

Genetik der Psoriasis

Epidemiologie und klinische Manifestation

Psoriasis ist eine chronische, entzündliche Hauterkrankung, für die abhängig von der geografischen Region und ethnischen Zugehörigkeit eine Prävalenz zwischen 0 und 11,8% geschätzt wird [4]. Europäer sind häufiger betroffen als Schwarzafrikaner oder Asiaten, in Nordeuropa ist die Prävalenz höher als in Südeuropa. In Studien aus Nordamerika bzw. Europa wird meist eine Häufigkeit von 0,5–2,5% angegeben. Zwillingsstudien, in denen Konkordanzraten von bis zu 65% bei eineiigen und bis zu 23% bei zweieiigen Zwillingen bestimmt wurden [14], weisen auf die entscheidende Rolle genetischer Suszeptibilitätsfaktoren hin. Bekannt ist dies auch aus großen Familienstudien: Bis zu 36% der Psoriasispatienten haben betroffene Familienmitglieder [6, 26]. Bei Kindern eines betroffenen Elternteils beträgt das Wiederholungsrisiko 25–28%, bei Kindern zweier betroffener Elternteile 60–75% und bei Geschwistern eines betroffenen Kindes gesunder Eltern 17–24% [20, 27]. Auch wenn vereinzelt große Familien beobachtet wurden, in denen Psoriasis scheinbar wie ein autosomal-dominantes Merkmal vererbt wird, wird schon seit langem eine komplexe Vererbung der Erkrankung angenommen.

Klinisch und morphologisch werden verschiedene Manifestationsformen unterschieden: Die Psoriasis guttata tritt typischerweise nach einem Streptokokkeninfekt auf, ist durch rote, bis zu linsengroße Plaques gekennzeichnet und geht bei etwa 68% der Patienten in eine Psoriasis vulgaris (PsV) über [29]. PsV, die häufigste Manifestation einer Psoriasis, ist durch eine variable Verteilung von schuppigen Plaques gekennzeichnet. Sie

kann ausschließlich einzelne Areale betreffen wie Kopfhaut, Hand- und Fußflächen oder als Psoriasis inversa die Körperfalten. Der Schweregrad dieser Psoriasisform, angegeben als PASI („psoriasis area severity index“), ist abhängig vom Anteil der betroffenen Körperoberfläche sowie der Infiltrationsdicke der Effloreszenzen. Typisch für die psoriatische Haut ist insbesondere eine verbreiterte Epidermis (Akanthose), in der Hornschicht sind Zellkerne erhalten. Die Epidermis reicht tief zwischen die nach oben ausgezogenen Papillen der Dermis. Hier kommt es zu einer starken Gefäßdilataion und „Knäuelbildung“, die den Effloreszenzen die rötliche Erscheinung gibt. Dermis und Epidermis sind im Sinne einer chronischen Entzündung stark mit neutrophilen Granulozyten und T-Zellen durchsetzt (Abb. 1a). Die Maximalform der PsV ist eine Erythrodermie mit meist nur gering ausgeprägter Schuppung. Das Manifestationsalter der nicht pustulösen Psoriasis gipfelt in bzw. kurz nach der Pubertät und um das 50.–60. Lebensjahr. Deshalb wird der häufigere Typ I (Erstmanifestation ≤40. Lebensjahr) vom Typ II unterschieden [15].

Klinisch abgrenzen lässt sich ein pustulöses Erscheinungsbild, entweder als Begleiterscheinung der PsV-Effloreszenzen (bei 24% der Patienten mit einer pustulösen Psoriasis palmoplantaris besteht eine Psoriasis vulgaris), isoliert an Hand- und Fußsohlen oder auch generalisiert. Eine Nagelbeteiligung tritt bei Erwachsenen selten ohne Hautbeteiligung auf und wird bei etwa der Hälfte der Psoriasispatienten beobachtet, ist jedoch noch häufiger bei Patienten, die eine Gelenkbeteiligung aufweisen [Psoriasisarthritis oder Psoriasis arthropathica (PsA)]. Eine PsA wird selten ohne Hautbeteiligung beob-

achtet, allerdings kann diese der Arthritiskomponente um mehr als 10 Jahre vorausgehen. Als diagnostische Kriterien gelten daher neben akuter Psoriasis ein Zustand nach einer Hautbeteiligung oder familienanamnestischen Hinweisen auf eine Psoriasis gemäß einer internationalen Klassifikation [28] eine Daktylitis (Strahlbefall), Schmerzen und Schwellung an allen Gelenken eines Fingers/einer Zehe), juxtaartikuläre Knochenneubildung, ein negativer Rheumafaktor sowie Nageldystrophie. Oft sind Sehnenansätze beteiligt, z. T. auch in Form einer flächigen Entthesitis z. B. der Fußsohlen. Neben betroffenen großen Gelenken als Oligo- oder Polyarthritis kann auch die Wirbelsäule entzündliche Veränderungen aufweisen (Spondylitis oder Sakroiliitis). Nicht selten führt eine PsA zur Zerstörung eines Gelenks (Arthritis mutilans).

