610604 y rs6920220 (*TNFAIP3*); rs17728338 (*TNIP1*); rs361525 (*TNF (-238)*) y rs240993, rs33980500, rs13210247 (*TRAF3IP2*). Estos SNPs se genotiparon utilizando la plataforma de genotipado Illumina Veracode (Human Genotyping Unit-CeGen, Madrid, España) [Prieto-Pérez et al. 2016]. Además, se genotiparon tres SNPs ubicados en la región promotora del TNF: rs1800629 (*TNF (-308)*), rs1799724 (*TNF (-857)*) y rs1799964 (*TNF (-1301)*). Estos SNPs se analizaron mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) convencional y técnicas de secuenciación como se describió anteriormente en esta publicación de nuestro laboratorio [Gallo et al. 2013]. Los SNPs genotipados no estaban en desequilibrio de ligamiento.

8.2.3 Análisis estadístico.

El desequilibrio de ligamiento, el equilibrio de Hardy-Weinberg (HWE), las frecuencias alélicas y genotípicas y la asociación entre el SNP y la respuesta a fármacos anti-TNF se realizaron mediante el programa SNPStats (Instituto Catalán de Oncología, Barcelona, España) [Sole et al., 2006]. Cada SNP fue probado para determinar qué modelo de regresión logística tenía el mejor ajuste según el tipo de herencia (dominante, recesiva, aditiva y

codominante). El modelo óptimo se seleccionó utilizando el criterio de información de Akaike más bajo. La significación estadística se fijó en $p \leq 0,05$. Los SNPs con $p \leq 0,05$ en el análisis univariante se incluyeron en un modelo de regresión logística multivariante (SPSS v19 Inc Chicago, IL, EE. UU.). Los resultados se expresaron como odds ratio (OR), intervalo de confianza (IC) del 95 % y valor de p.

8.3 Resultados.

Veinte pacientes con APs (10 hombres y 10 mujeres) fueron tratados con fármacos anti-TNF: 11 fueron tratados con etanercept, 7 con adalimumab y 2 con infliximab. Todos presentaban psoriasis de moderada a severa, así como APs. Las características clínicas de estos pacientes se muestran en la Tabla 14.

Tabla 14: Datos clínicos y demográficos de los pacientes con artritis psoriásica incluidos en el estudio.

Variable	Pacientes (N=20)
Edad al inicio del tratamiento (años)	46,25 ± 12,81
Tiempo de evolución de la artritis psoriásica (años)	10,75 ± 8,55
EVA basal	5,80 ± 1,99
Mejoría del 50% de EVA a los 3 meses (%)	65,0 % (n=13)
Mejoría del 50% de EVA a los 6 meses (%)	60,0 % (n=12)
EuroQol basal	63,00 ± 13,80
EuroQol a los 3 meses	81,25 ± 10,50
EuroQol a los 6 meses	80,00 ± 12,46
% Mejoría EuroQol a los 3 meses	18,25 ± 12,70
% Mejoría EuroQol a los 6 meses	80,00 ± 12,46
PASI basal	24,32 ± 11,42
PASI a los 3 meses	3,07 ± 3,13
PASI a los 6 meses	3,50 ± 5,49
Tiempo de evolución de la psoriasis (años)	23,95 ± 11,19

Los datos se muestran como media y desviación estándar o número (%). Abreviaturas; APs: artritis psoriásica; EVA: escala visual analógica. EuroQol: Escala europea de calidad de vida; PASI: “psoriasis area and severity index”.

Inicialmente, estudiamos si los polimorfismos relacionados con las vías de señalización de TNF estaban asociados con una mejoría en la APs medida con EVA. Los pacientes que alcanzaron un 50% de mejoría con respecto a la APs basal medida con EVA se consideraron respondedores a los fármacos anti-TNF (n=13 a los 3 meses y n=12 a los 6 meses de tratamiento, respectivamente). A los 3 meses de tratamiento, el análisis univariante mostró una asociación significativa para rs1061624 (*TNFRSF1B*) y rs6920220 (*TNFAIP3*) y el 50% de mejora de la EVA como vemos en Tabla 15. Sin embargo, esta significación se perdió en el análisis multivariante. Además, el análisis univariante presentó una asociación significativa de rs6920220 (*TNFAIP3*) con la mejora de la artritis EVA 50% a los 6 meses (Tabla 15).

Tabla 15. Resumen de los resultados de análisis univariante para una mejora del 50% respecto a la EVA basal a los 3 y 6 meses de tratamiento. Solo se muestran los polimorfismos significativos para el análisis univariante ($p < 0,05$).

					Análisis univariante	
Meses	SNP	Gen	Modelo	Genotipo de riesgo (% Respondedores/ % No respondedores)	OR (95% CI)	p
3	rs1061624	<i>TNFRSF1B</i>	R	AA (33,3/0,00)	0,00 (0,00-NA)	0,039
3	rs6920220	<i>TNFAIP3</i>	A	AG/AA (30,8/71,4)	5,61 (0,87-36,19)	0,044
6	rs6920220	<i>TNFAIP3</i>	A	AG/AA (25,0/75,0)	8,34 (1,15-60,47)	0,016

Abreviaturas: Meses: meses de tratamiento con fármaco anti-TNF. Respondedores: Pacientes que lograron una mejora del 50% con respecto a la EVA basal a los 3 (n=13) o 6 meses (n=12) de tratamiento. No respondedores: Pacientes que no lograron esta mejoría. SNP: polimorfismo de un solo nucleótido; OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza; R: recesivo; A: Aditivo; NA: sin datos. *: $p \leq 0.05$. *TNFRSF1B*: “TNF Receptor Superfamily Member 1B”; *TNFAIP3*: “TNF Alpha Induced Protein 3”.

Además, con el fin de buscar biomarcadores que pudieran predecir la mejoría de la calidad de vida de los pacientes con APs, se estudió la asociación entre la mejoría de EuroQol con los SNPs genotipados. Dos SNPs ubicados en el gen *TNFAIP3* (rs610604 y rs6920220) mostraron una asociación significativa con el porcentaje de mejoría del EuroQol a los 3 meses de tratamiento. Esta significación se mantuvo en el análisis multivariante. rs610604 (*TNFAIP3*) también mostró resultados significativos en la regresión logística univariante con mejoría del EuroQol a los 6 meses (Tabla 16).

Tabla 16. Resumen de los resultados de la regresión logística univariante y multivariante para el porcentaje de mejoría en la escala EuroQol a los 3 y 6 meses (n=20). Solo los polimorfismos significativos para el análisis univariante (p<0,05) se muestran y se incluyeron en el análisis multivariante.

					Análisis univariante		Análisis multivariante	
Meses	SNP	Gen	Modelo	Genotipo de riesgo (media de la diferencia de EuroQol)	Diferencia (95% CI)	p	Diferencia (95% CI)	p
3	rs610604	<i>TNFAIP3</i>	D	AC/CC (13,85)	-12,58 (-23,07- [-2,10])	0,030	-10,60 (-20,71- [-0,48])	0,041
3	rs6920220	<i>TNFAIP3</i>	R	AA (-10,00)	-29,74 (-52,09- [-7,39])	0,018	-25,83 (-47,969 - [-3,698])	0,025
6	rs6920220	<i>TNFAIP3</i>	R	AA (-30,00)	-49,47 (-70,91 – [28,04])	0,000	-	-

Abreviaturas: Meses: meses de tratamiento con fármaco anti-TNF. Diferencia: Diferencia de la puntuación del EuroQol basal respecto al EuroQol a los 3 meses de tratamiento. SNP: polimorfismo de un solo nucleótido; OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza; R: Recesiva D: Dominante; En negrita: p≤ 0.05. *TNFAIP3*: “TNF Alpha Induced Protein 3”.

Los pacientes con APs incluidos en el presente estudio también tenía lesiones cutáneas de psoriasis. Con el PASI se midió la mejoría de estas lesiones. Los pacientes se clasificaron en pacientes respondedores y no respondedores a anti-TNF con el PASI75 (n=18). Se estudió la asociación entre PASI75 y los SNPs genotipados. No se encontraron resultados

significativos entre PASI75 y los SNPs genotipados a los 3 meses de tratamiento, sin embargo, el análisis univariado mostró una asociación significativa de PASI75 con los siguientes polimorfismos: rs1061624 (*TNFRSF1B*), rs6920220 (*TNFAIP3*), rs240993 (*TRAF3IP2*), rs361525 (*TNF (-238)*), rs1799724 (*TNF (-857)*), rs1799964 (*TNF (-1031)*), a los 6 meses de tratamiento, sin embargo, esta significación se perdió en el análisis multivariante (Tabla 17).

Tabla 17. Resumen de los resultados de los análisis de regresión logística univariante para PASI75 a los 6 meses de tratamiento (N=20). Solo los polimorfismos significativos para el análisis univariante se muestran y se incluyeron en el análisis multivariante ($p < 0,05$).

				Análisis univariante	
SNP	Gen	Modelo	Genotipo de riesgo (% Respondedores/ % No respondedores)	OR (95% CI)	p
rs361525	<i>TNF (-238)</i>	D	AG (16,7/100,0)	NA (0,00-NA)	0,012
rs1799724	<i>TNF (-857)</i>	D	CT/TT (70,6/0,0)	0,00 (0,00-NA)	0,036
rs1799964	<i>TNF (-1031)</i>	D	TC/CC (23,5/100,0)	NA (0,00-NA)	0,023
rs1061624	<i>TNFRSF1B</i>	D	AG/AA (70,6/0,0)	0,00 (0,00-NA)	0,036
rs6920220	<i>TNFAIP3</i>	A	AG/AA (38,9/100,0)	NA (0,00-NA)	0,008
rs240993	<i>TRAF3IP2</i>	D	CT/TT (33,3/100,0)	NA (0,00-NA)	0,045

Abreviaturas: SNP: polimorfismos de un solo nucleótido; Respondedores: pacientes que alcanzaron una mejoría del 75% con respecto al PASI basal (n=18). No respondedores: Pacientes que no lograron PASI75. OR: Odds ratio; IC: intervalo de confianza; A: Aditivo;

D: Dominante; NA: sin datos: En negrita: $p \leq 0,05$. *TNF*: “Tumor Necrosis Factor”; *TNFRSF1B*: “Tumor necrosis factor receptor superfamily member 1B”. *TNFAIP3*: “TNF Alpha Induced Protein 3”. *TRAF3IP2*: “TNF receptor associated factor 3 interacting protein 2”.

Este estudio analiza por primera vez la asociación de 13 SNPs asociados a TNF y fármacos anti-TNF en pacientes con APs (n=20), encontrando una asociación significativa entre los SNPs localizados en el gen *TNFAIP3* (rs6920220 y rs610604) y la mejora del EuroQol a los 3 meses de tratamiento con fármacos anti-TNF.

8.4 Discusión.

La proteína inducida por el factor de necrosis tumoral alfa (*TNFAIP3*) codifica la proteína A20. A20 es una proteína con dedos de zinc inducible por TNF que participa en la regulación negativa de las respuestas inmunitarias mediadas por NF- κ B a través de su acción dual de ubiquitinasa y desubiquitinasa. Esta proteína también puede funcionar como inhibidor de retroalimentación negativa de la señalización de TNF en algunas circunstancias [Vereecke et al., 2009; Catrysse et al., 2014]. Rs6920220 se encuentra en una región intergénica del cromosoma 6 q23.3. Como el gen más cercano en esta región es *TNFAIP3*, se ha considerado asociado a este gen [Shen et al., 2017]. Además, rs6920220 puede modular la expresión de *TNFAIP3* [Elsby et al. 2010]. Rs6920220 se considera un SNP de susceptibilidad para la psoriasis y la artritis reumatoide [Shen et al., 2017; Prieto-Pérez et al., 2015; Li et al., 2009]. Rs6920220 mostró una asociación

significativa con la mejora del EuroQol a los 3 y 6 meses de tratamiento con fármacos anti-TNF en pacientes con APs. Además, rs6920220 (*TNFAIP3*) mostró resultados significativos en el análisis de regresión logística univariante con todos los parámetros analizados (escala EVA a los 3 y 6 meses de tratamiento y PASI75 a los 6 meses de tratamiento). Por lo tanto, estos resultados sugieren que *TNFAIP3* influye en la respuesta a los fármacos anti-TNF en pacientes con APs. Además, la presencia del alelo C para el SNP rs610604 se asoció significativamente con la mejora de EuroQol a los 3 meses de tratamiento. Estos resultados también concuerdan con un estudio anterior que observó que rs610604 (*TNFAIP3*) está asociado con la respuesta de los pacientes con psoriasis a etanercept [Tejasvi et al., 2012].

Pocos estudios han buscado previamente biomarcadores farmacogenéticos que puedan predecir la respuesta a fármacos anti-TNF en APs. No se observó una asociación significativa entre la presencia del SNP rs767455 ubicado en el gen del receptor de necrosis tumoral 1 A (*TNFR1A*) y la respuesta a los fármacos anti-TNF en este estudio. Estos resultados concuerdan con una publicación anterior que no logró encontrar una asociación entre la respuesta a fármacos anti-TNF y el rs767455 en el gen del receptor de necrosis tumoral 1 A (*TNFR1A*) (n=55). Sin embargo, demostraron que la presencia del alelo A para el gen rs767455 (*TNFR1A*) estaba relacionada con una mala respuesta a infliximab a los 3 meses en pacientes con APs (n=27) [Morales-Lara et al., 2012]. Este resultado no se confirmó en nuestro estudio debido al reducido número de pacientes tratados con este fármaco (n=2). En ese mismo estudio también describieron una asociación de la presencia de CC para rs20575 en *TRAILR1* (“Tumor Necrosis Factor-related Apoptosis-inducing Ligand Receptor 1”)

con la respuesta a infliximab a los 6 meses [Morales-Lara et al., 2012]. Sin embargo, este SNP no fue evaluado en este estudio.

Otro estudio realizado en 57 pacientes caucásicos con APs no logró encontrar una asociación de tres SNPs ubicados en el promotor TNF (rs361525 (*TNF* (-238)), rs1800629 (*TNF* (-308)), rs80267959 (*TNF* (-489))) y la respuesta a fármacos anti-TNF [Murdaca et al. 2014]. Estos resultados están en concordancia con el presente estudio, donde no se ha encontrado asociación entre rs361525 (*TNF* (-238)), rs1800629 (*TNF* (-308)) y ninguno de los parámetros analizados. Además, estudios previos también han encontrado una asociación entre rs1800629 (*TNF* (-308)) y la respuesta a etanercept en pacientes con APs (n=10) [Seitz et al., 2007]. No obstante, el número limitado de pacientes de la muestra dificultó la realización de análisis de subconjuntos con los diferentes fármacos TNF analizados.

Además, otro estudio de farmacogenética encontró una asociación entre los alelos *FCGR2A-131H* y *FCGR2A-131R* y la respuesta a fármacos anti-TNF en una cohorte de pacientes con APs (n=103) [Ramírez et al., 2012]. Sin embargo, estos polimorfismos no fueron analizados en el presente estudio.

En un estudio de 126 pacientes con artritis psoriásica en el que se estudiaron polimorfismos del gen *IL-33* no se encontraron relaciones significativas en el genotipo o la distribución de alelos del polimorfismo de *IL33* estudiado y la eficacia del fármaco anti-TNF para los pacientes con APs [Iwaszko et al., 2021]. Este gen no fue estudiado en nuestro estudio.

La principal limitación de este estudio es el limitado tamaño de la muestra. Este reducido tamaño muestral impidió la realización de análisis de subconjuntos con los diferentes fármacos TNF analizados (adalimumab,

etanercept e infliximab). Como los pacientes estaban incluidos en el estudio desde el servicio de dermatología, los principales criterios utilizados para evaluar la respuesta al tratamiento fueron el PASI, EVA y EuroQol. Por tanto, también sería interesante complementar estos resultados con los obtenidos con una escala específica de APs como es la escala EULAR normalmente realizada por reumatólogos [Gladman 2015, 2016].

7.6 Conclusiones.

En conclusión, nuestros hallazgos sugieren que los polimorfismos localizados en el gen *TNFAIP3* (rs6920220 y rs610604) están asociados con una mejora en el EuroQol de los pacientes con APs. Se requieren más estudios con un mayor número de pacientes para confirmar la relevancia clínica de estos hallazgos.

9. Conclusiones generales.

1. Hemos descrito polimorfismos estadísticamente significativos para la respuesta a secukinumab en el análisis multivariante en los genes *HLA-C*06:02*, *IL-17F*, *IL-17RA*, *CNTN5* y *FCGR2A* llevando a una peor respuesta terapéutica. Así como en los genes *PDE4A*, *Tyk2*, *CFS3*, *TNFAIP3*, *HLA-C*06:02* y *SLC9A8*, llevando a una mejor respuesta al fármaco.
2. Hemos observado que el gen *NPFFR2* podría estar asociado con una peor respuesta a fármacos anti-TNF en un estudio de asociación del genoma completo.
3. Existen SNPs localizados en los genes *LMO4*, *NLRP3* y *LELP1* asociados a una reducción de la dosis de ustekinumab con éxito.
4. Hemos encontrado una asociación de polimorfismos en los genes *IL-28RA*, *SCD4*, *TLR10*, *TRAF3IP2* y *MICA-A9* con una reducción con éxito de la dosis de adalimumab.
5. Existen polimorfismos localizados en el gen *TNFAIP3* asociados con una mejora en el EuroQol de los pacientes con artritis psoriásica.
6. La farmacogenética es útil en la búsqueda de biomarcadores para predecir la respuesta a fármacos para la psoriasis moderada-grave y la artritis psoriásica.
7. La farmacogenética es útil en la búsqueda de biomarcadores para predecir en qué pacientes es adecuada una reducción de dosis del fármaco.

10 Bibliografía.

1. Agúndez JA, Abad-Santos F, Aldea A, et al. Toward a clinical practice guide in pharmacogenomics testing for functional polymorphisms of drug-metabolizing enzymes. Gene/drug pairs and barriers perceived in Spain. *Front. Genet.* 2012;3:273.
2. Alwan W, Nestle FO. Pathogenesis and treatment of psoriasis: exploiting pathophysiological pathways for precision medicine. *Clin Exp Rheumatol.* 2015;33:S2–6.
3. Anderson S, Bankier AT, Barriol AG. et al. Sequence and organization of the human mitochondrial genome. *Nature.* 1981;290:457–474.
4. Antoniou C, Dessinioti C, Stratigos A, et al. Etanercept in severe, recalcitrant psoriasis: clinical response, safety profile and predictors of response based on a single institution's experience. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009;23:979–982.
5. Anzengruber F, Drach M, Meier B, et al. Therapy response was not altered by HLA-C*06:02 status in psoriasis patients treated with secukinumab: A retrospective case series. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32:e274–e276.
6. Apel M, Uebe S, Bowes J, et al. Variants in RUNX3 Contribute to Susceptibility to Psoriatic Arthritis, Exhibiting Further Common Ground with Ankylosing Spondylitis. *Arthritis and Rheumatism.* 2013;65:1224–1231.
7. Atalay S, van den Reek JMPA, van Vugt LJ, et al. Tight controlled dose reduction of biologics in psoriasis patients with low disease activity: a randomized pragmatic non-inferiority trial. *BMC Dermatol.* 2017;17:6.

8. Aterido A, Julià A, Ferrándiz C, et al. Genome-Wide Pathway Analysis Identifies Genetic Pathways Associated with Psoriasis. *J Invest Dermatol* 2016;136:593-602.
9. Aterido A, Palau N, Domènech E, et al. Genetic association between CD96 locus and immunogenicity to anti-TNF therapy in Crohn's disease. *Pharmacogenomics J.* 2019;19:547-555.
10. Bai F, Li GG, Liu Q, et al. Short-Term Efficacy and Safety of IL-17, IL-12/23, and IL-23 Inhibitors Brodalumab, Secukinumab, Ixekizumab, Ustekinumab, Guselkumab, Tildrakizumab, and Risankizumab for the Treatment of Moderate to Severe Plaque Psoriasis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Immunol Res.* 2019: 2546161.
11. Baniandrés O, Rodríguez-Soria VJ, Romero-Jiménez RM, et al. Dose Modification in Biologic Therapy for Moderate to Severe Psoriasis: A Descriptive Analysis in a Clinical Practice Setting. *Actas Dermosifiliogr.* 2015;106:569–577.
12. Batalla A, Coto E, Gómez J, et al. IL-17RA gene variants and anti-TNF response among psoriasis patients. *Pharmacogenomics J.* 2018;18:76–80.
13. Batalla A, Coto E, González-Lara L, et al. Association between single nucleotide polymorphisms IL-17RA rs4819554 and IL-17E rs79877597 and Psoriasis in a Spanish cohort. *J Dermatol Sci.* 2015;80:111–115
14. Bergboer JGM, Zeeuwen PLJM, Schalkwijk J. Genetics of Psoriasis: Evidence for Epistatic Interaction between Skin Barrier Abnormalities and Immune Deviation. *J Invest Dermatol.* 2012;132:2320–2331.
15. Blauvelt A, Papp KA, Griffiths CME, et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared

- with adalimumab for the continuous treatment of patients with moderate to severe psoriasis: Results from the phase III, double-blinded, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 1 trial. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76:405–417.
16. Blauvelt A, Papp KA, Lebwohl MG, et al. Rapid onset of action in patients with moderate-to-severe psoriasis treated with brodalumab: A pooled analysis of data from two phase 3 randomized clinical trials (AMAGINE-2 and AMAGINE-3). *J Am Acad Dermatol.* 2017;77:372–374.
17. Blauvelt A, Reich K, Tsai TF, et al. Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate-to-severe plaque psoriasis up to 1 year: Results from the CLEAR study. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2017;76:60–69.
18. Boehncke WH, Schön MP. Psoriasis. *Lancet.* 2015; 386:983–994.
19. Böhm B, Burkhardt H, Uebe S, et al. Identification of Low-Frequency TRAF3IP2 Coding Variants in Psoriatic Arthritis Patients and Functional Characterization. *Arthritis Research & Therapy.* 2012;14:R84.
20. Bowes J, Budu-Aggrey A, Huffmeier U, et al. Dense Genotyping of Immune-Related Susceptibility Loci Reveals New Insights into the Genetics of Psoriatic Arthritis. *Nature Communications.* 2015;6:6046.
21. Burmester GR, Panaccione R, Gordon KB, et al. Adalimumab: long-term safety in 23,458 patients from global clinical trials in rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, psoriasis and Crohn's disease. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:517–524.
22. Cabaleiro T, Prieto-Pérez R, Navarro R, et al. Paradoxical psoriasiform

- reactions to anti-TNF α drugs are associated with genetic polymorphisms in patients with psoriasis. *Pharmacogenomics J.* 2016;16:336–340.
23. Capon F, Bijlmakers M-J, Wolf N et al. Identification of ZNF313/RNF114 as a novel psoriasis susceptibility gene. *Hum Mol Genet.* 2008;17:1938–1945.
24. Capon F, Munro M, Barker J, et al. Searching for the major histocompatibility complex psoriasis susceptibility gene. *J Invest Dermatol.* 2002;118:745–751.
25. Cargill M, Schrodi SJ, Chang M, 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.
26. Carlström M, Ekman A-K, Petersson S, Söderkvist P, Enerbäck C. Genetic support for the role of the NLRP3 inflammasome in psoriasis susceptibility. *Exp Dermatol.* 2012;21:932-937.
27. Carrascosa J-M, Garcia-Doval I, Pérez-Zafrilla B, et al. Use of off-label doses is frequent in biologic therapy for moderate to severe psoriasis: A cross-sectional study in clinical practice. *J Dermatol Treat.* 2015;26:502-506.
28. Casanova JM, Sanmartín V, Baradad M, et al. Tratamiento de la psoriasis en placas moderada y grave con infliximab. *Piel.* 2008;23:524.
29. Cascella R, Strafella C, Longo G, et al. Pharmacogenomics of Multifactorial Diseases: A Focus on Psoriatic Arthritis. *Pharmacogenomics* 2016;17:943–951.
30. Catrysse L, Vereecke L, Beyaert R, et al. A20 in inflammation and autoimmunity. *Trends Immunol.* 2014;35:22-31.

31. Chandra A, Ray A, Senapati S, et al. Genetic and epigenetic basis of psoriasis pathogenesis. *Mol Immunol*. 2015;64:313–323.
32. Chen H, Toh TKL, Szeverenyi I, et al. Association of skin barrier genes within the PSORS4 locus is enriched in Singaporean Chinese with early-onset psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2009;129:606–614.
33. Chen L, Tsai TF. HLA-Cw6 and psoriasis. *Br J Dermatol*. 2018;178:854–862.
34. Chen M, Wang Y, Yao X, et al. Hypermethylation of HLA-C may be an epigenetic marker in psoriasis. *J Dermatol Sci*. 2016;83:10–16.
35. Chen W, Xu H, Wang X, et al. The tumor necrosis factor receptor superfamily member 1B polymorphisms predict response to anti-TNF therapy in patients with autoimmune disease: A meta-analysis. *Int Immunopharmacol*. 2015;28:146–153.
36. Chen W, Xu H, Wang X, et al. The tumor necrosis factor receptor superfamily member 1B polymorphisms predict response to anti-TNF therapy in patients with autoimmune disease: A meta-analysis. *Int Immunopharmacol*. 2015;28:146–153.
37. Chiu H., Huang P.-Y., Jee S.-H., et al. HLA polymorphism among Chinese patients with chronic plaque psoriasis: Subgroup analysis. *Br J Dermatol*. 2012;166:288–297.
38. Chiu HY, Wang TS, Chan CC, et al. Human leucocyte 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;171:1181–1188.
39. Cholapranee A, Hazlewood GS, Kaplan GG, et al. Systematic review with meta-analysis: comparative efficacy of biologics for induction and maintenance of mucosal healing in Crohn's disease and

- ulcerative colitis controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;45:1291-1302.
- 40.Ciccacci C, Latini A, Perricone C, et al. TNFAIP3 Gene Polymorphisms in Three Common Autoimmune Diseases: Systemic Lupus Erythematosus, Rheumatoid Arthritis, and Primary Sjogren Syndrome-Association with Disease Susceptibility and Clinical Phenotypes in Italian Patients. *J Immunol Res.* 2019;27:6728694.
- 41.Ciocon, D. H., and A. B. Kimball.. “Psoriasis and Psoriatic Arthritis: Separate or One and the Same?” *The British Journal of Dermatology.* 2007;157:850–860.
- 42.Ciric B, El-Behi M, Cabrera R., et al. IL-23 Drives Pathogenic IL-17-Producing CD8+ T Cells. *J Immunol.* 2009;182:5296–5305.
- 43.Clop A, Bertoni A, Spain SL, et al. An in-depth characterization of the major psoriasis susceptibility locus identifies candidate susceptibility alleles within an HLA-C enhancer element. *PloS One.* 2013;8:e71690.
- 44.Coleman JRI, Euesden J, Patel H, et al. Quality control, imputation and analysis of genome-wide genotyping data from the Illumina HumanCoreExome microarray. *Brief Funct Genomics.* 2016;15:298–304.
- 45.Costanzo A; Bianchi L; Flori ML, et al. The SUPREME study group Secukinumab shows high efficacy irrespective of HLA-C*06:02 status in patients with moderate-to-severe plaque-type psoriasis: SUPREME study. *Br J Dermatol.* 2018;179:1072–1080.
- 46.Coto-Segura P, Batalla A, González-Fernández D, et al. CDKAL1 gene variants affect the anti-TNF response among Psoriasis patients. *Int Immunopharmacol.* 2015;29:947–949.
- 47.Damena D, Denis A, Golassa L, et al. Genome-wide association studies

- of severe *P. falciparum* malaria susceptibility: progress, pitfalls and prospects. *BMC Med Genomics*. 2019;12:120.
- 48.Dand N, Duckworth M, Baudry D, et al. HLA-C*06:02 genotipo is a predictive biomarker of biologic treatment response in psoriasis. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143:2120–2130, .
- 49.Daudén E, Blasco AJ, Bonanad C, et al. Position statement for the management of comorbidities in psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. *JEADV* 2018;32:2058–2073.
- 50.Daudén E, Herrera E, Puig L, et al. Validation of a new tool to assess health-related quality of life in psoriasis: the PSO-LIFE questionnaire. *Health Qual Life Outcomes*. 2012;10:56.
- 51.Daudén E, Puig L, Ferrándiz C, et al. The Spanish Psoriasis Group of the Spanish Academy of Dermatology and Venereology Consensus document on the evaluation and treatment of moderate-to-severe psoriasis: Psoriasis Group of the Spanish Academy of Dermatology and Venereology. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30:1–18.
- 52.Daudén E. Farmacogenética, I. Concepto, historia, objetivos y áreas de estudio. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. 2006;97:623–629.
- 53.Daudén, E. Farmacogenética II. Métodos moleculares de estudio, bioinformática y aspectos éticos. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. 2007;98:3–13.
- 54.Day TG, Ramanan AV, Hinks A, et al. Autoinflammatory genes and susceptibility to psoriatic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008;58:2142-2146.
- 55.De Rose V, Arduino C, Cappello N, et al. Fcγ receptor IIA genotipo and susceptibility to *P. aeruginosa* infection in patients with cystic fibrosis. *Eur J Hum Genet*. 2005;13:96-101.

56. Delaneau O, Howie B, Cox AJ, et al. Haplotype Estimation Using Sequencing Reads. *Am J Hum Genet.* 2013;93:687–696.
57. Diotallevi F, Di Vincenzo M, Martina E, et al. Mesenchymal Stem Cells and Psoriasis: Systematic Review. *Int J Mol Sci.* 2022;23:15080.
58. Dudbridge F, Gusnanto A. Estimation of significance thresholds for genomewide association scans. *Genet Epidemiol.* 2008;32:227–234.
59. Eberle FC, Brück J, Holstein J, et al. Recent advances in understanding psoriasis. *F1000Research.* 2016;5:770.
60. Egeberg A. Psoriasis and comorbidities. *Epidemiological studies. Dan Med J.* 2016;63:B5201.
61. Eichelbaum M, Spannbrucker N, Steincke B, et al. Defective N-oxidation of sparteine in man: a new pharmacogenetic defect. *Eur J Clin Pharmacol.* 1979;16:183–187
62. Elfenbein A, Simons M. Syndecan-4 signaling at a glance. *J Cell Sci.* 2013;126:3799-3804.
63. Ellinghaus E, Ellinghaus D, Stuart PE, et al. Genome-wide association study identifies a psoriasis susceptibility locus at TRAF3IP2. *Nat Genet.* 2010;42:991-995.
64. Elsby LM, Orozco G, Denton J, et al. Functional evaluation of TNFAIP3 (A20) in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2010;28:708-714.
65. Esposito M, Gisondi P, Conti A, et al. Dose adjustment of biologic therapies for psoriasis in dermatological practice: a retrospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31:863–869.
66. Fania L, Morelli M, Scarponi C, et al. Paradoxical psoriasis induced by TNF- α blockade shows immunological features typical of the early phase of psoriasis development. *J Pathol Clin Res.* 2020;6:55-68.
67. Farahnik B, Beroukhim K, Zhu TH, et al. Ixekizumab for the Treatment

- of Psoriasis: A Review of Phase III Trials. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2016;6:25-37.
68. Ferreira MA, Hottenga JJ, Warrington NM, et al. Sequence variants in three loci influence monocyte counts and erythrocyte volume. *Am J Hum Genet*. 2009;85:745-749.
69. Frampton JE. Tildrakizumab: A Review in Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. *Am J Clin Dermatol*. 2019;20:295–306.
70. Gallo E, Cabaleiro T, Román M, et al. The relationship between tumour necrosis factor (TNF)- α promoter and IL12B / IL-23R genes polymorphisms and the efficacy of anti-TNF- α therapy in psoriasis: a case-control study. *Br J Dermatol*. 2013;169:819–829.
71. Galluzzo M, Boca AN, Botti E, et al. IL12B (p40) Gene Polymorphisms Contribute to Ustekinumab Response Prediction in Psoriasis. *Dermatology*. 2015;232:230–236.
72. Galluzzo M, D’Adamio S, Silvaggio D, et al. In which patients the best efficacy of secukinumab. Update of a real-life analysis after 136 weeks of treatment with secukinumab in moderate-to-severe plaque psoriasis. *Exp Opin Biol Ther*. 2020;20:173–182.
73. Giardina E, Hüffmeier U, Ravindran J, 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.
74. Gladman DD. Clinical Features and Diagnostic Considerations in Psoriatic Arthritis. *Rheumatic Disease Clinics of North America*. 2015;41:569–579.
75. Gniadecki R, Bang B, Bryld LE, et al. Comparison of long-term drug survival and safety of biologic agents in patients with psoriasis

- vulgaris. *Br J Dermatol.* 2015;172:244-252.
- 76.Gong J, Yang H, Qi D, et al. The association of serum vascular endothelial growth factor levels and psoriasis vulgaris: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2020;99:e21565.
- 77.González-Lara L, Batalla A, Coto E, et al. The TNFRSF1B rs1061622 polymorphism (p.M196R) is associated with biological drug outcome in Psoriasis patients. *Arch Dermatol Res.* 2015;307:405–412.
- 78.Griffiths CEM, Armstrong AW, Gudjonsson JE, et al. Psoriasis. *Lancet.* 2021;397:1301-1315.
- 79.Gu C, Yang J. Risankizumab for the treatment of psoriasis. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2019;12:851–857.
- 80.Gyldenløve M, Alinaghi F, Zachariae C, et al. Combination Therapy with Apremilast and Biologics for Psoriasis: A Systematic Review. *Am J Clin Dermatol.* 2022;23:605-613.
- 81.Han SW, Kim GW, Seo JS, et al. VEGF gene polymorphisms and susceptibility to rheumatoid arthritis. *Rheumatol Oxf Engl.* 2004;43:1173-1177.
- 82.Hansel K, Bianchi L, Lanza F, et al. Adalimumab Dose Tapering in Psoriasis: Predictive Factors for Maintenance of Complete Clearance. *Acta Derm Venereol.* 2017;97:346-350.
- 83.Haugh IM, Preston AK, Kivelevitch DN, et al. Risankizumab: an anti-IL-23 antibody for the treatment of psoriasis. *Drug Des Devel Ther.* 2018;12:3879–3883.
- 84.Healy PJ, Helliwell PS. Measuring clinical enthesitis in psoriatic arthritis: assessment of existing measures and development of an instrument specific to psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum.*

- 2008;59:686-91
- 85.Hockwald RS, Arnold MJ, Clayman CB, et al. Toxicity of primaquine in Negroes. *JAMA*. 1952;149:1568–1570.
- 86.Hopkins AL, Groom CR. The druggable genome. *Nat Rev Drug Discov*. 2002;1:727–730.
- 87.Howie BN, Donnelly P, Marchini J. A Flexible and Accurate Genotipo Imputation Method for the Next Generation of Genome-Wide Association Studies. *PLOS Genet*. 2009;5:e1000529.
- 88.Hu P, Wang M, Gao H, et al. The Role of Helper T Cells in Psoriasis. *Front Immunol*. 2021;12:788940.
- 89.Hüffmeier U, Uebe S, Ekici AB, et al. Common Variants at TRAF3IP2 Are Associated with Susceptibility to Psoriatic Arthritis and Psoriasis. *Nature Genetics*. 2010;42:996–999.
- 90.Hwang ST, Nijsten T, Elder JT. Recent Highlights in Psoriasis Research. *J Investig Dermatol*. 2017;137:550–556.
- 91.Inaba T., Otton S., Kalow W. Deficient metabolism of debrisoquine and sparteine. *Clin Pharmacol Ther*. 1980;27:547–549.
- 92.Iwaszko M, Wielińska J, Świerkot J, et al. IL-33 Gene Polymorphisms as Potential Biomarkers of Disease Susceptibility and Response to TNF Inhibitors in Rheumatoid Arthritis, Ankylosing Spondylitis, and Psoriatic Arthritis Patients. *Front Immunol*. 2021;12:631603.
- 93.Jani M, Barton A, Ho P. Pharmacogenetics of treatment response in psoriatic arthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2015;17:44.
- 94.Jansen PR, Watanabe K, Stringer S, et al. Genome-wide analysis of insomnia in 1,331,010 individuals identifies new risk loci and functional pathways. *Nat Genet*. 2019;51:394-403.
- 95.Jiang S, Hinchliffe TE, Wu T. Biomarkers of An Autoimmune Skin

- Disease--Psoriasis. Genomics Proteomics Bioinformatics. 2015;13:224–233.
96. Julià A, Ferrándiz C, Dauden E, et al. Association of the PDE3A-SLCO1C1 locus with the response to anti-TNF agents in psoriasis. *Pharmacogenomics J.* 2015;15:322–325.
97. Julià A, Marsal S. Pharmacogenomics of anti-TNF response in psoriasis, where are we? *Pharmacogenomics.* 2016;17:323–326.
98. Julià A, Pinto JA, Gratacós J, et al. A Deletion at ADAMTS9-MAGI1 Locus Is Associated with Psoriatic Arthritis Risk. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2015;74:1875–1881.
99. Julià M, Guilabert A, Lozano F, et al. The Role of Fcγ Receptor Polymorphisms in the Response to Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy in Psoriasis: A Pharmacogenetic Study. *JAMA Dermatol.* 2013;149:1033.
100. Kane D, Oliver F. Tumor Necrosis Factor-Alpha in Psoriasis and Psoriatic Arthritis: A Clinical, Genetic, and Histopathologic Perspective. *Current Rheumatology Reports.* 2004;6:292–298.
101. Kawaguchi M, Takahashi D, Hizawa N, et al. IL17F sequence variant (His161Arg) is associated with protection against asthma and antagonizes wild-type IL17F activity. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117:795–801.
102. Kolli SS, Gabros SD, Pona A, et al. Tildrakizumab: A Review of Phase II and III Clinical Trials. *Ann Pharmacother.* 2019;53:413–418.
103. Krintel SB, Palermo G, Johansen JS, et al. Investigation of single nucleotide polymorphisms and biological pathways associated with response to TNF α inhibitors in patients with rheumatoid arthritis. *Pharmacogenet Genomics.* 2012;22:577–89.

