



Psoriasis vulgarisli hastalarda sitokin gen polimorfizminin araştırılması

Investigation of cytokine gene polymorphisms in patients with psoriasis vulgaris

Çiğdem Kekik Çınar, Gonca Emel Karahan, Sonay Temurhan, Serpil Pirmir*, Nahide Onsun*,
Fatma Savran Oğuz

Istanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

*Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Öz

Psoriasisde enflamasyondan sorumlu Th hücrelerin ürettikleri proenflamatuvar sitokinler hastalığın patogeneğinde önemli yer tutarlar. Bu çalışmanın amacı, psoriasis hastalığı ile patogeneğinde rol alan tümör nekrozu faktörü alfa (TNF- α), interlökin (IL-10), interferon (IFN- γ), IL-6, dönüştürücü büyüme faktörü beta (DBF- β) gen polimorfizimleri arasındaki olası ilişkiyi saptamaktır. Çalışmaya psoriasis tanısı konmuş 89 hasta ile 201 sağlıklı birey dahil edilmiştir. Hasta grubu, erken başlangıçlı (grup 1) ve geç başlangıçlı (grup 2) olarak ikiye ayrılmıştır. İki grubun sitokin gen polimorfizimleri polimeraz zincir reaksiyonu-sekans spesifik primer yöntemi ile ticari kit kullanılarak tiplenmiştir. Tüm hastalar ile grup 1 hastalarını ayrı ayrı kontrol grubu ile karşılaştırdığımızda DBF- β TT/GC haplotipi hastalarda anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,05$). Grup 1 ve grup 2 karşılaştırıldığında IFN- γ AA genotipi grup 1 hastalarda anlamlı olarak yüksek değerlendirildi ($p<0,05$). Bonferroni testi sonrası bu anlamlılık gözlenemedi. Orta şiddetli semptom gösteren bireylerde anlamlı olarak yüksek bulunan IL-10 GCC/GCC genotipi doğrulama sonucu anlamlılığını kaybetti. Bu veriler, tüm hasta ve kontrol grubundaki tek farkın DBF- β TT/GC genotipinin hastalarda anlamlı olarak yüksek olduğunu gösterdi. Th1 sitokinlerinin aktivitesi ile ilişkili diğer birçok genin varlığı nedeniyle psoriasisın moleküler temelini belirlemek için yeni çalışmalar gereklidir.

Anahtar Kelimeler: Psoriasis vulgaris, sitokin, gen polimorfizmi

Summary

Psoriasis is associated with cutaneous and systemic overexpression of several proinflammatory cytokines. The aim of this study was to investigate the relationship between susceptibility to psoriasis and polymorphisms of tumor necrosis factor alpha (TNF- α), interferon gamma (INF- γ), interleukin (IL-10), IL-6 and transforming growth factor beta (TGF- β). Eighty-nine patients with psoriasis and 201 healthy controls were enrolled into the study. The patient group was divided into 2 subgroups as early-onset (group 1) and late-onset (group 2). The cytokine gene polymorphisms in each group were determined by polymerase chain reaction-single specific primer. When the whole and only group 1 patients were compared with the controls, TGF- β TT/GC genotype was significantly high in the whole and group 1 patients. When we compared the group 1 and group 2, the frequency of IFN- γ AA genotype was found to be significantly high in group 1 which lost significance after Bonferroni correction. Patients with moderate symptoms had a significantly high frequency of IL-10 GCC/GCC genotype that did not remain significant after correction. These data from our small group of patients demonstrated that the only significant difference between the whole patient group and the controls was for TGF- β TT/GC genotype with a higher frequency in the patients. Due to the involvement of many other genes relating to the activity of Th1 cytokines, further studies are required to determine the molecular basis of the susceptibility to psoriasis.