Psoriasis susceptibility region 1 (PSORS1)

Mit der Möglichkeit, das HLA-System als genetischen Marker zu verwenden, wurden seit den 1970er Jahren auch für Psoriasis zahlreiche Assoziationsstudien durchgeführt. Nachdem initial eine Assoziation zu bestimmten HLA-Allelen – *B13*, *B17*, *B37*, *CW6* und *DR7* – nachgewiesen wurde [7], kristallisierte sich das *HLA-CW*0602*-Allel als das am stärksten assoziierte heraus, insbesondere bei Patienten mit einer Typ-I-Psoriasis (Psoriasis vulgaris Typ I). Dagegen sind Assoziationen mit anderen HLA-Allelen wohl auf ein Kopplungsungleichgewicht mit diesem Risikoallel zurückzuführen.

Auch in genomweiten Kopplungsanalysen stellte sich die genomische Region der *HLA*-Gene als stärkster und am besten reproduzierbarer Psoriasislocus her-

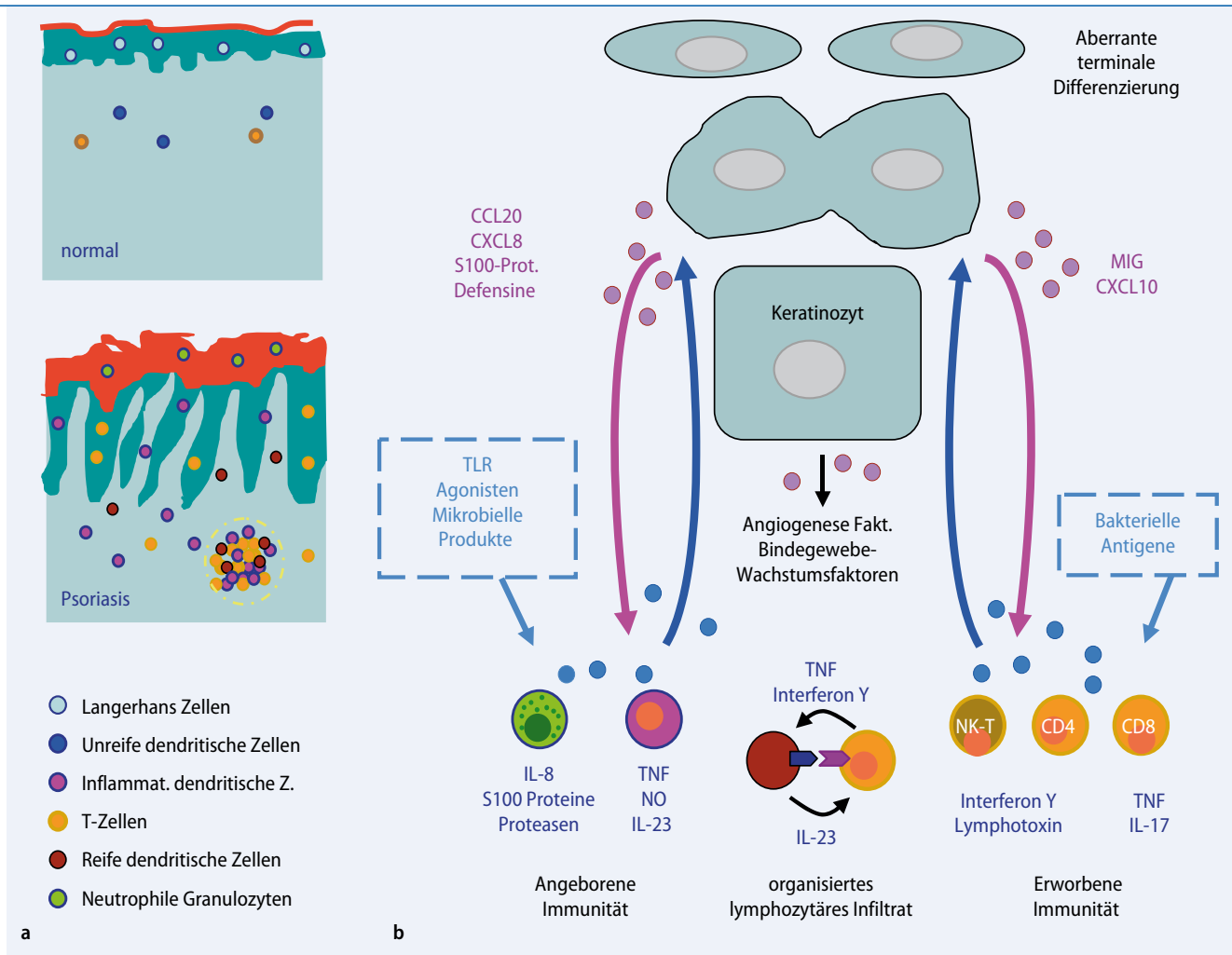


Abb. 1 ▲ Pathophysiologische Konzepte der Psoriasis. (Mod. nach [19]), **a** schematische Darstellung der wesentlichen Veränderungen in Dermis und Epidermis bei Psoriasis vulgaris: starke Hyperproliferation der obersten Epidermisschicht [Stratum corneum (*rot*)] der psoriatischen Haut mit Schuppenbildung, Epidermis (*grün*) tief zwischen nach oben ausgezogene dermale Papillen reichend, starke Vermehrung der Leukozytenzahl mit Bildung von organisierten lymphozytären Infiltraten und Aktivierung zahlreicher immunrelevanter Signalwege, **b** enge Verflechtung zwischen Epidermis und dermale, inflammatorischem Infiltrat: Produktion von Chemokinen, Zytokinen und Wachstumsfaktoren durch Keratinozyten, Effekte der Chemokine auf Zellen der angeborenen und erworbenen Immunität, der Zytokine und Wachstumsfaktoren (Signalweg der regenerativen Hyperplasie) auf Angiogenese und Gewebeumbau, Induktion proinflammatorischer Gene oder Stimulierung der Zellproliferation durch Zytokine der immunrelevanten Zellen, in lymphknotenähnlichen Infiltraten Interaktion von Zellen des angeborenen und erworbenen Immunsystems

