

## Immunogénétique du psoriasis : Actualités

Myriam Ammar<sup>1</sup>, Inés Zaraa<sup>2,3</sup>, Chiraz Bouchlaka-Souissi<sup>1</sup>, Nejib Doss<sup>3,4</sup>, Raouf Dhaoui<sup>3,4</sup>, Amel Ben Osman<sup>2,3</sup>, Mourad Mokni<sup>2,3</sup>, Amel Ben Ammar- El Gaaied<sup>1</sup>.

1- Laboratoire de génétique, Immunologie et pathologie humaine, Faculté des sciences de Tunis.

2-Service de dermatologie, Hôpital La Rabta, Tunis.

3- Faculté de médecine, Université El Manar, Tunis, Tunisie

4- Service de dermatologie, Hôpital Militaire Principal de Tunis.

M. Ammar, I. Zaraa, C. Bouchlaka-Souissi, N. Doss, R. Dhaoui, A. Ben Osman, M. Mokni, A. Ben Ammar- El Gaaied

M. Ammar, I. Zaraa, C. Bouchlaka-Souissi, N. Doss, R. Dhaoui, A. Ben Osman, M. Mokni, A. Ben Ammar- El Gaaied

Immunogénétique du psoriasis : Actualités

Immunogenetics of psoriasis: Update

LA TUNISIE MEDICALE - 2012 ; Vol 90 (n°07) : 512 - 517

LA TUNISIE MEDICALE - 2012 ; Vol 90 (n°07) : 512 - 517

### R É S U M É

**Pré-requis :** Le psoriasis est une dermatose érythémato-squameuse souvent bénigne, touchant 2 à 3% de l'ensemble de la population mondiale. Le psoriasis est une maladie multifactorielle.

**But :** Présenter les dernières avancées concernant les mécanismes immunologiques et les gènes de prédisposition impliqués dans l'étiopathogénie du psoriasis.

**Méthodes :** Nous nous proposons de présenter une revue de la littérature récente des bases génétiques et immunologiques du psoriasis afin de mieux comprendre la physiopathologie du psoriasis et de discuter la contribution des travaux tunisiens dans ce domaine.

**Résultats :** Les travaux récents concernent essentiellement l'immunologie et la génétique. Les progrès actuels des techniques de biologie moléculaire ont permis de mieux caractériser les anomalies immunogénétiques au cours du psoriasis.

**Conclusion :** Le psoriasis est un modèle de maladie multifactorielle au cours de laquelle les facteurs environnementaux (psychiques, climatiques, traumatiques, infectieux, viraux) semblent être les agents révélateurs s'ils sont associés à un terrain immunogénétique particulier.

### S U M M A R Y

**Background:** Psoriasis is a chronic inflammatory skin disease often benign, affecting 2-3% of the total world population. Psoriasis is a multifactorial disease.

**Aim:** To present recent advances in the immunologic mechanisms and susceptibility genes involved in the pathogenesis of psoriasis.

**Methods:** We presented a literature review of recent genetic and immunological basis of psoriasis to better understand the pathomechanisms of this disease and discuss the contribution of the Tunisian work in this area.

**Results:** Recent works focalized mainly in immunology and genetics. Current progresses in molecular biology have allowed to better characterize the immunogenetic abnormalities in psoriasis.

**Conclusion:** Psoriasis is a multifactorial disease model in which environmental factors (psychological, climate, traumatic, infectious, and viral) seem to be triggering factors when associated with a particular immunogenetics predisposition.

### Mots-clés

Psoriasis, immunologie, génétique

### Key-words

Psoriasis, immunology, genetics

Le psoriasis est une dermatose érythémato-squameuse chronique multifactorielle. Il affecte 2 % de la population tunisienne (1). La pathogénie du psoriasis reste incomplètement élucidée et les travaux réalisés jusqu'à présent soulignent la complexité de cette maladie. Les travaux récents concernent essentiellement l'immunologie et la génétique. Les progrès actuels des techniques de biologie moléculaire ont permis de mieux caractériser les anomalies immunogénétiques au cours du psoriasis.

Le but de notre travail est de présenter les dernières avancées concernant les mécanismes immunologiques et les gènes de prédisposition impliqués dans l'étiopathogénie du psoriasis. Nous nous proposons également de discuter des questions qui restent à résoudre tout en rappelant la contribution des travaux tunisiens dans ce domaine.

---

### MÉTHODES

---

Nous avons réalisé une revue de la littérature médicale des deux dernières décennies (1991-2011) concernant les nouvelles données de l'immunologie et de la génétique du psoriasis, Les bases de données pubmed, et science direct avec les mots clés suivants: psoriasis, immunology, genetic. Ont été sélectionnés les articles de revues et les études originales.