104. Kristensen LE, Gülfe A, Saxne T, et al. Efficacy and tolerability of anti-tumour necrosis factor therapy in psoriatic arthritis patients: results from the South Swedish Arthritis Treatment Group register. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:364-369.
105. Krueger JG, McInnes IB, Blauvelt A. Tyrosine kinase 2 and Janus kinase–signal transducer and activator of transcription signaling and inhibition in plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2022;86:148-157.
106. Landers ES, Linton LM, Birren B et al. International Human Genome Sequencing Consortium. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature.* 2001;409:860-921.
107. Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, et al. Secukinumab in plaque psoriasis--results of two phase 3 trials. *N Engl J Med.* 2014;371:326-338.
108. Lebwohl M, Strober B, Menter A, et al. Phase 3 Studies Comparing Brodalumab with Ustekinumab in Psoriasis. *N Engl J Med.* 2015;373:1318–1328.
109. Lee YC, Chung JH, Kim SK, et al. Association between interleukin 17/interleukin 17 receptor gene polymorphisms and papillary thyroid cancer in Korean population. *Cytokine* 2014;71:283–288
110. Lee YH, Bae SC. Association between TYK2 polymorphisms and susceptibility to autoimmune rheumatic diseases: a meta-analysis. *Lupus.* 2016;25:1307-1314.
111. Lee YH, Song GG. Vascular endothelial growth factor gene polymorphisms and psoriasis susceptibility: a meta-analysis. *Genet Mol Res.* 2015;14:14396-14405.
112. Lew BL, Cho HR, Haw S, et al. Association between IL-17A/IL-17RA gene polymorphisms and susceptibility to alopecia areata in the

- Korean Population. *Ann Dermatol.* 2012;24:61–65
113. Li K, Huang CC, Randazzo B, et al. HLA-C*06:02 Allele and Response to IL-12/23 Inhibition: Results from the Ustekinumab Phase 3 Psoriasis Program. *J Investig Dermatol.* 2016;136:2364–2371.
 114. Li Q, Chandran V, Tsoi L, et al. Quantifying Differences in Heritability among Psoriatic Arthritis (PsA), Cutaneous Psoriasis (PsC) and Psoriasis vulgaris (PsV). *Sci Rep.* 2020;10:4925.
 115. Li Y, Begovich AB. Unraveling the genetics of complex diseases: susceptibility genes for rheumatoid arthritis and psoriasis. *Semin Immunol.* 2009;21:318–327.
 116. Li Y, Cheng H, Zuo X, et al. Association analyses identifying two common susceptibility loci shared by psoriasis and systemic lupus erythematosus in the Chinese Han population. *J Med Genet.* 2013;50:812-818.
 117. Linares-Pineda TM, Cañadas-Garre M, Sánchez-Pozo A, et al. Gene polymorphisms as predictors of response to biological therapies in psoriasis patients. *Pharmacol Res.* 2016;113:71–80.
 118. Liu L, Kikly K, Lu J, et al. Generation and characterization of ixekizumab, a humanized monoclonal antibody that neutralizes interleukin-17A. *J Inflamm Res.* 2016;9:39–50.
 119. Liu Y, Helms C, Liao W, et al. A Genome-Wide Association Study of Psoriasis and Psoriatic Arthritis Identifies New Disease Loci. *PLoS Genet.* 2008;4:e1000041.
 120. Liu ZG.. Molecular Mechanism of TNF Signaling and Beyond. *Cell Research.* 2005;15:24–27.
 121. Loft ND, Skov L, Iversen L, et al. Associations between functional polymorphisms and response to biological treatment in

- Danish patients with psoriasis. *Pharmacogenomics J.* 2017;18:494–500.
122. Lønnberg A, Skov L, Skytthe A, et al. Heritability of psoriasis in a large twin sample. *Br J Dermatol.* 2013;169:412–416.
 123. Lork M, Verhelst K, Beyaert R. CYLD, A20 and OTULIN deubiquitinases in NF- κ B signaling and cell death: so similar, yet so different. *Cell Death Differ.* 2017;24:1172-1183.
 124. Lowes MA, Suárez-Fariñas M, Krueger JG. Immunology of Psoriasis. *Annu Rev Immunol.* 2014;32:227–255.
 125. Mahgoub A, Dring L, Idle J, et al. Polymorphic hydroxylation of Debrisoquine in man. *Lancet.* 1977;310:584–586.
 126. Mak RKH, Hundhausen C, Nestle FO. Progress in understanding the immunopathogenesis of psoriasis. *Actas Dermosifiliogr.* 2009;100:2-13.
 127. Manresa MJ, Guilabert A, Lozano F, et al. The Role of Fc γ Receptor Polymorphisms in the Response to Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy in Psoriasis. *JAMA Dermatol.* 2013;149:1033–1039.
 128. Marees AT, de Kluiver H, Stringer S, et al. A tutorial on conducting genome-wide association studies: Quality control and statistical analysis. *Int J Methods Psychiatr Res.* 2018;27:e1608.
 129. Markham A. Ixekizumab: First Global Approval. *Drugs.* 2016;76:901-905.
 130. Masouri S, Stefanaki I, Ntritsos G, et al. A Pharmacogenetic Study of Psoriasis Risk Variants in a Greek Population and Prediction of Responses to Anti-TNF- α and Anti-IL-12/23 Agents. *Mol Diagn Ther.* 2016;20:221–225.
 131. Mattozzi C, Salvi M, D'Epiro S, et al. Importance of regulatory T

- cells in the pathogenesis of psoriasis: review of the literature. *Dermatology*. 2013;227:134-145.
132. McKenzie SE, Keller MA, Cassel DL, et al. Characterization of the 5'-flanking transcriptional regulatory region of the human Fc gamma receptor gene, Fc gamma RIIA. *Mol Immunol*. 1992;29:1165-1174.
133. Mease PJ, Armstrong AW. Managing patients with psoriatic disease: the diagnosis and pharmacologic treatment of psoriatic arthritis in patients with psoriasis. *Drugs*. 2014;74:423-41.
134. Mease PJ. Psoriatic arthritis: update on pathophysiology, assessment and management. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:i77-84.
135. Menter A, Tyring SK, Gordon K, et al. Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: a randomized, controlled phase III trial. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58:106–115.
136. Meyer UA. Pharmacogenetics and adverse drug reactions. *Lancet*. 2000;356:1667-1671.
137. Milakovic M, Gooderham MJ. Phosphodiesterase-4 Inhibition in Psoriasis. *Psoriasis (Auckl)*. 2021;11:21-29.
138. Morales-Lara MJ, Cañete JD, Torres-Moreno D, et al. Effects of polymorphisms in TRAILR1 and TNFR1A on the response to anti-TNF therapies in patients with rheumatoid and psoriatic arthritis. *Joint Bone Spine*. 2012;79:591-596.
139. Moser KL, Neas BR, Salmon JE, et al. Genome scan of human systemic lupus erythematosus: evidence for linkage on chromosome 1q in African-American pedigrees. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998;95:14869-14874.
140. Motulsky AG. Drug reactions, enzymes, and biochemical genetics. *JAMA*. 1957;165:835–837.

141. Murdaca G, Gulli R, Spanò F, et al. TNF- α gene polymorphisms: association with disease susceptibility and response to anti-TNF- α treatment in psoriatic arthritis. *J Invest Dermatol.* 2014;134:2503-2509.
142. Murdaca G, Negrini S, Magnani O, et al. Impact of pharmacogenomics upon the therapeutic response to etanercept in psoriasis and psoriatic arthritis. *Expert Opin Drug Saf.* 2017;16:1173-1179.
143. Muromoto R, Hirao T, Tawa K, Hirashima K, Kon S, Kitai Y, Matsuda T. IL-17A plays a central role in the expression of psoriasis signature genes through the induction of I κ B- ζ in keratinocytes. *Int Immunol.* 2016;28:443-452.
144. Muromoto R, Shimoda K, Oritani K, et al. Therapeutic Advantage of Tyk2 Inhibition for Treating Autoimmune and Chronic Inflammatory Diseases. *Biol Pharm Bull.* 2021;44:1585-1592.
145. Nair RP, Ding J, Duffin KC, et al. Psoriasis Bench to Bedside. *Arch Dermatol.* 2009;145:462–464.
146. Nakamura M, Lee K, Jeon C, et al. Guselkumab for the Treatment of Psoriasis: A Review of Phase III Trials. *Dermatol Ther.* 2017;7:281-292.
147. Nassim D, Alajmi A, Jfri A, et al. Apremilast in dermatology: A review of literature. *Dermatol Ther.* 2020;33:e14261.
148. Navarro R, Daudén E. Reacciones psoriasiformes paradójicas durante el tratamiento con terapia anti-factor de necrosis tumoral. Manejo clínico. *Actas Dermo-Sifiliográficas.* 2014;105:752–761.
149. Nestle FO, Di Meglio P, Qin JZ, et al. Skin immune sentinels in health and disease. *Nat Rev Immunol.* 2009; 9:679-691.

150. Nishikawa R, Nagai H, Bito T, et al. Genetic prediction of the effectiveness of biologics for psoriasis treatment. *J Dermatol.* 2016;43:1273–1277.
151. Nkhoma ET, Poole C, Vannappagari V, et al. The global prevalence of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: a systematic review and meta-analysis. *Blood Cell Mol Dis.* 2009;42:267–278.
152. Nussbaum L, Chen YL, Ogg GS. Role of regulatory T cells in psoriasis pathogenesis and treatment. *Br J Dermatol.* 2021;184:14-24.
153. Ochs HD, Smith CIE, Puck J.M., et al. Severe combined immunodeficiency due to TYK2 deficiency. *NEJM.* 2016;374, 1530-1540.
154. O’Rielly DD, Rahman P. Pharmacogenetics of psoriasis. *Pharmacogenomics.* 2011;12:87–101.
155. Ogawa K, Okada Y. The current landscape of psoriasis genetics in 2020. *J Dermatol Sci.* 2020;99:2–8.
156. Olivieri I, D’Angelo S, Palazzi C, et al. Advances in the management of psoriatic arthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2014;10:531-542.
157. O’Rielly DD, Rahman P. Genetic, epigenetic and pharmacogenetic aspects of psoriasis and psoriatic arthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2015;41:623-42.
158. Oudot T, Lesueur F, Guedj M, et al. An association study of 22 candidate genes in psoriasis families reveals shared genetic factors with other autoimmune and skin disorders. *J Invest Dermatol.* 2009;129:2637-2645.

159. Ovejero-Benito MC, Muñoz-Aceituno E, Reolid A, et al. Pharmacogenetics and pharmacogenomics in moderate-to-severe psoriasis. *Am J Clin Dermatol*. 2018;19:209–222.
160. Ovejero-Benito MC, Muñoz-Aceituno E, Reolid A, et al. Polymorphisms associated with anti-TNF drugs response in patients with psoriasis and psoriatic arthritis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33:e175-e177.
161. Ovejero-Benito MC, Muñoz-Aceituno E, Sabador D, et al. Genome-wide association analysis of psoriasis patients treated with anti-TNF drugs. *Exp. Dermatol*. 2020;29:1225–1232.
162. Ovejero-Benito MC, Muñoz-Aceituno E, Sabador D, et al. Polymorphisms associated with optimization of biological therapy through drug dose reduction in moderate-to-severe psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34:e271-e275.
163. Ovejero-Benito MC, Prieto-Pérez R, Llamas-Velasco M, et al. Polymorphisms associated with etanercept response in moderate-to-severe plaque psoriasis. *Pharmacogenomics*. 2017;18:631-638.
164. Ovejero-Benito MC, Prieto-Pérez R, Llamas-Velasco M, et al. Polymorphisms associated with adalimumab and infliximab response in moderate-to-severe plaque psoriasis. *Pharmacogenomics*. 2018;19:7-16.
165. Papini M, Cusano F, Romanelli M, et al. Secukinumab shows high efficacy irrespective of HLA-Cw6 status in patients with moderate-to-severe plaque-type psoriasis: Results from extension phase of the SUPREME study. *Br J Dermatol*. 2019;181:413–414.
166. Papp KA, Blauvelt A, Bukhalo M, et al. Risankizumab versus Ustekinumab for Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. *N Engl J Med*.

- 2017;376:1551–1560.
167. Papp KA, Langley RG, Lebwohl M, et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol monotherapy every 4 weeks in moderate-to-severe plaque psoriasis: Results of a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58:929-938.
 168. Papp KA, Langley RG, Lebwohl M, 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.
 169. Papp KA, Tying S, Lahfa M, et al. A global phase III randomized controlled trial of etanercept in psoriasis: safety, efficacy, and effect of dose reduction. *Br J Dermatol* 2005;152:1304–13012.
 170. Parisi R, Symmons DP, Griffiths CE, et al. Global Epidemiology of Psoriasis: A Systematic Review of Incidence and Prevalence. *J Investig Dermatol*. 2013;133:377–385.
 171. Park SC, Jeon YT. Genetic Studies of Inflammatory Bowel Disease-Focusing on Asian Patients. *Cells*. 2019;8:404.
 172. Potter C, Cordell HJ, Barton A, et al. Association between anti-tumour necrosis factor treatment response and genetic variants within the TLR and NF{ κ }B signalling pathways. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1315-1320.
 173. Prieto-Pérez R, Cabaleiro T, Daudén E, et al. Gene polymorphisms that can predict response to anti-TNF therapy in patients with psoriasis and related autoimmune diseases. *Pharmacogenomics J*. 2013;13:297–305.

174. Prieto-Pérez R, Cabaleiro T, Daudén E, et al. Genetics of Psoriasis and Pharmacogenetics of Biological Drugs. *Autoimmune Dis.* 2013;2013:1–13.
175. Prieto-Pérez R, Cabaleiro T, Daudén E, et al. Pharmacogenetics of topical and systemic treatment of psoriasis. *Pharmacogenomics.* 2013;14:1623–1634.
176. Prieto-Pérez R, Llamas-Velasco M, Cabaleiro T, et al. Pharmacogenetics of ustekinumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *Pharmacogenomics.* 2017;18:157-164.
177. Prieto-Pérez R, Solano-López G, Cabaleiro T, et al. New immune system genetic polymorphisms associated with moderate-to-severe plaque psoriasis: a case-control study. *Br J Dermatol.* 2015;172:1432–1435.
178. Prieto-Pérez R, Solano-López G, Cabaleiro T, et al. New polymorphisms associated with response to anti-TNF drugs in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *Pharmacogenomics J.* 2018;18:70–95.
179. Prieto-Pérez R, Solano-López G, Cabaleiro T, et al. The polymorphism rs763780 in the IL17F gene is associated with response to biological drugs in patients with psoriasis. *Pharmacogenomics.* 2015;16:1723-1731.
180. Puig PL, Carrascosa JM, Daudén E, et al; Spanish evidence-based guidelines on the treatment of moderate-to-severe psoriasis with biologic agents. *Actas Dermosifiliogr.* 2009;100:386-413.
181. Purcell S, Neale B, Todd-Brown K, et al. PLINK: a tool set for whole-genome association and population-based linkage analyses. *Am J Hum Genet.* 2007;81:559-575.

182. Rabin R, de Charro F. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. *Ann Med.* 2001;33:337-343.
183. Rahman P, Roslin NM, Pellett FJ, et al. High resolution mapping in the major histocompatibility complex region identifies multiple independent novel loci for psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:690-694.
184. Rahman P, Siannis F, Butt C, et al. TNF α Polymorphisms and Risk of Psoriatic Arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2006;65:919–923.
185. Ramírez J, Fernández-Sueiro JL, López-Mejías R, et al. FCGR2A/CD32A and FCGR3A/CD16A variants and EULAR response to tumor necrosis factor- α blockers in psoriatic arthritis: a longitudinal study with 6 months of followup. *J Rheumatol.* 2012;39:1035-1041.
186. Raposo I, Carvalho C, Bettencourt A, et al. Psoriasis pharmacogenetics: HLA-Cw*0602 as a marker of therapeutic response to ustekinumab. *Eur J Dermatol.* 2017;27:528–530.
187. Reed E, Nunez S, Kulp D, et al. A guide to genome-wide association analysis and post-analytic interrogation. *Stat Med.* 2015;34:3769–3792.
188. Reek JVD, Coenen M, Arias MVDL, et al. Polymorphisms in CD84, IL12B and TNFAIP3 are associated with response to biologics in patients with psoriasis. *Br J Dermatol.* 2017;176:1288–1296.
189. Reich K, Armstrong AW, Foley P, et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the treatment of patients with moderate to severe psoriasis with randomized withdrawal and retreatment: Results from the phase III, double-blind, placebo- and active

- comparator-controlled VOYAGE 2 trial. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76:418–431.
190. Reich K, Bachelez H, Barker J, et al. Golimumab, a human anti-tumour necrosis factor-alpha monoclonal antibody, in moderate-to-severe psoriasis: a double-blind randomised placebo-controlled phase III trial. *Lancet*. 2008;372:1371-1379.
191. Reich K, Nestle FO, Papp K, et al. Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial. *The Lancet*. 2005;366:1367–1374.
192. Reich K, Papp KA, Blauvelt A, et al. Tildrakizumab versus placebo or etanercept for chronic plaque psoriasis (reSURFACE 1 and reSURFACE 2): results from two randomised controlled, phase 3 trials. *Lancet*. 2017;390:276–288.
193. Roden DM, Wilke RA, Kroemer HK, et al. Pharmacogenomics: The genetics of variable drug responses. *Circulation*. 2011;123:1661–1670.
194. Romero-Jimenez RM, Escudero-Vilaplana V, Baniandres-Rodriguez O, et al. Association between clinical factors and dose modification strategies in the treatment with ustekinumab for moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Dermatol Treat*. 2018;29:792-796.
195. Rosen CF, Mussani F, Chandran V, et al. Patients with psoriatic arthritis have worse quality of life than those with psoriasis alone. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51:571-576.
196. Roses AD. Pharmacogenetics. *Hum Mol Genet*. 2001;10:2261-2267.
197. Ryan C, Kelleher J, Fagan MF, et al. Genetic markers of

- treatment response to tumor necrosis factor- α inhibitors in the treatment of psoriasis. *Clin Exp Dermatol*. 2014;39:519–524.
198. Saad AA, Ashcroft DM, Watson KD, et al. Efficacy and safety of anti-TNF therapies in psoriatic arthritis: an observational study from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56:672-673.
199. Sabry D, Aboraia N, Samir M. A potential association between psoriasis to rs4819554 of IL-17RA gene polymorphism in psoriasis Egyptian patients. *Arch Dermatol Res*. 2020;312:273-281.
200. Sachidanandam R, Weissman D, Schmidt S. et al. The International SNP Map Working Group. A map of human genome sequence variation containing 1.42 million single nucleotide polymorphisms. *Nature*. 2001;409:928–933.
201. Sakamoto KM, Golde DW, Gasson JC. The biology and clinical applications of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *J Pediatr*. 1991;118:S17-20.
202. Saurat JH, Stingl G, Dubertret L, et al. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). *Br J Dermatol*. 2008;158:558–566.
203. Sbidian E, Chaimani A, Afach S, et al. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: A network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;1, CD011535.
204. Schleicher SM. Psoriasis: Pathogenesis, Assessment, and Therapeutic Update. *Clin Podiatr Med Surg* 2016;33:355–366.

205. Scott RA, Peters DM. Single nucleotide polymorphisms as genetic markers for disease susceptibility and drug response. *Trends in Genetics*. 2003;19(11):663-670.
206. Seitz M, Wirthmuller U, Moller B, et al. The -308 tumour necrosis factor- gene polymorphism predicts therapeutic response to TNF -blockers in rheumatoid arthritis and spondyloarthritis patients. *Rheumatology*. 2007;46:93–96.
207. Shen N, Ruan Y, Lu Y, et al. Three single nucleotide polymorphisms of TNFAIP3 gene increase the risk of rheumatoid arthritis. *Oncotarget*. 2017;8:20784-20793.
208. Slatkin, M. Linkage disequilibrium -- understanding the evolutionary past and mapping the medical future. *Nat Rev Genet*. 2008;9:477–485.
209. Sole X, Guino E, Valls J, et al. SNPStats: a web tool for the analysis of association studies. *Bioinformatics*. 2006;22:1928-1929.
210. Song GG, Seo YH, Kim J-H, et al. Association between TNF- α (-308 A/G, -238 A/G, -857 C/T) polymorphisms and responsiveness to TNF- α blockers in spondyloarthropathy, psoriasis and Crohn's disease: a meta-analysis. *Pharmacogenomics*. 2015;16:1427–1437.
211. Starnes T, Robertson MJ, Sledge G, et al. Cutting edge: IL17F, a novel cytokine selectively expressed in activated T cells and monocytes, regulates angiogenesis and endothelial cell cytokine production. *J Immunol*. 2001;167:4137–4140
212. Stein Gold L, Papp K, Pariser D, et al. Efficacy and safety of apremilast in patients with mild-to-moderate plaque psoriasis: Results of a phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol*. 2022;86:77-85.

213. Stelzer G, Rosen N, Plaschkes I, et al. The GeneCards Suite: From Gene Data Mining to Disease Genome Sequence Analyses. *Curr Protoc Bioinforma*. 2016;54:1.30.1-1.30.33.
214. Strange A, Capon F, Spencer CCA, et al. A genome-wide association study identifies new psoriasis susceptibility loci and an interaction between HLA-C and ERAP1. *Nat Genet*. 2010;42:985-990.
215. Stuart PE, Nair RP, Ellinghaus E, et al. Genome-wide association analysis identifies three psoriasis susceptibility loci. *Nat Genet*. 2010;42:1000-1004.
216. Stuart PE, Nair RP, Tsoi LC, et al. Genome-wide Association Analysis of Psoriatic Arthritis and Cutaneous Psoriasis Reveals Differences in Their Genetic Architecture. *Am J Hum Genet*. 2015;97:816-836.
217. Su F, Xia Y, Huang M, et al. Expression of NLPR3 in Psoriasis Is Associated with Enhancement of Interleukin-1 β and Caspase-1. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res*. 2018;24:7909-7913.
218. Sutherland A, Power RJ, Rahman P, et al. Pharmacogenetics and pharmacogenomics in psoriasis treatment: current challenges and future prospects. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2016;12:923–935.
219. Tabarés B, Frías J. Farmacogenética: hacia una terapia personalizada más segura y eficiente. *Genoma y Medicina*. 2004;55-80.
220. Talamonti M, Botti E, Galluzzo M, et al. Pharmacogenetics of psoriasis: HLA-C*06:02 but not LCE3B/3C deletion nor TNFAIP3 polymorphism predisposes to clinical response to interleukin 12/23 blocker ustekinumab. *Br J Dermatol*. 2013;169:458–463.
221. Talamonti M, D’Adamio S, Bianchi L, et al. The Role of

- Pharmacogenetics in Chronic Plaque Psoriasis: Update of the Literature. *Mol Diagn Ther.* 2017;21:467–480.
222. Talamonti M, Galluzzo M, Chimenti S, et al. HLA-C*06 and response to ustekinumab in Caucasian patients with psoriasis: Outcome and long-term follow-up. *J Am Acad Dermatol.* 2016;74:374–375.
223. Talamonti M, Galluzzo M, Reek JVD, et al. Role of the HLA-C*06 allele in clinical response to ustekinumab: Evidence from real life in a large cohort of European patients. *Br J Dermatol.* 2017;177:489–496.
224. Talmont F, Moulédous L, Piedra-Garcia L, et al. Pharmacological characterization of the mouse NPFF2 receptor. *Peptides.* 2010;31:215–220.
225. Tamura K, Shimizu C, Hojo T, et al. FcγR2A and 3A polymorphisms predict clinical outcome of trastuzumab in both neoadjuvant and metastatic settings in patients with HER2-positive breast cancer. *Ann Oncol.* 2011;22:1302-1307.
226. Tejasvi T, Stuart PE, Chandran V, et al. TNFAIP3 Gene Polymorphisms Are Associated with Response to TNF Blockade in Psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2012;132:593–600.
227. Thomas D, Gazouli M, Karantanos T, et al. Association of rs1568885, rs1813443 and rs4411591 polymorphisms with anti-TNF medication response in Greek patients with Crohn's disease. *World J Gastroenterol.* 2014;20:3609-3614.
228. Todd JA, Walker NM, Cooper JD, et al. Robust associations of four new chromosome regions from genome-wide analyses of type 1 diabetes. *Nat Genet.* 2007;39:857-864.
229. Trowbridge RM, Pittelkow MR. Epigenetics in the pathogenesis

- and pathophysiology of psoriasis vulgaris. *J Drugs Dermatol*. 2014;13:111–118.
230. Trzeciak M, Sakowicz-Burkiewicz M, Wesserling M, et al. Expression of Cornified Envelope Proteins in Skin and Its Relationship with Atopic Dermatitis Phenotype. *Acta Derm Venereol*. 2017;97:36-41.
231. Tsoi LC, Spain SL, Ellinghaus E, et al. Enhanced meta-analysis and replication studies identify five new psoriasis susceptibility loci. *Nat Commun*. 2015;6:7001.
232. Tu Z, Zhang S, Zhou G, et al. LMO4 Is a Disease-Provocative Transcription Coregulator Activated by IL-23 in Psoriatic Keratinocytes. *J Invest Dermatol*. 2018;138:1078-1087.
233. Turner SD. qqman: an R package for visualizing GWAS results using Q-Q and manhattan plots. *Journal of Open Source Software*. 2014;3:731.
234. Tutuncu Z, Kavanaugh A, Zvaifler N, et al. Fcγ receptor type IIIA polymorphisms influence treatment outcomes in patients with inflammatory arthritis treated with tumor necrosis factor α-blocking agents. *Arthritis Rheum*. 2005;52:2693–2696.
235. Tying S, Gordon KB, Poulin Y, et al. Long-term safety and efficacy of 50 mg of etanercept twice weekly in patients with psoriasis. *Arch Dermatol*. 2007;143:719–726.
236. Uffelmann E, Huang QQ, Munung NS, et al. Genome-wide association studies. *Nat Rev Methods Primers*. 2021;1:59.
237. Umičević Mirkov M, Cui J, Vermeulen SH. Genome-wide association analysis of anti-TNF drug response in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:1375-1381.

238. Valdes R, Yin D. Fundamentals of pharmacogenetics in personalized, precision medicine. *Clin Lab Med*. 2016;36:447–459.
239. Van Bezooijen JS, van Doorn MBA, Schreurs MWJ, et al. Prolongation of biologic dosing intervals in patients with stable psoriasis: a feasibility study. *Ther Drug Monit*. 2017;39:379–386.
240. Van Leeuwen EM, Kanterakis A, Deelen P, et al. Population-specific genotipo imputations using minimac or IMPUTE2. *Nat Protoc*. 2015;10:1285–1296.
241. Van Vugt L, Reek J.V.D, Coenen M, et al. A systematic review of pharmacogenetic studies on the response to biologics in patients with psoriasis. *Br J Dermatol*. 2018;178:86–94.
242. Van Vugt L, Reek JVD, Meulewaeter E, et al. Response to IL -17A inhibitors secukinumab and ixekizumab cannot be explained by genetic variation in the protein-coding and untranslated regions of the IL -17A gene: Results from a multicentre study of four European psoriasis cohorts. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;34:112–118.
243. Vasilopoulos V, Manolika M, Zafiriou E, et al. 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.
244. Vasilopoulos Y. Pharmacogenetics and psoriasis: Is targeted treatment a possibility? *Pharmacogenomics* 2017;18:1627–1630.
245. Venter JC, Adams MD, Myers EW, et al. The sequence of the human genome. *Science*. 2001;291:1304–1351.
246. Vereecke L, Beyaert R, van Loo G. The ubiquitin-editing enzyme A20 (TNFAIP3) is a central regulator of immunopathology. *Trends Immunol*. 2009;30:383-391.

247. Vesell ES. Pharmacogenetic perspectives gained from twin and family studies. *Pharmacol Ther.* 1989;41:535-552.
248. Visscher PM, Wray NR, Zhang Q, et al. 10 Years of GWAS Discovery: Biology, Function, and Translation. *Am J Hum Genet.* 2017;101:5-22.
249. Vitti TJ, Whittaker JC. Linkage disequilibrium and association mapping. *Annual Review of Ecology, Evolution, and Systematics.* 2008;39:415-433.
250. Vogel F. *Ergebnisse der Inneren Medizin und Kinderheilkunde.* Springer. *Moderne probleme der Humangenetik.* 1959;52–125.
251. Wang, K. et al. Diverse genome-wide association studies associate the IL12/IL23 pathway with Crohn disease. *Am J Hum Genet.* 2009;84:399–405.
252. Watson JD, Crick FHC. Molecular structure of nucleic acids. *Nature.* 1953;171:737-738.
253. Wcisło-Dziadecka D, Zbiciak-Nylec M, Brzezińska-Wcisło L, et al. TNF- α in a molecularly targeted therapy of psoriasis and psoriatic arthritis. *Postgrad Med J.* 2016;92:172–178.
254. Weinshilboum R. Inheritance and drug response. *N Engl J Med.* 2003;348:529-537.
255. Wolff CR, Smith G, Smith RL. Pharmacogenetics. *Br Med J.* 2000;320:987-990.
256. Xu H, Chen H, Dong J, et al. Gastrointestinal distribution and kinetic characterization of the sodium-hydrogen exchanger isoform 8 (NHE8). *Cell Physiol Biochem.* 2008;21:109–116.
257. Yan B-X, Zheng Y-X, Li W, et al. Comparative expression of PEDF and VEGF in human epidermal keratinocytes and dermal fibroblasts:

- from normal skin to psoriasis. *Discov Med*. 2018;25:47-56.
258. Yang Q, Liu H, Qu L, et al. Investigation of 20 non-HLA (human leucocyte antigen) psoriasis susceptibility loci in Chinese patients with psoriatic arthritis and psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol*. 2013;168:1060-1065.
259. Yin X, Zhang S, Li B, et al. IL28RA inhibits human epidermal keratinocyte proliferation by inhibiting cell cycle progression. *Mol Biol Rep*. 2019;46:1189-1197.
260. Zhou F, Wang W, Shen C, et al. Epigenome-Wide Association Analysis Identified Nine Skin DNA Methylation Loci for Psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2016;136:779–87.