Keywords: Psoriasis vulgaris, cytokine, gene polymorphisms

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Çiğdem Kekik Çınar, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Tel.: +90 212 635 11 68 E-posta: citcim@gmail.com **Gelis Tarihi/Received:** 22.01.2015 **Kabul Tarihi/Accepted:** 26.06.2015

*Turkderm-Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.
Turkderm-Archives of the Turkish Dermatology and Venerology, published by Galenos Publishing.*

Giriş

Psoriasis Vulgaris, beyaz ırkın %1-3'ünü etkileyen multifaktöriyel, kronik enflamatuvar deri hastalığıdır¹. Etiyolojisinde genetik, çevresel faktörler ile damar ve immün sistem bozukluğu önemli rol oynamaktadır². Psoriasisli hastaların yaklaşık 1/3'ünde aile öyküsü vardır³. Diğer taraftan son zamanlarda yapılan çalışmalar hastalığın immünolojik kökenli olduğunu vurgulamaktadır. Psoriasis, T hücre bağımlı otoimmün bir hastalık olarak düşünülmektedir. Enflamasyondan sorumlu Th hücreler Th1 ve Th2 olarak iki alt gruba ayrılır. Th1 hücreler, hücre aracılı cevaptan sorumlu olup proenflamatuvar sitokinleri interlökin (İL), interferon (İFN), tümör nekrozu faktörü alfa (TNF-α) (İL-1, İL-2, İL-6, İL-8, İFN-γ, TNF-α) sekrete ederken, Th2 hücreler, B hücre aktivasyonu ve antikor üretiminden sorumludur ve anti-enflamatuvar sitokinleri (İL-4, İL-5, İL-10) üretmektedir. Bu iki grup sitokin birbirlerinin antagonisti olarak çalışırlar. Psoriasisde Th1 ve Th2 sitokinleri arasındaki denge Th1 yönünde değişmiştir⁴. Sitokin ekspresyonundaki bozukluklar deri lezyonlarının başlangıcından sorumludur. TNF-α, T hücre proliferasyonunda önemlidir. TNF-α, farklı yönlerden psoriasis oluşumunu sağlayabilir;

- Keratinositlerin proliferasyonunu arttırarak,
- T lenfositleri ve makrofajlardan proenflamatuvar sitokinlerin yapımını arttırarak,
- Makrofajlardan kemokinlerin salınımını arttırarak,
- Vasküler endotelial hücrelerden adezyon moleküllerinin ekspresyonunu arttırarak⁵.

TNF-α'nın lezyon içerisindeki keratinosit, dendritik hücre, T hücre, nötrofil, makrofaj ve doğal öldürücü T hücrelerince salgılandığı düşünülmektedir⁶. TNF-α, İFN-γ ile birlikte fibroblast ve keratinositlerden T hücre ve nötrofiller için kemotaktik faktör olan İL-8 yapımına yol açarak keratinosit proliferasyonunun otokrin olarak uyarılmasını sağlar⁷. TNF-α -238 A ve -308 A allellerinin psoriasis başlangıç yaşı ile ilişkili olduğunu vurgulayan çalışmalar^{4,8} yanında anlamlılık saptayamayan çalışmalar da vardır^{6,9}. Pro-enflamatuvar sitokinlerin sentezini inhibe eden ve anti-enflamatuvar bir sitokin olan İL-10'un kusurlu üretimi, TNF-α'nın epidermiste fazla üretilmesi ile sonuçlanabilir⁷. Düşük İL-10 seviyesi, psoriasis patofizyolojisinde önemli rol oynamaktadır. İL-10, proenflamatuvar sitokin, kemokin ve ko-stimülatör moleküllerin üretimini baskılayarak enflamatuvar süreci kontrol eder². İL-6, immün cevap, hematopoez ve enflamasyonda önemli rol oynar. Yapılan çalışmalar İL-6'nın aşırı üretiminin psoriasis gibi kronik enflamatuvar ve otoimmün hastalıkların patofizyolojisinde önemli role sahip olduğunu belirtmektedir². Dönüştürücü büyüme faktörü beta (DBF-β), hücre büyümesi ve farklılaşmasını düzenleyici sitokindir ve psoriasis patofizyolojisinde çok önemli olan Th1 sitokinlerin üretimini arttırabilir¹⁰. Çalışmanın amacı psoriasis hastalığında TNF-α, İL-10, İFN-γ, İL-6, DBF-β gen polimorfizmini değerlendirmek ve bu polimorfizmlerin hastalığın şiddeti üzerine etkili olup olmadığını araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya psoriasis tanısı konmuş akrabalık ilişkisi olmayan 89 hasta dahil edildi (K/E: 40/49, yaş ortalaması: 42±13 (4-66)). Aralarında akrabalık ilişkisi olmayan ve daha önce psoriasis hikayesi bulunmayan 201 sağlıklı birey kontrol grubu olarak alındı [Kadın/Erkek: 104/97, yaş ortalaması: 35±14 (41-66)]. Kontrol grubu Hardy Weinberg dengesinde idi (p>0,05). Hastaların demografik bilgileri Tablo 1'de verilmektedir.

