



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DE
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

RITA MARIA MARQUES GONÇALVES FERREIRA PINTO

***Fisiopatologia da Psoríase, com Ênfase na Predisposição Genética e
suas Consequências Terapêuticas***

ARTIGO DE REVISÃO NARRATIVA

ÁREA CIENTÍFICA DE DERMATOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:
HUGO MIGUEL SCHÖNENBERGER ROBLES DE OLIVEIRA
ÓSCAR EDUARDO HENRIQUES CORREIA TELLECHEA

ABRIL/2021

Fisiopatologia da Psoríase, com Ênfase na Predisposição Genética e suas Consequências Terapêuticas

ARTIGO DE REVISÃO

Trabalho final do 6^a ano do Mestrado Integrado em Medicina, com vista à atribuição do grau de Mestre em Medicina

Rita Maria Marques Gonçalves Ferreira Pinto¹, Hugo Schönenberger de Oliveira^{1,2}, Óscar Tellechea^{1,2}

1. Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

2. Hospitais da Universidade de Coimbra, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

Autor correspondente: Hugo Schönenberger de Oliveira

Morada: Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

E-mail: holiveira@fmed.uc.pt

Para o meu querido avô Nicolau

Índice

Lista de Abreviaturas	6
Resumo.....	9
Palavras-chave	9
<i>Abstract</i>	10
<i>Keywords</i>	10
Introdução.....	11
Metodologia.....	11
Discussão	12
Manifestações clínicas da psoríase e suas variantes.....	12
Comorbilidades	13
Fisiopatologia	14
➤ Mecanismos imunológicos	15
• Disrupção do sistema imune e perpetuação da inflamação	15
• O papel dos queratinócitos na psoríase	15
• Ativação das células dendríticas pelos autoantígenos	15
• A importância dos receptores TLR	16
• Linfócitos Th17 e a manutenção da resposta inflamatória	17
• Regulação da expressão de linfócitos produtores de IL17	17
• Sinalização dos linfócitos T	17
• Papel dos linfócitos NK na psoríase.....	18
• Mecanismos imunológicos da psoríase vulgar e a importância do eixo TNF α -IL23-Th17/18	
• Mecanismos imunológicos da psoríase guttata e produção de superantígenos	19
• Mecanismos imunológicos da psoríase pustulosa	19
• Mecanismos imunológicos da psoríase ungueal e artrite psoriática	19
➤ A autoimunidade na psoríase	19
➤ Genética da psoríase.....	20
• Regiões PSOR1 a 4.....	21
• Variantes do HLA	22
• Outros loci associados à psoríase.....	22
• Variantes associadas à artrite psoriática.....	22
• Polimorfismos da IL-23 e IL-12	22
• Mutações do IL-36RN.....	23

• Eixo CRH-POMC e polimorfismos associados.....	24
• Diferenças na prevalência de mutações entre a população chinesa e europeia	25
➤ Mecanismos epigenéticos	25
Terapêutica.....	26
➤ Terapêuticas sistêmicas tradicionais	27
➤ Terapêuticas sistêmicas biológicas	28
Conclusão.....	32
Agradecimentos	34
Referências bibliográficas	35

Lista de Abreviaturas

AAD: *American Academy of Dermatology*

ACTH: hormona adrenocorticotropina

ADAMTS: *a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs*

ADAMTSL5: *ADAMTS like-protein 5*

ADN: ácido desoxirribonucleico

ADRA2A: adrenorreceptor alfa 2A

AgRP: *agouti-related protein*

cAMP: adenosina monofosfato cíclica

AP1: proteína ativadora 1

ARN: ácido ribonucleico

ASIP: *agouti signaling protein*

BDCA2: *blood dendritic cell antigen*

BSA: área corporal afetada

B3GNT2: gene que codifica a enzima UDP-GlcNAc:betaGal (beta-1,3-N-acetylglucosaminyltransferase 2)

CARD14: *caspase recruitment domain-containing protein 14*

CCKAR: *cholecystokinin A receptor*

CCKBR: *cholecystokinin B receptor*

CDSN: gene que codifica a corneodesmosina

CD45RO+: linfócitos T CD4+ de memória

C/EBP: *CCAAT-Enhancer-Binding Proteins*

COMT: catecol o-metiltransferase

CpG: Citosina-Guanina

CRH: hormona libertadora de corticotrofina

CRH-R1: recetor 1 da hormona libertadora de corticotrofina

CSD1: superóxido dismutase 1

CSF2: *colony stimulating factor 2*

DBH: *dopamine beta-hydroxilase*

EMA: European Medicines Agency

ERAP1: *endoplasmic reticulum aminopeptidase 1*

ERAP2: *endoplasmic reticulum aminopeptidase 1*

FBXL19: *F-Box and Leucine Rich Repeat Protein 19*

Foxp3: *forkhead box P3*

GJB2: gene que codifica a conexina 26

GWA: genome wide association

HCP5: *HLA Complex P5*

HLA: antígeno leucocitário humano

IFN: interferão

IFNLR1: recetor 1 do interferão lambda

IFIH1: *interferon induced with helicase C domain 1*

IgG1: imunoglobulina G1

IL: interleucina

IL-17R: recetor da interleucina 17

IL-36RN: antagonista do IL-36R

IMC: índice de massa corporal

JAG2: *jagged canonical notch ligand 2*

JAK/STAT: Janus Quinase/Transdutores de Sinal e Ativadores de Transcrição

KIR2DL1: *killer cell immunoglobuline-like receptor*

LCE3A: *Late Cornified Envelope 3A*

LCE3D: *Late Cornified Envelope 3D*

LFA: *lymphocyte function-associated antigen*

LFA-1: *lymphocyte function-associated antigen 1*

LL37: catelicidina

lncRNA: ARN longo não codificante

MCH-R1: recetor 1 da hormona concentradora de melanina

MC1R-5R: recetor de melanocortina 5

MGF: Medicina Geral e Familiar

MHC I: complexo major de histocompatibilidade de classe I

miR: microRNA

MSH: hormona estimuladora de melanócitos

NAT9: gene codificante da N-Acetiltransferase 9

NB-UBV: terapia com radiação ultravioleta B de banda estreita

NFκB: fator nuclear kappa B

NFKBIA: inibidor alfa do NFκB

NK: natural killer

NOS2: gene codificante da sintase de óxido nítrico 2

PASI: *Psoriasis Area and Severity Index*

PET/CT FDG: tomografia computadorizada de emissão de positrões, marcada com 18F-fluorodesoxiglicose

PKCε: *protein kinase C epsilon*

PLA2G4D: fosfolipase A2 grupo IV D

POMC: proopiomelanocortina

PTPN22: *protein tyrosine phosphatase non-receptor type 22*
PTTG1: *pituitary tumor transforming gene 1*
PUVA: *totoquimioterapia com psoraleno e radiação ultravioleta A*
P4HA2: *gene codificante da Prolyl 4-Hydroxylase Subunit Alpha 2*
RANKL: *ligando do recetor ativador do fator nuclear kappa B*
RAPTOR: *regulatory-associated protein of mTOR (mammalian target of rapamycin)*
RAR: *retinoic acid receptor*
ROR γ t: *RAR-related orphan receptor gamma*
Runx1: *runt-related transcription factor 1*
SERPINB8: *serpin family B member 8*
Slan+: *6-SulfoLacNac positivo*
SLC9A3R1: *sodium-hydrogen antiporter 3 regulator 1*
SNP: *single-nucleotide polymorphism*
TCR: *T-cell receptor*
Th: *linfócitos T helper*
TIMP3: *inibidor da metaloproteinase tecidual 3*
TLR: *toll-like receptor*
TNF- α : *fator de necrose tumoral*
TNFAIP3: *TNF alpha induced protein 3*
TNIP1: *TNFAIP3 interacting protein 1*
TRAF: *TNF receptor associated factor*
TRAF3IP2: *TNF receptor associated factor 3 interacting protein 2*
TYK: *tyrosine kinase*
TYR: *tirosina*
TYRP1: *proteína relacionada com a tirosina*
UV-A: *radiação ultravioleta A*
VDR: *recetor de vitamina D*
ZNF816A: *zinc finger protein 816A*
 $\gamma\delta$: *gama delta*

Resumo

A psoríase é uma doença crónica, de natureza inflamatória imunomediada. A nível mundial, afeta cerca de 125 milhões de pessoas, ou seja, 2% da população. Estima-se que, em Portugal, a sua prevalência seja de 250 000 doentes. Tendo em conta o grande impacto na saúde física e mental, é relevante abordar este tema, procurando fazer uma revisão da literatura sobre a sua fisiopatologia, cujo conhecimento está em contínua atualização, fruto também de novas abordagens terapêuticas que lançaram luz sobre aspetos previamente desconhecidos.

Sabe-se que é uma doença determinada geneticamente, a título de exemplo, o alelo HLA-C*06:02 está fortemente associado com o risco de psoríase. Foi demonstrado em estudos de gémeos monozigóticos que estes têm uma suscetibilidade 2 a 3 vezes maior, comparativamente a gémeos dizigóticos. Os resultados destes estudos vêm corroborar a agregação familiar da psoríase. Também fatores externos, como stress, infeções, medicamentos (lítio, anti-inflamatórios não esteroides, beta-bloqueantes), tabagismo e consumo de álcool, podem despoletar ou agravar esta doença.

As alterações genéticas estão relacionadas com componentes chave do sistema imunológico que regulam a resposta inflamatória. Vários foram os loci associados à psoríase, PSOR1-9. A região PSOR1 codifica alguns genes do HLA tipo 1, que estão relacionados com a apresentação antigénica. Esta região também abrange o gene CDSN, que codifica uma proteína desmossómica, envolvida no processo de coesão e descamação dos queratinócitos. Quanto à região PSOR2, o gene CARD14, que codifica o ativador do NFκB, é o gene ao qual é atribuída maior suscetibilidade desta região. A região PSOR4 contém genes que estão envolvidos na diferenciação terminal da epiderme. Entre muitos outros, já foram descobertos cerca de 80 loci que aumentam a suscetibilidade à psoríase.

Estudos baseados em Genoma Wide Association permitiram dividir os doentes em subgrupos, como o tipo de psoríase, risco de desenvolver artrite psoriática e resposta terapêutica. Isto permite-nos então uma abordagem mais personalizada a doentes com esta patologia.

