

TESIS DOCTORAL
UNIVERSIDAD DE GRANADA
FACULTAD DE FARMACIA



BIOMARCADORES PREDICTORES DE RESPUESTA Y
TOXICIDAD AL TRATAMIENTO CON TERAPIAS
BIOLÓGICAS EN PACIENTES DIAGNOSTICADOS CON
ENFERMEDAD PSORIÁSICA

Programa de Doctorado en Farmacia

Cristina Membrive Jiménez

Granada, 2023

Editor: Universidad de Granada. Tesis Doctorales
Autor: Cristina Membrive Jiménez
ISBN: 978-84-1195-059-6
URI: <https://hdl.handle.net/10481/85070>

UNIVERSIDAD DE GRANADA
DEPARTAMENTO DE BIOQUÍMICA Y BIOLOGÍA MOLECULAR II
FACULTAD DE FARMACIA

UNIDAD DE FARMACOGENÉTICA
SERVICIO DE FARMACIA HOSPITALARIA
HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DE LAS NIEVES

TESIS DOCTORAL

**BIOMARCADORES PREDICTORES DE RESPUESTA Y TOXICIDAD
AL TRATAMIENTO CON TERAPIAS BIOLÓGICAS EN PACIENTES
DIAGNOSTICADOS CON ENFERMEDAD PSORIÁSICA**

Tesis presentada por Cristina Membrive Jiménez para optar al grado de Doctora.

Directores:

Dra. María del Carmen Ramírez Tortosa

Dra. Cristina Pérez Ramírez

Granada, 2023

El doctorando / The *doctoral candidate* [**CRISTINA MEMBRIVE JIMÉNEZ**] y los directores de la tesis / and the thesis supervisor/s: [**CRISTINA PÉREZ RAMÍREZ Y MARIA DEL CARMEN RAMÍREZ TORTOSA**]

Garantizamos, al firmar esta tesis doctoral, que el trabajo ha sido realizado por el doctorando bajo la dirección de los directores de la tesis y hasta donde nuestro conocimiento alcanza, en la realización del trabajo, se han respetado los derechos de otros autores a ser citados, cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones.

/

Guarantee, by signing this doctoral thesis, that the work has been done by the doctoral candidate under the direction of the thesis supervisor/s and, as far as our knowledge reaches, in the performance of the work, the rights of other authors to be cited (when their results or publications have been used) have been respected.

Lugar y fecha / Place and date: Granada, 30/05/2023

Director/es de la Tesis / *Thesis supervisor/s*;

Doctorando / *Doctoral candidate*:

Firma / Signed

Firma / Signed

Ítaca

Cuando emprendas tu viaje a Ítaca
pide que el camino sea largo,
lleno de aventuras, lleno de experiencias.
No temas a los lestrigones ni a los cíclopes
ni al colérico Poseidón,
seres tales jamás hallarás en tu camino,
si tu pensar es elevado, si selecta
es la emoción que toca tu espíritu y tu
cuerpo.
Ni a los lestrigones ni a los cíclopes
ni al salvaje Poseidón encontrarás,
si no los llevas dentro de tu alma,
si no los yergue tu alma ante ti.

Pide que el camino sea largo.
Que muchas sean las mañanas de verano
en que llegues -¡con qué placer y alegría!-
a puertos nunca vistos antes.
Detente en los emporios de Fenicia
y hazte con hermosas mercancías,
nácar y coral, ámbar y ébano
y toda suerte de perfumes sensuales,
cuantos más abundantes perfumes
sensuales puedas.

Ve a muchas ciudades egipcias
a aprender, a aprender de sus sabios.

Ten siempre a Ítaca en tu mente.
Llegar allí es tu destino.
Mas no apresures nunca el viaje.
Mejor que dure muchos años
y atracar, viejo ya, en la isla,
enriquecido de cuanto ganaste en el
camino
sin aguantar a que Ítaca te enriquezca.

Ítaca te brindó tan hermoso viaje.
Sin ella no habrías emprendido el camino.
Pero no tiene ya nada que darte.

Aunque la halles pobre, Ítaca no te ha
engañado.
Así, sabio como te has vuelto, con tanta
experiencia,
entenderás ya qué significan las Itacas.

Poema de Konstantino Kavafis

A mi familia,

A todas las personas que conviven con psoriasis,

A mis alumnos.

AGRADECIMIENTOS



AGRADECIMIENTOS

Hoy, gracias a Dios, ha llegado el momento que tantas veces rondó por mi mente, dedicar unas líneas a agradecer todo vuestro apoyo, porque si algo tengo claro es que este trabajo no es obra mía, esta investigación tiene un pedacito de cada uno de vosotros. Detrás de este trabajo hay muchas horas de esfuerzo, pero también de consejo, de apoyo, de ilusión y cariño. Esta tesis me vio crecer y madurar, empecé recién graduada, con mucha ilusión y ganas de ayudar, y años más tarde la terminé con una gran experiencia, con sensatez y el corazón repleto de momentos y recuerdos marcados por personas increíbles. Gracias.

En primer lugar, agradecer a María José Faus Dader el ponerme en contacto con mis directoras de tesis. Gracias María José por darme la oportunidad de hablar contigo, escuchar mi idea loca de TFG y reorientarla en el comienzo de este apasionante proyecto. Gracias a mis directoras de tesis, Cristina Pérez Ramírez y María del Carmen Ramírez Tortosa, por confiar en mí desde el primer momento, aún siendo una niña de dudas infinitas, gracias por enseñarme pacientemente el camino que he de seguir y transmitirme vuestros conocimientos, mientras me dábais la oportunidad de trabajar con vosotras. Gracias por animarme a realizar las estancias internacionales y elegir el destino, ha sido una experiencia que nunca olvidaré. Y llegado el momento, gracias por dejar que vuele de manera más libre e independiente para cumplir mis sueños como docente, siempre animándome a ello. En particular, gracias Cristina por acogerme en el laboratorio siempre con una sonrisa, gracias por transmitirme tus conocimientos en farmacogenética, particularmente con los primeros artículos publicados, me has enseñado mucho, gracias por tu permanencia en mi proyecto desde el principio hasta el final. Gracias Mayca, por hacer hueco, incluso en los días más ocupados, para solventar mis dudas y corregirme la tesis, en este último tramo has sido fundamental para este proyecto, ha sido muy enriquecedor trabajar contigo, sin tus correcciones este proyecto no sería lo mismo. Gracias por ayudarme a centrarme cuando más ocupaciones tenía. En conclusión, gracias a las dos por enseñarme tanto, esto es el comienzo de esta línea de investigación.

Mi más sincero agradecimiento a todo el servicio de Dermatología del HUVN por dejarme ocupar sus consultas para realizar las entrevistas y la toma de muestra a los pacientes, sin vuestro apoyo, nada de esto sería posible. Gracias a los dermatólogos Carlos y Alejandro por confiar en mí e incluirme en su proyecto. En especial, gracias Carlos por compartir tantas horas de trabajo de investigación conmigo y transmitirme tus conocimientos siempre con una sonrisa amable. Y por último, gracias al que se podría decir que es el ángel de este proyecto, el Dr. Salvador Arias Santiago, gracias por abrirme las puertas de tu servicio cuando había perdido la esperanza en

AGRADECIMIENTOS

este proyecto. Gracias Salvador, por la labor que realizas como médico, docente y jefe de servicio, por apoyar la investigación y escuchar todas mis ideas, eres un ejemplo a seguir. Gracias por participar en el curso de Farmacogenética, es un auténtico placer asistir a tus clases y compartir juntos sesión de docencia.

Agradezco también de forma muy especial a Alberto Jiménez Morales, Jefe de Servicio de Farmacia Hospitalaria del Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Todavía recuerdo mi primera entrevista contigo en febrero de 2019, gracias por tu sinceridad y apoyo. Desde que hice las prácticas de la carrera me proporcionaste soporte formativo, y posteriormente, me hiciste un hueco en este servicio, gracias por cuidar de mí y buscar financiación para mí y la publicación de mis trabajos. De igual modo, gracias por darme la oportunidad de ampliar mi formación, realizando en varios master a la vez que trabajaba. Ha sido un placer trabajar contigo y espero que sigamos participando en proyectos para mejorar el gasto sanitario y la calidad de vida de nuestros pacientes.

Quiero dar las gracias al resto de profesionales del Servicio de Farmacia Hospitalaria del Hospital Virgen de las Nieves, donde se ha gestado este proyecto y he vivido una bonita etapa de mi vida. Gracias a todos, farmacéuticos adjuntos y residentes, enfermeras, auxiliares, celadores y administrativos, por las enseñanzas y vivencias compartidas. En especial, gracias a Paco y María José por acogerme en las consultas de pacientes externos durante el inicio de este proyecto, y los administrativos Conchi, Paco y Mireia por ayudarme en tantas ocasiones.

Sin duda, tengo que dar las gracias infinitas a mis compañeros de laboratorio de Farmacogenética, su ilusión por la investigación, cuantiosa paciencia, sonrisas que curan, cafés muy necesarios y empatía a raudales han hecho más liviano este camino. Gracias a cada uno, por aportar su granito de arena para crecer como unidad y crear este equipo. Noelia, gracias por presentarme la farmacogenética y enseñarme el funcionamiento de la unidad cuando aún no sabía dónde había llegado. Pero sobre todo, gracias por tus explicaciones de estadística, gracias a ti mi relación con la estadística cambió radicalmente y siempre te lo agradeceré. Gracias Yasmín, desde el primer verano fuiste un apoyo para mí, tu entusiasmo por la vida y la investigación, buscar la excelencia y ponerle corazón a todo lo que haces es luz. Gracias Laura Elena, por todo el soporte que has dado a este proyecto, has sido un pilar para mí en este tiempo. Gracias por tu simpatía, tu eficacia trabajando y tu generosidad en los proyectos del laboratorio, escuchar tu risa en los peores momentos disminuía el cortisol del ambiente. Susana,

AGRADECIMIENTOS

no hay mal que cien años dure, ni pena que un buen café contigo no cure, gracias por todo. Gracias Luciana, tu paciencia, perseverancia y prudencia ha sido un ejemplo para mí, siempre dispuesta a ayudar a los demás con una sonrisa. Andrea, aunque no hemos tenido la oportunidad de trabajar en el mismo proyecto, gracias por los momentos compartidos. Chema, el pequeño del grupo que con una actitud valiente y decidida, te hiciste un hueco en este equipo. Gracias por tu apoyo, compartir inquietudes y cafés, así como, amenizar los ratos de coche e incluso compartir grabaciones de cursos online dignas de programas de televisión.

También quiero dar las gracias a todos los rotantes o alumnos que han participado de manera directa o indirecta en este proyecto, Gonzalo, Paula, Laura, Carolina, Laura, Iván, María y en especial a Sayleth. Vuestro trabajo ha sido motivador, gracias por hacer que me enamorará e ilusionara de este proyecto, así como por potenciar mi vocación como docente, ha sido un placer poder trabajar con vosotros.

Y como no, agradecer a todos los pacientes del Hospital Virgen de las Nieves que han participado voluntariamente en este proyecto, habéis sido mi motor durante todo este tiempo. Santa Teresa de Calcuta dijo "A veces sentimos que lo que hacemos es tan solo una gota en el mar, pero el mar sería menos si le faltara esa gota". Con esta pequeña investigación ocurre lo mismo, esta gota no cambiará vuestro presente, pero da pie a mejorar el futuro, por tanto, poner mis capacidades, mi esfuerzo y mi tiempo a vuestro servicio creo que es lo más noble que puedo hacer por vosotros. Gracias por animarme a investigar y por compartir conmigo lo que sufrís cada día a causa de esta enfermedad.

Por otro lado, me gustaría agradecer al servicio de Reumatología del Hospital Universitario Virgen de las Nieves la oportunidad laboral que me ha brindado durante este tiempo, sin vuestro apoyo este proyecto no habría llegado a su fin. En especial, me gustaría agradecer a los Jefes de Servicio, Rafael y María José por acogerme en el servicio y animarme a continuar con mi tesis doctoral. De igual modo, gracias al resto de profesionales por transmitirme vuestros conocimientos y permitirme trabajar con vosotros tratándome con tanto cariño, ha sido un placer y he vivido una etapa maravillosa de mi vida. Gracias a todos, Susana, Mentxu, Antonio García, Emilio, Antonio Romero, junto con los residentes, enfermeras, auxiliares, celadores y administrativos, por los momentos compartidos. Y por último, en especial gracias Migue, por recibirme siempre con una sonrisa amiga y por todos los consejos que me has dado en este

AGRADECIMIENTOS

tiempo. Y como no, a mi compañera Teresa, gracias por confiar en mí y acogirme siendo un apoyo desde el principio hasta el final de esta aventura.

También doy las gracias a Antonio Richetta, Laura Ottini y a todas las personas que me acogieron durante mi estancia en Roma en 2021. Gracias por abrirme las puertas de vuestra consulta y laboratorio, sin duda fue una experiencia muy gratificante, donde aprendí la parte más humana de este proyecto. Gracias por confiar en mí para hacer una colaboración juntos, espero que podamos seguir colaborando en futuros proyectos para mejorar la calidad de vida de nuestros pacientes.

No son pocos los agradecimientos de esta tesis, ha sido un periodo muy activo lleno de aprendizaje. Esto ha sido gracias a todos los profesores del grado en Farmacia, el Máster de Profesorado y el Máster de Atención Farmacéutica que de una manera u otra me han marcado y guiado en mi trayectoria profesional como farmacéutica. Gracias a su dedicación, paciencia y conocimientos he podido formarme y crecer tanto a nivel académico como personal. Han sido unos años de mucho esfuerzo, pero también de mucha ilusión y satisfacción. En especial, me gustaría agradecer a Olga García por la confianza que ha depositado en mí, a Rafa Giménez por su entusiasmo y entrega con los estudiantes, y a María Adolfinia Ruiz por ser apoyo en momentos duros. Gracias a todos por dedicar vuestro tiempo a motivarme y por todos los consejos recibidos, sois un modelo a seguir. Tampoco puedo olvidarme de Ana Moreno, gracias por tu ayuda desinteresada, tu paciencia y tu simpatía.

Del mismo modo, agradecer a mis compañeros del CEU Cardenal Spinola hacerme sentir parte de la familia CEU desde el inicio y por facilitarme en gran medida el trabajo como docente. En especial, me gustaría agradecer a José Eduardo y Beatriz, todo el apoyo recibido para que este proyecto llegue a término. Estoy segura de que esto es solo el comienzo, y que seguiremos compartiendo muchos logros y alegrías. Gracias a mis alumnos, esta tesis doctoral también va por vosotros, sois mi motor para seguir formándome y buscar la excelencia en la docencia, porque como dijo Paulo Freire “la educación no cambia al mundo, cambia a las personas que cambian al mundo”.

Para terminar, agradecer a mis compañeros de facultad, en especial a Laura Belén, por alentarme a darle una oportunidad al mundo de la investigación con tanta ilusión, esta tesis tiene un pedacito de ti. Además, a todos mis amigos y comunidades que han creído que pudiese llegar hasta aquí y me han dado ánimos en los momentos difíciles, me gustaría darles las gracias.

AGRADECIMIENTOS

En especial, gracias a Alberto, Eugenia, Marisa y Rosa, por estar, confiar en mí y disfrutar juntos de cada pequeño logro.

Y por último, a mi gran familia, mi pilar fundamental y mi soporte durante todo este tiempo. A mis abuelos y mis tíos, en especial a mi abuela que me pregunta todos los días la fecha de fin de la tesis en nuestras llamadas, ya puedo decir “Abuela, ya sí, ya sí que sí, tu nieta por fin termina el doctorado”. Gracias por vuestro cariño, por escucharme atentamente hablar de fármacos impronunciables, genética y enfermedades, aún sin entender.

Gracias a mis padres por darme la vida, por ser ejemplo de superación, de entrega y de amor infinito, gracias por dar vuestra vida por esta bonita familia que habéis creado, es el mejor regalo que podíais hacerme. Gracias por ser el padre del año todos los años y la madre de los abrazos medicina, por demostrarme que estáis en los buenos y en los no tan buenos momentos, por enseñarme a amar incondicionalmente, os quiero. A mis hermanos, a todos mis increíbles hermanos que llenan mi día a día, sois luz. Gracias María José, desde pequeña has cuidado de mí, pero en estos últimos años te has superado, gracias por guiarme en el camino, escucharme y ser mi compañera de aventuritas, te quiero. Gracias Isa, mi compitrueno de corazón de oro, gracias por acompañarme siempre y no perder la esperanza, incluso enseñándome idiomas, te quiero. Gracias Fran, mi pequeño-gran científico, tus consejazos de última hora me han salvado, gracias por compartir los viernes musicales, por tu pasión por aprender y enseñar, gracias por estar y ser tú, te quiero Franchi. Y por último, mi pequeña gran revolución, Gracias Clara, por tu cariño, tu coaching y nuestras cosas que solo tu y yo entendemos, te quiero. Un pedacito de esta tesis es vuestro, gracias por todo.

ABSTRACT



ABSTRACT

TITLE

Biomarkers predicting response and toxicity to treatment with biological therapies in patients diagnosed with psoriatic disease.

INTRODUCTION

Psoriasis is an autoimmune skin disease with a prevalence between 2-4%. It is characterized by the development of lesions in the form of erythematous plaques with whitish scales on the scalp, elbows, knees and back, mainly. In addition, it is associated with other potentially disabling pathologies. Consequently, psoriasis is considered a systemic pathology with a great impact on the quality of life of patients and generates high health costs.

Genetic, immunological and environmental factors can trigger psoriatic lesions, which are maintained by alterations in cutaneous immune responses. In this process, dendritic cells activated by Toll-like receptors interfere, producing a cytokine cascade [TNF and interleukins (IL) IL-12, IL-17 and IL-23] that activates the hyperproliferation of keratinocytes in the epidermis and leads to the appearance of epidermal hyperplasia, typical of psoriasis lesions.

The treatment of moderate-severe psoriasis is based mainly on biological therapies (BT). The first-line biologicals are inhibitors of tumor necrosis factor, known as “anti-TNF” [infliximab (INF), etanercept (ETN), adalimumab (ADA) and certolizumab (CTL)] and the inhibitor of the p40 subunit of IL12 and IL23 [ustekinumab (UTK)]. In addition, as a last option of treatment there are drugs inhibiting IL17 and IL23, authorized more recently.

Anti-TNF and UTK drugs have proven to be highly effective and safe. However, not all patients achieve good results, loss of efficacy is the main reason for change or “switching” of BT (in the long term, especially). This implies a great economic burden for health systems, hindering medical decision-making and worsening the quality of life of patients. Genetic factors may be involved in the variability of pharmacological survival of BT in psoriatic patients.

Numerous pharmacogenetic studies in patients with psoriasis treated with BT (specifically, anti-TNF and UTK) have been carried out to find biomarkers predicting efficacy and/or toxicity. So far it has been found that allelic variants and single nucleotide polymorphisms (SNPs) in human leukocyte antigen (HLA) genes, which collaborate identifying exogenous proteins and can trigger the immune response, could be associated with the response to BT. Likewise, SNPs in genes

ABSTRACT

encoding proteins directly involved in the cytokine cascade (TNF and IL-1, IL-6, IL-12 and IL-17) or receptors that regulate or trigger this cytokine cascade, typical of psoriasis (CD84, FCGR, IL17RA, IL23R, SLC and TLR) have been shown to have an impact on the response of BT. Despite knowing the possible impact of the biomarkers mentioned above, it is currently not possible to translate this information into routine clinical practice of psoriasis due to the lack of scientific evidence. Therefore, it is necessary to study and confirm the effect of functional genetic polymorphisms in more studies so that they can be established as biomarkers predicting response to BT indicated in moderate-severe psoriasis.

HYPOTHESIS

Certain genetic polymorphisms involved in the pathogenesis of psoriasis and the target of biologic drugs that inhibit TNF or IL12 and 23 may influence the interindividual variability in response to these drugs in patients with moderate-severe psoriasis. Therefore, it is essential to study and validate the utility of these genetic polymorphisms as predictive biomarkers of drug retention in psoriasis, enabling the implementation of personalised medicine.

OBJECTIVES

Main objective

To assess the impact of immunogenetic factors as prognostic and predictive biomarkers of response to biologic therapy in patients with moderate-severe psoriasis, specifically anti-TNF and IL12/23 inhibitors.

Specific objectives

- To determine the role of genetic polymorphisms involved in the response of patients diagnosed with moderate-severe psoriasis treated with anti-TNF and UTK drugs.
- To assess drug survival of anti-TNF and UTK in Caucasian patients diagnosed with moderate-severe psoriasis, and the reasons for discontinuing TB therapy.
- To evaluate the association between functional genetic polymorphisms and the long-term efficacy of biological treatment, as measured by pharmacological survival of anti-TNF and UTK.

ABSTRACT

MATERIALS AND METHODS

We conducted an ambispective cohort study of 379 therapeutic lines [anti-TNF (n = 247) and UTK (n = 132)] from 198 Caucasian patients with moderate-severe psoriasis in southern Spain and Italy [Hospital Universitario Virgen de las Nieves (HUVN) and Centro Hospitalario-Universitario Policlínico Umberto I (PUI)].

Sociodemographic and clinical variables were obtained from the review of patients' medical records and personal interviews. DNA samples were collected by buccal swab or blood and extracted using a DNA extraction kit from saliva or blood. Subsequently, 29 genetic polymorphisms were analysed by real-time PCR with TaqMan® probes: HLA-B/MICA (rs13437088), HLA-C (rs12191877), TNF-238 (rs361525), TNF-857 (rs1799724), TNF-308 (rs1800629), TNF-1031 (rs1799964), TNFRSF1B (rs1061622), TNFAIP3 (rs610604), IL1B (rs1143623 and rs1143627), IL6 (rs1800795), IL12B (rs3213094 and rs2546890), TIRAP (rs8177374), PGLYR4-24 (rs2916205), CDKAL1 (rs6908425), CD84 (rs6427528), IL17RA (rs4819554), IL23R (rs11209026), TLR2 (rs4696480 and rs11938228), TLR5 (rs5744174), TLR9 (rs352139), PDE3A (rs11045392), SLCO1C1 (rs3794271), FCGR2A (rs1801274), FCGR3A (rs396991), LY96 (rs11465996) and BCL2 (rs59532114). The effect of these functional genetic polymorphisms on anti-TNF and UTK drug survival was evaluated using R 3.5 software by applying the following statistical methods: chi-square test, Fisher's test and survival analysis by Cox regression and Kaplan-Meier regression method.

RESULTS

Multivariate Cox regression analysis showed that patients carrying the T allele of the *HLA-C* polymorphism rs12191877 (HR=0.560; 95%CI=0.40-0.78; p=0.0006) and the C allele of the TNF-1031 polymorphism rs1799964 (HR=0.707; 95%CI=0.50-0.99; p=0.048) are associated with longer survival to anti-TNF drugs in our population (Table 1).

In contrast, patients carrying the G allele of the *TLR5* rs5744174 polymorphism (HR=0.589; 95%CI=0.37-0.92; p=0.02), the GG genotype for the *CD84* rs6427528 polymorphism (HR=0.557; 95%CI=0.35-0.88; p=0.013), and the T allele of the *PDE3A* rs11045392 polymorphism, which is in linkage disequilibrium with the *SLCO1C1* rs3794271 polymorphism (HR=0.508; 95%CI=0.32-0.79; p=0.002), had increased drug survival to UTK (Table 2). However, we observed no association between *CDKAL1* (rs6908425), *FCGR2A* (rs1801274), *FCGR3A* (rs396991), *HLA-*

ABSTRACT

B/MICA(rs13437088), IL1B (rs1143623), IL6 (rs1800795), IL12B (rs3213094 and rs2546890) genetic polymorphisms, IL17RA (rs4819554), IL23R (rs11209026), PGLYR4-24 (rs2916205), TIRAP (rs8177374), TLR2 (rs4696480 and rs11938228), TLR9 (rs352139), TNF-857 (rs1799724), TNFAIP3 (rs610604), TNFRSF1B (rs1061622) and TB survival included in this study.

Table 1. Effect of clinical characteristics and gene polymorphisms on drug survival in 247 anti-TNF drug treatment lines.

	DRUG SURVIVAL ANTI-TNF		
	HR	IC 95%	<i>p</i> -valor
Basal age	0.981	0.96–0.99	0.004
Bio-naive	0.653	0.46–0.91	0.013
<i>HLA-C</i> rs12191877 (T vs CC)	0.560	0.40–0.78	0.0006
<i>TNF-1031</i> rs1799964 (C vs TT)	0.707	0.50–0.99	0.048
HR: Hazard ratio; IC95%: confidence Interval 95%			

Table 2. Influence of clinical characteristics and genetic polymorphisms on the pharmacological survival of 132 UTK treatments in patients with moderate-severe psoriasis.

	DRUG SURVIVAL ANTI-IL12/23		
	HR	IC 95%	<i>p</i> -valor
Psoriatic arthritis	2.526	1.61–3.96	0.00005
<i>TLR5</i> rs5744174 [G vs AA]	0.589	0.37–0.92	0.02
<i>CD84</i> rs6427528 [GG vs A]	0.557	0.35–0.88	0.013
<i>PDE3A</i> rs11045392; <i>SLCO1C1</i> rs3794271 [T vs CC]	0.508	0.32–0.79	0.002
HR: Hazard Ratio; IC95%: confidence Interval 95%			

In addition, the median TB duration was 24 months (9-51.5), with UTK showing the longest survival (Plong rank=0.07, 36 months vs. 24). Specifically, patients treated with anti-TNF had 1.32 higher risk of discontinuation than those treated with UTK (HR=1.32; 95%CI=1.02-1.7; p=0.0316). Loss of efficacy was the main reason for discontinuation (n=188; 67.14%), followed by the adverse events (n=55; 19.64%). Patients treated with UTK had 1.9 higher risk of discontinuation

ABSTRACT

due to lack of efficacy (OR=1.895; 95%CI=1.05-3.52; p=0.024) than patients treated with anti-TNF drugs.

CONCLUSIONS

- I. The median TB duration in the study was 24 months (9-51.5), with UTK showing the longest survival and anti-TNF-treated patients having the highest risk of biologic therapy discontinuation. The main reason for TB discontinuation or switching was loss of efficacy, followed by adverse events.
- II. The T allele of the *HLA-C* rs12191877 polymorphism and the C allele of the *TNF-1031* rs1799964 polymorphism were associated with longer survival to anti-TNF drugs. This suggests that variants of the wild-type alleles in the *HLA-C* rs12191877 (C>T) and *TNF-1031* rs1799964 (T>C) genetic polymorphisms may modify these proteins, and thus reduce cytokine production and monocyte or T-cell activation, enhancing the effect of anti-TNF drugs and improving drug survival.
- III. We observed an association between UTK survival and the *TLR5* rs5744174-G, *CD84* rs6427528-A and *PDE3A* rs11045392 gene polymorphisms, along with *SLCO1C1* rs3794271-T. Therefore, variations in the genes encoding receptors involved in the activation or signalling of the immune response typical of psoriasis may decrease the cytokine cascade and reinforce the effect of the IL-12/23 inhibitor drug, UTK, improving its survival.
- IV. No association was found between the genetic polymorphisms *CDKAL1* (rs6908425), *FCGR2A* (rs1801274), *FCGR3A* (rs396991), *HLA-B/MICA*(rs13437088), *IL1B* (rs1143623), *IL6* (rs1800795), *IL12B* (rs3213094 and rs2546890), *IL17RA* (rs4819554), *IL23R* (rs11209026), *PGLYR4-24* (rs2916205), *TIRAP* (rs8177374), *TLR2* (rs4696480 and rs11938228), *TLR9* (rs352139), *TNF-857* (rs1799724), *TNFAIP3* (rs610604), *TNFRSF1B* (rs1061622) and TB survival included in this study.

Overall conclusion, these results identify potential predictive biomarkers of pharmacological survival to different TBs in patients with moderate-severe psoriasis, useful for personalised medicine, allowing appropriate decision-making for each patient, saving healthcare costs and improving disease progression and patient quality of life.

RESUMEN



RESUMEN

TITULO

Biomarcadores predictores de respuesta y toxicidad al tratamiento con terapias biológicas en pacientes diagnosticados con enfermedad psoriásica.

INTRODUCCIÓN

La psoriasis es una enfermedad cutánea autoinmune con una prevalencia entre el 2-4%. Se caracteriza por el desarrollo de lesiones en forma de placas eritematosas con escamas blanquecinas en cuero cabelludo, codos, rodillas y espalda, principalmente. Además, se asocia con otras patologías potencialmente invalidantes. En consecuencia, la psoriasis se considera una patología sistémica de gran repercusión en la calidad de vida de los pacientes y genera altos costes sanitarios.

Factores genéticos, inmunológicos y ambientales pueden desencadenar las lesiones psoriásicas, que son mantenidas por las alteraciones en las respuestas inmunes cutáneas. En este proceso interfieren células dendríticas activadas mediante los receptores tipo Toll, produciendo una cascada de citoquinas [TNF e interleuquinas (IL) IL-12, IL-17 e IL-23] que activa la hiperproliferación de queratinocitos en la epidermis y da lugar a la aparición de hiperplasia epidérmica, típico de las lesiones de psoriasis.

El tratamiento de la psoriasis moderada-grave se basa fundamentalmente en las terapias biológicas (TB). Se consideran biológicos de primera línea los inhibidores del factor de necrosis tumoral, conocidos como “anti-TNF” [infiximab (INF), etanercept (ETN), adalimumab (ADA) y certolizumab (CTL)] y el inhibidor de la subunidad p40 de IL12 e IL23 [ustekinumab (UTK)]. Además, como última opción de tratamiento se encuentran los fármacos inhibidores de IL17 e IL23, autorizados más recientemente.

Los fármacos anti-TNF y UTK han demostrado ser altamente eficaces y seguros. Sin embargo, no todos los pacientes obtienen buenos resultados, la pérdida de eficacia es el principal motivo de cambio o “switching” de la TB (a largo plazo, sobre todo). Esto supone una gran carga económica para los sistemas sanitarios, dificultando la toma de decisiones médicas y empeora la calidad de vida de los pacientes. Factores genéticos pueden estar involucrados en la variabilidad de la supervivencia farmacológica de las TB de los pacientes psoriásicos.

RESUMEN

Numerosos estudios farmacogenéticos en pacientes con psoriasis tratados con TB, (concretamente, anti-TNF y UTK) han sido realizados para encontrar biomarcadores predictores de eficacia y/o toxicidad. Hasta ahora se han encontrado que, variantes alélicas y polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs) en los genes de antígenos leucocitarios humanos (*HLA*), que colaboran identificando proteínas exógenas y pueden desencadenar la respuesta inmunológica, podrían estar asociados a la respuesta a las TB. Asimismo, SNPs en genes codificantes de proteínas directamente implicadas en la cascada de citoquinas (*TNF* e *IL-1*, *IL-6*, *IL-12* e *IL-17*) o de receptores que regulan o desencadenan esta cascada de citoquinas, típica de la psoriasis (*CD84*, *FCGR*, *IL17RA*, *IL23R*, *SLC* y *TLR*) han demostrado tener un impacto sobre la respuesta de las TB.

A pesar de conocer el posible impacto de los biomarcadores mencionados anteriormente, en la actualidad no es posible trasladar esta información a la práctica clínica habitual de psoriasis debido a la poca evidencia científica que existe. Por tanto, es necesario estudiar y confirmar el efecto de los polimorfismos genéticos funcionales en más estudios para que puedan ser instaurados como biomarcadores predictores de respuesta a las TB indicadas en psoriasis moderada-grave.

HIPÓTESIS

Determinados polimorfismos genéticos relacionados con la fisiopatogenia de la psoriasis y la diana de los fármacos biológicos inhibidores de TNF o IL12 y 23, pueden estar relacionados con la persistencia interindividual a dichos fármacos en pacientes con psoriasis moderada-grave. Por tanto, es fundamental estudiar y confirmar la utilidad de estos polimorfismos genéticos como biomarcadores predictores de supervivencia farmacológica en psoriasis, permitiendo la implementación de una medicina personalizada.

OBJETIVOS

Objetivo principal

Evaluar la influencia de factores inmunogenéticos como biomarcadores pronósticos y predictivos de la respuesta al tratamiento con fármacos biológicos en pacientes con psoriasis moderada-grave, concretamente los fármacos anti-TNF y UTK.

RESUMEN

Objetivos específicos

- Determinar la presencia de los polimorfismos genéticos implicados en la respuesta de pacientes diagnosticados con psoriasis moderada-grave tratados con los fármacos anti-TNF y UTK.
- Medir la supervivencia farmacológica a anti-TNF y UTK en pacientes caucásicos diagnosticados con psoriasis moderada-grave, y las causas por que discontinúan las TB.
- Evaluar la asociación entre polimorfismos genéticos funcionales y la efectividad del tratamiento biológico medido a largo plazo, mediante la supervivencia farmacológica a anti-TNF y UTK.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de cohortes ambispectivo, que incluyó 379 líneas terapéuticas [anti-TNF ($n = 247$) y UTK ($n = 132$)] de 198 pacientes caucásicos provenientes del sur de España e Italia [Hospital Universitario Virgen de las Nieves (HUVN) y el Centro Hospitalario-Universitario Policlínico Umberto I (PUI)].

Las variables sociodemográficas y clínicas se obtuvieron a partir de la revisión de las historias clínicas de los pacientes y las entrevistas personales. Las muestras de ADN se recogieron mediante hisopo bucal o sangre y se extrajeron utilizando un kit de extracción de ADN de saliva o sangre. Posteriormente, se analizaron 29 polimorfismos genéticos mediante PCR a tiempo real con sondas TaqMan®: *HLA-B/MICA* (rs13437088), *HLA-C* (rs12191877), *TNF-238* (rs361525), *TNF-857* (rs1799724), *TNF-308* (rs1800629), *TNF-1031* (rs1799964), *TNFRSF1B* (rs1061622), *TNFAIP3* (rs610604), *IL1B* (rs1143623 y rs1143627), *IL6* (rs1800795), *IL12B* (rs3213094 y rs2546890), *TIRAP* (rs8177374), *PGLYR4-24* (rs2916205), *CDKAL1* (rs6908425), *CD84* (rs6427528), *IL17RA* (rs4819554), *IL23R* (rs11209026), *TLR2* (rs4696480 y rs11938228), *TLR5* (rs5744174), *TLR9* (rs352139), *PDE3A* (rs11045392), *SLCO1C1* (rs3794271), *FCGR2A* (rs1801274), *FCGR3A* (rs396991), *LY96* (rs11465996) y *BCL2* (rs59532114). Se evaluó el efecto de estos polimorfismos genéticos funcionales sobre la supervivencia farmacológica de las TB anti-TNF y UTK, utilizando el software R 3.5 aplicando los siguientes métodos estadísticos: Test chi-cuadrado, Test de Fisher y análisis de supervivencia mediante el método de regresión de Cox y de Kaplan-Meier.

RESUMEN

RESULTADOS

El análisis multivariante de regresión de Cox mostró que los pacientes portadores del alelo T del polimorfismo *HLA-C* rs12191877 (HR=0.560; IC_{95%}=0.40-0.78; p=0.0006) y el alelo C del polimorfismo *TNF-1031* rs1799964 (HR=0.707; IC_{95%}=0.50-0.99; p=0.048) se asocian a una mayor supervivencia a los fármacos anti-TNF en nuestra población (Tabla 1).

Por otro lado, los pacientes portadores del alelo G del polimorfismo *TLR5* rs5744174 (HR=0.589; IC_{95%}=0.37-0.92; p=0.02), del genotipo GG para el polimorfismo *CD84* rs6427528 (HR=0.557; IC_{95%}=0.35-0.88; p=0.013), junto con el alelo T del polimorfismo *PDE3A* rs11045392, que se encuentra en desequilibrio de ligamiento con el polimorfismo *SLCO1C1* rs3794271 (HR=0.508; IC_{95%}=0.32-0.79; p=0.002), se relacionan con una mayor supervivencia farmacológica a UTK (Tabla 2). Sin embargo, no se observó ninguna asociación entre los polimorfismos genéticos *CDKAL1* (rs6908425), *FCGR2A* (rs1801274), *FCGR3A* (rs396991), *HLA-B/MICA* (rs13437088), *IL1B* (rs1143623), *IL6* (rs1800795), *IL12B* (rs3213094 y rs2546890), *IL17RA* (rs4819554), *IL23R* (rs11209026), *PGLYR4-24* (rs2916205), *TIRAP* (rs8177374), *TLR2* (rs4696480 y rs11938228), *TLR9* (rs352139), *TNF-857* (rs1799724), *TNFAIP3* (rs610604), *TNFRSF1B* (rs1061622) y la supervivencia a las TB incluidas en este estudio.

Tabla 1. Influencia de las características clínicas y los polimorfismos genéticos en la supervivencia farmacológica de las 247 líneas de tratamiento con fármacos anti-TNF.

	SUPERVIVENCIA FARMACOLÓGICA ANTI-TNF		
	HR	IC 95%	p-valor
Edad inicial	0.981	0.96–0.99	0.004
Bio-naïve	0.653	0.46–0.91	0.013
<i>HLA-C</i> rs12191877 (T vs CC)	0.560	0.40–0.78	0.0006
<i>TNF-1031</i> rs1799964 (C vs TT)	0.707	0.50–0.99	0.048

HR: Hazard ratio; IC95%: intervalo de confianza

Tabla 2. Influencia de las características clínicas y los polimorfismos genéticos en la supervivencia farmacológica de 132 tratamientos con UTK en pacientes con psoriasis moderada-grave.

	SUPERVIVENCIA FARMACOLÓGICA ANTI-IL12/23		
	HR	IC 95%	p-valor
Artritis psoriásica	2.526	1.61–3.96	0.00005
<i>TLR5</i> rs5744174 [G vs AA]	0.589	0.37–0.92	0.02
<i>CD84</i> rs6427528 [GG vs A]	0.557	0.35–0.88	0.013
<i>PDE3A</i> rs11045392; <i>SLCO1C1</i> rs3794271 [T vs CC]	0.508	0.32–0.79	0.002

HR: Hazard Ratio; IC95%: intervalo de confianza 95%

RESUMEN

Además, la media de duración de las TB fue de 24 meses (9-51.5), siendo UTK el fármaco que alcanzó mayor supervivencia ($P_{\text{long rank}}=0.07$, 36 meses vs. 24). Concretamente, los pacientes tratados con anti-TNF tienen 1.32 más riesgo de discontinuar con la terapia que los pacientes tratados con UTK (HR=1.32; IC_{95%}=1.02-1.7; p=0.0316). La pérdida de eficacia fue el principal motivo de discontinuación (n=188; 67.14%), seguido del desarrollo de acontecimientos adversos (n=55; 19.64%). Los pacientes tratados con UTK tienen 1.9 más riesgo de interrumpir debido a la falta de eficacia (OR=1.895; IC_{95%}=1.05-3.52; p=0.024) en comparación con los pacientes tratados con fármacos anti-TNF.

CONCLUSIONES

- I. La media de duración de las TB incluidas en el estudio fue de 24 meses (9-51.5), siendo UTK el fármaco que alcanzó mayor supervivencia y los pacientes tratados con fármacos anti-TNF los que presentan más riesgo de discontinuar con la terapia biológica. La pérdida de eficacia fue el principal motivo de discontinuación o “switching” de las TB, seguido del desarrollo de acontecimientos adversos.
- II. El alelo T del polimorfismo *HLA-C* rs12191877 y el alelo C del polimorfismo *TNF-1031* rs1799964 se asocian a una mayor supervivencia a los fármacos anti-TNF. Esto indica que las variantes de los alelos wild-type en los polimorfismos genéticos *HLA-C* rs12191877 (C>T) y *TNF-1031* rs1799964 (T>C), pueden modificar estas proteínas, y consecuentemente disminuir la producción de citoquinas, así como la regulación de la activación de los monocitos o células T, potenciando el efecto de los fármacos anti-TNF y por consiguiente, mejorando la supervivencia farmacológica.
- III. Se ha observado una asociación entre la supervivencia a UTK y los polimorfismos de los genes *TLR5* rs5744174-G, *CD84* rs6427528-A y *PDE3A* rs11045392, junto con *SLCO1C1* rs3794271-T. Por lo que, variaciones en los genes que codifican receptores implicados en la activación o señalización de la respuesta inmune típica de psoriasis, suponen una disminución de la cascada de citoquinas y por tanto, un refuerzo del efecto del fármaco inhibidor de IL-12/23, UTK, mejorando la supervivencia de este.
- IV. No se encontró ninguna asociación entre los polimorfismos genéticos *CDKAL1* (rs6908425), *FCGR2A* (rs1801274), *FCGR3A* (rs396991), *HLA-B/MICA*(rs13437088), *IL1B* (rs1143623), *IL6* (rs1800795), *IL12B* (rs3213094 y rs2546890), *IL17RA* (rs4819554), *IL23R* (rs11209026), *PGLYR4-24* (rs2916205), *TIRAP* (rs8177374), *TLR2* (rs4696480 y

RESUMEN

rs11938228), *TLR9* (rs352139), *TNF-857* (rs1799724), *TNFAIP3* (rs610604), *TNFRSF1B* (rs1061622) y la supervivencia a las TB incluidas en este estudio.

Conclusión general, estos resultados muestran posibles biomarcadores predictivos de supervivencia farmacológica a las distintas TB en pacientes con psoriasis moderada-grave, útiles para realizar una medicina personalizada, que permita realizar una toma de decisiones adecuada para cada paciente, ahorrando gastos sanitarios y mejorando la progresión de la enfermedad y la calidad de vida del paciente.