Psoriasis alan şiddet indeksi (PAŞİ) skorlaması ile hesaplandı. PAŞİ skoruna göre hastalar ılımlı (PAŞİ skor 1-5), orta (PAŞİ skor 5-10) ve ciddi (PAŞİ skor >10) olarak üç gruba ayrıldı¹¹.

Hasta grubu, erken başlangıçlı (tip 1, <40 yaş) psoriasis hastaları (grup 1, n=69) ve geç başlangıçlı (tip 2, >40 yaş) psoriasis hastaları (grup 2, n=20) olmak üzere iki gruba ayrıldı¹².

Hasta ve kontrol grubunun periferik kanlarından DNA'ları izole edildi¹³. Her grubun sitokin gen polimorfizmleri polimeraz zincir reaksiyonu-sekans spesifik primer yöntemi¹⁴ ile ticari kit (One Lambda, Canoga Park, CA, USA) kullanılarak tiplendi (Tablo 2).

İstatistiksel analiz, SPSS yazılımı ile yapıldı. Allel ve genotip sıklıkları hasta ve kontrol grubu arasında Fisher's exact test ve Pearson Ki-kare testleri kullanılarak karşılaştırıldı. P değerleri, her bir sitokinin karşılaştırılan allel sayısı ile p değerinin çarpıldığı Bonferroni yöntemi ile doğrulandı. P<0,05 ise anlamlı olarak alındı.

Hasta ve kontrol grubundan bilgilendirilmiş onam alındı. Çalışma için, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Etik Kurulu tarafından onaylandı.

Bulgular

Hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında sitokin gen polimorfizmleri arasında sadece DBF-β TT/GC haplotipi hastalarda anlamlı olarak yüksek bulundu (p=0,0006, Odds oranı (OR)=6,94, güven aralığı GA=2,14-22,47) (Tablo 2). Bu anlamlılık Bonferroni testi ile de belirlendi (pc=0,005). Hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında DBF-β (kodon 25) GC genotip sıklığı hastalarda yüksekken (%34, %16; p<0,001, pc=0,003) GG genotip sıklığının azaldığı (%66, %81; p=0,01, pc=0,03) gözlemlendi. Grup 1 hastalar kontrol grubu ile karşılaştırıldığında DBF-β TT/GC haplotipi anlamlı olarak hastalarda yüksek bulundu (p=0,003, OR=8,347, GA=2,52-27,59, pc=0,02). Grup 1 ve grup 2'yi karşılaştırdığımızda İFN-γ AA genotipi grup 1'de anlamlı olarak yüksek değerlendirildi (p=0,02, OR=5,11, GA=1,09-23,8). Ancak bu anlamlılık Bonferroni testi sonrasında ortaya konulamadı (pc=0,06). Hastalığın belirtilerinin şiddeti

Tablo 1. Hastaların demografik bilgileri

Hasta sayısı	89
Yaş	42,37±12,68
Cinsiyet	
Kadın	40
Erkek	49
Hastalık şiddeti	
Hafif	25 (K/E: 11/14, 41±17 yaş)
Orta	28 (K/E: 12/16, 46±2 yaş)
Şiddetli	36 (K/E: 17/19, 40±21 yaş)
Başlangıç yaşı	
Erken başlangıçlı	69 (K/E: 34/35, 39±12 yaş)
Geç başlangıçlı	20 (K/E: 6/14, 53±6 yaş)
Aile öyküsü	
Var	42
Yok	47
K: Kadın, E: Erkek	