Palavras-chave

Psoríase, Interleucina-23, Interleucina-17, Polimorfismo genético, Medicamentos biológicos; Autoimunidade

Abstract

Psoriasis is a chronic, immune-mediated inflammatory disease. Worldwide, it affects about 125 million people or 2% of the population. In Portugal, it's estimated that its prevalence is of 250 000 patients. Bearing in mind the great impact of this disease on physical and mental health, it is relevant to address this topic, being important to seek and review the current literature on its pathophysiology. Moreover, the knowledge about psoriasis is constantly being updated, due to the result of new therapeutic approaches that have shed light on several previously unknown aspects of its pathology.

*This illness is genetically determined, wherein, for example, the HLA-C * 06: 02 allele is strongly associated with the risk of psoriasis. Several studies demonstrated that monozygotic twins are 2 to 3 times more susceptible to this disorder when compared to dizygotic twins. The results of these studies help to corroborate the aspect of family aggregation linked to psoriasis. Besides this, external factors, such as stress, infections, medications (lithium, non-steroidal anti-inflammatory drugs, beta-blockers), smoking, and alcohol consumption, can trigger or aggravate this disease.*

These genetic changes are related to the key components of the immune system that regulate the inflammatory response. There were several loci associated with psoriasis: PSOR1-9. The PSOR1 region encodes some HLA type 1 genes, which are related to the antigenic presentation. This region also includes the CDSN gene, which encodes a desmosomal protein, involved in the cohesion and desquamation process of keratinocytes. As for the PSOR2 region, the CARD14 gene, which encodes the nuclear factor κ B activator, is the most susceptible gene. The PSOR4 region contains genes that are involved in the terminal differentiation of the epidermis. Among many others, about 80 loci have been discovered that increase susceptibility to psoriasis.

Studies based on Genome Wide Association allow patients to be divided into subgroups, such as the type of psoriasis, the risk of developing psoriatic arthritis, and therapeutic response. These let us provide a more personalized approach to patients with this pathology.

Keywords

Psoriasis; Interleukin-23; Interleukin-17; Genetic polymorphism; Biologic drugs; Autoimmunity

Introdução

A psoríase é uma doença crónica, de natureza inflamatória imunomediada [1]. A nível mundial, afeta cerca de 125 milhões de pessoas, ou seja, 2% da população [2;3]. Estima-se que, em Portugal, a sua prevalência seja de 250 000 e, nos Estados Unidos, de cerca de 7.4 milhões de doentes [1]. A sua distribuição ocorre de forma heterogénea: a prevalência é menor nos países asiáticos e africanos (menos de 1% na China e Japão), chegando a 11% nas populações caucasiana e escandinava (4% na Suécia e 2-3% nos Estados Unidos) [2;4].

Nos últimos 15 anos, houve grandes desenvolvimentos no conhecimento da patogénese da psoríase, sobretudo ao nível do eixo IL-23/Th17 [5;6], os quais resultaram na génese de novos alvos terapêuticos que se têm vindo a revelar altamente eficazes. Estes novos estudos têm vindo a dissecar o mecanismo iniciador da doença e o que a perpetua. A partir deles, é possível afirmar que a psoríase é um círculo vicioso de inflamação crónica [2].

Sabe-se que é uma doença com uma componente genética de elevada relevância e com várias características de doença autoimune, que vão ser discutidas em seguida [2].

Metodologia

A pesquisa de artigos para a presente revisão foi realizada através da *PubMed* e outras bases de dados relevantes, utilizando os termos “*autoantigens*”, “*autoimmunity*”, “*biologic drugs*”, “*epigenesis*”, “*fox p3 gene*”, “*genetic polymorphism*”, “*genetic predisposition to disease*”, “*HLA-C antigens*”, “*IL-10 polymorphism*”, “*inflammation*”, “*interferon*”, “*interleukin-17*”, “*interleukin-23*”, “*narrow-band ultravioleta B*”, “*plaque psoriasis*”, “*precision medicine*”, “*psoriasis*”, “*psoriais vulgaris*”, “*quality of life*”, “*single nucleotide polymorphism*”, “*topical therapy*” e “*treatment outcome*”. Em seguida, foram aplicados os seguintes critérios: artigos publicados entre 2010 e 2020, na língua Inglesa e Portuguesa. Desta pesquisa resultaram 744 artigos, dos quais foram selecionados 38, tendo essa seleção sido baseada no conteúdo do abstract, nomeadamente que revelassem uma nova perspetiva da fisiopatologia da psoríase e fármacos biológicos recentemente desenvolvidos, com vista a uma terapêutica cada vez mais personalizada desta patologia.

Discussão

Manifestações clínicas da psoríase e suas variantes

O diagnóstico de psoríase pode ocorrer em qualquer idade. Todavia esta doença apresenta uma distribuição bimodal: no adulto jovem (20 aos 35 anos) e na meia-idade (50 aos 60 anos) [30]. Afeta igualmente os dois sexos, porém, em idades mais precoces, tende a atingir mais o sexo masculino [1].

Fenotipicamente, a psoríase manifesta-se de formas muito diversas, sendo a psoríase vulgar a sua variante mais usual [2].

A psoríase vulgar corresponde a cerca de 80 a 90% dos casos reportados desta patologia [1;2;7]. Manifesta-se com placas eritematosas, de forma oval ou arredondada, bem delimitadas, com uma fina descamação prateada, por vezes pruriginosas. Podem variar de um a vários centímetros de diâmetro [2;7;8]. Usualmente, afeta o tronco, couro cabeludo e as superfícies extensoras dos membros, distribuindo-se de forma simétrica [1;2]. Em contraste, existe a psoríase inversa, sendo assim determinada por afetar as regiões intertriginosas [2].

Outra variante é a psoríase *guttata*. Afeta geralmente crianças e jovens, corresponde a 2% dos casos de psoríase [1] e está habitualmente relacionada com a ocorrência de uma amigdalite estreptocócica beta-hemolítica do grupo A, ocorrida duas a três semanas antes [1;2]. Cerca de um terço destes doentes irá desenvolver psoríase em placas na vida adulta [2]. As lesões têm entre 1 e 10 mm, são cor de salmão, em forma de gota e com uma fina descamação [1].

A psoríase pustulosa, clinicamente, apresenta-se sob a forma de pústulas estéreis, múltiplas e coalescentes. Esta variante pode ser localizada ou generalizada [2]. A sua forma aguda generalizada rara, é uma apresentação severa desta patologia, na qual há pústulas disseminadas sobre pele eritematosa, febre e potencial desenvolvimento de estado de choque [1]. Já a sua variante localizada apresenta-se habitualmente sob a forma de dois fenótipos distintos: a psoríase pustulosa palmo-plantar e a acrodermatite contínua de Hallopeau. A primeira, como o nome indica, afeta a palma das mãos e a planta dos pés; já a segunda atinge sobretudo a porção distal dos dedos e a unha [2].

A psoríase eritrodérmica corresponde a uma exacerbação aguda desta condição, de qualquer variante. O eritema e a inflamação generalizada, abrangendo 90% da superfície corporal, são marcas distintivas deste fenótipo. É necessário o tratamento emergente desta situação clínica, devido às suas manifestações e complicações sistémicas [2]. Como há uma

alteração das propriedades termorreguladoras da pele, surgem sintomas potencialmente fatais, como a hipotermia, calafrios, desidratação por perda de fluídos, febre, mal-estar, edema dos membros inferiores e insuficiência cardíaca congestiva [1].

A psoríase ungueal pode estar presente em qualquer uma das variantes referidas anteriormente. A nível da superfície ungueal, há diversas alterações, dependendo da estrutura que se encontra afetada. Assim sendo, caso a inflamação se estenda à matriz ungueal, será esperada a presença de *pitting* (por perda de células [1]), leuconíquia e onicodistrofia. Por outro lado, a presença de manchas de óleo, hemorragias e onicólise são mais características dum processo inflamatório que abranja o leito ungueal [2]. O envolvimento da unha pode ser considerado um marcador de artrite psoriática, particularmente em doentes cuja articulação interfalângica distal esteja igualmente afetada [1].

A artrite psoriática pode preceder as lesões cutâneas, mas habitualmente surge em pacientes com psoríase instalada. Em portadores do alelo HLA-C*06:02, caracteriza-se por surgir numa idade precoce, com história familiar positiva, psoríase severa, entesite clínica, poliartrite, oligoartrite, envolvimento axial inicial e, secundariamente, por um envolvimento misto. O alelo não se encontra associado ao aparecimento de dactilite. *Aterido et al.* identificaram um novo polimorfismo no B3GNT2 ($p=1.10e-08$) que está associado à suscetibilidade de desenvolver artrite psoriática [11].

A psoríase fotossensível é bastante rara, havendo um agravamento desta condição após a exposição à luz solar. *Rutter et al.* demonstraram que mais de 90% destes doentes eram portadores do alelo HLA-C*06:02 [12].

Comorbilidades

Apesar de, tradicionalmente, a psoríase ser uma doença confinada à pele, ela pode também impactar outras estruturas do corpo, nomeadamente as articulações. Até 40% dos doentes com psoríase evoluem para artrite psoriática [2;9]. Sendo este o fenótipo que mais preocupa o doente pela dor e desfiguração a que pode estar associado, cabe ao clínico estar atento a outras patologias que a psoríase possa acarretar, nomeadamente o síndrome metabólico: duas vezes mais frequente em doentes com psoríase. Neste, engloba-se dislipidemia, hipertensão arterial, doença coronária, Diabetes Mellitus tipo II e obesidade (IMC > 30 kg/m²). Lembrando o início desta revisão, “A psoríase é uma doença crónica, de natureza inflamatória, ...”, é fácil perceber que a origem deste síndrome metabólico está por base numa inflamação generalizada do organismo e não apenas da pele. Um estudo, cujo objetivo era avaliar a inflamação dos vasos sanguíneos com recurso à PET-CT FDG, demonstrou que

os efeitos cumulativos da inflamação crónica podem acelerar o desenvolvimento de patologia vascular. Assim, podemos afirmar que a psoríase se trata de uma verdadeira disrupção do sistema imunitário, com alguns fenómenos de autoimunidade [2].

Por forma a melhorar a abordagem a estes doentes, deve haver a partilha da gestão do doente entre o clínico de Medicina Geral e Familiar e o Dermatologista, assim cabe ao clínico de MGF o diagnóstico da patologia, o tratamento das formas ligeiras e o acompanhamento dos efeitos adversos da terapêutica sistémica [13].