ÍNDICE



ÍNDICE

Tabla de contenido

1	INTRODUCCIÓN	3
1.1	PSORIASIS	3
1.1.1	Definición	3
1.1.2	Epidemiología	3
1.1.3	Factores de riesgo	4
1.1.4	Fisiopatología	4
1.1.5	Clínica	6
1.1.6	Gravedad de la enfermedad	6
1.1.6.1	BSA (Body Surface Area)	6
1.1.6.2	PASI (Psoriasis Area Severity Index)	6
1.1.6.3	DLQI (Dermatology Life Quality Index)	8
1.2	TRATAMIENTO	8
1.2.1	Principios generales de tratamiento en psoriasis	8
1.2.2	Fármacos utilizados en psoriasis	8
1.2.3	Terapias biológicas	11
1.2.4	Resultados clínicos de la terapia farmacológica con biológicos	11
1.3	FARMACOGENÉTICA	13
1.3.1	Farmacogenética de las terapias biológicas en psoriasis	13
1.3.1.1	Antígenos Leucocitarios Humanos (HLA)	14
1.3.1.2	Citoquinas y proteínas asociadas	19
1.3.1.2.1	Factor De Necrosis Tumoral (TNF)	19
1.3.1.2.2	Interleuquina 1-B (IL1B)	20
1.3.1.2.3	Interleuquina 6 (IL6)	21
1.3.1.2.4	Interleuquina 12-B (IL12B)	21
1.3.1.2.5	Proteína 3 que Induce al Factor de Necrosis Tumoral (TNFAIP3)	22

ÍNDICE

1.3.1.2.6	Factor nuclear del potenciador del gen del polipéptido ligero Kappa en el inhibidor de células B, Zeta (NFKBIZ)	23
1.3.1.3	Transportadores, receptores y proteínas asociadas	26
1.3.1.3.1	Fosfodiesterasa 3A y Transportador de aniones orgánicos miembro de la familia 1C1 (PDE3A-SLCO1C1)	26
1.3.1.3.2	Receptor de Factor de Necrosis Tumoral (TNFRSF1B)	26
1.3.1.3.3	Receptor CD84 (CD84)	27
1.3.1.3.4	Receptores específicos para IgG IIA y IIIA (FCGR2A y FCGR3A)	27
1.3.1.3.5	Receptor de Interleuquina 17 A (IL17RA)	29
1.3.1.3.6	Receptor de Interleuquina 23 (IL23R)	29
1.3.1.4	Receptores Tipo Toll	30
1.3.1.4.1	Receptor Tipo Toll 2 (TLR2)	30
1.3.1.4.2	Antígeno de Linfocitos 96 (LY96)	30
1.3.1.4.3	Dominio TIR que Contiene La Proteína Adaptadora (TIRAP)	31
1.3.1.4.4	Receptor Tipo Toll 5 (TLR5)	31
1.3.1.4.5	Receptor tipo Toll 9 (TLR9)	31
1.3.1.4.6	Proteína 4 de reconocimiento de peptidoglicanos (PGLYRP4)	32
1.3.1.4.7	Proteína asociada a la subunidad reguladora CDK5, similar a 1 (CDKAL1)	32
1.3.1.4.8	Proteína reguladora de la apoptosis BCL2	33
1.3.2	Aplicación clínica de la farmacogenética en psoriasis	36
2	HIPÓTESIS	40
3	OBJETIVOS	40
3.1	Objetivo principal	40
3.2	Objetivos específicos	40
4	MATERIALES Y MÉTODOS	43
4.1	Diseño del estudio	43
4.2	Declaración ética	43

ÍNDICE

4.3	Población	43
4.3.1	Criterios de inclusión	43
4.3.2	Criterios de exclusión	43
4.4	Variables	44
4.4.1	Variables dependientes	44
4.4.2	Variables independientes	45
4.5	Extracción y purificación del ADN	46
4.6	Conservación del ADN	46
4.7	Análisis de polimorfismos genéticos mediante PCR a tiempo real	47
4.8	Análisis estadístico	49
5	RESULTADOS	52
5.1	Características de los pacientes	52
5.2	Supervivencia de las terapias biológicas y motivos de discontinuación	55
5.3	Influencia de las características clínico-patológicas en la supervivencia farmacológica	57
5.3.1	Anti-TNF	57
5.3.2	Inhibidor IL-12/23	59
5.4	Distribución de genotipos	60
5.5	Influencia de los polimorfismos génicos en la supervivencia	65
5.5.1	Anti-TNF	65
5.5.2	Inhibidor de IL-12/23	71
6	DISCUSION	80
7	CONCLUSIONES	89
8	REFERENCIAS	92
9	ANEXOS	108
9.1	Anexo I: Aprobación del estudio	108

ÍNDICE

9.2	Anexo II: Hoja de información al paciente y consentimiento informado	_____ 110
9.3	Anexo III: Cálculo del tamaño muestral	_____ 114

ÍNDICE

LISTA DE TABLAS

TABLA 1. HAPLOTIPOS Y POLIMORFISMOS DE HLA EN LA RESPUESTA A TERAPIAS BIOLÓGICAS EN PACIENTES CON PSORIASIS.	17
TABLA 2. POLIMORFISMOS GENÉTICOS EN CITOQUINAS Y PROTEÍNAS ASOCIADAS IMPLICADAS EN LA RESPUESTA A LAS TERAPIAS BIOLÓGICAS.	24
TABLA 3. POLIMORFISMOS GÉNICOS EN TRANSPORTADORES, RECEPTORES Y PROTEÍNAS ASOCIADAS, IMPLICADOS EN LA RESPUESTA A LAS TERAPIAS BIOLÓGICAS.	34
TABLA 4. INFORMACIÓN DE LOS SNPs GENOTIPADOS CON SONDAS TAQMAN®, RELACIONADO CON EL TIPO DE SNP SEGÚN EL EFECTO QUE PROVOCA.	47
TABLA 5. INFORMACIÓN DE LOS PRIMERS UTILIZADOS EN LA SECUENCIACIÓN SANGER DE LOS SNPs GENOTIPADOS CON SONDAS TAQMAN®.	48
TABLA 6. DESCRIPCIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS PACIENTES CON PSORIASIS MODERADA- GRAVE TRATADOS CON FÁRMACOS ANTI-TNF Y ANTI-IL12/23 INCLUIDOS EN EL ESTUDIO.	52
TABLA 7. DESCRIPCIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS DE LAS LÍNEAS DE TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON PSORIASIS MODERADA A GRAVE TRATADA CON ANTI-TNF Y ANTI-IL12/23.	54
TABLA 8. SUPERVIVENCIA FARMACOLÓGICA DE TODAS LAS TB SEGÚN SU DIANA TERAPÉUTICA.	56
TABLA 9. NÚMERO OBSERVADO Y CAUSAS DE INTERRUPCIÓN ENTRE LOS DIFERENTES GRUPOS DE FÁRMACOS DURANTE EL TIEMPO DE SEGUIMIENTO. NÚMERO OBSERVADO Y CAUSAS DE INTERRUPCIÓN ENTRE LOS DIFERENTES GRUPOS DE FÁRMACOS DURANTE EL TIEMPO DE SEGUIMIENTO.	57
TABLA 10. ASOCIACIÓN DE LAS VARIABLES CLÍNICAS ESTUDIADAS CON LA SUPERVIVENCIA A LOS FÁRMACOS ANTI-TNF.	58
TABLA 11. ASOCIACIÓN DE LAS VARIABLES CLÍNICAS ESTUDIADAS CON LA SUPERVIVENCIA DEL FÁRMACO ANTI-IL12/23 EN PACIENTES CON PSORIASIS MODERADA-GRAVE.	59
TABLA 12. FRECUENCIAS ALÉLICAS MENORES (MAF) DE LOS SNPs ESTUDIADOS.	61
TABLA 13. EQUILIBRIO DE HARDY-WEINBERG DE LOS SNPs GENOTIPADOS EN EL ESTUDIO.	62
TABLA 14. DESEQUILIBRIO DE LIGAMIENTO DE LOS SNPs ESTUDIADOS.	63
TABLA 15. ANÁLISIS BIVARIANTE DE SUPERVIVENCIA DE LOS ANTI-TNF Y LAS VARIABLES GENÉTICAS.	65
TABLA 16. INFLUENCIA DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y LOS POLIMORFISMOS GÉNICOS EN LA SUPERVIVENCIA FARMACOLÓGICA DE LOS 247 LÍNEAS DE TRATAMIENTO CON FÁRMACOS ANTI-TNF.	71
TABLA 17. ANÁLISIS BIVARIANTE DE SUPERVIVENCIA AL FÁRMACO INHIBIDOR DE LAS INTERLEUQUINAS 12 Y 23, USTEKINUMAB Y LAS VARIABLES GENÉTICAS INCLUIDAS EN ESTE ESTUDIO.	71
TABLA 18. INFLUENCIA DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y LOS POLIMORFISMOS GENÉTICOS EN LA SUPERVIVENCIA FARMACOLÓGICA DE 132 TRATAMIENTOS CON UTK EN PACIENTES CON PSORIASIS MODERADA-GRAVE.	77

ÍNDICE

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1. RESUMEN DE LAS PRINCIPALES CÉLULAS Y CITOCINAS INFLAMATORIAS IMPLICADAS EN EL DESARROLLO DE LA PSORIASIS Y LA DIANA DE LOS DISTINTOS GRUPOS DE FÁRMACOS BIOLÓGICOS. 5

FIGURA 2. TIPOS DE PSORIASIS MODERADA-GRAVE SEGÚN LAS MANIFESTACIONES CLÍNICAS. 7

FIGURA 3. ALGORITMO DE TRATAMIENTO DE PSORIASIS. 10

FIGURA 4. ESQUEMA DE LOS FÁRMACOS UTILIZADOS EN DERMATOLOGÍA ESTUDIADOS EN PGX Y SU RELACIÓN CON LA APLICACIÓN CLÍNICA ACTUAL SEGÚN LA EVIDENCIA CIENTÍFICA. 36

FIGURA 5. FLUJOGRAMA SOBRE LA SELECCIÓN DE PACIENTES INCLUIDOS EN EL ESTUDIO Y LOS POLIMORFISMOS GENÉTICOS ESTUDIADOS. 44

FIGURA 6. CURVA DE KAPLAN-MEIER SOBRE LA SUPERVIVENCIA FARMACOLÓGICA PARA TODAS LAS TB INCLUIDAS EN EL ESTUDIO SEGÚN SU DIANA TERAPÉUTICA (ANTI-TNF VS ANTI-IL12/23)..... 56

FIGURA 7. ESQUEMA DEL DESEQUILIBRIO DE LIGAMIENTO PARA LOS SNPs INCLUIDOS EN EL ESTUDIO. 64

FIGURA 8. CURVAS DE KAPLAN-MEIER DE SUPERVIVENCIA A FÁRMACOS ANTI-TNF EN RELACIÓN CON EL POLIMORFISMO GENÉTICO HLA-C rs12191877: (A) MODELO GENOTÍPICO DE HLA-C rs12191877 (CC VS CT VS TT); (B) MODELO HLA-C rs12191877 (ALELO T VS CC). 68

FIGURA 9. CURVAS DE KAPLAN-MEIER DE SUPERVIVENCIA A FÁRMACOS ANTI-TNF EN RELACIÓN CON EL POLIMORFISMO GENÉTICO TNF-238 rs361525: (A) MODELO GENOTÍPICO DE TNF-238 rs361525 (AA VS AG VS GG); (B) MODELO TNF-238 rs361525 (ALELO A VS GG)..... 69

FIGURA 10. CURVA DE KAPLAN-MEIER DE SUPERVIVENCIA A FÁRMACOS ANTI-TNF EN RELACIÓN CON EL POLIMORFISMO GENÉTICO TNF-308 rs1800629 PARA EL MODELO GENOTÍPICO (AG VS GG). 69

FIGURA 11. CURVAS DE KAPLAN-MEIER DE SUPERVIVENCIA A FÁRMACOS ANTI-TNF EN RELACIÓN CON EL POLIMORFISMO GENÉTICO TNF-1031 rs1799964: (A) MODELO GENOTÍPICO TNF-1031 rs1799964 (CC VS CT VS TT); (B) MODELO TNF-1031 rs1799964 (C ALELO VS TT)..... 70

FIGURA 12. CURVA DE KAPLAN-MEIER DEL POLIMORFISMO IL1B rs1143627 EN LOS PACIENTES TRATADOS CON UTK (A) IL1B rs1143627 MODELO GENOTÍPICO (AA VS AG VS GG) (B) MODELO IL1B rs1143627 ALELO (A VS GG)..... 75

FIGURA 13. LA CURVA DE KAPLAN-MEIER PARA LOS POLIMORFISMOS PDE3A rs11045392 Y SLCO1C1 rs3794271: (A) PDE3A rs11045392 Y SLCO1C1 rs3794271 MODELO GENOTÍPICO(CC VS CT VS TT); (B) MODELO DE PDE3A rs11045392 Y SLCO1C1 rs3794271 (ALELOS T VS CC)..... 76

ÍNDICE

ABREVIATURAS

A	Adenina
ADA	Adalimumab
ADN	Ácido Desoxirribonucleico
Anti-IL12/23	Fármacos Inhibidores de Interleuquinas 12 y 23
Anti-TNF	Fármacos Inhibidores del TNF
APS	Artritis Psoriásica
AR	Artritis Reumatoide
BDL	Brodalumab
BSA	Superficie Corporal Afectada
C	Citosina
CD84	Receptor CD84
CDKAL1	Proteína Asociada a la Subunidad Reguladora CDK5, Similar A 1
CPIC	Consortio de Implementación de Farmacogenética Clínica
Cr	Cromosoma
CTL	Certolizumab
dBSA	Disminución del BSA
σ	Desviación Estándar
DLQI	Dermatology Life Quality Index
DPWG	Grupo de Trabajo Holandés Sobre Farmacogenética
DPYD	Dihidropirimidina Deshidrogenasa
EA	Espondilitis Anquilosante
EC	Enfermedad de Crohn
EII	Enfermedad Inflamatoria Intestinal
EMA	Agencia Europea del Medicamento
EPOC	Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
EQ-VAS	Escala Visual Analógica Europea de Calidad de Vida
ETN	Etanercept
FCGR	Receptor de la Fracción Constante de la Inmunoglobulina G
FDA	Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos
G	Guanina
GSL	Guselkumab
GWAS	Estudio de Asociación del Genoma Completo
H	Histidina

ÍNDICE

HLA	Antígeno Leucocitario Humano
HR	Hazard Ratio
HUVN	Hospital Universitario Virgen de las Nieves
HWE	Equilibrio de Hardy-Weinberg
i.v.	Administración Intravenoso
IC95%	Intervalo de Confianza al 95%
IFN	Interferón
IL	Interleuquina
IMC	Índice de Masa Corporal
INF	Infliximab
IXE	Ixekizumab
LY96	Antígeno de Linfocitos 96
MAF	Frecuencia Alélica de la Población
MHC	Complejo Mayor de Histocompatibilidad
MST	Media de Tiempo de Supervivencia
N	Tamaño Muestral
NA	No Alcanzado
NF-κB	Factor Nuclear Potenciador de las Cadenas Ligeras Kappa de las Células B Activadas
NK	Células Natural Killer
OR	Odds Ratio
p	p-valor
PASI	Índice de Severidad y Área de la Psoriasis
PASI75	Disminución del 75% de valor de PASI respecto al PASI Basal
PASI90	Disminución del 90% de valor de PASI respecto al PASI Basal
PCR	Reacción en Cadena de la Polimerasa
PDE3A	Fosfodiesterasa 3A
PGLYRP4	Proteína de Reconocimiento de Peptidoglicanos 4
PGx	Farmacogenética
PS	Psoriasis
PSORS	Zonas Cromosómicas Ligadas a la Susceptibilidad de Padecer Psoriasis
PUI	Centro Hospitalario Universitario Policlínico Umberto I
PUVA	Psoralenos y Radiación Ultravioleta A
R	Arginina

ÍNDICE

RSK	Risankizumab
s.c.	Administración Subcutánea
SAS	Servicio Andaluz de Salud
SCK	Secukinumab
SLCO1C1	Transportador de Aniones Orgánicos miembro de la Familia 1C1
SNP	Polimorfismos de un solo nucleótido
T	Timina
TB	Terapias Biológicas
TDK	Tildrakizumab
Th	Linfocitos T Cooperadores o Helper
TIRAP	Dominio TIR que contiene la Proteína Adaptadora
TLR	Receptores tipo Toll
TNF-α	Factor de Necrosis Tumoral Alfa
TNFAIP3	Proteína 3 que Induce al Factor de Necrosis Tumoral
TNFRSF1B	Receptor de Factor de Necrosis Tumoral
UTK	Ustekinumab
UV	Radiación Ultravioleta
ΔPASI	Incremento de PASI

INTRODUCCIÓN



INTRODUCCIÓN

1 INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cutáneas son una de las causas de mayor prevalencia en asistencia sanitaria, oscilando entre un 5.5% y 22.5%. La mayoría no son mortales, sin embargo, el impacto psicosocial, económico y ocupacional de las enfermedades de la piel se considera igual o mayor que otras patologías crónicas [1, 2]. Particularmente, un 25% de las patologías dermatológicas pueden incluso provocar discapacidad [3]. Se clasifican en enfermedades cutáneas primarias, enfermedades sistémicas que se manifiestan a través de la piel o enfermedades de transmisión sexual [4]. En Europa las patologías dermatológicas más frecuentes son verrugas, acné, dermatitis por contacto, psoriasis y vitíligo [5].

1.1 PSORIASIS

1.1.1 Definición

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria, autoinmune, crónica y recurrente de la piel [6]. Salvo casos excepcionales de psoriasis eritrodérmica o pustulosa, las manifestaciones cutáneas no conllevan un riesgo vital. Sin embargo, repercute gravemente en la calidad de vida con un impacto similar al que provocan la diabetes o la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Además, se asocia con otras patologías como disfunción eréctil en el 35% de los pacientes y artropatía potencialmente invalidante en un 40% de pacientes [7-9]. En resumen, se considera que la psoriasis es una entidad sistémica más que una enfermedad exclusivamente dermatológica [10].

1.1.2 Epidemiología

La prevalencia global oscila entre un 2-3%, sin embargo, en determinadas zonas geográfica puede afectar incluso hasta 8.5% en adultos y el 2.1% en niños [11]. Concretamente, en Estados Unidos la prevalencia de la psoriasis es 2-3%, mientras que en el noroeste y sur de Europa y Australia es mayor (3-8%). En España, la prevalencia oscila alrededor de 2.3-2.7%, siendo mayor en el centro peninsular [12, 13]. Esta diferencia en la prevalencia se corresponde con la distancia de la zona geográfica con el ecuador y con los efectos beneficiosos de la exposición a la radiación ultravioleta en la psoriasis. La incidencia es mayor en hombres que en mujeres, particularmente, en mayores de 30 años [14].

INTRODUCCIÓN

1.1.3 Factores de riesgo

Su etiología es poco clara, si bien se considera que podría ser debida a la combinación de factores genéticos, inmunológicos y ambientales.

Existen regiones en el ADN que están altamente relacionadas con la aparición de la psoriasis. Se ha comprobado que la incidencia difiere entre razas y que es mayor entre familiares, y aún más entre gemelos. Existen múltiples zonas cromosómicas ligadas a la susceptibilidad de padecer psoriasis (PSORS), siendo el más importante PSORS1, representando alrededor del 50% de la herencia de la enfermedad [15]. La presencia del antígeno leucitario humano HLA-Cw6 (también conocido como “HLA-C*06:02”) ha sido descrita como un factor de susceptibilidad a psoriasis por su función reguladora en la autoinmunidad contra los melanocitos, particularmente está asociado con las características fenotípicas, junto con el desarrollo temprano y con la evolución de la enfermedad [16, 17].

Los factores ambientales también pueden estar involucrados en la aparición de la enfermedad como son las infecciones (bronquitis viral, faringitis estreptocócica o virus de la inmunodeficiencia humana), estrés, el clima o la baja humedad en el ambiente, traumatismos, el uso de determinados fármacos como pueden ser β -bloqueantes, litio, agentes antimaláricos e interferón, el consumo de tabaco y/o de alcohol y la obesidad [18]. Además, las comorbilidades asociadas a la psoriasis y sus tratamientos influyen en el agravamiento de la patología, por ejemplo, enfermedades cardiovasculares, hipertensión, diabetes, enfermedades relacionadas con el sistema inmunológico o enfermedades mentales como depresión y ansiedad [19].

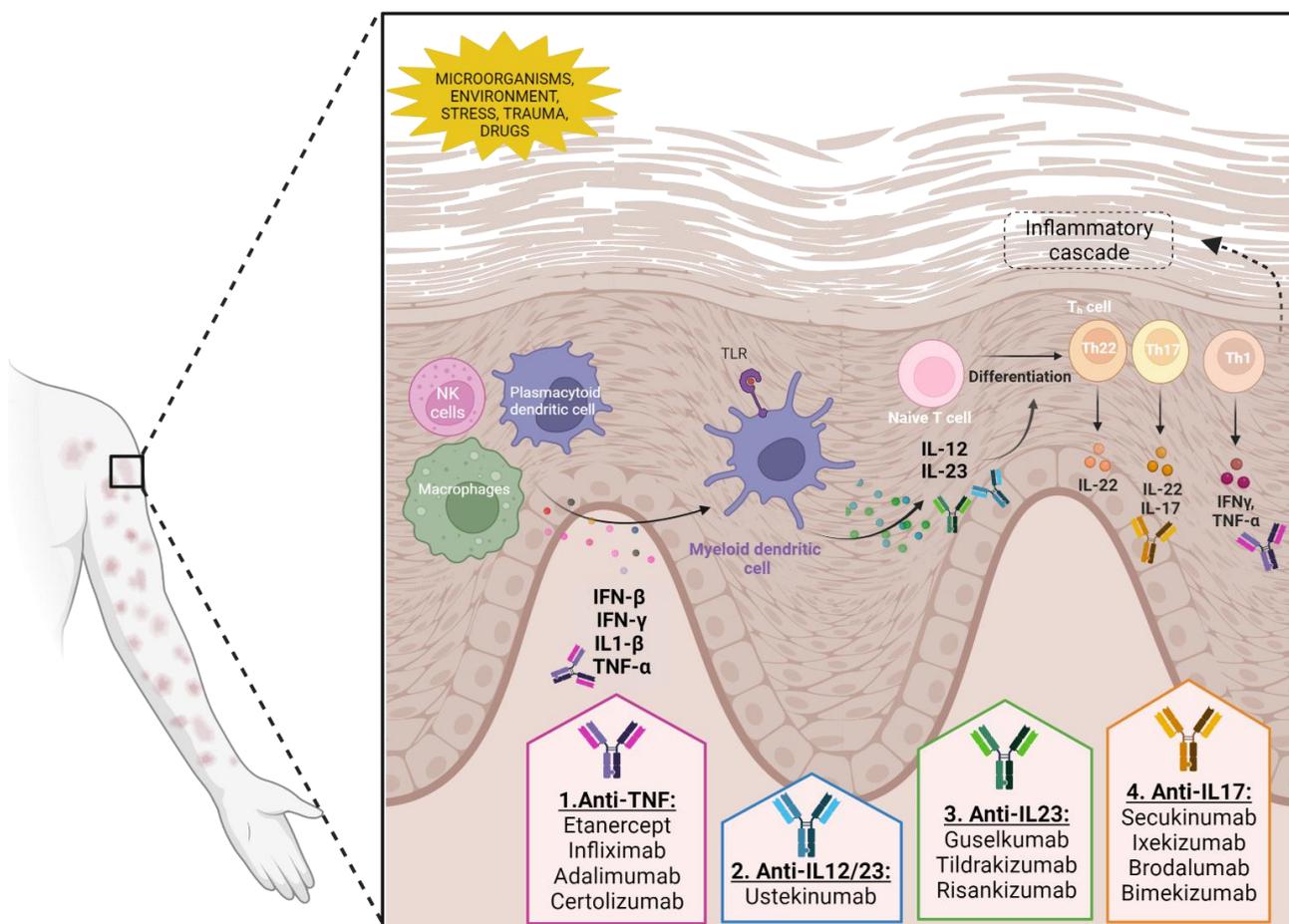
1.1.4 Fisiopatología

Las alteraciones en las respuestas inmunes cutáneas, tanto innatas como adaptativas, son responsables del desarrollo y mantenimiento de la inflamación psoriásica [20]. Uno de los principales mecanismos patogénicos se basa en la activación de células dendríticas plasmocitoides, queratinocitos, células natural killer y macrófagos que secretan citoquinas como son los interferones beta y gamma (IFN- β e IFN- γ), la interleuquina 1-beta (IL1- β) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) [21]. La activación de células dendríticas se produce por el reconocimiento de péptidos antimicrobianos (AMP) secretados por los queratinocitos en respuesta a una lesión, concretamente en psoriasis, se ha observado que el AMP-LL37 puede formar complejos con el material genético de otras células dañadas. Estos complejos de

INTRODUCCIÓN

AMP-LL37 con DNA y las citoquinas mencionadas anteriormente, conducen a la activación de las células dendríticas mieloides mediante los receptores TLR (Toll Like Receptor) [22]. Las células dendríticas activadas promueven la producción de IL12 e IL23, que regulan la diferenciación y proliferación de los linfocitos T cooperadores o helper (Th1, Th17 y Th22). Las células Th1 producen TNF- α e IFN- γ , las Th2 producen IL22 mientras que las Th17 además de producir TNF- α e IL22 también secretan IL17. Estas citoquinas activan la proliferación de queratinocitos en la epidermis y mediante esta cascada inflamatoria se produce una hiperproliferación de queratinocitos en la epidermis y en el endotelio vascular que da lugar a la aparición de hiperplasia epidérmica (Figura 1) [23]. Los pacientes con psoriasis moderada-grave presentan niveles aumentados de células T CD4+ y CD8+ específicas de LL37 [10].

Figura 1. Resumen de las principales células y citoquinas inflamatorias implicadas en el desarrollo de la psoriasis y la diana de los distintos grupos de fármacos biológicos.



Leyenda de la figura 1: células NK: células natural killer; Th: linfocitos T helper; TLR: Receptores tipo Toll; IFN: interferón; IL: interleuquina; TNF: factor de necrosis tumoral; Anti-TNF: fármacos inhibidores del TNF- α ; Anti-IL: fármacos inhibidores de citoquinas.

INTRODUCCIÓN

1.1.5 Clínica

La psoriasis es una patología bastante heterogénea, existen distintos tipos de lesiones, las cuales se pueden presentar de forma única o combinadas entre ellas.

El 90% de los pacientes desarrolla psoriasis vulgar con manifestaciones clínicas en forma de placas eritematosas cubiertas por escamas blanquecinas en cuero cabelludo, codos, rodillas y espalda [24, 25]. El resto de los casos son tipos de psoriasis menos frecuentes, la psoriasis inversa afecta las localizaciones intertriginosas y se caracteriza por placas y parches eritematosos ligeramente erosivos, en la psoriasis pustulosa se desarrollan múltiples pústulas estériles coalescentes que pueden ser localizadas o generalizadas. Por otro lado, la psoriasis guttata o en gotas afecta principalmente a niños o adolescentes, presentando pequeñas placas eritematosas. Finalmente, la psoriasis eritrodérmica que puede desarrollarse en cualquier tipo de psoriasis, requiere tratamiento de emergencia puesto que es una afección aguda en la que más del 90% de la superficie corporal está eritematosa e inflamada (Figura 2) [26].

1.1.6 Gravedad de la enfermedad

El grado de severidad de la enfermedad se mide con los parámetros de gravedad BSA (Body Surface Area), PASI (Psoriasis Area Severity Index) y DLQI (Dermatology Life Quality Index).

1.1.6.1 BSA (Body Surface Area)

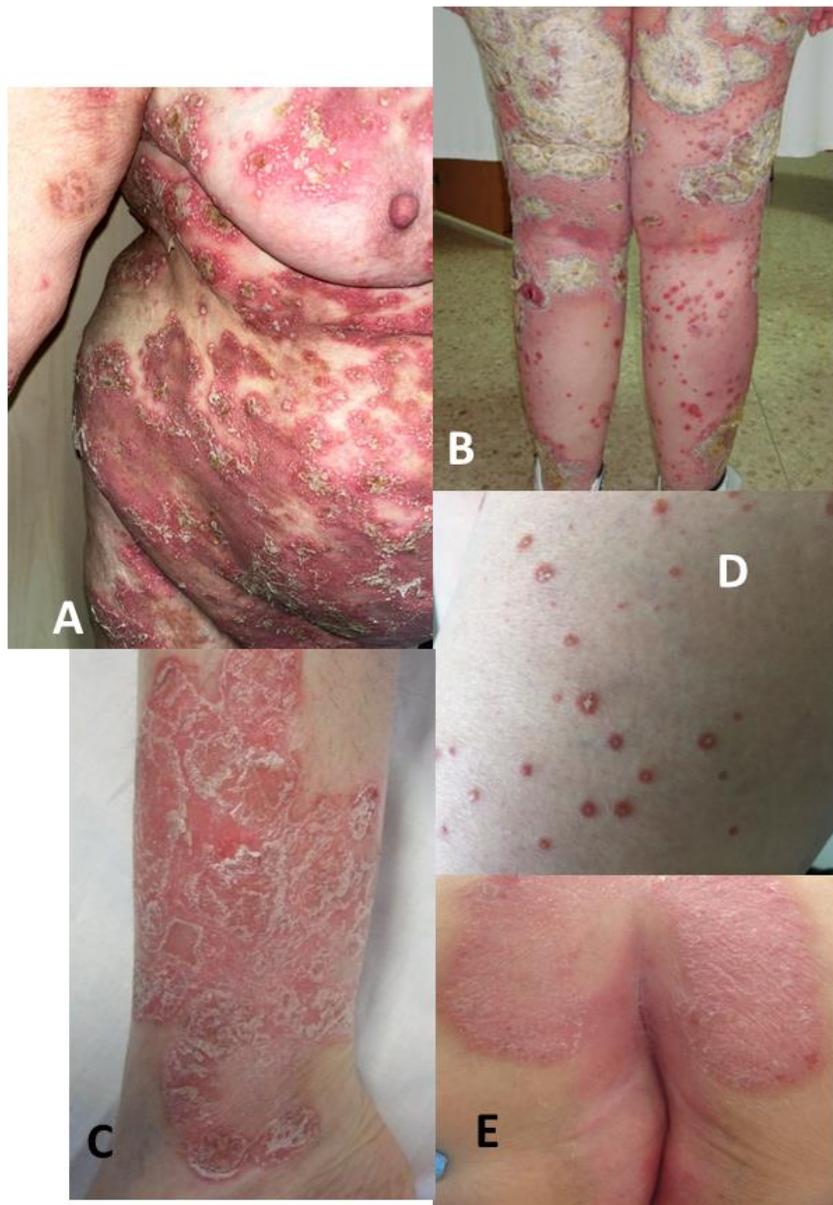
Para medir la gravedad cutánea en relación con la superficie corporal afectada se usa BSA (de las siglas en inglés, Body Surface Area). La referencia es la palma de la mano, siendo puntuada como el 1% de la superficie corporal. Según este baremo, se considera que la enfermedad es leve cuando su BSA es <5%, moderada cuando está entre 5-10% y grave cuando es mayor al 10% [27].

1.1.6.2 PASI (Psoriasis Area Severity Index)

El índice de severidad y área de la psoriasis (PASI) combina la valoración de cada lesión de psoriasis en base a tres parámetros: eritema, infiltración y descamación, junto con una evaluación ponderada del área afectada del cuerpo: cabeza, tronco, extremidades superiores e inferiores que representan el 10%, 20%, 30% y 40% respectivamente del total. El baremo va entre 0 (ausencia de psoriasis) a 72 (psoriasis grave). Este es el indicador más utilizado, la efectividad del tratamiento puede ser evaluada mediante el PASI absoluto o el porcentaje de mejora de PASI [por ejemplo, una reducción del 90% (PASI90)] [28].

INTRODUCCIÓN

Figura 2. Tipos de psoriasis moderada-grave según las manifestaciones clínicas.



Leyenda de la figura 2: Imágenes obtenidas del Servicio de Dermatología del HUVN, Imagen A: psoriasis pustulosa, B: Psoriasis vulgar o en placas muy severa localizada en extremidades inferiores C: Psoriasis en placas localizada en el antebrazo del paciente; D: psoriasis Guttata o en gotas localizada en el tronco del paciente; E: psoriasis invertida.

INTRODUCCIÓN

1.1.6.3 DLQI (Dermatology Life Quality Index)

Es un indicador de calidad de vida del paciente, DLQI (Dermatology Life Quality Index) desde inicio de la terapia y final, evaluando su estado de salud. Va de 0-30, siendo una puntuación mayor que 10 mayor repercusión del tratamiento a la calidad de vida [29]. En el último documento de consenso de evaluación y tratamiento de la psoriasis se estableció que psoriasis moderada-grave es aquella con PASI>10, BSA>10 y DLQI>10 [30].

1.2 TRATAMIENTO

Los tratamientos dermatológicos varían en función de la patología y su gravedad, utilizándose principalmente fármacos administrados por vía tópica (por ejemplo, corticosteroides tópicos) y terapia física (calor, frío, radiaciones láser, radiaciones electromagnéticas). Sin embargo, las patologías más severas requieren fármacos sistémicos, terapias biológicas y/o tratamientos quirúrgicos [31].

1.2.1 Principios generales de tratamiento en psoriasis

Para la selección del tratamiento del paciente con psoriasis influyen diversos factores, el tipo de psoriasis y su localización, la severidad de la misma, el impacto en la calidad de vida y la presencia de comorbilidades [32].

Generalmente, los tratamientos empleados en psoriasis están dirigidos al bloqueo de la respuesta inflamatoria. Como tratamiento no farmacológico excepcional se recomienda la exposición al sol [33]. Se ha demostrado que la luz natural actúa reduciendo el número de células dendríticas y macrófagos de la piel, consecuentemente supone una reducción de la inflamación y mejora de las lesiones psoriásicas [34].

1.2.2 Fármacos utilizados en psoriasis

El tratamiento farmacológico depende de la gravedad de la psoriasis, la edad del paciente, los costos sanitarios y las preferencias del paciente, pudiendo emplear tópicos, fototerapia, inmunomoduladores sistémicos clásicos o terapia biológica [35]. En la psoriasis leve el tratamiento se basa principalmente en la terapia tópica y sintomática (corticosteroides, inhibidores de la calcineurina, ditrazol, retinoides tópicos análogos de la vitamina D) [36]. Sin embargo, cuando la enfermedad es más grave (BSA>10, PASI>10 y DLQI>10) se recomienda utilizar terapia sistémica [(metotrexato, ciclosporina, acitetrina, apremilast, ésteres del ácido

INTRODUCCIÓN

fumárico); fototerapia (radiación ultravioleta, UV o UVB) o fotoquimioterapia (por ejemplo, la terapia basada en psoralenos más radiación ultravioleta A (PUVA)]. En última opción, cuando los indicadores de gravedad son mayores que 10 y no hay respuesta a tratamientos anteriores o están contraindicados, se utiliza el tratamiento con fármacos biológicos [37] (Figura 3).

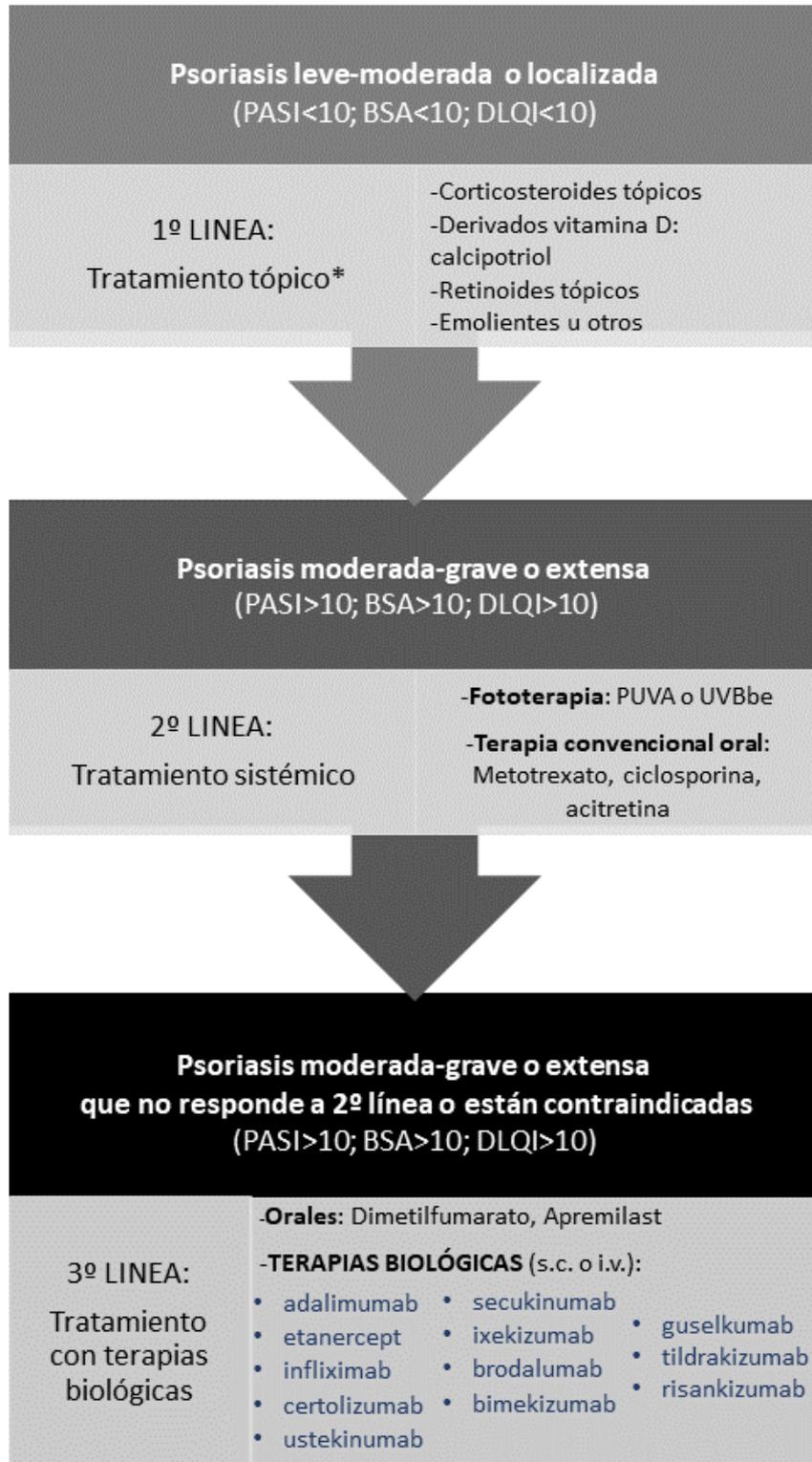
Los corticoesteroides son los fármacos tópicos más utilizados, siendo una terapia inicial eficaz para el control rápido de los síntomas por su actividad antiinflamatoria, antiproliferativa e inmunosupresora. Sin embargo, existe controversia respecto a su utilización en la psoriasis porque la respuesta terapéutica a los mismos es variable, presentan una corta duración y no están exentos de efectos secundarios [38]. Actualmente, el tratamiento tópico más utilizado es la combinación de calcipotriol y dipropionato de betametasona en casos de psoriasis leve o en combinación con fármacos sistémicos en psoriasis moderada-grave [39].

Por otro lado, la fototerapia es otra opción terapéutica indicada en psoriasis leve, moderada y grave, especialmente cuando la afectación de la piel es extensa para la monoterapia con tópicos o en pacientes con contraindicaciones para el tratamiento sistémico, en embarazos, por ejemplo. La UV controla las lesiones cutáneas psoriásicas regulando el desarrollo de las células T y células epidérmicas hiperproliferativas [40].

Los fármacos sistémicos orales son agentes inmunosupresores ampliamente utilizados por su efectividad moderada y múltiples ventajas (autoadministración, económicos y años de experiencia clínica, entre otras) [41]. Concretamente, el metotrexato es un antimetabolito con actividad antiproliferativa, antiinflamatoria e inmunosupresora moderadamente eficaz, con una administración relativamente sencilla y es útil en combinación con otros tratamientos, sin embargo, en alrededor del 62% de los pacientes presentan efectos adversos que suponen la interrupción temprana del tratamiento o la modificación de la dosis [42-44]. La ciclosporina inhibe la proliferación de células T presentando una respuesta rápida, pero no se recomienda a largo plazo por el riesgo de desarrollo de hipertensión, toxicidad renal y cáncer de piel no melanoma [45]. Acitretina es un retinoide que inhibe la diferenciación de queratinocitos y su principal efecto secundario es cutáneo (queilitis). En conclusión, el metotrexato a bajas dosis es el sistémico más utilizado en psoriasis moderada-grave por los beneficios que presenta [46].

INTRODUCCIÓN

Figura 3. Algoritmo de tratamiento de psoriasis.



Leyenda de la figura 3: * los tratamientos tópicos generalmente se aplican combinados.

INTRODUCCIÓN

Cuando no se alcanza la respuesta esperada a los fármacos sistémicos orales o están contraindicados, se indica utilizar fármacos orales innovadores. Los ésteres de ácido fumárico han demostrado ser eficaces a largo plazo, sin embargo, suelen asociarse con enrojecimiento de la piel y complicaciones gastrointestinales, además tienen una posología complicada. Finalmente, apremilast administrado por vía oral, de la familia de inhibidores de la fosfodiesterasa 4, presenta efectos antiinflamatorios sobre queratinocitos y fibroblastos, no obstante, tiene experiencia clínica limitada y altos costes [47].

1.2.3 Terapias biológicas

Existe un amplio espectro de fármacos biológicos (TB) indicados en psoriasis moderada-grave, estos se clasifican en dos grupos según la diana terapéutica: terapias inhibitoras del factor de necrosis tumoral (anti-TNF) como infliximab (INF), etanercept (ETN), adalimumab (ADA) y certolizumab (CTL), y las inhibitoras de citoquinas: ustekinumab (UTK), secukinumab (SCK), ixekizumab (IXE), brodalumab (BDL), guselkumab (GSL), tildrakizumab (TDK), risankizumab (RSK) y el recientemente aprobado bimekizumab (BMK) [48].

La primera opción en el tratamiento de psoriasis moderada-grave en placas son los anti-TNF, (ADA y ETN), y el inhibidor de IL12/23 (UTK) [49]. Como segunda línea de tratamiento se encuentran los inhibidores de IL17, SCK, IXE, BMK y BDL diana del receptor de *IL17RA* [50, 51]. Junto con GSL, TDK y RSK que inhiben a la IL23 o a su receptor (IL23R) (Figura 3) [52, 53].

1.2.4 Resultados clínicos de la terapia farmacológica con biológicos

Los anti-TNF son los primeros fármacos biológicos comercializados indicados en psoriasis. Un metaanálisis en red ha indicado que INF es el más eficaz (80% de los pacientes alcanzan PASI75 en la semana 10), seguido de CTL y ADA con eficacias similares (cerca del 80% de pacientes alcanzan PASI75 en la semana 16), y por último ETN (49% de los pacientes alcanzan PASI75 en la semana 12) [54]. Asimismo, cuatro metaanálisis han evaluado la eficacia de todas las TB (anti-TNF e inhibidores de citoquinas) a corto plazo y los dos con mayor número de pacientes (77 estudios/34.816 pacientes y 28 estudios/9.940 pacientes) han demostrado que los fármacos más eficaces (PASI90 a las 12-16 semanas de tratamiento) son RSK (80.9%), BDL (76.8%), IXE (71.6%) y GSL (76.8%), seguido de SCK (66%), INF (56%), UTK (58%-43.6% según dosis) y por último los anti-TNF, ADA (44.2%), CTL (38.8%-43.7% según dosis) y ETN (16.8%-26.3% según dosis) [45, 50, 52, 55]. Estos resultados fueron confirmados en ensayos clínicos head to head demostrando que los fármacos inhibidores de IL17 o IL23 son más eficaces que los inhibidores

INTRODUCCIÓN

de IL12/IL23 y anti-TNF [56]. Finalmente, la publicación más reciente sobre los resultados clínicos de las TB en psoriasis es una revisión sistemática viva (es decir, una revisión sistemática y metaanálisis que se actualiza continuamente, incorporando nueva evidencia relevante a medida que está disponible) (167 estudios/ 58.192 participantes) ha indicado que, INF es el más eficaz, seguido de BMK, IXE y RSK, en función de los pacientes que alcanzan PASI 90 en la semana 8-24, confirmando que los fármacos biológicos inhibidores de IL17 o IL23 son los fármacos con mejores resultados a corto plazo [57]. No obstante, BDL, IXE y SCK son los que tienen mayor probabilidad de mantener la eficacia a largo plazo (40-64 semanas) (97%, 83% y 77%, respectivamente) [58].

El término “supervivencia o persistencia farmacológica” describe el éxito del tratamiento a corto y largo plazo, reflejando la efectividad y seguridad, así como la satisfacción del paciente con la terapia, por tanto, ofrece información global de la respuesta al tratamiento con TB [59]. Actualmente, los estudios de supervivencia farmacológica de las TB en pacientes con psoriasis publicados han observado que principalmente el fármaco inhibidor de IL12 y 23 (“anti-IL12/23”, UTK) presenta una mayor supervivencia, comparado con los fármacos anti-TNF [60-62].

Por otro lado, para que un fármaco alcance unos niveles óptimos de efectividad es fundamental una correcta adherencia terapéutica [63, 64]. El metaanálisis realizado recientemente por Piragine et al. (55 estudios/161.748 pacientes) mostró una adherencia media del 61% en estos pacientes, siendo mayor para UTK (72%), seguido de INF (63%), ADA (62%), SCK (52%), ETN (50%) y, finalmente, IXE (46%) [65]. La adherencia terapéutica se relaciona con distintos factores, entre ellos la posología. Entre todos las TB destaca UTK por ser el que tiene la posología más cómoda. En conclusión, una medición adecuada de la adherencia es fundamental evaluar la respuesta del tratamiento, mediante el registro de dispensaciones se proporciona fácilmente el porcentaje de adherencia terapéutica [66-68].

Con relación a la seguridad, todos han demostrado ser bastante seguros, no existe un aumento de las tasas de infecciones graves o malignidades internas en los pacientes [69]. Cabe destacar que UTK y SCK poseen la tasa más baja de efectos adversos (comparado con otras TB anti-TNF) incluso en pacientes con comorbilidades en el caso de SCK [70, 71].

En resumen, estos fármacos han demostrado ser altamente eficaces y seguros. Sin embargo, no todos los pacientes obtienen buenos resultados, la pérdida de eficacia es el principal motivo de interrupción o cambio de la TB, sobre todo a largo plazo [72]. El alto porcentaje de cambio de las TB en los pacientes psoriásicos supone una gran carga económica para los sistemas

INTRODUCCIÓN

sanitarios, así como dificultad en la toma de decisiones médicas y un empeoramiento de la calidad de vida de los pacientes. Esta variabilidad en la respuesta de dichos fármacos puede ser debida a factores genéticos [73].

1.3 FARMACOGENÉTICA

La farmacogenética (PGx) es una herramienta que permite la identificación temprana de aquellos pacientes con mayor beneficio terapéutico y menor riesgo de sufrir eventos adversos o toxicidad al tratamiento [22].

La necesidad de encontrar biomarcadores predictivos y pronósticos que orienten la elección del tratamiento dermatológico conduce al estudio de la PGx. En la actualidad, la investigación PGx en el área de dermatología está creciendo progresivamente. En los últimos años se ha generado una enorme cantidad de datos genéticos de grandes cohortes de pacientes con distintos fenotipos clínicos [74].