11. Publicaciones asociadas.

11.1 Pharmacogenetics Update on Biologic Therapy in Psoriasis.



Review

Pharmacogenetics Update on Biologic Therapy in Psoriasis

Ester Muñoz-Aceituno ^{1,*} , Luisa Martos-Cabrera ¹ , María Carmen Ovejero-Benito ²,
Alejandra Reolid ¹, Francisco Abad-Santos ²  and Esteban Daudén ¹

¹ Dermatology Department, Hospital Universitario de la Princesa, 28006 Madrid, Spain; maria.luisa.martoscabrera@gmail.com (L.M.-C.); alereolid@gmail.com (A.R.); estebandauden@gmail.com (E.D.)

² Clinical Pharmacology Department, Hospital Universitario de La Princesa, Instituto Teófilo Hernando, Faculty of Medicine, Universidad Autónoma de Madrid (UAM), Instituto de Investigación Sanitaria La Princesa (IP), 28006 Madrid, Spain; ovejero.mc@gmail.com (M.C.O.-B.); francisco.abad@salud.madrid.org (F.A.-S.)

* Correspondence: esterhp@hotmail.es

Received: 30 October 2020; Accepted: 17 December 2020; Published: 20 December 2020



Abstract: *Background and objectives:* Psoriasis is a chronic immune-mediated skin disease caused by several complex factors, both environmental and genetic, many of which are still not fully understood. Nowadays, several groups of biological drugs are being used for psoriasis treatment. Although these therapies are very effective, they show significant variability in efficacy among individuals. Therefore, there is a need for biomarkers to predict treatment outcomes in order to guide personalized therapeutic decisions. Pharmacogenetics is the study of variations in DNA sequences related to drug response. *Materials and Methods:* In this article, we review pharmacogenetics studies on the treatment of moderate-to-severe psoriasis focusing on anti-interleukin (IL) 12/23 (ustekinumab) and anti-IL17 drugs (secukinumab and ixekizumab), as well as recent studies concerning anti-TNF drugs. *Results:* Several polymorphisms have been studied over the years in reference to anti-TNF drugs; some of the most recent studies included the performance of a genome-wide association study (GWAS) and pharmacogenetics studies focused on the optimization of a treatment regimen. Various polymorphisms in different genes have been related to ustekinumab response; among them, the most commonly studied is the HLA-C*06:02 allele. *Conclusions:* Although not confirmed in some studies, most studies have shown that patients carrying this allele present a significantly higher response rate to ustekinumab. Some polymorphisms have been studied in patients treated with anti-IL17 drugs, mostly related to secukinumab; however, up to now, no association has been found between any of these polymorphisms and response. Nevertheless, further studies involving larger cohorts are needed in order to confirm these results before the implementation of this biomarker in clinical practice.

Keywords: Pharmacogenetics; psoriasis; biologics; anti-IL12/23; anti-IL17

1. Introduction

Psoriasis is a chronic immune-mediated skin disease that is known to affect around 2-3% of the world population [1]. In its etiopathology there is involvement of T-helper cell type 1 (Th1) and type 17 (Th17) inflammation, a high rate of epidermal proliferation, abnormal keratinocyte differentiation and blood vessel dilatation accompanied by angiogenesis [2]. There are multiple types of clinical presentation of psoriasis depending on the appearance of the lesions, and the most common form is plaque psoriasis (affecting approximately 90% of psoriasis patients). Other less common forms include guttate, pustular, and erythrodermic psoriasis. The Psoriasis Area and Severity Index (PASI) and body

surface affected (BSA) scores allow clinicians to classify the severity of psoriasis. The absolute PASI, or the percentage of PASI improvement over the baseline value (e.g., PASI75, a 75% reduction in PASI), can be useful for evaluating the effectiveness of a treatment. Psoriasis has chronic and inflammatory components that not only affect the skin, but can play a relevant role in the appearance of a multitude of comorbidities such as hypertension, dyslipidemia, fatty liver, psychosocial conditions or inflammatory bowel disease, being responsible for a high burden of comorbidity worldwide [1,3].

Psoriasis is caused by several complex factors, both environmental and genetic, many of which are still not fully understood [4,5]. Nowadays, genetic studies are useful tools to identify potential new targets for psoriasis treatment. With advances in single nucleotide polymorphism (SNP) microarray technology and large-scale genome databases, genome-wide association studies (GWAS) have been conducted to study multiple traits and diseases [5]. Molecular genetics studies have identified more than 80 genomic loci involved in about 30% of psoriasis heritability, which show variation associated with risk of disease [6]. Like several other multifactorial autoimmune disorders, psoriasis manifests strong associations with HLA, mostly with HLA-C, in particular with the HLA-C*06:02 allele, which was the first risk allele identified for psoriasis, presenting certain differences amongst different races [5,7].

Currently, there is no definite cure for psoriasis, but there are multiple treatments available to relieve the symptoms and signs of the disease. Moderate-to-severe psoriasis patients not effectively responding to topical therapies (corticosteroids, vitamin D and analogues, among others) or phototherapy are usually treated with systemic therapies. Conventional systemic drugs include methotrexate, ciclosporin A and acitretin, but a high percentage of patients do not respond to this kind of therapy [8]. Increased knowledge of psoriasis pathogenesis has accelerated the development of more selective and effective anti-inflammatory agents, called biologics, which are manufactured antibodies or fusion proteins that block proinflammatory cytokines or their receptors [9]. Currently, several groups of biological drugs are available for the treatment of psoriasis: anti-TNF (such as adalimumab, etanercept or infliximab), anti-IL12/23 (ustekinumab), anti-IL17 (secukinumab, ixekizumab), anti-IL17 receptor (brodalumab) and anti-IL23 (guselkumab, risankizumab and tildrakizumab). However, the response to these agents is heterogeneous. It is hypothesized that at least 50–70% of this inter-individual variation could be explained by a polymorphic genetic background [10].

Pharmacogenetics is the science that studies the genetic variations that are involved in the different responses to pharmacological therapies for any disease. Its main objective is to comprehend the reason why certain polymorphisms mean that a person has greater or lesser possibility of suffering adverse effects with the same drug, making it possible to use the safest drug for each patient from the first moment, thus also increasing the compliance. Another of its main objectives is to understand why the presence of certain polymorphisms makes the metabolism of a drug faster or slower in different patients and therefore its effectiveness is decreased or increased. It has been defined by the US FDA as “the study of variations in DNA sequence as related to drug response” [11–14].

Pharmacogenetics research on psoriasis treatments is an expanding field. The main studies are focused on SNPs of genes known to encode proteins and drug transporters/receptors involved in the pharmacokinetics or pharmacodynamics of certain drugs. SNPs are substitutions of one nucleotide occurring in at least 1% of the population [12,15,16].

Pharmacogenomics applies pharmacogenetics to the whole genome to observe the impact of genetic variations on drug response in patients; it is defined as the study of variations in the characteristics of DNA and RNA associated to drug response [11]. Pharmacogenomic studies are mostly based on GWAS, which test simultaneously numerous SNPs (over 800,000) throughout the entire genome [17,18].

Various studies have been published about the pharmacogenetics of biological drugs, especially of anti-TNF [12,19–21]. The aim of this review is to present an update of the main pharmacogenetic findings in psoriasis focusing on the latest data on anti-TNF drugs, as well as a comprehensive review on pharmacogenetics of anti-IL12/23 and anti-IL17. To our knowledge, there are currently no studies regarding anti-IL23 drugs.

2. Materials and Methods

A search for scientific evidence was carried out using MEDLINE and the Cochrane library, with a search from January 1st of 1999 to June 1st of 2020. The search strategy used in MEDLINE was (psoriasis) and (pharmacogenetics or pharmacogenomics or polymorphisms or snp) and (biologics or treatment or tnf or anti IL17 or anti IL12 / 23 or anti IL23 or adalimumab or etanercept or ustekinumab or secukinumab or ixekizumab or brodalumab or guselkumab or tildrakizumab or risankizumab), obtaining 962 references.

The search strategy carried out in the Cochrane library was (psoriasis) and (pharmacogenetics or pharmacogenomics) and (biologics or anti tnf or anti IL17 or anti IL12 / 23 or adalimumab or etanercept or ustekinumab or secukinumab or ixekizumab or brodalumab or guselkumab or tildrakizumab or risankizumab), obtaining 2 results.

In the first phase, a title reading was performed. If the article could not be excluded by reading the title, the abstract was read and those articles that were not clearly related to the review were excluded. After reviewing the title and abstract, 857 articles were excluded. Therefore, 105 articles were finally evaluated.

3. Anti-TNF Drugs

Anti-TNF drugs available for psoriasis treatment (etanercept, infliximab and adalimumab) are generally well-tolerated and effective drugs. Nevertheless, up to 50% of the patients do not show enough clinical improvement with these drugs [22]. In addition, although not frequently, they can be the source of severe adverse events such as paradoxical psoriasiform reactions [23]. Multiple studies on the pharmacogenetics of response to anti-TNF drugs published along the years have been thoroughly reviewed in several recent publications. [12,19–21] Since fewer articles have been published recently concerning this topic [24–27], we focused our review on drugs that have been studied in more detail in recent years.

Most pharmacogenetics studies on anti-TNF drugs were designed following a candidate-gene approach, i.e., analyzing a reduced number of genes previously associated with psoriasis or biological drug response [12,24,28–44]. On the contrary, only two studies were conducted using GWAS, thus following a pharmacogenomics approach [27,45]. Nevertheless, GWAS studies have failed to identify SNPs significantly associated with biological drug response in psoriasis. These results may be partially explained by a reduced sample size.

Currently, most patients failing to achieve a good response using anti-TNF drugs are switched to anti-IL12/23, anti-IL17 or anti-IL23. Nevertheless, when using lifelong biological treatments, it is necessary to reduce the probability of side effects. Moreover, biological drugs are expensive, which translates into high healthcare costs worldwide [46–49]. However, off label optimization (dose reduction or increase in the interval of drug administration) of biological drug dosage represents a therapeutic alternative for patients who exhibit an excellent response in clinical practice [46–50]. In a previous publication by our group, we found an association of SNPs located on *LMO4*, *IL28RA*, *CYLD*, *IL12B*, *TNFAIP3* and *VEGFA* genes with overall and successful dose reduction for biological drugs ($N = 120$). Additionally, we found an association between successful adalimumab dose reduction and polymorphisms in *IL28RA*, *SDC4*, *TLR10*, *TRAF3IP2* and *MICA-A9* ($N = 61$). These SNPs could help to anticipate which patients could be subjected to biological drug optimization, thus reducing the risk of adverse events and increasing cost-effectiveness. Nevertheless, these findings should be confirmed in further studies before their implementation in clinical practice [25].

4. Anti-IL12/23 Drugs (Ustekinumab)

Ustekinumab is a human monoclonal antibody that binds to the p40 subunit shared by IL12 and IL23 and is an effective treatment for psoriasis. Most of the pharmacogenetics studies on this drug have focused on the HLA-C*06: 02 allele (see Table 1). HLA-C*06:02 status is associated

with different presentations of psoriasis. HLA-C*06:02 positive patients experience earlier onset, higher incidence of the Koebner phenomenon, and augmented likelihood of worsening of the lesions following streptococcal throat infection [7,51]. Moreover, each copy of the HLA-C*06:02 allele carried causes a five-fold increase in the risk of psoriasis [52]. Currently, HLA-C*06:02 is the best-studied biomarker related to ustekinumab response, showing results supporting the suggestion that its presence predisposes to a more rapid and prolonged response [51,53–58]. However, new larger studies are needed to consider its use in routine clinical practice. The functional role of HLA-C in the pathogenesis of psoriasis is unclear; the major role of HLA-C has been assumed to be related to antigen presentation to CD8+ T-cells. The migration of this type of cell towards the epidermis seems to be a requirement for the onset of psoriatic lesions [59]. One possible explanation for the close relationship of this biomarker with treatment response could be that HLA-C*06:02 patients suffer from an endotype of psoriasis which is highly dependent on IL12/23 signaling that would make them more sensitive to the blockade of this pathway [53]. Another hypothesis postulates that this psoriasis subtype may be triggered by autoantigens presented in the context of HLA-C*06:02 to CD8+ T-cells, which are abundant in psoriasis epidermis and are highly dependent on IL23 [60].

One study involving 51 patients treated with ustekinumab found a striking difference in the rate of ustekinumab responders between HLA-C*06:02 positive and HLA-C*06:02 negative patients with an increased response to ustekinumab in patients carrying the HLA-C*06:02 allele. [53] This effect of HLA-C*06:02 was confirmed by the same authors with two larger cohorts of 134 [54] and later of 255 Caucasian patients treated with ustekinumab. [55] The latter study showed that patients carrying the HLA-C*06:02 allele responded faster to treatment at week 4; PASI50 was achieved at week 4 in 71.7% and 35.2% of HLA-C*06:02 positive and HLA-C*06:02 negative patients, respectively. A significant difference was also observed between these two groups of patients in the proportion of PASI90 achievement after 4 weeks. Moreover, 51.2% of HLA-C*06:02 positive patients reached PASI 90 at week 12 and 65.2% at week 52, while only 25.0% and 42.5% of HLA-C*06:02 negative patients reached PASI 90 at weeks 12 and 52, respectively. The authors concluded that HLA-C*06:02 positivity predisposed patients to a faster and longer lasting response to ustekinumab. Another study in 64 patients who had been treated with ustekinumab for up to 1 year established that HLA-C*06:02 positive patients were better responders to ustekinumab [57]. In addition, a study carried out in Portuguese population analyzed HLA-C polymorphisms and their association with PASI 75 at weeks 4, 12, 24 and 52 in 116 patients treated with ustekinumab. HLA-C*06:02 positive patients responded better at week 12 and 24, but not at week 52. Therefore, the authors suggested that this polymorphism could be a marker of early response to ustekinumab [58]. HLA-C*06:02 was also studied in a large cohort of 1326 patients, analyzing PASI 90 at months 3, 6 and 12, comparing ustekinumab (487 patients) and adalimumab (839 patients) treated patients. This study established that HLA-C*06:02-negative patients were more likely to respond to adalimumab than to ustekinumab treatment (most strongly at 6 months), mainly if they also presented psoriatic arthritis. The authors concluded that along with the presence of psoriatic arthritis, studying HLA-C*06:02 could be of great help in seeking the best first-line treatment for psoriasis patients also supporting the hypothesis that HLA-C*06:02 positive patients may present a different endotype of psoriasis [51].

However, contrary to what has been reported by other authors, a Spanish study in 69 ustekinumab patients did not find a significant association between the response to ustekinumab and SNPs in HLA-C [61]. Similarly, a large North American study of 601 psoriasis patients from phase III clinical trials of ustekinumab in moderate-to-severe psoriasis also studied the HLA C*06:02 allele observing a modestly higher proportion of HLA-C*06:02 positive patients achieving PASI75/90 responses at weeks 12 and 24. The authors concluded that the modest difference in response between HLA-C*06:02 positive and HLA-C*06:02 negative patients does not provide a clear rationale for using HLA-C*06:02 genotyping for guiding the choice of therapy [56]. Moreover, a study in a Chinese cohort of 29 patients treated with ustekinumab found that positivity for HLA-C*06:02 was detrimental to ustekinumab response, although this is the only publication reporting this negative association, and it should be taken into account that

the cohort was small and the results did not reach statistical significance [62]. Nevertheless, the same authors in a later study analyzed HLA-C polymorphisms, finding that HLA-C*06:02-positive patients had a better response, in accordance with previous studies; for example, at week 28, a significantly higher percentage of HLA-C*06:02 positive patients maintained PASI90 response compared with HLA-C*06:02 negative patients (63% vs. 26%, $p = 0.035$) [63].

Besides HLA-C, the association with response to ustekinumab has been also studied for polymorphisms in other genes. For example, a study on a small cohort of 22 Greek psoriasis patients treated with ustekinumab genotyped 38 variants that had been significantly associated with psoriasis in genome-wide studies, finding that only two SNPs (rs151823 and rs26653 [*ERAP1*]) showed an association with a good response to ustekinumab. They determined that other genes such as *TRAF3IP2*, *TNFAIP3*, or *HLA-A* were associated with a response to anti-TNF but not to ustekinumab [35]. A study in 234 patients, in which 66 ustekinumab episodes were registered, analyzed the copy number variation in *LCE3B* and *3C* genes, as well as eight SNPs in *HLA-C*, *TNFAIP3*, *CD84*, *IL23R*, *TRAF3IP2*, *ERAP1*, *IL12b* and *IFIH1*. Heterozygous patients (CT) for rs3213094 (*IL12b*) showed a statistically significant better response to ustekinumab than the reference group (CC), whereas homozygous patients (GG) for rs610604 (*TNFAIP3*) showed worse response to ustekinumab than the reference group (TT) [64]. Evaluation of ten SNPs in genes involved in Th17 pathways, such as *IL23R*, *IL23A*, and *IL12B*, showed no significant association between any of these SNPs and PASI75 or PASI90 response to ustekinumab [56]. A study conducted in a Danish population including 230 patients treated with ustekinumab genotyped a total of 44 genes and 62 SNPs. Out of them, only four SNPs in three genes (rs1143623, rs1143627 [*IL1B*], rs8177374 [*TIRAP*] and rs5744174 [*TLR5*]) were significantly associated with response to ustekinumab treatment (PASI75 for responders versus <PASI50 for non-responders) after 3 months of treatment. The authors concluded that genetic variants in genes involved in regulating the cytokines more strongly associated with the pathophysiology of psoriasis were related to therapy response. In addition, genetic variants that were associated with higher levels of IL-1 β were related to worse response to treatment and those associated with a greater expression of INF- γ made the patient more predisposed to respond better to ustekinumab [24]. Another pharmacogenetic study in a Spanish population found an association between rs763780 (*IL17F*) and response to ustekinumab ($N = 70$) at 3 and 6 months, whereas rs2275913 and rs10484879 (*IL17A*) did not show any influence on the response [65]. A posterior study by our group ($N=69$) found an association between SNPs in *C17orf51*, *ZNF816A*, *C9orf72*, *STAT4*, *CHUK*, and *SLC22A4* genes and a good response to ustekinumab, whereas SNPs in *TNFRSF1A*, *HTR2A*, *NFKBIA*, *ADAM33*, and *IL13* genes were associated with a poor response to this drug [61]. Patients lacking the AA genotype for the rs3212227 (*IL12B*) SNP but carrying the GG genotype for the rs6887695 (*IL12B*) SNP were found to respond better to ustekinumab. However, no relation to response was found for SNPs in *TNFAIP3*, *IL12B*, *IL23R* or for *IL6* *LCE3B/C* deletion [57]. Moreover, no relationship with a response to ustekinumab was found for rs1120926 (*IL23R*) and rs6887695 (*IL12B*) [58], or for rs610604 (*TNFAIP3*) polymorphism and *LCE3B/3C* gene deletions. [53] Regarding optimization, in a previous study by our group, we observed a correlation between successful ustekinumab dose reduction and polymorphisms in *LMO4*, *NLRP3* and *LELPI* ($N = 55$) [25].

Table 1. Pharmacogenetics studies on ustekinumab showing significant associations between polymorphisms and response to treatment. SNP: single nucleotide polymorphism, HLA: human leukocyte antigens, PASI: Psoriasis Area and Severity Index, IL: interleukin * Therapeutic success increases in HLA-C*06:02 positive patients.

Reference	Genes	Protein Function	Allele/SNP	Response	Number of Patients	Country	Weeks after Initiation of Treatment	Outcome Measure
Talamonti et al, 2013 [53]	HLA-C	It belongs to the HLA class I heavy chain group. Relevant role in the immune system as it helps to present endoplasmic reticulum peptides.	HLA-C*06:02 positive	Better	51	Italy	4, 12, 28 and 40	PASI 75, PASI 90
Chiu et al, 2014 [63]	HLA-C	It belongs to the HLA class I heavy chain group. Relevant role in the immune system as it helps to present endoplasmic reticulum peptides.	HLA-C*06:02 positive	Better	66	China	16 and 28	PASI50, PASI75, PASI90
Prieto-Pérez et al, 2015 [65]	IL-17F	This cytokine is expressed by activated T cells, and is involved, among others, in IL-23 and IL-17 Family Signaling Pathways in the immune response.	rs763780 (TC genotype)	Worse	70	Spain	12 and 24	PASI75
Masouri et al, 2016 [35]	ERAP1	Aminopeptidase involved in trimming precursors of HLA class I-binding peptides to allow their presentation by MHC class I molecules	rs151823 (CC genotype) rs26653 (GG genotype)	Better Better	22	Greece	24	PASI 50, PASI75
Li et al, 2016 [56]	HLA-C	It belongs to the HLA class I heavy chain group. Relevant role in the immune system as it helps to present endoplasmic reticulum peptides.	HLA-C*06:02 positive	Better	601	The United States of America	4, 12, 24 and 28	PASI50, PASI75, PASI 90, PASI100
Galluzzo et al, 2016 [57]	HLA-C	It belongs to the HLA class I heavy chain group. Relevant role in the immune system as it helps to present endoplasmic reticulum peptides.	HLA-C*06:02 positive	Better	64	Italy	4, 12, 28, 40 and 52	PASI 75
Talamonti et al, 2016 [54]	HLA-C	It belongs to the HLA class I heavy chain group. Relevant role in the immune system as it helps to present endoplasmic reticulum peptides.	HLA-C*06:02 positive	Better	134	Italy	4, 12, 28, 52, 76, 104, 156	PASI75
Talamonti et al, 2017 [55]	HLA-C	It belongs to the HLA class I heavy chain group. Relevant role in the immune system as it helps to present endoplasmic reticulum peptides.	HLA-C*06:02 positive	Better	255	Italy	4, 12, 28, 40 and 52	PASI 50, PASI75, PASI90
Raposo et al, 2017 [58]	HLA-C	It belongs to the HLA class I heavy chain group. Relevant role in the immune system as it helps to present endoplasmic reticulum peptides.	HLA-C*06:02 positive	Better	116	Portugal	4, 12, 24 and 52	PASI75
Reek et al, 2017 [64]	IL12b	Subunit of interleukin 12, expressed by activated macrophages and essential inducer of Th1 cell development.	rs3213094 (CT genotype)	Better	Number of patients not stated. Sixty-six episodes on ustekinumab	The Netherlands	6, 12, and every three months thereafter	PASI75, ΔPASI
	TNFAIP3	Zinc finger protein and ubiquitin-editing enzyme.	rs610604 (GG genotype)	Worse				

Table 1. Cont.

Reference	Genes	Protein Function	Allele/SNP	Response	Number of Patients	Country	Weeks after Initiation of Treatment	Outcome Measure
Prieto-Pérez et al, 2017 [61]	<i>TNFRSF1A</i>	Member of the TNF receptor superfamily of proteins. Plays a role in cell survival, apoptosis, and inflammation.	rs191190 (TT genotype)	Worse	69	Spain	16	PASI75
	<i>HTR2A</i>	Serotonin receptor. Mutations in this gene are associated with susceptibility to schizophrenia and obsessive-compulsive disorder.	rs6311 (TT genotype)	Worse				
	<i>NFKB1A</i>	Member of the NF-kappa-B inhibitor family.	rs2145623 (CC genotype)	Worse				
	<i>ADAM33</i>	Member of the ADAM (a disintegrin and metalloprotease domain) family.	rs2787094 (CC genotype)	Worse				
	<i>IL13</i>	Immunoregulatory cytokine produced primarily by activated Th2 cells.	rs848 (TT genotype)	Worse				
	<i>CHUK</i>	Serine Kinase that plays an essential role in the NF-kappa-B signaling pathway.	rs11591741 (GC genotype)	Better				
	<i>CI7orf51</i>	RNA Gene associated with psoriasis	rs1975974 (AG genotype)	Better				
	<i>ZNF816A</i>	Transcriptional regulation	rs9304742 (CT genotype)	Better				
	<i>STAT4</i>	Mediating responses to IL12 in lymphocytes, and regulating the differentiation of T helper cells.	rs7574865 (GT genotype)	Better				
	<i>SLC22A4</i>	Polyspecific organic cation transporter critical for elimination of drugs and environmental toxins.	rs1050152 (CT genotype)	Better				
Loff et al, 2018 [24]	<i>C5orf72</i>	Important role in the regulation of endosomal trafficking. Interacts with Rab proteins, which are involved in autophagy and endocytic transport.	rs744359 (CT genotype)	Better	230	Denmark	12, 24	PASI50, PASI75
	<i>IL1B</i>	Important mediator of the inflammatory response.	rs1143623 (C/C genotype)	Better				
	<i>TIRAP</i>	TIR adaptor protein involved in the toll-like receptor signaling pathway in the immune system.	rs1143627 (T/C genotype)	Better				
	<i>TLR5</i>	Member of the TLR family, which plays a fundamental role in pathogen recognition and activation of the innate immune response.	rs8177374 (C/T genotype)	Better				
	<i>IL12B</i>	Subunit of interleukin 12. This cytokine is expressed by activated macrophages and is an essential inducer of Th1 cells development.	rs744174 (T/C genotype)	Better				
			rs6887695 (CC genotype)	Better*				
			rs3212227 (absence of AA genotype)	Better*				
	<i>HLA-C</i>	It belongs to the HLA class I heavy chain group. Relevant role in the immune system as it helps to present endoplasmic reticulum peptides.	rs1050152 (CT genotype)	Better				
			HLA-C*06:02 positive	Better				
	Dand et al, 2019 [51]							

5. Anti-IL17 Drugs

Secukinumab and ixekizumab are fully human monoclonal antibodies that target IL17A. Ixekizumab also binds to the heterodimer form of the protein (IL17A/F). These drugs have shown that they achieve a very rapid initial response that is fortunately maintained over time with a very good safety profile [66,67]. There are very few studies evaluating the pharmacogenetics of anti-IL17 and anti-IL17 receptor drugs. All of them focus on secukinumab, while only one of them also includes patients on ixekizumab treatment (see Table 2).

The influence of HLA-C*06:02 status on the efficacy and safety of secukinumab was studied in a phase III clinical trial of patients with moderate-to-severe psoriasis (SUPREME study). The study analyzed a cohort of 434 patients and found no differences in PASI90 after 16 weeks of treatment between HLA-C*06:02 positive and negative patients: PASI90 was achieved in 80.4% of HLA-C*06:02 positive and 79.7% of HLA-C*06:02 negative patients. At week 24, PASI100 responses were similar in both cohorts (HLA-C*06:02 positive, 62.0%; HLA-C*06:02 negative, 61.0%). In addition, no differences were found either in the mean absolute PASI at week 16, or in the median time to reach PASI90. Moreover, no statistical differences in safety were observed between both groups. Taken together, these results indicate that HLA-C*06:02 is not a good candidate marker for secukinumab therapy, as this treatment is highly effective regardless of the HLA-C*06:02 status [68]. An extension phase of the SUPREME study confirmed these results, establishing that secukinumab was equally effective in both HLA-C*06:02-positive and HLA-C*06:02-negative patients with PASI response rates comparable between both groups up to week 72 [69].

Similar results were found in another work with a small cohort of 18 patients undergoing treatment with secukinumab, in which no relationship was found between HLA-C*06:02 and response after three months of treatment. However, using published data to estimate the sample size required for predicting success of ustekinumab treatment at 16 weeks with HLA-C*06:02, the authors established that a minimum of 216 patients would be needed to confirm a difference in response ($\alpha = 0.05$, power= 90%) [70].

A multicenter study recruited 134 patients from four different European hospitals treated with secukinumab (118 patients) and ixekizumab (16 patients). Using a sequencing approach, the protein coding and untranslated regions of the *IL17A* gene were studied in these patients. This analysis showed that the protein-coding region of the *IL17A* gene was invariable amongst those 134 patients. Five variants found in the non-coding regions (rs3748067, rs2275913, rs3819025, rs7747909 and rs8193037) had been known or suspected to have a functional effect on *IL17A* gene expression. However, they did not show any association with the response to these drugs after 12 weeks of treatment [71].

Table 2. Pharmacogenetics studies on anti-IL17 drugs. HLA: human leukocyte antigens, PASI: Psoriasis Area and Severity Index, IL: interleukin.

Reference	Drug	Genes Studied	Response	Number of Patients	Country	Weeks after Initiation of Treatment	Outcome Measure
Costanzo et al, 2018 [68]	Secukinumab	HLA-C	HLA-C*06:02 had no relation to response	434	Italy	16 and 24	PASI50, PASI75, PASI90, PASI100
Anzengruber et al, 2018 [70]	Secukinumab	HLA-C	HLA-C*06:02 had no relation to response	18	Switzerland	12	PASI50, PASI75, PASI90
Papini et al, 2019 [69]	Secukinumab	HLA-C	HLA-C*06:02 had no relation to response	434	Italy	1, 2, 3, 4, 8, 12, 16, 20, 24, 36, 48, 60 and 72	PASI75, PASI90, PASI100
Vugt et al, 2020 [71]	Secukinumab and ixekizumab	IL-17	No relation to response	134	The Netherlands, Belgium, Italy, Estonia	12 and 24	PASI75, PASI90

6. Conclusions and Future Directions

The association with ustekinumab response has been studied for several polymorphisms. Nevertheless, their usefulness as response biomarkers may vary among different populations depending on polymorphism prevalence. Therefore, in the future, potential biomarkers for ustekinumab found in small studies should be validated in wide international cohorts. With regard to anti-IL-17 drugs, new studies are needed in order to search for predictive markers of response. Similarly, pharmacogenetics studies should be performed for newer biologics (brodalumab, guselkumab, tildrakizumab, and risankizumab) and small molecules (apremilast). Furthermore, it would be interesting for future studies on these drugs to focus not solely on the search for polymorphisms associated with efficacy, but also on finding predictors for toxicity or dose optimization able to help us to identify which patients will maintain a good response despite dose reduction and which patients will be less likely to experience adverse effects. Clearly, identifying those patients more likely to respond to a certain treatment and less likely to suffer adverse effects would be a very significant advance in the treatment of patients with psoriasis. This would reduce the cost and morbidity associated with these therapies. In order to achieve this, we need studies with large cohorts of patients, whose results should be posteriorly replicated in independent cohorts. On many occasions, large replication studies carried out in the past have been unable to confirm potential markers of treatment response. This may be due to the fact that a wide variety of genetic and environmental factors, rather than a single main factor, play a relevant role in this pathology. Personalized medicine is a goal that must be achieved through large cohorts of well-characterized patients with long-term exposure to the drug.