Em suma, por tudo o que foi mencionado anteriormente, é perceptível o grande prejuízo que esta doença tem nos seus portadores e seus conviventes. O seu impacto psicológico pode ser comparado a outras patologias, tais como o cancro, o enfarte agudo do miocárdio e a depressão [2;13;14]. O stress psicossocial pode manter e até agravar a condição. A psoríase tem uma forte associação com doenças psiquiátricas, das quais são exemplo, a ansiedade, a depressão, o abuso de substâncias e distúrbios sexuais. Também a psicopatologia do doente pode ser, por vezes, explicada por efeitos secundários da terapêutica sistémica. A título de exemplo, os anti-TNF podem provocar episódios de hipomania ou mania em pacientes com antecedentes pessoais ou familiares de doença bipolar [14]. Desta forma, é recomendado que o clínico de MGF faça um rastreio regular da depressão nos doentes psoriáticos, independentemente do grau de gravidade da patologia, devido à sua elevada prevalência. Este poderá ser iniciado pela simples pergunta “Quanto a psoríase afeta a sua vida?” [13].

Fisiopatologia

Os mecanismos por detrás da psoríase são bastante complexos, no entanto, novas descobertas no campo da sua fisiopatologia têm permitido o desenvolvimento de novos alvos terapêuticos [1].

Histologicamente, a pele afetada por psoríase tem maior *turnover* de queratinócitos disfuncionais, devido à inflamação contínua, causada pela atividade inadequada dos linfócitos T [1]. Os fatores de crescimento libertados pelos linfócitos sustentam a neoangiogénese, estimulam a hiperproliferação da epiderme e diminuem a apoptose [10]. Por isso, está presente acantose (hiperplasia da epiderme) e um infiltrado inflamatório de células dendríticas da derme, macrófagos, linfócitos T e neutrófilos, bem como neovascularização [2]. Enquanto que a epiderme normal se regenera a cada 21 a 28 dias, na pele psoriática, há um encurtamento deste período para apenas 3 a 4 dias [1].

➤ Mecanismos imunológicos

• **Disrupção do sistema imune e perpetuação da inflamação**

Nos doentes psoriáticos, verifica-se uma ativação do sistema imune inato por citocinas e células apresentadoras de antígenos e, posteriormente, ocorrem fenómenos de ativação de mecanismos imunitários adquiridos, adaptativos, autoimunes, com amplificação desta resposta. Desta forma, a psoríase é uma doença na qual existe um *overlap* de autoinflamação e autoimunidade, sendo que cada mecanismo potencia ainda mais o outro [2].

Nesta patologia, há alterações dos sistemas imunes inato e adaptativo cutâneos, que, por sua vez, levam a uma inflamação sistémica persistente [2;15]. Verifica-se que há um aumento das colónias de linfócitos Th1 e Th17, que produzem citocinas pró-inflamatórias, recrutando células do sistema imune e promovem a proliferação e a diferenciação dos queratinócitos [10;15;16]. As citocinas são glicoproteínas que servem de sinais à produção de inflamação, defesa, reparação tecidual, fibrose e angiogénese. Consideram-se citocinas pró-inflamatórias a IL-1, a IL-2, a família IL-17, o TNF- α e o IFN- γ . A IL-4 e a IL-10 são citocinas anti-inflamatórias [10]. Esta inflamação crónica foi provada em diversos estudos que demonstraram um aumento de TNF- α e dos seus recetores nas placas psoriáticas e no sangue de doentes com psoríase severa [3].

• **O papel dos queratinócitos na psoríase**

Na psoríase vulgar, as placas que a caracterizam não resultam apenas da inflamação da epiderme, mas sim de uma interação que ocorre entre os queratinócitos e as células do sistema imunológico, a título de exemplo, células apresentadoras de antígenos, células dendríticas e macrófagos [2]. Os queratinócitos são então as principais células da epiderme e são peças fundamentais na mediação com o sistema imune inato [1]. A interação referida pode ser despoletada por alguns fatores, nomeadamente stress, trauma local (fenómeno de Koebner), infeção, alguns fármacos (lítio, anti-inflamatórios não esteroides, beta-bloqueantes, antimaláricos, IFN- α), descontinuação de corticoides sistémicos, queimaduras solares [3], outras doenças imunomediadas (como a doença de Chron e a esclerose múltipla), tabagismo e consumo de álcool [1;2;10]. Estes fatores desencadeantes tanto podem dar início como causar uma exacerbação da condição [10].

• **Ativação das células dendríticas pelos autoantígenos**

O mecanismo pelo qual ocorre a ativação das células dendríticas ainda não foi totalmente esclarecido. Pensa-se que esta ativação ocorra pela libertação de peptídeos antimicrobianos quando os queratinócitos são lesados. Estes correspondem ao LL37, às β -

defensinas e às proteínas S100, entre muitos outros [2;12;16]. Assim, através destas moléculas, são recrutadas as células dendríticas, que irão produzir IL-12 e IL-23, levando à proliferação de linfócitos T que dão origem a mais citocinas pró-inflamatórias, como a IL-17, a IL-22, o IFN- γ e o TNF- α [1;12;10].

O LL37 tem um papel patogénico bastante conhecido na psoríase, pelo que será usado como exemplo mais detalhado da ativação das células dendríticas pelos peptídeos antimicrobianos.

A ativação das células dendríticas pelo LL37 ocorre através de dois mecanismos distintos.

O primeiro mecanismo ocorre quando o LL37 é libertado pelos queratinócitos e forma um complexo com material genético de outras células lesadas [16]. A ligação do LL37 ao ADN estimula o TLR-9 de células dendríticas plasmocitoides [2]. Estas células correspondem até 16% do infiltrado inflamatório da derme, baseado na sua expressão de BDCA2 e CD123. Este é um processo chave na formação da placa psoriática, uma vez que é produzido interferão do tipo I: IFN- α e IFN- β , que vai ser responsável pela maturação de células dendríticas mieloides. Estas células produzem linfócitos Th1 e Th17, que libertam, respetivamente, IFN- γ e IL-17 [8]. Os queratinócitos também são estimulados pela ligação LL37-ADN, originando IL-1, IL-6, TNF- α e ainda mais peptídeos antimicrobianos, fortificando assim o ciclo de autoinflamação [2;12].

No segundo mecanismo, também ocorre a ligação do LL37 a material genético, mas, neste caso, ao ARN. O complexo formado irá estimular o TLR7, que atua diretamente nas células dendríticas mieloides. Estas irão migrar para os gânglios linfáticos e vão produzir TNF- α , IL-23 e IL-12. As duas últimas citocinas vão aumentar as colónias de linfócitos Th17 e Th1, respetivamente [10]. A ligação LL37-ARN irá estimular, aditivamente, os monócitos *slan+*, isto é, monócitos não clássicos, uma vez que contêm um baixo nível de CD14 na sua superfície e contêm o correceptor CD16 [17]. Estes monócitos são importantes agentes pró-inflamatórios, secretando níveis elevados de TNF- α , IL-12 e IL-23 [2;12].

- **A importância dos recetores TLR**

A importância dos recetores TLR foi demonstrada pela administração de agonistas de TLR7/8 em modelos animais, como o imiquimod, em que houve um agravamento notório da condição, com a propagação de placas [10]. Para além disso, a resposta a este fármaco foi diminuta nos ratos que tinham défice de IL-23 e do IL-17R, comprovando assim a importância do eixo IL-23/Th17 na resposta inflamatória da psoríase [2].

- **Linfócitos Th17 e a manutenção da resposta inflamatória**

A ativação dos diferentes subtipos de linfócitos T possibilita a manutenção da resposta inflamatória. As citocinas libertadas pelos linfócitos Th17 (IL-17A, IL-17F, IL-22 e IL-26) [10] permitem que haja a diferenciação dos queratinócitos e que estes migrem na epiderme. A IL-17A, IL-17F e a IL-26 são específicas desta linhagem [2;8]. Houve um despertar de interesse pelos linfócitos Th17 na psoríase, quando estudos mostraram que há um maior número de linfócitos Th17 e de IL-17 na pele lesional com psoríase do que em pele não lesada [3]. Para além disso, foi identificada IL-17A no sangue e líquido sinovial de doentes com artrite psoriática [18].

- **Regulação da expressão de linfócitos produtores de IL17**

O Runx1 pode tanto ligar-se ao Foxp3 como aos recetores ROR γ t, assim inibe e estimula, respetivamente, a produção de IL-17. Em condições normais, há um equilíbrio da expressão destes dois recetores. No entanto, na psoríase, existe linfócitos que possuem mais recetores ROR γ t do que Foxp3, assim, é de esperar uma maior produção de IL-17 [3;17;19;20].

- **Produção de IL-17A**

Estudos do transcriptoma compararam a expressão de vários genes na pele normal, na pele com psoríase e, dentro desta, em regiões lesadas e não lesadas. Assim, foi descoberta uma maior expressão de genes que codificam as citocinas IL-17A na pele com psoríase não lesada do que na pele normal. Podemos deduzir então que a pele com psoríase não lesada também está subclínicamente afetada, correspondendo ao conceito de inflamação generalizada anteriormente referido. De notar que, os níveis de IL-17A não estão aumentados no sangue dos doentes com psoríase, ao contrário do que acontece com outras patologias autoimunes: julga-se que a produção dos linfócitos Th17 e a IL-17A esteja localizada nas regiões afetadas [10]. Numa tentativa de controlar a inflamação disseminada, há uma sobre-expressão de Th2 na pele com psoríase não lesada [2], uma vez que os Th2 irão secretar IL-10, que suprime a proliferação dos linfócitos Th1.

- **Sinalização dos linfócitos T**

Vários componentes integram as sinapses imunológicas, incluindo sinais co-estimulantes, como o CD28, o CD40, o CD80 e o CD86, e moléculas de adesão, tais como o antigénio 4 dos linfócitos T CD8+ e o LFA-1. Estas moléculas são fundamentais para a sinalização dos linfócitos T, pois sem a sua presença há uma diminuição da inflamação [10].

- **Papel dos linfócitos NK na psoríase**

Os linfócitos NK (CD3+) são bastante específicos e são ativados após o reconhecimento de glicolípidos, que são apresentados ligados a moléculas CD1d. O sistema imune inato tende a utilizar imediatamente estas células no início da resposta inflamatória devido à sua elevada citotoxicidade e à rápida produção de citocinas, como o IFN- γ , que promove uma resposta inflamatória Th1. Linfócitos NK em excesso ou disfuncionais foram associados com inúmeras doenças autoimunes, como é o caso da doença inflamatória intestinal e a esclerose múltipla. Na psoríase, estes linfócitos encontram-se principalmente na epiderme, perto dos queratinócitos, sugerindo que possam ter um papel na apresentação de antígenos. Adicionalmente, as moléculas CD1d são sobre-expressas nas placas psoriáticas, enquanto que o normal seria apenas estarem presentes junto dos queratinócitos maduros. Forma-se assim um ciclo, o IFN- γ ativa os queratinócitos a produzirem CD1d e, posteriormente, os queratinócitos CD1d+ ligam-se a mais linfócitos NK, que por sua vez aumentam a produção de IFN- γ [10].