1.3.1 Farmacogenética de las terapias biológicas en psoriasis

La elección de la terapia biológica en pacientes con psoriasis por parte del dermatólogo se complica en función del número de TB autorizadas (actualmente, 12 fármacos y 2 más en estudio) y del fracaso terapéutico inesperado de los pacientes. Además, los tratamientos biológicos suponen una gran carga económica para los sistemas sanitarios.

Poder determinar de forma previa al inicio de un tratamiento biológico la probabilidad de respuesta y los potenciales beneficios asociados nos aproxima a un modelo de asistencia sanitaria personalizada y medicina de precisión. Obteniendo por un lado un efecto positivo en la calidad de vida del paciente y por otro lado, un efecto beneficioso sobre la economía del sistema sanitario [75].

Alteraciones en los genes implicados en el entorno patológico de la enfermedad, metabolismo o en el mecanismo de acción, pueden influenciar la efectividad de las TB en psoriasis. En concreto, polimorfismos genéticos en los antígenos leucocitarios humanos, citoquinas, receptores, transportadores y proteínas asociadas, así como otros genes implicados en la fisiopatología de la enfermedad han demostrado tener un papel crucial en la variabilidad interindividual a la respuesta a dichos fármacos [76] (Tabla 1, 2 y 3).

INTRODUCCIÓN

1.3.1.1 Antígenos Leucocitarios Humanos (HLA)

Los antígenos leucocitarios humanos (HLA) forman parte del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) y colaboran identificando proteínas exógenas que pueden desencadenar en respuesta inmunológica. El sistema *HLA* se localiza en el loci PSORS1 del cromosoma 6 y codifica un gran número de HLA con distintas funciones [77]. Se agrupan en tres clases: la clase I (A, B y C) encargada de presentar péptidos del interior de la célula, mientras la clase II presenta antígenos a los linfocitos-T [78]. Se han descrito muchos alelos variantes de *HLA-I* y *HLA-II*, así como se ha estudiado la asociación con el riesgo de desarrollar psoriasis o relacionarlo con la respuesta a la terapia biológica (anti-TNF y UTK) (Tabla 1).

Respecto a los polimorfismos relacionados con *HLA-I*, varios estudios han encontrado asociación entre dichas alteraciones genéticas y la respuesta a fármacos anti-TNF. Varios estudios han evaluado la utilidad de *HLA-B* como predictor de respuesta a TB en pacientes diagnosticados con psoriasis moderada-grave [79, 80]. Ovejero-Benito y su equipo estudio 81 pacientes caucásicos (España) con psoriasis moderada-grave y encontró que el polimorfismo *HLA-B/MICA* rs13437088 estaba relacionado con la respuesta a ETN a los 3 meses (OR=589.99, IC_{95%}=2.71-128614.4, p=0.02) [79]. Además, H. Y. Chiu y colaboradores en 2012 publicaron un estudio en el que evaluaron el impacto del haplotipo *HLA-B (HLA-B*46)* en 74 pacientes asiáticos (China) tratados con ETN o UTK sin obtener resultados estadísticamente significativos [ETN: 45; UTK:29] [80].

El haplotipo *HLA-C* ha sido ampliamente estudiado en psoriasis. En particular, el polimorfismo rs12191877 se asoció con la respuesta a anti-TNF (PASI75 a los 3 meses), en 144 pacientes caucásicos (España) (*HLA-C* rs12191877-T: OR=0.30, IC_{95%}=0.11-0.88, p=0.027) [81].

Este polimorfismo se encuentra en desequilibrio de ligamiento con el alelo *HLA-Cw*06* (también conocido como *HLA-C*06:02*), que ha demostrado conferir un alto riesgo de padecer psoriasis pero su asociación con la respuesta a fármacos anti-TNF e inhibidores de citoquinas todavía es contradictoria [22, 36, 82-84]. En 2013, E. Gallo y su equipo de investigadores españoles observó que los pacientes portadores del alelo *HLA-Cw*06*, tenían menor probabilidad de responder (PASI75 en la semana 24) a ADA, ETN o INF (n=109), (OR=58.1, IC_{95%}=71.7-93.8, p=0.049) [85]. Asimismo, Batalla y colaboradores en 2015 realizaron un estudio con 116 pacientes caucásicos españoles mostró que aquellos pacientes portadores del alelo *HLA-Cw*06* junto con la delección de los 2 genes *late cornified envelope (LCE3C_LCE3B-del)*, que ha sido evaluada independientemente sin resultados estadísticamente significativos, tenían mayor probabilidad

INTRODUCCIÓN

de responder a tratamientos con fármacos anti-TNF (OR=3.14, IC_{95%}= 1.07-9.24, p=0.034) [86-89]. Sin embargo, no fue posible predecir la respuesta a anti-TNF en el estudio realizado por el equipo de C. Ryan con pacientes caucásicos (Reino Unido e Irlanda) (n=138) tratados con ADA o ETN [83].

En población caucásica (Italia) el alelo *HLA-Cw*06* no se asoció con la respuesta a ADA ni a ETN [(n = 123) y (n = 96); (PASI75 a los 3 meses); (p>0.05)] [82, 90]. Del mismo modo, en población caucásica (Italia) Talamonti et al. no encontraron asociación entre el alelo *HLA-Cw*06* y la respuesta a anti-TNF (n = 122), pero en pacientes tratados con UTK (n = 51) observaron que alelo *HLA-Cw*06* podría ser un predictor de buena respuesta (PASI75 o PASI90 en la semana 12) (PASI75: OR=13.4, IC_{95%}=1.6-12.6, p<0.008; PASI90: OR=4.6, p=0.02), rápida (PASI75 en la semana 4) (OR=5.36, IC_{95%}=1.24-23.1, p=0.024) y duradera (PASI75 o PASI90 en la semana 40) (PASI75: OR=3.9, IC_{95%}=2-7.37, p=0.014; PASI90: OR=8.7, p=0.012) a UTK [87, 91]. Posteriormente, M. Talamonti y su equipo confirmaron estos resultados en dos cohortes más grandes de pacientes tratados con UTK, en 2016 con 134 pacientes evaluaron el PASI75 en la semana 12 (OR=4.1, p=0.001) y en la semana 52 (OR=3.7, p=0.003), así como en 2017 con 255 pacientes [PASI75 en la semana 12 (OR=3.28, IC_{95%}=1.92-5.59, p<0.001); semana 52 (OR=3.82, IC_{95%}=1.88-7.73, p<0.001)] [92, 93].

Igualmente, estos resultados fueron replicados en pacientes asiáticos (China) y caucásicos de origen norteamericano confirmándose los resultados obtenidos previamente [pacientes asiáticos (China) (n=66); PASI75 en la semana 16 (OR=0.28, IC_{95%}=0.11-0.68, p=0.005) y pacientes caucásicos (Estados Unidos) (n=523); PASI50 en la semana 4 (92.8% vs 80.5%); PASI75 en la semana 12 (82.6% vs 64.4%)] [94, 95]. Además, M. Galluzzo y colaboradores realizaron un estudio con 64 pacientes caucásicos (Italia) tratados con UTK y demostraron que *HLA-Cw*06* puede ser un predictor de respuesta al tratamiento [96]. La presencia de los alelos *IL12B* rs3212227-C, *IL12B* rs6887695-G e *IL6*rs1800795-C se asoció con la respuesta a UTK en aquellos pacientes portadores del alelo *HLA-Cw*06* [*HLA-Cw6/L12B* rs3212227-C: PASI75 en la semana 4 (OR=10.49, IC_{95%}=50-0, p=0.009) y en la semana 52 (OR=5.21, IC_{95%}=83.3-44.4, p=0.007); *HLA-Cw6/IL12B* rs6887695-GG: PASI75 en la semana 4 (OR=6.11, IC_{95%}=23.5-10.5, p=0.031) y en la semana 52 (OR=4.75, IC_{95%}=82.4-42.1, p=0.006); *HLA-Cw6* y *IL6*rs1800795-C: PASI75 en la semana 4 (OR=6.52, IC_{95%}=38.5-0, p=0.027) y en la semana 52 (OR=4.99, IC_{95%}=84.9-46.7, p=0.005)] [96].

INTRODUCCIÓN

Un metaanálisis posterior que evaluó 8 estudios con 1048 pacientes caucásicos y asiáticos diagnosticados con psoriasis moderada-grave tratados con UTK confirmo estos resultados [*HLA-Cw*06 (+)*: PASI75 a los 6 meses; OR=0.24, IC_{95%}=0.14-0.35, p<0.001] [84]. Sin embargo, N. Dand y su equipo realizaron un estudio reciente de búsqueda de biomarcadores predictivos a la respuesta de TB en psoriasis en población caucásica (Reino Unido) (n=1326) para evaluar el efecto del alelo *HLA-Cw*06* sobre la respuesta a ADA y UTK (PASI90 a los 3, 6 y 12 meses), encontrando que la máxima respuesta al tratamiento con ADA se alcanzaba a los 6 meses en aquellos pacientes que no portaban el alelo *HLA-Cw*06* y habían desarrollado artritis psoriásica [PASI90 a los 6 meses (OR=2.95, p<0.001)] [97]. En el mismo año se publicó el estudio de Coto-Segura et al, realizado con 169 pacientes caucásicos procedentes de España con psoriasis moderada-grave tratados con ADA, encontrando una asociación estadísticamente significativa entre los pacientes portadores del alelo *HLA-Cw*06* y más probabilidad de superar niveles de PASI75 a los 6 meses (p=0.018)[98] (Tabla 1).

En la actualidad, ha sido reducido el número de publicaciones que relaciona los fármacos anti-TNF y UTK con el haplotipo *HLA-Cw*06*, debido a que en este momento se está investigando las TB comercializadas en los últimos años (fármacos anti-IL-17 y anti-IL23) [99, 100].

INTRODUCCIÓN

Tabla 1. Haplotipos y polimorfismos de HLA en la respuesta a terapias biológicas en pacientes con psoriasis.

Gen	SNP	Año	N	Población	Fármacos	Respuesta		Resultados			Alelo o genotipo	Referencia
						Tiempo	Medida	OR	IC95%	p-valor		
HLA-B/MICA	rs13437088	2017	81	Caucásicos (España)	ETN	3	PASI75	589.99	2.71-128614.40	0.02	TT	Ovejero-Benito et al., 2017
HLA-C	rs12191877	2016	144	Caucásicos (España)	Anti-TNF	3	PASI75	0.30	0.11-0.88	0.027	T	Prieto-Pérez et al., 2016
	POS (+)/NEG (-)	2013	109	Caucásicos (España)	Anti-TNF	6	PASI75	85.1	71.7-93.8	0.049	(-)	Gallo et al., 2013
Haplotipo HLA-C*06:02 (HLA-Cw*06)	/LCE3C_LCE3B del/ins	2015	116	Caucásicos (España)	Anti-TNF	3	PASI75	3.14	1.07-9.24	0.034	(+) / del	Batalla et al., 2015
	POS (+)/NEG (-)	2019	1326	Caucásicos (Reino Unido e Irlanda)	ADA	6	PASI90	2.95	-	p<0.001	(-)	Dand et al., 2019
	POS (+)/NEG (-)	2019	169	Caucásicos (España)	ADA	6	PASI75	-	-	0.018	(+)	Coto-Segura et al, 2019
Haplotipo HLA-C*06:02 (HLA-Cw*06)	POS (+)/ NEG (-)	2013	51	Caucásicos (Italia)	UTK	1	PASI75	5.36	1.24-23.1	0.024	(+) / del	Talamonti et al., 2013
						3	PASI75	13.4	1.6-12.6	p<0.008		
						10	PASI75	3.9	2-7.37	0.014		
		2014	66	Asiáticos (China)	UTK	4	PASI75	0.28	0.11-0.68	0.005	(+)	Chiu et al., 2014
		2016	134	Caucásicos (Italia)	UTK	3	PASI75	4.1	-	0.001	(+) / del	Talamonti et al., 2016
13	PASI75	3.7	-	0.003								

N: número de pacientes; OR: odds ratio; IC95%: intervalo de confianza del 95%; ADA: adalimumab; ETN: etanercept; INF: infliximab; UTK: ustekinumab; anti-TNF: fármacos inhibidores del TNF; PASI: Índice de área afectada y severidad de Psoriasis; PASI75: 75% de mejoría respecto al PASI basal; PASI90: 90% de mejoría respecto al PASI basal; (+) presencia del alelo HLA-C*06:02; (-) ausencia del alelo HLA-C*06:02; ^a valor p para la prueba de chi-cuadrado; ^b valor p para la prueba de Fisher, tiempo medido en meses.. El guion significa que el artículo no proporcionaba ninguna información sobre este parámetro.

INTRODUCCIÓN

Tabla 1, continuación

Gen	SNP	Año	N	Población	Fármacos	Respuesta		Resultados			Alelo o genotipo	Referencia
						Tiempo	Medida	OR	IC95%	p-valor		
Haplotipo HLA-C*06:02 (HLA-Cw*06)	POS (+)/ NEG (-)	2016	332	Caucásicos (EEUU)	UTK	3	PASI75	-	-	p<0.05 ^b	(+)	Li et al., 2016
	HLA-Cw6/ L12B rs3212227	2016	64	Caucásicos (Italia)	UTK	1	PASI75	10.49	50-0	0.009	(+)/C	Galluzo et al., 2016
						13		5.21	83.3-44.4	0.007		
	HLA-Cw6/ IL12B rs6887695	2016	64	Caucásicos (Italia)	UTK	1	PASI75	6.11	23.5-10.5	0.031	(+)/GG	Galluzo et al., 2016
						13		4.75	82.4-42.1	0.006		
	HLA-Cw6/ IL6 rs1800795	2016	64	Caucásicos (Italia)	UTK	1	PASI75	6.52	38.5-0	0.027	(+)/C	Galluzo et al., 2016
						13		4.99	84.9-46.7	0.005		
	POS (+)/ NEG (-)	2017	255	Caucásicos (Bélgica, Italia, Holanda)	UTK	3	PASI75	3.28	1.92-5.59	p<0.001	(+)	Talamonti et al, 2017
						13		3.82	1.88-7.73	p<0.001		
	POS (+)/ NEG (-)	2019	1048	Caucásicos y asiáticos	UTK	6	PASI75	0.24	0.14-0.35	p<0.001	(+)	Van Vugt et al., 2019

N: número de pacientes; OR: odds ratio; IC95%: intervalo de confianza del 95%; ADA: adalimumab; ETN: etanercept; INF: infliximab; UTK: ustekinumab; SCK: Secukinumab; anti-TNF: fármacos inhibidores del TNF; PASI: Índice de área afectada y severidad de Psoriasis; PASI75: 75% de mejoría respecto al PASI basal; PASI90: 90% de mejoría respecto al PASI basal; (+) presencia del alelo HLA-C*06:02; (-) ausencia del alelo HLA-C*06:02; ^a valor p para la prueba de chi-cuadrado; ^b valor p para la prueba de Fisher, tiempo medido en meses.. El guion significa que el artículo no proporcionaba ninguna información sobre este parámetro.

INTRODUCCIÓN

1.3.1.2 Citoquinas y proteínas asociadas**1.3.1.2.1 Factor De Necrosis Tumoral (TNF)**

El gen Factor de Necrosis Tumoral (*TNF*), también conocido como *TNF- α* (*TNFA*) pertenece a la superfamilia *TNF* y se localiza en el cromosoma 6 (6p21.33). Este gen codifica una citocina proinflamatoria con múltiples funciones, entre ellas inducir la producción de las células-T, que desencadenan la proliferación local de queratinocitos epidérmicos, por lo que tiene un papel fundamental en la patogenia de las lesiones psoriásicas [101, 102]. Asimismo, *TNF* es la diana de tres fármacos biológicos (ADA, INF y CTL) indicados en el tratamiento de la psoriasis moderada-grave [103]. Por lo tanto, alteraciones en el gen *TNF* están directamente relacionadas con la eficacia de estos fármacos.

Se ha encontrado más de 200 variantes en este gen, siendo cuatro de ellas las más estudiadas en psoriasis. Las variantes *TNF-308* rs1800629 (A>G), *TNF-238* rs361525 (G>A), *TNF-857* rs1799724 (C>T) se han asociado al riesgo a padecer psoriasis y con la respuesta a fármacos anti-TNF en patologías autoinmunes, principalmente espondilitis anquilosante, enfermedad inflamatoria intestinal, artritis psoriásica y psoriasis [36, 84, 104]. Los polimorfismos *TNF-308* rs1800629 (A>G), *TNF-238* rs361525 (G>A) y *TNF-857* rs1799724 (C>T) han sido ampliamente estudiados. El impacto de estas variantes genéticas en patologías autoinmunes ha sido evaluado en un metaanálisis que incluía 13 estudios con 887 pacientes caucásicos y asiáticos tratados con ETN, ADA y INF [104]. El polimorfismo *TNF-308* rs1800629 (A>G) fue evaluado en 11 estudios (807 pacientes) mostrando una asociación entre el alelo G y la respuesta a fármacos anti-TNF en pacientes caucásicos (OR=2.005, IC_{95%}=1.41-2.83, p=0.000086) [104, 105]. Sin embargo, dicha asociación no fue estadísticamente significativa en pacientes asiáticos (2 estudios/ 140 pacientes). Asimismo, el alelo *TNF-238* rs361525-G mostró una asociación con la respuesta a fármacos anti-TNF en pacientes caucásicos (4 estudios/ 500 pacientes) (OR=2.196, IC_{95%}=1.161-4.15, p=0.016), no confirmándose igualmente esta asociación en pacientes asiáticos (1 estudio/ 100 pacientes) [104]. En consonancia con estos resultados, el estudio realizado por Gallo y su equipo con 109 pacientes psoriásicos caucásicos (España) mostró que los pacientes con el alelo *TNF-238* rs361525-G presentaban mejor respuesta al tratamiento con anti-TNF (PASI75 a los 6 meses) (p=0.049) [85]. El impacto del polimorfismo *TNF-857* rs1799724 (C>T) sobre la respuesta a fármacos anti-TNF fue evaluado en pacientes caucásicos (4 estudios/ 483 pacientes) y asiáticos (1 estudio/ 100 pacientes) mostrando mejor respuesta aquellos pacientes caucásicos portadores del alelo *TNF-857* rs1799724-C (OR=1.779, IC_{95%}=1.13-2.8, p=0.013), no confirmándose en

INTRODUCCIÓN

pacientes asiáticos [104, 106]. Específicamente, un metaanálisis realizado por el equipo de Song en 2015 con 177 pacientes caucásicos con enfermedad psoriásica tratados con anti-TNF, encontró que los pacientes portadores del alelo *TNF-857* rs1799724-C respondían mejor al tratamiento con ETN (OR=2.238, IC_{95%}=1.31-3.79, p=0.003) [104, 107, 108]. Asimismo, resultados similares fueron obtenidos en un estudio con 109 pacientes caucásicos (España) diagnosticados con psoriasis moderada-grave tratados con anti-TNF [*TNF-857* rs1799724-C mejores puntuaciones de BSA (83.1% vs 92.7%, p=0.004) y PASI (82.7% vs 92.6%, p=0.009), y mejor respuesta a los 6 meses (PASI75: 71.4% vs 96.3%, p=0.006)] [85].

Por último, en la región promotora del gen *TNF*, se ubica el polimorfismo *TNF-1031* rs1799964 (T>C) [36]. Un estudio con 109 pacientes diagnosticados con psoriasis de origen caucásico (España), mostró asociación entre aquellos pacientes portadores del genotipo TT del polimorfismo *TNF-1031* con la respuesta a anti-TNF a los 3 y 6 meses [en el mes 3 PASI75: 90.8% vs 75.7%, (p=0.047); en el mes 6 PASI75: 85.5% vs 65.7%, (p=0.038)], específicamente INF alcanzó la mayor respuesta a los 3 meses (PASI75: 84.2% vs 42.9%, p=0.024; PASI90: 73.7% vs 28.6, p=0.015) y a los 6 meses (PASI75: 94.1% vs 53.8%; p=0.025; PASI90: 76.5% vs 30.8%, p=0.025; ΔPASI: 94.1% vs 64.7%, p=0.019) [85](Tabla 2).

1.3.1.2.2 Interleuquina 1-B (*IL1B*)

En la región 2q14.1 del cromosoma 2 se encuentra el gen Interleuquina 1 Beta (*IL1B* o *IL1F2*) que codifica una proteína crucial para el desarrollo de la fase aguda de la respuesta inmune [109]. La citoquina 1-β induce la síntesis de prostaglandinas, la entrada y activación de neutrófilos, la activación de células-T y producción de citoquinas, la activación de células-B y producción de anticuerpos, así como promueve la diferenciación de células T-helper 17 (Th17) y se une a IL12 para inducir la síntesis de IFN-γ de las células Th1 [110]. En resumen, IL1-β es una citoquina proinflamatoria muy potente y posibles alteraciones genéticas podrían influir en gran medida la respuesta a fármacos anti-TNF o inhibidores citoquinas. Se conocen dos alteraciones genéticas en *IL1-β* rs1143623 (C>A,G) y rs1143627 (G>A) asociadas con la eficacia a anti-TNF y UTK [111].

El estudio de Loft en 2017 con 478 pacientes caucásicos (Dinamarca) diagnosticados con psoriasis moderada-grave tratados con anti-TNF (n=376) y con UTK (n=230) evaluó el efecto de dichos polimorfismos sobre la respuesta (PASI75 a los 3 meses) [111]. Los pacientes portadores de los genotipos *IL1B* rs1143623-GG o *IL1B* rs1143627-AA presentaron peor respuesta al tratamiento [*IL1B* rs1143623 con anti-TNF (OR=0.35, 0.0041, q=0.19) y con UTK (OR=0.25,

INTRODUCCIÓN

p=0.0049); *IL1B* rs1143627 tratados con anti-TNF (OR=0.28, 0.0016, q=0.19) y con UTK (OR=0.24, 0.0042, q=0.19)] [111] (Tabla 2).

1.3.1.2.3 Interleuquina 6 (IL6)

La citoquina 6 (IL6) también conocida como Interferón-β2, es una proteína que en humanos es codificada por el gen *IL6* ubicado en el cromosoma 7 (7p15.3). Esta citoquina actúa en la fase aguda de la inflamación y en la maduración de las células-B [112]. Por lo tanto, alteraciones genéticas en el gen *IL6* pueden suponer una modificación en la respuesta a fármacos anti-TNF.

El polimorfismo *IL6* rs1800795 (C>G,T) ha sido estudiado en una pequeña cohorte de pacientes caucásicos (Italia) tratados con anti-TNF (n=60) [113]. Se observó que los pacientes portadores del genotipo *IL6* rs1800795-GG y con obesidad tenían peor respuesta a fármacos anti-TNF que los pacientes portadores del genotipo CG y CC (OR=2.00, IC_{95%}=1.19-3.38, p≤0.05) [113].

1.3.1.2.4 Interleuquina 12-B (IL12B)

El gen interleuquina 12 beta (*IL12-β*), también conocida como gen factor estimulante de Natural Killers-2 se localiza en el cromosoma 5 (5q31-q33) [114]. Este gen codifica la subunidad p40 de la IL12 que actúa sobre las células-T y las Natural Killers, siendo importante para mantener las células Th1 de memoria y a su vez se asocia con IL23A para formar la interleuquina 23 (IL23). La IL23 induce a desarrollar inflamación, por lo tanto, puede ser responsable de enfermedades inflamatorias autoinmunes [114]. Las alteraciones genéticas en *IL12B* pueden influir en la respuesta a los fármacos biológicos indicados para el tratamiento de psoriasis moderada-grave, especialmente a UTK, inhibidor de IL12/23. Se han encontrado dos polimorfismos con relevancia clínica *IL12B* rs2546890 (A>G) y rs3213094 (C>G, T).

El polimorfismo *IL12B* rs2546890 ha sido evaluado en dos estudios realizados simultáneamente con pacientes caucásicos (España) tratados con ETN (n=78) o anti-TNF (ADA, ETN, INF) (n=144) [79, 81]. Aquellos pacientes diagnosticados con psoriasis en placas que desarrollaron artritis psoriásica en tratamiento con ETN durante 6 meses y portadores del alelo *IL12-β* rs2546890-G mostraron peor respuesta (PASI75: OR=11.92, IC_{95%}=1.07-132.67, p=0.044) [79]. Posteriormente, se confirmó que para los pacientes portadores del alelo *IL12-β* rs2546890-G los fármacos anti-TNF son menos eficaces (PASI75) a los 3 meses (OR=3.22, IC_{95%}=1.23-8.4, p=0.017); a los 6 meses (OR=4.14, IC_{95%}=1.23-13.81, p=0.022) y tras un año de tratamiento

INTRODUCCIÓN

(OR=2.79, IC_{95%}=1.02-7.64, p=0.046), en comparación con los pacientes con alelo *IL12-β* rs2546890-A [81].

Por otro lado, el polimorfismo *IL12-β* rs3213094 fue estudiado por el equipo de Van der Reek en 234 pacientes caucásicos (Holanda) tratados con ETN, ADA y UTK, encontrándose una asociación con la respuesta a UTK (n=66) (Δ PASI en la semana 12) [88]. Los pacientes con el genotipo *IL12-β* rs3213094-CT mostraron mejor respuesta a UTK que los portadores del genotipo *IL12B* rs3213094-CC [beta=-3.16, IC_{95%}=-5.72-(-0.59), p=0.017]. Sin embargo, no se encontraron resultados estadísticamente significativos para ETN y ADA. [88] (Tabla 2).

1.3.1.2.5 Proteína 3 que Induce al Factor de Necrosis Tumoral (*TNFAIP3*)

El gen de la Proteína 3 que Induce al Factor de Necrosis Tumoral (*TNFAIP3*) se encuentra en la región 6q23.3 [115]. La proteína codificada por este gen inhibe la activación de NF- κ B, así como la apoptosis mediada por TNF [116, 117]. Las alteraciones genéticas de *TNFAIP3* del polimorfismo *TNFAIP3* rs610604 (G>T) han sido estudiadas en psoriasis.

El polimorfismo *TNFAIP3* rs610604 ha sido evaluado en cuatro estudios con resultados no concluyentes. En primer lugar, M. Talamonti y colaboradores en 2013 estudiaron la influencia de este polimorfismo en la respuesta a UTK (PASI75 a las 40 semanas) en pacientes caucásicos (Italia) (n=51), sin encontrar asociación estadísticamente significativa (OR=1.6, p>0.05) [87]. De forma similar, no se pudo asociar este polimorfismo con la respuesta a UTK (PASI75 en la semana 4, 12, 28 40 y 52) en 64 pacientes caucásicos (Italia) (p>0.05) [96]. Posteriormente, el equipo de Van der Reek estudió 66 pacientes caucásicos (Países Bajos) diagnosticados con psoriasis, mostró una asociación significativa entre el polimorfismo *TNFAIP3* rs610604 y la respuesta a UTK (Δ PASI a la semana 12). En particular, los pacientes portadores del genotipo GG presentaron peor respuesta a UTK (beta=3.49, IC_{95%}=0.33-6.65, p=0.031). Sin embargo, no se encontró ninguna asociación significativa en pacientes tratados con ADA o ETN (n=282; p>0.05) [88].

Recientemente, C. Ovejero-Benito y su equipo han realizado un estudio preliminar con 20 pacientes caucásicos (España) diagnosticados con psoriasis y artritis psoriásica evaluó la relación entre estos polimorfismos (*TNFAIP3* rs610604 y *TNFAIP3* rs6920220) y la mejora de la calidad de vida de los pacientes tratados con fármacos anti-TNF [Escala Analógica Visual de Calidad de Vida Europea (% EQ-VAS) a los 3 y 6 meses], encontrando resultados estadísticamente significativos a los 3 meses de tratamiento [*TNFAIP3* rs610604-AC/CC [OR=-10.60, IC_{95%}=-20.71-(-0.48), p=0.041]; *TNFAIP3* rs6920220-AA (OR=-25.83, IC_{95%}=-47.96- -3.69, p=0.025)] [118] (Tabla 2).

INTRODUCCIÓN

1.3.1.2.6 Factor nuclear del potenciador del gen del polipéptido ligero Kappa en el inhibidor de células B, Zeta (NFKBIZ)

El factor nuclear del gen del polipéptido ligero kappa en el inhibidor de las células B, del gen zeta (NFKBIZ) codifica un inhibidor atípico de la proteína del factor nuclear κ B (I κ B) activador de la producción de IL-6, y por tanto está implicado en la señalización inflamatoria de la psoriasis [119]. Las consecuencias de las alteraciones genéticas de NFKBIZ, en particular inserciones o deleciones en el polimorfismo intrónico NFKBIZ rs3217713 han sido estudiadas en relación al desarrollo de comorbilidades, como por ejemplo artritis psoriásica, o con la gravedad de la psoriasis o incluso con el desarrollo de psoriasis paradójica [120, 121].

El estudio realizado por Coto-Segura y colaboradores publicado en 2019, con 169 pacientes españoles con psoriasis tratados con ADA, reveló que la deleción de NFKBIZ rs3217713 tuvo una mejor respuesta a ADA (PASI75 a los 6 meses, OR=2.76, IC_{95%} =1.19-6.43, p=0,015) [98] (Tabla 2).

INTRODUCCIÓN

Tabla 2. Polimorfismos genéticos en citoquinas y proteínas asociadas implicadas en la respuesta a las terapias biológicas.

Gen	SNP	Año	N	Población	Pato- logía	Fármaco	Respuesta		Resultados			Alelo o genotipo de la respuesta	Referencias
							Tiempo (meses)	Medida	OR	IC _{95%}	p-valor		
TNF-238	rs361525	2013	109	Caucásicos (España)	PS	Anti-TNF	6	PASI75	-	-	0.049 ^F	G	Gallo et al., 2013
							-	BSA	-	-	0.004 ^F		
TNF-857	rs1799724						-	PASI	-	-	0.009 ^F	C	
							6	PASI75	-	-	0.006 ^F		
TNF-1031	rs1799964						3	PASI75	-	-	0.047 ^F	TT	
		6				0.038 ^F							
TNF-308	rs1800629	2015	807	Caucásicos	AE	Anti-TNF			2.005	1.417-2.838	0.000086	G	Song et al., 2015
TNF-238	rs361525		500		IBD		-	-	2.196	1.161-4.154	0.016	G	
			483		APS				1.779	1.13-2.802	0.013	C	
TNF-857	rs1799724		177		PS		-	-	2.238	1.319-3.798	0.003	C	
IL1B	rs1143623	2017	376	Caucásicos (Dinamarca)	PS	Anti-TNF	3	PASI75	0.35	-	0.0041	GG	Loft et al., 2017
			230			UTK			0.25	-	0.0049		
	376		Anti-TNF			0.28			-	0.0016			
	230		UTK			0.24			-	0.0042	AA		

N: número de pacientes; OR: Odds ratio; IC95%: intervalo de confianza del 95%; %EQVAS: Escala Visual Analógica Europea de Calidad de Vida; PASI: Índice de Área y Gravedad de la Psoriasis; PASI75: mejoría del 75% respecto al PASI basal; PASI90: mejoría del 90% respecto al PASI basal; dBSA: disminución del BSA; DS: supervivencia al fármaco; APS: artritis psoriásica; EC: enfermedad de Crohn; EA: espondilitis anquilosante; EI: enfermedad inflamatoria intestinal; AR: artritis reumatoide; 6*: 6 semanas; 225*: 225 días; *beta; ^d p-valor ajustado por edad, sexo, BSA inicial y la eficacia del anti-TNF en la semana 6; ^e p-valor para la prueba de chi-cuadrado; ^F p-valor para la prueba de Fisher. El guion significa que el artículo no aportaba ninguna información sobre este parámetro.

INTRODUCCIÓN

Tabla 2. Continuación

Gen	SNP	Año	N	Población	Pato- logía	Fármaco	Respuesta		Resultados			Alelo o genotipo de la respuesta	Referencias
							Tiempo (meses)	Medida	OR	IC _{95%}	p-valor		
IL6	rs1800795	2012	60	Caucásicos (Italia)	PS	Anti-TNF	6	PASI75	2.00	1.19-3.38	p≤0.05	GG	Di Renzo et al., 2012
		2017	78	Caucásicos (España)	PS APS	ETN	6	PASI75	11.92	1.07-132.67	0.044	G	Ovejero-Benito et al., 2017
IL12B	rs2546890						3		3.22	1.23-8.40	0.017		
		2017	144	Caucásicos (España)	PS	Anti-TNF	6	PASI75	4.14	1.23-13.81	0.022	G	Prieto-Pérez et al., 2016
							12		2.79	1.02-7.64	0.046		
	rs3213094	2017	66	Caucásicos (Holanda)	PS	UTK	3	ΔPASI	-3.15 ⁺	-5.724 - -0.586	0.017	CT	Van den Reek et al., 2017
TNFAIP3	rs610604	2013	51	Caucásicos (Italia)	PS	UTK	10	PASI75	1.6	-	0.75	-	Talamonti et al., 2013
		2016	64	Caucásicos (Italia)	PS	UTK	3	PASI75	-	-	p>0.05	-	Galluzo et al., 2016
		2017	66	Caucásicos (Holanda)	PS PS APS	UTK	3	ΔPASI	3.490 ⁺	0.329-6.650	0.031	GG	Van den Reek et al., 2017
									11.230 ⁺	7.486-14.973	p<0.001		
		2019	20	Caucásicos (España)	PS APS	Anti-TNF	3	%EQ-VAS	-10.60	-20.71 – 0.048	0.041	AC/CC	Ovejero et al., 2019
NFKBIZ	rs3217713	2019	50	Caucásicos (España)	PS	ADA	6	PASI75	2.76	1.19-6.43	0.015	del	Coto-Segura et al, 2019

1.3.1.3 Transportadores, receptores y proteínas asociadas

1.3.1.3.1 Fosfodiesterasa 3A y Transportador de aniones orgánicos miembro de la familia 1C1 (*PDE3A-SLCO1C1*)

En el cromosoma 12 se sitúan los genes *PD3A* y *SLCO1C1*. El gen *PDE3A* se expresa principalmente en el tejido cardíaco y codifica una fosfodiesterasa que se encarga del control interno de la señalización de los nucleótidos mientras que el gen *SLCO1C1* codifica un transportador independiente del sodio con alta afinidad a la hormona tiroidea en el tejido cerebral y se relaciona con diversas patologías [122][123].

Los polimorfismos *SLCO1C1* rs3794271 (G>A, C) y *PDE3A* rs11045392 (T>A, C) se encuentran en desequilibrio de ligamiento y han sido evaluados en un estudio con 130 pacientes caucásicos (España) diagnosticados con psoriasis moderada-grave tratados con anti-TNF (n=130) [124]. Este estudio demostró que aquellos pacientes que portaban el alelo *SLCO1C1* rs3794271-G obtuvieron mejor respuesta a anti-TNF (Δ PASI a los 3 meses) (p=0.00057) [124] (Tabla 3).

1.3.1.3.2 Receptor de Factor de Necrosis Tumoral (*TNFRSF1B*)

El gen de la superfamilia del receptor de TNF, concretamente el miembro 1B (*TNFRSF1B*), se localiza en el cromosoma 1 (1p36.22) y codifica el receptor de TNF encargado de reclutar las proteínas antiapoptóticas c-IAP1 y c-IAP2 [125]. Este receptor media la mayoría de los efectos metabólicos del TNF, ya que regula la actividad de esta proteína. Por lo tanto, alteraciones en el gen *TNFRSF1B* pueden influir en la respuesta inmune mediada por TNF, principalmente en el fármaco que antagoniza la acción de este receptor, ya que ETN es la porción soluble p75 del receptor TNF [37].

La influencia del polimorfismo *TNFRSF1B* rs1061622 (T>G) sobre la respuesta a anti-TNF ha sido evaluada en dos estudios y un metaanálisis [108, 126, 127]. El genotipo *TNFRSF1B* rs1061622-TT se ha asociado con mejor respuesta (PASI75 a los 6 meses) en el estudio realizado por Vasilopoulos y su equipo con 80 pacientes caucásicos (Grecia) (92.1% vs 68%, p=0.019) específicamente al tratamiento con ETN (100% vs 60%; p=0.001). No obstante, no se encontró asociación estadísticamente significativa en el tratamiento con INF (n=22) y ADA (n=14) [108]. Los resultados fueron confirmados en un estudio con pacientes caucásicos (España) (n=90) [126]. Los pacientes portadores del alelo *TNFRSF1B* rs1061622-G respondieron peor a los fármacos anti-TNF y UTK (PASI50 a los 6 meses) en comparación con los pacientes portadores del alelo T (35% vs 56%, p=0.05), específicamente los pacientes tratados con terapia con anti-TNF (OR=2.96, IC_{95%}=1.09-8.02, p=0.03) [126]. Asimismo, el metaanálisis realizado por Chen y

colaboradores evaluó el efecto de este polimorfismo sobre la respuesta a anti-TNF en pacientes asiáticos y caucásicos con patologías autoinmune como artritis reumatoide, psoriasis y enfermedad de Crohn (7 estudios/ 929 pacientes) [127]. El alelo *TNFRSF1B* rs1061622-T se asoció con mejor respuesta a los fármacos anti-TNF (OR=0.72, IC_{95%}= 0.57-0.93, p=0.01). Sin embargo, sólo dos estudios se realizaron en pacientes diagnosticados con psoriasis moderada-grave confirmándose dicha asociación en este subgrupo [(n=170); OR=0.39, IC_{95%}=0.23-0.67, p<0.001] [127] (Tabla 3).

1.3.1.3.3 Receptor CD84 (CD84)

En la región 1q23.3 se localiza el gen *CD84* que codifica una proteína de membrana que pertenece a la familia de las moléculas linfocitarias activadoras de señales (SLAM) y a la superfamilia del receptor de superficie celular CD2 [128]. Se expresa en numerosos tipos de células inmunitarias, como las células B y T regulando la señalización mediada por receptores y participa en la adhesión y activación de las células inmunes [128]. Por lo tanto, alteraciones de este gen se relacionan con patologías autoinmunes.

El polimorfismo *CD84* rs6427528 (G>A), altera los motivos del sitio de unión del factor de transcripción en el 3' UTR de *CD84*, lo que conlleva a mayor expresión del gen *CD84* en células mononucleares de sangre periférica, afectando a la respuesta al tratamiento con anti-TNF [88]. Esto fue demostrado en un estudio en población caucásica (Países Bajos) (n=161) donde el genotipo *CD84* rs6427528-AG fue asociado con una mejor respuesta (Δ PASI a las 12 semanas) al tratamiento con ETN (beta=-2.028, IC_{95%}=-3.79-0.26, p=0.025) [88]. Estos resultados se confirmaron en un metaanálisis de un estudio de asociación del genoma completo (GWAS) con pacientes caucásicos (13 estudios/ 2706 pacientes) con artritis reumatoide tratados con anti-TNF [129]. En particular, el genotipo *CD84* rs6427528-AG tuvo mayor efectividad al tratamiento con ETN en dichos pacientes (n=733) (p=0.004) [129].

1.3.1.3.4 Receptores específicos para IgG IIA y IIIA (FCGR2A y FCGR3A)

Los receptores específicos para anticuerpos (FCR) son un grupo de receptores de superficie presentes en células del sistema inmune (monocitos, macrófagos, neutrófilos, células Natural Killers y linfocitos T y B), que interactúan con la fracción constante (Fc) de anticuerpos. En el caso de los receptores de la familia de genes del receptor de la fracción constante de la inmunoglobulina G, en particular el *Ila* (*FCγRIIA* o *FCGR2A*) y *IIIA* (*FCγRIIIA* o *FCGR3A*) se unen a la región Fc de la inmunoglobulina G (IgG) desencadenando una respuesta celular mediada por células fagocíticas o citotóxicas dependientes de anticuerpos (ADCC) [130].

INTRODUCCIÓN

Los genes *FCGR2A* y *FCGR3A* se localizan en el cromosoma 1 (1q23.3) y alteraciones en dichos genes modifican la afinidad del receptor por el inmunocomplejo [131]. El polimorfismo rs1801274 (A>C, G) del gen *FCGR2A* conduce a un cambio de histidina (H) por arginina (R) en la posición 131, disminuyendo su afinidad [132]. Sin embargo, el polimorfismo *FCGR3A* rs396991 (A>C,G,T) genera un cambio en la posición 158 de valina (V) por fenilalanina (F) [133]. Se ha demostrado que la presencia de la variante *FCGR3A-V158* produce mayor afinidad por IgG, aumentando la respuesta inmunológica citotóxica mediada por el complemento y la apoptosis celular, así como, al número de receptores FCR que se expresan en la membrana, ya que los pacientes portadores de *FCGR3A-158VV* expresan mayor número de dichos receptores en la superficie de las células Natural Killers [134].

Actualmente, se han realizado diversos estudios que evalúan el efecto de estos polimorfismos sobre la respuesta a fármacos anti-TNF mostrando resultados contradictorios [81, 135-138]. El estudio piloto realizado por Julià y colaboradores con pacientes caucásicos (España) *naïve* diagnosticados con psoriasis moderada-grave tratados con ADA, INF o ETN (n=70) estudio el impacto de los polimorfismos *FCGR3A-V158F* y *FCGR2A-H131R* en la respuesta a anti-TNF [136]. En ambos polimorfismos, los alelos *FCGR3A-158FF* y *FCGR2A-131HH* se asociaron con una disminución del BSA en la semana 6 del tratamiento (beta=0.42, 0.02 y beta=0.425, p=0.03, respectivamente) aunque estos resultados no se confirmaron en la semana 12 (p>0.05) [136]. Batalla et al. corroboraron la asociación entre en el polimorfismo *FCGR3A-158FF* y la respuesta anti-TNF (PASI75 en la semana 24) en el estudio realizado por el equipo de investigación liderado por A. Batalla con 115 pacientes caucásicos (España) *naïve* diagnosticados con psoriasis moderada grave (OR=12.05, IC_{95%}=1.25-111.11, p=0.04) aunque no se confirmó la asociación entre el alelo *FCGR2A-131HH* y la respuesta anti-TNF (p>0.05) [137]. Sin embargo, Mendrinou et al. evaluaron la asociación de ambos polimorfismos con la respuesta a anti-TNF (PASI75 a los 6 meses) en 100 pacientes caucásicos (Grecia) diagnosticados con psoriasis moderada-grave [138]. En particular, aquellos pacientes portadores del alelo *FCGR3A-158V* mostraron mejor respuesta a anti-TNF (OR=2.96, IC_{95%}=1.60-5.52, p=0.018), destacando ETN con los mejores resultados [(n=55) (OR=2.61, IC_{95%}=1.07-6.40, p=0.018)], pero no se encontró una asociación estadísticamente significativa entre el polimorfismo *FCGR2A-H131R* y la respuesta a anti-TNF (p>0.05) [138]. Finalmente, un estudio en pacientes caucásicos (España) (n=133) confirmó la asociación del polimorfismo *FCGR2A-H131R* con la respuesta (PASI75 a la semana 6) a anti-TNF [81]. En particular aquellos pacientes portadores del genotipo GG mostraron una mejor respuesta que los pacientes portadores del genotipo AG (p=0.015) [81].

1.3.1.3.5 Receptor de Interleuquina 17 A (IL17RA)

Las citoquinas 17A y 17F que se unen al receptor IL17RA [139]. La citoquina 17 desempeña un papel importante en el sistema inmune innato y adaptativo, activando y reclutando a los neutrófilos como defensa antimicrobiana en las zonas de infección. Asimismo, se han asociado al desarrollo de enfermedades autoinmunes e inflamatorias como es la psoriasis, en las lesiones de psoriasis los valores de IL17 se encuentran aumentados [140]. El impacto de este gen sobre ciertas enfermedades autoinmunes e inflamatorias, como psoriasis, ha dado lugar al desarrollo de cuatro fármacos dirigidos al bloqueo de estas citoquinas, de manera individual a IL17A o IL17F (SCK e IXE) o al receptor IL17RA (BDL) o al conjunto IL17A, IL17F e IL17AF (BMK) [141-143]. Estudios recientes demuestran una asociación entre los polimorfismos de los genes *IL17* e *IL17RA* con la respuesta a anti-TNF y UTK [144-146].

Estudios recientes muestran una asociación entre los polimorfismos de los genes *IL17* e *IL17RA* y la respuesta al tratamiento con terapia biológica [145, 146]. El polimorfismo rs4819554, ubicado en la región promotora de *IL17RA*, se asoció con la respuesta a anti-TNF en pacientes caucásicos (España) (n=238). Concretamente, el alelo *IL17RA* rs4819554-A se asoció con mejor respuesta (PASI75 a las 12 semanas) al tratamiento con anti-TNF (OR=1.86, IC_{95%}=1.05-3.27, p=0.03) [145].