Author Contributions: E.M.-A. (Conceptualization, Investigation, Methodology, Writing—original draft), L.M.-C. (Conceptualization, Validation, Writing—original draft), M.C.O.-B. (Investigation, Supervision, Methodology, Writing-review & editing), A.R. (Conceptualization, Validation, Writing-review & editing), F.A.-S. (Conceptualization, Supervision, Validation, Writing-review & editing), E.D. (Conceptualization, Supervision, Validation, Writing-review & editing). All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

- Boehncke, W.-H.; Schön, M.P. Psoriasis. *Lancet* **2015**, *386*, 983–994. [[CrossRef](#)]
- Lowes, M.A.; Suarez-Farinas, M.; Krueger, J.G. Immunology of Psoriasis. *Annu. Rev. Immunol.* **2014**, *32*, 227–255. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Parisi, R.; Symmons, D.P.; Griffiths, C.E.; Ashcroft, D.M. Global Epidemiology of Psoriasis: A Systematic Review of Incidence and Prevalence. *J. Investig. Dermatol.* **2013**, *133*, 377–385. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Lønnberg, A.; Skov, L.; Skytthe, A.; Kyvik, K.O.; Pedersen, O.B.; Thomsen, S. Heritability of psoriasis in a large twin sample. *Br. J. Dermatol.* **2013**, *169*, 412–416. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Ogawa, K.; Okada, Y. The current landscape of psoriasis genetics in 2020. *J. Dermatol. Sci.* **2020**, *99*, 2–8. [[CrossRef](#)]
- Hwang, S.T.; Nijsten, T.; Elder, J.T. Recent Highlights in Psoriasis Research. *J. Investig. Dermatol.* **2017**, *137*, 550–556. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Chen, L.; Tsai, T.-F. HLA-Cw6 and psoriasis. *Br. J. Dermatol.* **2018**, *178*, 854–862. [[CrossRef](#)]
- Sbidian, E.; Chaimani, A.; Afach, S.; Doney, L.; Dressler, C.; Hua, C.; Mazaud, C.; Phan, C.; Hughes, C.; Riddle, D.; et al. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: A network meta-analysis. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2020**, *1*, CD011535. [[CrossRef](#)]
- Daudén, E.; Puig, L.; Ferrándiz, C.; Sánchez-Carazo, J.; Hernanz-Hermosa, J.; the Spanish Psoriasis Group of the Spanish Academy of Dermatology and Venereology. Consensus document on the evaluation and treatment of moderate-to-severe psoriasis: Psoriasis Group of the Spanish Academy of Dermatology and Venereology. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* **2016**, *30*, 1–18. [[CrossRef](#)]
- 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*, 1623–1634. [[CrossRef](#)]

11. Abraham, J. International Conference on Harmonisation Of Technical Requirements for Registration Of Pharmaceuticals For Human Use. In *Handbook of Transnational Economic Governance Regimes*; Tietje, C., Brouder, A., Eds.; Brill: Leiden, The Netherlands, 2010; pp. 1041–1053. [\[CrossRef\]](#)
12. Ovejero-Benito, M.C.; Muñoz-Aceituno, E.; Reolid, A.; Saiz-Rodríguez, M.; Abad-Santos, E.; Daudén, E. Pharmacogenetics and Pharmacogenomics in Moderate-to-Severe Psoriasis. *Am. J. Clin. Dermatol.* **2018**, *19*, 209–222. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
13. Tello, E.D.; Farmacogenética, I. Concepto, historia, objetivos y áreas de estudio. *Actas Dermo-Sifiliogr.* **2006**, *97*, 623–629. [\[CrossRef\]](#)
14. Daudén, E. Farmacogenética II. Métodos moleculares de estudio, bioinformática y aspectos éticos. *Actas Dermo-Sifiliogr.* **2007**, *98*, 3–13. [\[CrossRef\]](#)
15. Agúndez, J.A.G.; Eabad-Santos, F.; Ealdea, A.; Alonso-Navarro, H.; Ebernal, M.L.; Borobia, A.M.; Eborras, E.; Ecarballo, M.; Ecarvajal, A.; García-Muñiz, J.D.; et al. Toward a clinical practice guide in pharmacogenomics testing for functional polymorphisms of drug-metabolizing enzymes. Gene/drug pairs and barriers perceived in Spain. *Front. Genet.* **2012**, *3*, 273. [\[CrossRef\]](#)
16. Valdes, R.; Yin, D. (Tyler) Fundamentals of Pharmacogenetics in Personalized, Precision Medicine. *Clin. Lab. Med.* **2016**, *36*, 447–459. [\[CrossRef\]](#)
17. Vasilopoulos, Y. Pharmacogenetics and psoriasis: Is targeted treatment a possibility? *Pharmacogenomics* **2017**, *18*, 1627–1630. [\[CrossRef\]](#)
18. Roden, D.M.; Wilke, R.A.; Kroemer, H.K.; Stein, C.M. Pharmacogenomics: The genetics of variable drug responses. *Circulation* **2011**, *123*, 1661–1670. [\[CrossRef\]](#)
19. Linares-Pineda, T.M.; Cañadas-Garre, M.; Sanchez-Pozo, A.; Hernández, C. Gene polymorphisms as predictors of response to biological therapies in psoriasis patients. *Pharmacol. Res.* **2016**, *113*, 71–80. [\[CrossRef\]](#)
20. Van Vugt, L.; Reek, J.V.D.; Coenen, M.; De Jong, E. A systematic review of pharmacogenetic studies on the response to biologics in patients with psoriasis. *Br. J. Dermatol.* **2018**, *178*, 86–94. [\[CrossRef\]](#)
21. Talamonti, M.; D’Adamio, S.; Bianchi, L.; Galluzzo, M. The Role of Pharmacogenetics in Chronic Plaque Psoriasis: Update of the Literature. *Mol. Diagn. Ther.* **2017**, *21*, 467–480. [\[CrossRef\]](#)
22. Burmester, G.-R.; Panaccione, R.; Gordon, K.B.; McIlraith, M.J.; Lacerda, A.P.M. Adalimumab: Long-term safety in 23 458 patients from global clinical trials in rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, psoriasis and Crohn’s disease. *Ann. Rheum. Dis.* **2012**, *72*, 517–524. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
23. Cabaleiro, T.; Prietoperez, R.; Navarro, R.M.; Solano, G.; Roman, M.J.; Ochoa, D.; Abadsantos, F.; Dauden, E. Paradoxical psoriasiform reactions to anti-TNF α drugs are associated with genetic polymorphisms in patients with psoriasis. *Pharmacogenom. J.* **2016**, *16*, 336–340. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
24. Loft, N.D.; Skov, L.; Iversen, L.; Gniadecki, R.; Dam, T.N.; Brandslund, I.; Hoffmann, H.J.; Andersen, M.R.; Dessau, R.B.; Bergmann, A.C.; et al. Associations between functional polymorphisms and response to biological treatment in Danish patients with psoriasis. *Pharmacogenom. J.* **2017**, *18*, 494–500. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
25. Ovejero-Benito, M.C.; Muñoz-Aceituno, E.; Sabador, D.; Reolid, A.; Llamas-Velasco, M.; Prieto-Pérez, R.; Abad-Santos, E.; Daudén, E. Polymorphisms associated with optimization of biological therapy through drug dose reduction in moderate-to-severe psoriasis. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol.* **2020**, *34*. [\[CrossRef\]](#)
26. Ovejero-Benito, M.C.; Prieto-Pérez, R.; Llamas-Velasco, M.; Muñoz-Aceituno, E.; Reolid, A.; Saiz-Rodríguez, M.; Belmonte, C.; Román, M.; Ochoa, D.; Talegón, M.; et al. Polymorphisms associated with adalimumab and infliximab response in moderate-to-severe plaque psoriasis. *Pharmacogenomics* **2018**, *19*, 7–16. [\[CrossRef\]](#)
27. Ovejero-Benito, M.C.; Muñoz-Aceituno, E.; Sabador, D.; Almoguera, B.; Prieto-Pérez, R.; Hakonarson, H.; Coto-Segura, P.; Carretero, G.; Reolid, A.; Llamas-Velasco, M.; et al. Genome-wide association analysis of psoriasis patients treated with anti-TNF drugs. *Exp. Dermatol.* **2020**, *29*, 1225–1232. [\[CrossRef\]](#)
28. Julià, A.; Ferrándiz, C.; Dauden, E.; Fonseca, E.; Fernández-López, E.; Sanchez-Carazo, J.L.; Vanaclocha, E.; Puig, L.; Morenóramirez, D.; Lopez-Esteban, J.L.; et al. Association of the PDE3A-SLCO1C1 locus with the response to anti-TNF agents in psoriasis. *Pharmacogenom. J.* **2015**, *15*, 322–325. [\[CrossRef\]](#)
29. Gallo, E.; Cabaleiro, T.; Román, M.; Solano-López, G.; Abad-Santos, E.; García-Díez, A.; Dauden, E. The relationship between tumour necrosis factor (TNF)- α promoter and IL12B/IL-23R genes polymorphisms and the efficacy of anti-TNF- α therapy in psoriasis: A case-control study. *Br. J. Dermatol.* **2013**, *169*, 819–829.

30. Prieto-Pérez, R.; Solano-López, G.; Cabaleiro, T.; Román, M.; Ochoa, D.; Talegón, M.; Baniandrés, O.; López-Estebanaranz, J.L.; De La Cueva, P.; Daudén, E.; et al. New polymorphisms associated with response to anti-TNF drugs in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *Pharmacogenom. J.* **2018**, *18*, 70–75. [[CrossRef](#)]
31. Ryan, C.; Kelleher, J.; Fagan, M.F.; Rogers, S.; Collins, P.; Barker, J.N.W.N.; Allen, M.; Hagan, R.; Renfro, L.; Kirby, B. Genetic markers of treatment response to tumour necrosis factor- α inhibitors in the treatment of psoriasis. *Clin. Exp. Dermatol.* **2014**, *39*, 519–524. [[CrossRef](#)]
32. Vasilopoulos, Y.; Manolika, M.; Zafiriou, E.; Sarafidou, T.; Bagiatis, V.; Krüger-Krasagaki, S.; Tosca, A.; Patsatsi, A.; Sotiriadis, D.; Mamuris, Z.; et al. 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. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
33. Coto-Segura, P.; Batalla, A.; González-Fernández, D.; Gomez, J.; Santos-Juanes, J.; Queiro, R.; Alonso, B.; Iglesias, S.; Coto, E. CDKAL1 gene variants affect the anti-TNF response among Psoriasis patients. *Int. Immunopharmacol.* **2015**, *29*, 947–949. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
34. Tutuncu, Z.; Kavanaugh, A.; Zvaifler, N.; Corr, M.; Deutsch, R.; Boyle, D. Fc γ receptor type IIIA polymorphisms influence treatment outcomes in patients with inflammatory arthritis treated with tumor necrosis factor α -blocking agents. *Arthritis Rheum.* **2005**, *52*, 2693–2696. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
35. Masouri, S.; Stefanaki, I.; Ntritsos, G.; Kypreou, K.P.; Drakaki, E.; Evangelou, E.; Nicolaidou, E.; Stratigos, A.J.; Antoniou, C. A Pharmacogenetic Study of Psoriasis Risk Variants in a Greek Population and Prediction of Responses to Anti-TNF- α and Anti-IL-12/23 Agents. *Mol. Diagn. Ther.* **2016**, *20*, 221–225. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
36. Manresa, M.J.; Guilabert, A.; Lozano, E.; Suarez-Casasús, B.; Moreno, N.; Carrascosa, J.M.; Ferrándiz, C.; Pedrosa, E.; Alsina-Gibert, M.; Mascaró, J.M. The Role of Fc γ Receptor Polymorphisms in the Response to Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy in Psoriasis. *JAMA Dermatol.* **2013**, *149*, 1033–1039. [[CrossRef](#)]
37. Tejasvi, T.; Stuart, P.E.; Chandran, V.; Voorhees, J.J.; Gladman, D.D.; Rahman, P.; Elder, J.T.; Nair, R.P. TNFAIP3 Gene Polymorphisms Are Associated with Response to TNF Blockade in Psoriasis. *J. Investig. Dermatol.* **2012**, *132*, 593–600. [[CrossRef](#)]
38. Seitz, M.; Wirthmüller, U.; Moller, B.; Villiger, P.M. The -308 tumour necrosis factor- gene polymorphism predicts therapeutic response to TNF-blockers in rheumatoid arthritis and spondyloarthritis patients. *Rheumatology* **2007**, *46*, 93–96. [[CrossRef](#)]
39. Song, G.G.; Seo, Y.H.; Kim, J.-H.; Choi, S.J.; Ji, J.D.; Lee, Y.H. Association between TNF- α (-308 A/G, -238 A/G, -857 C/T) polymorphisms and responsiveness to TNF- α blockers in spondyloarthropathy, psoriasis and Crohn's disease: A meta-analysis. *Pharmacogenomics* **2015**, *16*, 1427–1437. [[CrossRef](#)]
40. Chen, W.; Xu, H.; Wang, X.; Gu, J.; Xiong, H.; Shi, Y. The tumor necrosis factor receptor superfamily member 1B polymorphisms predict response to anti-TNF therapy in patients with autoimmune disease: A meta-analysis. *Int. Immunopharmacol.* **2015**, *28*, 146–153. [[CrossRef](#)]
41. Batalla, A.; Coto, E.; Gómez, J.; Eiris, N.; González-Fernández, D.; Castro, C.G.-D.; Daudén, E.; Llamas-Velasco, M.; Prieto-Pérez, R.; Abad-Santos, E.; et al. IL17RA gene variants and anti-TNF response among psoriasis patients. *Pharmacogenom. J.* **2018**, *18*, 76–80. [[CrossRef](#)]
42. Ovejero-Benito, M.C.; Prieto-Pérez, R.; Llamas-Velasco, M.; Belmonte, C.; Cabaleiro, T.; Román, M.; Ochoa, D.; Talegón, M.; Saiz-Rodríguez, M.; Daudén, E.; et al. Polymorphisms associated with etanercept response in moderate-to-severe plaque psoriasis. *Pharmacogenomics* **2017**, *18*, 631–638. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
43. Prieto-Pérez, R.; Solano-López, G.; Cabaleiro, T.; Roman, M.; Ochoa, D.; Talegón, M.; Baniandrés, O.; Estebanaranz, J.L.L.; De La Cueva, P.; Daudén, E.; et al. New immune system genetic polymorphisms associated with moderate-to-severe plaque psoriasis: A case-control study. *Br. J. Dermatol.* **2015**, *172*, 1432–1435. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
44. Prieto-Pérez, R.; Cabaleiro, T.; Daudén, E.; Ochoa, D.; Roman, M.; Abad-Santos, F. Genetics of Psoriasis and Pharmacogenetics of Biological Drugs. *Autoimmune Dis.* **2013**, *2013*, 613086. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
45. Nishikawa, R.; Nagai, H.; Bito, T.; Ikeda, T.; Horikawa, T.; Adachi, A.; Matsubara, T.; Nishigori, C. Genetic prediction of the effectiveness of biologics for psoriasis treatment. *J. Dermatol.* **2016**, *43*, 1273–1277. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

46. Carrascosa, J.-M.; Garcia-Doval, I.; Pérez-Zafrilla, B.; Carretero, G.; Vanaclocha, F.; Daudén, E.; De La Cueva-Dobao, P.; Belinchón, I.; Alsina, M.; López-Esteban, J.-L.; et al. Use of off-label doses is frequent in biologic therapy for moderate to severe psoriasis: A cross-sectional study in clinical practice. *J. Dermatol. Treat.* **2015**, *26*, 502–506. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
47. Baniandrés-Rodríguez, O.; Rodríguez-Soria, V.; Romero-Jiménez, R.; Suarez, R. Modificación de la dosis de terapias biológicas en psoriasis moderada-grave: Análisis descriptivo en condiciones de práctica clínica. *Actas Dermo-Sifiliogr.* **2015**, *106*, 569–577. [[CrossRef](#)]
48. Van Bezooijen, J.S.; Van Doorn, M.B.; Schreurs, M.W.J.; Koch, B.C.P.; Velthuis, H.T.; Prens, E.; Van Gelder, T. Prolongation of Biologic Dosing Intervals in Patients with Stable Psoriasis. *Ther. Drug Monit.* **2017**, *39*, 379–386. [[CrossRef](#)]
49. Esposito, M.; Gisondi, P.; Conti, A.; Giunta, A.; Del Giglio, M.; Di Mercurio, M.; Veneziano, L.; Ferrucci, G.; Bianchi, L.; Chimenti, S.; et al. Dose adjustment of biologic therapies for psoriasis in dermatological practice: A retrospective study. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* **2017**, *31*, 863–869. [[CrossRef](#)]
50. Atalay, S.; Reek, J.V.D.; Van Vugt, L.; Otero, M.E.; Van De Kerkhof, P.; Broeder, A.A.D.; Kievit, W.; De Jong, E.M.G.J. Tight controlled dose reduction of biologics in psoriasis patients with low disease activity: A randomized pragmatic non-inferiority trial. *BMC Dermatol.* **2017**, *17*, 6. [[CrossRef](#)]
51. Dand, N.; Duckworth, M.; Baudry, D.; Russell, A.; Curtis, C.J.; Lee, S.H.; Evans, I.; Mason, K.J.; Alsharqi, A.; Becher, G.; et al. HLA-C*06:02 genotype is a predictive biomarker of biologic treatment response in psoriasis. *J. Allergy Clin. Immunol.* **2019**, *143*, 2120–2130. [[CrossRef](#)]
52. Genetic Analysis of Psoriasis Consortium & the Wellcome Trust Case Control Consortium 2. A genome-wide association study identifies new psoriasis susceptibility loci and an interaction between HLA-C and ERAP1. *Nat. Genet.* **2010**, *42*, 985–990. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
53. Talamonti, M.; Botti, E.; Galluzzo, M.; Teoli, M.; Spallone, G.; Bavetta, M.; Chimenti, S.; Costanzo, A. Pharmacogenetics of psoriasis: HLA-Cw6 but not LCE3B/3C deletion nor TNFAIP3 polymorphism predisposes to clinical response to interleukin 12/23 blocker ustekinumab. *Br. J. Dermatol.* **2013**, *169*, 458–463. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
54. Talamonti, M.; Galluzzo, M.; Chimenti, S.; Costanzo, A. HLA-C*06 and response to ustekinumab in Caucasian patients with psoriasis: Outcome and long-term follow-up. *J. Am. Acad. Dermatol.* **2016**, *74*, 374–375. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
55. Talamonti, M.; Galluzzo, M.; Reek, J.V.D.; De Jong, E.; Lambert, J.; Malagoli, P.; Bianchi, L.; Costanzo, A. Role of the HLA-C*06 allele in clinical response to ustekinumab: Evidence from real life in a large cohort of European patients. *Br. J. Dermatol.* **2017**, *177*, 489–496. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
56. Li, K.; Huang, C.C.; Randazzo, B.; Li, S.; Szapary, P.; Curran, M.; Campbell, K.; Brodmerkel, C. HLA-C*06:02 Allele and Response to IL-12/23 Inhibition: Results from the Ustekinumab Phase 3 Psoriasis Program. *J. Investig. Dermatol.* **2016**, *136*, 2364–2371. [[CrossRef](#)]
57. Galluzzo, M.; Boca, A.N.; Botti, E.; Potenza, C.; Malara, G.; Malagoli, P.; Vesa, S.; Chimenti, S.; Buzoianu, A.D.; Talamonti, M.; et al. IL12B (p40) Gene Polymorphisms Contribute to Ustekinumab Response Prediction in Psoriasis. *Dermatology* **2015**, *232*, 230–236. [[CrossRef](#)]
58. Raposo, I.; Carvalho, C.; Bettencourt, A.; Martins-Silva, B.; Leite, L.; Selores, M.; Torres, T. Psoriasis pharmacogenetics: HLA-Cw*0602 as a marker of therapeutic response to ustekinumab. *Eur. J. Dermatol. EJD* **2017**, *27*, 528–530. [[CrossRef](#)]
59. Nair, R.P.; Ding, J.; Duffin, K.C.; Helms, C.; Voorhees, J.J.; Krueger, G.G.; Bowcock, A.M.; Abecasis, G.R.; Elder, J.T. Psoriasis Bench to Bedside. *Arch. Dermatol.* **2009**, *145*, 462–464. [[CrossRef](#)]
60. Ciric, B.; El-Behi, M.; Cabrera, R.; Zhang, G.-X.; Rostami, A. IL-23 Drives Pathogenic IL-17-Producing CD8+ T Cells. *J. Immunol.* **2009**, *182*, 5296–5305. [[CrossRef](#)]
61. Prieto-Pérez, R.; Llamas-Velasco, M.; Cabaleiro, T.; Solano-López, G.; Márquez, B.; Román, M.; Ochoa, D.; TALEGÓN, M.; Daudén, E.; Abad-Santos, F. Pharmacogenetics of ustekinumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *Pharmacogenomics* **2017**, *18*, 157–164. [[CrossRef](#)]
62. Chiu, H.; Huang, P.-Y.; Jee, S.-H.; Hu, C.-Y.; Chou, C.-T.; Chang, Y.-T.; Hwang, C.-Y.; Tsai, T.-F. HLA polymorphism among Chinese patients with chronic plaque psoriasis: Subgroup analysis. *Br. J. Dermatol.* **2012**, *166*, 288–297. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

63. Chiu, H.-Y.; Wang, T.-S.; Chan, C.-C.; Cheng, Y.-P.; Lin, S.-J.; Tsai, T.-F. Human leucocyte 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*, 1181–1188. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
64. Reek, J.V.D.; Coenen, M.; Arias, M.V.D.L.; Zweegers, J.; Rodijk-Olthuis, D.; Schalkwijk, J.; Vermeulen, S.; Joosten, I.; Van De Kerkhof, P.; Seyger, M.; et al. Polymorphisms in CD84, IL12B and TNFAIP3 are associated with response to biologics in patients with psoriasis. *Br. J. Dermatol.* **2017**, *176*, 1288–1296. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
65. Prieto-Pérez, R.; Solano-López, G.; Cabaleiro, T.; Román, M.; Ochoa, D.; Tategón, M.; Baniandrés, O.; Estebaranz, J.L.L.; De La Cueva, P.; Daudén, E.; et al. The polymorphism rs763780 in the IL-17F gene is associated with response to biological drugs in patients with psoriasis. *Pharmacogenomics* **2015**, *16*, 1723–1731. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
66. Liu, L.; Kikly, K.; Lu, J.; Allan, B.W.; Tang, Y.; Tetreault, J.; Chow, C.-K.; Barmettler, B.; Nelson, J.; Bina, H.; et al. Generation and characterization of ixekizumab, a humanized monoclonal antibody that neutralizes interleukin-17A. *J. Inflamm. Res.* **2016**, *9*, 39–50. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
67. Blauvelt, A.; Reich, K.; Tsai, T.-F.; Tying, S.; Vanaclocha, F.; Kingo, K.; Ziv, M.; Pinter, A.; Vender, R.; Hugot, S.; et al. Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate-to-severe plaque psoriasis up to 1 year: Results from the CLEAR study. *J. Am. Acad. Dermatol.* **2017**, *76*, 60–69.e9. [[CrossRef](#)]
68. Costanzo, A.; Bianchi, L.; Flori, M.L.; Malara, G.; Stingeni, L.; Bartezaghi, M.; Carraro, L.; Castellino, G. The SUPREME study group Secukinumab shows high efficacy irrespective of HLA-Cw6 status in patients with moderate-to-severe plaque-type psoriasis: SUPREME study. *Br. J. Dermatol.* **2018**, *179*, 1072–1080. [[CrossRef](#)]
69. Papini, M.; Cusano, F.; Romanelli, M.; Burlando, M.; Stinco, G.; Girolomoni, G.; Peris, K.; Potenza, C.; Offidani, A.; Bartezaghi, M.; et al. Secukinumab shows high efficacy irrespective of HLA-Cw6 status in patients with moderate-to-severe plaque-type psoriasis: Results from extension phase of the SUPREME study. *Br. J. Dermatol.* **2019**, *181*, 413–414. [[CrossRef](#)]
70. Anzengruber, F.; Drach, M.; Meier, B.; Navarini, A.A.; Maul, J.-T.; Kolios, A. Therapy response was not altered by HLA-Cw6 status in psoriasis patients treated with secukinumab: A retrospective case series. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* **2018**, *32*, e274–e276. [[CrossRef](#)]
71. Van Vugt, L.; Reek, J.V.D.; Meulewaeter, E.; Hakobjan, M.; Heddes, N.; Traks, T.; Kingo, K.; Galluzzo, M.; Talamonti, M.; Lambert, J.; et al. Response to IL-17A inhibitors secukinumab and ixekizumab cannot be explained by genetic variation in the protein-coding and untranslated regions of the IL-17A gene: Results from a multicentre study of four European psoriasis cohorts. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* **2019**, *34*, 112–118. [[CrossRef](#)]

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



© 2020 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

11.2 Genome-wide association analysis of psoriasis patients treated with anti-TNF drugs.


Received: 8 June 2020 | Revised: 1 September 2020 | Accepted: 9 October 2020

DOI: 10.1111/exd.14215

ORIGINAL ARTICLE

Experimental Dermatology | WILEY

Genome-wide association analysis of psoriasis patients treated with anti-TNF drugs

María C. Ovejero-Benito¹  | Ester Muñoz-Aceituno² | David Sabador¹ | Berta Almoguera^{3,4} | Rocío Prieto-Pérez¹ | Hakon Hakonarson^{4,5} | Pablo Coto-Segura⁶ | Gregorio Carretero⁷ | Alejandra Reolid² | Mar Llamas-Velasco² | Francisco Abad-Santos^{1,8} | Esteban Daudén²

¹Clinical Pharmacology Department, Hospital Universitario de la Princesa, Instituto Teófilo Hernando, Universidad Autónoma de Madrid (UAM), Instituto de Investigación Sanitaria la Princesa (IIS-IP), Madrid, Spain

²Dermatology Department, Hospital Universitario de la Princesa, Instituto de Investigación Sanitaria La Princesa (IIS-IP), Madrid, Spain

³Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz (HUFJD). CIBERER, Madrid, Spain

⁴Center for Applied Genomics, The Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, PA, USA

⁵Department of Pediatrics, The Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA, USA

⁶Dermatology Department, Hospital Alvarez Buylla, Mieres, Spain

⁷Dermatology Department, Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín, Las Palmas de Gran Canaria, Spain

⁸Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain

Correspondence

Esteban Daudén, Dermatology Department, Hospital Universitario de la Princesa, Diego de León 62, 28006 Madrid, Spain.
Email: estebandauden@gmail.com

Francisco Abad-Santos, Clinical Pharmacology Department, Hospital Universitario de la Princesa, Diego de León 62, 28006 Madrid, Spain.
Email: francisco.abad@salud.madrid.org

Funding information

Instituto de Salud Carlos III, Grant/Award Number: PI 10/01740, PI 13/01598, PI 14/01751 and PI 17/01972; Fundación Teófilo Hernando and the Ministry of Science and Innovation; European Regional Development's funds (FEDER)

Abstract

While anti-TNF therapies are effective against psoriasis, 30%–50% of patients do not show an adequate response to these drugs. Different candidate-gene pharmacogenetics studies have identified single nucleotide polymorphisms that may predict anti-TNF drugs response in psoriasis. Nevertheless, only one paper has undertaken a pharmacogenomic approach failing to find significant biomarkers of biological drug response along the whole genome. Furthermore, most of the pharmacogenetic candidate biomarkers identified previously have not been confirmed in a different cohort of patients. The objective of this study was to find biomarkers that could predict anti-TNF drugs response along the whole genome and validate biomarkers identified previously. A genome-wide association study (GWAS) was performed using the Human Omni Express-8 v1.2 Beadchips in 243 psoriasis patients treated with anti-TNF drugs. This study was multicentric and did not interfere with clinical practice. Associations between single nucleotide polymorphisms (SNP) and PASI75 (a 75% reduction with respect to baseline PASI) at 3 months were evaluated. Imputation was performed using SNPs with $R^2 > 0.7$. There were two SNPs located in *NPF2* that were close to the significant threshold of 5×10^{-8} . These data suggest that *NPF2* might be associated with anti-TNF drug response. However, further

María C Ovejero-Benito, Ester Muñoz-Aceituno, David Sabador, Francisco Abad-Santos and Esteban Daudén are contributed equally to the manuscript.

© 2020 John Wiley & Sons A/S. Published by John Wiley & Sons Ltd

Experimental Dermatology. 2020;29:1225–1232.

wileyonlinelibrary.com/journal/exd | 1225

studies involving a larger cohort of patients are needed in order to confirm these results.

KEYWORDS

biological drugs, biomarkers, microarray, pharmacogenetics, pharmacogenomics, psoriasis

1 | INTRODUCTION

Psoriasis is a complex disease that affects 2%–3% of the world population.¹ This disease presents a chronic, autoimmune and inflammatory component and it is also influenced by genetic and environmental factors.² Apart from affecting the skin, where it generates scaly erythematous papules and plaques,³ it can course with a wide range of comorbidities such as psoriatic arthritis, inflammatory bowel disease, cardiovascular and psychosocial conditions.^{4,5} The aetiology of psoriasis is still unknown. Nevertheless, it is influenced by environmental,⁶ epigenetic⁷ and genetic factors.⁸ Actually, previous familiar studies have demonstrated that genetic factors play a key role in the onset, development of the disease and the response of the patients to the treatment with certain drugs.^{9,10} In fact, several studies have demonstrated that single nucleotide polymorphisms (SNPs) located on the following genes: tumour necrosis factor (*TNF*), interleukins 12 and 23 (*IL12*, *IL23*) and the *HLA* (Human Leukocyte Antigen)-C*0602 allele are potential risk factors in psoriasis.¹¹

Biologic drugs that target *TNF* or its receptor (adalimumab, etanercept and infliximab) have been used as first-line biological treatment for moderate-to-severe psoriasis.¹² These treatments have demonstrated a high effectiveness and safety in clinical practice. Nevertheless, around 30%–50% of the patients do not show enough clinical improvement with these drugs.¹³ Besides, although rarely, they can cause severe adverse events such as psoriasiform reactions.¹⁴ Furthermore, biological drugs are expensive, which causes a high economic burden on national healthcare expenditures.¹⁵ Thus, it is important to find genetic biomarkers that could help to determine which treatment is better for each patient. Although the pharmacogenetic basis of biological drug response has been widely studied in candidate-gene studies,^{8,16–38} to our knowledge, there is only one publication that carried out a pharmacogenomic study in psoriasis following a hypothesis-free approach.³⁹ This study ($n = 65$) failed to find biomarkers predictive of drug response in a Japanese cohort of patients.³⁹ Therefore, the main objective of this paper was to identify pharmacogenomic biomarkers of anti-*TNF* drug response located along the whole genome following a hypothesis-free approach in a larger study cohort.

2 | METHODS

2.1 | Study design

The study design included a multicentric, non-interventional, observational study. This study included patients diagnosed with

moderate-to-severe plaque psoriasis according to the Consensus document on the evaluation and treatment of moderate-to-severe psoriasis from the Psoriasis Group of the Spanish Academy of Dermatology and Venereology^{5,40} treated with anti-*TNF* drugs. Eligible patients were Caucasian and older than 18 years, treated with etanercept, adalimumab or infliximab according to the doses established in the drug label and approved by the European Medicine Agency. Patients were followed in the Dermatology Department of "Hospital Universitario de La Princesa," "Hospital Universitario Central de Asturias de Oviedo" and "Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín," Spain. Patients with other forms of psoriasis or pregnant women were excluded from this study.

The Psoriasis Area and Severity Index (PASI) was used to evaluate the effectiveness of anti-*TNF* drugs at 3 months of treatment. Patients were distributed in two groups being considered as responders if they achieved PASI75 (a 75% reduction of baseline PASI) at 3 months and partial or insufficiently responders if they did not achieve PASI75. The patients in this manuscript have given written informed consent to publication of their case details that allowed SNPs genotyping which fulfilled Spanish law on biomedical research and the protocol and informed consent were both approved by the Ethics Committee for Clinical Research of "Hospital Universitario de La Princesa."

2.2 | Sample processing and genotyping

A sample of 3 ml of peripheral blood was obtained from every psoriasis patient. DNA extraction was performed using the MagNa Pure® System (Roche Applied Science) and quantified in a NanoDrop® ND-1000 Spectrophotometer (Wilmington, USA). Samples were genotyped using the array Illumina HumanOmniExpressExome-8 v1.2 (Illumina) in the Center for Applied Genomics (The Children's Hospital of Philadelphia). Only samples with a DNA concentration of 50 ng/μl were included in this study.

2.3 | Quality control

A total of 964,193 SNPs were genotyped using the Illumina HumanOmniExpressExome-8 v1.2 (Illumina). All DNA samples were amplified, labelled and hybridized as stated in the Illumina Infinium Assay workflow. Bead-chip scanning was carried out with the Illumina Bead-Array reader (Illumina) Illumina's GenomeStudio software was used to process the raw data. Downstream analysis

was performed using the software PLINK v1.07⁴¹ following the pipeline described in.⁴²

Initially, 33,234 SNPs were discarded from the analysis because they presented a percentage of missingness higher than 2% per individual.⁴² Besides, 4 individuals with more than 2% of missing genotypes were excluded from the analysis⁴² (Figure 1). Furthermore, a verification of X chromosome heterozygosity/homozygosity rates was performed by comparing possible differences between the real sex of the patients and the chromosomal sex of the patients.⁴² No discrepancies were found between the chromosomal and the phenotypic sex of the patients. Afterwards, 24,409 SNPs were excluded from the analysis, as they were located on sex chromosomes. Only SNPs with a minor allele frequency higher than 5% were analysed, thus eliminating 322,409 SNPs. Finally, heterozygosity rate was measured, excluding 5 individuals who deviate ± 3 standard deviations from the samples' heterozygosity rate mean.⁴² The final data set is comprised of 584,141 SNPs in 182 patients (Figure 1).

2.4 | Association analysis

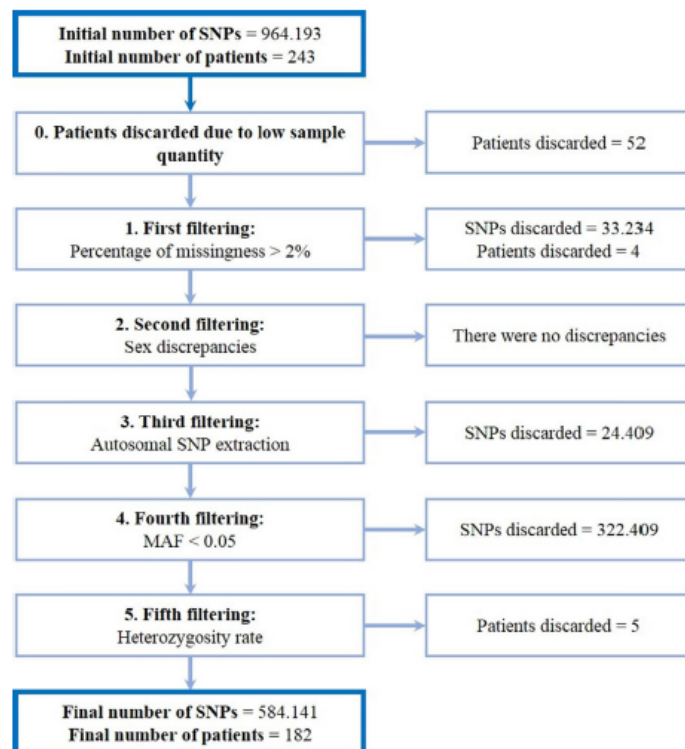
Statistical evaluation of the associations between individual SNP and response to anti-TNF drugs was performed using PLINK software

(version 1.07; <http://pngu.mgh.harvard.edu/~purcell/plink/>).⁴¹ Initially, a standard association study was carried out (Cochran-Armitage test for trend) and Fisher strand test with the PASI75 phenotype at 3 months. The results of the standard association and Fisher strand test were plotted with Manhattan with the qqman package.⁴³ Following the consensus for GWAS, the threshold for significance was set at 5×10^{-8} regardless of the actual SNP density of the study.^{44,45}

2.5 | Imputation

Genotype imputation may further increase the number of tested associations.⁴² Imputation was performed by searching common haplotypes between the genotyped patients and the following reference panel, "1,000 Genomes haplotypes -- Phase 3 integrated variant set release in NCBI build 37 (hg19) coordinates" (https://mathgen.stats.ox.ac.uk/impute/1000GP_Phase3.html).⁴⁶ Haplotypes estimation, commonly known as phasing, was performed with the software SHAPEIT v2 (r900)⁴⁷ and later imputation with the software IMPUTE2 v2.3.2.⁴⁸ Imputation was performed using SNPs with $R^2 > 0.7$. Quality control over the imputed results was accomplished following the Coleman et al 2016 protocol,⁴⁹ applying a MAF < 0.01

FIGURE 1 Quality control workflow applied over the genotyping data provided by the Illumina HumanOmniExpressExome-8 v1.2 array



and a percentage of missingness higher than 2% per individual. Afterwards, we performed an association study using PLINK software (version 1.9; <https://www.cog-genomics.org/plink/1.9/>). We followed the protocol described in the 2.4. section for the first two association analysis, and then, a principal component analysis was implemented introducing the following variables: sex, weight, age, age at onset of psoriasis, presence or absence of psoriatic arthritis, therapeutic option, and age at prescription of the first anti-TNF drug (Table 1).

2.6 | Statistical analysis

The clinical variables compared between patients with or without PASI75 included sex, weight, age, age at onset of psoriasis, presence or absence of psoriatic arthritis, therapeutic option, and age at prescription of the first anti-TNF drug. *t* Test and χ^2 were performed for continuous and categorical variables, respectively. SD: standard deviation. In this case, significant threshold was set at $p < .05$.

3 | RESULTS

3.1 | Study population

This study included 243 moderate-to-severe plaque psoriasis patients (99 females and 144 males). From them, 99 were

treated with adalimumab; 49 with infliximab; and 95 with etanercept. The phenotypic characteristics of psoriatic patients are shown in Table 1. A total of 175 patients achieved a PASI75 response at 3 months of treatment (72.0%). As expected, there were no significant differences in the patients that achieved or not PASI75 at 6 months. Apart from this variable; there were no significant differences in any demographic or clinical variable between patients who achieved PASI75 or did not achieve it (Table 1).