- **Mecanismos imunológicos da psoríase vulgar e a importância do eixo TNF α -IL23-Th17**

Cada fenótipo parece estar envolvido com diferentes mecanismos imunológicos [1].

A psoríase vulgar é caracterizada pela hiperatividade do eixo TNF α -IL23-Th17 [4;21]. Os linfócitos Th17, $\gamma\delta$ e NK produzem IL-17 [3]. De notar, que os linfócitos $\gamma\delta$ secretam esta interleucina sem estímulo da IL-23. A família da IL-17 é composta por vários membros: IL-17A, B, C, D, E e F, que são reguladores muito importantes da resposta inflamatória. Na psoríase, destacamos a IL17-A e a IL-17F. Ambas atuam no mesmo recetor, embora com diferentes potências: a IL-17A é a mais potente das duas [18]. A IL-17A, ao ligar-se ao IL-17RA, recruta a proteína ACT1, que é um adaptador deste recetor, codificada pelo gene TRAF3IP2 [22;23]. De seguida, a ACT1, ao interagir com o IL-17RA, leva a quinases intracelulares que ativam o NF κ B, a AP1 e o C/EBP [24], fazendo com haja ainda uma maior secreção de citocinas pró-inflamatórias, quimiocinas e peptídeos antimicrobianos [17].

As citocinas produzidas pelos linfócitos Th1 e Th2 atuam através da via de sinalização JAK/STAT, ao passo que as produzidas pelos linfócitos Th17 são mediadas pelo ACT1 e NF κ B [2]. A IL-23 sinaliza via STAT e o IL-17 via TRAF [9].

Em suma, fármacos cujos alvos sejam o TNF α , a IL-23, a IL-17 e vias de sinalização, tais como a JAK-STAT, serão eficientes no controlo da psoríase vulgar [2].

- **Mecanismos imunológicos da psoríase guttata e produção de superantigénios**

Como foi referido anteriormente, aquando da amigdalite estreptocócica, são produzidos superantigénios que estimulam a expansão de colónias de linfócitos T na pele, pelo fenómeno de mimetismo molecular, uma vez que foi demonstrada que existe uma certa semelhança entre as proteínas M estreptocócicas e a queratina 17 humana. Assim sendo, os linfócitos T CD8+ atuam contra as moléculas de queratina 17 do próprio indivíduo, julgando tratar-se de proteínas estreptocócicas M6, designa-se a este processo de reação cruzada [2;20].

- **Mecanismos imunológicos da psoríase pustulosa**

Na psoríase pustulosa, o sistema imune inato tem um papel mais proeminente. Comparativamente com a psoríase vulgar, nesta variante, há uma maior expressão de transcritos de IL-1 β , IL-36 α e IL-36 γ [3]. A sinalização pela via IL-17 também está presente neste fenótipo. Os doentes com psoríase pustulosa generalizada, sem mutações do recetor de IL-36, respondem a terapêuticas anti-IL17 [2].

- **Mecanismos imunológicos da psoríase ungueal e artrite psoriática**

Na psoríase ungueal e na artrite psoriática, existem níveis aumentados de TNF- α , NF κ B, IL-6 e IL-8 [2].

Há uma sobreposição da fisiopatologia entre a psoríase e a artrite psoriática. Nas membranas sinoviais estão presentes várias citocinas pró-inflamatórias: IL-1, TNF- α e IFN- γ . Através do estudo dos tecidos afetados pela artrite psoriática, foram reveladas exuberantes colónias de linfócitos T CD8+. A patologia articular e a erosão óssea são sinalizadas pela IL-17A, que induz a ativação do RANKL e, por conseguinte, aumenta a proliferação dos osteoclastos [2;18;25].

➤ **A autoimunidade na psoríase**

O PKC ϵ está implicado na ativação e proliferação de linfócitos T. Estas proteínas estão sobre-expressas nos linfócitos T CD4+ de doentes com psoríase, assim como na tiroidite de Hashimoto, o que pode levar à suposição de que o PKC ϵ esteja presente em patologias autoimunes, ou seja, como esta molécula está também aumentada na psoríase, torna-se uma prova dos fenómenos de autoimunidade que ocorrem. A sua expressão está relacionada com a gravidade da psoríase e esta pode ser diminuída com recurso à fototerapia [19].

Um dos autoantígenos mais bem conhecido pelo seu papel na psoríase é o LL37, uma vez que é um peptídeo antimicrobiano [16]. Um estudo demonstrou que aproximadamente dois terços dos doentes com psoríase moderada a severa possuem linfócitos T CD4+ e T CD8+ específicos para o LL37. Estes encontram-se na pele psoriática e no sangue e relacionam-se com a atividade da patologia [2]. Os linfócitos T CD8+ encontram-se principalmente na epiderme e os linfócitos T CD4+ na derme [10]. Estes produzem IFN- γ e, mais especificamente, os linfócitos T CD4+ secretam IL-17, IL-21 e IL-22 [2]. Quando há a formação do complexo TCD8-LL37, ocorre um epidermotropismo (envolvimento preferencial da epiderme) [26] e há a produção de citocinas pró-inflamatórias pelos linfócitos Th17 [2;20].

Outro autoantígeno que foi reconhecido na psoríase foi a ADAMTSL5, que é uma proteína que está envolvida na produção de fibrilas na matriz extracelular e é expressa unicamente por melanócitos e queratinócitos [16]. A estimulação da ADAMTSL5 induz a produção de IL-17A exclusivamente em doentes com psoríase e há linfócitos T CD8+ que reconhecem esta proteína nos melanócitos e autorreagem contra ela. Um estudo demonstrou que um TCR da variante V α 3S1/V β 13S1 reconhece especificamente estes autoantígenos em doentes portadores do alelo HLA-C*06:02 [12;16;27].

Muitos foram os autoantígenos já reconhecidos pelo seu papel na psoríase, que incluem os antígenos lipídicos gerados pela PLA2G4D e a queratina-17 derivada dos folículos pilosos. No entanto, a queratina-17 só levou à proliferação de linfócitos T CD8+ em doentes portadores do alelo HLA-C*06:02 [2].

➤ **Genética da psoríase**

Sabe-se que a psoríase é uma doença determinada geneticamente. Foi demonstrado em estudos de gémeos monozigóticos que estes têm uma concordância 2 a 3 vezes maior, comparativamente a gémeos dizigóticos. Os resultados destes estudos vêm corroborar a agregação familiar da psoríase [2;23].

A heritabilidade da psoríase é cerca de 60 a 90% [28], correspondendo a uma das mais elevadas percentagens entre as doenças genéticas complexas. A heritabilidade corresponde a uma medida que analisa quanto do fenótipo pode ser atribuído à variação genética [1].

Vários estudos demonstraram que pelo menos 80 loci estão associados à suscetibilidade desta patologia. Cada loci contém múltiplos genes envolvidos na função de barreira da pele e no sistema imunológico, afetando diversos mecanismos biológicos como a apresentação dos antígenos, a inflamação e a biologia dos queratinócitos [1;2;9;23]. Sendo

assim, as alterações genéticas estão relacionadas com componentes-chave do sistema imunológico que regulam a resposta inflamatória. Vários foram os loci associados à psoríase: PSOR1-9 [10;28].

- **Regiões PSOR1 a 4**

À região PSOR1 foi-lhe atribuída 50% da heritabilidade da psoríase. Esta localiza-se no braço curto 21 do cromossoma 6 (6p21), dentro do MHC I, [8;16;21] mais especificamente na região telomérica do HLA-B e corresponde ao alelo HLA-C*06:02 [10]. Este alelo está relacionado com o aparecimento da psoríase de forma abrupta e numa idade precoce, estando presente em cerca de 60% dos doentes e aumenta o risco desta patologia em 9 a 23 vezes [2;23]. Este alelo tem maior prevalência na população caucasiana do que na asiática. Nestes doentes, é frequente a obesidade, a amigdalite estreptocócica e o stress. Para além disso, está mais associado à psoríase *guttata* e a uma maior probabilidade de envolvimento do tronco e membros e de ter o fenómeno de Koebner, no entanto, há menor envolvimento da unha e do couro cabeludo. Adicionalmente, têm maior taxa de resposta a tratamentos com metotrexato e ustekinumab. Não foi demonstrada uma relação entre a presença deste alelo e a história familiar, talvez possa ser explicada por ser um alelo recessivo ou por mecanismos epigenéticos. Apesar de tão íntima relação com o desenvolvimento da psoríase, ainda não foi totalmente esclarecido o seu mecanismo de ação. Pensa-se que ela interaja com o KIR2DL1, levando à disfunção das células linfoides [12]. *Hirata et al.* realizaram um estudo na população japonesa que demonstrou que, apesar do alelo HLA-C*06:02 predispor ao risco de vir a desenvolver psoríase vulgar (*odds ratio* de 6.36, $p=0.0015$), este é muito inferior comparando com outras populações, pois é raro nos japoneses (cerca de 0,4%) [23]. Foram identificadas outras variantes que aumentam o risco de psoríase vulgar, tais como o HLA-A*02:07 (*odds ratio* de 4.61, $p=1.2 \times 10^{-10}$) e HLA-DQ β Asp57 (*odds ratio* de 2.19, $p=1.9 \times 10^{-6}$) [25]. Não obstante, não foi encontrada qualquer associação entre o PSOR1 e a psoríase de início tardio ou da variante pustulosa [2;23]. Vários alelos desta região codificam mecanismos relacionados com a apresentação antigénica, além de incluir também o gene CDSN, que codifica uma proteína desmossómica, envolvida no processo de coesão e descamação de queratinócitos [23].

A região PSOR2 engloba o gene CARD14, que codifica o ativador do NF κ B [2;20]. A via de sinalização do NF κ B está relacionada com a produção de IL-17 e TNF- α . Geralmente, está sobreativa na psoríase. Esta sobreativação pode ser o resultado de mutações no gene CARD14, que é expresso nos queratinócitos e na pele psoriática, ou em genes que codificam proteínas reguladoras, como o NFKBIA, o TNIP1 e o TRAF3PI2 [2;29]. Doentes com psoríase vulgar e concomitantemente com a mutação no gene CARD14, p.Asp176His, têm maior

possibilidade de vir a desenvolver psoríase pustulosa generalizada. Na pele saudável, o CARD14 localiza-se principalmente na camada basal da epiderme, ao passo que, na psoríase, encontra-se hiper-regulado na camada suprabasal e hiporregulado nas camadas basais [2].