Tablo 2. Sitokin gen polimorfizmleri

Sitokin polimorfizmi	Genotip	Üretim düzeyi	Genotip		Haplotip	Haplotip		Hardy-Weinberg		Allel			
			Hasta n=89	Kontrol n=201		Hasta n=89	Kontrol n=201	Kontrol	p	Hasta n=89	Kontrol n=201	p	
TNF- α	GG	Düşük	71	169				GG	>0,05	G	158	363	>0,05
-308	GA	Yüksek	16	25				GA	>0,05	A	20	39	
	AA	Yüksek	2	7				AA	>0,05				
DBF- β	TT GG	Yüksek	18	44	Cod10			869		869			
Cod10, Cod25	TC GG	Yüksek	32	84	TT	29	50	TT	>0,05	T	106	208	>0,05
	TC GC	Orta	16	22	TC	48	108	TC	>0,05	C	72	194	
	CC GG	Orta	9	34	CC	12	43	CC	>0,05				
	TT GC	Orta	11	4	0,0006					915			
	CC CC	Düşük	0	3	Cod25			915		G	148	356	>0,05
	TT CC	Düşük	0	2	GG	59	162	GG	0,01	C	30	46	
	TC CC	Düşük	0	2	GC	30	32	GC	0,001				
	CC GC	Düşük	3	6	CC	0	7	CC	>0,05				
İL-10	GCC GCC	Yüksek	8	30	-1082			-1082		-1082			
-1082, -819, -592	GCC ACC	Orta	23	45	GG	8	30	GG	>0,05	G	63	147	>0,05
	GCC ATA	Orta	24	42	GA	47	87	GA	>0,05	A	115	255	
	ACC ATA	Düşük	11	35	AA	34	84	AA	>0,05	-819			
	ATA ATA	Düşük	9	15	-819			-819		T	53	107	>0,05
	ACC ACC	Düşük	14	34	CC	45	109	CC	>0,05	C	125	295	
					TC	35	77	TC	>0,05	-592			
					TT	9	15	TT	>0,05	C	125	295	>0,05
					-592			-592		A	53	107	
					CC	45	109	CC	>0,05				
					CA	35	77	CA	>0,05				
					AA	9	15	AA	>0,05				
İL-6	GG	Yüksek	53	121				GG	>0,05	G	137	311	>0,05
-174	GC	Yüksek	31	69				GC	>0,05	C	41	91	
	CC	Düşük	5	11				CC	>0,05				
İFN-g	TT	Yüksek	16	36				TT	>0,05	T	78	166	>0,05
874	TA	Orta	46	94				TA	>0,05	A	100	236	
	AA	Düşük	27	71				AA	>0,05				

TNF: Tümör nekrozu faktörü, DBF: Dönüşürücü büyüme faktörü, İFN: Interferon, İL: İnterlökin

açısından değerlendirme yaptığımızda ise İL-10 GCC/GCC haplotipi orta şiddette belirti gösteren hastalarda anlamlı olarak yüksek gözlemlendi ($p=0,01$). Ancak bu anlamlılık Bonferroni testi sonrasında belirlenemedi ($p_c=0,06$). TNF- α ve İL-6 sitokin polimorfizmleri ile ilgili anlamlı bir sonuç elde edilemedi.