1.3.1.3.6 Receptor de Interleuquina 23 (IL23R)

El receptor de interleuquina 23 (IL23R) es una subunidad del receptor IL23A/IL23 que se asocia con IL12RB1 para formar el receptor de IL23 e inducir la estimulación de las células-T, Natural Killers y macrófagos mediante la unión de IL23. Se considera que IL23 es una citocina proinflamatoria que participa en la respuesta aguda a la infección en tejidos periféricos (94). El gen *IL23R* se localiza en el cromosoma 1 (1p31.3) y ha demostrado su importancia en el desarrollo de enfermedades inflamatorias autoinmunes y el desarrollo de tumorigénesis [147, 148].

El impacto de polimorfismos en el gen *IL23R* sobre la respuesta a fármacos anti-TNF en pacientes naïve diagnosticados con psoriasis moderada-grave ha sido previamente evaluado en un estudio con pacientes caucásicos (España) (n=109). El genotipo *IL23R* rs11209026-GG se asoció con mejor respuesta al tratamiento a los 6 meses (PASI90: 66.3% vs 0%, p=0.006; ΔPASI: 86.8% vs 67.8%, p=0.013) [85]. Además, la asociación entre polimorfismos de *IL23R* y el riesgo a desarrollar toxicidad y/o psoriasis paradójica por anti-TNF ha sido demostrada en un estudio con población caucásica (España) (n=161) [149]. Concretamente, el genotipo *IL23R* rs11209026-AG

se relacionó con mayor riesgo de desarrollar psoriasis paradójica durante el tratamiento (OR=11011.59, IC_{95%}=17.36-6984187.8, p=0.005) [149].

1.3.1.4 Receptores Tipo Toll

La familia de Receptores Tipo Toll (TLR) son proteínas transmembranas con un papel fundamental en el reconocimiento de patógenos y la activación de la respuesta inmunitaria. El dominio exterior reconoce los patrones moleculares asociados a microorganismos patógenos (PAMPs) y patrones moleculares asociados a lesiones (DAMPs), mientras que el dominio intracelular tipo TIR, se une a IL1 generando la cascada inflamatoria.

1.3.1.4.1 Receptor Tipo Toll 2 (TLR2)

El gen del Receptor tipo Toll 2 (*TLR2*) se localiza en el cromosoma 4 (4q32). La función de esta proteína es reconocer las lipoproteínas bacterianas y otros componentes de la pared celular microbiana cooperando con LY96 para mediar en la respuesta inmune innata [150].

La influencia de los polimorfismos de *TLR2* rs4696480 (T>A) y rs11938228 (C>A, T) ha sido investigada por Loft y colaboradores en 478 pacientes caucásicos (Dinamarca) diagnosticados con psoriasis moderada-grave tratados con anti-TNF (n=376) y UTK (n=230) [111]. El alelo *TLR2* rs4696480-A (OR= 0.22, IC_{95%}=0.08-0.59, p=0.0032, q = 0.19) y el alelo *TLR2* rs11938228-C (OR=0.30, IC_{95%}=0.14-0.64, p=0.0019, q = 0.19) presentaron una peor respuesta al tratamiento con anti-TNF (PASI75 a los 3 meses) [111]. Sin embargo, no se encontró ninguna asociación significativa en los pacientes tratados con UTK [111] (Tabla 3).

1.3.1.4.2 Antígeno de Linfocitos 96 (LY96)

El gen del Antígeno de Linfocitos 96 (*LY96*) también conocido como proteína MD2 (*MD2*) se localiza en el cromosoma 8 (8q21.11) y codifica una proteína que coopera con TLR2 y TLR4 en la respuesta inmunitaria frente a los lipopolisacáridos de membrana y los componentes de la pared celular de bacterias Gram positivas y negativas [151].

Se han estudiado diversas alteraciones genéticas de *LY96* por el equipo de Loft. Concretamente, el polimorfismo *LY96* rs11465996 (C>G) ha sido evaluado en una cohorte de pacientes caucásicos (Dinamarca) diagnosticados con psoriasis moderada grave tratados con anti-TNF y UTK (n=478) mostrando que aquellos pacientes portadores del alelo *LY96* rs11465996-C presentaban peor respuesta a UTK (Δ PASI a los 3 meses) (n=230, OR=0.33, IC_{95%}=0.15-0.71, p=0.0044, q=0.19) [111]. Sin embargo, no se pudo confirmar dicha asociación en pacientes tratados con anti-TNF [111] (Ta.

1.3.1.4.3 Dominio TIR que Contiene La Proteína Adaptadora (TIRAP)

En la región 11q24.2 encontramos el gen del dominio TIR que contiene la proteína adaptadora (*TIRAP*), también conocido como MYD88 Adaptador Like (*MAL*) [152]. *TIRAP* pertenece al grupo de genes que contiene un dominio TIR y codifica una proteína que interfiere en la cascada de señalización de TLR2 y TLR4 [153, 154]. Las posibles alteraciones genéticas de *TIRAP* podrían influir en la respuesta inflamatoria.

Estudios previos han demostrado que el polimorfismo *TIRAP* rs8177374 (C>T) interfiere en la respuesta inmune por la disminución de la transducción de la señal de TLR2 [152]. Loft y su equipo han realizado un estudio con 376 pacientes caucásicos (Dinamarca) diagnosticados con psoriasis moderada-grave y evaluaron el efecto de este polimorfismo sobre la respuesta a UTK y anti-TNF (PASI75 a las 12 semanas) [111]. En particular, aquellos pacientes portadores del alelo *TIRAP* rs8177374-C mostraron mejor respuesta al tratamiento con UTK (n=230) en comparación con los pacientes con el alelo T (OR= 9.42, IC_{95%} =1.96-45.3, p=0.0051, q=0.19) [111]. Sin embargo, no se encontraron resultados estadísticamente significativos entre dicho polimorfismo y la respuesta a anti-TNF [111] (Tabla 3).

1.3.1.4.4 Receptor Tipo Toll 5 (TLR5)

El Receptor tipo Toll número 5 (TLR5) reconoce la flagelina bacteriana y recluta proteínas adaptadoras intracelulares MYD88 y TRIF que conducen a la secreción de citoquinas y generan la respuesta inflamatoria (35). Por tanto, juega un papel importante en la relación entre el epitelio intestinal y los microbios entéricos y contribuye a la composición del microbiota intestinal durante toda la vida, su gen se localiza en el cromosoma 1 (1q41) [155, 156].

Recientemente, se ha evaluado la asociación del polimorfismo *TLR5* rs5744174 (A>G) con la respuesta a fármacos biológicos indicados en psoriasis moderada-grave [anti-TNF (n=376); UTK (n=230)] en pacientes caucásicos (Dinamarca) [111]. Los pacientes portadores del alelo *TLR5* rs5744174-A presentaron mejor respuesta (Δ PASI a los 3 meses) al tratamiento con UTK (OR=5.26, IC_{95%}=1.93-14.38, p=0.0012, q=0.19) [111]. Sin embargo, esta asociación no pudo confirmarse en pacientes tratados con anti-TNF (p>0.05) [111].

1.3.1.4.5 Receptor tipo Toll 9 (TLR9)

El gen del Receptor tipo Toll 9 (*TLR9*) se encuentra ubicado en el cromosoma 3 (3p21.2) y codifica una proteína encargada de reconocer ácidos nucleicos microbianos que inducen la proliferación, activación, supervivencia y producción de anticuerpos de las células-B [157].

INTRODUCCIÓN

El polimorfismo *TLR9* rs352139 (T>C, A, G) se ha visto asociado a la respuesta al tratamiento con terapia biológica en pacientes diagnosticados con psoriasis. Loft estudió 478 pacientes caucásicos de origen danés con psoriasis moderada-grave tratados con anti-TNF (n=376) y UTK (n=230), y mostró que aquellos pacientes portadores del alelo *TLR9* rs352139-G presentaban mayor efectividad al tratamiento con anti-TNF (supervivencia del fármaco a los 225 días) (OR=2.42, IC_{95%}=1.32-4.44, p=0.0044, q=0.19) [111]. Sin embargo, esta asociación no pudo confirmarse en pacientes tratados con UTK [111].

1.3.1.4.6 Proteína 4 de reconocimiento de peptidoglicanos (PGLYRP4)

La proteína de reconocimiento de peptidoglicanos 4 (PGLYRP4) se encarga de desencadenar la respuesta inmune innata y ejercer una acción bactericida ante el reconocimiento de peptidoglicanos de mureína de las bacterias Gram positivas [158]. El gen *PGLYRP4* se ubica en el cromosoma 1 (1q21.3) y está implicado directamente con la fisiopatogenia de la psoriasis ya que desempeña un papel fundamental en la inmunidad innata y por ello se denomina también *PSORS4* (susceptibilidad a la psoriasis 4) [159]. Por lo tanto, posibles alteraciones genéticas podrían influir en gran medida la respuesta a fármacos anti-TNF o inhibidores citoquinas.

Un estudio evaluó el impacto del polimorfismo *PGLYRP4-24* rs2916205 (C>T) con la respuesta a fármacos anti-TNF (PASI75 a los 3 y 6 meses) en pacientes caucásicos de origen español (n=144), encontrando una asociación entre el alelo *PGLYRP4-24* rs291620-C con peor respuesta a anti-TNF a los 3 meses de tratamiento (OR=3.62, IC_{95%}=1-13.07, p=0.05) [81].

1.3.1.4.7 Proteína asociada a la subunidad reguladora CDK5, similar a 1 (CDKAL1)

La proteína codificada por el gen *CDKAL1*, ubicado en el cromosoma 6 (6p22.3) pertenece a la familia de las metiltiotransferasas y cataliza la metiltiolación de N-6-treonil-carbamoyladenosina [160]. Este gen se ha asociado con patologías autoinmunes [161]. Existen diversas alteraciones genéticas de *CDKAL1*, específicamente la variante rs6908425 (C>A, T) afecta a la respuesta de los fármacos anti-TNF según se ha demostrado en dos estudios [81, 162]. Coto-Segura et al. asociaron el alelo *CDKAL1* rs6908425-C con mejor respuesta (PASI75 a las 24 semanas) en 116 pacientes caucásicos (España) diagnosticados con psoriasis moderada-grave (OR=3.14, IC_{95%}=1.40-7.05, p=0.005) [162]. En contraposición, estos resultados no fueron validados en una cohorte de pacientes caucásicos (España) (n=133) ya que aquellos pacientes portadores del alelo *CDKAL1* rs6908425-C mostraron peor respuesta al tratamiento a los 6 meses (p=0.013) [81].

1.3.1.4.8 Proteína reguladora de la apoptosis BCL2

El gen *BCL2*, ubicado en el cromosoma 18 (18q21.33), también conocido como “reguladora de apoptosis *BCL2*”, debido a que codifica una proteína perteneciente a la familia de proteínas transmembrana *BCL2* que contribuyen a la muerte celular programada de algunas células, como los linfocitos. En particular, *BCL2* puede atenuar la inflamación al afectar la activación del inflammasoma NLRP1, por lo tanto, la activación de CASP1 y la liberación de *IL1B* [163]. Consecuentemente, polimorfismos genéticos que afecten al gen *BCL2* pueden estar relacionados con la fisiopatogenia de la psoriasis o la respuesta a los fármacos biológicos.

Recientemente, Liu y su equipo realizaron un estudio de asociación de todo el genoma (GWAS) con pacientes diagnosticados con hidradenitis supurativa caucásicos (Estados Unidos) con el objetivo de identificar las variantes genéticas asociadas a la respuesta a ADA (n=307) . Se observó que el genotipo CC del polimorfismo ubicado en el intrón del gen *BCL2* (rs59532114) se asociaba con peor respuesta a ADA, comparado con los pacientes portadores del genotipo AC o AA (p<0.05) [164]. Sin embargo, estos resultados deben ser confirmados en pacientes con psoriasis.

Finalmente, cabe destacar que en el presente se ha disminuido el número de estudios publicados sobre farmacogenética en pacientes con psoriasis moderada-grave tratados con fármacos anti-TNF y UTK, para dar paso a la investigaciones sobre los fármacos comercializados recientemente, es decir las TB inhibidoras de IL-17 (SCK, IXE, BDL, BMK) y las inhibidoras de IL-23 (GSL,TDK, RSK) [26, 100].

INTRODUCCIÓN

Tabla 3. Polimorfismos génicos en transportadores, receptores y proteínas asociadas, implicados en la respuesta a las terapias biológicas.

Gen	SNP	Año	N	Población	Pato- logía	Fármaco	Respuesta		Resultados			Alelo o genotipo	Referencias
							Tiempo	Medida	OR	IC _{95%}	p-valor		
PDE3A- SLCO1C1	rs11045392- rs3794271	2015	130	Caucásicos (España)	PS	Anti-TNF	3	ΔPASI	-	-	0.00057	G	Julia et al., 2015
TNFRSF1B	rs1061622	2012	80	Caucásicos (Grecia)	PS	Anti-TNF	6	PASI75	-	-	0.019 ^f	TT	Vasilopoulos et al., 2012
					ETN	-			-	0.001 ^f			
		2015	90	Caucásicos (España)	PS	Anti-TNF	6	PASI50	2.96	1.09-8.02	0.03	G	Gonzalez-Lara et al., 2015
		2015	929	Caucásicos y asiáticos	RA CD PS	Anti-TNF	-	-	0.72	0.57-0.93	0.01	T	Chen et al., 2015
2015	170	PS	-		-		0.39	0.23-0.67	p<0.001	T			
CD84	rs6427528	2013	733	Caucásicos	RA	ETN	-	-	-	-	0.004	AG	Cui et al., 2013
		2017	161	Caucásicos (Holanda)	PS	ETN	3	ΔPASI	-2.028*	-3.794-0.261	0.025	AG	Van den Reek et al., 2017
FCGR2A	rs1801274	2013	70	Caucásicos (España)	PS	Anti-TNF	6*	dBSA	-	-	0.03 ^d	131HH	Juliá et al., 2013
		2015	115	Caucásicos (España)	PS	Anti-TNF	6	PASI75	-	-	0.1 ^e	-	Batalla et al., 2015
		2016	100	Caucásicos (Grecia)	PS	Anti-TNF	6	PASI75	-	-	0.882 ^e	H131R	Mendrinou et al., 2016
		2016	133	Caucásicos (España)	PS	Anti-TNF	6*	PASI75	13.32	1.67-106.50	0.015	131RR	Prieto-Pérez et al., 2016

N: número de pacientes; OR: odds ratio; IC95%: intervalo de confianza del 95%; ADA: adalimumab; ETN: etanercept; UTK: Ustekinumab; anti-TNF: fármacos inhibidores del TNF; %EQVAS: Escala Visual Analógica Europea de Calidad de Vida; PASI: Índice de Área y Gravedad de la Psoriasis; PASI75: mejoría del 75% respecto al PASI basal; PASI90: mejoría del 90%; dBSA: disminución del BSA; DS: supervivencia al fármaco; APS: artritis psoriásica; EC: enfermedad de Crohn; EA: espondilitis anquilosante; EII: enfermedad inflamatoria intestinal; AR: artritis reumatoide; tiempo medido en meses, excepto: 6*: 6 semanas; 225*: 225 días; +beta; d p-valor ajustado por edad, sexo, BSA inicial y la eficacia del agente anti factor de necrosis tumoral (porcentaje de mejoría del PASI) en la semana 6; e p-valor para la prueba de chi-cuadrado; F p-valor para la prueba de Fisher. El guion significa que el artículo no aportaba ninguna información sobre este parámetro.

INTRODUCCIÓN

Tabla 3, Continuación.

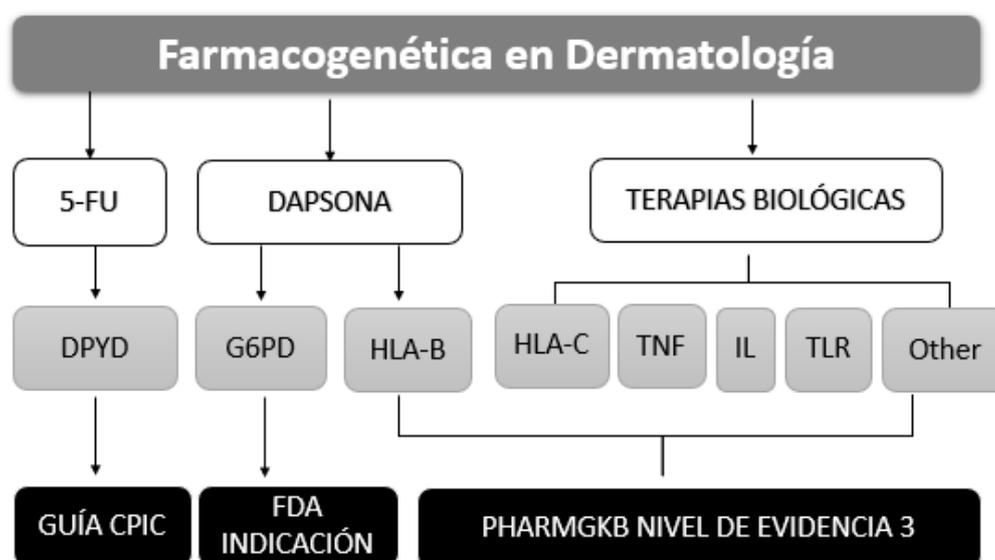
Gen	SNP	Año	N	Población	Pato- logía	Fármaco	Respuesta		Resultados			Alelo o genotipo	Referencias		
							Tiempo	Medida	OR	IC _{95%}	p-valor				
FCGR3A	rs396991	2005	35	Caucásicos (EEUU)	PS RA	Anti-TNF	6*	-	-	-	p<0.01 ^f	158FF	Tucuntu et al., 2005		
		2013	70	Caucásicos (España)	PS	Anti-TNF	6*	dBSA	-	-	0.02 ^d	158FF	Julià et al., 2013		
		2015	115	Caucásicos (España)	PS	Anti-TNF	6	PASI75	12.05	1.25-111.11	0.04	158FF	Batalla et al., 2015		
		2016	100	Caucásicos (Grecia)	PS	Anti-TNF	6	PASI75	2.96	1.601-5.527	0.0018	158V	Mendrinou et al., 2016		
IL17RA	rs4819554	2018	238	Caucásicos (España)	PS	Anti-TNF	3	PASI75	1.86	1.05-3.27	0.03	A	Batalla et al., 2018		
IL23R	rs11209026	2013	109	Caucásicos (España)	PS	Anti-TNF	6	PASI90	-	-	0.006 ^f	GG	Gallo et al., 2013		
TLR2	rs4696480 rs11938228	2017	376	Caucásicos (Dinamarca)	PS	Anti-TNF	3	PASI75	0.22	0.08-0.59	0.0032	A	Loft et al., 2017		
									0.30	0.14-0.64	0.0019	C			
	LY96						rs11465996	230	3	ΔPASI	0.33	0.15-0.71		0.0044	C
											TIRAP	rs8177374		230	3
	TLR5						rs5744174	376	3	ΔPASI					
											TLR9	rs352139		376	225*
PGLYRP4-24	rs2916205	2016	144	Caucásicos (España)	PS	Anti-TNF	3	PASI75	3.62	1.00-13.07	0.05	C	Prieto-Pérez et al., 2016		
CDKAL1	rs6908425	2015	116	Caucásicos (España)	PS	Anti-TNF	6	PASI75	3.14	1.40-7.05	0.005	CC	Coto-Segura et al., 2015		
		2016	133	Caucásicos (España)	PS	Anti-TNF	6	PASI75	0.14	0.03-0.66	0.013	T	Prieto-Pérez et al., 2016		
BCL2	rs59532114	2020	307	Caucásicos (EEUU)	HS	ADA	-	-	-	-	P<0.01	CC	Liu et al., 2020		

1.3.2 Aplicación clínica de la farmacogenética en psoriasis

Actualmente, no existen recomendaciones en función de la diversidad genética para el tratamiento de las TB utilizadas en psoriasis que estén incluidas en guías de práctica clínica [Grupo de trabajo holandés sobre farmacogenética (DPWG) y el Consorcio de Implementación de farmacogenética clínica (CPIC)] o recomendaciones PGx por parte de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) y la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) [165, 166]. Esto es debido a la limitada evidencia científica sobre PGx en TB indicadas en psoriasis (figura 4).

La base de datos de farmacogenética “PharmGKB” se encarga de recopilar, seleccionar y difundir la información PGx actual, agrupando los polimorfismos genéticos estudiados por patología y fármaco en distintos niveles según su evidencia (nivel 1-4, siendo el 1 el superior). En psoriasis, los polimorfismos genéticos estudiados se encuentran entre el nivel de evidencia 2 y 3 [167]. Particularmente, el polimorfismo del gen *TNF*-308 rs1800629 es el que muestra mayor evidencia (nivel 2B, evidencia moderada) porque ha sido estudiado ampliamente en pacientes diagnosticados con patologías autoinmunes tratados con anti-TNF, y al menos dos de las publicaciones confirman esta asociación [168-174]. El resto de los polimorfismos genéticos mencionados anteriormente (Tabla 1, 2 y 3) presentan nivel de evidencia 3 (bajo nivel de evidencia), porque están basados en un único estudio significativo que aún no ha sido replicado o existen múltiples estudios, pero sin evidencia clara de la asociación [175].

Figura 4. Esquema de los fármacos utilizados en dermatología estudiados en PGx y su relación con la aplicación clínica actual según la evidencia científica.



INTRODUCCIÓN

Leyenda de la figura 4: En primer lugar, existe una recomendación PGx incluida en la guía de práctica clínica del CPIC sobre los polimorfismos del gen DPYD (dihydropyrimidine dehydrogenase) cuando se utiliza el fármaco 5-fluorouracilo (5-FU). En dermatología se utiliza 5-FU en queratosis actínica y carcinoma basocelular. Seguidamente, la dapsona indicada para tratar la dermatitis herpetiforme tiene una recomendación de la FDA en ficha técnica sobre la influencia de la variante del gen de la glucosa 6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) en la toxicidad de este fármaco. Para finalizar, encontramos que se han realizado infinidad de estudios PGx sobre biomarcadores genéticos de los tratamientos con TB pero se mantiene un nivel de evidencia bajo.

En conclusión, es necesario validar la asociación de los polimorfismos genéticos asociados a la respuesta, en mayor número de estudios con una mayor cohorte de pacientes y con criterios de respuesta más homogéneos, para poder implementar las recomendaciones PGx en la elección del tratamiento con TB indicadas en psoriasis moderada-grave.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS



2 HIPÓTESIS

La hipótesis de partida es que determinados polimorfismos genéticos funcionales relacionados con la fisiopatogenia de la psoriasis y la diana de los fármacos biológicos inhibidores de TNF o IL12 y 23, pueden estar relacionados con la persistencia interindividual a dichos fármacos en pacientes caucásicos con psoriasis moderada-grave. Por tanto, es fundamental estudiar y confirmar la utilidad de estos polimorfismos genéticos como biomarcadores predictores de supervivencia farmacológica en psoriasis, permitiendo la implementación de una medicina personalizada.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo principal

Evaluar la influencia de factores inmunogenéticos como biomarcadores pronósticos y predictivos de la respuesta al tratamiento con fármacos biológicos en pacientes con psoriasis moderada-grave, concretamente los fármacos anti-TNF y UTK.

3.2 Objetivos específicos

- Determinar la presencia de los polimorfismos genéticos implicados en la respuesta de pacientes diagnosticados con psoriasis moderada-grave tratados con los fármacos anti-TNF y UTK.
- Medir la supervivencia farmacológica a anti-TNF y UTK en pacientes caucásicos diagnosticados con psoriasis moderada-grave, y las causas por que discontinúan las TB.
- Evaluar la asociación entre polimorfismos genéticos funcionales y la efectividad del tratamiento biológico medido a largo plazo, mediante la supervivencia farmacológica a anti-TNF y UTK.

MATERIALES Y MÉTODOS



4 MATERIALES Y MÉTODOS

4.1 Diseño del estudio

El estudio es observacional retrospectivo y prospectivo (ambispectivo) de cohortes.

4.2 Declaración ética

Este estudio se realizó de acuerdo con la Declaración de Helsinki y con la aprobación del Comité de Ética e Investigación del Sistema Andaluz de Salud (SAS) (código: FG-DERM-SNP-0702-N-21) (adjuntado como Anexo I). Los pacientes firmaron un consentimiento informado por escrito para la recogida de muestras de saliva y su donación al biobanco (Anexo II). Las muestras se codificaron y se trataron de forma confidencial.

4.3 Población

El estudio incluyó 260 pacientes caucásicos diagnosticados con psoriasis moderada-grave tratados con fármacos anti-TNF y UTK, reclutados en el Hospital Universitario Virgen de las Nieves (HUVN), Granada, España y en la Clínica de Dermatología del Departamento de Ciencias Clínicas Internas, Anestesiológicas y Cardiovasculares del Centro Hospitalario Universitario Policlínico Umberto I (PUI), asociado a la Università di Roma Sapienza, Italia, durante el periodo de febrero de 2019 y diciembre de 2021 (Figura 5). Los pacientes fueron tratados de acuerdo con la directrices de la guía “EuroGuiDerm Guideline” [176].

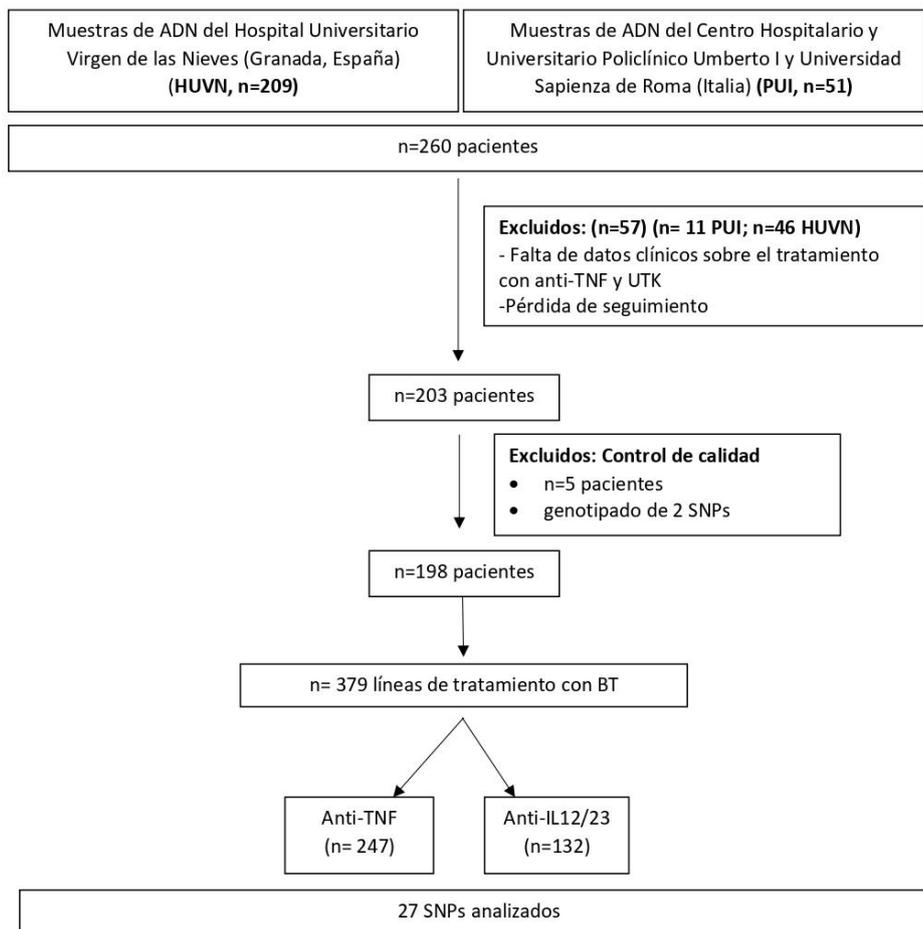
4.3.1 Criterios de inclusión

- Edad mayor o igual que 18 años.
- Aceptación voluntaria para participar en el estudio y firma del consentimiento informado de acuerdo con la Ley 14/2007 de Investigación Biomédica.
- Diagnóstico de psoriasis moderada- grave (BSA o/y PASI > 10).
- Tratamiento con TB (ADA, INF, ETN, CTL y UTK).

4.3.2 Criterios de exclusión

- Negativa a participar en el estudio.
- Diagnóstico de tuberculosis.
- Mujeres embarazadas, en periodo de lactancia o que quieran quedarse embarazadas durante el periodo del estudio.

Figura 5. Flujograma sobre la selección de pacientes incluidos en el estudio y los polimorfismos genéticos estudiados.



4.4 Variables

Se recogieron datos retrospectivos y prospectivos necesarios para la medida de las variables. Para ello se utilizaron las bases de datos del Hospital Universitario Virgen de las Nieves (Estación Clínica, Diraya), así como la información obtenida en la entrevista con los pacientes. Por otro lado, la información recogida en la del Centro Hospitalario Universitario Policlínico Umberto I de Roma fue aportada por la documentación de la Clínica de Dermatología.

4.4.1 Variables dependientes

La variable utilizada para medir la respuesta de las TB en pacientes con psoriasis moderada-grave fue la supervivencia farmacológica o persistencia con el tratamiento anti-TNF y con UTK. La supervivencia farmacológica es un término estadístico que describe el éxito del tratamiento a largo plazo, ofreciendo información global de la respuesta al tratamiento con TB. Cuando dicha

TB no alcanza la respuesta esperada, a largo plazo deja de funcionar correctamente, provoca toxicidad u otros motivos, se discontinúa el tratamiento con la TB y se inicia una nueva línea de tratamiento con otro TB, esto es denominado “switching” o cambio de TB. Por lo tanto, la supervivencia del fármaco se definió como el tiempo transcurrido desde el comienza con el tratamiento anti-TNF o UTK hasta la discontinuación del tratamiento con el biológico en particular. Por tanto, las fechas de inicio y finalización de la terapia, así como los motivos de la discontinuación han sido recogidos.

4.4.2 Variables independientes

- VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS

De las historias clínicas se recogió la información sociodemográfica, incluida el sexo, la edad y el índice de masa corporal (IMC) al inicio del estudio.

- VARIABLES CLÍNICAS

Se recogieron las características clínicas de la psoriasis, incluyendo la edad al diagnóstico de psoriasis, antecedentes familiares de psoriasis, PASI basal, tipo de psoriasis (Vulgaris o en placas, pustulosa, inversa, guttata o combinación de 2 ó 3 ó 4 tipos de psoriasis) y localización de las lesiones, basándonos en el documento de consenso sobre la evaluación y tratamiento de la psoriasis moderada-grave: GPs (Grupo de Psoriasis) de la AEDV (Academia Española de Dermatología y Venereología) [30]. También se estudiaron las comorbilidades de los pacientes [artritis psoriásica, hipertensión, dislipidemia y otras comorbilidades en tratamiento como diabetes mellitus, enfermedades mentales otras enfermedades autoinmunes (alergias, osteoporosis, enfermedad neurológica, enfermedad cutánea, enfermedad hereditaria, enfermedad reumática, enfermedad digestiva), antecedentes de cáncer, enfermedades respiratorias (asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica) o síndrome metabólico].

Además, se estudiaron variables sobre las líneas de tratamiento, como ser bio-naïve, líneas de tratamiento en general que ha realizado el paciente (tratamientos sistémicos y biológicos), motivo de interrupción de la TB, tratamiento concomitante para psoriasis, adherencia terapéutica, duración con terapia biológica en meses y días. La adherencia terapéutica se evaluó mediante medidas objetivas (% de dispensación del registro de terapia biológica) y subjetivas (cuestionarios de Morisky-Green y Haynes-Sacket) [177].

- VARIABLES GENÉTICAS:

Determinado por el estatus de los marcadores genéticos, es una variable que toma los valores Homocigoto AA/ Heterocigoto Aa/ Homocigoto aa, para cada uno de los genes estudiados (Tabla 4).

4.5 Extracción y purificación del ADN

Tras la inclusión y la firma del consentimiento informado del paciente, se recogieron muestras saliva en hisopos bucales (Kit OCR-100 from BD, Plymouth, United Kingdom). El ADN fue extraído usando el kit de extracción QIAamp DNA Mini (Qiagen GmbH, Hilden, Alemania), siguiendo las especificaciones proporcionadas por el fabricante para la purificación de ADN a partir de saliva, y almacenado a -20°C. La concentración y la pureza del ADN se midieron con el espectrofotómetro de UV NanoDrop 2000™ mediante la relación de absorbancia a 280 y 260 nm (A260/280) y A230/280.

4.6 Conservación del ADN

Las muestras se conservan en la Unidad de Farmacogenética del Servicio de Farmacia del Hospital Universitario Virgen de las Nieves, la cual cuenta con las instalaciones y medios indispensables para garantizar la conservación de las muestras en condiciones de calidad adecuada, incluyendo las medidas necesarias para preservar su integridad ante posibles fallos técnicos, tal como exige el Decreto 1/2013, de 8 de enero, por el que se regula la autorización para la constitución y funcionamiento de Biobancos con fines de investigación biomédica, se crean el Registro de Biobancos de Andalucía y el Biobanco del Sistema Sanitario Público de Andalucía. Para ello, la Unidad de Farmacogenética del Servicio de Farmacia del HUVN se encuentra acreditada según el Sistema de Calidad Norma UNE-EN-ISO 9001:2008, elaborada por la Organización Internacional para la Estandarización. Tras la finalización del estudio, las muestras de aquellos pacientes que así lo hayan autorizado en el Consentimiento Informado (Respuesta Positiva al Punto 2 del Consentimiento Informado), serán cedidas al Biobanco de Células, Tejidos y Tumores del HUVN.

Los datos genéticos de carácter personal de estos pacientes se conservarán durante un período mínimo de cinco años desde la fecha en que fueron obtenidos, transcurrido el cual el interesado podrá solicitar su cancelación, de acuerdo con la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica.

4.7 Análisis de polimorfismos genéticos mediante PCR a tiempo real

En la tabla 4 se indican los 29 polimorfismos genéticos que fueron genotipados mediante “real-time PCR (polymerase chain reaction) allelic discrimination assay” usando sondas TaqMan® (ABI Applied Biosystems, QuantStudio 3 Real-Time PCR System, 96 wells), siguiendo las instrucciones del fabricante. En el análisis de polimorfismos *HLA-B/MICA* y *BCL2* se utilizaron sondas customizadas por ThermoFisher Scientific (Waltham, Massachusetts, USA).

Tabla 4. Información de los SNPs genotipados con sondas Taqman®, relacionado con el tipo de SNP según el efecto que provoca.

<i>Gen</i>	db SNP ID	ID TaqMan®	Tipo de SNP según el efecto que provoca
<i>BCL2</i>	rs59532114	ANFVZRF*	Variante Intrónica
<i>CD84</i>	rs6427528	C__29332612_10	Variante no codificante
<i>CDKAL1</i>	rs6908425	C__2504037_10	Variante Intrónica
<i>FCGR2A</i>	rs1801274	C__9077561_20	Variante con cambio de sentido
<i>FCGR3A</i>	rs396991	C__25815666_10	Variante con cambio de sentido
<i>HLA-B/MICA</i>	rs13437088	ANPRYYF*	Variante “Upstream”
<i>HLA-C</i>	rs12191877	C_176062476_10	Variante Intergenica
<i>IL1B</i>	rs1143623	C__1839941_10	Variante “Upstream”
<i>IL1B</i>	rs1143627	C__1839944_10	Variante en la región no traducida 5`
<i>IL6</i>	rs1800795	C__1839697_20	Variante Intrónica
<i>IL12B</i>	rs3213094	C__29927086_10	Variante Intrónica
<i>IL12B</i>	rs2546890	C__15894458_10	Variante no codificante
<i>IL17RA</i>	rs4819554	C__337392_30	Variante “Upstream”
<i>IL23R</i>	rs11209026	C__1272298_10	Variante con cambio de sentido
<i>LY96</i>	rs11465996	C__30755344_10	Variante “Upstream”
<i>PDE3A</i>	rs11045392	C__31106576_10	Variante en la región no traducida 3`
<i>PGLYRP4-24</i>	rs2916205	C__9092093_10	Variante Intrónica
<i>SLCO1C1</i>	rs3794271	C__27502188_10	Variante no codificante
<i>TIRAP</i>	rs8177374	C_25983622_10	Variante con cambio de sentido
<i>TLR2</i>	rs4696480	C__27994607_10	Variante Intrónica
<i>TLR2</i>	rs11938228	C__32212770_10	Variante Intrónica
<i>TLR5</i>	rs5744174	C_25608809_10	Variante con cambio de sentido
<i>TLR9</i>	rs352139	C__2301953_10	Variante Intrónica
<i>TNF-1031</i>	rs1799964	C__7514871_10	Variante “Upstream”
<i>TNF-238</i>	rs361525	C__2215707_10	Variante “Upstream”
<i>TNF-308</i>	rs1800629	C__7514879_10	Variante “Upstream”
<i>TNF-857</i>	rs1799724	C__11918223_10	Variante “Upstream”
<i>TNFAIP3</i>	rs610604	C__884105_20	Variante Intrónica
<i>TNFRSF1B</i>	rs1061622	C__8861232_20	Variante con cambio de sentido

MÁTERIALES Y MÉTODOS

Leyenda Tabla 4: Los SNP coloreados de gris no se incluyeron en el análisis estadístico porque no superaron el control de calidad. MAF: frecuencia en la población de nuestro estudio, *Los SNP se analizaron mediante ensayos personalizados de ThermoFisher Scientific (Waltham, MA, EE.UU.).

Para evaluar la consistencia interna del genotipado, el 10% de los resultados se confirmaron mediante análisis de secuenciación de Sanger (Tabla 5). La PCR a tiempo real y la secuenciación Sanger se realizaron en la Unidad de Farmacogenética del Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, España.

Tabla 5. Información de los primers utilizados en la secuenciación Sanger de los SNPs genotipados con sondas Taqman®.

<i>Gen</i>	db SNP ID	Primers	
		Forward	Reverse
<i>BCL2</i>	rs59532114	CAAGGAAGACACCAGAGCCT	TCAGGAGGTTGAGGCAAGAG
<i>CD84</i>	rs6427528	TGCTGTAAGGCTGAATGAGATG	TGGATCAGTGGGGTGTATTCA
<i>CDKAL1</i>	rs6908425	GCAGTTAGAAATGGTGATGGTAG	TCTATCACTGTCCTTTGCTTCA
<i>FCGR2A</i>	rs1801274	ATGGTCACAGGCTTGGATGA	CATCATGCTGAGGTGCCAC
<i>FCGR3A</i>	rs396991	ACATTCCAAAAGCCACACTCA	CTCCCAGTGTGATTGCAGG
<i>HLA-B/MICA</i>	rs13437088	GCTCTGTTGGGGTTGTCATG	CTGTGGAAAATCAGGGCTATCT
<i>HLA-C</i>	rs12191877	TCATGATGGGTTGCAAAGAGT	GTCGTAGCCTATTACTCCCA
<i>IL1B</i>	rs1143623	ATCAGAAGGCTGCTTGGAGA	AACCAGGAGGAGCAAGGTTT
<i>IL1B</i>	rs1143627	CCCTTCATGAACCAGAGAA	TCTGGGATTCTTTCAGCCA
<i>IL6</i>	rs1800795	GCCTCAATGACGACCTAAGC	TCATGGGAAAATCCACATT
<i>IL12B</i>	rs3213094	AAATCCCCCAGCTGGTTAGT	AAGGTCTGGGGGAGAGAAAC
<i>IL12B</i>	rs2546890	AATGTGAGGAGCCTGGAACA	ACGAGAACCACTTCTCCAT
<i>IL17RA</i>	rs4819554	ACGCGTGCTAAGAAGGAGAC	ATGGGACAGCAGTCACTTCC
<i>IL23R</i>	rs11209026	CCCACCCTTCTCCTTTGAG	AGAGAGTTTGGCATGGGTAAG
<i>LY96</i>	rs11465996	CCCACAGCACAGAATTACAGC	TGGGAGACAGAGCGAGACT
<i>PDE3A</i>	rs11045392	ATGTGCTCTGATTTCTGCGG	GTGTCACITTTGGTTGGCAGT
<i>PGLYRP4-24</i>	rs2916205	GAGTCTGGATTTCTCGTTGTAC	CACCTGCTCAGTCTTCTCAG
<i>SLCO1C1</i>	rs3794271	CCAGGTGTTTCAATTGCTTG	TGCAAGGTTTTCAGGACACAG
<i>TIRAP</i>	rs8177374	ACACCATATTGTCAAAGTTTGCA	GGAGTCTCCCCTATTCCACG
<i>TLR2</i>	rs4696480	ACACCATATTGTCAAAGTTTGCA	GGAGTCTCCCCTATTCCACG
<i>TLR2</i>	rs11938228	ACACCATATTGTCAAAGTTTGCA	GGAGTCTCCCCTATTCCACG
<i>TLR5</i>	rs5744174	GCTACTATAGCTGGGCCTCT	CCGGAACITTTGTGACTGTGA
<i>TLR9</i>	rs352139	TGGCAGCCAGGAAGAACTT	TAGGAAGGCAGGCAAGGTAC
<i>TNF-1031</i>	rs1799964	GAATGGAGGGAGGGACAGAG	TAACCCATTCTCAGAGCCG
<i>TNF-238</i>	rs361525	GGCAATAGGTTTTGAGGGGC	CGGGGATTTGGAAAGTTGGG
<i>TNF-308</i>	rs1800629	CTGAAGCCCCTCCCAGTTC	ATACCCCTCACACTCCCCT
<i>TNF-857</i>	rs1799724	CAGGGCTATGGAAGTCGAGT	CATTCTGACCCGGAGACTCA
<i>TNFAIP3</i>	rs610604	TTAGAATGTGGATTATGGCAAGA	GGAAGTCTTAGCAAATACTGACA
<i>TNFRSF1B</i>	rs1061622	GCACACATCGTCACTCTCCT	GACTGCTGGGGTAAGT

Posteriormente, se realizó un control de calidad de los genotipos. Los criterios para el control de calidad de los SNPs fueron:

- (1) tasa de genotipos no encontrados por SNP < 0.05
- (2) frecuencia de alelos menores, MAF > 0.01
- (3) test del equilibrio Hardy-Weinberg valor $p > 0.05$
- (4) tasa de genotipos ausentes entre casos y controles < 0.05

4.8 Análisis estadístico

Primeramente, se calculó el tamaño muestral del estudio para conseguir una precisión de 1 unidad en la estimación del logaritmo de un Odds Ratio mediante un intervalo de confianza asintótico normal al 95,00% bilateral, basándonos en estudios previos (Anexo III).

Las características de los pacientes han sido recogidas y presentadas como frecuencias con porcentajes para las variables cualitativas. Las variables cuantitativas se expresaron como media (\pm desviación estándar) para las variables con distribución normal o medianas y percentiles (25 y 75) para las variables con distribución no normal, según el test de Lilliefors (Kolmogorov-Smirnov) para evaluar la normalidad.

Se utilizó la curva de supervivencia de Kaplan-Meier con la prueba de log-rank para comparar la supervivencia de los pacientes tratados con diferentes biológicos y las asociaciones de variables demográficas, clínicas y genéticas. La asociación con los polimorfismos genéticos se evaluó en múltiples modelos (genotípico, dominante y recesivo), que se definieron de la siguiente manera: genotípico (DD vs. Dd vs. dd), dominante ((DD, Dd) vs. dd) y recesivo (DD vs. (Dd, dd)), donde "D" es el alelo mayor, wild-type y "d" el alelo menor, la variante. Además, se realizó una regresión de Cox univariante y multivariante calculando el Hazard Ratio (HR) y el intervalo de confianza del 95% (IC95%) para predecir los factores de riesgo de la discontinuación del tratamiento con TB. Por otro lado, se realizó un análisis bivariante de los motivos de discontinuación relacionándose con el tipo de TB mediante test de Chi-cuadrado y Fisher. Finalmente, para el análisis multivariante se utilizó el modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox (método de selección paso a paso hacia atrás).

Todas las pruebas fueron bilaterales con un nivel de significación de $p < 0.05$. El análisis de los datos se realizó con el programa informático R 4.0.2 [178]. El equilibrio de Hardy-Weinberg y el desequilibrio de ligamiento se determinaron mediante los coeficientes D' y r^2 y se estimaron utilizando los programas PLINK, Haploview 4.2 y SNPStat [179-181].

RESULTADOS



5 RESULTADOS

5.1 Características de los pacientes

Un total de 198 pacientes diagnosticados con psoriasis moderada-grave en tratamiento con anti-TNF o anti-IL12/23, UTK durante al menos 4 meses fueron incluidos en este estudio. En general, se recogieron datos de 379 líneas de tratamiento, 247 anti-TNF (ADA, ETN, INF, CTL) y 132 UTK. Las variables demográficas, clínicas y de tratamiento se encuentran resumidas en la Tabla 6. La media de tiempo de seguimiento de los pacientes fue de 7.8 años.