A região PSOR4 está localizada no complexo de diferenciação da epiderme [2;23].

- **Variantes do HLA**

Apesar do alelo relacionado com o HLA de classe I mais conhecido ser o HLA-Cw*06:02, existem muitos outros que já foram mencionados em diversos estudos: o HLA-A1, A2, B13, B37, B39, B57, Cw1, Cw6. O alelo HLA-B57 foi associado à artrite psoriática [16].

- **Outros loci associados à psoríase**

Foram também encontrados loci de suscetibilidade à psoríase nos cromossomas 1q21, 3q21, 4q32-35, 16q12 e 17q25. No cromossoma 17, foram descobertas duas regiões: os genes SLC9A3R1 e NAT9 localizam-se na primeira, já o gene RAPTOR está na segunda. Os genes SLC9A3R1 e NAT9 fazem parte da regulação da transdução do sinal, da sinapse imunológica e da proliferação dos linfócitos T. O gene RAPTOR está envolvido na função e vias de proliferação dos linfócitos T [10].

- **Variantes associadas à artrite psoriática**

A variante TRAF3PI2 p.Asp10Asn foi associada tanto à psoríase como à artrite psoriática [2;9;22].

Rielly et al. reportaram mais de 20 variantes associadas à artrite psoriática, incluindo o HLA-A, HLA-B, HLA-C, IL-12B, IL-23R, IL-23A, TNIP1, TRAF3IP2, CSF2/P4HA2, HCP5, FBXL19, REL, TYK2, NOS2, PTPN22, TNFAIP3, IFNLR1, IFIH1 e NFKBIA. A identificação dos loci que estão associados à artrite psoriática e não à psoríase é um processo complexo, não obstante, têm vindo a ser descritos loci no CSF2, PTPN22, TNFAIP3 e HLA-B, com um *odds ratio* modesto. Foram sim reportados com uma associação positiva com a artrite psoriática os loci HLA-B*08, HLA-B*27, HLA-B*38 e HLA-B*39 [9;21].

- **Polimorfismos da IL-23 e IL-12**

Diversos polimorfismos podem estar associados à IL-23 e ao seu recetor, acarretando um risco acrescido de vir a desenvolver psoríase. Não obstante, certos indivíduos com uma mutação não-sinónima do gene que codifica o IL-23R, onde um único nucleótido é mutado, têm menor suscetibilidade de ter psoríase [10]. Com um maior entendimento do papel desta interleucina, facilmente conclui-se que os anticorpos monoclonais que são dirigidos a esta têm

elevada eficácia clínica no controlo da doença. A IL-23 é um dímero composto por duas subunidades: a p19 e a p40. De notar, que a subunidade p40 é partilhada com a IL-12. Esta interleucina atua usando células do sistema imune (Th17, linfócitos T NK, linfócitos T $\gamma\delta$ e células ROR γ t+) e as vias de sinalização JAK2/TIK2 e STAT3. A IL-23 promove a proliferação de linfócitos Th17, que produzem IL-17A, IL-17F e IL-22 [1]. A IL-12 induz a produção de INF- γ [3;10].

Como supracitado, a via de sinalização de STAT3 relaciona-se com a IL-23, sendo essencial ao desenvolvimento dos linfócitos Th17 [19]. Variantes na STAT3 também foram associadas a um risco aumentado de psoríase [2].

Bojko et al. promoveram um estudo, na população polaca, no qual foram analisados diversos polimorfismos na IL-12B, na IL-23A e no IL-23R. Aos polimorfismos rs3212227 da IL-12B e rs11209026 do IL-23R, foi-lhes atribuído um papel protetor (*odds ratio* 0.66, com intervalo de confiança 95% 0.50-0.87 e *odds ratio* 0.41, com intervalo de confiança 95% 0.26-0.67, respetivamente). Doentes com diversos polimorfismos nos genes referenciados, quando submetidos à terapêutica com tópicos e NB-UBV, não tiveram diferenças significativas na redução do PASI, comparando com os outros genótipos [30].

- **Polimorfismos da IL-10**

Como referido no capítulo dos mecanismos imunológicos, a IL-10 é uma importante citocina anti-inflamatória. Com base neste princípio, *Aadil et al.* realizaram um estudo, no norte da Índia, para saber se e quais os polimorfismos associados à IL-10 que poderiam estar presentes na psoríase. Os resultados obtidos foram que os polimorfismos IL-10 -592 C/A e IL-10 -1082 A/G suscetibilizam o seu portador a esta patologia (*odds ratio* 9.25, num intervalo de confiança de 95% 3.16-27.06 e *odds ratio* 4.28, num intervalo de confiança de 95% 1.46-12.56, respetivamente). Para além disso, demonstraram que os níveis de IL-10 séricos estão diminuídos nos doentes com psoríase, mas estes não se relacionam com a gravidade da condição [31].

- **Mutações do IL-36RN**

Mutações no IL-36RN, pertencente à família das citocinas pró-inflamatórias IL-1, foram associadas à psoríase pustulosa. As mutações recessivas incrementaram o risco de psoríase pustulosa generalizada, de psoríase pustulosa palmo-plantar e de acrodermatite contínua de Hallopeau [2]. *Trak et al.* sugeriram que os polimorfismos do IL-36RN mais significativos foram o rs28947205, rs28947207, rs28947207 e rs28947211 [3]. *Babic et al.* reportaram mais de 80 casos de psoríase pustulosa generalizada associada à mutação neste antagonista, na

população vietnamita. A esta síndrome designa-se por DITRA (*deficiency of the IL-36 receptor antagonist*) [5].

- **Eixo CRH-POMC e polimorfismos associados**

O eixo CRH-POMC regula a resposta ao stress local e a produção de melanócitos na pele. O CRH e o seu recetor CRH-R1 são ambos expressos na pele. É induzida a produção de POMC e, conseqüentemente, dos seus derivados nos melanócitos e fibroblastos – α -, β - e γ -MSH; a ACTH; o MCIR-5R; antagonistas dos recetores de melanocortina (ASIP e AgRP). Este eixo tanto pode ter uma atitude pró como anti-inflamatória. Doentes com psoríase apresentavam um aumento dos níveis de CRH, CRH-R1, POMC, MC2R, MC3R, MC4R e MCH-R1 e, por outro lado, tinham níveis mais baixos de ASIP, TYR e TYRP1. Vários polimorfismos podem estar relacionados com a disfunção deste eixo. *Traks et al.* provaram que o polimorfismo mais significativo é o rs6567166, localizado perto da extremidade 3' do gene MC4R, com um *odds ratio* de 5.45, com um intervalo de confiança de 95% entre 1.91 e 15.58. Este polimorfismo está presente em obesos e, é importante recordar, que a obesidade é duas vezes mais prevalente em doentes com psoríase [32].

- **Genes ERAP1 e ERAP2**

O polimorfismo rs30187T no gene ERAP1 aumenta o risco de psoríase de início tardio em portadores do alelo HLA-C*06:02 na população polaca. Ao passo que em indivíduos não portadores deste alelo, parece ter um papel protetor. Também está diminuído o risco de vir a desenvolver psoríase, sobretudo a forma juvenil, em indivíduos com os polimorfismos rs2248374A e rs2248374A4 no gene ERAP2, se estiver presente o alelo HLA-C*06:02 [33].

- **Genes COMT, CCKAR e CCKBR**

Sobolev et al. projetaram um estudo cujo objetivo era saber qual a associação entre polimorfismos nos genes COMT rs4680, DBH rs141116007, CCKAR rs1800857 e CCKBR rs1805002 e a psoríase. Assim, houve uma conexão entre o genótipo do gene COMT e a psoríase (*odds ratio* 3.47, num intervalo de confiança de 99% 1.61-7.91) [34].

- **Mutações do recetor da vitamina D**

Sabe-se que a vitamina D é um importante regulador do sistema imune e vários foram os polimorfismos do gene do seu recetor que foram referidos em vários estudos. Deste modo, Lee et al. encontraram uma associação positiva entre o genótipo TaqI TT do VDR e a psoríase (*odds ratio* 1,29, num intervalo de confiança de 95% 1.00-1.66, $p < 0.05$), apenas na população caucasiana. Nos asiáticos, a associação não foi estatisticamente significativa: *odds ratio* 1.32,

num intervalo de confiança de 95% 0.89-1.96, $p=0.16$. Não foi também encontrada associação entre os polimorfismos Apal, Bsml, FokI do VDR [6].

- **Diferenças na prevalência de mutações entre a população chinesa e europeia**

Zang et al conduziram um estudo GWA nos chineses de etnia Han, demonstrando que a IL-12B, o LCE3A e o LCE3D estavam significativamente associados à psoríase vulgar. Outro estudo que comparava a população chinesa e europeia mostrou que em ambas estavam presentes as variantes ZNF816A e GJB2, aumentando o risco de psoríase. Todavia, os genes ERAP1, PTTG1, CSD1 e SERPINB8 não aumentavam o risco de psoríase na população europeia [21;23].

➤ **Mecanismos epigenéticos**

As mutações genéticas encontradas não explicam na totalidade a heritabilidade da psoríase, por conseguinte, foi colocada a hipótese de haver mecanismos epigenéticos que modificam a expressão genética, sem alterar o genoma, predispondo, deste modo, à psoríase. Há vários mecanismos conhecidos, entre os quais o lncRNA, os microRNA e a metilação das ilhas de CpG [2].

Os lncRNA são cadeias de pelo menos 200 nucleótidos que não codificam proteínas, mas com um papel de regulação da transcrição, através da resposta a inúmeros estímulos. Existem 3 lncRNA próximos de loci conhecidos pela sua suscetibilidade à psoríase: o CARD14, o LCE3B/LCE3C e o IL-23R. Pensa-se que estes possam modular a sua função. Um total de 971 lncRNA foram encontrados em pele psoriática, em comparação com a pele normal [2].