3.2 | SNPs associated with patients with PASI75 to biological drugs at 3 months of treatment

In order to identify SNPs associated with response, allele frequencies of 584,141 SNPs were compared between patients with or without PASI75 at 3 months. After applying Bonferroni correction, there were no SNPs with a *p*-value lower than the stated threshold for GWAS (5×10^{-8})^{44,45} (Figure 2). The SNPs that showed the strongest association with the treatment response are shown in Table 2. The threshold (5×10^{-5}) has been set according to previous GWAS that showed no significant association with biological drug response^{39,50} (Table 2). The most significant SNPs are as follows: rs28461892 (AKAP13), rs9472377 (SUPT3H), rs1487419 and rs77497886 (CDH12), rs11037360, rs7481533, rs11037342, rs145304743 and rs1845821 (HNRNPKP3) (Table 2).

	Patients (N = 243)	PASI75		Statistical significance
		Yes (N = 175)	No (N = 68)	
Age (years)	47.2 ± 14.7	47.1 ± 15.1	47.3 ± 14.0	0.944
Age at onset (years)	26.0 ± 14.5	26.0 ± 14.1	26.0 ± 15.7	0.975
Age of the first biological drug (years)	43.5 ± 14.9	43.2 ± 15.1	44.5 ± 14.3	0.599
Females (%)	99 (40.7)	73 (73.7)	26 (26.3)	0.620
Males (%)	144 (59.3)	102 (70.8)	42 (29.2)	
Adalimumab (%)	99 (40.7)	71 (71.7)	28 (28.3)	0.816
Etanercept (%)	95 (39.1)	67 (70.5)	28 (29.5)	
Infliximab (%)	49 (20.2)	37 (75.5)	12 (24.5)	
PsA ³ (%)	154 (63.4)	113 (64.6)	41 (26.6)	0.695
Weight (kg)	77.9 ± 15.0	77.7 ± 15.1	78.6 ± 14.7	0.657
Baseline PASI	21.0 ± 11.5	20.5 ± 10.6	21.2 ± 12.1	0.816
PASI75 at 6 months (%)	167 (68.4)	150 (89.8)	17 (10.1)	0.000*

Note: Data are shown as mean ± SD or number (%). Statistical differences were analysed between patients with PASI75 (Yes) and without PASI75 (No). *t* Test and χ^2 were performed for continuous and categorical variables, respectively.

Abbreviations PsA, psoriatic arthritis; PASI, Psoriasis Area and Severity Index; SDm standard deviation.

* $P < 0.05$.

TABLE 1 Clinical and demographical data of the patients included in this study

FIGURE 2 Manhattan plot of the SNPs associated with PASI75 at 3 months in the discovery cohort. This figure represents the genome-wide p -values from PCA (principal component analysis) between genetic variation, biological drug response and the 7 clinical variables (sex, weight, age, age at onset of psoriasis, presence or absence of psoriatic arthritis, therapeutic option and age at prescription of the first anti-TNF drug) observed in psoriasis patients. The y-axis shows the $-\log_{10}$ p -value of 6.612.648 SNPs, and the x-axis shows their chromosomal positions (SNP base pair in build GRCh37/hg19). The horizontal red line represents the genome-wide significance threshold p -value = 5.00×10^{-6}

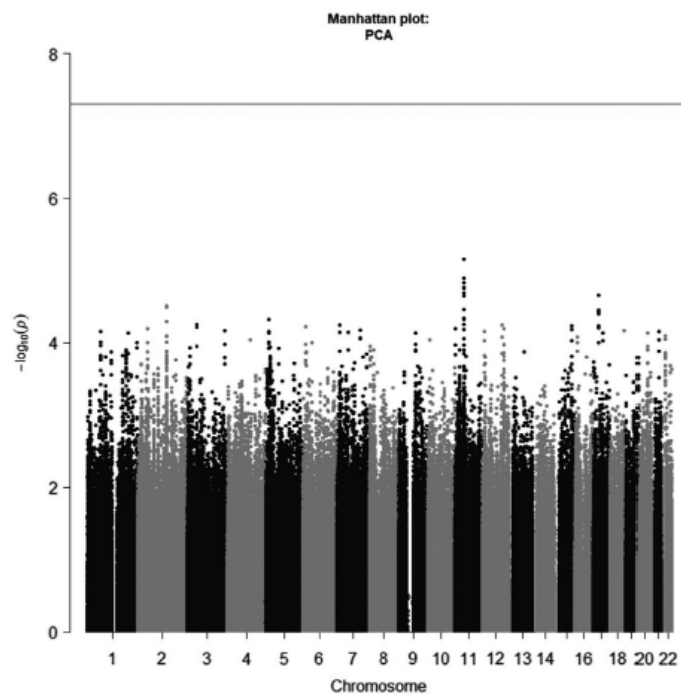


TABLE 2 Summary of the SNPs showing the strongest associations (ie the smallest p -values) with PASI75 at 3 months of treatment for standard analysis, fisher strand test and principal component analysis. None of the polymorphisms reached the significance threshold

SNP	Chr	Location	Gene	Risk allele	p -value		OR (CI 95%)	
					Standard	Fisher	Standard	Fisher
rs28461892	15	86177188	AKAP13	A	9.43×10^{-7}	7.63×10^{-6}	7.61 (3.02–19.18)	7.61 (3.02–19.18)
rs9472377	6	44802578	SUPT3H	G	1.15×10^{-6}	1.14×10^{-5}	10.61 (3.37–33.48)	10.61 (3.37–33.48)
rs1487419	5	22626115	CDH12	A	1.55×10^{-6}	7.96×10^{-6}	5.20 (2.52–10.74)	5.20 (2.52–10.74)
rs77497886	5	22616666	CDH12	T	1.55×10^{-6}	7.96×10^{-6}	5.20 (2.52–10.74)	5.20 (2.52–10.74)
rs11037360	11	43239804	HNRNPKP3	A	1.58×10^{-6}	4.82×10^{-6}	3.43 (2.04–5.76)	3.43 (2.04–5.76)
rs7481533	11	43223347	HNRNPKP3	C	3.09×10^{-6}	8.50×10^{-6}	3.34 (1.98–5.61)	3.34 (3.34–5.61)
rs11037342	11	43218424	HNRNPKP3	C	3.09×10^{-6}	8.50×10^{-6}	3.34 (1.98–5.61)	3.34 (3.34–5.61)
rs145304743	11	43226378	HNRNPKP3	T	3.09×10^{-6}	8.50×10^{-6}	3.34 (1.98–5.61)	3.34 (3.34–5.61)
rs1845821	11	43258997	HNRNPKP3	C	8.15×10^{-6}	1.49×10^{-5}	3.026 (1.84–4.97)	3.03 (1.84–4.97)

Abbreviations: A, adenine; AKAP13, a-kinase anchoring protein 13; C, cytosine; CDH12, cadherin 12; CHR, chromosome; CI, confidence interval; G, guanine; HNRNPKP3, heterogeneous nuclear ribonucleoprotein K pseudogene 3; OR, odds ratio of non-response; SNP, single nucleotide polymorphism; STMN1, stathmin domain containing 1; SUPT3H, SPT3 homolog, SAGA and STAGA complex component; T, thymine.

3.3 | Imputation

Imputation was performed based on the SNPs analysed in our array and the SNPs in linkage disequilibrium using 1000 Genomes haplotypes, with an overall imputation of 31.793.745 SNPs. After quality control, 25.181.097 SNPs were discarded from the dataset, with

6.612.648 SNPs remaining for the following association studies. However, no association was found between imputed SNPs and patients drug response (p -value $< 5 \times 10^{-8}$), either in standard and Fisher strand test or PCA (Figure 1). The following SNPs showed the strongest association with PASI75 at 3 months of treatment: rs80063785 (CDH12), rs13139992 and rs77656238 (NPF2) (Table 3).^{44,45}

SNP	CHR	POS	GENE	RISK ALLELE	MAF	P-FREQ
rs13139992	4	73041780	<i>NPFFR2</i>	A	0.060	6.33×10^{-8}
rs77656238	4	73034261	<i>NPFFR2</i>	T	0.053	8.82×10^{-8}
rs80063785	5	22398459	<i>CDH12</i>	G	0.066	1.03×10^{-7}

Abbreviations: CHR, chromosome; CI, confidence interval; MAF, minor allele frequency; OR, odds ratio of non-response; *NPFFR2*, neuropeptide FF receptor 2; *CDH12*, cadherin 12; SNP, single nucleotide polymorphism.

* $P \leq 0.05$.

TABLE 3 Results of the frequentist analysis of the association of PASI75 at 3 months with the SNPs imputed along the whole genome. Summary of the SNP showing the smallest adjusted p -value with PASI75 at 3 months of treatment. None of the polymorphisms reached the significance threshold

4 | DISCUSSION

Multiple studies have been performed in order to identify new biomarkers for anti-TNF drugs in Caucasian psoriasis patients.^{9,11,17,18,27,51–55} However, most of these biomarkers have not reached the clinical practice so far, suggesting that new and better powered pharmacogenomics studies are needed to deliver on clinically informative biomarkers for the field of psoriasis.

Although no genome-wide significant SNPs have been identified in the GWAS, some of them showed the strongest association with PASI75 at 3 months. *AKAP13*, *HNRNP3*, *SUPT3H* and *CDH12* are the most compelling candidate genes among our imputation results (Table 2). *AKAP13* (a-kinase anchoring protein 13) encodes for the a-kinase anchoring protein 13, which has the function of binding to the regulatory subunit of protein kinase A. A previous meta-analysis reported an association of this gene with psoriasis susceptibility.⁵⁶ However, this result was not replicated in the combined analysis (rs35343117; p -value = 1.7×10^{-6}),⁵⁶ nor in our study (rs35343117; p -value = 0.123). The rest of SNPs is not associated with psoriasis in the literature. *HNRNP3* is the heterogeneous nuclear ribonucleoprotein K pseudogene with no current knowledge about its protein transcripts. The whole set of our non-significant *HNRNP3* SNPs are positively associated with PASI75 at 3 months. *SUPT3H* is a SPT3-like protein presumably acting as a transcriptional activator and chromatin structure regulator. Our non-significant *SUPT3H* SNPs suggest a positive association with PASI75 at 3 months. *CDH12* is a cadherin protein which SNPs are positively associated with PASI75 at 3 months.⁵⁷

We did not uncover any SNPs significantly associated with anti-TNF drug response in Caucasian patients in our study. Our results are in agreement with a previous study carried out in 65 Japanese patients.⁵⁹ Moreover, these results are concordant with another pharmacogenomic study performed in 196 rheumatoid arthritis Caucasian patients that failed to find genetic biomarkers for anti-TNF drugs.⁵⁰ This reduced sample size, especially in the partial responders group, could partially explain the lack of biomarkers characteristic of anti-TNF drug response. On the contrary, other GWAS carried out in 96 Caucasian Crohn's disease patients⁵⁸ identified a genetic biomarker of adalimumab response (CD96) that was later confirmed in a validation cohort of 123 patients.⁵⁸

Traditionally, we have been treating partial responders of biological drugs as a homogenous group of patients with the same

genetic pathways affected. There could be different type of partial responders. It would be optimal to include patients who did not achieve PASI50 (a 50% reduction with respect to baseline PASI). However, due to the high effectiveness of these drugs, this would reduce the sample size of the non-responders group, thus reducing the statistical power of this study. Therefore, partial responders present a heterogeneous group that includes patients that did not achieve PASI50 (strictly non-responders to biological drugs) and patients that respond partially to biological drugs. Furthermore, this heterogeneity in the phenotype of the patients with a partial or poor response to biological drugs could be caused by genetic heterogeneity. This heterogeneity could be one of the causes why no significant associations with response are found in GWAS. Besides, immune system could compensate in a different way the malfunction of different proteins or signalling pathways further confounding and making it more difficult to find biomarker that predicts biological drug response. This could also explain the multiple biomarkers found in small cohorts with homogenous conditions but they could not be extrapolated to the general population.

We have found an association between two SNPs located on the *NPFFR2* (Neuropeptide FF Receptor 2) gene and anti-TNF drug response at 3 months of treatment. This gene encodes a member of a subfamily of G-protein-coupled neuropeptide receptors that is involved in pain modulation and regulation of the opioid system.⁵⁹ Although this association was not significant (p -values were 6.33×10^{-8} and 8.82×10^{-8} , Table 3) the p -values were close to the established significance threshold (5×10^{-8}).^{44,45} There are two different SNPs located in the same gene that were close to this ratio. This fact reinforces the hypothesis that *NPFFR2* may be associated with biological drug response. Moreover, this gene has not been associated so far with psoriasis or biological drug response. However, further studies should be performed in order to validate this association. These type of studies may help to optimize the effectiveness of psoriasis therapy, thereby reducing the risk of adverse events, and improving precision for the patients prescribed anti-TNF therapy. Thus, more meta-analysis and studies involving larger cohorts of patients are necessary to validate the previously discovered ones in order to develop more effective and safer drugs that can be administered on a personalized basis.

ACKNOWLEDGEMENTS

This study was supported by Instituto de Salud Carlos III PI 10/01740, PI 13/01598, PI 14/01751, PI 17/01972; Fundación

Teófilo Hernando and the Ministry of Science and Innovation and the European Regional Development's funds (FEDER).


CONFLICTS OF INTERESTS

We declare the following conflicts of interests: F Abad-Santos has been a consultant or investigator in clinical trials sponsored by the following pharmaceutical companies: Abbott, Alter, Chemo, Farmalider, Ferrer, GlaxoSmithKline, Gilead, Janssen-Cilag, Kern, Normon, Novartis, Servier, Teva and Zambon. E Daudén has potential conflicts of interest (advisory board member, consultant, grants, research support, participation in clinical trials, honoraria for speaking and research support) with the following pharmaceutical companies: AbbVie (Abbott), Amgen, Janssen-Cilag, Leo Pharma, Novartis, Pfizer, MSD, Lilly and Celgene. M Llamas-Velasco has potential conflicts of interest as she has participated in clinical trials or as consultant with Abbvie (Abbott), Galderma, Janssen-Cilag, Leo Pharma, Pfizer, Novartis, Lilly, Almirall and Celgene. MC Ovejero-Benito has potential conflicts of interest (honoraria for speaking or research support) with Janssen-Cilag and Leo Pharma. P Coto-Segura has potential conflicts of interest (advisory board member, consultant, grants, research support, participation in clinical trials, honoraria for speaking and research support) with the following pharmaceutical companies: AbbVie (Abbott), Janssen-Cilag, Novartis, Pfizer, MSD, UCB pharma, Lilly and Celgene. The other authors have no other relevant affiliations or financial involvement with any organization or entity with a financial interest in or financial conflict with the subject matter or materials discussed in the manuscript apart from those disclosed.

AUTHOR CONTRIBUTION

MCOB wrote the paper and analysed the data. EMA, DS, BA and RP analysed the data. HH contributed essential tools. PCS, GC, AR and MLV contributed essential reagents or tools. FAS and ED designed the study, contributed essential reagents or tools and wrote the paper. Moreover, all authors have also revised the manuscript, have given approval of its final version and agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

ORCID

María C. Ovejero-Benito  <https://orcid.org/0000-0003-4082-5165>

REFERENCES

- [1] Alwan W, Nestle FO. Pathogenesis and treatment of psoriasis: exploiting pathophysiological pathways for precision medicine. *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33:52-56.
- [2] Eberle FC, Brück J, Holstein J, et al. Recent advances in understanding psoriasis. *F1000Research*. 2016;5:770.
- [3] Lowes MA, Suárez-Fariñas M, Krueger JG. Immunology of Psoriasis. *Annu Rev Immunol*. 2014;32:227-255.
- [4] Dauden E, Herrera E, Puig L, et al. Validation of a new tool to assess health-related quality of life in psoriasis: the PSO-LIFE questionnaire. *Health Qual Life Outcomes*. 2012;10:56.
- [5] Dauden E, Blasco AJ, Bonanad C, et al. Position statement for the management of comorbidities in psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32:2058-2073.
- [6] Chandra A, Ray A, Senapati S, et al. Genetic and epigenetic basis of psoriasis pathogenesis. *Mol Immunol*. 2015;64:313-323.
- [7] Trowbridge RM, Pittelkow MR. Epigenetics in the pathogenesis and pathophysiology of psoriasis vulgaris. *J Drugs Dermatol*. 2014;13:111-118.
- [8] Dand N, Mahil SK, Capon F, et al. Psoriasis and genetics. *Acta Derm Venereol*. 2020;100:adv00030.
- [9] Prieto-Pérez R, Cabaleiro T, Daudén E, et al. Gene polymorphisms that can predict response to anti-TNF therapy in patients with psoriasis and related autoimmune diseases. *Pharmacogenomics J*. 2013;13:297-305.
- [10] Jiang S, Hinchliffe TE, Wu T. Biomarkers of an autoimmune skin disease—psoriasis. *Genomics Proteomics Bioinformatics*. 2015;13:224-233.
- [11] Prieto-Pérez R, Cabaleiro T, Daudén E, et al. Pharmacogenetics of topical and systemic treatment of psoriasis. *Pharmacogenomics*. 2013;14:1623-1634.
- [12] Wcislo-Dziadecka D, Zbiciak-Nylec M, Brzezińska-Wcislo L, et al. TNF- α in a molecularly targeted therapy of psoriasis and psoriatic arthritis. *Postgrad Med J*. 2016;92:172-178.
- [13] Burmester GR, Panaccione R, Gordon KB, et al. Adalimumab: long-term safety in 23 458 patients from global clinical trials in rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, psoriasis and Crohn's disease. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:517-524.
- [14] Cabaleiro T, Prieto-Pérez R, Navarro R, et al. Paradoxical psoriasisiform reactions to anti-TNF α drugs are associated with genetic polymorphisms in patients with psoriasis. *Pharmacogenomics J*. 2016;16:336-340.
- [15] Esposito M, Gisondi P, Conti A, et al. Dose adjustment of biologic therapies for psoriasis in dermatological practice: a retrospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31:863-869.
- [16] Gallo E, Cabaleiro T, Román M, et al. The relationship between tumour necrosis factor (TNF)- α promoter and *IL12B* / *IL23R* genes polymorphisms and the efficacy of anti-TNF- α therapy in psoriasis: a case-control study. *Br J Dermatol*. 2013;169:819-829.
- [17] Linares-Pineda TM, Cañadas-Garre M, Sánchez-Pozo A, et al. Gene polymorphisms as predictors of response to biological therapies in psoriasis patients. *Pharmacol Res*. 2016;113:71-80.
- [18] Prieto-Pérez R, Solano-López G, Cabaleiro T, et al. New polymorphisms associated with response to anti-TNF drugs in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *Pharmacogenomics J*. 2018;18:70-75.
- [19] Julià A, Ferrándiz C, Dauden E, et al. Association of the PDE3A-SLCO1C1 locus with the response to anti-TNF agents in psoriasis. *Pharmacogenomics J*. 2015;15:322-325.
- [20] Ryan C, Kelleher J, Fagan MF, et al. Genetic markers of treatment response to tumour necrosis factor- α inhibitors in the treatment of psoriasis. *Clin Exp Dermatol*. 2014;39:519-524.
- [21] Vasilopoulos V, Manolika M, Zafiriou E, et al. 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.
- [22] Coto-Segura P, Batalla A, González-Fernández D, et al. CDKAL1 gene variants affect the anti-TNF response among Psoriasis patients. *Int Immunopharmacol*. 2015;29:947-949.
- [23] Masouri S, Stefanaki I, Ntritsos G, et al. A pharmacogenetic study of psoriasis risk variants in a greek population and prediction of responses to anti-TNF- α and Anti-IL-12/23 agents. *Mol Diagn Ther*. 2016;20:221-225.
- [24] Julià M, Guilabert A, Lozano F, et al. The role of Fc γ Receptor polymorphisms in the response to anti-tumor necrosis factor

- therapy in psoriasis: a pharmacogenetic study. *JAMA Dermatol.* 2013;149:1033.
- [25] Tejasvi T, Stuart PE, Chandran V, et al. TNFAIP3 gene polymorphisms are associated with response to TNF blockade in psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2012;132:593-600.
- [26] Batalla A, Coto E, Gómez J, et al. IL17RA gene variants and anti-TNF response among psoriasis patients. *Pharmacogenomics J.* 2018;18:76-80.
- [27] Ovejero-Benito MC, Muñoz-Aceituno E, Reolid A, et al. Pharmacogenetics and pharmacogenomics in moderate-to-severe psoriasis. *Am J Clin Dermatol.* 2018;19:209-222.
- [28] Tutuncu Z, Kavanaugh A, Zvaifler N, et al. Fcγ receptor type IIIA polymorphisms influence treatment outcomes in patients with inflammatory arthritis treated with tumor necrosis factor α-blocking agents. *Arthritis Rheum.* 2005;52:2693-2696.
- [29] van Vugt LJ, van den Reek JMPA, Coenen MJH, et al. A systematic review of pharmacogenetic studies on the response to biologics in psoriasis patients. *Br J Dermatol.* 2017;178:86-94.
- [30] Seitz M, Wirthmuller U, Moller B, et al. The -308 tumour necrosis factor- gene polymorphism predicts therapeutic response to TNF-blockers in spondyloarthritis and spondyloarthritis patients. *Rheumatology.* 2007;46:93-96.
- [31] Song GG, Seo YH, Kim J-H, et al. Association between TNF-? (-308 A/G, -238 A/G, -857 C/T) polymorphisms and responsiveness to TNF-? Blockers in spondyloarthritis, psoriasis and Crohn's disease: a meta-analysis. *Pharmacogenomics.* 2015;16:1427-1437.
- [32] Chen W, Xu H, Wang X, et al. The tumor necrosis factor receptor superfamily member 1B polymorphisms predict response to anti-TNF therapy in patients with autoimmune disease: a meta-analysis. *Int Immunopharmacol.* 2015;28:146-153.
- [33] Ovejero-Benito MC, Prieto-Pérez R, Llamas-Velasco M, et al. Polymorphisms associated with adalimumab and infliximab response in moderate-to-severe plaque psoriasis. *Pharmacogenomics.* 2018;19:7-16.
- [34] Ovejero-Benito MC, Prieto-Pérez R, Llamas-Velasco M, et al. Polymorphisms associated with etanercept response in moderate-to-severe plaque psoriasis. *Pharmacogenomics.* 2017;18:631-638.
- [35] Ovejero-Benito MC, Muñoz-Aceituno E, Reolid A, et al. Polymorphisms associated with anti-TNF drugs response in patients with psoriasis and psoriatic arthritis. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* 2019; 33:e175-e177.
- [36] Ovejero-Benito MC, Muñoz-Aceituno E, Sabador D, et al. Polymorphisms associated with optimization of biological therapy through drug dose reduction in moderate-to-severe psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* 2020;34:e271-e275.
- [37] Caldarola G, Sgambato A, Fanali C, et al. HLA-Cw6 allele, NFkB1 and NFkBIA polymorphisms play no role in predicting response to etanercept in psoriatic patients. *Pharmacogenet Genomics.* 2016;26:423-427.
- [38] Talamonti M, Galluzzo M, Bernardini N, et al. Psoriasis Area and Severity Index response in moderate-severe psoriatic patients switched to adalimumab: results from the OPPSA study. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* 2018;32:1737-1744.
- [39] Nishikawa R, Nagai H, Bito T, et al. Genetic prediction of the effectiveness of biologics for psoriasis treatment. *J Dermatol.* 2016;43:1273-1277.
- [40] Daudén E, Puig L, Ferrándiz C, et al. Consensus document on the evaluation and treatment of moderate-to-severe psoriasis: Psoriasis Group of the Spanish Academy of Dermatology and Venereology. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016;30:1-18.
- [41] Purcell S, Neale B, Todd-Brown K, et al. PLINK: a toolset for whole-genome association and population-based linkage analysis [Internet]. 2007. <http://pngu.mgh.harvard.edu/purcell/plink/>. Cited 25 Jul 2019
- [42] Marees AT, de Kluiver H, Stringer S, et al. A tutorial on conducting genome-wide association studies: quality control and statistical analysis. *Int J Methods Psychiatr Res.* 2018;27:e1608.
- [43] Turner SD. qqman: an R package for visualizing GWAS results using Q-Q and manhattan plots. *bioRxiv* 2014:005165.
- [44] Reed E, Nunez S, Kulp D, et al. A guide to genome-wide association analysis and post-analytic interrogation. *Stat Med.* 2015;34:3769-3792.
- [45] Dudbridge F, Gusnanto A. Estimation of significance thresholds for genomewide association scans. *Genet Epidemiol.* 2008;32:227-234.
- [46] van Leeuwen EM, Kanterakis A, Deelen P, et al. Population-specific genotype imputations using minimac or IMPUTE2. *Nat Protoc.* 2015;10:1285-1296.
- [47] Delaneau O, Howie B, Cox AJ, et al. Haplotype estimation using sequencing reads. *Am J Hum Genet.* 2013;93:687-696.
- [48] Howie BN, Donnelly P, Marchini J. A flexible and accurate genotype imputation method for the next generation of genome-wide association studies. *PLOS Genet.* 2009;5:e1000529.
- [49] Coleman JRI, Euesden J, Patel H, et al. Quality control, imputation and analysis of genome-wide genotyping data from the Illumina HumanCoreExome microarray. *Brief Funct Genomics.* 2016;15:298-304.
- [50] Krintel SB, Palermo G, Johansen JS, et al. Investigation of single nucleotide polymorphisms and biological pathways associated with response to TNFα inhibitors in patients with rheumatoid arthritis. *Pharmacogenet Genomics.* 2012;22:577-589.
- [51] Prieto-Pérez R, Cabaleiro T, Daudén E, et al. Genetics of psoriasis and pharmacogenetics of biological drugs. *Autoimmune Dis.* 2013;2013:1-13.
- [52] Sutherland A, Power RJ, Rahman P, et al. Pharmacogenetics and pharmacogenomics in psoriasis treatment: current challenges and future prospects. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2016;12:923-935.
- [53] González-Lara L, Batalla A, Coto E, et al. The TNFRSF1B rs1061622 polymorphism (p. M196R) is associated with biological drug outcome in Psoriasis patients. *Arch Dermatol Res.* 2015;307:405-412.
- [54] Julià A, Marsal S. Pharmacogenomics of anti-TNF response in psoriasis, where are we? *Pharmacogenomics.* 2016;17:323-326.
- [55] O'Rielly DD, Rahman P. Pharmacogenetics of psoriasis. *Pharmacogenomics.* 2011;12:87-101.
- [56] Tsoi LC, Spain SL, Ellinghaus E, et al. Enhanced meta-analysis and replication studies identify five new psoriasis susceptibility loci. *Nat Commun.* 2015;6:7001.
- [57] Stelzer G, Rosen N, Plaschkes I, et al. The geneCards suite: from gene data mining to disease genome sequence analyses. *Curr Protoc Bioinforma.* 2016;54(1):1.30.1-1.30.33.
- [58] Aterido A, Palau N, Domènech E, et al. Genetic association between CD96 locus and immunogenicity to anti-TNF therapy in Crohn's disease. *Pharmacogenomics J.* 2019;19:547-555.
- [59] Talmont F, Moulédous L, Piedra-García L, et al. Pharmacological characterization of the mouse NPFF2 receptor. *Peptides.* 2010;31:215-220.

How to cite this article: Ovejero-Benito MC, Muñoz-Aceituno E, Sabador D, et al. Genome-wide association analysis of psoriasis patients treated with anti-TNF drugs. *Exp Dermatol.* 2020;29:1225-1232. <https://doi.org/10.1111/exd.14215>

11.3 Polymorphisms associated with optimization of biological therapy through drug dose reduction in moderate-to-severe psoriasis

e272

Letters to the Editor

significantly decreased plasma retinol concentrations compared with healthy controls (Table 1), we followed up GPP patients in this part. Evaluation carried out after acitretin treatment (0.5–1 mg/kg/day) showed that PASI were significantly decreased 23.34 (95% CI, 18.38–28.30), 44.20 (95% CI, 38.93–49.48) and 51.20 (95% CI, 45.86–56.55) from baseline ($F = 172.40$, Partial $\eta^2 = 0.882$, $P < 0.001$) after 1, 2, 3 months duration of treatment separately, while the corresponding plasma retinol concentration were significantly increased 0.21 $\mu\text{mol/L}$ (95% CI, 0.14–0.27), 0.56 $\mu\text{mol/L}$ (95% CI, 0.44–0.68) and 1.01 $\mu\text{mol/L}$ (95% CI, 0.81–1.22) from baseline separately ($F = 59.45$, Partial $\eta^2 = 0.72$, $P < 0.001$; Fig. 1). The above results suggest that plasma retinol could track disease progression in some stages of acitretin monotherapy.

Small sample size and limited geographical locations were the limitations for this study, since retinol is a nutritional factor, and there is a possibility of tremendous variability in dietary exposure in different regions. Therefore, the results may not be relevant to the general population. Further studies with more patients in different geographical locations are warranted.

The author did not receive specific funding for this work.

H. Yang,^{1,2} Q. Tan,² G.H. Chen,³ J.S. Chen,⁴ Z. Fu,⁵ F.L. Ren,¹ X.Y. Luo,⁴ H. Wang^{1,4*}

¹Department of Dermatology, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, China, ²Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, China, ³Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, China, ⁴National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, China, ⁵China International Science and Technology Cooperation Base of Child Development and Critical Disorders, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, China

*Correspondence: H. Wang. E-mail: huswang@hospital.cqmu.edu.cn

References

- Hoeger KM, John AM, Handler MZ et al. Generalized pustular psoriasis: a review and update on treatment. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2018; 32: 1645–1651.
- Lee CS, Li K. A review of acitretin for the treatment of psoriasis. *Expert Opin Drug Saf* 2009; 8: 769–779.
- Di Lernia V, Bonamonte D, Lasagni C et al. Effectiveness and safety of acitretin in children with plaque psoriasis: a multicenter retrospective analysis. *Pediatr Dermatol* 2016; 33: 530–535.
- Pearce DJ, Klinger S, Ziel KK et al. Low-dose acitretin is associated with fewer adverse events than high-dose acitretin in the treatment of psoriasis. *Arch Dermatol* 2006; 142: 1000–1004.
- Xiang J, Wang H, Li T. Comorbidity of vitamin A and vitamin D deficiency exacerbates the severity of atopic dermatitis in children. *Dermatology* 2019; 235: 196–204.
- Kabashima K, Nomura T. Revisiting murine models for atopic dermatitis and psoriasis with multipolar cytokine axes. *Curr Opin Immunol* 2017; 48: 99–107.
- Zhang X, Chen K, Chen J, Liu YX, Qu P, Li TY. Effect of marginal vitamin A deficiency during pregnancy on retinoic acid receptors and N-methyl-D-aspartate receptor expression in the offspring of rats. *J Nutr Biochem* 2011; 22: 1112–1120.
- Dawson MI. The importance of vitamin A in nutrition. *Curr Pharm Des* 2000; 6: 311–325.
- Cannavò SP, Riso G, Casciaro M et al. Oxidative stress involvement in psoriasis: a systematic review. *Fotc Radiol Res* 2019; 8: 1–12.

DOI: 10.1111/jdv.16244

Polymorphisms associated with optimization of biological therapy through drug dose reduction in moderate-to-severe psoriasis

Editor

Biological therapies are effective for moderate-to-severe psoriasis. However, they show inter-individual variability in the response, are expensive and, although rarely, may cause severe side-effects. Dose reduction or increase of interval of biological drug administration has become an off-label therapeutic alternative for patients who exhibit an excellent response.^{1–4} Our objective was to search for biomarkers that could predict a successful dose reduction (SDR) of biological drugs.

This study included moderate-to-severe psoriasis patients⁵ that received anti-TNF drugs and ustekinumab during the study period. Initially, patients were treated according to the doses established in the drug label. Dose reduction included lengthening of the dosing interval (great majority) and/or reduction of drug dose per single administration. It was performed in those patients who achieved a PASI90 or PASI <3 in two consecutive visits. A SDR was considered when that excellent response was maintained for at least 6 months. We genotyped 173 polymorphisms as described previously.^{5–8} Linkage disequilibrium, Hardy-Weinberg Equilibrium, allele and genotype frequencies were calculated with SNPStats. The optimal model was selected according to the Akaike information criterion. Significant SNPs in the univariate analysis ($P \leq 0.05$) were adjusted by the significant covariates and included in a multivariate logistic regression model. The most parsimonious best-fit model (the simplest model that accurately describes the logistic regression) was chosen on the basis of the likelihood-ratio test (SPSS v15). The protocol fulfilled Spanish law on biomedical research.