La media de edad al inicio del estudio fue 52.81 ± 14.17 años, habiendo equidad entre los hombres y las mujeres (104/198; 52.53%), principalmente con normopeso (68/198; 35.42%). En general, estos pacientes tenían otras comorbilidades (129/198; 65.15%) y el 45% presentó artritis psoriásica (89/198). El mayor porcentaje de pacientes presentó psoriasis vulgar o en placas (87/198; 43.94%) con lesiones en tronco y extremidades, principalmente (178/198; 89.9%), con antecedentes familiares de psoriasis (115/198; 58.38%) y diagnóstico con 28 años de edad media (Tabla 6).

Tabla 6. Descripción de las características clínicas de los pacientes con psoriasis moderada-grave tratados con fármacos anti-TNF y anti-IL12/23 incluidos en el estudio.

Variables	PACIENTES DEL ESTUDIO (N=198)		
	N	%	Media \pm desviación estándar
Sexo			
Mujer	104	52.53	-
Hombre	94	47.47	-
Edad al inicio			
	173	-	52.81 ± 14.17
<52 años	72	41.62	-
>52 años	101	58.38	-
IMC al inicio			
	196	-	27.09 (23.99-31.23)
Normal	68	35.42	-
Sobrepeso	64	33.33	-
Obesidad tipo I	35	18.23	-
Obesidad tipo II	15	7.81	-
Obesidad tipo III	10	5.21	-
COMORBILIDADES			
Artritis psoriásica	89	44.95	-
Hipertensión	65	32.83	-
Dislipemia	78	39.39	-
Otras comorbilidades	129	65.15	-

RESULTADOS

Tabla 6, continuación.

Variables	PACIENTES DEL ESTUDIO (N=198)		
	N	%	Media ± desviación estándar
Edad de diagnóstico PS	198	-	28 (18-42)
Antecedentes familiares PS	115	58.38	-
Tipo de PS			
Placas	87	43.94	-
Pustulosa	4	2.02	-
Invertida	2	1.01	-
Guttata	6	3.03	-
Combinación 2 tipos de PS	73	36.87	-
Combinación 3 tipos de PS	25	12.63	-
Combinación 4 tipos de PS	1	0.51	-
Localización de las lesiones PS			
Tronco y extremidades	178	89.9	-
Cuero cabelludo y cara	127	64.14	-
Uñas	82	41.41	-
Palmoplantar	28	14.14	-
Flexuras	55	27.78	-
Genital	23	11.79	-
IMC: Índice de Masa Corporal, PS: Psoriasis.			
Las variables cualitativas se muestran como número (porcentaje, %). Para las variables cuantitativas se ha realizado el test de normalidad de Lilliefors (Kolmogorov-Smirnov). Variables cuantitativas con distribución normal se muestran como media ± desviación estándar, variables cuantitativas con distribución no normal se muestran como p ₅₀ (p ₂₅ - p ₇₅).			

Los pacientes tratados con UTK eran los más jóvenes (51.53 ± 13.13 años), habiendo sido diagnosticados con anterioridad (26 años), con mayor IMC (29.26 ± 6.13) y con más comorbilidades que el resto de los pacientes (94/132; 71.21%). Asimismo, los pacientes tratados con UTK presentaban mayor porcentaje de lesiones en zonas complicadas de tratar [uñas (50%), flexuras (37.12%), y zona genital (16.28%)]. Sin embargo, los pacientes bio-naive generalmente eran tratados con fármacos anti-TNF (55.87%) como primera línea terapéutica. Finalmente, ha sido mayor el “switching” en los fármacos anti-TNF (78.14%), aunque los pacientes hayan sido ligeramente más adherentes que los tratados con UTK (80.58% vs 74.81%) (Tabla 7).

RESULTADOS

Tabla 7. Descripción de las características de las líneas de tratamiento de los pacientes con psoriasis moderada a grave tratada con Anti-TNF y Anti-IL12/23.

Variables	TODAS LAS TB (N= 379)		ANTI-TNF (N=247)		ANTI-IL12/23 (N=132)		
	N	% o MEDIA ± DE	N	% o MEDIA ± DE	N	% o MEDIA ± DE	
Sexo	Mujer	199	51.61	122	49.39	77	58.33
	Hombre	180	48.39	125	50.61	55	41.67
Edad inicial		324	54 (42.75-63)	197	54.29 ± 13.45	127	51.53 ± 13.13
IMC inicial		376	27.68 (24.22-31.47)	245	27.42 (24.22-30.48)	131	29.26 ± 6.13
	Normal	114	30.89	78	32.37	36	28.12
	Sobrepeso	132	35.77	90	37.34	42	32.81
	Obesidad Tipo I	76	20.60	45	18.67	31	24.22
	Obesidad Tipo II	29	7.86	17	7.05	12	9.38
	Obesidad Tipo III	18	4.88	11	4.56	7	5.47
Comorbilidades							
	Artritis psoriásica	192	50.66	129	52.23	63	47.73
	Hipertensión	137	36.15	96	38.87	41	31.06
	Dislipidemia	168	44.33	111	44.94	57	43.18
	Otras comorbilidades	254	67.02	160	64.78	94	71.21
Edad diagnóstico PS		379	28 (18-42)	247	29 (18.5 – 42.5)	132	26 (16 - 39.25)
Antecedentes familiares PS		210	55.85	133	54.51	77	58.33
Tipos de PS	Placas	352	92.88	231	93.52	121	91.67
	Otros tipos de PS	27	7.12	16	6.48	11	8.33
Localización de las lesiones							
	Tronco y extremidades	347	91.56	227	91.9	120	90.91
	Cuero cabelludo y cara	251	66.23	153	61.94	98	74.24
	Uñas	162	42.74	96	38.87	66	50
	Palmoplantar	62	16.36	40	16.19	22	16.67
	Flexuras	117	30.87	68	27.53	49	37.12
	Genital	45	12.03	24	9.8	21	16.28
Bio-naive		182	48.02	138	55.87	44	33.33
Línea de tratamiento		379	3 (2-4)	247	3 (2-4)	132	4 (3-5)
Discontinuación TB	No	99	26.12	54	21.86	45	34.09
	Si	280	73.88	193	78.14	87	65.91
Motivos de discontinuación							
		280	73.88				
	Inefectividad a corto plazo	36	9.50	26	10.53	10	7.58
	Inefectividad a largo plazo	152	40.11	95	38.46	57	43.18
	Remisión terapéutica	17	4.49	15	6.07	2	1.52
	Eventos adversos	56	14.78	42	17	13	9.85
	Otros motivos	19	5.01	15	6.07	5	3.79

RESULTADOS

Tabla 7, continuación.

Variables	TODAS LAS TB (N= 379)		ANTI-TNF (N=247)		ANTI-IL12/23 (N=132)		
	N	% o MEDIA ± DE	N	% o MEDIA ± DE	N	% o MEDIA ± DE	
T. concomitante PS							
Acitretina	2	0.53	2	0.81	-	-	
Ciclosporina	6	1.58	4	1.62	2	1.52	
Metotrexato	52	13.72	32	12.96	20	15.15	
Tópicos	102	26.91	55	22.27	47	35.61	
Adherencia TB	Si	293	78.55	195	80.58	98	74.81
	No	80	21.45	47	19.42	33	25.19
PASI basal		239	8.2 (5 -10.7)	132	9.1 (5.17-12)	107	7.2(4-10)
Duración TB	Meses	379	24 (9-51.5)	247	21 (8-52.5)	132	28.5 (13.25-50.25)
	Días	379	742 (288.5-1584)	247	666 (249-1603)	132	884.5 (397.5-1506.75)
Anti-TNF: Inhibidores del factor de necrosis tumoral (adalimumab, certolizumab pegol, etanercept e infliximab); Anti-IL12/23: inhibidor de interleuquina 12/23 (ustekinumab); IMC: Índice de Masa Corporal; TB: Terapia biológica; Ineficaz a corto plazo (TB< 6 meses) e Ineficaz a largo plazo (TB>6 meses); PASI: Índice de Gravedad y Área de Psoriasis; PS: Psoriasis. Las variables cualitativas se muestran como números (porcentaje, %). Prueba de normalidad de Shapiro-Wilk o prueba de normalidad de Lilliefors (Kolmogorov-Smirnov). Las variables cuantitativas con una distribución normal se muestran como media ± desviación estándar. Las variables cuantitativas con una distribución no normal se muestran como p ₅₀ (p ₂₅ - p ₇₅).							

5.2 Supervivencia de las terapias biológicas y motivos de discontinuación

La duración de las TB en general fue de 24 meses (9-51.5) y 742 días (288.5-1584) (Tabla 7). El fármaco que alcanzó mayor supervivencia fue UTK ($P_{\text{long rank}}=0.07$, 36 meses vs. 24; Tabla 8; Figura 6). Concretamente, los pacientes tratados con anti-TNF tienen 1.32 más riesgo de discontinuar con la terapia que los pacientes tratados con UTK (HR=1.32; IC_{95%}=1.02-1.7; $p=0.0316$; Tabla 8).

RESULTADOS

Tabla 8. Supervivencia farmacológica de todas las TB según su diana terapéutica.

TB según diana terapéutica	SUPERVIVENCIA FARMACOLÓGICA							
	N	Eventos	MST (m)	IC95%	Log-Rank p-valor	Modelo de Cox Univariante		
						HR	IC95%	p-valor
ANTI-TNF	247	193	24	18-31	0.07	1		
ANTI-IL12/23	132	87	36	25-44		0.75	0.58-0.97	0.0316

MST: media de tiempo de supervivencia (meses); HR: Hazard Ratio; IC95%: intervalo de confianza al 95%; NA: no alcanzado. Anti-TNF: inhibidores de Factor de Necrosis Tumoral(adalimumab, certolizumab pegol, etanercept and infliximab); Anti-IL12/23: inhibidores interleuquina 12 and interleuquina 23 (ustekinumab). Los valores estadísticamente significativos ($p < 0.05$, IC95% $\neq 1$) han sido coloreados en gris y los valores con tendencia a la significación ($p < 0.09$) han sido resaltados en negrita.

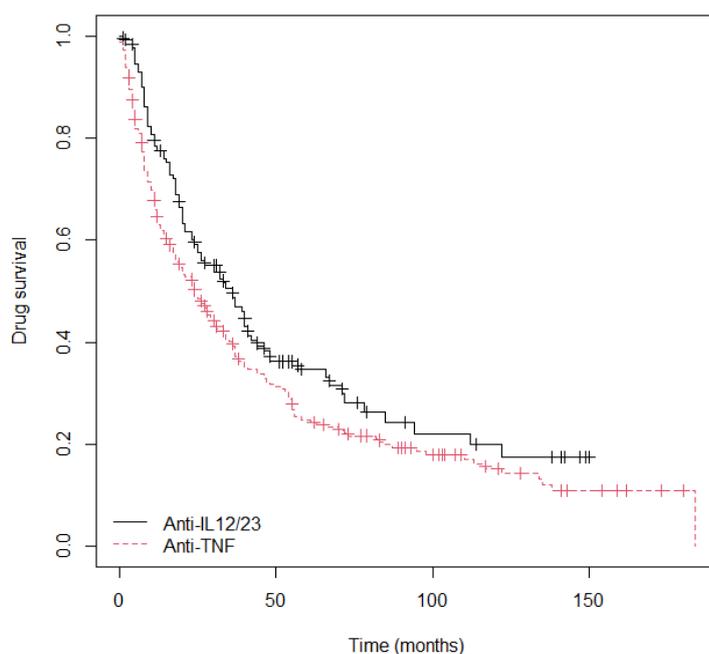


Figura 6. Curva de Kaplan-Meier sobre la supervivencia farmacológica para todas las TB incluidas en el estudio según su diana terapéutica (anti-TNF vs anti-IL12/23).

A continuación, se estudiaron los motivos de discontinuación o switching de las distintas TB incluidas en este estudio (Tabla 9). La pérdida de eficacia fue el principal motivo de discontinuación ($n=188$; 67.14%), seguido del desarrollo de acontecimientos adversos ($n=55$; 19.64%). Los pacientes tratados con UTK tiene 1.9 más riesgo de interrumpir la TB debido a la falta de eficacia ($OR=1.895$; $IC_{95\%}=1.05-3.52$; $p=0.024$), mientras que los pacientes tratados con

RESULTADOS

fármacos anti-TNF interrumpen el tratamiento debido a la remisión de la patología (OR=3.835; IC_{95%} =1.05-21.07; p=0.027) entre otras causas (Tabla 9).

Tabla 9. Número observado y causas de interrupción entre los diferentes grupos de fármacos durante el tiempo de seguimiento. Número observado y causas de interrupción entre los diferentes grupos de fármacos durante el tiempo de seguimiento.

RAZONES DE DISCONTINUACION DE LAS TB										
	Anti-TNF					Anti-IL12/23				
	N	%	p-valor	IC95%	OR	N	%	p-valor	IC95%	OR
Pérdida de eficacia	121	62.7	0.036	0.36-0.99	0.604	67	77	0.024	1.05-3.52	1.895
Eventos adversos	42	21.8	0.056	0.94-3.39	1.768	13	14.9	0.343	-	-
Remisión terapéutica	15	7.8	0.027*	1.05-21.07	3.835	2	2.3	0.173*	-	-
Otras razones	15	7.8	0.354	-	-	5	5.7	0.216	-	-
Total	193					87				

*Test Fisher. Los valores estadísticamente significativos (p<0.05, IC95%≠1) han sido coloreados en gris y los valores con tendencia a la significación (p<0.09) han sido resaltados en negrita.

5.3 Influencia de las características clínico-patológicas en la supervivencia farmacológica

5.3.1 Anti-TNF

La mediana de supervivencia farmacológica fue superior en los pacientes de mayores de 54 años (P_{log-rank}=0.09; 24 vs 17 meses; Tabla 10), bio-naive (P_{log-rank}=0.007; 31 vs 17 meses para pacientes no bio-naive) y con tratamiento concomitante (P_{log-rank}=0.02; 37 meses para pacientes tratados con tópicos vs 29 meses con metotrexato vs 19 meses en monoterapia vs 9.5 meses en pacientes con ciclosporina). En particular, los pacientes de mayor edad (IC_{95%}=0.97-0.99; p=0.041), con menor índice de masa corporal (IC_{95%}=1.00-1.01; p=0.023) y con menos líneas de tratamiento sistémicas (IC_{95%}=1.01-1.19; p=0.033) tuvieron menos riesgo a interrumpir el tratamiento con anti-TNF.

RESULTADOS

Tabla 10. Asociación de las variables clínicas estudiadas con la supervivencia a los fármacos anti-TNF.

Características clínicas		SUPERVIVENCIA FARMACOLÓGICA (meses)- ANTI-TNF (N=247)							
		N	Eventos	MST (m)	IC95%	Log-Rank p-valor	Modelo de Cox Univariante		
							HR	IC95%	p-valor
Sexo	Mujer	122	97	19	12-28	0.1			
	Hombre	125	96	30	20-44				
Edad basal		197	150	-	-	-	0.987	0.97-0.99	0.041
	<54 años	93	75	17	12-32	0.09	1		
	>54 años	104	75	24	15-38		0.754	0.54-1.04	0.088
IMC basal		245	192	-	-	-	1.029	1.00-1.01	0.023
	Normal	78	58	36	19-54	0.3			
	Sobrepeso	90	72	24	18-37				
	Obesidad tipo I	45	35	23	11-30				
	Obesidad tipo II	17	13	9	7-NA				
	Obesidad tipo III	11	10	12	11-NA				
Comorbilidades									
	Artritis psoriásica	129	108	24	17-30	0.2			
	Hipertensión	96	79	27	19-37	0.6			
	Dislipidemia	111	88	29	20-38	0.6			
	Otras comorbilidades	160	126	23	16-30	0.1			
Edad de diagnóstico PS		247	193	-	-	-	0.999	0.99-1.01	0.871
Antecedentes familiares PS		133	102	30	23-37	0.2			
Tipo de PS	Placas	231	181	24	19-31	0.8			
	Otras tipos PS	16	12	13	3-NA				
Bio-naive	Si	138	101	31	24-46	0.007	1		
	No	109	92	15	11-26		1.473	1.10-1.95	0.007
Línea de tratamiento		247	193	-	-	-	1.099	1.01-1.19	0.033
T. concomitante PS	Acitretina	2	0	NA	NA-NA	0.02	9.4*10 ⁻⁸	0-Inf	0.991
	Ciclosporina	4	4	9.5	5-NA		1.29	0.47-3.5	0.614
	Metotrexato	32	26	29	12-50		0.957	0.62-1.46	0.839
	Tópicos	55	34	37	24-110		0.611	0.41-0.89	0.01
	Monoterapia (No)	154	129	19	14-27		1		
Adherencia TB	Si	195	152	24	18-30	0.3			
	No	47	36	38	11-56				
PASI basal		132	93	-	-	-	1.011	0.99-1.03	0.351
	<10	68	45	29	11-53	0.4			
	>10	64	48	23	13-37				

MST: media de tiempo de supervivencia (meses); HR: Hazard ratio; IC95%: intervalo de confianza 95%; NA: no alcanzado. Anti-TNF: fármacos biológicos inhibidores de Factor de Necrosis Tumoral (adalimumab, certolizumab, etanercept e infliximab); IMC: Índice de masa corporal; TB: Terapia biológica; PASI: Índice de gravedad y área afectada de psoriasis; PS: Psoriasis; T. concomitante: Tratamiento Concomitante para Psoriasis.
Los valores estadísticamente significativos (p<0.05, IC95% ≠1) han sido coloreados en gris y los valores con tendencia a la significación (p<0.09) han sido resaltados en negra.

RESULTADOS

5.3.2 Inhibidor IL-12/23

La mediana de supervivencia de UTK fue mayor en los pacientes que no tenían artritis psoriásica ($P_{\log\text{-rank}}=0.003$; 48 vs 21 meses; Tabla 11), y estaban siendo tratados con terapia concomitante ($P_{\log\text{-rank}}=0.03$; 41 meses para pacientes tratados con tópicos vs 37.5 meses con metotrexato vs 23 meses en monoterapia vs 11 meses con ciclosporina). Particularmente, aquellos pacientes con obesidad tipo II (HR=2.733; IC_{95%}=1.30-5.73; $p=0.0078$), con artritis psoriásica (HR=1.899; IC_{95%}=1.24-2.91; $p=0.0033$) y tratados con ciclosporina concomitante (HR=4.457; IC_{95%}=1.04-19.01; $p=0.043$) presentan más riesgo a interrumpir la terapia con UTK.

Tabla 11. Asociación de las variables clínicas estudiadas con la supervivencia del fármaco anti-IL12/23 en pacientes con psoriasis moderada-grave.

Características Clínicas		SUPERVIVENCIA FARMACOLÓGICA (meses)- ANTI-IL12/23 (N=132)							
		N	Eventos	MST (m)	IC95%	Log-Rank p-valor	Modelo de Cox Univariante		
							HR	IC95%	p-valor
Sexo	Mujer	77	54	32	23-42	0.3			
	Hombre	55	33	39	23-94				
Edad inicial		127	84	-	-	-	1.01	0.99-1.02	0.203
IMC inicial		132	87	-	-	-	1.02	0.99- 1.05	0.21
	Normal	36	21	37	27-NA		1		
	Sobrepeso	42	29	25	20-46		1.419	0.81-2.50	0.223
	Obesidad tipo I	31	21	33	21-78	0.08	1.253	0.68-2.3	0.466
	Obesidad tipo II	12	11	14.5	8-NA		2.733	1.30-5.73	0.0078
	Obesidad tipo III	7	4	48	18-NA		0.871	0.298-2.53	0.799
Comorbilidades									
	Artritis psoriásica	63	49	21	19-36	0.003	1.899	1.24-2.91	0.0033
	Hipertensión	69	38	48	37-94		1		
	Dislipidemia	41	29	36	25-57		0.9		
	Otras comorbilidades	57	39	25	20-42		0.2		
Edad de diagnóstico PS		94	60	36	25-48		0.4		
Antecedentes familiares PS		132	87	-	-	-	1.005	0.99-1.02	0.48
IMC basal		77	48	36	20-72		0.4		
Tipo de PS	Placas	121	80	34	24-46	0.8			
	Otros tipos PS	11	7	37	15-NA				

RESULTADOS

Tabla 11, continuación.

Características Clínicas	SUPERVIVENCIA FARMACOLÓGICA (meses)- ANTI-IL12/23 (N=132)								
	N	Eventos	MST (m)	IC95%	Log-Rank p-valor	Modelo de Cox Univariante			
						HR	IC95%	p-valor	
Bio-naive		44	26	41	33-NA	0.09	0.671	0.42-1.06	0.0887
Línea de tratamiento		132	87	-	-	-	1.006	0.90-1.12	0.911
T. concomitante									
Ciclosporina		2	2	11	8-NA		1		
Metotrexato		20	15	37.5	25-NA	0.03	0.178	0.04-0.81	0.025
Tópicos		47	28	41	32-122		0.153	0.04-0.66	0.012
Monoterapia (No)		63	42	23	18-44		0.224	0.05-0.95	0.043
Adherencia TB	Si	98	63	26	20-39		1		
	No	33	23	57	40-112	0.08	0.647	0.39-1.05	0.0809
PASI basal		107	69	-	-	-	0.998	0.95-1.05	0.938
	<8	55	38	37	21-67				
	>8	52	31	34	20-NA	0.5			
MST: media de tiempo de supervivencia (meses); HR: Hazard ratio; IC95%: intervalo de confianza 95%; NA: no alcanzado. Anti-IL12/23: fármaco inhibidor de interleuquina 12 and interleuquina 23 (ustekinumab); IMC: Índice de masa corporal; TB: Terapia biológica; PASI: Índice de gravedad y área afectada de psoriasis; PS: Psoriasis; T. concomitante: Tratamiento Concomitante Psoriasis.									
Los valores estadísticamente significativos ($p < 0.05$, $IC95\% \neq 1$) han sido coloreados en gris y las tendencias a la significación ($p < 0.09$) resaltados en negrita.									

5.4 Distribución de genotipos

En este estudio se genotipo 29 SNPs de genes funcionales, es decir, genes relacionados con HLA, TNF, IL, transportadores, receptores y otras proteínas asociadas a la fisiopatogenia de la psoriasis o la diana terapéutica de los fármacos anti-TNF y anti-IL12/23. Sin embargo, 2 SNPs (*BLC2* rs59532114 y *LY96* rs11465996) no superaron el control de calidad, concretamente la prueba 1 (tasa de genotipos no encontrados por $SNP < 0.05$), por lo tanto, esos 2 SNPs no se incluyeron en el análisis estadístico. En la tabla 12 se muestran las frecuencias alélicas menores (MAF) de los polimorfismos, ninguno fue excluido del análisis estadístico ($MAF > 1\%$).

RESULTADOS

Tabla 12. Frecuencias alélicas menores (MAF) de los SNPs estudiados.

Cr	SNP	Alelo menor	Alelo mayor	MAF
1	rs1061622	G	T	0.2447
1	rs2916205	C	T	0.1368
1	rs6427528	A	G	0.1526
1	rs11209026	A	G	0.05789
1	rs5744174	G	A	0.4158
1	rs1801274	G	A	0.4328
1	rs396991	C	A	0.4127
2	rs1143623	G	C	0.2263
2	rs1143627	G	A	0.3237
3	rs352139	T	C	0.4735
4	rs4696480	T	A	0.4286
4	rs11938228	A	C	0.3694
5	rs3213094	T	C	0.2132
5	rs2546890	A	G	0.4842
6	rs13437088	A	C	0.3439
6	rs12191877	T	C	0.3175
6	rs361525	A	G	0.1
6	rs1799724	T	C	0.1316
6	rs1800629	A	G	0.1263
6	rs1799964	C	T	0.2526
6	rs610604	G	T	0.3545
6	rs6908425	T	C	0.1684
7	rs1800795	C	G	0.3263
8	rs11465996	G	C	0.2683
11	rs8177374	T	C	0.2079
12	rs11045392	T	C	0.3162
22	rs4819554	G	A	0.2354
Cr: Cromosoma; MAF: Frecuencias alélicas menores.				

Las frecuencias genotípicas se encuentran en concordancia con los valores esperados según el modelo de equilibrio de Hardy-Weinberg (HWE), excepto en los polimorfismos de los genes *HLA-C* (rs12191877, $p=0.007$), *TNF-308* (rs1800629, $p=0.04$) e *IL17RA* (rs4819554, $p=0.01$) (Tabla 13). Sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas al compararlos con las frecuencias descritas para la población ibérica [(*HLA-C* rs12191877-T alelo: 0.3175 vs 0.1215 ($p=0.73$); *TNF-308* rs1800629-A alelo: 0.1263 vs 0.1449 ($p=0.96$); *IL17RA* rs4819554-G alelo: 0.2354 vs 0.271 ($p=0.95$)] [182].

RESULTADOS

Tabla 13. Equilibrio de Hardy-Weinberg de los SNPs genotipados en el estudio.

Cr	SNP	Alelo menor	Alelo mayor	Número de genotipos	Heterocigosidad observada	Heterocigosidad esperada	p-valor	p-valor verificado*
1	rs1061622	G	T	15/63/112	0.3316	0.3697	0.1689	-
1	rs2916205	C	T	2/48/140	0.2526	0.2362	0.5383	-
1	rs6427528	A	G	2/54/134	0.2842	0.2587	0.2613	-
1	rs11209026	A	G	1/20/169	0.1053	0.1091	0.4752	-
1	rs5744174	G	A	30/98/62	0.5158	0.4858	0.4564	-
1	rs1801274	G	A	39/83/64	0.4462	0.491	0.2323	-
1	rs396991	C	A	29/98/62	0.5185	0.4848	0.3715	-
2	rs1143623	G	C	10/66/114	0.3474	0.3502	0.8388	-
2	rs1143627	G	A	18/87/85	0.4579	0.4378	0.6199	-
3	rs352139	T	C	42/95/52	0.5026	0.4986	1	-
4	rs4696480	T	A	33/84/58	0.48	0.4898	0.8772	-
4	rs11938228	A	C	29/75/76	0.4167	0.4659	0.1529	-
5	rs3213094	T	C	9/63/118	0.3316	0.3354	0.8305	-
5	rs2546890	A	G	43/98/49	0.5158	0.4995	0.7713	-
6	rs13437088	A	C	23/84/82	0.4444	0.4513	0.872	-
6	rs12191877	T	C	11/98/80	0.5185	0.4334	0.007	0.7377
6	rs361525	A	G	1/36/153	0.1895	0.18	0.6995	-
6	rs1799724	T	C	1/48/141	0.2526	0.2285	0.2091	-
6	rs1800629	A	G	0/48/142	0.2526	0.2207	0.0486	0.9694
6	rs1799964	C	T	11/74/105	0.3895	0.3776	0.8474	-
6	rs610604	G	T	24/86/79	0.455	0.4577	1	-
6	rs6908425	T	C	8/48/134	0.2526	0.2801	0.1922	-
7	rs1800795	C	G	21/82/87	0.4316	0.4397	0.8688	-
8	rs11465996	G	C	15/58/91	0.3537	0.3926	0.2314	-
11	rs8177374	T	C	11/57/122	0.3	0.3293	0.2675	-
12	rs11045392	T	C	20/77/88	0.4162	0.4324	0.6117	-
22	rs4819554	G	A	17/55/117	0.291	0.36	0.0138	0.9538

Cr: Cromosoma. P-valor verificado: Verificación del desequilibrio de ligamiento en comparación con las frecuencias descritas en la población española (ibérica). Los valores estadísticamente significativos ($p < 0.05$) han sido resaltados en gris.

RESULTADOS

Los valores de desequilibrio de ligamiento D' y r^2 se muestran en la Tabla 14 y en la Figura 7. Además, los polimorfismos genéticos *IL1B* (rs1143623 y rs1143623), *TLR2* (rs4696480 y rs11938228) y *TNF* (rs361525 y rs179964) presentaron un fuerte desequilibrio de ligamiento (Figura 7).

Tabla 14. Desequilibrio de ligamiento de los SNPs estudiados.

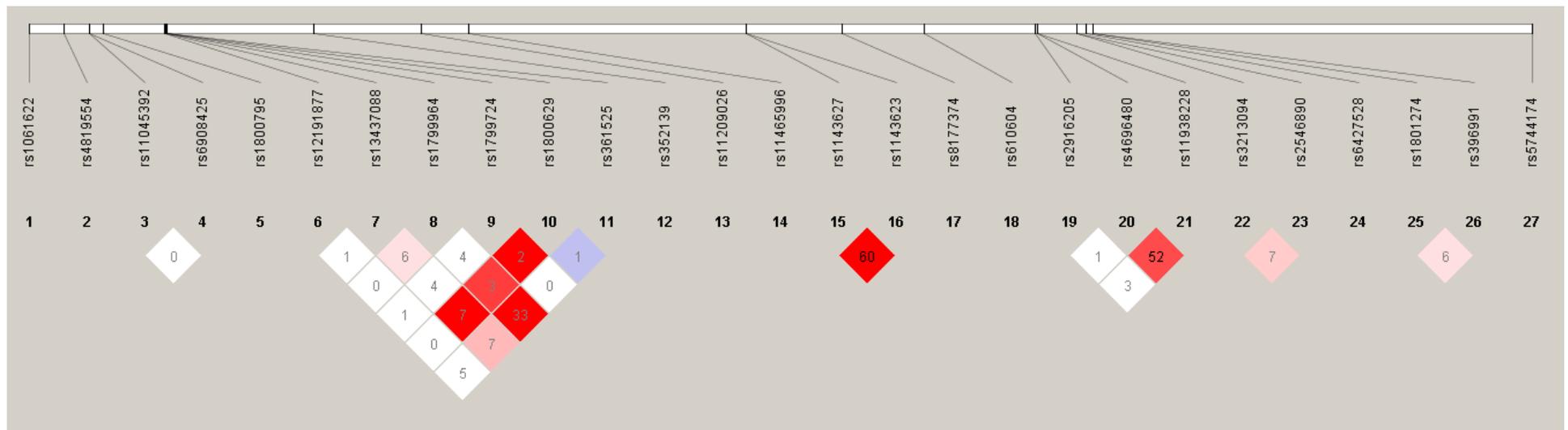
<i>Gen</i>	Cr	BP	SNP	Cr	BP	SNP	R^2	D
<i>IL1B</i>	2	112838252	rs1143623	2	112836810	rs1143627	0.595928	1
<i>TLR2</i>	4	153685974	rs4696480	4	153700794	rs11938228	0.526891	0.829
<i>TNF</i>	6	31575324	rs361525	6	31574531	rs1799964	0.295626	1

Cr: Cromosoma; BP: Posición física (pares de bases). *IL1B*: Gen de la interleuquina 1B; *TLR2*: Toll-Like receptor 2; *TNF*: gen del Factor de Necrosis Tumoral.

RESULTADOS

Figura 7. Esquema del desequilibrio de ligamiento para los SNPs incluidos en el estudio.

En la figura aparece, de manera simplificada, los valores D' expresados en porcentaje dentro de los cuadros para los 27 SNPs que se incluyeron en el estudio estadístico. En las distintas tonalidades se muestra la asociación, siendo blanco la más débil y rojo la más fuerte.



RESULTADOS

5.5 Influencia de los polimorfismos génicos en la supervivencia

5.5.1 Anti-TNF

El análisis bivalente de supervivencia de los fármacos anti-TNF mostró una asociación entre los polimorfismos genéticos de *HLA-C* y *TNF*, concretamente *TNF-238*, *TNF-308* y *TNF-1031* que se muestra en la Tabla 15.

Tabla 15. Análisis bivalente de supervivencia de los anti-TNF y las variables genéticas.

Gen	SNP	Genotipo	SUPERVIVENCIA FARMACOLÓGICA (meses)- ANTI-TNF (N= 247)				Log-Rank p-valor	Modelo de Cox Univariante			
			N	Eventos	MST (m)	IC95%		HR	IC95%	p-valor	
HLA-B/ MICA	rs13437088	AA	40	30	34	24-55	0.7	1			
		AC	108	82	23	16-31					
		CC	98	80	20	12-35					
		A	148	112	25	19-34	0.4				
		C	206	162	23	16-30	0.7				
HLA-C	rs12191877	CC	107	90	14	11-24	0.003	0.618	0.46-0.83	0.0014	
		CT	124	91	31	23-40					
		TT	13	9	35	16-NA	0.3	0.534	0.27-1.06	0.0744	
		C	231	181	24	18-30					
		T	137	100	31	24-40					0.0007
TNF	(TNF-238) rs361525	GG	204	169	21	16-29	0.009	0.815	0.33-1.99	0.6530	
		AG	37	19	44	28-NA					
		AA	6	5	15	7-NA	1	0.401	0.15-1.08	0.0702	
		G	241	188	24	19-31					0.5
		A	43	24	37	24-NA					0.007
	(TNF-857) rs1799724	CC	185	146	24	18-30	0.9	1			
		CT	60	45	28	16-52					
		TT	2	2	62	37-NA					
		C	245	191	24	18-30	0.7				
		T	62	47	28	16-52	0.8				
	(TNF-308) rs1800629	GG	184	137	26	18-37	0.04	0.724	0.53-0.99	0.0434	
		AG	63	56	23	13-30					
		A	63	56	23	13-80	0.04	0.724	0.53-0.99	0.0434	
		TT	145	124	20	15-27	0.003	0.947	0.55-1.62	0.8453	
		CT	85	54	44	25-70					
(TNF-1031) rs1799964	CC	17	15	20	11-NA	1	0.552	0.31-0.98	0.0438		
	T	230	178	24	18-31					0.4	
	C	102	69	36	23-56					0.004	0.648
	TNFRSF1B	rs1061622	TT	153	127	24	15-31	0.2	1		
			GT	70	48	29	23-54				
GG			24	18	17	11-56					
T			223	175	24	19-31	0.9				
G			94	66	28	19-44	0.1				
TNFAIP3	rs610604	GG	24	18	15	8-NA	0.9	1			
		GT	124	96	24	17-37					
		TT	98	78	25	16-36					
		G	148	114	23	17-34	0.8				
		T	222	174	24	19-31	0.8				

RESULTADOS

Tabla 15, continuación.

Gen	SNP	Genotipo	SUPERVIVENCIA FARMACOLÓGICA (meses)- ANTI-TNF (N= 247)					Modelo de Cox Univariante		
			N	Eventos	MST (m)	IC95%	Log-Rank p-valor	HR	IC95%	p-valor
IL1B	rs1143623	CC	146	114	23	17-31	0.6			
		CG	81	62	30	16-38				
		GG	20	17	15	8-46				
	rs1143627	C	227	176	24	19-31	0.4			
		G	101	79	28	14-37	0.6			
		GG	28	24	21.5	8-44	0.4			
		AG	105	77	34	20-41				
		AA	114	92	20	16-28				
		G	133	101	30	19-37	0.5			
A	219	169	24	18-34	0.4					
IL6	rs1800795	CC	21	14	17	11-NA	0.7			
		CG	101	75	27	18-37				
		GG	125	104	23	16-34				
		C	122	89	25	18-37		0.4		
		G	226	179	24	19-34		0.8		
IL12B	rs3213094	CC	162	126	25	19-36	0.4			
		CT	78	60	24	13-37				
		TT	6	6	17.5	3-NA				
		C	240	186	24	19-31		0.2		
	rs2546890	T	84	66	23	13-32	0.5			
		AA	55	43	18	12-40	0.8			
		AG	138	108	23	17-34				
		GG	54	42	30	23-52				
		A	193	151	21	17-30	0.5			
G	192	150	24	19-34	0.9					
TIRAP	rs8177374	CC	164	128	23	16-30	0.2			
		CT	70	54	34	23-56				
		TT	13	11	8	2-NA				
		C	234	182	24	19-34		0.2		
		T	83	65	28	18-52		0.4		
PGLYRP4-24	rs2916205	CC	2	0	NA	NA-NA	0.3			
		CT	73	59	18	12-30				
		TT	172	134	26	20-36				
		C	75	59	18	14-34		0.6		
		T	245	193	24	18-30		0.2		
CDKAL1	rs6908425	TT	9	6	98	47-NA	0.2			
		CT	66	50	24	16-37				
		CC	172	137	24	16-32				
		T	75	56	28	20-40		0.4		
		C	238	187	24	18-30		0.09	1.991	0.88-4.49
CD84	rs6427528	AA	5	4	18	10-NA	0.8			
		AG	65	53	20	13-37				
		GG	177	136	27	19-36				
		A	70	57	18	13-32		0.5		
		G	242	189	24	19-31		0.7		
IL17RA	rs4819554	GG	17	12	34	27-NA	0.3			
		AG	75	59	28	14-46				
		AA	154	122	21	15-30				
		G	92	71	30	20-46		0.2		
		A	229	181	23	17-30		0.2		
IL23R	rs11209026	GG	215	164	24	18-31	0.6			
		AG	30	28	22	11-46				
		AA	1	1	110	NA-NA				
		G	245	192	24	18-30		0.6		
		A	31	29	25	11-54		0.5		

RESULTADOS

Tabla 15, continuación.

Gen	SNP	Genotipo	SUPERVIVENCIA FARMACOLÓGICA (meses)- ANTI-TNF (N= 247)					Modelo de Cox Univariante		
			N	Eventos	MST (m)	IC95%	Log-Rank p-valor	HR	IC95%	p-valor
TLR2	rs4696480	TT	49	39	23	15-37	0.9			
		AT	98	73	24	16-36				
		AA	67	53	18	12-50				
		T	147	112	24	18-34				
		A	165	126	23	15-31				
	rs11938228	CC	97	76	21	13-28	0.7			
		AC	86	68	28	16-41				
		AA	42	29	32	18-61				
		C	183	144	24	15-30				
TLR5	rs5744174	A	128	97	30	18-38	0.5			
		AA	86	68	21	14-44	0.9			
		AG	120	90	24	17-36				
		GG	41	35	28	12-54				
		A	206	158	24	18-34				
G	161	125	26	19-34						
TLR9	rs352139	TT	54	45	24	16-37	0.6			
		CT	131	103	24	16-36				
		CC	61	44	24	14-54				
		T	185	148	24	18-32				
		C	192	147	24	17-32				
PDE3A-SLC01C1	rs11045392 rs3794271	TT	39	34	20	15-46	0.6			
		CT	86	67	23	11-34				
		CC	112	82	27	19-44				
		T	125	101	20	14-31				
FCGR2A	rs1801274	C	198	149	24	17-34	0.5			
		AA	87	69	19	12-31	0.5			
		AG	104	77	28	18-44				
		GG	42	34	27	11-52				
		A	191	146	24	18-34				
G	146	111	28	19-37						
FCGR3A	rs396991	AA	84	65	30	19-40	0.8			
		AC	128	99	19	13-31				
		CC	34	28	27	23-56				
		A	212	164	24	18-32				
		C	162	127	23	16-30				

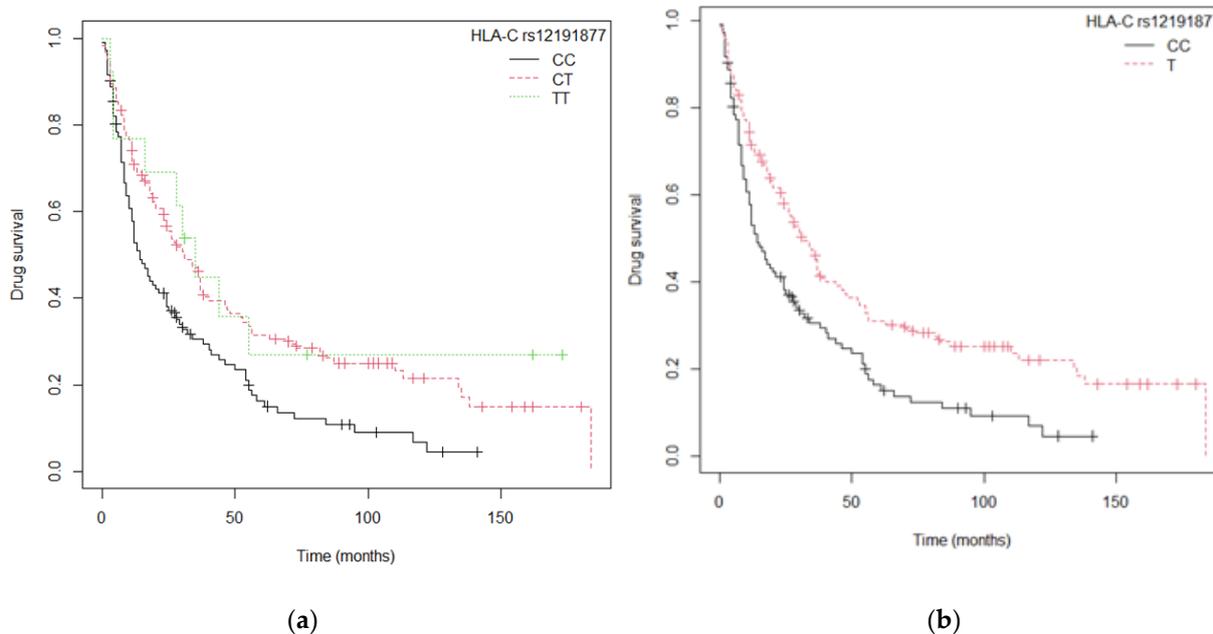
MST: media de tiempo de supervivencia (meses); HR: Hazard ratio; IC95%:intervalo de confianza al 95%; NA: no alcanzado; Anti-TNF: fármacos inhibidores del Factor de Necrosis Tumoral (adalimumab, etanercept, infliximab y certolizumab).

Los valores estadísticamente significativos ($p < 0.05$, $IC_{95\%} \neq 1$) han sido coloreados en gris y las tendencias a la significación ($p < 0.09$) resaltados en negrita.

Las curvas de Kaplan-Meier de supervivencia de anti-TNF para el polimorfismo *HLA-C* rs12191877 se muestran en la Figura 8 [Figura 8A (genotipos CC vs CT vs TT; $P_{\log\text{-rank}}=0.003$) y en la Figura 8B (Alelo T vs CC; $P_{\log\text{-rank}}=0.0007$)]. La mediana de supervivencia para los genotipos TT y CT fue 35 y 31 meses, respectivamente [$IC_{95\%}$ (16-no alcanzado [NA]) y (23-40)], mientras que la mediana de supervivencia del genotipo CC solamente fue de 14 meses (11-24) (Tabla 15).

RESULTADOS

Figura 8. Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia a fármacos anti-TNF en relación con el polimorfismo genético HLA-C rs12191877: (a) modelo genotípico de HLA-C rs12191877 (CC vs CT vs TT); (b) modelo HLA-C rs12191877 (alelo T vs CC).



Por otro lado, se ha observado una influencia de los distintos polimorfismos del gen *TNF* en el aumento de la supervivencia a anti-TNF (Tabla 15). Posteriormente, la regresión multivariante de Cox confirmó la asociación entre este último polimorfismo (*TNF*-1031) y la supervivencia anti-TNF, sin embargo, no se confirmó dicha asociación en los polimorfismos *TNF*-238 y *TNF*-308, que no se mantuvo la significación estadística.

Las curvas de Kaplan-Meier de supervivencia a anti-TNF para los polimorfismos del gen *TNF* se muestran en la Figura 9 (*TNF*-238 rs361525, Figura 9A: modelo genotípico; $P_{\log\text{-rank}}=0.009$ y Figura 9B: alelo A; $P_{\log\text{-rank}}=0.007$) y en la Figura 10 (*TNF*-308 rs1800629, modelo genotípico; $P_{\log\text{-rank}}=0.04$).

RESULTADOS

Figura 9. Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia a fármacos anti-TNF en relación con el polimorfismo genético TNF-238 rs361525: (a) modelo genotípico de TNF-238 rs361525 (AA vs AG vs GG); (b) modelo TNF-238 rs361525 (alelo A vs GG).