Os microRNA têm um papel silenciador, após a transcrição [35]. Tanto podem alterar a estabilidade da sequência em que se inserem durante a maturação ou mudar a afinidade da sequência ao alvo [15]. A maioria dos estudos demonstrou que estes estão mais presentes na variante vulgar. Mais de 250 microRNA estão presentes nesta patologia. O miR-31, presente no braço curto 21.3 do cromossoma 9 (9p21.3), [36] é sobre-expresso na psoríase e ativa a via de sinalização do NFkB, adicionalmente, regula os sinais enviados pelos queratinócitos que recrutam leucócitos. O mir-21 é um microRNA que tem um papel bastante proeminente na inflamação, encontrado na epiderme e no infiltrado inflamatório da derme e está correlacionado com níveis aumentados de TNF- α . Um aumento do miR-21 inibe a produção de CD11b, quando está presente o polimorfismo rs4597342 T, levando à disfunção do Mac-1 e numa função aberrante de células do sistema imune inato, com a génese de citocinas pró-inflamatórias. Alguns estudos compararam doentes com psoríase e controlos,

não tendo revelado uma diferença significativa no nível de CD11b. No entanto, Sjögren et al. concluíram que se encontravam níveis mais elevados de CD11b em doentes com psoríase pustulosa generalizada e não na psoríase vulgar, sugerindo, desta forma, um envolvimento do CD11b na patogénese dessa variante [15]. Na pele psoriática, são encontrados outros microRNA, como o miR-221 e o miR-222, que, juntamente, com o miR-21, inibem a transcrição do TIMP3, levando à inflamação, parcialmente mediada pelo TNF- α , e à proliferação da epiderme. O miR-210 induz a produção de Th17 e Th1 e inibe o Th2, através do STAT6 [2]. *Maharaj et al.* reportaram que o miR-146a, localizado no cromossoma 5q34, tem um papel fundamental na inflamação e a variante rs2910164 está associada à progressão da psoríase e da artrite psoriática, na população nativa da África do Sul, mas não na população caucasiana que lá habita [15;35].

As ilhas de CpG são dinucleotídeos de CpG que estão agrupados em certas regiões, usualmente, nas regiões promotoras de genes. A metilação destas ilhas resulta na inativação do gene associado, a não ser que esta metilação ocorra num gene que suprima a transcrição. Foram detetados mais de 1100 locais de metilação de CpG na pele com psoríase. Destes, 12 correspondem a genes que regulam a proliferação da epiderme. Quando os doentes são submetidos a terapêutica com anti-TNF α , há uma reversão da metilação, provando que esta é dinâmica [2].

Terapêutica

De notar que a psoríase é uma doença crónica e que, por isso, necessita de um tratamento a longo prazo. Por conseguinte, é fundamental conhecer o perfil do doente, por forma a oferecer-lhe a melhor terapêutica disponível. Há que ter em conta as suas expectativas, comorbilidades, a gravidade da doença e o acesso a cuidados de saúde [2;37]. No que concerne à farmacogenómica tem sido mais estudada a relação entre a resposta aos biológicos e a presença do alelo HLA-C*06:02 [12].

Para avaliar a extensão da doença e a sua resposta ao tratamento, estão disponíveis várias escalas. O BSA primeira permite caracterizar a gravidade da psoríase, consoante a extensão da superfície corporal atingida. Caracteriza-se a psoríase como sendo ligeira, se o BSA é inferior a 5%; moderada, se o BSA está entre 5% e 10%; severa, se o BSA é superior a 10%. Independentemente da BSA, é considerada severa toda a doença que atinja a face, pés, couro cabeludo e genitais. Mais frequentemente é utilizada a escala PASI, que associa à medida da extensão a ponderação da intensidade lesional em cada uma de quatro áreas corporais (cabeça e pescoço, tronco, membros superiores e inferiores) em termos de induração, eritema e descamação [1]. Combinando com estas escalas, um índice que permita

aferir o impacto na doença na qualidade de vida, é considerado portador de psoríase severa, todo o indivíduo que possua um PASI >10, BSA >10% e/ou *Dermatology Life Quality Index* (DLQI) >10 [38].

Generalizando, a psoríase ligeira pode ser controlada com **tópicos** combinando corticoides com análogos da vitamina D. A psoríase moderada a severa requer fototerapia ou um tratamento sistêmico [2;38].

Um estudo recente defende que a tonsilectomia permite um prognóstico mais favorável em doentes homozigóticos para o alelo HLA-Cw*06:02 e com psoríase vulgar [2].

A **fototerapia** com radiação UVB de banda estreita ou com radiação UV-A associada ao psoraleno (PUVA) promove o desaparecimento das placas de psoríase, permitindo remissões prolongadas, particularmente a PUVA, uma vez que diminui até 90% os linfócitos T presentes nas placas [10].

➤ **Terapêuticas sistêmicas tradicionais**

Os **tratamentos sistêmicos tradicionais** incluem o metotrexato, a ciclosporina e os retinoides (acitretina). Todos estão disponíveis apenas na formulação oral, à exceção do metotrexato que também pode ser administrado por injeção subcutânea ou intramuscular [2]. Deve ser tentada primeiro uma terapêutica com estes fármacos, antes de serem prescritos fármacos biológicos [38].

O metotrexato é um análogo do ácido fólico e inibe a síntese de ADN, bloqueando a produção de timina e purina. Foi publicado que promove uma diminuição de 50% a 75% do PASI e melhoria do DLQI em 33%, 47% e 64% da população a que foi administrada a substância, aos 3, 6 e 12 meses de tratamento, respetivamente. O alelo HLA-Cw*06:02 foi considerado um potencial marcador dos doentes que podem beneficiar do tratamento com metotrexato [2]. Pode ser associado à ciclosporina, acitretina, fototerapia ou a um biológico para diminuir a dose de cada substância, aumentar a eficácia e a manutenção da resposta terapêutica a longo prazo [38].

A ciclosporina faz parte da família dos inibidores da calcineurina e é um imunossupressor: suprime a transcrição do ARN mensageiro (mRNA) das citocinas dos linfócitos T [10]. É um fármaco com uma alta taxa de resposta, mas que dada uma menos favorável relação risco benefício em função do seu potencial nefrotóxico e imunossupressor, combinado com recidivas relativamente rápidas após suspensão, exige uma escolha criteriosa dos candidatos a esta terapêutica e na prática tem vindo cada vez mais a ser utilizado como

tratamento de curta duração para ultrapassar períodos de maior instabilidade da doença enquanto se consideram outras alternativas terapêuticas [2].

Os retinoides são moléculas relacionadas com a vitamina A. A acitretina é o retinoide mais amplamente utilizado na psoríase. Intervém na transcrição através de recetores nucleares e normaliza a proliferação e diferenciação dos queratinócitos. Foi atingido um PASI 75 e um PASI 50 em 22.2% e 44.4%, respetivamente, às 24 semanas de tratamento [1]. É um fármaco de primeira linha na terapia da psoríase eritrodérmica ou pustulosa, sendo menos eficaz em monoterapia na psoríase vulgar. Todavia é um fármaco que potencia a atividade de outros tratamentos usados em combinação, principalmente tópicos e fototerapia, com redução das respetivas doses e potenciais afeitos adversos, sendo também eficaz como tratamento de manutenção da resposta terapêutica obtida. Acresce que é o único fármaco sistémico usado na psoríase desprovido de ação imunossupressora [38].

Os **ésteres de ácido fumárico** são pequenas moléculas imunomoduladoras e com propriedades anti-inflamatórias. O seu mecanismo de ação ainda não foi totalmente esclarecido, mas pensa-se que, através da sua interação com a glutathione, iniba o NFκB. Estes diminuem a capacidade de migração dos monócitos *s/an+* e inibem o Th1 e o Th17 [2].

Os **inibidores da fosfodiesterase-4**, como é o caso do apremilast, inibem a hidrolisação da cAMP. Assim, há uma diminuição das citocinas pró-inflamatórias (TNF-α, IFN-γ e IL-12) e há um aumento da IL-10. O apremilast tem um amplo efeito anti-inflamatório sob os queratinócitos, fibroblastos e células endoteliais. Foi obtido 33.1% de PASI 75 às 16 semanas de tratamento [2].

➤ **Terapêuticas sistémicas biológicas**

Cada vez mais, os **fármacos biológicos** imunomoduladores têm vindo a ser utilizados no tratamento sistémico da psoríase, tendo em conta que têm uma ação muito mais específica num local da cadeia inflamatória [37] e, assim, reduzem os efeitos secundários indesejáveis que eram recorrentes nos medicamentos supracitados, que envolviam frequentemente o rim e o fígado. Por isso, há uma busca incessante de novos alvos terapêuticos, mais específicos para cada fenótipo da psoríase e para o mecanismo que se encontra envolvido na patogénese da doença [2]. Os critérios de elegibilidade para terapêutica com biológicos variam internacionalmente. As *guidelines* japonesas apenas recomendam o seu uso em doentes com psoríase em placa, com um BSA de pelo menos mais de 10% ou com sintomas cutâneos ou articulares que afetem a qualidade de vida. Nos Estados Unidos, a terapêutica biológica é a primeira linha para doentes candidatos a terapêutica sistémica. As *guidelines* europeias,

indicam de um modo geral que a terapêutica com biológicos deve ser a segunda linha, após o uso de metotrexato e outros fármacos sistêmicos orais ou falência da PUVA. As discordâncias entre as diferentes *guidelines* podem ser explicadas por diferentes prevalências e comorbidades das populações a que estão destinadas e são evolutivas em função dos estudos que vão sendo publicados e das autorizações de uso que as diferentes agências reguladoras, como a EMA, vão emitindo à medida que novos fármacos são aprovados [38].

Atualmente, os biológicos atuam sobre os dois principais mecanismos conhecidos pela patogênese da psoríase: o TNF- α e o eixo IL-23/Th17 [2;32].

Os **anti-TNF α** foram a primeira classe de biológicos a ser produzida. Demonstraram eficácia no tratamento da psoríase e da artrite psoriática. Dentro desta classe, existem o infliximab, o etanercept, o adalimumab, o golimumab e o certolizumab [2;20].

O etanercept é uma proteína de fusão do recetor p75 Fc do fator de necrose tumoral humano (TNF α). O certolizumab é um fragmento Fab' de um anticorpo recombinante humanizado contra o TNF α . Os restantes são anticorpos monoclonais, humanos (adalimumab, golimumab) ou homem-murino quimérico (infliximab). No tratamento da psoríase, foi obtido um PASI 75 em 52% dos doentes sob etanercept, 59% sob adalimumab e 80% sob infliximab. O infliximab é o anti-TNF α com maior eficácia, contudo devido ao seu modo de administração por infusão endovenosa e a uma maior taxa de eventos adversos, é o menos utilizado desta classe [2]. Doentes portadores do alelo HLA-C*06:02 têm pior resposta a estes fármacos para o PASI 75 do que doentes não portadores. Dand et al. efetuaram um estudo que comparava a eficácia dos fármacos adalimumab e ustekinumab em doentes não portadores do alelo HLA-C*06:02, demonstrando que estes beneficiavam mais da terapêutica com adalimumab (*odds ratio* aos 6 meses de 2.5, p de $5.85 \cdot 10^{-7}$) [37]. Nishikawa et al. conduziram um estudo GWA na população japonesa e provaram que 10 polimorfismos estão associados ao sucesso terapêutico com os fármacos anti-TNF α , entre eles o JAG2 e o ADRA2A. Este estudo realçou ainda mais a importância do conhecimento do genótipo para uma escolha apropriada dos fármacos a serem utilizados [23].