---

### RÉSULTATS

---

#### *Immunité et psoriasis*

Le psoriasis se présente aujourd'hui comme un désordre inflammatoire chronique de la peau. Il est la traduction d'une hyper prolifération épidermique résultant d'une interaction anormale entre les lymphocytes T et les kératinocytes selon une dynamique complexe et incertaine (2-4). Des essais cliniques récents montrent que même s'il existe des anomalies sous-jacentes au développement du psoriasis non encore clairement identifiées, la prolifération kératinocytaire et l'hyperplasie vasculaire observée dans les lésions sont les conséquences d'un processus inflammatoire sous le contrôle essentiellement des lymphocytes T, des cellules dendritiques et des cytokines pro-inflammatoires.

Deux modèles principaux ont été proposés pour expliquer la pathologie du psoriasis :

Le premier modèle suggère que l'anomalie réside dans les kératinocytes qui libéreraient des médiateurs responsables d'un grand recrutement des cellules immunitaires dans le site lésionnel (4).

Le second modèle prétend que la prolifération des kératinocytes est stimulée par l'infiltrat cellulaire du derme, en particulier par les cellules T qui réagiraient contre un antigène d'origine épidermique (4, 5). Ces lymphocytes sont activés par les cellules présentatrices de l'antigène dont les cellules dendritiques et secrètent des cytokines pro-inflammatoires capables de modifier le comportement des kératinocytes.

Actuellement, plusieurs travaux récents plaident en faveur de ce modèle. Plusieurs traitements biologiques capables de bloquer l'une des étapes qui conduit à l'activation des lymphocytes ou

bien de limiter l'action des cytokines proinflammatoires ont été récemment testés (6-8).

Les travaux actuels ont mis en évidence de multiples anomalies des cytokines et des populations lymphocytaires dans la lésion psoriasique (9-12).

Les lymphocytes T semblent jouer un rôle important dans la pathogénie du psoriasis. L'infiltrat lymphocytaire présent dans les lésions psoriasique est essentiellement constitué de T CD4 et T CD8 (6). Comparativement aux lymphocytes circulants, ces lymphocytes expriment majoritairement des marqueurs d'activation. Certaines études ont évalué le rôle des T CD4+ dans le psoriasis et ont montré que ces lymphocytes joueraient un rôle important dans l'initiation des lésions (12-14).

Par ailleurs, les lymphocytes TCD8 semblent eux aussi jouer un rôle crucial dans la genèse des lésions psoriasiques (15-17). Ces cellules présentes essentiellement dans l'épiderme participeraient au processus pathologique par la production de cytokines et non par leur activité cytotoxique (16, 18).

Les antigènes responsables de l'activation des lymphocytes T sont encore inconnus. Cependant, des peptides dérivés de protéines codées par le virus HPV5 (19), des antigènes microbiens de type streptocoques (20), ont été décrits comme impliqués dans le développement du psoriasis. Par ailleurs, le rôle des super antigènes (antigènes liant les molécules du CMH II au TCR des lymphocytes T induisant par conséquent une forte activation et une prolifération sélective des lymphocytes T) a été démontré dans le psoriasis (21). Ainsi, Chez les patients psoriasiques l'entérotoxine staphylococcique A ou bien des superantigènes streptococciques ont été incriminés dans la surproduction lymphocytaire d'INF $\gamma$  (22, 23).

D'autres populations lymphocytaires T infiltrant les lésions psoriasiques ont été décrites et semblent jouer un rôle important dans le développement de la pathologie, notamment les populations lymphocytaires TH17 sécrétant des cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-17, l'IL-6, et le TNF ainsi que des chémokines pro-inflammatoires qui pourraient jouer un rôle important dans l'induction d'une inflammation chronique dans le psoriasis (24). Les cellules NK (Natural killer) et les cellules Dendritiques semblent également impliquées par la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires tel que l'IL23, l'IFN, l'IL20 et le TNF. Parallèlement, ces cellules induiraient une sur-activation des lymphocytes T infiltrant le site lésionnel (10).