We recruited 120 patients with moderate-to-severe plaque psoriasis from the Dermatology Department of 'Hospital Universitario La Princesa' in Madrid treated with etanercept (52.5%), adalimumab (30.8%) and/or ustekinumab (16.7%)

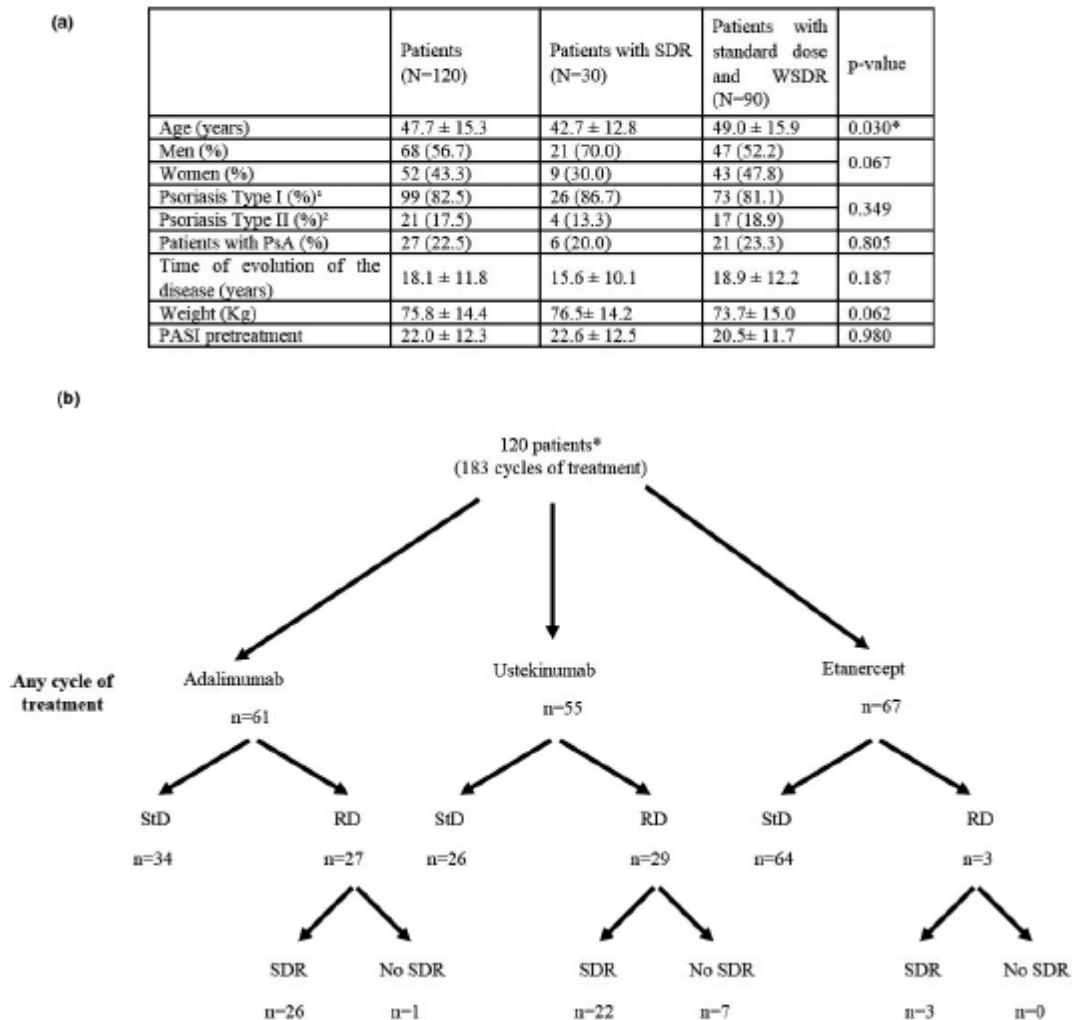


Figure 1 (a) Flow chart specifying the different treatments and cycles of treatment. *First cycle of treatment. RD, reduced doses; SDR, successful dose reduction; StD, standard doses. (b) Phenotypic characteristics of psoriatic patients in the first therapeutic cycle of treatment with biologics. Data are shown as mean ± SD, number (%) or median (range); PsA, psoriatic arthritis; PASI, Psoriasis Area and Severity Index; ¹early-onset psoriasis (<40 years); ²late-onset psoriasis (≥40 years). **P* < 0.05. SDR, successful dose reduction.

(Fig. 1a). 50/120 patients were subjected to a second biological drug cycle and 13 to a third cycle (total 183 cycles).

Initially, we found a significant association in the multivariate analysis between the following 6 SNPs and SDR in the first therapeutic cycle of all biological treatments: rs983332 (*LMO4*), rs4649203 (*IL28RA*), rs718226 (*CYLD*), rs2546890 (*IL12B*), rs6920220 (*TNFAIP3*) and rs2010963 (*VEGFA*), adjusted by patients' age (Table 1).

Afterwards, we evaluated the SNPs that could estimate SDR for the different biological drugs independently of the cycle of treatment and analysed each treatment separately (Fig. 1b). From them, 42.5% (26/61) achieved SDR with adalimumab, 40% (22/55) with ustekinumab and 4.5% (3/67) with etanercept. We observed that rs1008953 (*SDCA*) could estimate which patients could achieve SDR for adalimumab, while rs4649203 (*IL28RA*), rs11096957 (*TLR10*), rs240993 (*TRAF3IP2*) and

Table 1 Polymorphisms associated with successful dose reduction for biological drugs. Only polymorphisms significant in the univariate analysis ($P < 0.05$) were included in the multivariate analysis. The most parsimonious best-fit model is shown and was chosen on the basis of likelihood-ratio test statistics

Drug	SNP	Gene	Model	Risk genotype † (%)	Covariate	Adjusted analysis		Adjusted multivariate analysis	
						OR (95% CI)	P-value	OR (95% CI)	P-value
First‡	rs983332	LMO4	Ad	A/C-A/A (56.7-33.7)	Age	2.43 (1.18-4.99)	0.014	5.82 (1.75-19.28)	0.004*
First‡	rs4649203	IL28RA	Do	A/G-G/G (20.0-43.2)	Age	0.31 (0.12-0.86)	0.016	0.21 (0.06-0.72)	0.025*
First‡	rs718226	CYLD	Ad	A/G-G/G (76.7-54.4)	Age	1.81 (1.03-3.17)	0.037	4.43 (1.43-13.76)	0.010*
First‡	rs2546890	IL12B	Re	G/G (40.0-18.0)	Age	3.42 (1.33-8.82)	0.011	3.62 (1.21-10.81)	0.007*
First‡	rs6920220	TNFAIP3	Co	A/G (13.3-34.8)	Age	0.31 (0.10-0.99)	0.037	0.12 (0.03-0.56)	0.021*
First‡	rs2010963	VEGFA	Co	C/G (23.3-48.9)	Age	0.31 (0.12-0.83)	0.046	0.32 (0.11-0.94)	0.038*
Ada	rs4649203	IL28RA	Do	AG/GG (19.2-45.5)	Sex	0.27 (0.08-0.94)	0.032	0.00 (0.00-0.52)	0.025*
Ada	rs1008953	SDC4	Co	AG (57.7-25.7)	Sex	2.77 (0.89-8.65)	0.023	204.11 (2.67-1.6 × 10 ⁴)	0.016*
Ada	rs11096957	TLR10	Re	CC (3.8-25.7)	Sex	0.12 (0.01-1.04)	0.019	0.00 (0.00-0.15)	0.011*
Ada	rs240993	TRAF3IP2	Do	CT/TT (23.1-68.6)	Sex	0.11 (0.03-0.39)	0.000	0.02 (0.00-0.23)	0.002*
Ada	rs1167846	IL20RA	Do	CT/TT (65.4-40)	Sex	3.08 (1.01-9.38)	0.042	8.83 (0.77-100.84)	0.080
Ada	rs6934187	MICA-A9	Ad	CG/GG (46.1-68.6)	Sex	0.40 (0.18-0.90)	0.018	0.02 (0.00-0.49)	0.040*
Uste	rs2485558	RYR2	Do	CG (9.1-33.3)	Time§	0.18 (0.03-0.99)	0.029	0.13 (0.01-1.11)	0.063
Uste	rs983332	LMO4	Co	AC (59.1-15.2)	Time§	6.03 (1.61-22.60)	0.013	13.12 (1.91-89.98)	0.009*
Uste	rs1801133	MTHFR	Re	CT (63.6-33.3)	Time§	0.14 (0.01-1.26)	0.037	0.06 (0.00-1.12)	0.060
Uste	rs10754555	NLRP3	Do	CG/GG (36.4-72.7)	Time§	0.21 (0.06-0.72)	0.010	0.11 (0.02-0.68)	0.017*
Uste	rs10494292	LELP1	Ad	GT/GG (45.5-18.2)	Time§	3.50 (1.05-11.71)	0.033	9.28 (1.47-58.37)	0.018*
Uste	rs3087243	CTLA4	Co	AA (36.4-12.1)	Time§	0.24 (0.05-1.16)	0.030	0.25 (0.04-1.38)	0.112

A, adenine; Ad, additive; Ada, adalimumab (61 patients, 26 with SDR); C, cytosine; CI, confidence interval; Co, codominant; CTLA4, cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4; CYLD, CYLD lysine 63 deubiquitinase; Do, dominant; G, guanine; IL12B, interleukin 12B; IL20RA, interleukin 20 receptor subunit alpha; IL28RA, interleukin receptor A; IL28RA, interleukin 28 receptor A; LELP1, late cornified envelope-like proline-rich 1; LMO4, LIM domain only 4; LMO4, LIM domain only 4; MICA-A9, MHC class I polypeptide-related sequence A9; MTHFR, methylenetetrahydrofolate reductase; NLRP3, NLR family pyrin domain-containing 3; OR, odds ratio of non-successful drug reduction; OR, odds ratio of SDR (successful drug reduction); Re, recessive; RYR, ryanodine receptor 2; SDC4, syndecan 4; SNP, single-nucleotide polymorphism; TLR10, toll-like receptor 10; TNFAIP3, tumour necrosis factor alpha-induced protein 3; TRAF3IP2, TNF receptor-associated factor 3-interacting protein 2; Uste, ustekinumab (55 patients, 22 with SDR); VEGFA, vascular endothelial growth factor A; WSDR: with successful drug reduction.

†Risk genotype: risk genotype (% with SDR-% without SDR).

‡First: drugs used in the first therapeutic cycle of biological treatment (ustekinumab, adalimumab or etanercept) (120 patients, 30 with SDR).

§Time: time of evolution of psoriasis; OR: odds ratio of SDR (successful drug reduction).

* $P < 0.05$.

rs6934187 (*MICA-A9*) anticipated which patients could not achieve it (Fig. 1b, Table 1). We also found that rs983332 (*LMO4*) and rs10494292 (*LELP1*) were positively associated with SDR for ustekinumab, while rs10754555 (*NLRP3*) showed a negative association (Table 1).

Furthermore, we found an association between SDR for adalimumab and the sex of the patients (Table 1). Accordingly, a previous publication demonstrated that men presented a longer drug survival for biological drugs.^{9,10} We also found that patients with longer disease duration were less likely to achieve ustekinumab SDR (M. Llamas-Velasco, unpublished results). Not all significant SNPs found in the first cycle analysis matched with those SNPs from the stratified-by-drug analyses. This could partially be explained by the different targets that biological drugs have. The main limitation of the study was the sample size, although it was counterbalanced by an exhaustive follow-up of patients and data analysis. To our knowledge, this is the first study that searches for SNP predictors of SDR. However, these

biomarkers should be validated in larger cohorts of patients before their implementation in clinical practice.

This study was supported by Instituto de Salud Carlos III PI 10/01740, Fundación Teófilo Hemando and the Ministry of Science and Innovation and the European Regional Development's funds (FEDER).

M.C. Ovejero-Benito,¹ E. Muñoz-Acosituno,²
D. Saborido,¹ A. Redol,² M. Llamas-Velasco,²
R. Prieto-Pérez,¹ F. Abad-Santos,^{1,3,†} E. Daudén,^{2,*,†}

¹Clinical Pharmacology Department, Instituto Teófilo Hemando, Facultad de Medicina, Hospital Universitario de la Princesa, Universidad Autónoma de Madrid (UAM), Madrid, Spain, ²Dermatology Department, Instituto de Investigación Sanitaria La Princesa (IS-IP), Hospital Universitario de la Princesa, Madrid, Spain, ³Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain

*Correspondence: E. Daudén. E-mail: estebandauden@gmail.com

†These authors contributed equally to the manuscript.

References

- 1 Carrascosa JM, García-Doval I, Pérez-Zafra B *et al*. Use of off-label doses is frequent in biologic therapy for moderate to severe psoriasis: a cross-sectional study in clinical practice. *J Dermatolog Treat* 2015; 26: 502–506.
- 2 Baniandrés O, Rodríguez-Soria VJ, Romero-Jiménez RM, Suárez R. Dose Modification in Biologic Therapy for Moderate to Severe Psoriasis: a Descriptive Analysis in a Clinical Practice Setting. *Actas Dermosifiliogr* 2015; 106: 569–577.
- 3 van Bezooijen JS, van Doorn MBA, Schreurs MWJ *et al*. Prolongation of biologic dosing intervals in patients with stable psoriasis: a feasibility study. *Ther Drug Monit* 2017; 39: 379–386.
- 4 Eposito M, Gisoni P, Conti A *et al*. Dose adjustment of biologic therapies for psoriasis in dermatological practice: a retrospective study. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2017; 31: 863–869.
- 5 Daudén E, Puig I, Ferrándiz C, Sánchez-Carazo JL, Hernanz-Hermosa JM, the Spanish Psoriasis Group of the Spanish Academy of Dermatology and Venereology. Consensus document on the evaluation and treatment of moderate-to-severe psoriasis: Psoriasis Group of the Spanish Academy of Dermatology and Venereology. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2016; 30: 1–18.
- 6 Prieto-Pérez R, Cabaleiro T, Daudén 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.
- 7 Prieto-Pérez R, Solano-López G, Cabaleiro T *et al*. New polymorphisms associated with response to anti-TNF drugs in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *Pharmacogenomics J* 2018; 18: 70–75.
- 8 Ovejero-Benito MC, Muñoz-Aceituno E, Reolid A, Saiz-Rodríguez M, Abad-Santos F, Daudén E. Pharmacogenetics and pharmacogenomics in moderate-to-severe psoriasis. *Am J Clin Dermatol* 2018; 19: 209–222.
- 9 Gniadecki R, Bang B, Bryld LE, Iversen I, Lastein S, Skov I. Comparison of long-term drug survival and safety of biologic agents in patients with psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol* 2015; 172: 244–252.
- 10 Hansel K, Bianchi L, Lanza F, Bini V, Stingoni L. Adalimumab dose tapering in psoriasis: predictive factors for maintenance of complete clearance. *Acta Derm Venereol* 2017; 97: 346–350.

DOI: 10.1111/jdv.16256

Parry–Romberg syndrome treated with injectable poly-L-lactic acid and hyaluronic acid filler: a case report

Editor

Parry–Romberg syndrome (PRS), also known as ‘progressive facial hemiatrophy’, is a rare degenerative condition of the face. It is characterized by progressive but self-limiting unilateral wasting of facial skin, including subcutaneous fat, muscle and, in some cases, bone. Cosmetic correction of hemiatrophy is usually delayed until its progression has become obvious.¹ Different treatment modalities, including free-tissue transfer, pedicled flaps and autologous tissue grafts,^{1,2} have been attempted with

various results. However, these techniques, which require a donor site, are not easy to perform in an outpatient clinic and carry the risk of a poor cosmetic result at the donor site. Soft-tissue augmentation with injectable fillers is a minimally invasive technique that replaces lost volume and restores facial convexity. Injectable poly-L-lactic acid (PLLA) is a biostimulatory filler that takes time to work but has long-lasting effects.² Hyaluronic acid (HA) is a temporary dermal filler that has an immediate effect.³ The combination of PLLA and HA fillers has been used successfully for treating atrophy associated with lupus erythematosus panniculitis and acquired partial lipodystrophy and can be an excellent alternative to invasive procedures for treating the defect in PRS.^{4,5}

A 27-year-old female presented with a 5-year history of progressive facial hemiatrophy. She was diagnosed with biopsy-proven PRS but showed no new lesions or worsening of old lesions for a few years after medical treatments, including systemic steroid and hydroxychloroquine. The patient desired a minimally invasive procedure to correct her facial disfigurement so we used an injectable filler containing PLLA (Sculptra[®], Galderma Laboratories, Uppsala, Sweden) and HA (Chaeum[®] #3, Hugel Pharma, Chuncheon, Korea). PLLA, which was diluted with 7 mL of normal saline and 2 mL of 1% lidocaine, was injected three times (baseline and 4 and 8 weeks later), and 2 mL of HA was injected two times (12 and 24 weeks). We found no complications, including nodules or disease reactivation, after 24 months (Fig. 1), and the patient was very satisfied with the cosmetic result.

This case report showed there was a significant improvement in facial volume following treatment of a patient with PRS with a combination of injectable PLLA and HA fillers. To our knowledge, our PRS case is the first to be successfully treated with PLLA and HA. The improvement was still visible at the 2-year follow-up with excellent aesthetic and functional results. To our best knowledge, there was no evidence about combination of PLLA and HA could increase the risk of infection or immunological side-effects in literatures. However, further reports or research about long-term follow-up will be required to identify late complications. The combination of PLLA and HA should be considered a potential therapeutic option for minimally invasive correction of PRS, if injected in a patient whose disease has stabilized.

D.-L. Ha,^{1,2} C.-K. Oh,³ M.-B. Kim^{1,2,*}

¹Department of Dermatology, School of Medicine, Pusan National University, Busan, Korea, ²Biomedical Research Institute, Pusan National University Hospital, Busan, Korea, ³OZ Dermatology Clinic, Busan, Korea

*Correspondence: M.-B. Kim. E-mail: drkim@harmail.net

References

- 1 El-Kehdy I, Abbas O, Rubeiz N. A review of Parry–Romberg syndrome. *J Am Acad Dermatol* 2012; 67: 769–784.

11.4 Polymorphisms associated with anti-TNF drugs response in patients with psoriasis and psoriatic arthritis.

Table 1 Summary of eight cutaneous melanoma cases in genetically confirmed Li-Fraumeni syndrome (LFS)

	Sex	Age at diagnosis of cutaneous melanoma	Age at diagnosis of LFS	Other malignancies	Note
Pötzsch <i>et al.</i> ⁸	F	26	32	Leiomyosarcoma (age 22), Breast cancer (age 30)	—
Curie-Lewandrowski <i>et al.</i> ⁵	F	32	32	Osteosarcoma (age 28)	Five melanomas, One within prior radiotherapy field
Kollipara <i>et al.</i> ⁷	M	3	4 months	Choroid plexus carcinoma (age 4 months), MDS (age 3)	Spitzoid melanoma within prior radiotherapy field
Villani <i>et al.</i> ²	M	40	40	None	—
	F	57	52	MDS (age 52)	
Giavedoni <i>et al.</i> ⁶	F	26, 35	28	Breast cancer, Adrenal cancer, Osteosarcoma (before melanoma, exact age N/A), BCC (age 29, 33), Pancreatic cancer (age 35)	Identical twin
	F	31	28	Breast cancer (age 25)	
Present case	M	16	16	None	—

BCC, basal cell carcinoma; MDS, myelodysplastic syndrome.

of cutaneous melanoma in LFS patients are rare^{1,5-8} (Table 1). In addition to cases in the table, there were eight patients (six females, two males, mean age 40) who developed melanoma within a cohort of 322 LFS patients followed between 1993 and 2013.² In most cases, the patients had been diagnosed with brain tumour, sarcoma or adrenocortical carcinoma in their early age before the development of cutaneous melanoma.⁵⁻⁸ To our knowledge, this is the first paediatric case in which cutaneous melanoma preceded all other common tumour components associated with LFS. This case further strengthens the association between melanoma and LFS and need for surveillance of cutaneous melanoma in LFS patients starting from early age. Furthermore, it reinforces the need for comprehensive family history work-up for paediatric melanoma patients.

Y.S. Baek,¹ J.Y. Seo,¹ J.Y. Song,¹ S.-Y. Lee,² A. Kim,³ J. Jeon^{1,*}

¹Department of Dermatology, College of Medicine, Korea University, 148 Gurodong-ro, Guro-gu, Seoul, 08308, Korea, ²Division of Oncology/Hematology, Department of Internal Medicine, College of Medicine, Korea University, 148 Gurodong-ro, Guro-gu, Seoul, 08308, Korea,

³Department of Pathology, College of Medicine, Korea University, 148 Gurodong-ro, Guro-gu, Seoul, 08308, Korea

*Correspondence: J. Jeon. E-mail: jhjeonmd@gmail.com

References

- 1 Bougeard G, Renaux-Petel M, Flaman JM *et al.* Revisiting Li-Fraumeni syndrome from TP53 mutation carriers. *J Clin Oncol* 2015; **33**: 2345-2352.
- 2 Villani A, Shore A, Wasserman JD *et al.* Biochemical and imaging surveillance in germline TP53 mutation carriers with Li-Fraumeni syndrome: 11 year follow-up of a prospective observational study. *Lancet Oncol* 2016; **17**: 1295-1305.

- 3 Li FP, Fraumeni JF Jr, Mulvihill JJ *et al.* A cancer family syndrome in twenty-four kindreds. *Cancer Res* 1988; **48**: 5358-5362.
- 4 Tinat J, Bougeard G, Baert-Desurmont S *et al.* 2009 version of the Chompret criteria for Li-Fraumeni syndrome. *J Clin Oncol* 2009; **27**: e108-e109; author reply e110.
- 5 Curie-Lewandrowski C, Speetzen IS, Cranmer L, Warneke JA, Loescher LJ. Multiple primary cutaneous melanomas in Li-Fraumeni syndrome. *Arch Dermatol* 2011; **147**: 248-250.
- 6 Giavedoni P, Ririe M, Carrera C, Puig S, Malvehy J. Familial melanoma associated with Li-Fraumeni syndrome and atypical mole syndrome: total-body digital photography, dermoscopy and confocal microscopy. *Acta Derm Venereol* 2017; **97**: 720-723.
- 7 Kollipara R, Cooley LD, Horii KA *et al.* Spitzoid melanoma in a child with Li-Fraumeni syndrome. *Pediatr Dev Pathol* 2014; **17**: 64-69.
- 8 Pötzsch C, Voigtländer T, Lubbert M. p53 Germline mutation in a patient with Li-Fraumeni Syndrome and three metachronous malignancies. *J Cancer Res Clin Oncol* 2002; **128**: 456-460.

DOI: 10.1111/jdv.15430

Polymorphisms associated with anti-TNF drugs response in patients with psoriasis and psoriatic arthritis

Editor

Psoriatic arthritis (PsA) has been classified as an inflammatory musculoskeletal disease with a strong genetic background.¹ Although anti-TNF drugs are effective for PsA and moderate-to-severe psoriasis, up to 30%-40% of patients do not respond to them.² We evaluated the possible association between 13

single nucleotide polymorphisms (SNPs) and anti-TNF drug response in psoriasis and PsA patients. We recruited 20 patients from the Dermatology Department of 'Hospital Universitario La Princesa' in Madrid diagnosed of moderate-to-severe plaque psoriasis³ and of PsA by rheumatologists based on CASPAR criteria.⁴ PsA severity was measured with a Numeric Rating Scale for Pain (NRS-Pain, 0–10).⁵ Only patients with a baseline NRS-Pain higher than three and older than 18 years were included. NRS-Pain50 (a decrease of 50% with respect to baseline NRS-Pain) was considered a criteria of anti-TNF drugs response in PsA. Quality of life was measured by the European Quality of life Visual Analog Scale (EQ-VAS).⁶ Percentage improvement of EQ-VAS (%EQ-VAS) and NRS-Pain after drug administration was measured at 3 and 6 months.⁶ PASI75 (a 75% improvement over their

baseline Psoriasis Area and Severity Index) was set as a criteria of psoriasis response. The protocol fulfilled Spanish law on biomedical research.

DNA was obtained from 3 mL of peripheral blood using the MagNa Pure[®] System (Roche Applied Science, Penzberg, Germany). Ten polymorphisms were analysed with Illumina VeraCode genotyping platform (Human Genotyping Unit; CeGen, Madrid, Spain): rs1061622 and rs1061624 (*TNFRSF1B*); rs767455 (*TNFRSF1A*), rs610604 and rs6920220 (*TNFAIP3*); rs17728338 (*TNIP1*); rs361525 (*TNF(-238)*); and rs240993, rs33980500 and rs13210247 (*TRAF3IP2*). Furthermore, three SNPs, rs1800629 (*TNF(-308)*), rs1799724 (*TNF(-857)*) and rs1799964 (*TNF(-1301)*), were genotyped as described previously in.⁷ Linkage disequilibrium, Hardy-Weinberg equilibrium (HWE), allele and genotype frequencies were calculated with SNPStats. Every SNP was tested to determine which logistic regression model had the best adjustment thus exhibiting the lowest Akaike information criterion (AIC). Significant SNPs in the univariate analysis ($P \leq 0.05$) were included in a multivariate logistic regression model (SPSS v19).

Our population included 20 patients with moderate-to-severe plaque psoriasis and PsA treated with anti-TNF drugs (Table 1). Initially, we tested whether the genotyped SNPs were associated with an improvement in PsA based on NRS-Pain50. At 3 months, univariate analysis showed a significant association of NRS-Pain50 with rs1061624 (*TNFRSF1B*) and rs6920220 (*TNFAIP3*) and with rs6920220 (*TNFAIP3*) at 6 months. However, these associations were lost in the multivariate analysis. Furthermore, we searched for biomarkers of patients' quality of life improvement after treatment. Two SNPs: rs610604 and rs6920220 (*TNFAIP3*) were significantly associated with %EQ-VAS at 3 months both in the univariate and multivariate analysis. rs610604 (*TNFAIP3*) was also significantly associated with %EQ-VAS at 6 months in the univariate analysis (Table 2). Although we also searched for biomarkers of psoriasis improvement, no significant association was found between PASI75 and the genotyped SNPs at 3 months. In contrast, significant association of PASI75 with polymorphisms of four genes as follows: *TNFRSF1B*,

Table 1 Clinical and demographic data and response to treatment of patients with psoriasis and psoriatic arthritis included in the study

Variable	Patients (N = 20)
Age at the beginning of the treatment (years)	46.25 ± 12.81
Duration of psoriatic arthritis (years)	10.75 ± 8.55
NRS-Pain	
Baseline NRS-Pain	5.80 ± 1.99
Duration of psoriasis (years)	23.95 ± 11.19
50% improvement of NRS-Pain at 3 months (%)	65.0% (n = 13)
50% improvement of NRS-Pain at 6 months (%)	60.0% (n = 12)
EQ VAS	
Baseline EQ VAS	63.00 ± 13.80
EQ VAS at 3 months	81.25 ± 10.50
EQ VAS at 6 months	80.00 ± 12.46
% EQ VAS improvement at 3 months	18.25 ± 12.70
% EQ VAS improvement at 6 months	80.00 ± 12.46
PASI	
Baseline PASI	24.32 ± 11.42
PASI at 3 months	3.07 ± 3.13
PASI at 6 months	3.50 ± 5.49
PASI75 at 3 months	90.0% (n = 18)
PASI75 at 6 months	90.0% (n = 18)

Table 2 Summary of the results of univariate and multivariate logistic regression for the percentage of improvement in the EQ-VAS at 3 and 6 months (n = 20)

Months	SNP	Gene	Model	Risk genotype (mean of the difference of EQ-VAS)	Univariate analysis		Multivariate analysis	
					Difference (95% CI)	P	Difference (95% CI)	P
3	rs610604	<i>TNFAIP3</i>	D	ACCC (13.85)	-12.58 (-23.07 to -2.10)	0.030*	-10.60 (-20.71 to -0.48)	0.041*
3	rs6920220	<i>TNFAIP3</i>	R	AA (-10.00)	-29.74 (-52.09 to -7.39)	0.018*	-25.83 (-47.969 to -3.698)	0.025*
6	rs6920220	<i>TNFAIP3</i>	R	AA (-30.00)	-49.47 (-70.91 to 28.04)	0.000*	-	-

* $P \leq 0.05$.

Only polymorphisms significant for the univariate analysis ($P < 0.05$) are shown and were included in the multivariate analysis. Only one SNP was significant in the univariate analysis for the percentage of improvement in the EQ-VAS at 6 months (rs6920220). Thus, multivariate analysis could not be performed. CI, confidence interval; D, dominant; Difference, difference of the baseline EQ-VAS with respect to EQ-VAS at 3 months of treatment; R, recessive; SNP, single nucleotide polymorphism; *TNFAIP3*, TNF alpha-induced protein.

TNFAIP3, TNF[(-238), (-857) and (-1031)], and TRAF3IP2 was found at 6 months only in the univariate analysis.

There are few pharmacogenetic studies in PsA.^{8,9} Our results agree with a previous study showing an association of rs610604 (TNFAIP3) with etanercept response in psoriasis.¹⁰ We did not find an association between polymorphism located on TNF [(-238) and (-308)] and response to anti-TNF drugs, in agreement with a previous publication⁹ ($n = 57$). The main limitation of this study is the sample size. Furthermore, in daily practice, the parameters used to evaluate the severity of PsA (NRS-Pain and EQ-VAS) have some limitations.

In conclusion, our findings suggest that rs6920220 and rs610604 (TNFAIP3) are associated with an improvement in the quality of life of PsA patients receiving anti-TNFs. Further studies should be performed to confirm these results.

This study was supported by Instituto de Salud Carlos III (FIS P110/01740) and Fundación Teófilo Herando. RPP had a grant from Universidad Autónoma de Madrid (FPI program 2013). The authors are grateful to Cristina Carazo for helping to set up the patient databases.

M.C. Ovejero-Benito,¹ E. Muñoz-Aceituno,² A. Reolid,² L.H. Fisas,¹ M. Llamas-Velasco,² R. Prieto-Pérez,¹ F. Abad-Santos,^{1,3} E. Daudén^{2,*}

¹Clinical Pharmacology Department, Hospital Universitario de la Princesa, Instituto Teófilo Herando, Instituto de Investigación Sanitaria la Princesa (IIS-IP), Universidad Autónoma de Madrid (UAM), c/Diego de León n 62, 28006, Madrid, Spain, ²Dermatology Department, Instituto de Investigación Sanitaria la Princesa (IIS-IP), Hospital Universitario de la Princesa, c/Diego de León n 62, 28006, Madrid, Spain, ³Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Instituto de Salud Carlos III, c/Diego de León n 62, 28006, Madrid, Spain

*Correspondence: E. Daudén, E-mail: estebandauden@gmail.com
F. Abad-Santos and E. Daudén contributed equally to the manuscript

References

- Gladman DD. Recent advances in understanding and managing psoriatic arthritis. *F1000Res* 2016; 5: 2670.
- Saad AA, Ashcroft DM, Watson KD, Symmons DPM, Noyce PR, Hynich KL. Efficacy and safety of anti-TNF therapies in psoriatic arthritis: an observational study from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49: 697–705.
- Daudén E, Puig L, Ferrándiz C, Sánchez-Carazo JL, Hemanz-Hermosa JM, the Spanish Psoriasis Group of the Spanish Academy of Dermatology and Venereology. Consensus document on the evaluation and treatment of moderate-to-severe psoriasis: Psoriasis Group of the Spanish Academy of Dermatology and Venereology. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016; 30: 1–18.
- Taylor W, Gladman D, Hellmell P *et al*. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 2665–2673.
- Hawker GA, Mian S, Kendzerska T, French M. Measures of adult pain: Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain), Numeric Rating Scale for Pain (NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic Pain Grade Scale (CPGS), Short Form-36 Bodily Pain Scale (SF-36 BPS), and Measure of Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain (ICOAP). *Arthritis Care Res* 2011; 63: S240–252.
- EuroQol Group. EuroQol—a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy* 1990; 16: 199–208.
- Gallo E, Cabaleiro T, Román M *et al*. The relationship between tumour necrosis factor (TNF)- α promoter and *IL12B* / *IL-23R* genes polymorphisms and the efficacy of anti-TNF- α therapy in psoriasis: a case-control study. *Br J Dermatol* 2013; 169: 819–829.
- Murdaca G, Gulli R, Spanò F *et al*. TNF- α Gene Polymorphisms: Association with Disease Susceptibility and Response to Anti-TNF- α Treatment in Psoriatic Arthritis. *J Invest Dermatol* 2014; 134: 2503–2509.
- Cascella R, Strafella C, Longo G *et al*. Pharmacogenomics of multifactorial diseases: a focus on psoriatic arthritis. *Pharmacogenomics* 2016; 17: 943–951.
- Tejasvi T, Stuart PE, Chandran V *et al*. TNFAIP3 Gene Polymorphisms Are Associated with Response to TNF Blockade in Psoriasis. *J Invest Dermatol* 2012; 132: 593–600.

DOI: 10.1111/jdv.15431

Cervical cutaneous sclerosis: the stomach is not far from the skin

Editor

Here in, we report a particular case presenting an erythematous and indurated plaque of the neck that has revealed gastric linitis plastica (GLP).

An 80-year-old man presented to the Department of Dermatology in November 2015 with a 2-month history of a sclerotic inflammatory infiltration of the skin located on the anterior cervical region (Fig. 1a,b) associated with a general impaired condition. Medical history revealed a partial gastrectomy for peptic ulcer 30 years ago. A punch biopsy specimen was performed, and the associated histologic findings are shown in Fig. 2a,b,c.

Histological examination of the skin showed an interstitial infiltrate dissociating collagen fibres in the dermis consisting of independent, atypical and mucus-secreting cells – signet ring cells (SRCs). Immunohistochemistry revealed a CK7⁺ CK20⁻, CK19⁺, thyroid transcription factor (TTF) 1- phenotype profile evocative of dermo-hypodermic cutaneous metastasis of a poorly differentiated adenocarcinoma within dependent mucus-secreting cells or GLP (Fig. 2c). These findings were similar with those found on the gastric biopsy. CT scan showed gastric diffuse circumferential wall thickening (Fig. 1c). Gastric endoscopy revealed diffuse and intense erythematous stiff gastric mucosa with several superficial erosions; biopsy-confirmed diagnosis of GLP. The patient also presented bone metastasis and peritoneal carcinomatosis. The first-line treatment of 5-fluorouracil (5FU) with oxaliplatin (10 cycles) followed by 5FU maintenance resulted in both rapid radiological and clinical response. However, the patient died due to sepsis 9 months later.

This case reports an erythematous and indurated plaque of the neck that has revealed GLP. GLP represents 3%–19% of gastric cancers.¹ It is a macroscopic entity characterized by a whitish

12. Anexos

Anexo I. Lista de hospitales e investigadores colaboradores pertenecientes al Grupo de Psoriasis de la AEDV que han participado en los estudios.

Investigador	Centro
Ferrándiz, Carlos	Hospital Universitario Germans Trias i Pujol (Barcelona)
Sahuquillo, Antonio	Hospital la Fe (Valencia)
Sánchez, José Luis	Hospital General de Valencia
Carretero, Gregorio	Hospital Universitario Doctor Negrín (Las Palmas de Gran Canaria)
Pujol, Josep	Hospital Universitari "Joan XXIII" (Tarragona)
Salgado, Paula	Complejo Hospitalario Universitario (Pontevedra)
Ferrán, Marta	Hospital del Mar (Barcelona)
García-Bustinduy, Marta	Hospital Universitario de Canarias (Santa Cruz de Tenerife)
Alsina, Mercedes	Hospital Clínic i Provincial (Barcelona)
Baniandrés, Ofelia	Hospital General Gregorio Marañón (Madrid)
de la Cueva, Pablo	Hospital Universitario Infanta Leonor (Madrid)
Rivera, Raquel	Hospital Universitario 12 de Octubre (Madrid)
Vidal, David	El Hospital de San Juan Despí (Barcelona)
Ruiz, Ricardo	Hospital Universitario Clínico San Cecilio (Granada)
Herrera, Enrique	Hospital Clínico de Málaga

Anexo II. Hoja de información y consentimiento informado del estudio 1.