O fundamento para o desenvolvimento de fármacos **anti-subunidade p40 da IL-12/23** é baseado em estudos que demonstraram que ratos com um déficit de IL-12/IL-23 são mais resistentes a condições autoimunes [3]. O ustekinumab foi o primeiro biológico a ser formulado tendo como alvo esta subunidade p40, atuando quer na IL-23 quer na IL-12, já que a subunidade p40 é partilhada por estas duas interleucinas. Por consequência, há um bloqueio da produção de Th1 e Th17 [2]. É indicado para psoríase moderada a severa e tem também eficácia no tratamento da artrite psoriática [10]. Costanzo et al. promoveram um estudo cujos resultados foram que o ustekinumab tem uma resposta superior e mais rápida em portadores

do alelo HLA-Cw*06:02 versus não portadores [8]. Um PASI 75 foi atingido em 72.4% dos doentes sob 90mg e 61.2% sob 45mg. Um estudo retrospectivo por *Galluzzo et al.* adicionou que a presença do genótipo GG no SNP IL-12B rs6887695 [21] e a ausência do genótipo AA no SNP IL-12B rs3212227 estão associados à resposta ao ustekinumab em pacientes HLA-C*06:02 positivos. De notar, que não podem ser descurados outros mecanismos envolvidos: dois gémeos homozigóticos, ambos portadores do alelo HLA-C*06:02, submetidos a ustekinumab tiveram respostas terapêuticas diferentes; um deles deteriorou-se após dois anos de terapêutica, por ter uma vida mais stressante [12]. Através destas respostas ao tratamento, percebe-se o real valor da IL-23 na modulação do Th17 [2]. Há efeito da terapêutica até três anos e pode ser utilizada em doentes refratários a terapêutica com anti-TNF [10].

Existem 3 fármacos biológicos disponíveis **contra a IL-17**: secukinumab, ixekizumab e brodalumab. Os dois primeiros bloqueiam a ação da IL-17A e ambos são utilizados na psoríase que afeta a unha e o couro cabeludo. O brodalumab bloqueia o IL17-AR, inibindo a atividade da IL-17A e IL-17F. Têm sido avaliados para o uso em doentes com psoríase em placa moderada a severa [2;3]. Na 12ª semana de tratamento, 81.6% e 28.6% dos doentes sob secukinumab e 89.1% e 35.3% dos doentes sob ixekizumab, tiveram um PASI 75 e 100, respetivamente. Por outro lado, 83.3%, 70.3% e 41.9% dos doentes sob brodalumab mostraram um PASI 75, 90 e 100, respetivamente, às 12 semanas de tratamento [2]. Os estudos sobre estes fármacos revelaram-se muito promissores, comparando com o placebo e com outros biológicos, como o etanercept e o ustekinumab [3].

Após o término da terapêutica sob secukinumab, 21% dos pacientes mantiveram a sua resposta ao tratamento após um ano e, cerca de 10%, ao fim de dois anos. Concluindo que os fármacos anti-IL17 são modificadores da doença [2].

Costanzo et al. demonstraram que o secukinumab, na dose de 300 mg, tem uma eficácia rápida, independentemente do status do HLA-Cw*06:02 [8].

A **subunidade p19 da IL-23** é o alvo dos biológicos de aprovação mais recente, tais como o guselkumab, o tildrakizumab e o risankizumab. O guselkumab foi aprovado no uso da psoríase e é superior ao adalimumab, com 85.1% dos doentes a obter um PASI 75 e 73.3% um PASI 90 à 16ª semana de tratamento. 74% e 52% dos pacientes sob tildrakizumab obtiveram um PASI 75 e um PASI 90 à 16ª semana, respetivamente. À 12ª semana, 88%, 81% e 48% dos doentes sob risankizumab tiveram um PASI 75, 90 e 100, respetivamente [2;38].

Para além dos fármacos citados existem **outros**, como os **moduladores das células T** (efalizumab e alefacept) que não têm aprovação atual pela EMA para utilização nos países

européus. O Efalizumab, um anticorpo monoclonal humanizado recombinante, anti-LFA-1 foi descontinuado em 2009 por uma relação risco benefício considerada desfavorável já após a sua introdução no mercado. O alefacept inibe os linfócitos T CD4+ e T CD8+, pois impede que haja interação entre o LFA-3 das células apresentadoras de antígenos e o CD2 dos linfócitos T de memória CD45RO+ [10].

Vários **farmacos** ainda se encontram **em estudo**, designadamente **inibidores da via de sinalização JAK/STAT**, como o tofacitinib, que tem atualmente já indicação para a artrite psoriática e tem eficácia demonstrada na psoríase ungueal. Adicionalmente, o upadacitinib está em estudos de fase III para a artrite psoriática. Existem ainda **outras substâncias sob formulação oral** a serem testadas para a psoríase, como o piclidenoson (inibidor do recetor da adenosina A3), o serlopitant (antagonista do recetor da neurocinina-1) e inibidores do ROR γ t [2].

As *guidelines* britânicas aconselham o adalimumab como primeira linha de tratamento da psoríase crónica em placas, se associada a artrite psoriática. Na ausência de artrite psoriática, podem ser considerados o adalimumab, o ustekinumab e o secukinumab como primeira linha [38].

As *guidelines* AAD sugerem a fototerapia como primeira linha, associada ou não a metotrexato/acitretina. Caso esta não esteja disponível, pode ser usada, como primeira linha de tratamento, a acitretina, o adalimumab o alefacept, a ciclosporina A, o etanercept, o infliximab, o metotrexato e o ustekinumab [38].

As diversas *guidelines* acordam que pode ser feita uma combinação de agentes sistémicos com os biológicos, de modo a aumentar a sua eficácia e diminuir os seus efeitos adversos. Associa-se, por exemplo, o metotrexato ou a acitretina a um biológico [38].

De notar que, segundo critérios europeus, é considerada falência terapêutica primária caso, durante a fase de indução da remissão, a não obtenção dum PASI 50. Ao passo que, a falência secundária da terapêutica ocorre quando não é mantido um PASI 50 durante a fase de manutenção [38].

Conclusão

Quando se trata de uma patologia tão complexa como a psoríase, não é possível descurar todas as dimensões que constituem o doente psoriático: a história familiar, a diminuição da qualidade de vida, o estigma social e as comorbilidades associadas. É necessário recordar que muitas vezes afeta sobretudo pacientes mais jovens, na ordem dos 20 aos 35 anos, que terão de lidar diariamente com uma doença crónica. Cabe então ao clínico de MGF em colaboração com o Dermatologista, a oferta da melhor terapêutica disponível e a gestão adequada dos efeitos secundários desta.

Assim sendo, a fisiopatologia da psoríase tem sido alvo dos mais diversos estudos, sobretudo ao nível do eixo IL-23/Th17. O conhecimento cada vez mais aprofundado da patologia tem possibilitado o desenvolvimento de novos alvos terapêuticos, mais específicos.

Atualmente, estão disponíveis dois tipos de terapêuticas sistémicas: as tradicionais e as biológicas. Por conseguinte, é fundamental conhecer o genoma do paciente, de forma a que a escolha terapêutica seja a mais ajustada às suas necessidades e que se fale cada vez mais em medicina de precisão, baseada na melhor evidência disponível.

As *guidelines* europeias sugerem que se utilizem primeiro as terapêuticas sistémicas tradicionais e, posteriormente, as biológicas. É de notar que estas últimas acarretam custos muito avultados, tendo sido desenvolvidos biossimilares, na tentativa de alcançar um maior número de pacientes.

Sumariando, os portadores do HLA-C*06:02 têm uma maior taxa de resposta à terapêutica com metotrexato e ustekinumab, nomeadamente os que possuem o genótipo GG no SNP IL-12B rs6887695 e a ausência do genótipo AA no SNP IL-12B rs3212227. Por outro lado, estes doentes têm uma pior resposta aos anti-TNF do que os não portadores. Já outros fármacos, como o secukinumab, têm uma rápida eficácia, independentemente do status do HLA-C*06:02.

Em pacientes não portadores do alelo HLA-C*06:02, foi feito um estudo comparativo entre a resposta ao adalimumab e ao ustekinumab, que conclui que estes beneficiavam mais da terapêutica com este último.

Já no caso dos doentes com psoríase devido a fenómenos epigenéticos, mais especificamente, a metilação das ilhas de CpG, beneficiam grandemente dos anti-TNF, já que estes revertem a metilação. Além disso, um estudo na população japonesa demonstrou que houve 10 polimorfismos que previam uma resposta positiva à terapêutica com anti-TNF, entre eles o JAG2 e o ADRA2A.

Polimorfismos da IL-23 e do seu recetor aumentam o risco do doente vir a desenvolver psoríase e indivíduos com défice de IL-23/IL-12 são menos suscetíveis a fenómenos autoimunes. Assim é perceptível que fármacos anti-IL23 tenham um papel benéfico no tratamento da doença, ao inibir-se a atividade desta interleucina, promove-se uma diminuição de outras moléculas pró-inflamatórias e também a inibição de importantes vias de sinalização, como a JAK/STAT. Através das excelentes respostas à terapêutica anti-IL23, consegue-se provar o real valor desta interleucina na modulação do Th17. Esta terapêutica tem um efeito de remissão mais duradouro, até três anos, e, além disso, pode ser usada em doentes refratários à terapêutica anti-TNF.

Existem também fármacos anti-IL17 que, comparativamente ao placebo e a outros biológicos, mostraram-se muito promissores, com períodos de remissão de doença de um e dois anos, podendo dizer-se assim que estes são fármacos modeladores da doença.

Em jeito de conclusão, assistimos ao começo da aplicação da farmacogenómica no contexto da psoríase: uma área ainda com tanto a explorar. Esta terá um papel indiscutível na seleção da melhor terapêutica, por forma a gerir a patologia e evitar ao máximo as suas complicações, podendo oferecer uma melhor qualidade de vida aos pacientes psoriáticos.

Agradecimentos

Não poderia terminar a minha tese de mestrado, sem deixar uma palavra de apreço a todos os que contribuíram para a sua concretização.

Assim, começo por agradecer ao meu orientador, Dr. Hugo Schönenberger de Oliveira, e ao meu co-orientador, Professor Doutor Óscar Tellechea, pela solicitude demonstrada, disponibilidade e acompanhamento.