aus; er wird als „psoriasis susceptibility region 1“ (*PSORS1*) bezeichnet. Die Präzisierung des Risikoallels ist jedoch aufgrund des bemerkenswert hohen Kopplungsungleichgewichts extrem schwierig, weshalb 2 andere in betroffener Haut von Psoriasispatienten hoch exprimierte Gene an diesem Locus (*CCHCR1* und *CDSN*) lange als mitverantwortlich galten. Aktuelle Studien, u. a. an sehr großen, weltweit zusammengetragenen Kollektiven von Trios sowie Fall-Kontroll-Kohorten kristallisieren jedoch *HLA-CW*0602* oder eine unmittelbar benachbarte Variante in Kopplungsungleichgewicht als alleiniges Risiko-

koallel für die Typ-I-Psoriasis an diesem Locus heraus [23]. Das Risikoallel hat eine verminderte Penetranz, es findet sich bei 50% der Patienten, aber auch bei 10% gesunder Personen. Studien an isländischen PsV-Patienten zeigten, dass heterozygote Anlageträger dieses Risikoallels ein etwa 9-fach und homozygote ein etwa 23-fach erhöhtes Risiko für PsV haben [10]. Nicht verstanden ist bisher jedoch, wie dieser Suszeptibilitätsfaktor auf molekularer Ebene wirkt.

Bei Patienten mit pustulöser Psoriasis der Hand- und Fußflächen gibt es allerdings derzeit keine Hinweise, dass das

PSORS1-Risikoallel mit krankheitsverursachend ist [1].

PsV-Patienten mit dem *PSORS1*-Allel weisen signifikante klinische Unterschiede zu Patienten ohne dieses Risikoallel auf: Erstere erkranken früher, haben mehr und größere Effloreszenzen sowie einen schwereren klinischen Verlauf, häufiger eine klinische Verschlechterung bei Racheninfektionen, jedoch seltener eine Nagelbeteiligung; sie sprechen besser auf UV-Licht an, und weibliche Patienten haben während einer Schwangerschaft häufiger eine Remission [9, 11].

medgen 2007 · 19:350–355 DOI 10.1007/s11825-007-0034-2
© Springer Medizin Verlag 2007