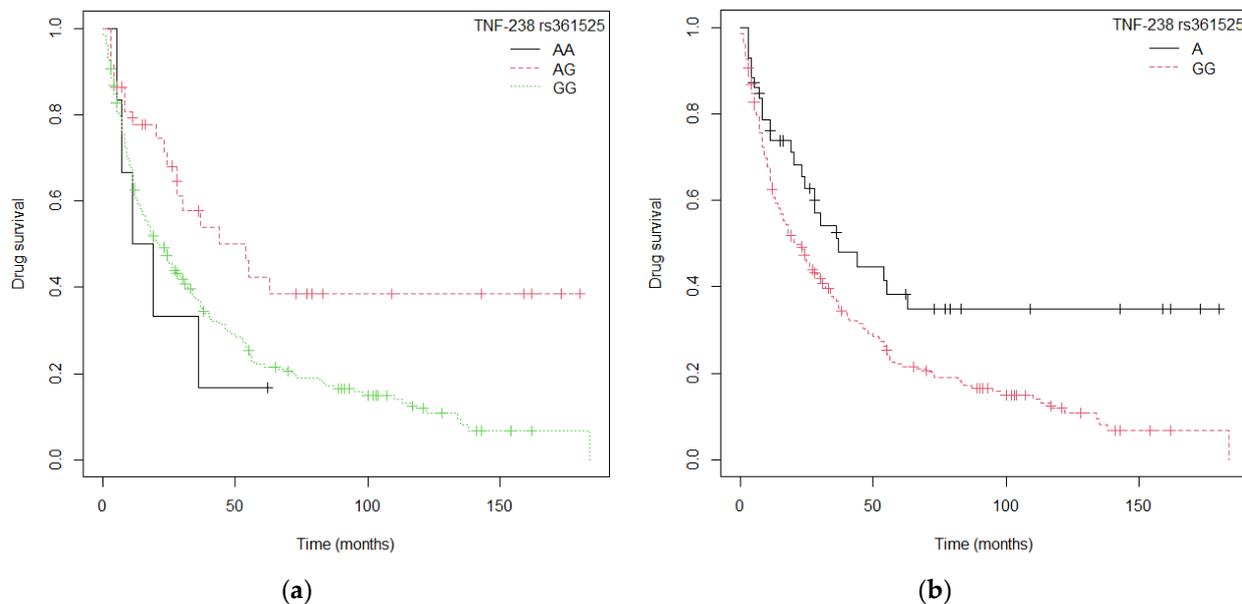
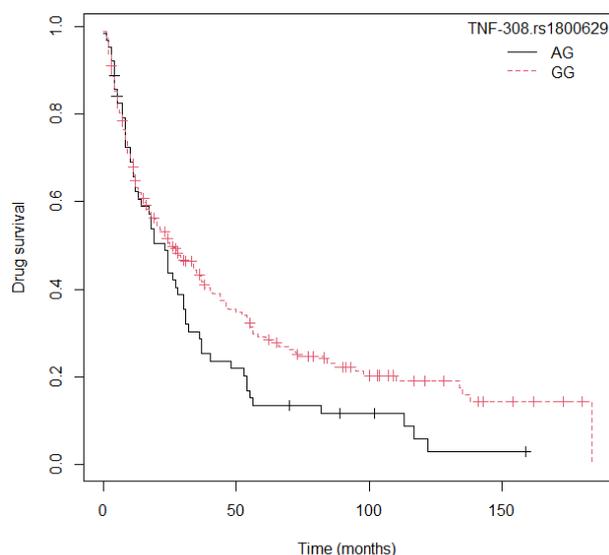


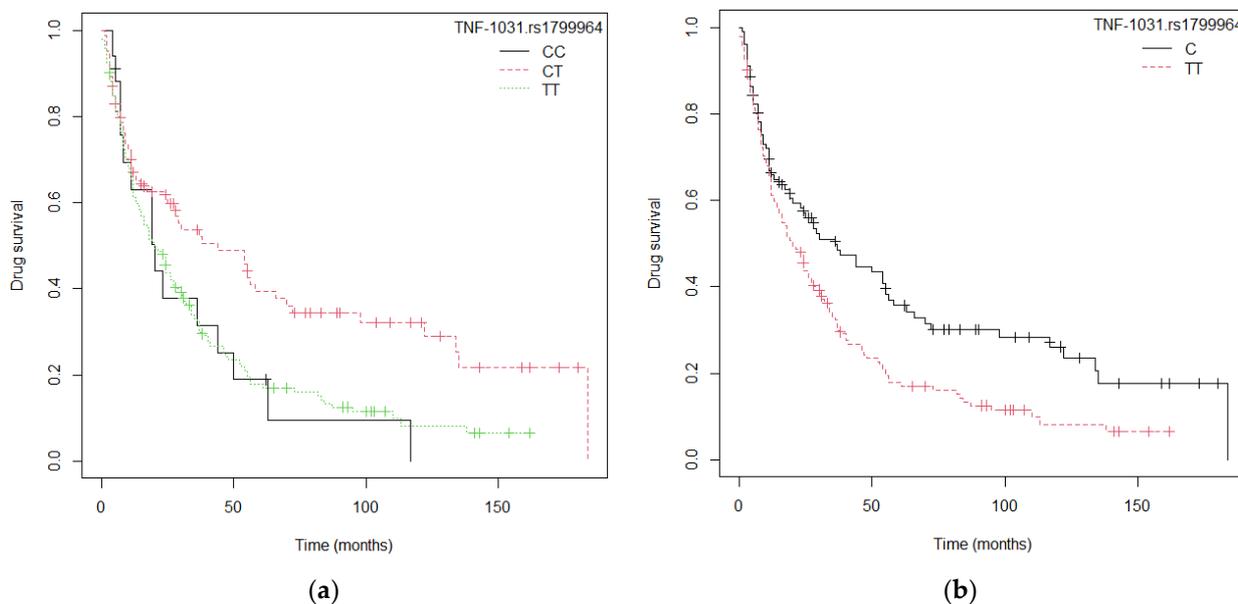
Figura 10. Curva de Kaplan-Meier de supervivencia a fármacos anti-TNF en relación con el polimorfismo genético TNF-308 rs1800629 para el modelo genotípico (AG vs GG).



RESULTADOS

La Figura 11 muestra las curvas de Kaplan Meier de supervivencia para el polimorfismo genético *TNF-1031* rs1799964 en los pacientes tratados con anti-TNF [Figura 11A: modelo genotípico ($P_{\log\text{-rank}}=0.003$) y Figura 11B: alelo C ($P_{\log\text{-rank}}=0.004$)]. La mediana de supervivencia del genotipo heterocigoto *TNF-1031* rs1799964-CT fue de 44 meses (25-70), superior a la mediana de supervivencia de los genotipos homocigotos TT y CC, respectivamente [TT: 20 meses (15-27) y CC: 20 (11-NA); Tabla 15].

Figura 11. Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia a fármacos anti-TNF en relación con el polimorfismo genético *TNF-1031* rs1799964: (a) Modelo genotípico *TNF-1031* rs1799964 (CC vs CT vs TT); (b) Modelo *TNF-1031* rs1799964 (C alelo vs TT).



Finalmente, la regresión multivariante de Cox, ajustada por edad del paciente y ser bio-naive, demostró que el alelo T del polimorfismo *HLA-C* rs12191877 (HR=0.560; IC_{95%}=0.40-0.78; p=0.0006) y el alelo C del polimorfismo *TNF-1031* rs1799964 (HR=0.707; IC_{95%}=0.50-0.99; p=0.048) se asocian a una mayor supervivencia a los fármacos anti-TNF (Tabla 16).

RESULTADOS

Tabla 16. Influencia de las características clínicas y los polimorfismos génicos en la supervivencia farmacológica de los 247 líneas de tratamiento con fármacos anti-TNF.

	SUPERVIVENCIA FARMACOLÓGICA ANTI-TNF		
	HR	IC 95%	p-valor
Edad inicial	0.981	0.96–0.99	0.004
Bio-naive	0.653	0.46–0.91	0.013
HLA-C rs12191877 (T vs CC)	0.560	0.40–0.78	0.0006
TNF-1031 rs1799964 (C vs TT)	0.707	0.50–0.99	0.048

HR: Hazard ratio; IC95%: intervalo de confianza

5.5.2 Inhibidor de IL-12/23

El análisis bivalente de supervivencia mostró una asociación entre los polimorfismos genéticos *PDE3A*, *SLCO1C1*, *CD84* y *TLR5*, así como en *IL1B* y *HLA-C*, con una mayor supervivencia a UTK que se muestra en la Tabla 17. Tras el análisis multivariante se confirmó la asociación entre los polimorfismos *PDE3A*, *SLCO1C1*, *CD84* y *TLR5* con una mayor supervivencia a UTK, sin embargo, no se mantuvo la significancia estadística en los polimorfismos *IL1B* y *HLA-C*.

Tabla 17. Análisis bivalente de supervivencia al fármaco inhibidor de las interleuquinas 12 y 23, ustekinumab y las variables genéticas incluidas en este estudio.

Gen	SNP	Genotipo	SUPERVIVENCIA FARMACOLÓGICA (meses) - ANTI-IL12/23- (N=132)						
			N	Eventos	MST (m)	IC95%	Log-Rank p-valor	Modelo de Cox Univariante	
								HR	IC95%
HLA-B/ MICA	rs13437088	AA	13	8	30	9-NA	0.5		
		AC	58	36	33	25-57			
		CC	60	42	36	21-67			
		A	71	44	33	23-57			
		C	118	78	36	25-44			
HLA-C	rs12191877	CC	70	51	25	20-42	0.2		
		CT	57	34	39	32-85			
		TT	5	2	NA	25-NA			
		C	127	85	36	25-42			
		T	62	36	39	32-112			
TNF	(TNF-238) rs361525	GG	105	69	37	23-48	0.4		
		AG	26	18	33	21-NA			
		AA	1	0	NA	NA-NA			
		G	131	87	36	25-42			
		A	27	18	34.5	21-NA			

RESULTADOS

Tabla 17, continuación.

Gen	SNP	Genotipo	SUPERVIVENCIA FARMACOLÓGICA (meses) - ANTI-IL12/23- (N=132)					Modelo de Cox Univariante		
			N	Eventos	MST (m)	IC95%	Log-Rank p-valor	HR	IC95%	p-valor
TNF	(TNF-857) rs1799724	CC	101	68	34	21-48	0.6			
		CT	31	19	36	25-NA				
		T	31	19	36	25-NA				
	(TNF-308) rs1800629	GG	91	60	36	25-46	0.7			
		AG	41	27	32	23-94				
		A	41	27	32	23-94				
	(TNF-1031) rs1799964	TT	76	52	34	20-48	0.6			
		CT	42	27	36	27-NA				
		CC	14	8	40	19-NA				
		T	118	79	34	25-44				
TNFRSF1B	rs1061622	C	56	35	36	27-71	0.4			
		TT	77	53	36	20-48				
		GT	45	28	37	23-67				
		GG	10	6	26	21-NA				
		T	122	81	36	25-44				
TNFAIP3	rs610604	G	55	34	37	23-67	0.4			
		GG	24	19	33	19-67				
		GT	62	39	36	23-57				
		TT	46	29	40	21-94				
		T	108	68	37	26-57				
IL1B	rs1143623	CC	75	48	40	24-75	0.2			
		CG	49	36	27	20-40				
		GG	8	3	67	16-NA				
		C	124	84	34	25-41				
		G	57	39	34	20-66				
	rs1143627	GG	13	4	67	67-NA	0.03	0.293	0.10-0.81	0.019
		AG	62	45	27	18-40	0.03	1		
		AA	57	38	40	23-78				
		G	75	49	34	23-48				
		A	119	83	33	24-41				
0.03	0.352	0.12-0.96	0.0417							
IL6	rs1800795	CC	19	14	42	33-NA	0.6			
		CG	50	34	32	19-78				
		GG	63	39	37	23-57				
		C	69	48	34	21-67				
		G	113	73	32	23-44				
IL12B	rs3213094	CC	71	45	34	23-71	0.8			
		CT	56	39	36	23-57				
		TT	4	2	32	9-NA				
		C	127	84	36	25-44				
		T	60	41	36	25-57				

RESULTADOS

Tabla 17, continuación.

Gen	SNP	Genotipo	SUPERVIVENCIA FARMACOLÓGICA (meses) - ANTI-IL12/23- (N=132)					Modelo de Cox Univariante			
			N	Eventos	MST (m)	IC95%	Log-Rank p-valor	HR	IC95%	p-valor	
<i>IL12B</i>	<i>rs2546890</i>	AA	22	13	41	23-NA	0.6				
		AG	75	49	37	24-48					
		GG	35	25	33	16-67					
		A	97	62	37	25-48	0.3				
		G	110	74	36	24-44	0.5				
<i>TIRAP</i>	<i>rs8177374</i>	CC	88	58	37	26-48	1				
		CT	33	22	26	21-NA					
		TT	11	7	40	20-NA					
		C	121	80	34	25-44	1				
		T	44	29	27	21-NA	0.8				
<i>PGLYR4-24</i>	<i>rs2916205</i>	CT	34	24	37	16-122	0.9				
		TT	98	63	34	25-48					
		C	34	24	37	16-122	0.9				
<i>CDKAL1</i>	<i>rs6908425</i>	TT	3	3	32	26-NA	0.9				
		CT	33	20	41	20-NA					
		CC	96	64	34	24-46					
		T	36	23	40	23-85	0.7				
		C	129	84	36	25-44	0.8				
<i>CD84</i>	<i>rs6427528</i>	AA	1	1	10	NA-NA	0.07	1	0.261	0.03-1.97	0.193
		AG	38	26	23	18-40					
		GG	93	60	40	27-66					
		A	39	27	23	18-40	0.09	0.676	0.42-1.06	0.093	
		G	131	86	36	26-44	0.08	0.202	0.03-1.49	0.118	
<i>IL17RA</i>	<i>rs4819554</i>	GG	5	2	57	57-NA	0.4				
		AG	36	23	21	15-NA					
		AA	91	62	36	26-44					
		G	41	25	27	18-NA	0.9				
		A	127	85	34	25-41	0.2				
<i>IL23R</i>	<i>rs11209026</i>	GG	118	76	39	26-48	0.2				
		AG	14	11	18.5	12-NA					
		A	14	11	18.5	12-NA	0.2				

RESULTADOS

Tabla 17, continuación.

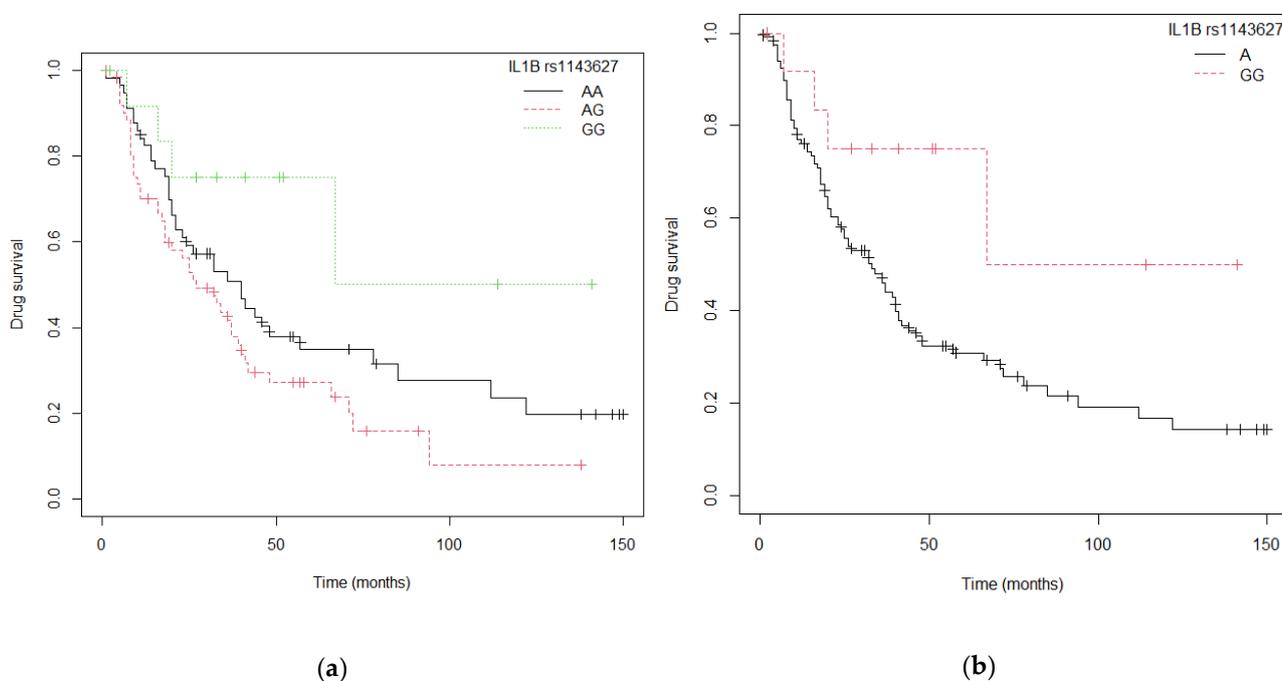
Gen	SNP	Genotipo	SUPERVIVENCIA FARMACOLÓGICA (meses) - ANTI-IL12/23- (N=132)						Modelo de Cox Univariante		
			N	Eventos	MST (m)	IC95%	Log-Rank p-valor	HR	IC95%	p-valor	
TLR2	rs4696480	TT	23	15	33	21-NA	0.8	0.665	0.43-1.03	0.066	
		AT	56	41	32	21-44					
		AA	49	29	39	18-NA					
		T	79	56	32	23-41	0.7				
	rs11938228	A	105	70	34	23-48	0.7				
		CC	63	39	36	19-67	0.5				
		AC	48	35	32	20-48					
		AA	18	12	40	23-NA	0.4				
		C	111	74	32	23-48	0.7				
		A	66	47	33	23-42	0.7				
TLR5	rs5744174	AA	45	34	25	18-40	0.1				
		AG	66	43	36	23-71					
		GG	21	10	41	37-NA	0.2				
		A	111	77	32	23-44	0.2				
		G	87	53	41	26-67	0.06				
TLR9	rs352139	TT	32	21	41	25-72	0.5				
		CT	70	48	26	19-40					
		CC	29	17	40	25-NA	0.4				
		T	102	69	32	23-41	0.6				
		C	99	65	32	23-42	0.6				
PDE3A SLCO1C1	rs11045392 rs3794271	TT	15	8	48	23-NA	0.04	0.442	0.21-0.94	0.036	
		CT	57	36	37	26-94		0.649	0.41-1.02	0.06	
		CC	59	43	25	18-40	1				
		T	72	44	40	32-78	0.02	0.600	0.39-0.92	0.0196	
		C	116	79	33	24-41	0.1				
FCGR2A	rs1801274	AA	54	39	33	21-48	0.6				
		AG	53	33	36	21-78					
		GG	24	15	37	18-NA	0.5				
		A	107	72	33	24-44	0.3				
		G	77	48	37	25-72	0.3				
FCGR3A	rs396991	AA	47	34	23	18-48	0.3				
		AC	63	40	39	27-67					
		CC	21	12	57	20-NA	0.5				
		A	110	74	34	24-41	0.1				
		C	84	52	40	32-67	0.1				

MST: media de tiempo de supervivencia (meses); HR: Hazard ratio; IC95%: intervalo de confianza al 95%; NA: no alcanzado; Anti-IL12/23 fármaco inhibidor de interleuquina 12 y 23, ustekinumab. Los valores estadísticamente significativos ($p < 0.05$, $IC95\% \neq 1$) han sido coloreados en gris y los valores con tendencia a la significación ($p < 0.09$) han sido resaltados en negrita.

RESULTADOS

Las curvas de Kaplan-Meier de supervivencia de UTK para el polimorfismo de *IL1B*, se encuentran en la Figura 12 [*IL1B* rs1143627; Figura 12A: genotipos ($P_{\log\text{-rank}}=0.03$) y Figura 12B: alelo A vs GG ($P_{\log\text{-rank}}=0.03$); tabla 17] y la mediana de supervivencia correspondiente a los pacientes portadores del genotipo GG fue de 67 meses (67-NA), mientras que los genotipos AG y AA fue 27 meses (18-40) y 40 (23-78), respectivamente.

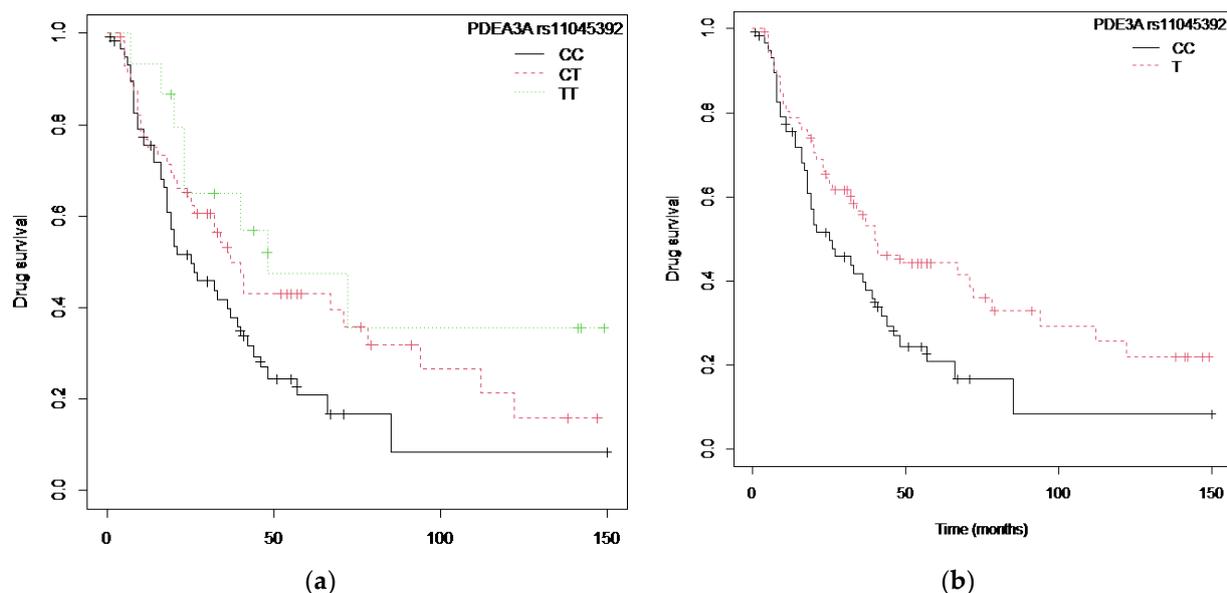
Figura 12. Curva de Kaplan-Meier del polimorfismo *IL1B* rs1143627 en los pacientes tratados con UTK (a) *IL1B* rs1143627 modelo genotípico (AA vs AG vs GG) (b) Modelo *IL1B* rs1143627 alelo (A vs GG).



Por otro lado, la Figura 13, muestra la curva de Kaplan-Meier para los polimorfismos *PDE3A* rs11045392, que se encuentra en desequilibrio de ligamiento con *SLCO1C1* rs3794271 [Figura 13A: genotipo CC vs CT vs TT ($P_{\log\text{-rank}}=0.04$) y Figura 13B: alelo T vs CC ($P_{\log\text{-rank}}=0.02$)], siendo la mediana de supervivencia para el genotipo TT 48 meses (23-NA), mientras que fue 37 meses (26-94) para los pacientes heterocigotos y para los homocigotos CC 25 meses (18-40) (Tabla 16).

RESULTADOS

Figura 13. La curva de Kaplan-Meier para los polimorfismos PDE3A rs11045392 y SLCO1C1 rs3794271: (a) PDE3A rs11045392 y SLCO1C1 rs3794271 modelo genotípico(CC vs CT vs TT); (b) modelo de PDE3A rs11045392 y SLCO1C1 rs3794271 (Alelos T vs CC).



Por otro lado, cabe mencionar la mediana de supervivencia de los polimorfismos genéticos que han mostrado una ligera asociación con la supervivencia a UTK. En el alelo *HLA-C* rs12191877-T fue 39 meses (32-112) en comparación con la supervivencia de los pacientes portadores del alelo C en este polimorfismo [36 meses (25-42)]. El genotipo *CD84* rs6427528-GG presentó una mediana de supervivencia de 40 meses (27-66), mientras que la del genotipo AG fueron 23 meses (18-40) y 10 meses (NA-NA) en el caso de pacientes portadores del genotipo AA. Por último, la mediana de supervivencia de UTK en el caso del alelo *TLR5* rs5744174-G fue 41 meses (26-67), frente a los 34 meses de los pacientes portadores del genotipo AA (Tabla 17).

Finalmente, el análisis multivariante de la regresión de Cox confirmó la asociación entre la supervivencia a UTK y los polimorfismos de los genes *TLR5* rs5744174-G (HR=0.589; IC_{95%}=0.37-0.92; p=0.02), *CD84* rs6427528-A (HR=0.557; IC_{95%}=0.35-0.88; p=0.013) y *PDE3A* rs11045392 *SLCO1C1* rs3794271-T (HR=0.508; IC_{95%}=0.32-0.79; p=0.002), ajustada por la variable artritis psoriásica (Tabla 18).

RESULTADOS

Tabla 18. Influencia de las características clínicas y los polimorfismos genéticos en la supervivencia farmacológica de 132 tratamientos con UTK en pacientes con psoriasis moderada-grave.

	SUPERVIVENCIA FARMACOLÓGICA ANTI-IL12/23		
	HR	IC 95%	<i>p</i> -valor
Artritis psoriásica	2.526	1.61–3.96	0.00005
<i>TLR5</i> rs5744174 [G vs AA]	0.589	0.37–0.92	0.02
<i>CD84</i> rs6427528 [GG vs A]	0.557	0.35–0.88	0.013
<i>PDE3A</i> rs11045392; <i>SLCO1C1</i> rs3794271 [T vs CC]	0.508	0.32–0.79	0.002
HR: Hazard Ratio; IC95%: intervalo de confianza 95%			

DISCUSIÓN



6 DISCUSION

Las TB indicadas en el tratamiento de la psoriasis moderada-grave son altamente eficaces y seguras, no obstante, determinados pacientes experimentan una falta de respuesta a corto plazo y/o una pérdida progresiva de la respuesta a largo plazo [73]. Esta variabilidad en la respuesta puede ser debida a factores genéticos porque alteraciones en los genes implicados en el entorno patológico de la enfermedad, metabolismo o en el mecanismo de acción, pueden influenciar la efectividad de las TB. Concretamente, polimorfismos en los genes que codifican determinados antígenos leucocitarios humanos, citoquinas, receptores y transportadores relacionados con el sistema inmunitario han demostrado un papel crucial en la variabilidad interindividual a la respuesta a fármacos anti-TNF y UTK [22, 36, 76, 84]. En este estudio, 379 líneas terapéuticas (anti-TNF=247 y UTK=132) de 198 pacientes diagnosticados con psoriasis moderada-grave han sido evaluadas para determinar la influencia de polimorfismos en genes funcionales sobre la supervivencia farmacológica a dichos fármacos. Este tamaño muestral ha sido estimado basado en el tamaño muestral de estudios previos para conseguir una precisión de 1 unidad en la estimación del logaritmo de un Odds ratio mediante un intervalo de confianza asintótico normal al 95% bilateral. Se han realizado más de 30 estudios farmacogenéticos en pacientes con psoriasis tratados con fármacos anti-TNF (media de pacientes estudiados n=149), principalmente se han estudiado los 4 fármacos anti-TNF en conjunto (ADA, ETN, INF y CTL), solamente existen 7 estudios que evalúan el efecto de distintos polimorfismos sobre la respuesta de ETN o ADA, de manera individual. Por otro lado, UTK, es decir, el fármaco inhibidor de IL12/23 ha sido estudiado en 10 ocasiones (media de pacientes estudiados n=146). Por tanto, el tamaño muestral de líneas de tratamiento estudiadas se encuentra entorno a la media de los estudios farmacogenéticos previos con psoriasis y terapias biológicas, y además, supera el tamaño muestral estimado para alcanzar una potencia estadística adecuada.

En primer lugar, se evaluó la supervivencia de los fármacos estudiados y se observó que, UTK presentó mayor supervivencia que los fármacos anti-TNF (3 vs 2 años; $p_{\text{Log rank}}=0.07$; Figura 6; Tabla 7), siendo la principal causa de discontinuación la pérdida de eficacia a UTK (OR=1.895; IC_{95%}=1.05-3.52; $p=0.024$; Tabla 8). Del mismo modo, las revisiones sistemáticas y metaanálisis realizados hasta la fecha han observado mayor supervivencia de UTK frente a los anti-TNF en pacientes diagnosticados con psoriasis moderada-grave [61, 183]. Mourad y colaboradores en 2020 compararon la supervivencia de las TB en la vida real durante el primer, segundo y quinto año de tratamiento mediante un metaanálisis (29 estudios), encontrando que el fármaco

DISCUSIÓN

inhibidor de IL-12/23, UTK alcanza mayor supervivencia que los fármacos anti-TNF (ADA, ETN, INF). Concretamente, UTK demostró mayor supervivencia a los 2 y 5 años comparado con todas las TB estudiadas (anti-TNF, UTK, IXE, SCK y GSL). Respecto a la supervivencia de los anti-TNF, ADA fue superior a ETN e INF a los 5 años [ADA vs ETA: HR= 1.31 (1.12-1.54); ADA vs INF: HR=1.72 (1.52-2.02)] [61]. En resumen, nuestro estudio confirma estudios previos de supervivencia farmacológica de las TB indicadas en psoriasis moderada-grave, puesto que se alcanzó una supervivencia farmacológica mayor en UTK (promedio de 3 años) que los fármacos anti-TNF (promedio de 2 años).

Por otro lado, se ha evaluado el impacto de los polimorfismos en genes funcionales seleccionados para este estudio sobre la supervivencia de las TB utilizadas en psoriasis, encontrándose que, pacientes portadores del alelo T del polimorfismo *HLA-C* rs12191877 y alelo C del polimorfismo *TNF-1031* rs1799964, ajustado por edad y la variable bio-naive, están asociados a una mayor supervivencia farmacológica a los fármacos anti-TNF. Además, se ha observado que los pacientes que no han desarrollado artritis psoriásica y son portadores del alelo G del polimorfismo *TLR5* rs5744174, alelo A del polimorfismo *CD84* rs6427528 y el alelo T del polimorfismo *PDE3A* rs11045392, que se encuentra en desequilibrio de ligamiento con el polimorfismo *SLCO1C1* rs3794271, están asociados a una mayor supervivencia de UTK.

En primer lugar, se ha observado que la asociación encontrada en el presente estudio en los pacientes portadores del alelo T del polimorfismo *HLA-C* rs12191877 con una mayor supervivencia a fármacos anti-TNF, en comparación con los pacientes portadores del genotipo homocigotos wild-type (CC) (T vs CC; HR=0.56; IC_{95%}=0.40-0.78; p=0.0006), se encuentra en concordancia con el estudio realizado por Prieto-Pérez y colaboradores en 2016. Este estudio describe una población con 144 pacientes diagnosticados con psoriasis moderada-grave tratados por primera vez con fármacos anti-TNF, es decir son pacientes naive a ADA, ETN e INF, procedentes de España y además, realizaron una regresión logística de la respuesta clínica (PASI75 y PASI90 a los 3, 6 y 12 meses de tratamiento) con un panel de 173 polimorfismos genéticos implicados en la fisiopatogenia de la psoriasis o el mecanismo de acción de estos fármacos. Prieto-perez y colaboradores demostraron que, los pacientes portadores del alelo T o el genotipo CT+TT para el polimorfismo *HLA-C* rs12191877 estaban asociados con la respuesta a corto plazo a los fármacos anti-TNF (PASI75 a los 3 meses) en el análisis multivariante (*HLA-C* rs12191877-T: OR=0.30, IC_{95%}=0.11-0.88, p=0.027), sin embargo, esta asociación estadísticamente significativa no se mantuvo con el tratamiento a largo plazo [81]. El gen *HLA-C* y sus variaciones han sido ampliamente estudiadas, debido a que los antígenos leucocitarios

DISCUSIÓN

humanos (HLA) que forman parte del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC), específicamente los de la clase I, formados por HLA-A, HLA-B y HLA-C, colaboran identificando péptidos del interior celular que pueden desencadenar la respuesta inmunológica típica de psoriasis [77, 78]. En concreto, la glicoproteína *HLA-C* potencia la producción de citoquinas y activa los monocitos, niveles altos de esta proteína se han relacionado con mayor riesgo a padecer enfermedades autoinmunes [100, 184, 185]. Por tanto, variaciones específicas como la del alelo wild-type (C) por el alelo T en el polimorfismo genético rs12191877 del gen *HLA-C*, pueden modificar esta proteína, y consecuentemente disminuir la producción de citoquinas y la regulación de la activación de los monocitos, y consecuentemente puede ayudar al tratamiento con fármacos anti-TNF a controlar la respuesta inmune hiperestimulada típica de psoriasis.

Además, este polimorfismo genético se encuentra en desequilibrio de ligamiento con la presencia del alelo *HLA-C*06:02* (también conocido como alelo "*HLA-Cw*06*") [186]. La presencia de este alelo ha demostrado conferir un alto riesgo de padecer psoriasis pero su asociación con la respuesta a fármacos anti-TNF ha sido ampliamente estudiada encontrando resultados controvertidos [22, 36, 82-84]. El equipo de Talamonti publicó un estudio en 2013 con 123 pacientes psoriásicos italianos tratados con ETN e INF y no encontró ninguna asociación significativa entre la presencia del alelo *HLA-Cw*06* y la respuesta (PASI75) a los 3 meses de tratamiento ($p>0.05$)[90]. Ese mismo año, Gallo y colaboradores demostraron que 109 pacientes psoriásicos procedentes de España tratados con fármacos anti-TNF mostraban una tendencia estadística a la falta de respuesta a dichos fármacos cuando portaban del alelo *HLA-Cw*06* ($p=0.049$) [85]. Asimismo, Ryan y colaboradores, en 2014 no encontraron asociación estadísticamente significativa en 138 pacientes psoriásicos ingleses tratados con ADA y ETN, portadores del alelo *HLA-Cw*06* con la respuesta a ADA y ETN (PASI75 a los 6 meses) ($p>0.05$) [83]. Caldarola en 2016, también confirmó este resultado en 96 pacientes italianos tratados con ETN, observando que la presencia del alelo *HLA-Cw*06* no se relacionaba con la respuesta a dicho fármaco (PASI75 a los 3 meses; $p>0.05$) [82]. Finalmente, los estudios más recientes de Dand y Talamonti, junto con sus colaboradores observaron que, los pacientes que presentaban el alelo *HLA-Cw*06* mostraban mayor riesgo a no responder a la terapia con anti-TNF [$n=122$ pacientes psoriásicos italianos tratados con ADA, respuesta medida con PASI75 en el mes 3 de tratamiento ($OR=1.11$, $IC_{95\%}=0.52-2.36$, $p=0.78$); $n=1326$ pacientes psoriásicos ingleses tratados con ADA, respuesta medida con PASI90 a los 6 meses ($OR=2.95$, $p<0.0001$)] [91, 97]. La controversia de estos resultados puede ser debida a la diferencia en el tamaño muestral, al estudio estadístico de una combinación de fármacos (anti-TNF) o de manera individual (ADA o

DISCUSIÓN

ETN o INF), o incluso por la manera en la que se ha medido la respuesta clínica a dichos tratamientos (PASI75 o PASI90 a los 3 o 6 meses). En conclusión, el estudio previo con mayor potencia estadística (Dand et al, 2019; N=1.326 y que estudia solamente la respuesta a un fármaco, PASI90 a los 6 meses de tratamiento con ADA), confirma los resultados obtenidos en nuestro estudio respecto a la asociación de la ausencia del alelo *HLA-Cw*06* con mejor respuesta a fármacos anti-TNF.

En segundo lugar, el estudio llevado a cabo por nuestro equipo de investigación ha observado una asociación entre el alelo C del polimorfismo de la región promotora del gen Factor de Necrosis Tumoral (*TNF-1031 rs1799964*) y la supervivencia a fármacos anti-TNF [Alelo C vs TT: (HR=0.707; IC_{95%}=0.50-0.99; p=0.048)] [36]. La importancia de este polimorfismo genético radica en la citoquina proinflamatoria que codifica (TNF), asociada directamente con la patogenia de las lesiones psoriásicas, así como con la diana de cuatro fármacos biológicos (ADA, ETN, INF y CTL). El TNF potencia la producción de las células-T, desencadenantes de la proliferación local de queratinocitos epidérmicos, consecuentemente, alteraciones genéticas de esta citoquina pueden influir directamente en el funcionamiento de fármacos anti-TNF [101-103]. Sin embargo, el único estudio previo que evalúa el impacto de este polimorfismo genético sobre la respuesta a los fármacos anti-TNF en pacientes psoriásicos encontró resultados que difieren de los obtenidos en este estudio. El trabajo publicado por Gallo y colaboradores en 2013, asoció el genotipo TT del polimorfismo *TNF-1031 rs1799964* con una respuesta mayor a fármacos anti-TNF a corto y medio plazo en 109 pacientes psoriásicos españoles [PASI75 en el mes 3 (genotipos TT vs CC+CT: 90.8% vs 75.7%, (p=0.047); en el mes 6 (TT: 85.5% vs alelo C: 65.7%, (p=0.038)], específicamente INF alcanzó la mayor respuesta a los 3 meses (PASI75: 84.2% vs 42.9%, p=0.024; PASI90: 73.7% vs 28.6, p=0.015) y a los 6 meses (PASI75: 94.1% vs 53.8%; p=0.025; PASI90: 76.5% vs 30.8%, p=0.025; Δ PASI: 94.1% vs 64.7%, p=0.019)] [85]. Esta diferencia en los resultados puede ser debida a la discordancia en el diseño del estudio, concretamente en el tamaño muestral (estudio del equipo de Gallo, N=109 vs estudio de nuestro equipo N=247), el modo en el que se ha medido la respuesta clínica a dichos tratamientos (PASI75 o PASI90 a los 3 o 6 meses de tratamiento vs estudio de supervivencia farmacológica con la fecha de inicio y fecha de fin de tratamiento) y la diferencia que supone en el análisis estadístico de cada estudio (análisis bivariante mediante test de Fisher o Chi-cuadrado vs regresión de Cox univariante y multivariante y curvas de Kaplan-Meier de supervivencia). En conclusión, el alelo C del polimorfismo genético *TNF-1031 rs1799964* se asocia a la supervivencia a fármacos anti-TNF a largo plazo, mientras que el alelo wild-type (T) ha sido relacionado previamente con la respuesta

DISCUSIÓN

a corto y medio plazo, consecuentemente, puede ser que los pacientes con alelo T para este polimorfismo presenten una falta de respuesta a largo plazo o de supervivencia, sin embargo, se necesitan más estudios con cohortes mayores de pacientes que evalúen la respuesta a largo plazo o la supervivencia farmacológica para confirmar esta asociación.

Por otro lado, respecto al tratamiento con UTK se encontró que, los pacientes portadores del alelo variante G del polimorfismo *TLR5* rs5744174, presentaron mayor supervivencia a UTK que los pacientes portadores del genotipo wild-type AA (alelo G vs AA: HR=0.589, IC_{95%}=0.37-0.92, p=0.02). Estos resultados están en consonancia con el trabajo realizado por Loft et al e 2018, con 230 pacientes caucásicos (Dinamarca) con psoriasis tratados con UTK. Se observó que los pacientes portadores del alelo *TLR5* rs5744174-G presentaron mejor respuesta (Δ PASI a los 3 meses) al tratamiento con UTK (OR=5.26, IC_{95%}=1.93-14.38, p=0.0012, q=0.19) [111]. El gen *TLR5*, perteneciente a la familia de Receptores Tipo Toll (TLR), codifica una proteína transmembrana en la que el dominio intracelular, tipo TIR, se une a IL-1 generando una cascada inflamatoria cuando el dominio exterior reconoce flagelina bacteriana [155, 156]. Por tanto, cuando se encuentra el alelo variante en el polimorfismo *TLR5* rs5744174 disminuyen de los niveles de IL-1 y aumentan los niveles de CCL20 e IFN- γ , disminuyendo la respuesta inflamatoria [187-189].

El efecto del polimorfismo genético del receptor *CD84* rs6427528 sobre la respuesta a las TB de patologías autoinmunes ha sido estudiado. En particular, el equipo de Tutuncu en 2005 publicó un metaanálisis de estudios de asociación del genoma completo (GWAS) con pacientes caucásicos diagnosticados con artritis reumatoide tratados con anti-TNF (13 estudios/ 2706 pacientes) y demostró que, el genotipo *CD84* rs6427528-AG tiene mayor efectividad al tratamiento con ETN (n=733) (p=0.004) [129]. En psoriasis, se ha publicado un estudio farmacogenético realizado por Van der Reek y colaboradores en 2017, con población caucásica (Países Bajos), donde el genotipo *CD84* rs6427528-AG fue asociado con una mejor respuesta (Δ PASI) a los 3 meses de tratamiento con ETN (n=25 pacientes psoriásicos con 161 líneas de tratamiento con ETN; beta=-2.028, IC_{95%}= -3.794-0.261, p=0.025) [88]. Sin embargo, el estudio de esta tesis no pudo confirmar esta asociación. Esta discordancia de resultados puede ser por el tamaño muestral de los estudios (estudio de Van der Reek, n=25 pacientes con 161 líneas de tratamiento vs nuestro estudio, N=198 pacientes con 247 líneas), el estudio estadístico de los fármacos (ETN vs combinación de los 4 fármacos anti-TNF, ADA, ETN, INF, CTL), por la modo de medir la respuesta clínica (Δ PASI a los 3 meses vs curvas de Kaplan-Meier) o incluso por el estudio estadístico. No obstante, el estudio realizado por nuestro equipo para esta tesis

DISCUSIÓN

encontró que el genotipo GG del polimorfismo *CD84* rs6427528 se asoció a la supervivencia de UTK (GG vs A; HR=0.557; IC_{95%}=0.35-0.88; p=0.013). Estos resultados son interesantes puesto que alteraciones en el gen *CD84*, perteneciente a la superfamilia del receptor de superficie celular CD2, incluso en la región no codificante (3'UTR), supone una mayor expresión del gen *CD84* en células mononucleares de sangre periférica, y consecuentemente una desregulación de la señalización de células T y B, así como en la adhesión y activación de las células inmunes [88, 128].

Por último, el polimorfismo *PDE3A* rs11045392, que se encuentra en desequilibrio de ligamiento con *SLCO1C1* rs3794271, ha mostrado tener una asociación estadísticamente significativa entre el alelo T o los genotipos TT y CT, en comparación con el genotipo CC, y la supervivencia farmacológica a UTK en pacientes incluidos en este estudio (alelo T vs CC; HR=0.508; IC_{95%}=0.32-0.79; p=0.002). Sin embargo, este resultado no puede confirmarse con la evidencia científica previa que es limitada. Solamente se ha realizado un estudio, llevado a cabo por Julià y colaboradores en 2015, en el que se analizó la influencia de los polimorfismos *SLCO1C1* rs3794271 y *PDE3A* rs11045392 en la respuesta a fármacos anti-TNF en 130 pacientes caucásicos (España) diagnosticados con psoriasis, encontrando que, aquellos pacientes que portaban el alelo C, obtuvieron mejor respuesta a fármacos anti-TNF (Δ PASI a los 3 meses) (p=0.00057) [124]. Esto puede ser debido a que ambos genes están relacionados con la fisiopatogenia de la psoriasis y por tanto a la respuesta a distintas TB. En concreto, el gen *PDE3A* se expresa principalmente en el tejido cardíaco y codifica una enzima perteneciente a la familia de fosfodiesterasas de nucleótidos inhibidos por guanosa monofosfato cíclico (GMPc). La enzima *PDE3A* hidroliza tanto el adenosina monofosfato cíclico (AMPc) como el GMPc, desempeñando funciones cruciales en procesos celulares relacionados con la señalización de los nucleótidos cíclicos intracelulares. Por otro lado, el gen *SLCO1C1* codifica un transportador con 12 dominios transmembrana, de aniones orgánicos independiente del sodio con alta afinidad a la hormona tiroidea en el tejido cerebral.

Entre las principales limitaciones de nuestro estudio cabe destacar el bajo tamaño muestral en general, lo que puede ser responsable de la falta de asociación estadística encontrada entre los polimorfismos genéticos y la supervivencia farmacológica. A pesar de esto, el tamaño muestral fue estimado previamente para alcanzar la potencia estadística adecuada, y en efecto, se obtuvieron resultados relevantes y representativos que demuestran la influencia que tienen ciertos polimorfismos genéticos en el riesgo a cambiar la tratamiento con fármacos anti-TNF o UTK en pacientes con psoriasis moderada-grave. La realización del análisis estadístico de manera

DISCUSIÓN

agrupada en el caso de los cuatro fármacos anti-TNF (ADA, ETN, INF y CTL) puede parecer una limitación, sin embargo, esta agrupación supone un aumento en la potencia estadística y generalmente son estudiados en conjunto. Asimismo, cabe destacar que este estudio fue realizado con pacientes de dos hospitales solamente, todos ellos diagnosticados de psoriasis moderada-grave, siguiendo los mismos protocolos terapéuticos por el mismo equipo de dermatólogos. Esto permite una alta homogeneidad en la cohorte, así como en la recogida de las variables.