Em seguida, quero agradecer todo o apoio e motivação que a minha família e amigos me deram.

Por último, e, não menos importante, deixo uma palavra de agradecimento à Universidade de Coimbra, em particular à Faculdade de Medicina, Professores e todos os médicos que contribuíram para o meu crescimento pessoal e para a minha concretização académica.

*Eles não sabem, nem sonham
Que o sonho comanda a vida
E que sempre que um homem sonha
O mundo pula e avança
Como bola colorida
Entre as mãos de uma criança.*

António Gedeão

Referências bibliográficas

1. Menter A. Psoriasis and psoriatic arthritis overview. *Am J Manag Care*. 2016 Jun;22(8 Suppl): s216-24.
2. Rendon A, Schäkel K. Psoriasis Pathogenesis and Treatment. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2019 Mar 23;20(6):1475. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/20/6/1475>
3. Caiazzo G, Fabbrocini G, Di Caprio R, Raimondo A, Scala E, Balato N, et al. Psoriasis, cardiovascular events, and biologics: Lights and shadows. *Front Immunol*. 2018;9(AUG).
4. Singh S, Pradhan D, Puri P, Ramesh V, Aggarwal S, Nayek A, et al. Genomic alterations driving psoriasis pathogenesis. *Gene* [Internet]. 2019 Jan; 683:61–71. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.gene.2018.09.042>
5. Babic V, Moawad S, Bursztejn A-C, Schmutz J-L. DITRA syndrome in a Vietnamese patient: efficacy of etanercept. *Eur J Dermatology* [Internet]. 2018 Mar;28(2):244–6. Available from: <http://www.john-libbey-eurotext.fr/medline.md?doi=10.1684/ejd.2018.3219>
6. Lee YH. Vitamin D receptor Apal, TaqI, BsmI, and FokI polymorphisms and psoriasis susceptibility: an updated meta-analysis. *Clin Exp Dermatol* [Internet]. 2019 Jul 25;44(5):498–505. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/ced.13823>
7. Traks T, Keermann M, Prans E, Karelson M, Loite U, Kõks G, et al. Polymorphisms in IL36G gene are associated with plaque psoriasis. *BMC Med Genet* [Internet]. 2019 Dec 11;20(1):10. Available from: <https://bmcmmedgenet.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12881-018-0742-2>
8. Costanzo A, Bianchi L, Flori ML, Malara G, Stingeni L, Bartzaghi M, et al. Secukinumab shows high efficacy irrespective of HLA-Cw6 status in patients with moderate-to-severe plaque-type psoriasis: SUPREME study. *Br J Dermatol*. 2018;179(5):1072–80.
9. O’Rielly DD, Jani M, Rahman P, Elder JT. The Genetics of Psoriasis and Psoriatic Arthritis. *J Rheumatol Suppl* [Internet]. 2019 Jun; 95:46–50. Available from: <https://doi.org/10.3899/jrheum.190119>
10. Jeremy M. Hugh, MD; Jeffrey M. Weinberg M. Update on the Pathophysiology of Psoriasis. *Cutis*. 2018;102(3):6–12.

11. Aterido A, Cañete JD, Tornero J, Ferrándiz C, Pinto JA, Gratacós J, et al. Genetic variation at the glycosaminoglycan metabolism pathway contributes to the risk of psoriatic arthritis but not psoriasis. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(3):355–64.
12. Chen L, Tsai T -F. HLA -Cw6 and psoriasis. *Br J Dermatol* [Internet]. 2018 Apr 2;178(4):854–62. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/bjd.16083>
13. Torres T, Henrique M, Oliveira H, Rodrigues M, Ferreira P, Morais P, et al. Management of psoriasis by family physicians: Referral algorithm and shared management with dermatology. *Acta Med Port*. 2020;33(13).
14. Ferreira BIRC, Da Costa Abreu JLP, Dos Reis JPG, Da Costa Figueiredo AM. Psoriasis and associated psychiatric disorders: A systematic review on etiopathogenesis and clinical correlation. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2016;9(6):36–43.
15. Hruska P, Kuruczova D, Vasku V, Bienertova-Vasku J. MiR-21 binding site SNP within ITGAM associated with psoriasis susceptibility in women. Garcia de Frutos P, editor. *PLoS One* [Internet]. 2019 Jun 18;14(6):e0218323. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0218323>
16. Zalzal HH, Abdullah GA, Abbas MY, Mohammedsalih HR, Mahdi BM. Relationship between human leukocyte antigen drb1 and psoriasis in Iraqi patients. *Saudi Med J*. 2018;39(9):886–90.
17. Hofer TP van de Loosdrecht AA, Stahl-Hennig C, Cassatella MA, Ziegler-Heitbrock L. 6-Sulfo LacNAc (Slan) as a Marker for Non-classical Monocytes. *Front Immunol*. 2019;10(September):10–9.
18. Taams LS, Steel KJA, Srenathan U, Burns LA, Kirkham BW. IL-17 in the immunopathogenesis of spondyloarthritis. *Nat Rev Rheumatol* [Internet]. 2018 Aug 13;14(8):453–66. Available from: <http://www.nature.com/articles/s41584-018-0044-2>
19. Martini S, Pozzi G, Carubbi C, Masselli E, Galli D, Di Nuzzo S, et al. PKCε promotes human Th17 differentiation: Implications in the pathophysiology of psoriasis. *Eur J Immunol*. 2018;48(4):644–54.
20. Kim CH. FOXP3 and its role in the immune system. *Adv Exp Med Biol*. 2009; 665:17–29.
21. Loft ND, Skov L, Rasmussen MK, Gniadecki R, Dam TN, Brandslund I, et al. Genetic polymorphisms associated with psoriasis and development of psoriatic arthritis in

patients with psoriasis. Novelli G, editor. PLoS One [Internet]. 2018 Feb 1;13(2): e0192010. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0192010>

22. Doyle MS, Collins ES, FitzGerald OM, Pennington SR. New insight into the functions of the interleukin-17 receptor adaptor protein Act1 in psoriatic arthritis. *Arthritis Res Ther* [Internet]. 2012;14(5):226. Available from: <http://arthritis-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/ar4071>

23. Ogawa K, Okada Y. The current landscape of psoriasis genetics in 2020. *J Dermatol Sci* [Internet]. 2020 Jul;99(1):2–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2020.05.008>

24. Wedel A, Lömsziegler-Heitbrock HW. The C/EBP Family of Transcription Factors. *Immunobiology* [Internet]. 1995;193(2):171–85. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0171298511805413>

25. Boyce BF, Xing L. Biology of RANK, RANKL, and osteoprotegerin. *Arthritis Res Ther*. 2007;9 Suppl 1(Suppl 1): S1.

26. Moreira ASC, Rosmaninho I, da Silva JPM. Importância da biópsia cutânea – Um caso clínico. *Rev Port Imunoalergologia*. 2016;24(1):25–30.

27. Arakawa A, Siewert K, Stöhr J, Besgen P, Kim S-M, Rühl G, et al. Melanocyte antigen triggers autoimmunity in human psoriasis. *J Exp Med*. 2015 Dec;212(13):2203–12.

28. Dand N, Mahil S, Capon F, Smith C, Simpson M, Barker J. Psoriasis and Genetics. *Acta Derm Venereol* [Internet]. 2020;100(3):55–65. Available from: <http://www.medicaljournals.se/acta/content/abstract/10.2340/00015555-3384>

29. Hirata J, Hirota T, Ozeki T, Kanai M, Sudo T. Variants at HLA-A, HLA-C, and HLA-DQB1 Confer Risk of Psoriasis Vulgaris in Japanese. *J Invest Dermatol* [Internet]. 2018;138(3):542–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jid.2017.10.001>

30. Bojko A, Ostasz R, Białecka M, Klimowicz A, Malinowski D, Budawski R, et al. IL12B, IL23A, IL23R and HLA-C*06 genetic variants in psoriasis susceptibility and response to treatment. *Hum Immunol* [Internet]. 2018 Apr;79(4):213–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0198885918300417>

31. Aadil W, Kaur R, Ganai BA, Akhtar T, Narang T, Hassan I, et al. Variation at Interleukin-10 Locus Represents Susceptibility to Psoriasis in North Indian Population. *Endocrine, Metab Immune Disord - Drug Targets* [Internet]. 2019 Jan 3;19(1):53–8. Available from: <http://www.eurekaselect.com/164865/article>

32. Traks T, Keermann M, Karelson M, Rätsep R, Reimann E, Silm H, et al. Polymorphisms in corticotrophin-releasing hormone-proopiomelanocortin (CRH-POMC) system genes are associated with plaque psoriasis. *Acta Derm Venereol.* 2019;99(4):444–5.
33. Wiśniewski A, Matusiak Ł, Szczerkowska-Dobosz A, Nowak I, Łuszczek W, Kuśnierczyk P. The association of ERAP1 and ERAP2 single nucleotide polymorphisms and their haplotypes with psoriasis vulgaris is dependent on the presence or absence of the HLA-C*06:02 allele and age at disease onset. *Hum Immunol [Internet].* 2018 Feb;79(2):109–16. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0198885917305517>
34. Sobolev V, Sakaniya L, Tretiakov A, Kokaeva Z, Naumova E, Rudko O, et al. Association of GA genotype of SNP rs4680 in COMT gene with psoriasis. *Arch Dermatol Res [Internet].* 2019 May 6;311(4):309–15. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00403-019-01904-1>
35. Maharaj AB, Naidoo P, Ghazi T, Abdul NS, Dhani S, Docrat TF, et al. MiR-146a G/C rs2910164 variation in South African Indian and Caucasian patients with psoriatic arthritis. *BMC Med Genet [Internet].* 2018 Dec 27;19(1):48. Available from: <https://bmcmmedgenet.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12881-018-0565-1>
36. Yu T, Ma P, Wu D, Shu Y, Gao W. Functions and mechanisms of microRNA-31 in human cancers. *Biomed Pharmacother [Internet].* 2018; 108:1162–9. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0753332218349151>
37. Dand N, Duckworth M, Baudry D, Russell A, Curtis CJ, Lee SH, et al. HLA-C*06:02 genotype is a predictive biomarker of biologic treatment response in psoriasis. *J Allergy Clin Immunol.* 2019 Jun;143(6):2120–30.
38. Stiff KM, Glines KR, Porter CL, Cline A, Feldman SR. Current pharmacological treatment guidelines for psoriasis and psoriatic arthritis. *Expert Rev Clin Pharmacol [Internet].* 2018;11(12):1209–18. Available from: <https://doi.org/10.1080/17512433.2018.1548277>