“BÚSQUEDA DE MARCADORES GENÉTICOS PREDICTORES DE RESPUESTA A NUEVOS FÁRMACOS EN EL TRATAMIENTO DE LA PSORIASIS.”

Servicios de Dermatología y Farmacología Clínica. Hospital Universitario de la Princesa.

Le proponemos participar en un proyecto de investigación que estamos realizando varios dermatólogos de los hospitales de España. El objetivo de este proyecto es buscar una relación entre los genes que tiene cada persona, la forma de responder a los fármacos y su tolerancia. Un gen es una estructura que existe dentro de nuestras células y define los caracteres hereditarios que hacen que cada uno de nosotros seamos diferentes.

Si decide participar se le extraerá una muestra de sangre de unos 4 ml que se hará coincidir con otras extracciones para no tener que pincharle simplemente por este estudio. La muestra será codificada (identificada con un número sin que figuren datos personales) y se almacenará en un congelador en el Servicio de Farmacología Clínica en el Hospital de la Princesa, al que sólo tendrán acceso los miembros de este Servicio hasta su agotamiento. La muestra se incluirá en una colección de muestras que está registrada en el Instituto de Salud Carlos III (Referencia: C0002402). Las muestras (sin ningún dato identificativo) se enviarán al Centro Nacional de Genotipado, donde serán destruidas después de realizar los análisis previstos en este estudio. En esta muestra solamente se van a determinar genes que pueden estar implicados en la respuesta del organismo a los fármacos utilizados para el tratamiento de la psoriasis y su toxicidad.

Además, se van a recoger datos de su historia clínica como edad, sexo y fármacos que ha recibido y cómo ha respondido a ellos. Sus datos codificados serán incorporados a un archivo informático radicado en este Hospital y analizados posteriormente.

La participación en este estudio no supone ningún riesgo para usted porque no se va a modificar su asistencia médica, y tampoco es previsible que le proporcione ningún beneficio concreto. En el momento actual los genes analizados en este estudio no se han relacionado con el riesgo de desarrollar enfermedades, pero no sabemos si en el futuro se puede encontrar alguna relación.

Los resultados obtenidos no serán útiles para un paciente concreto en la actualidad, ni le proporcionarán ningún beneficio adicional; únicamente aumentará nuestro conocimiento sobre su enfermedad y los factores que determinan una mejor o peor respuesta a los diversos

tratamientos, por lo que quizás pueda ser de utilidad para otros pacientes con psoriasis crónica en placas de moderada a grave.

Si los resultados obtenidos tuviesen trascendencia para usted o sus familiares, le informaremos de los mismos, proporcionándole el consejo genético adecuado, según lo establecido en el artículo 47 de la Ley de Investigación Biomédica 15/2007. Sería conveniente que en este caso usted informe a sus familiares.

Debe usted saber que también se respetará su derecho a conocer los resultados o a decidir que no se le comuniquen los datos genéticos. No obstante, cuando esta información, según criterio del médico responsable, sea necesaria para evitar un grave perjuicio para su salud o la de sus familiares biológicos, se informará a un familiar próximo o a un representante, previa consulta con el comité de ética. En todo caso, la comunicación se limitará exclusivamente a los datos necesarios para esta finalidad. Aunque los resultados sean publicados, no se revelará su identidad. En todo momento se respetará su confidencialidad de acuerdo a la Ley Orgánica de Protección de Datos 15/1999. Usted tiene la posibilidad de ejercitar los derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición sobre sus datos, para ello puede ponerse en contacto con los investigadores responsables del estudio, el Dr. Esteban Daudén Tello del servicio de dermatología del Hospital Universitario de La Princesa.

Finalmente, debe saber que usted es libre de decidir si quiere participar en este estudio, sin que se vea perjudicada su atención médica por ello. Además, podrá retirar su consentimiento en cualquier momento sin necesidad de tener que dar explicaciones y sin ningún perjuicio en su atención sanitaria. Si decide retirar su consentimiento después de habernos facilitado la muestra de sangre, tiene que avisarnos para que su muestra sea destruida. No obstante, no se destruirán los datos que hayan sido obtenidos hasta entonces.

Si tiene alguna duda sobre la información que acaba de leer, pregunte al médico que le ha facilitado esta hoja. Si en el futuro surge algún problema relacionado con el estudio, puede contactar con su médico o con los investigadores del estudio (Dr. Esteban Daudén del Servicio de dermatología, teléfono Teléfono: 915202200 Extensión 15450).

Nombre del participante: _____ Firma y Fecha

Nombre del investigador: _____ Firma y Fecha

Este documento se firmará por duplicado quedándose una copia el investigador y otra el paciente

Anexo III. Aprobación por el CEIM del estudio EDT-SIA-2017-02 (13/07/2017)



SaludMadrid

Comunidad de Madrid

INFORME DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS

Dña. M^a del Mar Ortega Gómez, secretaria del Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos del Hospital Universitario de la Princesa

Certifica

Que este Comité ha evaluado la propuesta del **Dr. Esteban Dauden (Servicio de Dermatología, del Hospital Universitario de la Princesa)**, para que se realice el estudio observacional clasificado por la AEMPS como **EPA-OD** y con código **EDT-SIA-2017-02**, titulado: **Búsqueda de marcadores genéticos predictores de respuesta a nuevos fármacos en el tratamiento de la psoriasis; versión: 1 de fecha 01/03/2017** y considera que:

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.

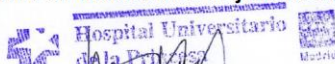
La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Son adecuados tanto el procedimiento previsto para obtener la Hoja de información al paciente y consentimiento informado como la compensación prevista para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el estudio.

El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.

Y que este Comité acepta que dicho estudio sea realizado por el **Dr. Esteban Dauden (Servicio de Dermatología)** como investigador principal en el **Hospital Universitario de la Princesa**.

Lo que firmo en **Madrid** a **13 de julio de 2017**



Fdo: **Dra. M^a del Mar Ortega Gómez**
SECRETARIA DEL C.E.I.M.

COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS

Dña. M^a del Mar Ortega Gómez, secretaria del Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos del Hospital Universitario de la Princesa

Certifica

Que el estudio observacional clasificado por la AEMPS como **EPA-OD** y con código **EDT-SIA-2017-02**, titulado: **Búsqueda de marcadores genéticos predictores de respuesta a nuevos fármacos en el tratamiento de la psoriasis; versión: 1 de fecha 01/03/2017** y cuyo investigador principal es el **Dr. Esteban Dauden (Servicio de Dermatología)** en el **Hospital Universitario de la Princesa**:

Que en la fecha de aprobación de dicho estudio la composición del CEIm era la siguiente:

- Presidente: Francisco Abad Santos (Farmacólogo Clínico, Servicio de Farmacología Clínica; miembro de la Comisión de Investigación)
- Vicepresidente: Dolores Ochoa Mazarro (Médico especialista en Farmacología Clínica)
- Secretario: M^a del Mar Ortega Gómez (especialista en Inmunología Clínica; Instituto de Investigación Sanitaria Hospital La Princesa)
- Vocales: Carmen del Arco Galán (Médico con labor asistencial, Servicio de Urgencias)
- Alba Serrano Ruiz (Licenciada en Farmacia, Responsable del Dpto. Ensayos Clínicos, Fundación para la Investigación Biomédica del Hospital Universitario de la Princesa)
- Andrés López Romero (Médico de Atención Primaria, Subdirector Médico de la Gerencia de Atención Primaria del Área 2)
- Concepción Martínez Nieto (Farmacéutica, Especialista en Farmacia Hospitalaria)
- Eduardo Sánchez Sánchez (especialista en Medicina Interna, Subdirector Médico)
- Enrique Alday Muñoz (Médico con labor asistencial, Servicio de Anestesia y Reanimación)
- Carolina Pozuelo González (Farmacéutica de Atención Primaria Dirección Asistencial Centro de La Comunidad de Madrid.).
- Ramón Colomer Bosch (Médico con labor asistencial, Jefe de Servicio de Oncología Médica)
- Santos Castañeda Sanz (Médico especialista en Reumatología)
- José María Galván Román (Médico especialista en Medicina Interna, miembro del Comité de Ética Asistencial)

Concepción Paloma Menéndez González (representante de pacientes, no perteneciente a la institución, ajeno a las profesiones sanitarias)
José Luis Muñoz de Nova (Médico especialista en Cirugía General)
Amelia Rodríguez Nogueiras (Diplomada Universitaria en Enfermería)

Que durante la evaluación de este estudio existía quorum suficiente para tomar decisiones de acuerdo a nuestros Procedimientos Normalizados de Trabajo.

Que este Comité ha sido acreditado por el Servicio de Control Farmacéutico y Productos Sanitarios de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios de la Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid (resolución de renovación de acreditación de fecha 04-11-13).

Lo que firmo en **Madrid** a **13 de julio de 2017**



Fdo: **Dra. M^a del Mar Ortega Gómez**
SECRETARIA DEL C.E.I.m.

**Anexo IV. Clasificación por la AEMPs del estudio EDT-SIA-2017-02
(12/05/2017)**



DEPARTAMENTO
DE MEDICAMENTOS
DE USO HUMANO

ASUNTO: RESOLUCIÓN DEL PROCEDIMIENTO DE CLASIFICACIÓN DE ESTUDIO CLÍNICO O EPIDEMIOLÓGICO

DESTINATARIO: D^a M^a CARMEN OVEJERO BENITO

Vista la solicitud-propuesta formulada con fecha **11 de mayo de 2017**, por D^a **M^a CARMEN OVEJERO BENITO**, para la clasificación del estudio titulado **“Búsqueda de marcadores genéticos predictores de respuesta a nuevos fármacos en el tratamiento de la psoriasis”**, con código **EDT-SIA-2017-02** y cuyo promotor es **Dr. ESTEBAN DAUDÉN TELLO**, se emite resolución.

El Departamento de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), de conformidad con los preceptos aplicables, ⁽¹⁾ **RESUELVE** clasificar el estudio citado anteriormente como **“Estudio Posautorización con Otros Diseños diferentes al de seguimiento prospectivo”** (abreviado como EPA-OD).

Para el inicio del estudio no se requiere la autorización previa de ninguna autoridad competente (AEMPS o CCAA)⁽²⁾. No obstante, salvo que haya sido presentada para la clasificación del estudio, el promotor deberá remitir a la AEMPS ⁽³⁾ la siguiente documentación antes del inicio del estudio:

- Protocolo completo (una copia en papel y otra en formato electrónico), incluidos los anexos, y donde conste el número de pacientes que se pretenden incluir en España, desglosado por Comunidad Autónoma.
- Dictamen favorable del estudio por un CEIC acreditado en España.

CORREO ELECTRÓNICO

farmacoepi@aemps.es

C/ CAMPEZO, 1 – EDIFICIO 8
28022 MADRID

Contra la presente resolución que pone fin a la vía administrativa podrá interponerse Recurso Potestativo de Reposición, ante la Directora de la Agencia, en el plazo de un mes a contar desde el día siguiente a aquel en que tenga lugar la notificación de la presente resolución. ⁽⁴⁾

Madrid, a **12 de mayo de 2017**

EL JEFE DE DEPARTAMENTO DE
MEDICAMENTOS DE USO HUMANO

César Hernández García



agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios
Dep. tamento de Medicamentos de Uso Humano
División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia

¹ Son de aplicación al presente procedimiento la Ley 39/2015, de 1 de octubre, del Procedimiento Administrativo Común de las Administraciones Públicas; la Ley 14/2000, de 29 de diciembre, de medidas fiscales, administrativas y de orden social; Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios; Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos; el Real Decreto 1275/2011, de 16 de septiembre, por el que se crea la Agencia estatal "Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios" y se aprueba su estatuto; el Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano y la Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se publican las directrices sobre estudios posautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano.

² De acuerdo con la Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre

³ Los documentos se enviarán a la siguiente dirección postal: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia. Parque Empresarial "Las Mercedes", Edificio 8. C/ Campezo, 1. 28022 Madrid.

⁴ De conformidad con lo dispuesto en la Ley 39/2015, de 1 de octubre, o Recurso Contencioso-Administrativo ante el Juzgado Central de lo Contencioso-Administrativo de Madrid, en el plazo de dos meses contados desde el día siguiente al de la notificación de la presente resolución, de conformidad con la Ley 29/1998, de 13 de Julio, reguladora de la Jurisdicción Contencioso-Administrativa, sin perjuicio de poder ejercitar cualquier otro recurso que se estime oportuno. En caso de interponerse recurso de reposición no podrá interponerse recurso contencioso-administrativo hasta la resolución expresa o presunta del primero.

CORREO ELECTRÓNICO

farmacoepi@aemps.es

C/ CAMPEZO, 1 – EDIFICIO 8
28022 MADRID

Anexo V. Declaración de helsinki de la asociación médica mundial (principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos).

Normas adoptadas por la 18ª Asamblea Médica Mundial de Helsinki, Finlandia (junio 1964), y enmendadas por la 29ª Asamblea Médica Mundial de Tokio, Japón (octubre 1975), la 35ª Asamblea Médica Mundial de Venecia, Italia (octubre 1983), la 41ª Asamblea Médica Mundial de Hong Kong (septiembre 1989), la 48ª Asamblea General de Somerset West, Sudáfrica (octubre 1996) y la 52ª Asamblea General, de Edimburgo, Escocia (octubre 2000)

1. Introducción

- A. La Asociación Médica Mundial ha promulgado la Declaración de Helsinki como una propuesta de principios éticos que sirvan para orientar a los médicos y a otras personas que realizan investigación médica en seres humanos. La investigación médica en seres humanos incluye la investigación del material humano o de información identificables.
- B. El deber del médico es promover y velar por la salud de las personas. Los conocimientos y la conciencia del médico han de subordinarse al cumplimiento de ese deber.
- C. La Declaración de Ginebra de la Asociación Médica Mundial vincula al médico con la fórmula "velar solícitamente y ante todo por la salud de mi paciente", y el Código Internacional de Ética Médica afirma que: "El médico debe actuar solamente en el interés del paciente al proporcionar atención médica que pueda tener el efecto de debilitar la condición mental y física del paciente". La investigación biomédica en seres humanos debe ser realizada solamente por personas científicamente calificadas, bajo la supervisión de una persona médica con competencia clínica. La responsabilidad por el ser humano siempre debe recaer sobre una persona con calificaciones médicas, nunca sobre el individuo sujeto a investigación, aunque éste haya otorgado su consentimiento.
- D. El progreso de la medicina se basa en la investigación, la cual, en último término, tiene que recurrir muchas veces a la experimentación en seres humanos.
- E. En investigación médica en seres humanos, la preocupación por el bienestar de los seres humanos debe tener siempre primacía sobre los intereses de la ciencia y de la sociedad.
- F. El propósito principal de la investigación médica en seres humanos es mejorar los procedimientos preventivos, diagnósticos y terapéuticos, y también comprender la etiología y patogenia de las enfermedades. Incluso, los mejores métodos preventivos, diagnósticos y terapéuticos disponibles deben ponerse a prueba continuamente a través de la investigación para que sean eficaces, efectivos, accesibles y de calidad.

- G. En la práctica de la medicina y de la investigación médica del presente, la mayoría de los procedimientos preventivos, diagnósticos y terapéuticos implican algunos riesgos y costos.
- H. La investigación médica está sujeta a normas éticas que sirven para promover el respeto a todos los seres humanos y para proteger su salud y sus derechos individuales. Algunas poblaciones sometidas a la investigación son vulnerables y necesitan protección especial. Se deben reconocer las necesidades particulares de los que tienen desventajas económicas y médicas. También se debe prestar atención especial a los que no pueden otorgar o rechazar el consentimiento por sí mismos, a los que pueden otorgar el consentimiento bajo presión, a los que se beneficiarán personalmente con la investigación y a los que tienen la investigación combinada con la atención médica.
- I. Los investigadores deben conocer los requisitos éticos, legales y jurídicos para la investigación en seres humanos en sus propios países, al igual que los requisitos internacionales vigentes. No se debe permitir que un requisito ético, legal o jurídico disminuya o elimine cualquiera medida de protección para los seres humanos establecida en esta Declaración.

2. Principios básicos para toda investigación médica

- A. En la investigación médica, es deber del médico proteger la vida, la salud, la intimidad y la dignidad del ser humano.
- B. La investigación médica en seres humanos debe conformarse con los principios científicos generalmente aceptados, y debe apoyarse en un profundo conocimiento de la bibliografía científica, en otras fuentes de información pertinentes, así como en experimentos de laboratorio correctamente realizados y en animales, cuando sea oportuno. Cuando el menor de edad puede en efecto dar su consentimiento, éste debe obtenerse además del consentimiento de su tutor legal.
- C. Al investigar, hay que prestar atención adecuada a los factores que puedan perjudicar el medio ambiente. Se debe cuidar también del bienestar de los animales utilizados en los experimentos.
- D. El proyecto y el método de todo procedimiento experimental en seres humanos debe formularse claramente en un protocolo experimental. Este debe enviarse, para consideración, comentario, consejo, y cuando sea oportuno, aprobación, a un comité de evaluación ética especialmente designado, que debe ser independiente del investigador, del patrocinador o de cualquier otro tipo de influencia indebida. Se sobreentiende que ese comité independiente debe actuar en conformidad con las leyes y reglamentos vigentes en el país donde se realiza la investigación experimental. El comité tiene el derecho de controlar los ensayos en curso. El investigador tiene la obligación de proporcionar información del control al comité, en especial sobre todo incidente adverso grave. El investigador también debe presentar al comité, para que la revise, la información sobre financiamiento, patrocinadores, afiliaciones institucionales, otros posibles conflictos de interés e incentivos para las personas del estudio.
- E. El protocolo de la investigación debe hacer referencia siempre a las consideraciones éticas que fueran del caso, y debe indicar que se han observado los principios enunciados en esta Declaración.

- F. La investigación médica en seres humanos debe ser llevada a cabo sólo por personas científicamente calificadas y bajo la supervisión de un médico clínicamente competente. La responsabilidad de los seres humanos debe recaer siempre en una persona con capacitación médica, y nunca en los participantes en la investigación, aunque hayan otorgado su consentimiento.
- G. Todo proyecto de investigación médica en seres humanos debe ser precedido de una cuidadosa comparación de los riesgos calculados con los beneficios previsibles para el individuo o para otros. Esto no impide la participación de voluntarios sanos en la investigación médica. El diseño de todos los estudios debe estar disponible para el público.
- H. Los médicos deben abstenerse de participar en proyectos de investigación en seres humanos a menos de que estén seguros de que los riesgos inherentes han sido adecuadamente evaluados y de que es posible hacerles frente de manera satisfactoria. Deben suspender el experimento en marcha si observan que los riesgos que implican son más importantes que los beneficios esperados o si existen pruebas concluyentes de resultados positivos o beneficiosos.
- I. La investigación médica en seres humanos sólo debe realizarse cuando la importancia de su objetivo es mayor que el riesgo inherente y los costos para el individuo. Esto es especialmente importante cuando los seres humanos son voluntarios sanos.
- J. La investigación médica sólo se justifica si existen posibilidades razonables de que la población, sobre la que la investigación se realiza, podrá beneficiarse de sus resultados.
- K. Para tomar parte en un proyecto de investigación, los individuos deben ser participantes voluntarios e informados.
- L. Siempre debe respetarse el derecho de los participantes en la investigación a proteger su integridad. Deben tomarse toda clase de precauciones para resguardar la intimidad de los individuos, la confidencialidad de la información del paciente y para reducir al mínimo las consecuencias de la investigación sobre su integridad física y mental y su personalidad.
- M. En toda investigación en seres humanos, cada individuo potencial debe recibir información adecuada acerca de los objetivos, métodos, fuentes de financiamiento, posibles conflictos de intereses, afiliaciones institucionales del investigador, beneficios calculados, riesgos previsibles e incomodidades derivadas del experimento. La persona debe ser informada del derecho de participar o no en la investigación y de retirar su consentimiento en cualquier momento, sin exponerse a represalias. Después de asegurarse de que el individuo ha comprendido la información, el médico debe obtener entonces, preferiblemente por escrito, el consentimiento informado y voluntario de la persona. Si el consentimiento no se puede obtener por escrito, el proceso para obtenerlo debe ser documentado formalmente ante testigos.
- N. Al obtener el consentimiento informado para el proyecto de investigación, el médico debe poner especial cuidado cuando el individuo está vinculado con él por una relación de dependencia o si consiente bajo presión. En un caso así, el consentimiento informado debe ser obtenido por un médico bien informado que no participe en la investigación y que nada tenga que ver con aquella relación.

24. Cuando la persona sea legalmente incapaz, o inhábil física o mentalmente de otorgar consentimiento, o menor de edad, el investigador debe obtener el consentimiento informado del representante legal y de acuerdo con la ley vigente. Estos grupos no deben ser incluidos en la investigación a menos que ésta sea necesaria para promover la salud de la población representada y esta investigación no pueda realizarse en personas legalmente capaces.
- O. Si una persona considerada incompetente por la ley, como es el caso de un menor de edad, es capaz de dar su asentimiento a participar o no en la investigación, el investigador debe obtenerlo, además del consentimiento del representante legal.
- P. La investigación en individuos de los que no se puede obtener consentimiento, incluso por representante o con anterioridad, se debe realizar sólo si la condición física/mental que impide obtener el consentimiento informado es una característica necesaria de la población investigada. Las razones específicas por las que se utilizan participantes en la investigación que no pueden otorgar su consentimiento informado deben ser estipuladas en el protocolo experimental que se presenta para consideración y aprobación del comité de evaluación. El protocolo debe establecer que el consentimiento para mantenerse en la investigación debe obtenerse a la brevedad posible del individuo o de un representante legal. 27.
- Q. Tanto los autores como los editores tienen obligaciones éticas. Al publicar los resultados de su investigación, el médico está obligado a mantener la exactitud de los datos y resultados. Se deben publicar tanto los resultados negativos como los positivos o de lo contrario deben estar a la disposición del público. En la publicación se debe citar la fuente de financiamiento, afiliaciones institucionales y cualquier posible conflicto de intereses. Los informes sobre investigaciones que no se ciñan a los principios descritos en esta Declaración no deben ser aceptados para su publicación.

3. Principios aplicables cuando la investigación médica se combina con la atención médica

- A. El médico puede combinar la investigación médica con la atención médica, sólo en la medida en que tal investigación acredite un justificado valor potencial preventivo, diagnóstico o terapéutico. Cuando la investigación médica se combina con la atención médica, las normas adicionales se aplican para proteger a los pacientes que participan en la investigación.
- B. Los posibles beneficios, riesgos, costos y eficacia de todo procedimiento nuevo deben ser evaluados mediante su comparación con los mejores métodos preventivos, diagnósticos y terapéuticos disponibles. Ello no excluye que pueda usarse un placebo, o ningún tratamiento, en estudios para los que no se dispone de procedimientos preventivos, diagnósticos o terapéuticos probados.
- C. Al final de la investigación, todos los pacientes que participan en el estudio deben tener la certeza de que contarán con los mejores métodos preventivos, diagnósticos y terapéuticos disponibles, identificados por el estudio.
- D. El médico debe informar cabalmente al paciente los aspectos de la atención que tienen relación con la investigación. La negativa del paciente a participar en una investigación nunca debe perturbar la

relación médico-paciente.

- E. Cuando los métodos preventivos, diagnósticos o terapéuticos disponibles han resultado ineficaces en la atención de un enfermo, el médico, con el consentimiento informado del paciente, puede permitirse usar procedimientos preventivos, diagnósticos y terapéuticos nuevos o no probados, si, a su juicio, ello da alguna esperanza de salvar la vida, restituir la salud o aliviar el sufrimiento. Siempre que sea posible, tales medidas deben ser investigadas a fin de evaluar su seguridad y eficacia. En todos los casos, esa información nueva debe ser registrada y, cuando sea oportuno, publicada. Se deben seguir todas las otras normas pertinentes de esta Declaración.

Anexo VI. Lista de SNPs seleccionados en el microarray.

Gen	SNP	Variante ancestral	Variante alélica	MAF *	FWD/R EV	Consecuencia más grave
ERAP1	rs27434	G	A	0,21	FWD	synonymous variant
IFNGR2	rs2284553	G	A	0,38		Intron variant
IL12B	rs2082412	G	A	0,23	FWD	intergenic variant
IL17F	rs766748	C	T	0,46	REV	Transition substitution
Act1	rs33980500	C	T	0,09	REV	Missense variant
ADAM33	rs2787094	C	G	0,31		UTR 3
AGBL4	rs191190	C	T	0,48	REV	Intron
ATG16L1	rs10210302	C	T	0,46	REV	Transition substitution
ATG5	rs9373839	T	C	0,11	FWD	Intron variant
ATG5	rs510432	C	T	0,42	REV	Transition substitution
C11orf30	rs7927894	C	T	0,37		Intergenic variant
C17orf51	rs1975974	A	G	0,24	FWD	Transition substitution
C9orf72	rs774359	T	C	0,2	REV	Intron
CARD6	rs173969	C	T	0,41	FWD	intron
CASP9	rs4645983	G	A	0,22	REV	Silent mutation
CCL20	rs62190005	G	A	0,126	FWD	Upstream variant
CCL20	rs6749704	T	C	0,22	FWD	Upstream variant
CCR10	rs2023305	C	T	0,449	FWD	Upstream variant
CCR6	rs1012656	G	C	0,467	FWD	5 prime UTR variant
CD14	rs2569190	G	A	0,49	FWD	UTR 5
CD40	rs11569309	T	C	0,19	FWD	Intron variant
CD84	rs6427528	G	A	0,26		Coding Transcript Variant
CDKAL1	rs6908425	C	T	0,22	FWD	Intron
CHUK	rs11591741	G	C	0,18	REV	Intron
CNTN5	rs1813443	G	C	0,19		Intron
CREB	rs11904814	T	G	0,31	FWD	Intron variant
Cromosoma Y	rs3913290	C	T			
CRP	rs1130864	G	A	0,25		
CSF1	rs333950	A	G	0,42	FWD	Transition substitution
CSF1	rs1058885	T	C	0,37		missense variant
CSF3	rs2227322	C	G	0,397	FWD	5 prime UTR variant
CST5	rs6138150	T	C	0,17		Intergenic variant
CTLA4	rs3087243	G	A	0,37	FWD	Downstream Variant
CTNNA2	rs11126740	A	G	0,3		Intron
CXCL1	rs2071425	A	G	0,21	FWD	Synonymous variant
CXCL5	rs3775488	C	T	0,33	REV	Transition substitution
CYP3A4*20	rs67666821	—	T	<0,001	FWD	Frameshift variant
CYP3A4*22	rs35599367	C	T	0,09	REV	Intron variant
DEFB4A	rs1800972	G	C	0,17	REV	5 Prime UTR Variant
ERAP1	rs30187	C	T	0,40	FWD	missense variant
ERK; MAPK1	rs2229872	G	A	0,075	FWD	Synonymous variant
ERK; MAPK1	rs6928	G	G	0,584	REV	3 utr Variant
EYA4	rs17301249	G	C	0,17	C=0.13	intron
FAS	rs763110	T	C	0,47	FWD	Intron
FBXL19	rs10782001	G	A	0,49		Intron
FCGR2A	rs396991	A	C	0,33	REV	intron variant
FCGR2A	rs1801274	A	G	0,44	FWD	missense variant
GBP6	rs928655	G	C	0,45	FWD	Intron variant
GMCSF	rs25882	T	C	0,35	FWD	missense variant
HERC2	rs1129038	C	T	0,18	REV	UTR 3
HLA Cw6	rs12191877	C	T	0,11		Intron

<i>HLA-A:02</i>	rs2394250	G	T	0,43	REV	intron
<i>HLA-B*27</i>	rs13202464	A	G	0,06		intergenic
<i>HLA-DPA1</i>	rs7763822	C	T	0,08	FWD	intergenic
<i>HLA-DPB1</i>	rs3128935	T	C	0,16	REV	transition
<i>HLA-DQA1</i>	rs7761146	A	G			intron variant
<i>HLA-DQB1*03:04</i>	rs17501267	G	A	0,05	REV	silent mutation
<i>HLA-DRA</i>	rs3135391	G	A	0,05	REV	silent mutation
<i>HLA-DRB1*12:01</i>	rs3129888	A	G	0,13	FWD	Transition
<i>HLA-E</i>	rs1264457	G	A	0,43	FWD	Missense
<i>HPC5</i>	rs2395029	T	G	0,02	FWD	non coding transcript exon variant
<i>HSP90</i>	rs8005905	A	T	0,2	REV	Missense
<i>HTR2A</i>	rs6311	C	T	0,44		intron
<i>IFN</i>	rs1327475	G	A	0,16	REV	missense variant
<i>IFNG-AS1</i>	rs11177003	A	G	0,13		Intron
<i>IL10</i>	rs1800872		A	0,202		IL10 : 2KB Upstream Variant
<i>IL10</i>	rs1800871	G	A	0,260		IL10 : 2KB Upstream Variant
<i>IL10</i>	rs1800896	T	C	0,410		regulatory region variant
<i>IL12A</i>	rs2227314	G	T	0,491	REV	non coding transcript exon varian
<i>IL12B</i>	rs3213094	C	T	0,22	REV	Intron variant
<i>IL12B</i>	rs1143623	C	G	0,29	FWD	Intergenic
<i>IL12B</i>	rs6887695	G	C	0,4	FWD	Intron variant
<i>IL12B</i>	rs3212227	T	G	0,27		3 prime UTR variant
<i>IL12B</i>	rs12188300	A	T	0,05	REV	intron variant
<i>IL13</i>	rs848	C	A	0,37	FWD	3 Prime UTR Variant
<i>IL13</i>	rs20541	G	A	0,27	FWD	missense variant
<i>IL17A</i>	rs2275913	G	A	0,29		IL17A 2KB Upstream Variant
<i>IL17A</i>	rs3819025	A	G	0,06		Intron
<i>IL17F</i>	rs763780	C	T	0,09		Missense variant
<i>IL17RA</i>	rs4819554	G	A	0,23	FWD	Intron
<i>IL17RA</i>	rs879577	C	T	0,26		Missense variant
<i>IL17RC</i>	rs279545	A	G	0,19		Intron
<i>IL17RC</i>	rs708567	C	T	0,46		Missense variant
<i>IL19</i>	rs4845141	C	T	0,486	FWD	Regulatory region variant
<i>IL1B</i>	rs1143627	G	A	0,47	FWD	5 primer UTR variant
<i>IL1B</i>	rs1143634	G	A	0,13	FWD	synonimus variant
<i>IL1RN</i>	rs4251961	A/C	T	0,42		intron
<i>IL2</i>	rs6822844	G	T	0,06		Intergenic
<i>IL20</i>	rs72756948	A	G	0,286	FWD	Regulatory region variant
<i>IL21</i>	rs6840978	C	T	0,16		Intron Variant
<i>IL21</i>	rs75942788	T	C	0,192	FWD	Regulatory region variant
<i>IL22</i>	rs2243158	C	G	0,19	FWD	5 prime UTR variant
<i>IL23R</i>	rs1884444	T	G	0,48	FWD	Missense variant
<i>IL23R</i>	rs7556897	C	T	0,626	FWD	Intergenic variant
<i>IL23R</i>	rs2201841	A	T	0,34	REV	intron
<i>IL23R</i>	rs10889677	C	A	0,350	FWD	3 Prime UTR Variant
<i>IL27</i>	rs26528	T	C	0,35	FWD	intron variant
<i>IL36A</i>	rs895497	G	A	0,3	FWD	missense
<i>IL4</i>	rs2243250	C	T	0,137	FWD	intergenic variant
<i>IL4</i>	rs2070874	T	C	0,17	FWD	5 Prime UTR Variant
<i>IL4R</i>	rs1801275	G	A	0,21	FWD	missense
<i>IL6</i>	rs1800795	G	C	0,14	REV	Intron variant
<i>IL6R</i>	rs11265618	C	T	0,16	REV	Intron variant
<i>IL6R</i>	rs12083537	G	A	0,21	REV	Intron variant
<i>IL7</i>	rs1026920	G	T	0,29	FWD	intron
<i>IL8</i>	rs4073	A	T	0,533	FWD	Regulatory region variant
<i>IRAK-3</i>	rs11541076	A	T	0,2	FWD	3 prime UTR varian
<i>ITGA4</i>	rs1047307	G	A	0,38	FWD	3 prime UTR varian
<i>ITGA7</i>	rs1800974	C	G	0,4	FWD	missense

IVL	rs6661932	T	C	0,49		Intergenic
JAK 3	rs7254346	T	C	0,14	REV	5 UTR prime
KLRD1	rs2302489	A	G	0,32	FWD	KLRD1 : Non Coding Transcript Variant
KRT16	rs4796681	A	G/T	0,402	REV	missense
LCE3ALCE3D	rs4085613	G	A	0.40	REV	synonymous variant
LCN2	rs3814526	A	G	0,15		intergenic variant
LELP1	rs10494292	T	G	0,22		Transversion Substitution
LMO4	rs983332	G	T	0,19		Intergenic
LOC105375015 /HLA-C	rs10484554	C	T	0,41		Transversion Substitution
LOC105378980/MAP3K1/Intergenic region	rs96844	G	A	0,45	FWD	Intergenic
LOC285626	rs2546890	A	G	0,44	FWD	non coding transcript exon variant
MICA-A9	rs6934187	C	G	0,32		Transversion Substitution
NFKB	rs28362491	delATTG		0,419		Deletion
NFkB	rs8016947	C	T	0,22	FWD	Intergenic region
NLRP3	rs4612666	T	C	0,41	FWD	Intron variant
NLRP3	rs10754555	G	A	0,4		intron
OCA2	rs1800404	C	T	0,27	REV	non-coding transcript
PDE4A	rs1051738	C	A	0,11	FWD	Missense
PDE4B	rs12046844	G	A	0,16	NA	Intergenic
PDE4D	rs112801959	delA		0,13		Deletion
PDE4D	rs72751285	G	A	0,27		PDE4D : Intron Variant
PGLYRP4-24	rs2916205	C	T	0,21	REV	intron
PLIN2	rs2228416	C	T	0,1	REV	Synonymous variant
PRKACG	rs3730386	G	C	0,27	REV	Missense variant
PSORS1C1	rs2233945	C	A	0,25	FWD	intron
PTPRC	rs10919563	G	A	0,27	FWD	intron
PTTG1	rs2431697	C	T	0,38		intron
RUNX1	rs8128234	C	T	0,23	REV	intron
S100A7	rs3006433	T	C	0,12		upstream_transcript_variant
S100A8	rs3006488	A	G	0,17		Regulatory region variant
SERPINB3	rs1065205	T	C	0,056	FWD	missense variant
SLC12A8	rs651630	G	A	0,3		intron variant
SLC22A4	rs1050152	C	T	0,13	FWD	missense
SLC9A8	rs645544	A	G	0,42	FWD	intron
SLCO1C1	rs3794271	G	A	0,26	FWD	intron
SPATA2 ZNF313	rs495337	G	A	0.40	REV	synonymous variant
STAT2, IL23A	rs2066808	G	A	0.20	REV	intron
STAT3	rs3816769	C	T	0,36		Intron variant
STAT3	rs744166	A	G	0,48		Intron variant
STAT4	rs7574865	T	G	0,25	FWD	Intron variant
STAT5A	rs1135669	C	T	0,18	FWD	synonymous variant
TF	rs1799852	c	T	0,13		missense variant
TGFB1	rs1800471	C	G	0,080	REV	Missense variant
TGFB1	rs1800469	G	A	0,31	FWD	TGFB1 : 2KB Upstream Variant
TIRAP	rs8177374	C	T	0,08	FWD	missense
TLR10	rs11096957	T	G	0,42	REV	Mis-sense
TLR2	rs11938228	C	A	0,37	FWD	TLR2 : Intron Variant
TLR2	rs1816702	T	C	0,18	FWD	non coding transcript exon variant
TLR2	rs3804099	T	C	0,41	FWD	synonymous variant
TLR4	rs5030728	G	A	0,16	FWD	intron
TLR5	rs5744174	G	A	0,29	REV	missense
TLR9	rs352139	T	C	0,49	REV	
TNF	rs1800629	G	A	0,14	FWD	Intron variant
TNF	rs80267959	G	A	0,26		

TNF (-1031)	rs1799964	T	C	0,22	FWD	TNF : 2KB Upstream Variant
TNF (-238)	rs361525	G	A	0,05	FWD	TNF : 2KB Upstream Variant
TNFAIP3	rs6920220	G	A	0,15		Intergenic
TNFAIP3	rs2230926 /rs610604	T	C	0,39	FWD	TNF : 2KB Upstream Variant
TNFAIP3	rs6927172	C	G	0,17		intron variant
TNFAIP3	rs610604	G	T	0,39	FWD	intron variant
TNFRSF1A	rs4149570	C	A	0,3	REV	Regulatory region variant
TNFRSF1B	rs1061622	T	G	0,19	FWD	TNFRSF1B : Initiator Codon Variant
TNIP1	rs17728338	G	A	0,10	FWD	intergenic variant
TRAF1	rs3761847	G	C		G= 0.46	intron
TRAF3IP2/REVL3	rs240993	T	C	0,29		Intronic variant
TRAF6	rs1046864	G	A	0,13	REV	3 utr Variant
TYK2 (Suggestive)	rs280519	G	A	0,47	REV	splice region variant
VEGFA	rs2010963	C	G	0,31		Transversion Substitution
WDR27	rs75908454	T	C	C=0. 07		intron
ZFP90	rs1728785	C	A	0,19	FWD	intron
ZNF816A	rs9304742	T	C	0,43		

Anexo VII. Tablas con los resultados del análisis univariante del estudio 4.