Le psoriasis est certainement la dermatose inflammatoire chronique associée à la production la plus importante de cytokines et chémokines. Les cytokines de type TH1 (proinflammatoires tels que l'IFN $\gamma$ , l'IL2, le TNF $\alpha$  et l'IL-12) sont prédominantes dans le site lésionnel. Récemment, des études utilisant des modèles de souris transgéniques ainsi que des souris knock out ont permis de découvrir que l'hyperprolifération kératinocytaire, l'hyper vascularisation et la réponse cellulaire immunitaire, sont trois mécanismes étroitement liés au cours de la genèse des lésions psoriasiques. Dans chacun de ces modèles transgéniques, les altérations de la régulation des gènes de l'immunité ou des gènes impliqués dans la stimulation des mécanismes immunitaires provoque directement ou indirectement des altérations de l'épithélium d'un coté et des vaisseaux sanguins de l'autre, manifestations

similaires à celles observées au cours du psoriasis chez l'homme.

Les modèles de souris sont des outils importants qui peuvent nous aider à comprendre comment les changements in vivo, au niveau de l'expression de certaines cytokines ou des voies de la croissance cellulaire contribuent à la pathologie de la peau, même si les changements cutanés des modèles ne reproduisent pas exactement ceux qui se produisent dans la maladie humaine.

La nature exacte de la sous-population lymphocytaire responsable des lésions cutanées n'est pas parfaitement définie. Les mécanismes par lesquels les lymphocytes sont responsables de la prolifération des kératinocytes restent également à préciser.

La question la plus importante, se situe en amont à savoir quelle est la cause de l'activation des lymphocytes psoriasiques.

#### **Qu'en est-il en Tunisie ?**

«Samoud El Samoud El Kissi S, Cherif Ben Hmida F, Ben Osman Dahri A, Boubacker MS, Hechmi-Louzir M. Erythrodermie psoriasique: caractéristiques anatomopathologiques et intralesionnelles. *Tunis Med* 2007; 85: 573-5».

Chez les sujets psoriasiques (n=33) il a été retrouvé une augmentation statistiquement significative du taux des cytokines tissulaires (IL8 et TNF alpha) en peau lésionnelle, corrélée avec la sévérité de la forme clinique, comparativement à la peau saine. Paradoxalement chez les sujets souffrant d'érythrodermie (n=3) les taux de cytokines étaient comparables (25).

«Samoud-El Kissi S, Galai Y, Sghiri R, Kenani N, Ben Alaya-Bouafif N, Boukadida J, Denguezli M, Nouira R, Louzir H. BAFF is elevated in serum of patients with psoriasis: association with disease activity. *Br J Dermatol* 2008; 159: 765-8»

Le taux sérique du BAFF (B-cell activating factor) était significativement plus élevé chez patients atteints de psoriasis (51 cas) ( $1074 \pm 575$  ml pg) comparativement aux sujets témoins sains (30 cas) ( $24,15 \pm 9 \pm 82$  ml pg). Ce taux sérique était significativement corrélé avec l'activité de maladie (score PASI) ( $r = 0,5$  507;  $p < 0,001$ ) (26).

#### **Génétique et psoriasis**

A l'origine, le caractère "génétique complexe" a été suggéré par des études cliniques, tel qu'une expression variable de la maladie au sein des familles (27) :

Le caractère héréditaire du psoriasis est actuellement bien établi. Les travaux réalisés jusqu'à présent soulignent la complexité des bases génétiques de cette maladie. En effet au moins 19 loci de susceptibilité, localisés sur 18 chromosomes différents ont été identifiés, nommés PSORS (PSORiasis Susceptibility) (11), contribuant chacun à la prédisposition de la maladie avec un effet différent (effet majeur ou effet mineur).

Le mode de transmission n'est pas clairement établi. Certaines études sont en faveur d'un modèle monogénique autosomique, dominant, d'autres en faveur d'un modèle autosomique récessif. Actuellement de nombreux auteurs suggèrent que la transmission du psoriasis se fait selon un mode multigénique,

les gènes de susceptibilité étant disséminés dans le génome (28).

L'ensemble des changements cellulaires survenant au cours du psoriasis est complexe. Des analyses génomiques à grande échelle ont prouvé qu'au cours de cette pathologie, l'expression de plus de 1300 gènes, est altérée (29). Plusieurs autres altérations transcriptionnelles portant sur des gènes impliqués dans la réponse immune ont été décrites au niveau des kératinocytes basaux ou suprabasaux dans les lésions psoriasiques.

La liaison entre le psoriasis et certains groupes HLA est aujourd'hui un fait bien établi. Les groupes sérologiques B13, B17, B39, B57, Cw6 et Cw7, ainsi que DR4 et DR7 sont particulièrement représentés, mais c'est sans conteste l'allèle Cw6 qui présente l'association la plus forte avec la maladie chez les patients d'Europe du Nord et d'Amérique du Nord (30) (alors que le lien se fait plutôt avec Cw7 chez les Orientaux). Au cours des dix dernières années, des études de liaison basés sur le génome entier (*genome wide scan*), ont permis de démontrer que le locus PSORS1, localisé sur le chromosome 6 ou réside le gène HLA-C, représente le locus majeur de susceptibilité à la maladie. La cartographie précise de loci (PSORS4, PSORS5, PSORS6, PSORS7, PSORS9), autres que le locus PSORS1 est beaucoup moins avancée.