A. Reis · U. Hüffmeier
Genetik der Psoriasis

Zusammenfassung

Psoriasis ist eine chronische, entzündliche Hauterkrankung mit einer multifaktoriellen Vererbung. Als wichtigster Risikofaktor gilt derzeit das *HLA-CW0602*-Allel [bzw. ein Faktor in starkem LD („linkage disequilibrium“)], das insbesondere für die frühere Manifestationsform (< 40. Lebensjahr) prädisponiert und u. a. einen Einfluss auf die Schwere des Verlaufs hat. Durch genomweite Kopplungsanalysen konnten bisher 11 weitere Suszeptibilitätsloci, jedoch nur wenige Kandidatengene identifiziert werden, alle mit vergleichsweise geringem relativem Risiko (Odds-Ratio, OR). Weitere Aspekte der komplexen Ätiopathogenese dieser Erkrankung konnten in im-

Genetics of psoriasis

Abstract

Psoriasis is a complex inflammatory and cutaneous disorder with complex inheritance. Currently, the most important risk factor is *HLA-CW0602* (and/or a factor in strong linkage disequilibrium with it). This risk allele particularly predisposes to early manifestation (<40 years) and affects the clinical course. To date, genome-wide linkage studies have provided 11 susceptibility loci, while only a few candidate genes have been identified, which bear comparably small odd ratios. Immunological approaches, therapeutic studies with antibodies against immuno-

munologischen Ansätzen, aufgrund von Therapieerfolgen mit Antikörpern gegen immunrelevante Moleküle und bei kandidatengenerierten Assoziationsstudien aufgeklärt werden. Die pathophysiologischen und genetischen Befunde konvergieren zunehmend und zeichnen die Psoriasis als Erkrankung eines fehlgesteuerten immunologischen Regulationsprozesses zwischen Keratinozyten und Zellen des angeborenen und erworbenen Immunsystems aus.

Schlüsselwörter

Psoriasis · Komplexe Vererbung · *HLA-CW0602* · Psoriasis-suszeptibilitätsloci · Immunologische Erkrankung

logic molecules, and candidate-gene-oriented association studies could delineate more aspects of the complex etiology of psoriasis. Increasingly, pathophysiologic and genetic findings converge, giving evidence that psoriasis can be characterized by misdirected immunologic regulation processes of keratinocytes and cells of the inborn and adaptive immune system.

Keywords

Psoriasis · Complex inheritance · *HLA-CW0602* · Psoriasis susceptibility loci · Immunologic disorder

Neben einer Assoziation der PsA mit dem *HLA-CW0602*-Allel, die etwas schwächer ist als die oben genannte mit PsV [18], ergaben kleinere Studien an PsA-Patienten Hinweise dafür, dass unabhängig vom *HLA-C*-Risikoallel bei einer Wirbelsäulenbeteiligung auch das bei anderen entzündlichen Wirbelsäulenerkrankungen (z. B. Morbus Bechterew) relevante *HLA-B27*-Allel eine Rolle spielt [2]. Insgesamt lässt sich folgern, dass das *PSORS1*-Allel starken Einfluss auf den Psoriasisphänotyp hat und dass gewisse klinische Charakteristika zu einem großen Teil durch genetische Faktoren erklärbar sind.

Andere Suszeptibilitätsloci

Die Suszeptibilität für Psoriasis wird allerdings durch zahlreiche zusätzliche genetische Faktoren mitbedingt. In den meisten genomweiten Kopplungsanalysen wurden Psoriasispatienten europäischer Abstammung untersucht. Neben *PSORS1* als Hauptlocus der Psoriasis wurden bisher 11 weitere Suszeptibilitätsloci kartiert, die sich nur z. T. replizieren ließen (■ **Tab. 1**). In einer Metaanalyse mit Daten aus 6 genomweiten Kopplungsanalysen, die auch die einzige Untersuchung chinesischer Familien mit einbezog, war außer *PSORS1* nur eine einzige weitere Region signifikant gekoppelt (*PSORS9* auf Chromosom 4q) [25]; diese war bis dahin nur in den chinesischen Familien aufgefallen. Durch systematische Assoziationsanalysen der einzelnen Loci wurden an *PSORS2* auf Chromosom 17q 2 vermeintliche Risikoallele identifiziert [13], von denen sich in zahlreichen weiteren Studien lediglich einer einmalig replizieren ließ. An *PSORS5* wurde das Kandidatengen *SLC12A8*, welches für einen Transmembrantransporter unbekannter Funktion kodiert, vorgeschlagen [16]. Diese Assoziation wurde jüngst in einer unabhängigen Studie bestätigt [17]. Die Suche nach dem ursächlichen Allel sowie der Aufklärung der Genfunktion ist Gegenstand aktueller Forschung. An *PSORS4* wurde ursprünglich das in der Epidermis von Patienten in seiner Expression herunterregulierte Loricrinen als Kandidatengen postuliert, es konnte allerdings keine genetische Assoziation gefunden werden [8].