En resumen, los resultados sugieren que los polimorfismos genéticos *HLA-C* rs12191877 y *TNF-1031* rs1799964 están asociados a la supervivencia de fármacos anti-TNF, mientras que los polimorfismos *TLR5* rs5744174, *CD84* rs6427528 y *PDE3A* rs11045392, junto con *SLCO1C1* rs3794271, están relacionados con la supervivencia de UTK, en pacientes con psoriasis moderada-grave. Consecuentemente, estos polimorfismos podrían actuar como biomarcadores de supervivencia a las distintas TB en pacientes con psoriasis moderada-grave, y ser útiles para seleccionar directamente la TB adecuada, realizando de esta forma una medicina más individualizada, con menos gasto farmacéutico y mejores resultados en el paciente. Aunque serán necesarios más estudios en cohortes más grandes para confirmar el valor pronóstico de los biomarcadores. La información sobre la persistencia, seguridad y tolerabilidad del tratamiento a corto y largo plazo puede ayudar a pacientes y profesionales sanitarios en la toma de decisiones para iniciar el tratamiento con una TB [72]. Por tanto, la interpretación y comprensión de los estudios PGx, las recomendaciones de las autoridades sanitarias y las guías clínicas de PGx serán la base para la aplicación de la PGx en la práctica clínica dermatológica habitual y, de esta forma mejorar la calidad de vida del paciente estableciendo una medicina personalizada [190]. Las perspectivas de futuro de este tipo de estudios están condicionadas por la implementación de la PGx en la práctica clínica habitual, que actualmente es un desafío muy importante para sistema sanitario.

CONCLUSIONES



7 CONCLUSIONES

- I. La media de duración de las TB incluidas en el estudio fue de 24 meses (9-51.5), siendo UTK el fármaco que alcanzó mayor supervivencia y los pacientes tratados con fármacos anti-TNF los que presentan más riesgo de discontinuar con la terapia biológica. La pérdida de eficacia fue el principal motivo de discontinuación o “switching” de las TB, seguido del desarrollo de acontecimientos adversos.
- II. El alelo T del polimorfismo *HLA-C* rs12191877 y el alelo C del polimorfismo *TNF-1031* rs1799964 se asocian a una mayor supervivencia a los fármacos anti-TNF. Esto indica que las variantes de los alelos wild-type en los polimorfismos genéticos *HLA-C* rs12191877 (C>T) y *TNF-1031* rs1799964 (T>C), pueden modificar estas proteínas, y consecuentemente disminuir la producción de citoquinas, así como la regulación de la activación de los monocitos o células T, potenciando el efecto de los fármacos anti-TNF y por consiguiente, mejorando la supervivencia farmacológica.
- III. Se ha observado una asociación entre la supervivencia a UTK y los polimorfismos de los genes *TLR5* rs5744174-G, *CD84* rs6427528-A y *PDE3A* rs11045392, junto con *SLCO1C1* rs3794271-T. Por lo que, variaciones en los genes que codifican receptores implicados en la activación o señalización de la respuesta inmune típica de psoriasis, suponen una disminución de la cascada de citoquinas y por tanto, un refuerzo del efecto del fármaco inhibidor de IL-12/23, UTK, mejorando la supervivencia de este.
- IV. No se encontró ninguna asociación entre los polimorfismos genéticos *CDKAL1* (rs6908425), *FCGR2A* (rs1801274), *FCGR3A* (rs396991), *HLA-B/MICA*(rs13437088), *IL1B* (rs1143623), *IL6* (rs1800795), *IL12B* (rs3213094 y rs2546890), *IL17RA* (rs4819554), *IL23R* (rs11209026), *PGLYR4-24* (rs2916205), *TIRAP* (rs8177374), *TLR2* (rs4696480 y rs11938228), *TLR9* (rs352139), *TNF-857* (rs1799724), *TNFAIP3* (rs610604), *TNFRSF1B* (rs1061622) y la supervivencia a las TB incluidas en este estudio.

Conclusión general, estos resultados muestran posibles biomarcadores predictivos de supervivencia farmacológica a las distintas TB en pacientes con psoriasis moderada-grave, útiles para realizar una medicina personalizada, que permita realizar una toma de decisiones adecuada para cada paciente, ahorrando gastos sanitarios y mejorando la progresión de la enfermedad y la calidad de vida del paciente.

REFERENCIAS



8 REFERENCIAS

- [1] E. Castillo-Arenas, V. Garrido, S. Serrano-Ortega. Skin conditions in primary care: an analysis of referral demand. *Actas Dermosifiliogr*, 105 (2014) 271-275.
- [2] P. Di Meglio, F. Villanova, F.O. Nestle, Psoriasis, *Cold Spring Harb Perspect Med*, 4 (2014).
- [3] P. Alonso, Atlas de Dermatología del Pie, Editorial medica Panamericana 2007.
- [4] A. Buendía-Eisman, S. Arias-Santiago, A. Molina-Leyva, Y. Gilaberte, P. Fernández-Crehuet, H. Husein-ElAhmed, A. Viera-Ramírez, et al. Outpatient Dermatological Diagnoses in Spain: Results From the National DIADERM Random Sampling Project. *Actas Dermosifiliogr*, 109 (2018) 416-423.
- [5] A. Svensson, R.F. Ofenloch, M. Bruze, L. Naldi, S. Cazzaniga, P. Elsner, M. Goncalo, et al. Prevalence of skin disease in a population-based sample of adults from five European countries. *Br J Dermatol*, 178 (2018) 1111-1118.
- [6] S.R. Feldman, Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases. *J Am Acad Dermatol*, 82 (2020) 256-257.
- [7] J.N. Carneiro, A.P. Paula, G.A. Martins, Psoriatic arthritis in patients with psoriasis: evaluation of clinical and epidemiological features in 133 patients followed at the University Hospital of Brasília. *An Bras Dermatol*, 87 (2012) 539-544.
- [8] J.C. Henes, E. Ziupa, M. Eisfelder, A. Adamczyk, B. Knautd, F. Jacobs, J. Lux, et al. High prevalence of psoriatic arthritis in dermatological patients with psoriasis: a cross-sectional study. *Rheumatol Int*, 34 (2014) 227-234.
- [9] A. Molina-Leyva, L. Salvador-Rodriguez, A. Martinez-Lopez, J.C. Ruiz-Carrascosa, S. Arias-Santiago. Association Between Psoriasis and Sexual and Erectile Dysfunction in Epidemiologic Studies: A Systematic Review. *JAMA Dermatol*, 155 (2019) 98-106.
- [10] A. Rendon, K. Schäkel. Psoriasis Pathogenesis and Treatment. *Int J Mol Sci*, 20 (2019).
- [11] E. Pezzolo, L. Naldi, Epidemiology of major chronic inflammatory immune-related skin diseases in 2019. *Expert Rev Clin Immunol*, 16 (2020) 155-166.
- [12] C. Ferrándiz, J.M. Carrascosa, M. Toro, Prevalence of psoriasis in Spain in the age of biologics. *Actas Dermo-sifiliográficas*, 105 (2014) 504-509.
- [13] L.R.d.M. Puig, J; Dauden,E; Andreu, J; Cervera, R; Adán, A; Marsal, S; Escobar, C, et al. La prevalencia de diez enfermedades inflamatorias inmunomediadas (IMID) en España. *Rev Esp Salud Pública*, 93 (2019) 1-19.
- [14] M. Icen, C.S. Crowson, M.T. McEvoy, F.J. Dann, S.E. Gabriel, H. Maradit Kremers. Trends in incidence of adult-onset psoriasis over three decades: a population-based study. *J Am Acad Dermatol*, 60 (2009) 394-401.
- [15] N. Ayala-Fontánez, D.C. Soler, T.S. McCormick. Current knowledge on psoriasis and autoimmune diseases, *Psoriasis (Auckl)*, 6 (2016) 7-32.
- [16] L. Chen, T.F. Tsai. HLA-Cw6 and psoriasis. *Br J Dermatol*, 178 (2018) 854-862.

REFERENCIAS

- [17] V. Caputo, C. Strafella, A. Termine, A. Dattola, S. Mazzilli, C. Lanna, T. Cosio, et al. Overview of the molecular determinants contributing to the expression of Psoriasis and Psoriatic Arthritis phenotypes. *J Cell Mol Med*, 24 (2020) 13554-13563.
- [18] M. Boeri, D. Saure, C. Schuster, J. Hill, M. Guerreiro, K. Klein, B. Hauber. Impact of clinical and demographic characteristics on patient preferences for psoriasis treatment features: Results from a discrete-choice experiment in a multicountry study. *J Dermatolog Treat*, 33 (2022) 1598-1605.
- [19] A.B. Kimball, D. Gladman, J.M. Gelfand, K. Gordon, E.J. Horn, N.J. Korman, G. Korver, et al. National Psoriasis, National Psoriasis Foundation clinical consensus on psoriasis comorbidities and recommendations for screening. *J Am Acad Dermatol*, 58 (2008) 1031-1042.
- [20] J.L. Harden, J.G. Krueger, A.M. Bowcock. The immunogenetics of Psoriasis: A comprehensive review. *J Autoimmun*, 64 (2015) 66-73.
- [21] S. Morizane, K. Yamasaki, B. Mühleisen, P.F. Kotel, M. Murakami, Y. Aoyama, K. Iwatsuki, et al. Cathelicidin antimicrobial peptide LL-37 in psoriasis enables keratinocyte reactivity against TLR9 ligands. *J Invest Dermatol*, 132 (2012) 135-143.
- [22] M.C. Ovejero-Benito, E. Muñoz-Aceituno, A. Reolid, M. Saiz-Rodríguez, F. Abad-Santos, E. Daudén. Pharmacogenetics and Pharmacogenomics in Moderate-to-Severe Psoriasis. *Am J Clin Dermatol*, 19 (2018) 209-222.
- [23] W.H. Boehncke. Etiology and Pathogenesis of Psoriasis. *Rheum Dis Clin North Am*, 41 (2015) 665-675.
- [24] E.D. Roberson, A.M. Bowcock. Psoriasis genetics: breaking the barrier. *Trends Genet*, 26 (2010) 415-423.
- [25] W. Alwan, F.O. Nestle. Pathogenesis and treatment of psoriasis: exploiting pathophysiological pathways for precision medicine. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 33 (2015) S2-6.
- [26] E. Muñoz-Aceituno, L. Martos-Cabrera, M.C. Ovejero-Benito, A. Reolid, F. Abad-Santos, E. Daudén. Pharmacogenetics Update on Biologic Therapy in Psoriasis. *Medicina (Kaunas)*, 56 (2020).
- [27] D. Wcislo-Dziadecka, B. Grabarek, C. Kruszniewska-Rajs, B. Strzalka-Mrozik. The analysis of the therapeutic potential of ustekinumab in psoriasis vulgaris treatment. *Dermatol Ther*, 32 (2019) 12843.
- [28] A. Nast, P. Gisondi, A.D. Ormerod, P. Saiag, C. Smith, P.I. Spuls, P. Arenberger, et al. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris--Update 2015--Short version--EDF in cooperation with EADV and IPC. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 29 (2015) 2277-2294.
- [29] A. Atwan, V. Piguet, A.Y. Finlay, N.A. Francis, J.R. Ingram. Dermatology Life Quality Index (DLQI) as a psoriasis referral triage tool. *Br J Dermatol*, 177 (2017) 136-137.
- [30] E. Daudén, L. Puig, C. Ferrándiz, J.L. Sánchez-Carazo, J.M. Hernanz-Hermosa. S.P.G.o.t.S.A.o.D.a. 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*, 30 Suppl 2 (2016) 1-18.

REFERENCIAS

- [31] B.P. Kaufman, A.F. Alexis. Psoriasis in Skin of Color: Insights into the Epidemiology, Clinical Presentation, Genetics, Quality-of-Life Impact, and Treatment of Psoriasis in Non-White Racial/Ethnic Groups. *Am J Clin Dermatol*, 19 (2018) 405-423.
- [32] R. Prieto-Pérez, M. Llamas-Velasco, T. Cabaleiro, G. Solano-López, B. Márquez, M. Román, D. Ochoa, M. Talegón, et al. Pharmacogenetics of ustekinumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *Pharmacogenomics*, 18 (2017) 157-164.
- [33] E. Kechichian, K. Ezzedine. Vitamin D and the Skin: An Update for Dermatologists. *Am J Clin Dermatol*, 19 (2018) 223-235.
- [34] P. Saz-Peiró. Psoriasis y estilos de vida saludables. *Medicina Naturista*, 11 (2017) 114-121.
- [35] A. Chiricozzi, R. Pitocco, R. Saraceno, S.P. Nistico, A. Giunta, S. Chimenti. New topical treatments for psoriasis. *Expert Opin Pharmacother*, 15 (2014) 461-470.
- [36] T.M. Linares-Pineda, M. Cañadas-Garre, A. Sánchez-Pozo, M. Calleja-Hernández. Gene polymorphisms as predictors of response to biological therapies in psoriasis patients. *Pharmacol Res*, 113 (2016) 71-80.
- [37] A.W. Armstrong, C. Read. Pathophysiology, Clinical Presentation, and Treatment of Psoriasis: A Review. *JAMA*, 323 (2020) 1945-1960.
- [38] R. Prieto-Pérez, T. Cabaleiro, E. Daudén, D. Ochoa, M. Román, F. Abad-Santos. Pharmacogenetics of topical and systemic treatment of psoriasis. *Pharmacogenomics*, 14 (2013) 1623-1634.
- [39] W.B. Kim, D. Jerome, J. Yeung. Diagnosis and management of psoriasis. *Can Fam Physician*, 63 (2017) 278-285.
- [40] A. Menter, J.M. Gelfand, C. Connor, A.W. Armstrong, K.M. Cordoro, D.M.R. Davis, B.E. Elewski, et al. Joint American Academy of Dermatology-National Psoriasis Foundation guidelines of care for the management of psoriasis with systemic nonbiologic therapies. *J Am Acad Dermatol*, 82 (2020) 1445-1486.
- [41] S.B. Kaushik, M.G. Lebwohl. Review of safety and efficacy of approved systemic psoriasis therapies. *Int J Dermatol*, 58 (2019) 649-658.
- [42] D.M.W. Balak, S. Gerdes, A. Parodi, L. Salgado-Boquete. Long-term Safety of Oral Systemic Therapies for Psoriasis: A Comprehensive Review of the Literature. *Dermatol Ther (Heidelb)*, 10 (2020) 589-613.
- [43] S. Geller, H. Xu, M. Lebwohl, B. Nardone, M.E. Lacouture, M. Kheterpal. Malignancy Risk and Recurrence with Psoriasis and its Treatments: A Concise Update. *Am J Clin Dermatol*, 19 (2018) 363-375.
- [44] J. West, S. Ogston, J. Foerster. Safety and Efficacy of Methotrexate in Psoriasis: A Meta-Analysis of Published Trials. *PLoS One*, 11 (2016) 0153740.
- [45] E. Sbidian, A. Chaimani, I. Garcia-Doval, G. Do, C. Hua, C. Mazaud, C. Droitcourt, et al. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*, 12 (2017) 011535.
- [46] P. Cipriani, P. Ruscitti, F. Carubbi, V. Liakouli, R. Giacomelli. Methotrexate: an old new drug in autoimmune disease. *Expert Rev Clin Immunol*, 10 (2014) 1519-1530.

REFERENCIAS

- [47] S.L. McClure, J. Valentine, K.B. Gordon. Comparative tolerability of systemic treatments for plaque-type psoriasis. *Drug Saf*, 25 (2002) 913-927.
- [48] A. Armstrong, K. Fahrback, C. Leonardi, M. Augustin, B. Neupane, P. Kazmierska, M. Betts, et al. Efficacy of Bimekizumab and Other Biologics in Moderate to Severe Plaque Psoriasis: A Systematic Literature Review and a Network Meta-Analysis. *Dermatol Ther (Heidelb)*, 12 (2022) 1777-1792.
- [49] M. Amin, D.J. No, A. Egeberg, J.J. Wu. Choosing First-Line Biologic Treatment for Moderate-to-Severe Psoriasis: What Does the Evidence Say?. *Am J Clin Dermatol*, 19 (2018) 1-13.
- [50] F. Bai, G.G. Li, Q. Liu, X. Niu, R. Li, H. Ma. 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 (2019) 2546161.
- [51] C. Jeon, S. Sekhon, D. Yan, L. Afifi, M. Nakamura, T. Bhutani. Monoclonal antibodies inhibiting IL-12, -23, and -17 for the treatment of psoriasis. *Hum Vaccin Immunother*, 13 (2017) 2247-2259.
- [52] L.M. Sawyer, K. Malottki, C. Sabry-Grant, N. Yasmeen, E. Wright, A. Sohr, E. Borg, R.B. Warren. Assessing the relative efficacy of interleukin-17 and interleukin-23 targeted treatments for moderate-to-severe plaque psoriasis: A systematic review and network meta-analysis of PASI response. *PLoS One*, 14 (2019) 0220868.
- [53] O.Y. Carrasquillo, G. Pabon-Cartagena, L.A. Falto-Aizpurua, M. Santiago-Vazquez, K.J. Cancel-Artau, G. Arias-Berrios, R.F. Martin-Garcia. Treatment of erythrodermic psoriasis with biologics: A systematic review. *J Am Acad Dermatol*, (2020).
- [54] A.W. Armstrong, L. Puig, A. Joshi, M. Skup, D. Williams, J. Li, K.A. Betts, M. Augustin. Comparison of Biologics and Oral Treatments for Plaque Psoriasis: A Meta-analysis. *JAMA Dermatol*, 156 (2020) 258-269.
- [55] L. Cui, R. Chen, S. Subedi, Q. Yu, Y. Gong, Z. Chen, Y. Shi. Efficacy and safety of biologics targeting IL-17 and IL-23 in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int Immunopharmacol*, 62 (2018) 46-58.
- [56] L.L. Ten Bergen, A. Petrovic, A. Krogh Aarebrot, S. Appel. The TNF/IL-23/IL-17 axis-Head-to-head trials comparing different biologics in psoriasis treatment. *Scand J Immunol*, 92 (2020) 12946.
- [57] E. Sbidian, A. Chaimani, I. Garcia-Doval, L. Doney, C. Dressler, C. Hua, C. Hughes, et al. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*, 5 (2022) 011535.
- [58] L.M. Sawyer, L. Cornic, L.A. Levin, C. Gibbons, A.H. Moller, G.B. Jemec. Long-term efficacy of novel therapies in moderate-to-severe plaque psoriasis: a systematic review and network meta-analysis of PASI response. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 33 (2019) 355-366.
- [59] T. Lunder, M.S. Zorko, N.K. Kolar, A.B. Suhodolcan, M. Marovt, N.K. Leskovec, P.B. Marko. Drug survival of biological therapy is showing class effect: updated results from Slovenian National Registry of psoriasis. *Int J Dermatol*, 58 (2019) 631-641.

REFERENCIAS

- [60] T. Torres, L. Puig, R. Vender, C. Lynde, S. Piaserico, J.M. Carrascosa, P. Gisondi, et al. Drug Survival of IL-12/23, IL-17 and IL-23 Inhibitors for Psoriasis Treatment: A Retrospective Multi-Country, Multicentric Cohort Study. *Am J Clin Dermatol*, 22 (2021) 567-579.
- [61] A.I. Mourad, R. Gniadecki. Biologic Drug Survival in Psoriasis: A Systematic Review & Comparative Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne)*, 7 (2020) 625755.
- [62] G. Shalom, A.D. Cohen, M. Ziv, C.B. Eran, I. Feldhamer, T. Freud, E. Berman, et al. Biologic drug survival in Israeli psoriasis patients. *J Am Acad Dermatol*, 76 (2017) 662-669.661.
- [63] J.A. Doshi, J. Takeshita, L. Pinto, P. Li, X. Yu, P. Rao, H.N. Viswanathan, J.M. Gelfand. Biologic therapy adherence, discontinuation, switching, and restarting among patients with psoriasis in the US Medicare population. *J Am Acad Dermatol*, 74 (2016) 1057-1065.1054.
- [64] O. World Health, Adherence to long-term therapies : evidence for action / [edited by Eduardo Sabaté], World Health Organization, Geneva, 2003.
- [65] E. Piragine, D. Petri, A. Martelli, A. Janowska, V. Dini, M. Romanelli, V. Calderone, E. Lucenteforte. Adherence and Persistence to Biological Drugs for Psoriasis: Systematic Review with Meta-Analysis. *J Clin Med*, 11 (2022).
- [66] D.Y. Hsu, R. Gniadecki. Patient Adherence to Biologic Agents in Psoriasis. *Dermatology*, 232 (2016) 326-333.
- [67] S.A. Chan, F. Hussain, L.G. Lawson, A.D. Ormerod. Factors affecting adherence to treatment of psoriasis: comparing biologic therapy to other modalities. *J Dermatolog Treat*, 24 (2013) 64-69.
- [68] A.J. Cross, R.A. Elliott, K. Petrie, L. Kuruvilla, J. George. Interventions for improving medication-taking ability and adherence in older adults prescribed multiple medications. *Cochrane Database Syst Rev*, 5 (2020) 012419.
- [69] E. Peleva, L.S. Exton, K. Kelley, C.E. Kleyn, K.J. Mason, C.H. Smith. Risk of cancer in patients with psoriasis on biological therapies: a systematic review. *Br J Dermatol*, 178 (2018) 103-113.
- [70] E. Dauden, G. Carretero, R. Rivera, C. Ferrandiz, M. Llamas-Velasco, P. de la Cueva, I. Belinchon, F, et al. Long term safety of nine systemic medications for psoriasis: a cohort study using the Biobadaderm Registry. *J Am Acad Dermatol*, (2020).
- [71] J.J. Wu, J.F. Merola, S.R. Feldman, A. Menter, M. Lebwohl. Treatment of Psoriasis with Secukinumab in Challenging Patient Scenarios: A Review of the Available Evidence. *Dermatol Ther (Heidelb)*, (2020).
- [72] Z.Z.N. Yiu, G. Becher, B. Kirby, P. Laws, N.J. Reynolds, C.H. Smith, R.B. Warren, C.E.M. Griffiths, B.S. Group. Drug Survival Associated With Effectiveness and Safety of Treatment With Guselkumab, Ixekizumab, Secukinumab, Ustekinumab, and Adalimumab in Patients With Psoriasis. *JAMA Dermatol*, 158 (2022) 1131-1141.
- [73] M.E. Farhangian, S.R. Feldman. Immunogenicity of biologic treatments for psoriasis: therapeutic consequences and the potential value of concomitant methotrexate. *Am J Clin Dermatol*, 16 (2015) 285-294.

REFERENCIAS

- [74] D. Mehta, R. Uber, T. Ingle, C. Li, Z. Liu, S. Thakkar, B. Ning, et al. Study of pharmacogenomic information in FDA-approved drug labeling to facilitate application of precision medicine. *Drug Discov Today*, 25 (2020) 813-820.
- [75] M. Augustin, D. McBride, I. Gilloteau, C. O'Neill, K. Neidhardt, C.N. Graham. Cost-effectiveness of secukinumab as first biologic treatment, compared with other biologics, for moderate to severe psoriasis in Germany. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 32 (2018) 2191-2199.
- [76] C. Membrive Jiménez, C. Pérez Ramírez, A. Sánchez Martín, S. Vieira Maroun, S.A. Arias Santiago, M.D.C. Ramírez Tortosa, A. Jiménez Morales. Influence of Genetic Polymorphisms on Response to Biologics in Moderate-to-Severe Psoriasis. *J Pers Med*, 11 (2021).
- [77] J.C. Prinz. Human Leukocyte Antigen-Class I Alleles and the Autoreactive T Cell Response in Psoriasis Pathogenesis. *Front Immunol*, 9 (2018) 954.
- [78] D. Meyer, V.R. C Aguiar, B.D. Bitarello, D.Y. C Brandt, K. Nunes. A genomic perspective on HLA evolution. *Immunogenetics*, 70 (2018) 5-27.
- [79] M.C. Ovejero-Benito, R. Prieto-Pérez, M. Llamas-Velasco, C. Belmonte, T. Cabaleiro, M. Román, D. Ochoa, et al. Polymorphisms associated with etanercept response in moderate-to-severe plaque psoriasis. *Pharmacogenomics*, 18 (2017) 631-638.
- [80] H.Y. Chiu, P.Y. Huang, S.H. Jee, C.Y. Hu, C.T. Chou, Y.T. Chang, C.Y. Hwang, T.F. Tsai. HLA polymorphism among Chinese patients with chronic plaque psoriasis: subgroup analysis. *Br J Dermatol*, 166 (2012) 288-297.
- [81] R. Prieto-Pérez, G. Solano-López, T. Cabaleiro, M. Román, D. Ochoa, M. Talegón, O. Baniandrés et al. New polymorphisms associated with response to anti-TNF drugs in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *Pharmacogenomics J*, 18 (2018) 70-75.
- [82] G. Caldarola, A. Sgambato, C. Fanali, G. Moretta, M. Farina, D. Lucchetti, K. Peris, C. De Simone. HLA-Cw6 allele, NFkB1 and NFkBIA polymorphisms play no role in predicting response to etanercept in psoriatic patients. *Pharmacogenet Genomics*, 26 (2016) 423-427.
- [83] C. Ryan, J. Kelleher, M.F. Fagan, S. Rogers, P. Collins, J.N. Barker, M. Allen, et al. Genetic markers of treatment response to tumour necrosis factor- α inhibitors in the treatment of psoriasis. *Clin Exp Dermatol*, 39 (2014) 519-524.
- [84] L.J. van Vugt, J.M.P.A. van den Reek, G. Hannink, M.J.H. Coenen, E.M.G.J. de Jong. Association of HLA-C*06:02 Status With Differential Response to Ustekinumab in Patients With Psoriasis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol*, 155 (2019) 708-715.
- [85] E. Gallo, T. Cabaleiro, M. Román, G. Solano-López, F. Abad-Santos, A. García-Díez, E. Daudén. 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*, 169 (2013) 819-829.
- [86] E. Coto, J. Santos-Juanes, P. Coto-Segura, M. Díaz, J. Soto, R. Queiro, V. Alvarez. Mutation analysis of the LCE3B/LCE3C genes in Psoriasis. *BMC Med Genet*, 11 (2010) 45.

REFERENCIAS

- [87] M. Talamonti, E. Botti, M. Galluzzo, M. Teoli, G. Spallone, M. Bavetta, S. Chimenti, A. Costanzo. 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*, 169 (2013) 458-463.
- [88] J.M.P.A. van den Reek, M.J.H. Coenen, M. van de L'Isle Arias, J. Zweegers, D. Rodijk-Olthuis, J. Schalkwijk, S.H. Vermeulen, I. Polymorphisms in CD84, IL12B and TNFAIP3 are associated with response to biologics in patients with psoriasis. *Br J Dermatol*, 176 (2017) 1288-1296.
- [89] A. Batalla, E. Coto, D. González-Fernández, L. González-Lara, J. Gómez, J. Santos-Juanes, R. Queiro, P. Coto-Segura. The Cw6 and late-cornified envelope genotype plays a significant role in anti-tumor necrosis factor response among psoriatic patients. *Pharmacogenet Genomics*, 25 (2015) 313-316.
- [90] G.M. Talamonti M, Botti E et al., Potential role of HLA-Cw6 in clinical response to anti-tumour necrosis factor alpha and T-cell targeting agents in psoriasis patients. *Clin Drug Investig*, 33 (2013).
- [91] M. Talamonti, M. Galluzzo, A. Zangrilli, M. Papoutsaki, C.G. Egan, M. Bavetta, S. Tambone, et al. HLA-C*06:02 Does Not Predispose to Clinical Response Following Long-Term Adalimumab Treatment in Psoriatic Patients: A Retrospective Cohort Study. *Mol Diagn Ther*, 21 (2017) 295-301.
- [92] M. Talamonti, M. Galluzzo, S. Chimenti, A. Costanzo. HLA-C*06 and response to ustekinumab in Caucasian patients with psoriasis: Outcome and long-term follow-up. *J Am Acad Dermatol*, 74 (2016) 374-375.
- [93] M. Talamonti, M. Galluzzo, J.M. van den Reek, E.M. de Jong, J.L.W. Lambert, P. Malagoli, L. Bianchi, A. Costanzo. 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*, 177 (2017) 489-496.
- [94] H.Y. Chiu, T.S. Wang, C.C. Chan, Y.P. Cheng, S.J. Lin, T.F. Tsai. 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*, 171 (2014) 1181-1188.
- [95] K. Li, C.C. Huang, B. Randazzo, S. Li, P. Szapary, M. Curran, K. Campbell, C. Brodmerkel. HLA-C*06:02 Allele and Response to IL-12/23 Inhibition: Results from the Ustekinumab Phase 3 Psoriasis Program. *J Invest Dermatol*, 136 (2016) 2364-2371.
- [96] M. Galluzzo, A.N. Boca, E. Botti, C. Potenza, G. Malara, P. Malagoli, S. Vesa, et al. IL12B (p40) Gene Polymorphisms Contribute to Ustekinumab Response Prediction in Psoriasis. *Dermatology*. 232 (2016) 230-236.
- [97] N. Dand, M. Duckworth, D. Baudry, A. Russell, C.J. Curtis, S.H. Lee, I. Evans, et al. HLA-C*06:02 genotype is a predictive biomarker of biologic treatment response in psoriasis. *J Allergy Clin Immunol*, 143 (2019) 2120-2130.
- [98] P. Coto-Segura, L. González-Lara, A. Batalla, N. Eiris, R. Queiro, E. Coto. NFKBIZ and CW6 in Adalimumab Response Among Psoriasis Patients: Genetic Association and Alternative Transcript Analysis. *Mol Diagn Ther*, 23 (2019) 627-633.

REFERENCIAS

- [99] M. Morelli, M. Galluzzo, S. Madonna, C. Scarponi, G.L. Scaglione, T. Galluccio, M. Andreani, et al. C. Albanesi, and other HLA-C alleles, as well as, *Expert Opin Biol Ther*, 21 (2021) 259-270.
- [100] C.Y. Wang, C.W. Wang, C.B. Chen, W.T. Chen, Y.C. Chang, R.C. Hui, W.H. Chung. Pharmacogenomics on the Treatment Response in Patients with Psoriasis: An Updated Review. *Int J Mol Sci*, 24 (2023).
- [101] C.E. Griffiths, J.N. Barker. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet*, 370 (2007) 263-271.
- [102] O. Boyman, H.P. Hefti, C. Conrad, B.J. Nickoloff, M. Suter, F.O. Nestle. Spontaneous development of psoriasis in a new animal model shows an essential role for resident T cells and tumor necrosis factor-alpha. *J Exp Med*, 199 (2004) 731-736.
- [103] L. Wang, H. Zhou. A Meta-Analysis of the Relationship between Tumor Necrosis Factor- α Polymorphisms and Psoriasis. *Dermatology*, (2019) 1-7.
- [104] G.G. Song, Y.H. Seo, J.H. Kim, S.J. Choi, J.D. Ji, Y.H. Lee. Association between TNF- α (-308 A/G, -238 A/G, -857 C/T) polymorphisms and responsiveness to TNF- α blockers in spondyloarthritis, psoriasis and Crohn's disease: a meta-analysis. *Pharmacogenomics*, 16 (2015) 1427-1437.
- [105] G. Murdaca, R. Gulli, F. Spanò, F. Lantieri, M. Burlando, A. Parodi, P. Mandich, F. Puppò. TNF- α gene polymorphisms: association with disease susceptibility and response to anti-TNF- α treatment in psoriatic arthritis. *J Invest Dermatol*, 134 (2014) 2503-2509.
- [106] Q. Tong, L. Zhao, X.D. Qian, L.L. Zhang, X. Xu, S.M. Dai, Q. Cai, D.B. Zhao. Association of TNF- α polymorphism with prediction of response to TNF blockers in spondyloarthritis and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Pharmacogenomics*, 14 (2013) 1691-1700.
- [107] C. De Simone, M. Farina, A. Maiorino, C. Fanali, F. Perino, A. Flamini, G. Caldarola, A. Sgambato. TNF-alpha gene polymorphisms can help to predict response to etanercept in psoriatic patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 29 (2015) 1786-1790.
- [108] Y. Vasilopoulos, M. Manolika, E. Zafiriou, T. Sarafidou, V. Bagiatas, S. Krüger-Krasagaki, A. Tosca, 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*, 16 (2012) 29-34.
- [109] M.J. Nicklin, J.L. Barton, M. Nguyen, M.G. FitzGerald, G.W. Duff, K. Kornman. A sequence-based map of the nine genes of the human interleukin-1 cluster. *Genomics*, 79 (2002) 718-725.
- [110] K. Tominaga, T. Yoshimoto, K. Torigoe, M. Kurimoto, K. Matsui, T. Hada, H. Okamura, K. Nakanishi. IL-12 synergizes with IL-18 or IL-1beta for IFN-gamma production from human T cells. *Int Immunol*, 12 (2000) 151-160.
- [111] N.D. Loft, L. Skov, L. Iversen, R. Gniadecki, T.N. Dam, I. Brandslund, H.J. Hoffmann, et al. Associations between functional polymorphisms and response to biological treatment in Danish patients with psoriasis. *Pharmacogenomics J*, 18 (2018) 494-500.

REFERENCIAS

- [112] C.P. Kang, K.W. Lee, D.H. Yoo, C. Kang, S.C. Bae. The influence of a polymorphism at position -857 of the tumour necrosis factor alpha gene on clinical response to etanercept therapy in rheumatoid arthritis. *Rheumatology*, 44 (2005) 547-552.
- [113] L. Di Renzo, A. Bianchi, R. Saraceno, V. Calabrese, C. Cornelius, L. Iacopino, S. Chimenti, A. De Lorenzo. -174G/C IL-6 gene promoter polymorphism predicts therapeutic response to TNF- α blockers. *Pharmacogenet Genomics*, 22 (2012) 134-142.
- [114] C. Vázquez-Vázquez, R. Posadas-Sánchez, J.M. Fragoso, J. Ramírez-Bello, M. Sánchez-Guerra, C. Osorio-Yañez, G. Vargas-Alarcón. Polymorphisms Are Associated with the Presence of Premature Coronary Artery Disease and with Cardiovascular Risk Factors: The Genetics of Atherosclerotic Disease Mexican Study. *DNA Cell Biol*, 39 (2020) 1347-1355.
- [115] P.A. Hartz, Personal Communication. Baltimore, Md., 12/15/2014.
- [116] I.E. Wertz, K.M. O'Rourke, H. Zhou, M. Eby, L. Aravind, S. Seshagiri, P. Wu, et al. De-ubiquitination and ubiquitin ligase domains of A20 downregulate NF-kappaB signalling. *Nature*, 430 (2004) 694-699.
- [117] N. Shembade, A. Ma, E.W. Harha. Inhibition of NF-kappaB signaling by A20 through disruption of ubiquitin enzyme complexes. *Science*, 327 (2010) 1135-1139.
- [118] M.C. Ovejero-Benito, E. Muñoz-Aceituno, A. Reolid, L.H. Fisas, M. Llamas-Velasco, R. Prieto-Pérez, F. Abad-Santos, E. Daudén. Polymorphisms associated with anti-TNF drugs response in patients with psoriasis and psoriatic arthritis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 33 (2019) 175-177.
- [119] C. Johansen, M. Mose, P. Ommen, T. Bertelsen, H. Vinter, S. Hailfinger, S. Lorscheid, et al. I κ B ζ is a key driver in the development of psoriasis. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 112 (2015) 5825-5833.
- [120] L. Fania, M. Morelli, C. Scarponi, L. Mercurio, F. Scopelliti, C. Cattani, G.L. Scaglione, et al. Paradoxical psoriasis induced by TNF- α blockade shows immunological features typical of the early phase of psoriasis development. *J Pathol Clin Res*, 6 (2020) 55-68.
- [121] P. Coto-Segura, E. Coto, L. González-Lara, B. Alonso, J. Gómez, E. Cuesta-Llavona, R. Queiro. Gene Variant in the NF-. *Biomed Res Int*, 2019 (2019) 1030256.
- [122] K.M. Tang, E.K. Jang, R.J. Haslam. Expression and mutagenesis of the catalytic domain of cGMP-inhibited phosphodiesterase (PDE3) cloned from human platelets. *Biochem J*, 323 (Pt 1) (1997) 217-224.
- [123] F. Pizzagalli, B. Hagenbuch, B. Stieger, U. Klenk, G. Folkers, P.J. Meier. Identification of a novel human organic anion transporting polypeptide as a high affinity thyroxine transporter. *Mol Endocrinol*, 16 (2002) 2283-2296.
- [124] A. Julià, C. Ferrándiz, E. Dauden, E. Fonseca, E. Fernández-López, J.L. Sanchez-Carazo, F. Vanaclocha, L. Puig, et al. Association of the PDE3A-SLCO1C1 locus with the response to anti-TNF agents in psoriasis. *Pharmacogenomics J*, 15 (2015) 322-325.
- [125] S. Pan, P. An, R. Zhang, X. He, G. Yin, W. Min. Etk/Bmx as a tumor necrosis factor receptor type 2-specific kinase: role in endothelial cell migration and angiogenesis. *Mol Cell Biol*, 22 (2002) 7512-7523.

REFERENCIAS

- [126] L. González-Lara, A. Batalla, E. Coto, J. Gómez, N. Eiris, J. Santos-Juanes, R. Queiro, P. Coto-Segura. The TNFRSF1B rs1061622 polymorphism (p.M196R) is associated with biological drug outcome in Psoriasis patients. *Arch Dermatol Res*, 307 (2015) 405-412.
- [127] W. Chen, H. Xu, X. Wang, J. Gu, H. Xiong, Y. Shi. 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*, 28 (2015) 146-153.
- [128] S.L. McArdel, C. Terhorst, A.H. Sharpe. Roles of CD48 in regulating immunity and tolerance. *Clin Immunol*, 164 (2016) 10-20.
- [129] J. Cui, E.A. Stahl, S. Saevarsdottir, C. Miceli, D. Diogo, G. Trynka, T. Raj, M.U. Mirkov, et al. Genome-wide association study and gene expression analysis identifies CD84 as a predictor of response to etanercept therapy in rheumatoid arthritis. *PLoS Genet*, 9 (2013) 1003394.
- [130] C. Ferrara, S. Grau, C. Jäger, P. Sondermann, P. Brünker, I. Waldhauer, M. Hennig, et al. Unique carbohydrate-carbohydrate interactions are required for high affinity binding between FcγRIII and antibodies lacking core fucose. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 108 (2011) 12669-12674.
- [131] J. Lu, L.L. Marnell, K.D. Marjon, C. Mold, T.W. Du Clos, P.D. Sun. Structural recognition and functional activation of FcγRIII by innate pentraxins. *Nature*, 456 (2008) 989-992.
- [132] M. de Haas. IgG-Fc receptors and the clinical relevance of their polymorphisms. *Wien Klin Wochenschr*, 113 (2001) 825-831.
- [133] H.R. Koene, M. Kleijer, J. Algra, D. Roos, A.E. von dem Borne, M. de Haas. FcγRIIIa-158V/F polymorphism influences the binding of IgG by natural killer cell FcγRIIIa, independently of the FcγRIIIa-48L/R/H phenotype. *Blood*, 90 (1997) 1109-1114.
- [134] A. Jiménez Morales, M. Maldonado-Montoro, J.E. Martínez de la Plata, C. Pérez Ramírez, A. Daddaoua, C. Alarcón Payer, M. Expósito Ruiz, C. García Collado. FCGR2A/FCGR3A Gene Polymorphisms and Clinical Variables as Predictors of Response to Tocilizumab and Rituximab in Patients With Rheumatoid Arthritis. *J Clin Pharmacol*, 59 (2019) 517-531.
- [135] Z. Tutuncu, A. Kavanaugh, N. Zvaifler, M. Corr, R. Deutsch, D. Boyle. FcγRIIIA polymorphisms influence treatment outcomes in patients with inflammatory arthritis treated with tumor necrosis factor alpha-blocking agents. *Arthritis Rheum*, 52 (2005) 2693-2696.
- [136] M. Julià, A. Guilabert, F. Lozano, B. Suarez-Casasús, N. Moreno, J.M. Carrascosa, C. Ferrándiz, et al. The role of Fcγ receptor polymorphisms in the response to anti-tumor necrosis factor therapy in psoriasis A pharmacogenetic study. *JAMA Dermatol*, 149 (2013) 1033-1039.
- [137] A. Batalla, E. Coto, P. Coto-Segura. Influence of Fcγ Receptor Polymorphisms on Response to Anti-Tumor Necrosis Factor Treatment in Psoriasis. *JAMA Dermatol*, 151 (2015) 1376-1378.

REFERENCIAS

- [138] E. Mendrinou, A. Patsatsi, E. Zafiriou, D. Papadopoulou, L. Aggelou, C. Sarri, Z. Mamuris, et al. FCGR3A-V158F polymorphism is a disease-specific pharmacogenetic marker for the treatment of psoriasis with Fc-containing TNF α inhibitors. *Pharmacogenomics J*, 17 (2017) 237-241.
- [139] R. Prieto-Pérez, G. Solano-López, T. Cabaleiro, M. Román, D. Ochoa, M. Talegón, O. Baniandrés, et al. The polymorphism rs763780 in the IL-17F gene is associated with response to biological drugs in patients with psoriasis. *Pharmacogenomics*, 16 (2015) 1723-1731.
- [140] C. Gu, L. Wu, X. Li. IL-17 family: cytokines, receptors and signaling. *Cytokine*, 64 (2013) 477-485.
- [141] J.E. Hawkes, B.Y. Yan, T.C. Chan, J.G. Krueger. Discovery of the IL-23/IL-17 Signaling Pathway and the Treatment of Psoriasis. *J Immunol*, 201 (2018) 1605-1613.
- [142] A. Nirula, J. Nilsen, P. Klekotka, G. Kricorian, N. Eröndu, J.E. Towne, C.B. Russell, et al. Effect of IL-17 receptor A blockade with brodalumab in inflammatory diseases. *Rheumatology*, 55 (2016) 43-55.
- [143] A.D. Puşcaş, A. Cătană, C. Puşcaş, I.I. Roman, C. Vornicescu, M. Şomlea, R.I. Orăsan. Psoriasis: Association of interleukin-17 gene polymorphisms with severity and response to treatment. *Exp Ther Med*, 18 (2019) 875-880.
- [144] M.G. Catanoso, L. Boiardi, P. Macchioni, P. Garagnani, M. Sazzini, S. De Fanti, E. Farnetti, et al. IL-23A, IL-23R, IL-17A and IL-17R polymorphisms in different psoriatic arthritis clinical manifestations in the northern Italian population. *Rheumatol Int*, 33 (2013) 1165-1176.
- [145] A. Batalla, E. Coto, J. Gómez, N. Eirís, D. González-Fernández, C. Gómez-De Castro, E. Daudén, et al. IL17RA gene variants and anti-TNF response among psoriasis patients. *Pharmacogenomics J*, 18 (2018) 76-80.
- [146] A. Batalla, E. Coto, L. González-Lara, D. González-Fernández, J. Gómez, T.F. Aranguren, R. Queiro, et al. Association between single nucleotide polymorphisms IL17RA rs4819554 and IL17E rs79877597 and Psoriasis in a Spanish cohort. *J Dermatol Sci*, 80 (2015) 111-115.
- [147] C. Parham, M. Chirica, J. Timans, E. Vaisberg, M. Travis, J. Cheung, S. Pflanz, R. et al. A receptor for the heterodimeric cytokine IL-23 is composed of IL-12Rbeta1 and a novel cytokine receptor subunit, IL-23R. *J Immunol*, 168 (2002) 5699-5708.
- [148] L.J. van Vugt, J.M.P.A. van den Reek, M.J.H. Coenen, E.M.G.J. de Jong. A systematic review of pharmacogenetic studies on the response to biologics in patients with psoriasis. *Br J Dermatol*, 178 (2018) 86-94.
- [149] T. Cabaleiro, R. Prieto-Pérez, R. Navarro, G. Solano, M. Román, D. Ochoa, F. Abad-Santos, E. Daudén. Paradoxical psoriasiform reactions to anti-TNF α drugs are associated with genetic polymorphisms in patients with psoriasis. *Pharmacogenomics J*, 16 (2016) 336-340.
- [150] C.L. Lancioni, Q. Li, J.J. Thomas, X. Ding, B. Thiel, M.G. Drage, N.D. Pecora, et al. Mycobacterium tuberculosis lipoproteins directly regulate human memory CD4(+) T cell activation via Toll-like receptors 1 and 2. *Infect Immun*, 79 (2011) 663-673.