* Corrección de False Discovery Rate (*FDR*).

PASI 1 a los 3 meses

SNP	Modelo	Gen	Valor de p	Valor de p ajustado*
rs11904814	Ad	CREB	0,0003	0,052
rs708567	Ov	IL-17RC	0,0014	0,118
rs20541	Do	IL13	0,0064	0,251
rs4251961	Re	IL1RN	0,0088	0,251
rs848	Ov	IL13	0,0088	0,251
rs1264457	Re	HLA-E	0,0094	0,251
rs2070874	Ov	IL4	0,0121	0,270
rs2243250	Ov	IL4	0,0136	0,270
rs1065205	Ov	SERPINB	0,017	0,359
rs3730386	Re	PRKACG	0,024	0,359
rs1129038	Do	HERC2	0,027	0,359
rs1026920	Re	IL7	0,028	0,359
rs7927894	Log	C11orf30	0,030	0,359
rs1884444	Re	IL23R	0,031	0,393
rs4645983	Re	CASP9	0,040	0,393
rs6928	Re	MAPK1	0,046	0,359

PASI 1 a los 6 meses

SNP	Modelo	Gen	Valor de p	Valor de p ajustado*
rs2227322	Re	CSF3	0,00225	0,33220
rs12191877	Re	HLA-C*06:02	0,00579	0,33220
rs6920220	Ov	TNFAIP3	0,00804	0,33220
rs645544	Re	SLC9A8	0,01048	0,33220
rs1051738	Do	PDE4A	0,01078	0,33220
rs895497	Ad	IL36A	0,01924	0,35478
rs4149570	Re	TNFRSF1A	0,01962	0,35478
rs11591741	Do	CHUK	0,02487	0,35478
rs2431697	Re	PTTG1	0,02524	0,35478
rs25882	Ad	GMCSF	0,02636	0,35478
rs879577	Re	IL-17RA	0,02995	0,35478
rs96844	Ad	MAP3K1	0,03565	0,35478
rs1800974	Do	ITGA7	0,03575	0,35478
rs352139	Ov	TLR9	0,03652	0,35478
rs495337	Re	SPATA2	0,03739	0,35478
rs1327475	Re	IFN	0,03764	0,35478
rs10782001	Re	FBXL19	0,03922	0,35478
rs72756948	Re	IL20	0,04146	0,35478
rs2233945	Ad	PSORS1C1	0,048395	0,39226

PASI 1 a los 12 meses

SNP	Modelo	Gen	Valor de p	Valor de p ajustado*
rs4819554	Do	IL-17RA	0,00037	0,05423694
rs1813443	Ad	CNTN5	0,00203	0,14664702
rs10782001	Re	FBXL19	0,00412	0,19796689
rs12191877	Re	HLA-C*06:02	0,00824	0,27237149
rs3128935	Ov	HLA-DPB1	0,00945	0,27237149
rs1012656	Do	IL6R	0,02135	0,39694599
rs12083537	Do	CCR6	0,02422	0,39694599
rs2023305	Do	STAT3	0,02442	0,39694599
rs744166	Ad	STAT3	0,02480	0,39694599
rs2431697	Ov	PTTG1	0,03502	0,43106221
rs6887695	Re	IL12B	0,03828	0,43106221
rs6427528	Ov	CD84	0,04079	0,43106221
rs2233945	Ad	PSORS1C1	0,04500	0,43106221
rs1327475	Re	IFN	0,04664	0,43106221
rs1816702	Rec	TLR2	0,04890	0,43106221

PASI 3 a los 3 meses

SNP	Modelo	Gen	Valor de p	Valor de p ajustado*
rs848	Ov	IL13	0,011	0,469
rs3775488	Ov	CXCL5	0,013	0,469
rs1800795	Ov	IL5	0,014	0,469
TLR10rs11096957	Ov	TLR10	0,020	0,469
DNAJC16rs4645983	log	CASP9	0,020	0,469
IL12AIL12AAS1rs2227314	Ove	IL12A	0,025	0,469
rs1058885	RE	CSF1	0,027	0,469
rs2431697	Re	PTTG1	0,029	0,469
TNFAIP3rs610604	Re	TNFAIP3	0,031	0,469
IFNGAS1rs11177003	Ov	IFNG-AS1	0,032	0,469
REV3Lrs240993	log	TRAF3IP2	0,033	0,469
IL19rs75942788	Do	IL19	0,037	0,469
rs8016947	Ov	NFkB	0,040	0,469

PASI 3 a los 6 meses

SNP	Modelo	Gen	Valor de p	Valor de p ajustado*
rs1051738	Ov	PDE4A	0,00038	0,05887232
rs12191877	Re	HLA-C*06:02	0,00392	0,23079362
rs280519	Ad	TYK2	0,00449	0,23079362
rs10782001	Re	FBXL19	0,00621	0,2367114
rs1801274	Ov	FCGR2A	0,00768	0,2367114
rs20541	Ov	IL13	0,01475	0,36118256
rs1799964	Do	TNF	0,01748	0,36118256
rs17301249	Do	EYA4	0,01876	0,36118256
rs10889677	Re	IL23R	0,02143	0,36385499
rs6920220	Ov	TNFAIP3	0,02362	0,36385499
rs848	Ov	IL13	0,02826	0,37870445
rs10484554	Re	HLA-C	0,03145	0,37870445
rs645544	Re	SLC9A8	0,03196	0,37870445
rs26528	Ad	IL27	0,03463	0,3809399
rs2431697	Ov	PTTG1	0,04111	0,40521696
rs2201841	Re	IL23R	0,04526	0,40521696
rs6908425	Ov	CDKAL1	0,04527	0,40521696
rs7927894	Do	C11orf30	0,04891	0,40521696
rs1801275	Re	IL4R	0,04999	0,40521696

PASI 3 a los 12 meses

SNP	Modelo	Gen	Valor de p	Valor de p ajustado*
rs12191877	Ov	HLA-C*06:02	0,00358	0,40549721
rs766748	Ov	IL17F	0,00824	0,40549721
rs2227322	Ad	CSF3	0,01189	0,40549721
rs26528	Re	IL27	0,01217	0,40549721
rs10484554	Ov	HLA-C	0,01398	0,40549721
rs1012656	Ov	CCR6	0,01861	0,42751497
rs8177374	Ov	TIRAP	0,02406	0,42751497
rs1800629	Ad	TNF	0,02824	0,42751497
rs2233945	Re	PSORS1C1	0,03415	0,42751497
rs3006488	Do	S100A8	0,03432	0,42751497
rs1813443	Re	CNTN5	0,03976	0,42751497
rs645544	Ove	SLC9A8	0,04265	0,42751497
rs3730386	Do	PRKACG	0,04391	0,42751497
rs6887695	Re	IL12B	0,04736	0,42751497
rs11569309	Re	CD40	0,049261	0,42751497
rs1801275	Re	IL4R	0,049320	0,42751497

PASI 5 a los 3 meses

SNP	Modelo	Gen	Valor de p	Valor de p ajustado*
rs510432	Re	ATG5	0,004	0,513
rs8177374	Ov	TIRAP	0,008	0,513
rs2284553	Do	IFNGR2	0,011	0,513
rs2233945	Re	PSORS1C1	0,016	0,513
rs173969	Do	CARD6	0,019	0,513
rs10210302	Do	ATG16L1	0,021	0,513
rs2394250	Log	HLA-C*06:02	0,028	0,513
rs96844	Ov	MAP3K1	0,032	0,513
rs6927172	Ov	TNFAIP3	0,035	0,513
rs6920220	Ov	TNFAIP3	0,039	0,513
rs361525	Ov	TNF	0,040	0,513
rs4645983	Do	CASP9	0,043	0,513
STAT3rs3816769	log	STAT3	0,043	0,513

PASI 5 a los 6 meses

SNP	Modelo	Gen	Valor de p	Valor de p ajustado*
rs6934187	Ov	MICA-A9	0,00168	0,29341767
rs1799964	Ov	TNF	0,00210	0,41628964
rs3761847	Ov	TRAF1	0,01003	0,41628964
rs280519	Re	TYK2	0,01468	0,41628964
rs510432	Ov	ATG5	0,01517	0,41628964
rs75942788	Do	IL19	0,01703	0,41628964
rs1801275	Ad	IL4R	0,01906	0,41628964
rs2229872	Re	EPHB2	0,01946	0,41628964
rs26528	Do	IL27	0,02321	0,41628964
rs20541	Ov	IL13	0,02616	0,41628964
rs1800469	Re	TGFB1	0,03235	0,41628964
rs10484554	Do	HLA-C	0,03250	0,41628964
rs4149570	Ov	TNFRSF1A	0,03465	0,41628964
rs848	Ov	IL13	0,04171	0,41628964
rs1800896	Do	IL10	0,04265	0,41628964
rs2275913	Ad	IL-17A	0,04402	0,41628964
rs2233945	Re	PSORS1C1	0,04515	0,41628964
rs1143627	Do	IL1B	0,04737	0,41628964
rs12191877	Ov	HLA-C*06:02	0,04859	0,41628964

PASI 5 a los 12 meses.

SNP	Modelo	Gen	Valor de p	Valor de p ajustado
rs1801275	Ad	IL4R	0,00048	0,4581149
rs1813443	Ad	CNTN5	0,01491	0,4581149
rs12191877	Ov	HLA-C*06:02	0,02259	0,4581149
rs10484554	Ov	HLA-C	0,02281	0,4581149
rs8177374	Ov	TIRAP	0,02381	0,4581149
rs10782001	Re	FBXL19	0,02843	0,4581149
rs1012656	Ov	CCR6	0,03239	0,4581149
rs96844	Re	MAP3K1	0,03326	0,4581149
rs7927894	Ad	C11orf30	0,03907	0,4581149
rs280519	Ad	TYK2	0,03949	0,4581149
rs2229872	Re	EPHB2	0,04077	0,4581149
rs766748	Ov	IL17F	0,04427	0,4581149
rs4645983	Ad	CASP9	0,04890	0,4581149
rs6749704	Ov	CCL20	0,04900	0,4581149

PASI 90 a los 3 meses

SNP	Modelo	Gen	Valor de p	Valor de p ajustado*
rs2431697	Re	PTTG1	0,00053	0,049
rs1264457	Re	HLA-E	0,00746	0,135
rs11904814	Do	CREB1	0,01020	0,321
rs20541	Ad	IL13	0,01117	0,321
rs1012656	Re	CCR6	0,01138	0,321
rs3775488	Do	CXCL5	0,01264	0,321
rs4645983	Re	CASP9	0,01572	0,321
rs2227322	Ad	CSF3	0,01690	0,321
rs11177003	Ov	IFNG-AS1	0,01707	0,321
rs1884444	Ad	IL23R	0,01784	0,321
rs3730386	Ov	PRKACG	0,01839	0,321
rs3087243	Ad	CTLA4	0,02004	0,321
rs12191877	Re	HLA-C*06:02	0,02064	0,321
rs10782001	Re	FBXL19	0,02834	0,321
rs1065205	Ad	SERPINB3	0,03416	0,321
rs10484554	Re	HLA-C	0,03466	0,321
rs848	Ad	IL13	0,04265	0,321
rs1799964	Do	TNF	0,04840	0,321
rs1800795	Do	IL6	0,04937	
rs1058885	Ov	CSF1	0,04968	
rs333950	Ov	CSF1	0,04997	

PASI 90 a los 6 meses

SNP	Modelo	Gen	Valor de p	Valor de p ajustado*
rs12191877	Re	HLA-C*06:02	0,00036	0,05655688
rs20541	Ov	IL13	0,00096	0,07392958
rs848	Do	IL13	0,00394	0,17398889
rs4149570	Re	TNFRSF1A	0,00593	0,17398889
rs10484554	Re	HLA-C	0,00639	0,17398889
rs352139	Ov	TLR9	0,00677	0,17398889
rs2431697	Re	PTTG1	0,01062	0,23376174
rs2227322	Re	CSF3	0,01346	0,25929563
rs1051738	Do	PDE4A	0,02863	0,33017427
rs879577	Re	IL-17RA	0,02995	0,33017427
rs1800974	Do	ITGA7	0,03575	0,33017427
rs1327475	Re	IFNGR1	0,03582	0,33017427
rs1975974	Re	C17orf51	0,03751	0,33017427
rs10782001	Re	FBXL19	0,03922	0,33017427
rs396991	Re	FCGR2A	0,04004	0,33017427
rs3775488	Do	CXCL5	0,04044	0,33017427
rs645544	Re	SLC9A8	0,04151	0,33017427
rs6920220	Re	TNFAIP3	0,04345	0,33017427
rs6427528	Do	CD84	0,04349	0,33017427
rs1801274	Ov	FCGR2A	0,04443	0,33017427
rs25882	Ad	CSF2	0,04502	0,38071603

PASI 90 a los 12 meses

SNP	Modelo	Gen	Valor de p	Valor de p ajustado*
rs1813443	Re	CNTN5	0,00389	0,37094366
rs6311	Ad	HTR2A	0,00661	0,37094366
rs12191877	Re	HLA-C*06:02	0,00993	0,37094366
rs2227322	Ad	CSF3	0,01402	0,37094366
rs2431697	Re	PTTG1	0,01777	0,37094366
rs1012656	Ov	CCR6	0,01938	0,37094366
rs6427528	Ov	CD84	0,02333	0,37094366
rs25882	Re	CSF2	0,02458	0,37094366
rs766748	Ov	IL17F	0,02727	0,37094366
rs2023305	Ov	CCR6	0,02738	0,37094366
rs4796681	Do	KRT16	0,02814	0,37094366
rs6887695	Re	IL12B	0,03232	0,37828823
rs2284553	Ad	IFNGR2	0,03618	0,37828823
rs4819554	Do	IL-17RA	0,03652	0,37828823
rs1800629	Do	TNF	0,04169	0,37833433
rs3761847	Re	TRAF1	0,04502	0,37833433

Anexo VIII. Consentimiento de participación de los estudios 2, 3 y 4.

CONSENTIMIENTO DE PARTICIPACIÓN

Línea de investigación: “BIOMARCADORES RELACIONADOS CON LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO DE LA PSORIASIS”.

Servicios de Dermatología y Farmacología Clínica. Hospital Universitario de la Princesa.

Le proponemos participar en un proyecto de investigación que estamos realizando los Servicios de Dermatología y Farmacología Clínica del Hospital Universitario de la Princesa sobre la enfermedad que usted padece, la psoriasis. El objetivo de este proyecto es buscar una relación entre marcadores biológicos que tiene cada persona y la forma de responder a los fármacos. Estos biomarcadores pueden ser genes u otras moléculas relacionadas como proteínas o metabolitos. Un gen es una estructura que existe dentro de nuestras células y define los caracteres hereditarios que hacen que cada uno de nosotros seamos diferentes. Los marcadores epigenéticos son modificaciones en la expresión de genes sin que cambie la secuencia de ADN. Las proteínas y los metabolitos son sustancias que tenemos en nuestro organismo que cambian con el tiempo y pueden desempeñar funciones esenciales pero no transmiten caracteres hereditarios.

Si decide participar se le extraerá una muestra de sangre de unos 10 ml que se hará coincidir con otras extracciones para no tener que pincharle simplemente por este estudio. La muestra será codificada (identificada con un número sin que figuren datos personales) y se almacenará en el Hospital de la Princesa para su análisis, hasta su agotamiento. La muestra se incluirá en una colección de muestras que está registrada en el Instituto de Salud Carlos III (C0002402) y solamente se utilizará para analizar marcadores que pueden estar implicados en la respuesta del organismo a los fármacos utilizados para el tratamiento de la psoriasis y su toxicidad. La muestra no se transferirá a otros centros. Si se termina esta línea de investigación y la muestra no se ha agotado, será destruida.

Además se van a recoger datos de su historia clínica como edad, sexo y fármacos que ha recibido y cómo ha respondido a ellos. Sus datos codificados serán incorporados a un archivo informático radicado en este Hospital y analizados posteriormente.

La participación en este estudio no supone ningún riesgo para usted porque no se va a modificar su asistencia médica, y tampoco es previsible que le proporcione ningún beneficio concreto. En el momento actual los marcadores analizados en este estudio no se han relacionado con el riesgo de desarrollar enfermedades, pero no sabemos si en el futuro se puede encontrar alguna relación.

Los resultados obtenidos no serán útiles para un paciente concreto en la actualidad, ni le proporcionarán ningún beneficio adicional; únicamente aumentará

nuestro conocimiento sobre su enfermedad y los factores que determinan una mejor o peor respuesta a los diversos tratamientos, por lo que quizás pueda ser de utilidad para otros pacientes con psoriasis en el futuro.

Si los resultados obtenidos tuviesen trascendencia para usted o sus familiares, le informaremos de los mismos, proporcionándole el consejo genético adecuado, según lo establecido en el artículo 47 de la Ley de Investigación Biomédica 15/2007. Sería conveniente que en este caso usted informe a sus familiares.

En todo momento se respetará su confidencialidad de acuerdo a la Ley Orgánica de Protección de Datos 15/1999. Aunque los resultados sean publicados, no se revelará su identidad. Debe usted saber que también se respetará su derecho a conocer los resultados o a decidir que no se le comuniquen los datos obtenidos. No obstante, cuando esta información, según criterio del médico responsable, sea necesaria para evitar un grave perjuicio para su salud o la de sus familiares biológicos, se informará a un familiar próximo o a un representante, previa consulta con el comité de ética. En todo caso, la comunicación se limitará exclusivamente a los datos necesarios para esta finalidad.

Finalmente, debe saber que usted es libre de decidir si quiere participar en este estudio, sin que se vea perjudicada su atención médica por ello. Además, podrá retirar su consentimiento en cualquier momento sin necesidad de tener que dar explicaciones y sin ningún perjuicio en su atención sanitaria. Si decide retirar su consentimiento después de habernos facilitado la muestra de sangre, tiene que avisarnos para que su muestra sea destruida. No obstante, no se destruirán los datos que hayan sido obtenidos hasta entonces.

Si tiene alguna duda sobre la información que acaba de leer, pregunte al médico que le ha facilitado esta hoja. Si en el futuro surge algún problema relacionado con el estudio, puede contactar con su médico o con los investigadores del estudio (Dr. Esteban Daudén del Servicio de Dermatología, teléfono 915202433, y Dr. Francisco Abad del Servicio de Farmacología Clínica, teléfono 915202425).

Nombre del participante: _____ Firma y Fecha

Nombre del investigador: _____ Firma y Fecha

Anexo IX. Información de los 173 SNPs del estudio 3 publicada por Prieto-Pérez et al.

Nº	SNP	Gen	Alelo menos frecuente	Cromosoma	Región	Cambio de aminoácido
1	rs699	AGT	C	1	Codificante	Pro>Leu
2	rs1801274	FCGR2A	C	1	Codificante	His>Arg
3	rs928655	GBP6	G	1	Intrónico	No
4	rs1800871	IL10	T	1	Intergénico	No
5	rs1800872	IL10	T	1	Intergénico	No
6	rs1800896	IL10	G	1	Intergénico	No
7	rs2243158	IL19	C	1	UTR	No
8	rs2243188	IL19	A	1	Intrónico	No
9	rs2981573	IL20	G	1	Intrónico	No
10	rs1343152	IL23R	C	1	Intrónico	No
11	rs2201841	IL23R	C	1	Intrónico	No
12	rs7530511	IL23R	T	1	Codificante	Arg>Cis
13	rs11209026	IL23R	A	1	Codificante	Lys>Glu
14	rs11465817	IL23R	A	1	Intrónico	No
15	rs4649203	IL28RA	G	1	Intergénico	No
16	rs6661932	IVL	T	1	Intergénico	No
17	rs165161	JUNB	G	1	Intergénico	No
18	rs4112788	LCE	T	1	Intergénico	No
19	rs6701216	LCE	T	1	Intrónico	No
20	rs1886734	LCE3A	T	1	Intergénico	No
21	rs4845454	LCE3A	C	1	Intergénico	No
22	rs10494292	LELP1	G	1	Intergénico	No
23	rs983332	LMO4	A	1	Intergénico	No
24	rs6684865	MMEL-TNFRSF14	A	1	Intrónico	No
25	rs1801133	MTHFR	T	1	Codificante	Ala>Val
26	rs10754555	NLRP3	G	1	Intrónico	No
27	rs2240340	PADI4	A	1	Intrónico	No
28	rs821421	PGLYRP3-19	A	1	Intergénico	No
29	rs3006452	PGLYRP4-07	C	1	Codificante	No
30	rs3006448	PGLYRP4-16	C	1	Codificante	No
31	rs2916205	PGLYRP4-24	G	1	Intrónico	No
32	rs3006457	PGLYRP4-30	T	1	Intrónico	No
33	rs10788861	PRR9	A	1	Intergénico	No
34	rs2206593	PTGS2	A	1	UTR	No
35	rs2476601	PTPN22	A	1	Codificante	Arg>Trp
36	rs10919563	PTPRC	A	1	Intrónico	No
37	rs2485558	RYR2	G	1	Intrónico	No
38	rs1500941	SPRR2F	G	1	Intergénico	No
39	rs428913	SPRR2G	G	1	Intergénico	No
40	rs191190	TNFR1	C	1	Intrónico	No

41	rs1061622	<i>TNFR1B</i>	G	1	Codificante	Gly>Trp
42	rs1061624	<i>TNFR1B</i>	A	1	UTR	No
43	rs13017599	<i>c-REL</i>	A	2	Intergénico	No
44	rs3087243	<i>CTLA4</i>	G	2	Intergénico	No
45	rs11126740	<i>CTNNA2</i>	A	2	Intrónico	No
46	rs2164807	<i>GNLY-ATOH8</i>	G	2	Intergénico	No
47	rs17716942	<i>IFIH1</i>	C	2	Intrónico	No
48	rs35667974	<i>IFIH1</i>	G	2	Codificante	Ile>Val
49	rs17561	<i>IL1A</i>	T	2	Codificante	Val>Leu
50	rs3783543	<i>IL1A</i>	T	2	Intrónico	No
51	rs1143634	<i>IL1B</i>	T	2	Codificante	Pro>Leu
52	rs397211	<i>IL1RN</i>	C	2	Intergénico	No
53	rs13393173	<i>LASS6</i>	A	2	Intrónico	No
54	rs842636	<i>LINC01185</i>	A	2	Intergénico	No
55	rs702873	<i>PAPOLG-REL</i>	A	2	Intergénico	No
56	rs7574865	<i>STAT4</i>	T	2	Intrónico	No
57	rs7744	<i>MyD88</i>	G	3	UTR	No
58	rs1801282	<i>PPAR-γ</i>	G	3	Codificante	Pro>Ala
59	rs651630	<i>SLC12A8</i>	T	3	Intrónico	No
60	rs658971	<i>SLC12A8</i>	A	3	Intrónico	No
61	rs9831295	<i>SLC12A8</i>	G	3	Intrónico	No
62	rs437943	<i>EPS15</i>	G	4	Intergénico	No
63	rs6822844	<i>IL21</i>	T	4	Intergénico	No
64	rs11096957	<i>TLR10/1/6</i>	C	4	Codificante	Tyr>Ser
65	rs2289318	<i>TLR2</i>	G	4	Intrónico	No
66	rs1232027	<i>DHFR</i>	A	5	Intergénico	No
67	rs2082412	<i>IL12B</i>	A	5	Intergénico	No
68	rs2546890	<i>IL12B</i>	A	5	Intergénico	No
69	rs3213094	<i>IL12B</i>	A	5	Intrónico	No
70	rs6887695	<i>IL12B</i>	C	5	Intergénico	No
71	rs12188300	<i>IL12B</i>	T	5	Intergénico	No
72	rs3212227	<i>IL12B</i>	C	5	Intergénico	No
73	rs848	<i>IL13</i>	T	5	UTR	No
74	rs20541	<i>IL13</i>	T	5	Codificante	Arg>Cis
75	rs1800925	<i>IL13</i>	T	5	Intergénico	No
76	rs96844	<i>MAP3K1</i>	C	5	Intergénico	No
77	rs2431697	<i>PTTG1</i>	C	5	Intergénico	No
78	rs1050152	<i>SLC22A4</i>	T	5	Codificante	No
79	rs3792876	<i>SLC22A4</i>	T	5	Intrónico	No
80	rs17728338	<i>TNIP1</i>	A	5	Intergénico	No
81	rs2022544	<i>C6orf10</i>	A	6	Intrónico	No
82	rs2073048	<i>C6orf10</i>	T	6	Intrónico	No
83	rs1576	<i>CCHCR1</i>	G	6	Codificante	Ala>Gli
84	rs6908425	<i>CDKAL1</i>	T	6	Intrónico	No
85	rs13437088	<i>HLA-B/MICA</i>	T	6	Intergénico	No
86	rs879882	<i>HLA-C</i>	T	6	Intergénico	No

87	rs1265181	<i>HLA-C</i>	G	6	Intergénico	No
88	rs10484554	<i>HLA-C</i>	T	6	Intergénico	No
89	rs12191877	<i>HLA-C</i>	T	6	Intergénico	No
90	rs2395029	<i>HPC5</i>	G	6	Codificante	Gly>Trp
91	rs1167846	<i>IL20RA</i>	T	6	Intrónico	No
92	rs1167849	<i>IL20RA</i>	A	6	Intrónico	No
93	rs1184860	<i>IL20RA</i>	C	6	Intrónico	No
94	rs1342642	<i>IL20RA</i>	T	6	Codificante	Thr>Ile
95	rs17587	<i>LMP</i>	A	6	Codificante	Thr>Ala
96	rs909253	<i>LTA</i>	C	6	Intrónico	No
97	rs6934187	<i>MICA-A9</i>	G	6	Intrónico	No
98	rs10945919	<i>QKI</i>	G	6	Intergénico	No
99	rs1800453	<i>TAP1</i>	G	6	Codificante	Asp>Gly
100	rs241447	<i>TAP2</i>	G	6	Codificante	Asp>Gly
101	rs361525	<i>TNF</i>	A	6	Intergénico	no
102	rs1799964	<i>TNF</i>	C	6	Intergénico	No
103	rs610604	<i>TNFAIP3</i>	C	6	Intrónico	No
104	rs6920220	<i>TNFAIP3</i>	A	6	Intergénico	No
105	rs10499194	<i>TNFAIP3</i>	T	6	Intergénico	No
106	rs240993	<i>TRAF3IP2</i>	T	6	Intrónico	No
107	rs13210247	<i>TRAF3IP2</i>	G	6	Intrónico	No
108	rs33980500	<i>TRAF3IP2</i>	T	6	Codificante	Gln>Stop
109	rs2010963	<i>VEGF</i>	C	6	UTR	No
110	rs916514	<i>DPP6</i>	C	7	Intrónico	No
111	rs1799983	<i>eNOS</i>	T	7	Codificante	Ser>Ile
112	rs1800795	<i>IL6</i>	C	7	Intergénico	No
113	rs854547	<i>PON1</i>	G	7	Intergénico	No
114	rs854548	<i>PON1</i>	A	7	Intergénico	No
115	rs854545	<i>PON1</i>	A	7	Intergénico	No
116	rs7007032	<i>CSMD1</i>	C	8	Intrónico	No
117	rs10088247	<i>CSMD1</i>	C	8	Intrónico	No
118	rs11986055	<i>IKKB</i>	C	8	Intrónico	No
119	rs1799929	<i>NAT2</i>	T	8	Codificante	No
120	rs1801280	<i>NAT2</i>	C	8	Codificante	No
121	rs774359	<i>C9orf72</i>	C	9	UTR	No
122	rs3849942	<i>C9orf72</i>	A	9	Intergénico	No
123	rs868856	<i>MOBKL2B</i>	T	9	Intergénico	No
124	rs1076160	<i>TSC1</i>	A	9	Intrónico	No
125	rs4962153	<i>TTP</i>	A	9	Intrónico	No
126	rs11591741	<i>CHUK</i>	C	10	Intrónico	No
127	rs187238	<i>IL18</i>	C	11	Intergénico	No
128	rs2430561	<i>IFN-γ</i>	A	12	Intrónico	No
129	rs11541076	<i>IRAK3</i>	A	12	UTR	No
130	rs12580100	<i>RPS26</i>	G	12	Intergénico	No
131	rs767455	<i>TNFR1</i>	C	12	Codificante	No
132	rs4149570	<i>TNFR1</i>	T	12	Intergénico	No

133	rs4516035	VDR	C	12	Intergénico	No
134	rs6311	5-HTR2A	T	13	Intergénico	No
135	rs3812888	COG6	C	13	Intrónico	No
136	rs7993214	COG6	T	13	Intrónico	No
137	rs3751385	GJB2	T	13	UTR	No
138	rs2282276	CLMN	C	14	Intrónico	No
139	rs2145623	NFKBIA	C	14	Intergénico	No
140	rs8016947	NFKBIA	T	14	Intergénico	No
141	rs2254441	PSTP1P1	A	15	Intrónico	No
142	rs3803369	USP8-TNFAIP8L3	A	15	Intrónico	No
143	rs4775912	USP8-TNFAIP8L3	C	15	Intrónico	No
144	rs718226	CYLD	A	16	Intergénico	No
145	rs4785452	CYLD	T	16	Intergénico	No
146	rs8056611	CYLD	A	16	Intergénico	No
147	rs10782001	FBXL19	G	16	Intrónico	No
148	rs1975974	C17orf51	G	17	Intergénico	No
149	rs1634517	CCL4L	A	17	Intrónico	No
150	rs4792847	MAP3K14	A	17	Intrónico	No
151	rs1024611	MCP1	C	17	Intergénico	No
152	rs2305213	NAT9	C	17	Codificante	Pro>Leu
153	rs4788850	NAT9	G	17	Codificante	Ala>Gly
154	rs4795067	NOS2	G	17	Intrónico	No
155	rs763361	CD226	T	18	Codificante	Pro>Leu
156	rs514315	SERPINB8	C	18	Intergénico	No
157	rs6028945	MAFB	T	19	Intergénico	No
158	rs9403	NFKBIB	C	19	UTR	No
159	rs3136645	NFKBIB	C	19	Codificante	No
160	rs12459358	PSORS6	T	19	Intergénico	No
161	rs12983316	SMARCA4	G	19	Intrónico	No
162	rs12720356	TYK2	G	19	Codificante	Gly>Val
163	rs9304742	ZNF816A	C	19	Intergénico	No
164	rs597980	ADAM33	T	20	Intrónico	No
165	rs2787094	ADAM33	C	20	UTR	No
166	rs6138150	CST5	C	20	Intergénico	No
167	rs6071980	MAFB	C	20	Intergénico	No
168	rs2769982	RNF114	C	20	Codificante	No
169	rs1008953	SDC4	A	20	Intergénico	No
170	rs645544	SLC9A8	G	20	Intrónico	No
171	rs2280883	FOXP3	T	X	Intrónico	No
172	rs3761548	FOXP3	C	X	Intrónico	No
173	rs3027898	IRAK1	C	X	Intergénico	No