Schließlich wurde ein Locus auf Chromosom 16q12 identifiziert, der Kopplung in 168 Patienten mit PsA aus Island zeigte, deren weitläufige Verwandtschaft über eine genealogische Datenbank (DeCode Genetics) ermittelt wurde [21]. Kopplung wurde allerdings nur beobachtet, wenn die Vererbung über die väterliche Linie erfolgte, was als Hinweis für Imprinting gewertet wurde. Bei PsV wurde bisher keine Kopplung zu diesem Locus gefunden. Alle bisher identifizierten Suszeptibilitätsloci/-allele führen aber zu einer nur geringen Erhöhung des Risikos für die Entwicklung einer Psoriasis.

Bemerkenswert ist ferner die Überlap-
pfung von Kopplungsloci verschiedener
autoimmun- bzw. inflammatorischer Er-
krankungen wie Morbus Crohn, Typ-I-
Diabetes und multiple Sklerose. Beson-
ders ausgeprägt ist die Überlappung der
bekannten Kopplungsloci mit Neuro-
dermitis [5], obwohl die beiden Erkrank-
ungen praktisch nie gleichzeitig bei
einem Patienten beobachtet werden. Die-
se Befunde werden dahingehend interpre-

tiert, dass an diesen Loci möglicherwei-
se Faktoren liegen, die einen allgemeinen
Einfluss auf Entzündungsprozesse (in Ke-
ratinocyten) haben bzw. dass dort ledig-
lich Cluster von entzündungs- oder im-
munrelevanten Genen liegen. Gegen di-
ese Hypothese scheint zu sprechen, dass
die beiden häufigsten Filaggrinmutati-
onen, die starke Risikofaktoren für eine
Neurodermitis sind, keinerlei Assoziati-
on mit Psoriasis aufweisen [19].

Assoziationsstudien

Ähnlich wie bei anderen komplexen Er-
krankungen hofft man, mit Assoziations-
studien das Problem der geringen statis-
tischen Power des Kopplungsansatzes
zu umgehen. Dies führte zu einer Viel-
zahl von Studien funktionell begründe-
ter Kandidatengene, die jedoch oft an re-
lativ kleinen, unterkritischen Kollektiven
durchgeführt wurden. Dennoch gibt es
übereinstimmende Hinweise, dass SNP
im Promotor vom *TNF*-Gen unabhän-
gig von dem in der Nachbarschaft [und

in LD („linkage disequilibrium“)] lie-
genden *PSORS1* auf Chromosom 6p für
PsA, jedoch nicht für PsV prädisponieren
[24]. In der bisher größten PsV-Assozia-
tionsstudie wurden etwa 25.000 genzent-
rierte, hauptsächlich kodierende SNP an
gepoolten DNA-Proben untersucht. Vari-
anten in Zytokin(rezeptor)genen für IL-
12B und IL-23-Rezeptor aus dem Th1-Si-
gnalweg waren auch in Replikationsko-
horten signifikant assoziiert, die entspre-
chenden relativen Risiken lagen zwischen
1,40 und 1,44 [3]. Das *IL-12B*-Gen kodiert
auch für eine Untereinheit von IL-23. Die-
se Befunde deuten darauf hin, dass die Si-
gnalvermittlung von dendritischen Zellen
über den Liganden IL-23 und seinen Re-
zeptor auf TNF- α produzierenden T-Zel-
len eine Rolle in der Entstehung der Psori-
asis spielt. Neben Einzelgenanalysen ver-
sprechen in Zukunft genomweite Assozia-
tionsanalysen wichtige neue Erkenntnisse
zu liefern. Bisher wurde allerdings noch
keine solche Studie publiziert.

Hier steht eine Anzeige.