REFERENCIAS

- [151] R. Dziarski, Q. Wang, K. Miyake, C.J. Kirschning, D. Gupta. MD-2 enables Toll-like receptor 2 (TLR2)-mediated responses to lipopolysaccharide and enhances TLR2-mediated responses to Gram-positive and Gram-negative bacteria and their cell wall components. *J Immunol*, 166 (2001) 1938-1944.
- [152] C.C. Khor, S.J. Chapman, F.O. Vannberg, A. Dunne, C. Murphy, E.Y. Ling, A.J. Frodsham, A et al. A Mal functional variant is associated with protection against invasive pneumococcal disease, bacteremia, malaria and tuberculosis. *Nat Genet*, 39 (2007) 523-528.
- [153] T. Horng, G.M. Barton, R. Medzhitov. TIRAP: an adapter molecule in the Toll signaling pathway. *Nat Immunol*, 2 (2001) 835-841.
- [154] K.A. Fitzgerald, E.M. Palsson-McDermott, A.G. Bowie, C.A. Jefferies, A.S. Mansell, G. Brady, E. Brintet al. Mal (MyD88-adapter-like) is required for Toll-like receptor-4 signal transduction. *Nature*, 413 (2001) 78-83.
- [155] M. Vijay-Kumar, J.D. Aitken, F.A. Carvalho, T.C. Cullender, S. Mwangi, S. Srinivasan, S.V. Sitaraman, et al. Metabolic syndrome and altered gut microbiota in mice lacking Toll-like receptor 5. *Science*, 328 (2010) 228-231.
- [156] Y.J. Choi, E. Im, H.K. Chung, C. Pothoulakis, S.H. Rhee. TRIF mediates Toll-like receptor 5-induced signaling in intestinal epithelial cells. *J Biol Chem*, 285 (2010) 37570-37578.
- [157] S.L. Doyle, C.A. Jefferies, C. Feighery, L.A. O'Neill. Signaling by Toll-like receptors 8 and 9 requires Bruton's tyrosine kinase. *J Biol Chem*, 282 (2007) 36953-36960.
- [158] X. Lu, M. Wang, J. Qi, H. Wang, X. Li, D. Gupta, R. Dziarski. Peptidoglycan recognition proteins are a new class of human bactericidal proteins. *J Biol Chem*, 281 (2006) 5895-5907.
- [159] Z. Hu, Z. Xiong, X. Xu, F. Li, L. Lu, W. Li, J. Su, et al. Loss-of-function mutations in filaggrin gene associate with psoriasis vulgaris in Chinese population. *Hum Genet*, 131 (2012) 1269-1274.
- [160] B. Zhou, F.Y. Wei, N. Kanai, A. Fujimura, T. Kaitsuka, K. Tomizawa. Identification of a splicing variant that regulates type 2 diabetes risk factor CDKAL1 level by a coding-independent mechanism in human. *Hum Mol Genet*, 23 (2014) 4639-4650.
- [161] V. Steinhorsdottir, G. Thorleifsson, I. Reynisdottir, R. Benediktsson, T. Jonsdottir, G.B. Walters, U. Styrkarsdottir, et al. A variant in CDKAL1 influences insulin response and risk of type 2 diabetes. *Nat Genet*, 39 (2007) 770-775.
- [162] P. Coto-Segura, A. Batalla, D. González-Fernández, J. Gómez, J. Santos-Juanes, R. Queiro, B. Alonso, et al. CDKAL1 gene variants affect the anti-TNF response among Psoriasis patients. *Int Immunopharmacol*, 29 (2015) 947-949.
- [163] J.M. Bruey, N. Bruey-Sedano, F. Luciano, D. Zhai, R. Balpai, C. Xu, C.L. Kress, et al. Bcl-2 and Bcl-XL regulate proinflammatory caspase-1 activation by interaction with NALP1. *Cell*, 129 (2007) 45-56.
- [164] M. Liu, J. Degner, R.W. Georgantas, A. Nader, N.M. Mostafa, H.D. Teixeira, D.A. Williams, R.S. Kirsner, et al. A Genetic Variant in the BCL2 Gene Associates with

REFERENCIAS

- Adalimumab Response in Hidradenitis Suppurativa Clinical Trials and Regulates Expression of BCL2. *J Invest Dermatol*, 140 (2020) 574-582.572.
- [165] E.M. Agency, EMA recommendations on DPD testing prior to treatment with fluorouracil, capecitabine, tegafur and flucytosine, in: J. EMA/367286/2020 (Ed.)2021.
- [166] C. Membrive Jiménez, C. Pérez Ramírez, A. Sánchez Martín, S. Vieira Maroun, S. Arias Santiago, M.C. Ramírez Tortosa, A. Jiménez Morales. Clinical Application of Pharmacogenetic Markers in the Treatment of Dermatologic Pathologies. *Pharmaceuticals*, 14 (2021).
- [167] PharmGKB, 2021.
- [168] J.R. Maxwell, C. Potter, K.L. Hyrich, A. Barton, J. Worthington, J.D. Isaacs, A.W. Morgan, et al. Association of the tumour necrosis factor-308 variant with differential response to anti-TNF agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Hum Mol Genet*, 17 (2008) 3532-3538.
- [169] S. Guis, N. Balandraud, J. Bouvenot, I. Auger, E. Toussirot, D. Wendling, J.P. Mattei, et al. Influence of -308 A/G polymorphism in the tumor necrosis factor alpha gene on etanercept treatment in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 57 (2007) 1426-1430.
- [170] M. Seitz, U. Wirthmüller, B. Möller, P.M. Villiger. The -308 tumour necrosis factor-alpha gene polymorphism predicts therapeutic response to TNFalpha-blockers in rheumatoid arthritis and spondyloarthritis patients. *Rheumatology*, 46 (2007) 93-96.
- [171] L. Padyukov, J. Lampa, M. Heimbürger, S. Ernestam, T. Cederholm, I. Lundkvist, P. Andersson, et al. Genetic markers for the efficacy of tumour necrosis factor blocking therapy in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, 62 (2003) 526-529.
- [172] Z. Zeng, Z. Duan, T. Zhang, S. Wang, G. Li, J. Gao, D. Ye, et al. Association between tumor necrosis factor- α (TNF- α) promoter -308 G/A and response to TNF- α blockers in rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Mod Rheumatol*, 23 (2013) 489-495.
- [173] D.D. O'Rielly, N.M. Roslin, J. Beyene, A. Pope, P. Rahman. TNF-alpha-308 G/A polymorphism and responsiveness to TNF-alpha blockade therapy in moderate to severe rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacogenomics J*, 9 (2009) 161-167.
- [174] Y.H. Lee, Y.H. Rho, S.J. Choi, J.D. Ji, G.G. Song. Association of TNF-alpha -308 G/A polymorphism with responsiveness to TNF-alpha-blockers in rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Rheumatol Int*, 27 (2006) 157-161.
- [175] M. Whirl-Carrillo, R. Huddart, L. Gong, K. Sangkuhl, C.F. Thorn, R. Whaley, T.E. Klein. An Evidence-Based Framework for Evaluating Pharmacogenomics Knowledge for Personalized Medicine. *Clin Pharmacol Ther*, 110 (2021) 563-572.
- [176] A. Nast, C. Smith, P.I. Spuls, G. Avila Valle, Z. Bata-Csörgö, H. Boonen, E. De Jong, et al. EuroGuiDerm Guideline on the systemic treatment of Psoriasis vulgaris - Part 1: treatment and monitoring recommendations. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 34 (2020) 2461-2498.
- [177] V.-M.M.I. Pagès-Puigdemont Neus. Métodos para medir la adherencia terapéutica., *Ars Pharm*, 59 (2018 Sep) 163-172.
- [178] R.C. Team, R: A Language and Environment for Statistical Computing 4.0.2 ; R Core Team: Vienna, Austria, 2020.

REFERENCIAS

- [179] S. Purcell, B. Neale, K. Todd-Brown, L. Thomas, M.A. Ferreira, D. Bender, J. Maller, et al. PLINK: a tool set for whole-genome association and population-based linkage analyses, *Am J Hum Genet*, 81 (2007) 559-575.
- [180] J.C. Barrett, B. Fry, J. Maller, M.J. Daly. Haploview: analysis and visualization of LD and haplotype maps. *Bioinformatics*, 21 (2005) 263-265.
- [181] X. Solé, E. Guinó, J. Valls, R. Iniesta, V. Moreno. SNPStats: a web tool for the analysis of association studies. *Bioinformatics*, 22 (2006) 1928-1929.
- [182] A. Auton, L.D. Brooks, R.M. Durbin, E.P. Garrison, H.M. Kang, J.O. Korbel, J.L. Marchini, et al. A global reference for human genetic variation. *Nature*, 526 (2015) 68-74.
- [183] D.J. No, M.S. Inkeles, M. Amin, J.J. Wu. Drug survival of biologic treatments in psoriasis: a systematic review. *J Dermatolog Treat*, 29 (2018) 460-466.
- [184] S. Martínez-Ramos, C. Rafael-Vidal, J.M. Pego-Reigosa, S. García. Monocytes and Macrophages in Spondyloarthritis: Functional Roles and Effects of Current Therapies. *Cells*, 11 (2022).
- [185] Y.W. Huang, T.F. Tsai. HLA-Cw1 and Psoriasis. *Am J Clin Dermatol*, 22 (2021) 339-347.
- [186] B.J. Feng, L.D. Sun, R. Soltani-Arabshahi, A.M. Bowcock, R.P. Nair, P. Stuart, J.T. Elder, et al. Multiple Loci within the major histocompatibility complex confer risk of psoriasis. *PLoS Genet*, 5 (2009) 1000606.
- [187] J. Sheridan, D.R. Mack, D.K. Amre, D.M. Israel, A. Cherkasov, H. Li, G. Grimard, T.S. Steiner. A non-synonymous coding variant (L616F) in the TLR5 gene is potentially associated with Crohn's disease and influences responses to bacterial flagellin. *PLoS One*, 8 (2013) 61326.
- [188] S.N. Klimosch, A. Försti, J. Eckert, J. Knezevic, M. Bevier, W. von Schönfels, N. Heits, et al. Functional TLR5 genetic variants affect human colorectal cancer survival. *Cancer Res*, 73 (2013) 7232-7242.
- [189] N. Dhiman, I.G. Ovsyannikova, R.A. Vierkant, J.E. Ryan, V.S. Pankratz, R.M. Jacobson, G.A. Poland. Associations between SNPs in toll-like receptors and related intracellular signaling molecules and immune responses to measles vaccine: preliminary results. *Vaccine*, 26 (2008) 1731-1736.
- [190] R. Böhm, E. Proksch, T. Schwarz, I. Cascorbi. Drug Hypersensitivity. *Dtsch Arztebl Int*, 115 (2018) 501-512.

ANEXOS



9 ANEXOS

9.1 Anexo I: Aprobación del estudio

JUNTA DE ANDALUCÍA

CONSEJERÍA DE SALUD Y FAMILIAS

DOCUMENTO ESTADO DE PROYECTO

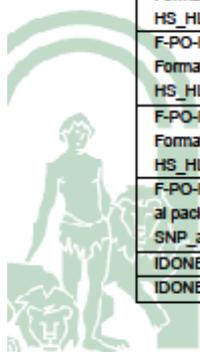
Título completo:	INFLUENCIA GENÉTICA EN LA RESPUESTA INDIVIDUAL A TERAPIAS BIOLÓGICAS EN PACIENTES CON PSORIASIS E HIDRADENITIS SUPURATIVA
Código del estudio:	FG-DERM-SNP
Promotor:	(No hay promotor/a asociado/a)
Comité:	CEIM/CEI Provincial de Granada
Protocolo:	Protocolo HS_PS_SNP Y HLA_DEFFF.pdf
Versión Protocolo:	0
Fecha Protocolo:	17/03/2021
HIP:	F-PO-F-12-54-Hoja de información al paciente_Psoriasis y HS_HLA Y SNP.pdf
Versión HIP:	00
Fecha HIP:	17/03/2021
Solicitante:	CRISTINA MEMBRIVE JIMENEZ
NIF solicitante:	77141752M
Fecha actual:	30/04/2021
Estado:	FIRMA DE CONTRATO

Centros del proyecto

Investigador/a principal	Centros participantes	Servicio
ALMUDENA (baja) SANCHEZ (baja) MARTIN (baja)	HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DE LAS NIEVES	Farmacia
Alberto Jiménez Morales	HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DE LAS NIEVES	Farmacia
SALVADOR ARIAS SANTIAGO	HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DE LAS NIEVES	Dermatología
M. Ángel López Nevot	HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DE LAS NIEVES	Inmunología
CRISTINA MEMBRIVE JIMENEZ	HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DE LAS NIEVES	Farmacia
CRISTINA PEREZ RAMIREZ	HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DE LAS NIEVES	Farmacia

Documentos del proyecto

Nombre	Version	Fecha
Protocolo HS_PS_SNP Y HLA_DEFFF.pdf	0	
F-PO-F-12-54-Hoja de información al paciente_Psoriasis y HS_HLA Y SNP.pdf	00	
F-PO-F-12-53-Formato_CI_farmacogenetica_Psoriasis y HS_HLA Y SNP.pdf	00	
F-PO-F-12-53-Formato_CI_farmacogenetica_Psoriasis y HS_HLA Y SNP_arreglado.docx	1	
F-PO-F-12-53-Formato_CI_farmacogenetica_Psoriasis y HS_HLA Y SNP_arreglado.docx		
F-PO-F-12-54-Hoja de información al paciente_Psoriasis y HS_HLA Y SNP_arreglado.docx		
IDONEIDAD FIRMADO.pdf		
IDONEIDAD DEL EQUIPO_FIRMADO.pdf		



ANEXOS

Protocolo HS_PS_SNP Y HLA_ARREGLADO.pdf		
Evaluacion_D702-N-21_v01.pdf	v01	

Estados del proyecto

Estado final	Fecha
PENDIENTE DE ENVÍO	17/03/2021
ENVIADO	18/03/2021
REVISADO	19/03/2021
PENDIENTE DE EVALUACIÓN	19/03/2021
PENDIENTE DE DICTAMEN	19/03/2021
PENDIENTE ACLARACIONES MAYORES	31/03/2021
REVISIÓN ACLARACIONES MAYORES	15/04/2021
PENDIENTE DE EVALUACIÓN	16/04/2021
PENDIENTE DE DICTAMEN	19/04/2021
FIRMA DE CONTRATO	29/04/2021



9.2 Anexo II: Hoja de información al paciente y consentimiento informado

 <p>Servicio Andaluz de Salud CONSEJERÍA DE IGUALDAD, SALUD Y POLÍTICAS SOCIALES</p>	<p>HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DE LAS NIEVES Unidad de Farmacogenética Servicio de Farmacia. HMI 4ª planta. Avda Fuerzas Armadas, nº 2. T: 958 020 108 farmacogenetica.hvn.sspa@juntadeandalucia.es</p>	
DOCUMENTO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE PARA ANÁLISIS FARMACOGENÉTICOS		
<p>Título del proyecto: INFLUENCIA GENÉTICA EN LA RESPUESTA INDIVIDUAL A TERAPIAS BIOLÓGICAS EN PACIENTES CON HIDRADENITIS SUPURATIVA Y PSORIASIS.</p> <p>PROMOTOR DEL PROYECTO: Unidad de Farmacogenética – Servicio de Farmacia INVESTIGADOR RESPONSABLE DEL PROYECTO: Cristina Membrive Jiménez</p>		
<p>Objetivos: Evaluar la influencia de polimorfismos genéticos y el tipaje de HLA en la respuesta al tratamiento con fármacos biológicos en pacientes con hidradenitis supurativa y psoriasis a los 3 y 6 meses.</p>		
<p>Procedimientos: Deseo participar en este estudio y conozco que:</p>		
<ul style="list-style-type: none"> - Tendré 1 cita con el investigador, coincidiendo con una de mis citas de seguimiento clínico. - Se me realizará una extracción ADN a partir de una muestra de saliva y el análisis del tipaje HLA a partir de una muestra de sangre, para analizar los marcadores farmacogenéticos y su relación con mi respuesta al tratamiento prescrito. Esta muestra sólo se utilizará para los fines exclusivos de esta investigación y no son parte del tratamiento estándar habitual para su enfermedad. - En caso de no autorizar la cesión de las muestras al Biobanco de Células, Tejidos y Tumores del Hospital Universitario Virgen de las Nieves (Respuesta Negativa al Punto 2 del Consentimiento Informado), esta muestra sólo se utilizará para los fines exclusivos de esta investigación. - En caso de autorizar que los remanentes de las muestras pasen a formar parte del Biobanco de Células, Tejidos y Tumores del Hospital Universitario Virgen de las Nieves (Respuesta Positiva al Punto 2 del Consentimiento Informado), la muestra sólo podrá ser utilizada en proyectos de investigación científicamente avalados, que cumplan las exigencias legales y los principios éticos que rigen la investigación en salud (Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica) y que sean autorizados por los órganos competentes, de conformidad con lo establecido en la normativa vigente. En este caso, se renuncia a cualquier derecho de naturaleza económica, patrimonial o potestativa sobre los resultados o potenciales beneficios que puedan derivarse de manera directa o indirecta de las investigaciones que se lleven a cabo con la muestra que cede para investigación. 		
<p>Beneficios: Pueden no obtenerse beneficios directos con la participación en este proyecto. En caso de autorizar la cesión de remanentes de muestras al Biobanco, es posible que la información obtenida de las investigaciones en las que se utilicen sus muestras no le genere un beneficio directo, pero habrá contribuido al avance de la medicina y del conocimiento de diversas enfermedades, lo que repercutirá en un beneficio para la sociedad.</p>		
<p>Riesgos: Para el estudio Farmacogenético, es necesario una muestra de saliva, por lo que no existe riesgo ninguno. Para el estudio Inmunológico, es necesario una muestra de sangre, existen riesgos menores no relevantes, como por ejemplo hematomas.</p>		
<p>Lugar de realización del análisis y destino de la muestra al término de la investigación: Los análisis farmacogenéticos de este estudio se llevarán a cabo en la Unidad de Farmacogenética del Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Al término de la investigación, se cederán al Biobanco de Células, Tejidos y Tumores del Hospital Universitario Virgen de las Nieves las muestras de aquellos pacientes que así lo hayan autorizado con una Respuesta Positiva al Punto 2 del Consentimiento Informado y cumplimenten el consentimiento específico del Biobanco. Las muestras de aquellos pacientes que sólo acepten participar en este estudio, pero no autoricen la donación de su muestra al Biobanco (Respuesta Negativa al Punto 2 del Consentimiento Informado) se considerarán destinadas exclusivamente a fines de investigación, y por tanto se conservarán únicamente en tanto sean necesarias para los fines que justificaron su recogida. Por tanto, serán destruidas a la finalización del mismo. Los datos genéticos de carácter personal de estos pacientes se conservarán durante un período mínimo de cinco años desde la fecha en que fueron obtenidos, transcurrido el cual el interesado podrá solicitar su cancelación, de acuerdo con la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica.</p>		
DOCUMENTO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE PARA ANÁLISIS FARMACOGENÉTICOS		
<p>Servicio de Farmacia Hospitalario Universitario Virgen de las Nieves de Granada</p>	<p>Edición: 00 Aprobación:</p>	

 <p>Servicio Andaluz de Salud CONSEJERÍA DE GRANADA, SALUD Y POLÍTICAS SOCIALES</p>	<p>HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DE LAS NIEVES Unidad de Farmacogenética Servicio de Farmacia. HMI 4ª planta. Avda Fuerzas Armadas, nº 2. T: 958 020 108 farmacogenetica.hvn.sspa@juntadeandalucia.es</p>	
DOCUMENTO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE PARA ANÁLISIS FARMACOGENÉTICOS		
<p>Título del proyecto: INFLUENCIA GENÉTICA EN LA RESPUESTA INDIVIDUAL A TERAPIAS BIOLÓGICAS EN PACIENTES CON HIDRADENITIS SUPURATIVA Y PSORIASIS.</p> <p>PROMOTOR DEL PROYECTO: Unidad de Farmacogenética – Servicio de Farmacia</p> <p>INVESTIGADOR RESPONSABLE DEL PROYECTO: Cristina Membrive Jiménez</p>		
<p>Posibilidad de ponerse nuevamente en contacto: Puede que sea necesario ponerse en contacto nuevamente con usted, con el fin de recabar datos o muestras adicionales, o proporcionarle la información relevante para su salud, salvo que haya solicitado que las muestras sean anonimizadas.</p>		
<p>Confidencialidad: Toda la información obtenida en este estudio es confidencial y será estrictamente utilizada para fines de investigación. Los datos personales que se recojan son confidenciales y serán procesados de acuerdo con el Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 27 de abril, relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos, así como con la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica y la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales.</p>		
<p>El tratamiento de las muestras biológicas y/o datos de salud y resultados genéticos se tratarán de manera identificada y pasarán a formar parte de un fichero interno de acceso restringido a usuarios debidamente identificados e implicados en el proyecto durante el tiempo necesario para el cumplimiento de los fines de esta investigación. Dichos datos serán tratados y cedidos con la única y exclusiva finalidad de llevar a cabo la investigación biomédica descrita en este documento.</p>		
<p>Información sobre resultados del estudio: Los resultados de la investigación, conforme normativa vigente, se harán públicos mediante difusión y posterior publicación en prensa científica, sin que se facilite ningún dato que identifique al paciente. Los datos se presentarán de manera conjunta y nunca referida a un individuo.</p>		
<p>En el caso de cesión al Biobanco, éste tendrá a disposición del donante toda la información sobre los proyectos de investigación en los que se utilice su muestra. El comité de ética externo del biobanco o el Comité de Ética de la Investigación que evaluó el proyecto de investigación decidirán en qué casos será imprescindible que se envíe la información de manera individualizada.</p>		
<p>Derecho de recusa o desistencia: La participación en el estudio es totalmente voluntaria, siendo libre para retirarse de la investigación en cualquier momento sin que afecte o ponga en riesgo su asistencia médica.</p>		
<p>El consentimiento prestado para cesión de muestras al Biobanco podrá ser retirado o revocado en cualquier momento, excepto si las muestras se encuentran anonimizadas. Para ello, deberá dirigirse al Biobanco, pudiendo solicitar la eliminación o la anonimización de las muestras. Los efectos de esta revocación no se extenderán a los resultados de las investigaciones llevadas a cabo con anterioridad.</p>		
<p>Para consultas relacionadas con el Biobanco, podrá dirigirse al Biobanco de Células, Tejidos y Tumores del Hospital Universitario Virgen de las Nieves, o a su Representante Legal. En caso de producirse un eventual cierre del Biobanco o revocación de la autorización para su constitución y funcionamiento, la información sobre el destino de las muestras estará a su disposición en el Registro Nacional de Biobancos para Investigación Biomédica, con el fin de que pueda manifestar su conformidad o disconformidad con el destino previsto para las muestras.</p>		
<hr/> DOCUMENTO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE PARA ANÁLISIS FARMACOGENÉTICOS 		
<p>Servicio de Farmacia Hospitalario Universitario Virgen de las Nieves de Granada</p>	<p>Edición: 00 Aprobación:</p>	

	Servicio Andaluz de Salud CONSEJERÍA DE IGUALDAD, SALUD Y POLÍTICAS SOCIALES	HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DE LAS NIEVES Unidad de Farmacogenética Servicio de Farmacia. HMI 4ª planta. Avda Fuerzas Armadas, nº 2. T: 958 020 108 farmacogenetica.hvn.sspa@juntadeandalucia.es	
CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL PACIENTE PARA ANÁLISIS FARMACOGENÉTICOS			
Nombre del paciente:			
NUHSA:			
<ol style="list-style-type: none"> 1. Yo..... declaro bajo mi responsabilidad que he leído y comprendo la Hoja de Información del proyecto "INFLUENCIA GENÉTICA EN LA RESPUESTA INDIVIDUAL A TERAPIAS BIOLÓGICAS EN PACIENTES CON HIDRADENITIS SUPURATIVA Y PSORIASIS" y acepto participar. 2. Me ha sido entregada una copia de la Hoja de Información al paciente y una copia de este consentimiento informado, fechado y firmado. 3. Comprendo las características y el objetivo del estudio y doy mi consentimiento para recoger la muestra de saliva y de sangre contemplada para su desarrollo. 4. He recibido suficiente información sobre la donación de muestras biológicas de ADN. 5. Se me ha dado tiempo y oportunidad para realizar preguntas. 6. Comprendo que mi participación es voluntaria 7. Comprendo que soy libre de retirarme del análisis en cualquier momento. Tras ello se procederá a la destrucción de la muestra codificada. Si se hubiera retirado previamente el vínculo de identificación de la muestra, no se podrá relacionar conmigo, de forma que no se podrá destruir. 8. Entiendo que los resultados del mismo se comunicarán sólo en caso de que dichos hallazgos tengan una implicación significativa para la salud de los participantes y que exista una posibilidad de mejorar su condición de salud. 			
Punto 1.- Yo DOY / No DOY mi consentimiento voluntariamente para que se pueda realizar el análisis farmacogenético a mis muestras de ADN en la Unidad de Farmacogenética del Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada y entiendo que dichas muestras son exclusivamente de investigación y no son parte del tratamiento estándar habitual de mi enfermedad.			
Punto 2.- Yo DOY / No DOY mi consentimiento a que el tratamiento de las muestras biológicas y/o datos de salud y resultados genéticos se traten de manera identificativa durante el estudio.			
Punto 3.- Yo DOY / No DOY mi consentimiento voluntariamente para ceder el remanente de mi muestra de ADN al Biobanco de Células, Tejidos y Tumores del Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Deseo que dichas muestras y los datos clínicos asociados sean tratados de forma (marcar una opción): <input type="checkbox"/> CODIFICADA: Identificadas con un código que protege mi identidad, siendo posible volver a ligarlas conmigo. <input type="checkbox"/> ANONIMIZADA: Con desvinculación irreversible de la identidad. No se podrán asociar las muestras conmigo. Deseo establecer restricciones respecto al uso de la muestra, para que no sea utilizada en Autorizo para que se pueda contactar conmigo posteriormente En caso afirmativo, por favor, indique el medio de hacerlo:			
Fecha:/...../.....			
Firma de EL/LA PACIENTE		Consentimiento/Visto Bueno de EL/LA REPRESENTANTE LEGAL	
Fdo.:		Fdo.:	
Persona que proporciona la información y el consentimiento:			
Nombre			
DNI		Firma	
CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL PACIENTE PARA ANÁLISIS FARMACOGENÉTICOS 			
Servicio de Farmacia Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada		edición: Aprobación:	

Punto 4. RECHAZO DE LA INTERVENCIÓN

Yo, D/Dña., no autorizo a la realización de esta intervención. Asumo las consecuencias que de ello puedan derivarse para la salud o la vida.

Fecha: ____/____/____

Firma de EL/LA PACIENTE

Consentimiento/Visto Bueno de EL/LA REPRESENTANTE LEGAL

Fdo.:

Fdo.:

REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO

Yo, D/Dña., de forma libre y consciente he decidido retirar el consentimiento para esta intervención. Asumo las consecuencias que de ello puedan derivarse para la salud o la vida.

Fecha: ____/____/____

Firma de EL/LA PACIENTE

Consentimiento/Visto Bueno de EL/LA REPRESENTANTE LEGAL

Fdo.:

Fdo.:

CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL PACIENTE PARA ANÁLISIS FARMACOGENÉTICOS |

9.3 Anexo III: Cálculo del tamaño muestral

El tamaño muestral se plantea basándonos en estudio previos (Loft ND et al, tabla 6 del material suplementario), en los que se encontraron varios SNPs asociados con la respuesta al tratamiento con ustekinumab en pacientes con psoriasis. Estos cálculos son extrapolables al resto de genes estudiados.

El % de respondedores se relacionó de forma estadísticamente significativa con el gen **TIRAP (rs8177374)** encontrándose el 38.09% de respuesta entre los pacientes con el alelo CC vs el 6.66% en pacientes con CT o TT. Para conseguir una precisión de 1 unidad en la estimación del logaritmo de un odds ratio mediante un intervalo de confianza asintótico Normal al 95,00% bilateral, asumiendo que el odds ratio esperado es 8,62 (IC(or): $8,62 \cdot \exp(-1,00)$; $8,62 \cdot \exp(+1,00)$) y que la proporción de unidades experimentales en el grupo de Referencia respecto el total es del 50%, será necesario incluir 79 pacientes en cada grupo, totalizando 158 en el estudio.

Otro de los genes estudiados, el **TLR5 (rs5744174)**, mostró unas diferencias en el % de respuesta del 52.94% para el grupo TT frente al 20.25 para el CC/CT. Para conseguir una precisión de 1 unidad en la estimación del logaritmo de un odds ratio mediante un intervalo de confianza asintótico Normal al 950% bilateral, asumiendo que el odds ratio esperado es 4,43 (IC(or): $4,43 \cdot \exp(-1,00)$; $4,43 \cdot \exp(+1,00)$) y que la proporción de unidades experimentales en el grupo de Referencia respecto el total es del 50%, será necesario incluir 40 pacientes en cada grupo, totalizando 80 en el estudio.

Para el **IL1B (rs1143623)**, el % de respuesta en los pacientes con GG es del 15.52% frente al 46.30 del GC/CC. Para conseguir una precisión de 1 unidad en la estimación del logaritmo de un odds ratio mediante un intervalo de confianza asintótico Normal al 95% bilateral, asumiendo que el odds ratio esperado es 0,21 (IC(or): $0,21 \cdot \exp(-1,00)$; $0,21 \cdot \exp(+1,00)$) y que la proporción de unidades experimentales en el grupo de Referencia respecto el total es del 50%, será necesario incluir 45 pacientes, totalizando 90 en el estudio.

PUBLICACIONES



PUBLICACIONES

Los resultados de esta tesis han sido publicados en un artículo original publicado en la revista *International Journal of Molecular Sciences* (Factor de impacto: 6.208; Categoría: Bioquímica y biología molecular; 69/297; Quartil 1)

Membrive-Jiménez C, Pérez-Ramírez C, Arias-Santiago S, Richetta AG, Ottini L, Pineda-Lancheros LE, Ramírez-Tortosa MDC, Jiménez-Morales A. **Impact of Functional Polymorphisms on Drug Survival of Biological Therapies in Patients with Moderate-to-Severe Psoriasis.** *Int J Mol Sci.* 2023 May 12;24(10):8703. doi: 10.3390/ijms24108703. PMID: 37240048; PMCID: PMC10218224.

Además, previamente para justificar este proyecto se realizaron dos revisiones bibliográficas que han sido publicadas en revistas científicas de alto impacto:

- Revista *Journal of Personalized Medicine* (Factor de impacto: 3.508; Categoría: Medicine, General & Internal; 57/329; Quartil 1)

Membrive Jiménez C, Pérez Ramírez C, Sánchez Martín A, Vieira Maroun S, Arias Santiago SA, Ramírez Tortosa MDC, Jiménez Morales A. **Influence of Genetic Polymorphisms on Response to Biologics in Moderate-to-Severe Psoriasis.** *J Pers Med.* 2021 Apr 12;11(4):293. doi: 10.3390/jpm11040293. PMID: 33921427; PMCID: PMC8069496.

- Revista *Pharmaceuticals* (Factor de impacto:5.215 ; Categoría: Pharmacology & Pharmacy; 88/361; Quartil 1)

Membrive Jiménez C, Pérez Ramírez C, Sánchez Martín A, Vieira Maroun S, Arias Santiago S, Ramírez Tortosa MC, Jiménez Morales A. **Clinical Application of Pharmacogenetic Markers in the Treatment of Dermatologic Pathologies.** *Pharmaceuticals* (Basel). 2021 Sep 6;14(9):905. doi: 10.3390/ph14090905. PMID: 34577605; PMCID: PMC8471650.

Article

Impact of Functional Polymorphisms on Drug Survival of Biological Therapies in Patients with Moderate-to-Severe Psoriasis

Cristina Membrive-Jiménez ¹, Cristina Pérez-Ramírez ^{2,*}, Salvador Arias-Santiago ³,
Antonio Giovanni Richetta ⁴, Laura Ottini ⁵, Laura Elena Pineda-Lancheros ¹,
María del Carmen Ramirez-Tortosa ^{2,†} and Alberto Jiménez-Morales ^{1,†}

¹ Pharmacogenetics Unit, Pharmacy Service, University Hospital Virgen de las Nieves, Avenida. de las Fuerzas Armadas 2, 18004 Granada, Spain; cristinamembrive@com.ugr.es (C.M.-J.)

² Department of Biochemistry and Molecular Biology II, Faculty of Pharmacy, Campus Universitario de Cartuja, University of Granada, 18011 Granada, Spain

³ Dermatology Service, University Hospital Virgen de las Nieves, 18014 Granada, Spain

⁴ Unit of Dermatology, Department of Internal Medicine and Medical Specialties Sapienza, University of Rome, 00161 Rome, Italy

⁵ Department of Molecular Medicine, Sapienza University of Rome, 00161 Rome, Italy

* Correspondence: cperezramirez87@ugr.es

† These authors contributed equally to this work.



Citation: Membrive-Jiménez, C.; Pérez-Ramírez, C.; Arias-Santiago, S.; Richetta, A.G.; Ottini, L.; Pineda-Lancheros, L.E.; Ramirez-Tortosa, M.C.; Jiménez-Morales, A. Impact of Functional Polymorphisms on Drug Survival of Biological Therapies in Patients with Moderate-to-Severe Psoriasis. *Int. J. Mol. Sci.* **2023**, *24*, 8703. <https://doi.org/10.3390/ijms24108703>

Academic Editors: Shun-Fa Yang and Shih-Chi Su

Received: 29 March 2023

Revised: 9 May 2023

Accepted: 10 May 2023

Published: 12 May 2023



Copyright © 2023 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 (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: Biological therapies (BTs) indicated for psoriasis are highly effective; however, not all patients obtain good results, and loss of effectiveness is the main reason for switching. Genetic factors may be involved. The objective of this study was to evaluate the influence of single-nucleotide polymorphisms (SNPs) on the drug survival of tumor necrosis factor inhibitors (anti-TNF) medications and ustekinumab (UTK) in patients diagnosed with moderate-to-severe psoriasis. We conducted an ambispective observational cohort study that included 379 lines of treatment with anti-TNF ($n = 247$) and UTK (132) in 206 white patients from southern Spain and Italy. The genotyping of the 29 functional SNPs was carried out using real-time polymerase chain reaction (PCR) with TaqMan probes. Drug survival was evaluated with Cox regression and Kaplan–Meier curves. The multivariate analysis showed that the *HLA-C* rs12191877-T (hazard ratio [HR] = 0.560; 95% CI = 0.40–0.78; $p = 0.0006$) and *TNF-1031* (rs1799964-C) (HR = 0.707; 95% CI = 0.50–0.99; $p = 0.048$) polymorphisms are associated with anti-TNF drug survival, while *TLR5* rs5744174-G (HR = 0.589; 95% CI = 0.37–0.92; $p = 0.02$), *CD84* rs6427528-GG (HR = 0.557; 95% CI = 0.35–0.88; $p = 0.013$) and *PDE3A* rs11045392-T together with *SLCO1C1* rs3794271-T (HR = 0.508; 95% CI = 0.32–0.79; $p = 0.002$) are related to UTK survival. The limitations are the sample size and the clustering of anti-TNF drugs; we used a homogeneous cohort of patients from 2 hospitals only. In conclusion, SNPs in the *HLA-C*, *TNF*, *TLR5*, *CD84*, *PDE3A*, and *SLCO1C1* genes may be useful as biomarkers of drug survival of BTs indicated for psoriasis, making it possible to implement personalized medicine that will reduce financial healthcare costs, facilitate medical decision-making and improve patient quality of life. However, further pharmacogenetic studies need to be conducted to confirm these associations.

Keywords: adalimumab; etanercept; infliximab; ustekinumab; anti-TNF; TLR5; HLA-C; TNF-1031; PDE3A; CD84

1. Introduction

Psoriasis is a chronic autoimmune skin disease with a prevalence of 2–4% in Europe and the United States [1]. It is characterized by the development of lesions in the form of erythematous plaques with silvery-white scales, mainly on the scalp, elbows, knees and back [2,3]. Moreover, it is associated with other potentially disabling diseases [4,5].

Review

Influence of Genetic Polymorphisms on Response to Biologics in Moderate-to-Severe Psoriasis

Cristina Membrive Jiménez ¹, Cristina Pérez Ramirez ^{1,2,*} , Almudena Sánchez Martín ¹, Sayleth Vieira Maroun ¹, Salvador Antonio Arias Santiago ^{3,†}, María del Carmen Ramírez Tortosa ^{2,†}  and Alberto Jiménez Morales ^{1,†}

¹ Pharmacogenetics Unit, Pharmacy Service, University Hospital Virgen de las Nieves, 18014 Granada, Spain; cristina.membrive95@gmail.com (C.M.J.); almuweb06@gmail.com (A.S.M.); saylethvieira@gmail.com (S.V.M.); alberto.jimenez.morales.sspa@juntadeandalucia.es (A.J.M.)

² Department of Biochemistry, Faculty of Pharmacy, Campus Universitario de Cartuja, University of Granada, 18071 Granada, Spain; mramirez@ugr.es

³ Dermatology Service, University Hospital Virgen de las Nieves, 18014 Granada, Spain; salvatorarias@ugr.es

* Correspondence: cperezramirez87@gmail.com

† These authors also contributed equally to the work.



Citation: Membrive Jiménez, C.; Pérez Ramirez, C.; Sánchez Martín, A.; Vieira Maroun, S.; Arias Santiago, S.A.; Ramírez Tortosa, M.C.; Jiménez Morales, A. Influence of Genetic Polymorphisms on Response to Biologics in Moderate-to-Severe Psoriasis. *J. Pers. Med.* **2021**, *11*, 293. <https://doi.org/10.3390/jpm11040293>

Academic Editor: Peter C. M. van de Kerkhof

Received: 23 February 2021

Accepted: 2 April 2021

Published: 12 April 2021

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



Copyright © 2021 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 (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: Psoriasis is a chronic inflammatory skin pathology of autoimmune origin and unknown etiology. There are various therapies for treating it, including a wide range of biopharmaceuticals indicated in moderate-to-severe psoriasis. Depending on their therapeutic target, they are classified as tumor necrosis factor inhibitors (anti-TNF) or cytokine inhibitors (interleukin-12, 23, and 17 antagonists). Although they have proved effective and safe, in clinical practice, many patients show a short- and long-term suboptimal response and even varying degrees of toxicity. This variability in response may be influenced by genetic factors, such as polymorphisms in the genes involved in the pathological environment, metabolism or mechanism of action of the drug that could affect the effectiveness and toxicity of biological therapies. This review assesses pharmacogenetic studies of the impact of genetic factors on response to biopharmaceuticals and toxicity in patients diagnosed with moderate-to-severe psoriasis. The results suggest that polymorphisms detected in the HLA genes, in genes that encode cytokines (TNF, IL genes, *TNFAIP3*), transporters (*PDE3A-SLCO1C1*, *SLC12A8*), receptors (*TNFRSF1B*, *CD84*, *FCGR2A* and *FCGR3A*, *IL17RA*, *IL23R*, TLR genes, *PGLYRP4*) and associated proteins (*TNFAIP3*, *LY96*, *TIRAP*, *FBXL19*), as well as other genes implicated in the pathogenesis of psoriasis (*CDKALI*, *CARD14*, *PTTGI*, *MAP3KI*, *ZNF816A*, *GBP6*, *CTNNA2*, *HTR2A*, *CTLA4*, *TAPI1*) can be used in the future as predictive markers of treatment response and/or toxicity with biological therapies in patients diagnosed with moderate-to-severe psoriasis, tailoring treatment to the individual patient.

Keywords: psoriasis; pharmacogenetics; biological therapies; polymorphisms; response; biomarkers; personalized medicine; adalimumab; etanercept; ustekinumab

1. Introduction

Psoriasis is a chronic and recurrent inflammatory autoimmune skin disease with a worldwide prevalence of up to 8.5% in adults and 2.1% in children [1,2]. Apart from exceptional cases of erythrodermic or pustular psoriasis, the skin manifestations are not life-threatening. However, it severely affects quality of life, with a similar impact to diabetes or chronic obstructive pulmonary disease [3]. Furthermore, it is associated with other pathologies, such as erectile dysfunction in 35% of patients and potentially incapacitating arthropathy in 40% [4–6]. In short, psoriasis is regarded as a systemic entity rather than an exclusively dermatological disease [7].

Its etiology is unclear, although it is thought that it could be due to a combination of genetic, immunological and environmental factors (such as stress, trauma, medications and microorganism infections, among others) (Figure 1) [8]. It has been found that the incidence



Review

Clinical Application of Pharmacogenetic Markers in the Treatment of Dermatologic Pathologies

Cristina Membrive Jiménez¹, Cristina Pérez Ramirez^{1,2,*}, Almudena Sánchez Martín¹, Sayleth Vieira Maroun¹, Salvador Arias Santiago^{3,†}, María Carmen Ramirez Tortosa^{2,†} and Alberto Jiménez Morales^{1,†}

¹ Pharmacy Service, Pharmacogenetics Unit, University Hospital Virgen de las Nieves, 18014 Granada, Spain; cristina.membrive95@gmail.com (C.M.J.); almudweb06@gmail.com (A.S.M.); saylethvieira@gmail.com (S.V.M.); alberto.jimenez.morales.sspa@juntadeandalucia.es (A.J.M.)

² Center of Biomedical Research, Department of Biochemistry and Molecular Biology II, Institute of Nutrition and Food Technology "José Mataix", University of Granada, Avda. del Conocimiento s/n, Armuña, 18016 Granada, Spain; mramirez@ugr.es

³ Dermatology Service, University Hospital Virgen de las Nieves, 18016 Granada, Spain; salvadorarias@ugr.es

* Correspondence: cperezramirez87@ugr.es

† These authors also contributed equally to the work.



Citation: Membrive Jiménez, C.; Pérez Ramirez, C.; Sánchez Martín, A.; Vieira Maroun, S.; Arias Santiago, S.; Ramirez Tortosa, M.C.; Jiménez Morales, A. Clinical Application of Pharmacogenetic Markers in the Treatment of Dermatologic Pathologies. *Pharmaceuticals* 2021, 14, 905. <https://doi.org/10.3390/ph14090905>

Academic Editor: Félix Carvalho

Received: 13 July 2021

Accepted: 1 September 2021

Published: 6 September 2021

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



Copyright © 2021 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 (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: Dermatologic pathologies are the fourth most common cause of non-fatal disease worldwide; however, they produce a psychosocial, economic, and occupational impact equal to or greater than other chronic conditions. The most prevalent are actinic keratosis, followed by basal-cell carcinoma, in a lesser proportion acne vulgaris, psoriasis, and hidradenitis suppurativa, among others, and more rarely dermatitis herpetiformis. To treat actinic keratosis and basal-cell carcinoma, 5-fluorouracil (5-FU) 0.5% is administered topically with good results, although in certain patients it produces severe toxicity. On the other hand, dapsone is a drug commonly used in inflammatory skin conditions such as dermatitis herpetiformis; however, it occasionally causes hemolytic anemia. Additionally, biologic drugs indicated for the treatment of moderate-to-severe psoriasis and hidradenitis suppurativa have proved to be effective and safe; nevertheless, a small percentage of patients do not respond to treatment with biologics in the long term or they are ineffective. This interindividual variability in response may be due to alterations in genes that encode proteins involved in the pathologic environment of the disease or the mechanism of action of the medication. Pharmacogenetics studies the relationship between genetic variations and drug response, which is useful for the early identification of non-responsive patients and those with a higher risk of developing toxicity upon treatment. This review describes the pharmacogenetic recommendations with the strongest evidence at present for the treatments used in dermatology, highlighting those included in clinical practice guides. Currently, we could only find pharmacogenetic clinical guidelines for 5-FU. However, the summary of product characteristics for dapsone contains a pharmacogenetic recommendation from the United States Food and Drug Administration. Finally, there is an enormous amount of information from pharmacogenetic studies in patients with dermatologic pathologies (mainly psoriasis) treated with biologic therapies, but they need to be validated in order to be included in clinical practice guides.

Keywords: dermatology; polymorphisms; mutations; response; toxicity; biologic therapy

1. Introduction

Skin diseases are among the most prevalent reasons for seeking health care, varying between 5.5% and 22.5%. Most are not life-threatening; however, the psychosocial, economic, and occupational impact of these diseases is considered to be equal to or greater than other chronic pathologies [1]. In particular, 25% of dermatologic pathologies can even cause disability [2]. They are classified as primary skin diseases, cutaneous manifestations