Tartışma

Psoriasis, multifaktöriyel etiyojili hiperproliferatif bir deri hastalığıdır. Th hücrelerinin dermal infiltrasyonu sonucu oluşur. Hastalarda serum Th1 sitokin düzeyleri yüksektir ve bu sitokinler patogenezde önemli rol oynarlar. Çalışmada psoriasis hastalarında İL-6, İFN- γ , İL-10, TNF- α ve DBF- β gen polimorfizmlerinin hastalık ile ilişkisini inceledik. İL-6, akut enflamatuvar reaksiyon geliştirebildiği gibi kronik fazda lenfositlerin ve epidermiste keratinositlerin aktivasyonunu da sağlar. Yapılan çalışmalarda İL-6 ile hastalık arasında anlamlı bir ilişki gösterilmemiştir^{2,15}. Çalışmamızda da literatürlerle uyumlu olarak İL-6 gen polimorfizmi ile hastalık, başlangıç yaşı, artrit gelişimi ve hastalığın şiddeti açısından anlamlı bir fark bulunamadı. Chang ve ark.⁶ ile Craven ve ark.¹⁶ yaptıkları çalışmalarda İFN- γ gen polimorfizmi ile hastalık arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır. Baran ve ark. yaptıkları çalışmada ise İFN- γ TA genotipi kontrol grubunda anlamlı bulunmuştur¹⁷. Çalışmamızda İFN- γ gen polimorfizmi ile hastalık, hastalığın şiddeti ve hastalarda artrit gelişimi açısından anlamlı bir fark bulunmadı. Başlangıç yaşı ile sitokin gen polimorfizmi incelendiğinde ise İFN- γ AA (düşük üretici) genotipi erken başlangıçlı hastalarda yüksek bulunmasına rağmen Bonferroni testi ile anlamlılığı ortaya konulamadı. TNF- α , psoriasis patogenezinde önemli bir proenflamatuvar sitokindir. Farklı popülasyonlarda yapılan çalışmalar TNF- α promotör bölgesinin -238 pozisyonundaki GG genotipinin psoriasis, GA genotipinin tip 1 psoriasis ve AA genotipi ile A allelinin erken başlangıç yaşı ile ilişkisini göstermişlerdir^{4,7,8,18-21}. Bunların aksine çalışmamızda TNF- α gen polimorfizmi ile hastalık, başlangıç yaşı, hastalığın şiddeti ve artrit gelişimi arasında anlamlı bir fark bulunamadı. İL-10, proenflamatuvar sitokinlerin üretimini baskılayarak enflamasyonu kontrol eder. İL-10 gen polimorfizmleri ile ilişkili yapılan çalışmalarda bir grup araştırmacı hastalık ile ilişki saptanmazken^{2,6}, diğer araştırmacılardan Craven ve ark.¹⁶ İL-10 -1082 GA genotipini geç başlangıçlı hasta grubunda anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır. Kingo ve ark.¹¹ ise İL-10 ATA haplotipini hasta grubunda anlamlı olarak yüksek değerlendirmişlerdir. Çalışmamızda Bonferroni testi ile kaybolan, orta şiddette hastalık belirtisi olan hastalarda İL-10 GCC/GCC (yüksek üretici) haplotipi anlamlı olarak yüksek bulundu. Bu bulgu hastalığın ilerlemesinde koruyucu bir rolü olduğunu düşündürmektedir.

Th1 sitokinler ve keratinositler üzerinde etkisi olan DBF- β gen polimorfizmi ile hastalık başlangıç yaşı arasında yapılan çalışmada TC/GG ve CC/GG haplotipleri erken başlangıçlı hastalarda yüksek bulunurken TT/GG haplotipinin ise geç başlangıçlı hasta grubunda anlamlı olduğu gözlemlenmiştir¹⁰. Yaptığımız çalışmada ise TT/GC (orta üretici) haplotipi tüm hastalarda ve erken başlangıçlı hastalarda anlamlı olarak yüksek saptandı.

Sonuç

Kodon 10 ve kodon 25'deki polimorfizmler psoriasis vulgaris ile ilişkili değil fakat hastalığın tipi için önemli olabilmektedir. Ancak

Baran ve ark.'nın¹⁰ belirttiği gibi hastalığın tipine genotipin etkisini değerlendirmek zordur.

Daha iyi sonuçlar elde etmek için hasta sayımızın yetersiz kaldığını, Bonferroni doğrulama testi ile anlamlılığını kaybeden sonuçların daha yüksek sayıdaki hasta grubu ile anlamlılığa ulaşabileceğini düşünmekteyiz. Bunun yanında multifaktöriyel bir hastalık olan psoriasis vulgaris patofizyolojisinde Th1 sitokinini aktive eden diğer genlerin de incelendiği çalışmalarla etiyojinin daha iyi açıklanabileceğini öngörmekteyiz.