Tab. 1 Durch Kopplungsanalysen identifizierte Suszeptibilitätsloci

Suszeptibilitätslocus	Chromosomale Lokalisation	Kandidat	Besonderheiten	Replikation
PSORS1	6p21.3	HLA-CW06	Zusätzlich Assoziation	+
PSORS2	17q25	RAPTOR	Zusätzlich Assoziation	+
PSORS3	4q34		Han-Chinesen	+
PSORS4	1q21		Epidermales Differenzierungscluster (EDC)	+
PSORS5	3q21	SLC12A8	Zusätzlich Assoziation	+
PSORS6	19p13			+
PSORS7	1p			
PSORS8	16q12–q2		Assoziation zu CARD15 nicht replizierbar	+
PSORS9	4q31–q34		Evtl. identisch mit PSORS3	
PSORS10	18p11.23			
	9q33–q34		Han-Chinesen	
	20p13			+
PSORAS1	16q12		Psoriasisarthritislocus Isländische Familien Imprinting	

Pathophysiologische Aspekte

Die relativ leichte Zugänglichkeit von Haut für zellbiologische Untersuchungen hat das Verständnis der immunologischen Prozesse bei Psoriasis deutlich vorangebracht. Nach den derzeitigen Vorstellungen ist Psoriasis eine Autoimmunerkrankung, bei der eine fehlgesteuerte Interaktion zwischen immunologischen Zellen und Keratinozyten vorliegt [22]. Hierbei handelt es sich um ein äußerst komplexes Geschehen, bei dem mehr als 1300 Gene differenziell exprimiert werden.

Die Triggerung der Erkrankung kann sowohl durch externe als auch interne Reize erfolgen, die vermutlich die zelluläre Immunität aktivieren. Durch z. B. systemische Infektionen (z. B. Streptokokken), Verletzungen (Köbner-Phänomen), Interferongabe oder andere inflammatorische Reize erfolgt eine Aktivierung eines Differenzierungsprogramms in Keratinozyten, wie es transient bei der Wundheilung beobachtet wird („regenerative maturati-on“). Die Proliferation basaler Keratinozyten und die Differenzierung suprabasal gelegener Zellen werden massiv beschleunigt. Das stark expandierte und hyperproliferative Zellkompartiment verhornt frühzeitig, ohne dabei die Zellkerne abzubauen. Oberhalb der obersten Zellschicht aggregieren Keratine und andere Proteine

zu einem „cornified envelope“. Allerdings erfolgt eine fehlerhafte Sekretion von Lipiden, sodass die Feuchtigkeitsbarriere der Haut gestört ist und es zu einer Abschilferung des Stratum corneum in großen Schuppen kommt.

Des Weiteren kommt es zu einer Aktivierung sowohl des angeborenen als auch des erworbenen Immunsystems. T-Zellen und myeloische dendritische Zellen wandern in großer Zahl aus der Dermis in die Epidermis ein (■ Abb. 1a). Es bilden sich außerdem organisierte lymphoide Infiltrate, in denen beide Zelltypen eng beieinander liegen. Diese Strukturen haben Ähnlichkeiten mit Lymphknoten, die Zellen produzieren große Mengen Zytokine wie TNF- α und IL-23. Hierbei findet eine starke Rückkopplung seitens der Keratinozyten statt, die ihrerseits Chemokine freisetzen, die wiederum T-Zellen und dendritische Zellen aktivieren sowie das Wachstum der Kapillaren und des Bindegewebes induzieren (■ Abb. 1b). Es wird angenommen, dass genetische und Umweltfaktoren diese Fehlsteuerung aktivieren bzw. aufrechterhalten.

Weitere wichtige Erkenntnisse zur Pathophysiologie der Erkrankung ergeben sich aus der Anwendung neuer immunologisch wirksamer Therapeutika, den so genannten „biologicals“. Viele, aber nicht alle seit langem etablierte Pharmakoth-

rapien der Psoriasis wirken allgemein immunsuppressiv. Neu entwickelte Substanzen sind jedoch gegen spezifische immunrelevante Moleküle und Zelltypen gerichtet. Insbesondere bereits für andere Autoimmunerkrankungen zugelassene Antikörper sind hoch wirksam und können sogar bei schwer Betroffenen zu einer lang anhaltenden Remission der Hautmanifestationen führen. Auch Gelenkveränderungen bei PsA können in ihrer Progredienz aufgehalten werden. Pharmaka sind z. B. gegen CD2 oder CD11a gerichtet und supprimieren so T-Zellen und/oder dendritische Zellen bzw. deren Interaktion. Es wird vermutet, dass damit die Zytokinrückkopplung unterbrochen wird. Besonders wirksam sind ferner gegen TNF- α gerichtete Antikörper. Sie blockieren die Interaktion mit dem Rezeptor und bedingen eine Reduktion verschiedener proinflammatorischer Zytokine und Chemokine und unterstreichen die zentrale Rolle dieser Substanz in der Pathophysiologie der Erkrankung.