Le développement de nombreux modèles statistiques (études de liaison et/ou d'association), a permis une meilleure extraction des informations contenues dans les familles étudiées, où la majorité des patients sont atteints de psoriasis vulgaire. L'analyse de ces données a révélé la présence de plusieurs localisations de gènes de prédisposition au psoriasis, présents sur plusieurs chromosomes. Les études de liaison ont révélé une vingtaine de loci potentiels lors de ces dernières dizaines d'année dont neuf loci nommés PSORS1 à 9 ont été identifiés respectivement sur les chromosomes 6p21, 17q25, 4q32-35, 1q21, 3q21, 19p13, 1p, 16q et 4q27-31 [31-43]. D'autres régions avec une liaison statistiquement moins significative ont été décrites sur les chromosomes 1q, 2p, 2q, 3q, 4p, 5p, 6p, 6q, 7p, 7q, 8q, 9p, 9q, 10q, 11q, 12p, 12q, 13q, 14q, 15q, 17p, 18p, 18q, 20p, 21q et 22q [31-43].

#### **Qu'en est-il en Tunisie ?**

«Ammar, M., Bouchlaka-Souissi, C., Rebai, A., Doss, N., Sioud, A., Zaraa, I., Dhaoui, R., Laamouri, R., Osman, A. B., Gaaied, A. B., and Mokni, M. Linkage analysis of three genetic loci for disease susceptibility in Tunisian Psoriatic families. *J Dermatol Sci* 2009; 54: 137-139»

L'étude de six familles multiplexes tunisiennes (25 psoriasis, 26 individus sains) a mis en évidence un lien avec PSORS1 et probablement PSORS2 (44).

---

### **CONCLUSION**

L'analyse des différents articles publiés dans la littérature concernant les mécanismes immunogénétiques du psoriasis a un bon niveau de preuve, évalué de 1 à 2. En effet depuis quelques années, le développement rapide des outils de la

biologie moléculaire suivi de celle de la connaissance sur le vivant a permis d'identifier de nombreux gènes responsables de maladies mendéliennes. Ces nouvelles données sont certes très novatrices, elles ont encore un impact mesuré sur la prise en charge des patients psoriasiques. En effet dans le cas des maladies à hérédité complexe comme le psoriasis, il s'est avéré que l'identification des facteurs génétiques de risque n'était pas suffisant pour prédire le développement de la maladie ni pour évaluer sa gravité. La prise en charge actuelle des patients psoriasiques est un réel challenge pour le dermatologue.

Les nouvelles recommandations thérapeutiques actuelles concernant la place des biothérapies est directement basée des mécanismes immunologiques récemment élucidés. Les progrès de la biologie ont certes permis ces dernières années de préciser de nombreux éléments de la pathogénie du psoriasis mais n'ont pas répondu aux principales questions concernant la nature de l'antigène et ou des gènes responsables. La réponse à ces questions pourrait ouvrir la voie au développement de thérapies plus ciblées et efficaces, curatives ou même préventives.

**Figure 1 :** Schéma récapitulatif du mécanisme pathologique au cours d'une lésion « mature » du psoriasis:

Dans une lésion psoriasique, Il existe à la fois une interdépendance intime entre l'épiderme et l'infiltrat inflammatoire et une balance entre le système immunitaire inné et acquis. Les chémokines produites par les kératinocytes lésionnels de l'épiderme agissent sur les systèmes immunitaires inné et acquis simultanément en stimulant d'une part les cellules dendritiques, les neutrophiles et les autres médiateurs innés et d'autres part les cellules T. Les kératinocytes secrètent aussi des cytokines et des facteurs de croissance qui provoquent l'altération de l'expression de certains gènes, l'hyperplasie régénératrice observée au cours de la maladie et l'induction des molécules d'adhésion des cellules T à la surface des kératinocytes eux-mêmes. Les cytokines secrétées par les cellules du système immunitaire agissent à leur tour sur les kératinocytes pour induire l'expression de gènes inflammatoires et stimuler la prolifération cellulaire. Parallèlement, au niveau du derme, un tissu lymphoïde s'organise dans lequel les molécules des deux systèmes immunitaires (inné et acquis) interagissent. La composante génétique impliquée dans l'apparition de ces mécanismes pathologiques est complexe et fait intervenir une dizaine ou plus de régions de susceptibilités qui a leur tours interagissent avec les facteurs environnementaux pour agir au niveau des tissus de la peau et du système immunitaire (Lowes et al., 2007).