Etik

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Serpil Pirmiş, Nahide Onsun, Konsept: Çiğdem Kekik Çınar, Gonca Emel Karahan, Sonay Temurhan, Fatma Savran Oğuz, Dizayn: Çiğdem Kekik Çınar, Sonay Temurhan, Fatma Savran Oğuz, Veri Toplama veya İşleme: Çiğdem Kekik Çınar, Gonca Emel Karahan, Analiz veya Yorumlama: Çiğdem Kekik Çınar, Gonca Emel Karahan, Fatma Savran Oğuz, Literatür Arama: Çiğdem Kekik Çınar, Sonay Temurhan, Yazan: Çiğdem Kekik Çınar, Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir, Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Abanmi A, Al Harthi F, Al Agla R, Khan HA, Tariq M: Serum levels of proinflammatory cytokines in psoriasis patients from Saudi Arabia. *Int J Dermatol* 2005;44:82-3.
2. Baran W, Szepletowski JC, Mazur G, Baran E: IL-6 and IL-10 promoter gene polymorphisms in psoriasis vulgaris. *Acta Derm Venereol* 2008;88:113-6.
3. Farber EM, Bright RD, Nall ML: Psoriasis. A questionnaire survey of 2,144 patients. *Arch Dermatol* 1968;98:248-59.
4. Reich K, Mössner R, König IR, Westphal G, Ziegler A, Neumann C: Promoter polymorphisms of the genes encoding tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1beta are associated with different subtypes of psoriasis characterized by early and late disease onset. *J Invest Dermatol* 2002;118:155-63.
5. Krueger G, Ellis CN: Psoriasis—recent advances in understanding its pathogenesis and treatment. *J Am Acad Dermatol* 2005;53(Suppl 1):94-100.
6. Chang YT, Chou CT, Yu CW, et al: Cytokine gene polymorphisms in Chinese patients with psoriasis. *Br J Dermatol* 2007;156:899-905.
7. Reich K, Westphal G, Schulz T, et al: Combined analysis of polymorphisms of the tumor necrosis factor- α and interleukin-10 promoter regions and polymorphic xenobiotic metabolizing enzymes in psoriasis. *J Invest Dermatol* 1999;113:214-20.
8. Höhler T, Kruger A, Schneider PM, et al: A TNF-alpha promoter polymorphism is associated with juvenile onset psoriasis and psoriatic arthritis. *J Invest Dermatol* 1997;109:562-5.
9. Baran W, Szepletowski JC, Mazur G, Baran E: A-308 promoter polymorphism of tumor necrosis factor alpha gene does not associate with the susceptibility to psoriasis vulgaris. No difference either between psoriasis type I and type II patients. *Acta Dermatovenerol Alp Panonica Adriatic* 2006;15:113-8.
10. Baran W, Szepletowski JC, Mazur G, Baran E: TGF-beta(1) gene polymorphism in psoriasis vulgaris. *Cytokine* 2007;38:8-11.
11. Kingo K, Fredriksson T, Petterson U: Severe psoriasis-oral therapy with a new retinoid. *Dermatologica* 1978;157:238-44.
12. Bowcock AM, Barker JN: Genetics of psoriasis: the potential impact on new therapies. *J Am Acad Dermatol* 2003;49(Suppl 2):51-6.

13. Gustincich S, Manfiolett G, Del Sal G, Schneider C, Carninci P: A fast method for high-quality genomic DNA extraction from whole human blood. *Bio Techniques* 1991;11:298-300.
14. Olerup O, Zetterquist H: DR low resolution PCR-SSP typing-a correction and an up-date. *Tissue Antigens* 1993;41:55-6.
15. Balding J, Kane D, Livingstone W, et al: Cytokine gene polymorphisms: Association with psoriatic arthritis susceptibility and severity. *Arthritis Rheum* 2003;48:1408-13.
16. Craven NM, Jackson CW, Kirby B, et al: Cytokine gene polymorphisms in psoriasis. *Br J Dermatol* 2001;144:849-53.
17. Baran W, Szepietowski JC, Mazur G, Baran E: IFN-gamma promoter gene polymorphism in psoriasis vulgaris. *Biomarkers* 2008;13:52-8.
18. Al-Heresh AM, Proctor J, Jones SM, et al: Tumour necrosis factor alpha polymorphism and the HLA-Cw*0602 allele in psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41:525-30.
19. Arias AI, Giles B, Eiermann TH, Sterry W, Pandey JP: Tumour necrosis factor alpha gene polymorphisms in psoriasis. *Exp Clin Immunogenet* 1997;14:118-22.
20. Gallo E, Cabalerio T, Roman M, Abd-Santos F, Dauden E: Study of genetic polymorphisms in the tumor necrosis factor α promoter region in Spanish patients with psoriasis. *Actas Dermosifiliogr* 2012;103:301-7.
21. Kaluza W, Reuss E, Grossmann S, et al: Different transcriptional activity and in vitro TNF-alpha production in psoriasis patients carrying the TNF-alpha 238A promoter polymorphism. *J Invest Dermatol* 2000;14:1180-3.