Die Entwicklung valider Tiermodelle der Psoriasis hingegen ist besonders schwierig, da u. a. die Beschaffenheit der Epidermis und das Repertoire immunologischer Zelltypen zwischen Mensch und Maus sehr unterschiedlich sind. Dennoch wurden inzwischen mehrere aufschlussreiche Ansätze verfolgt. In einem der ersten Modelle wurden Mäusen ohne humorales und zelluläres Immunsystem (SCID-Mäuse, „severe combined immunodeficient“) nicht betroffene Haut von Psoriasispatienten bzw. Haut gesunder Personen transplantiert. Unter lokaler T-Zell-Gabe des entsprechenden Donors entwickelten sich im Fall der Psoriasis-Haut, nicht jedoch der gesunden Haut, typische Plaqueformationen [30]. In Einzelgenmodellen konnten u. a. unter Ausschaltung bzw. Überexpression von Zytokinen, Adhäsionsmolekülen, Transkriptionsfaktoren aus Keratinozyten oder Wachstumsfaktoren jeweils in Konstrukten mit epidermal aktiven Promotoren viele phänotypische Aspekte der Hauterkrankung repliziert werden, allerdings nie das Vollbild [12]. Die Anwendung der neu entwickelten Therapeutika in solchen Tiermodellen bietet neue Perspektiven in der gezielten Aufschlüsselung des komplexen moleku-

laren Netzwerkes, das die Entzündung initiiert und aufrechterhält.

Ausblick

Die pathophysiologischen und genetischen Befunde konvergieren zunehmend und zeichnen die Psoriasis als eine Erkrankung eines fehlgesteuerten immunologischen Regulationsprozesses zwischen Keratinozyten und Zellen des angeborenen und erworbenen Immunsystems. Es ist zu erwarten, dass das wachsende Verständnis der pathophysiologischen Konzepte und die Verfügbarkeit neuer Therapeutika, die gegen spezifische immunrelevante Moleküle gerichtet sind, zusammen mit neuen Möglichkeiten der systematischen, genomweiten Assoziationsstudien mit SNP und Bestimmung der Kopienzahlvariation sowie gezielter tierexperimenteller Validierung in der nahen Zukunft unser Verständnis der komplexen Ätiologie und Pathogenese der Psoriasis wesentlich voranbringen werden. Die Entschlüsselung des genetischen Anteils wird die Analyse sehr großer, gut charakterisierter Studienkollektive erfordern, da offensichtlich eine Vielzahl von Risikofaktoren mit jeweils kleinem relativem Risiko beteiligt ist.

Korrespondenzadresse

Dr. A. Reis

Humangenetisches Institut,
Universitätsklinikum Erlangen,
Schwabachanlage 6, 91054 Erlangen
reis@humgenet.uni-erlangen.de

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Asumalahti K, Ameen M, Suomela S et al. (2003) Genetic analysis of *PSORS1* distinguishes guttate psoriasis and palmoplantar pustulosis. *J Invest Dermatol* 120: 627–632
2. Barton A, Bruce I, Silman A (2001) Genetic studies of psoriatic arthritis: dissecting joints and skin. *J Rheumatol* 28: 3–5
3. Cargill M, Schrodi SJ, Chang M et al. (2007) A large-scale genetic association study confirms IL23R and leads to the identification of IL23R as psoriasis-risk genes. *Am J Hum Genet* 80: 273–290
4. Christophers E (2001) Psoriasis – epidemiology and clinical spectrum. *Clin Exp Dermatol* 26: 314–320
5. Cookson WO, Ubhi B, Lawrence R et al. (2001) Genetic linkage of childhood atopic dermatitis to psoriasis susceptibility loci. *Nat Genet* 27: 372–373
6. Farber EM, Nall ML (1974) The natural history of psoriasis in 5,600 patients. *Dermatologica* 148: 1–18
7. Farber EM, Nall L (1991) Epidemiology: natural history and genetics. In: Roenigk HH, Maibach HI (eds) *Psoriasis*. Dekker, New York, pp 209–258.
8. Giardina E, Capon F, De Rosa MC et al. (2004) Characterization of the loricrin (LOR) gene as a positional candidate for the *PSORS4* psoriasis susceptibility locus. *Ann Hum Genet* 68: 639–645
9. Gudjonsson JE, Karason A, Antonsdottir A et al. (2002) HLA-Cw6-positive and HLA-Cw6-negative patients with psoriasis vulgaris have distinct clinical features. *J Invest Dermatol* 118: 362–365
10. Gudjonsson JE, Karason A, Antonsdottir A et al. (2003) Psoriasis patients who are homozygous for the HLA-Cw*0602 allele have a 2.5-fold increased risk of developing psoriasis compared with Cw6 heterozygotes. *Br J Dermatol* 148: 233–235
11. Gudjonsson JE, Karason A, Runarsdottir EH et al. (2006) Distinct clinical differences between HLA-Cw*0602 positive and negative psoriasis patients – an analysis of 1019 HLA-C- and HLA-B-typed patients. *J Invest Dermatol* 126: 740–745
12. Gudjonsson JE, Johnston A, Dyson M et al. (2007) Mouse models of psoriasis. *J Invest Dermatol* 127: 1292–1308
13. Helms C, Cao L, Krueger JG et al. (2003) A putative *RUNX1* binding site variant between *SLC9A3R1* and *NAT9* is associated with susceptibility to psoriasis. *Nat Genet* 35: 349–356
14. Henseler T (1998) Genetics of psoriasis. *Arch Dermatol Res* 290: 463–476
15. Henseler T, Christophers E (1985) Psoriasis of early and late onset: characterization of two types of psoriasis vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 13: 450–456
16. Hewett D, Samuelsson L, Polding J et al. (2002) Identification of a psoriasis susceptibility candidate gene by linkage disequilibrium mapping with a localized single nucleotide polymorphism map. *Genomics* 79: 305–314
17. Huffmeier U, Lascorz J, Traupe H et al. (2005) Systematic linkage disequilibrium analysis of *SLC12A8* at *PSORS5* confirms a role in susceptibility to psoriasis vulgaris. *J Invest Dermatol* 125: 906–912
18. Huffmeier U, Traupe H, Burkhardt H et al. (2005) Lack of evidence for genetic association to *RUNX1* binding site at *PSORS2* in different German psoriasis cohorts. *J Invest Dermatol* 124: 107–110
19. Huffmeier U, Traupe H, Oji V et al. (2007) Loss-of-function variants of the flaggrin gene are not major susceptibility factors for psoriasis vulgaris or psoriatic arthritis in German patients. *J Invest Dermatol* 127: 1367–1370
20. Iselius L, Williams WR (1984) The mode of inheritance of psoriasis: evidence for a major gene as well as a multifactorial component and its implication for genetic counselling. *Hum Genet* 68: 73–76
21. Karason A, Gudjonsson JE, Jonsson HH et al. (2005) Genetics of psoriasis in Iceland: evidence for linkage of subphenotypes to distinct loci. *J Invest Dermatol* 124: 1177–1185
22. Lowes MA, Bowcock AM, Krueger JG (2007) Pathogenesis and therapy of psoriasis. *Nature* 445: 866–873
23. Nair RP, Stuart PE, Nistor I et al. (2006) Sequence and haplotype analysis supports HLA-C as the psoriasis susceptibility 1 gene. *Am J Hum Genet* 78: 827–851
24. Reich K, Huffmeier U, König IR et al. (2007) TNF polymorphisms in psoriasis: association of psoriatic arthritis with the promoter polymorphism TNF-857 independent of the *PSORS1* risk allele. *Arthritis Rheum* 56: 2056–2064
25. Sagoo GS, Tazi-Ahmini R, Barker JW et al. (2004) Meta-analysis of genome-wide studies of psoriasis susceptibility reveals linkage to chromosomes 6p21 and 4q28–q31 in Caucasian and Chinese Hans population. *J Invest Dermatol* 122: 1401–1405
26. Swanbeck G, Inerot A, Martinsson T et al. (1994) A population genetic study of psoriasis. *Br J Dermatol* 131: 32–39
27. Swanbeck G, Inerot A, Martinsson T et al. (1997) Genetic counselling in psoriasis: empirical data on psoriasis among first-degree relatives of 3095 psoriatic probands. *Br J Dermatol* 137: 939–942
28. Taylor W, Gladman D, Helliwell P et al. (2006) Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum* 54: 2665–2673
29. Williams RC, McKenzie AW, Roger JH et al. (1976) HL-A antigens in patients with guttate psoriasis. *Br J Dermatol* 95: 163–167
30. Wrone-Smith T, Nickoloff BJ (1996) Dermal injection of immunocytes induces psoriasis. *J Clin Invest* 98: 1878–1887