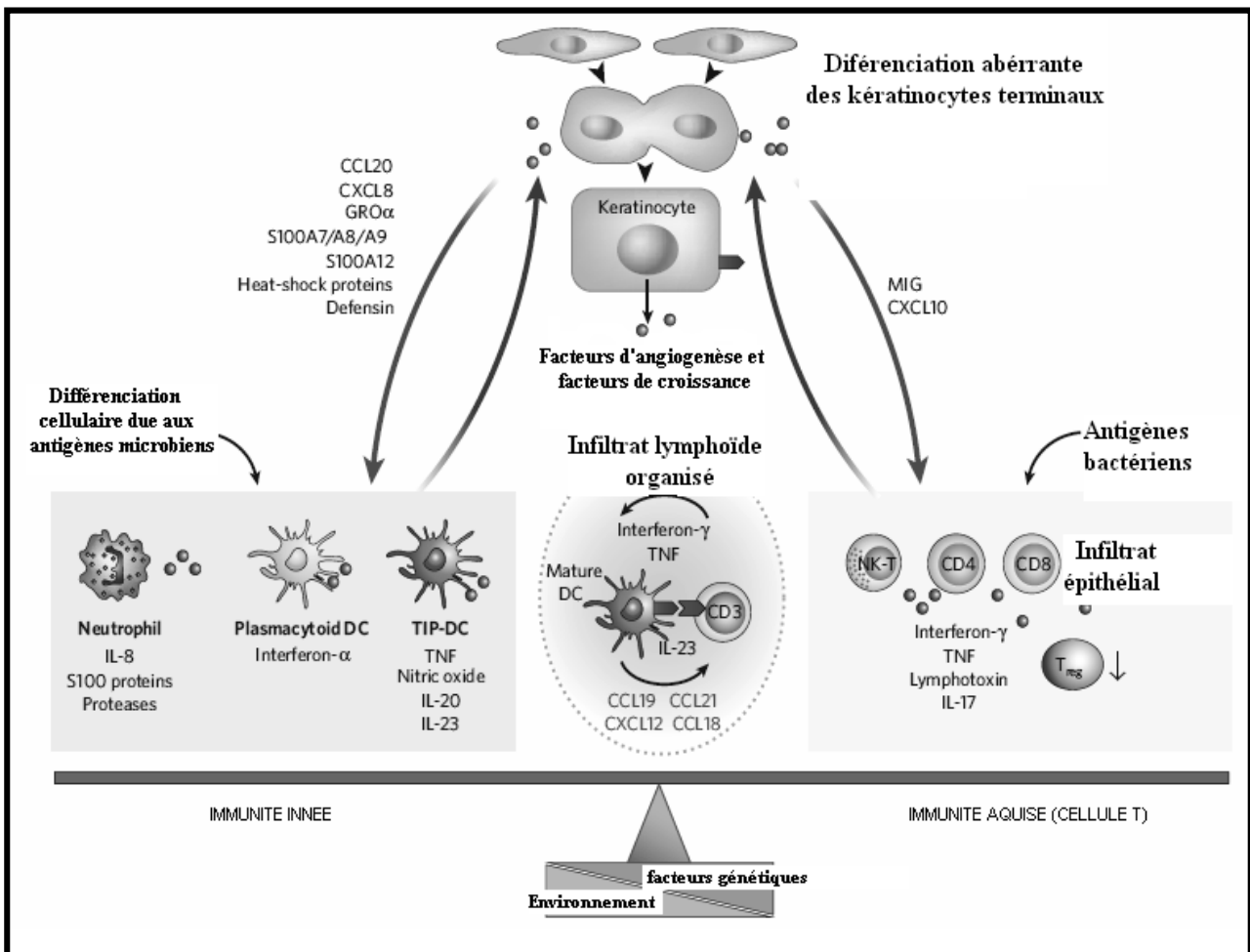


Figure 2 : Localisation des loci de susceptibilité génétique au psoriasis dans le génome humain



## Références

1. Ammar M, Zaraa I, Ammar M, et al . Familial psoriasis: descriptive report of 9 families. *Tunis Med.* 2009; 87: 750-4.
2. Arnold R, Seifert M, Asadullah K, Volk H. D. Crosstalk between keratinocytes and T lymphocytes via Fas/Fas ligand interaction: modulation by cytokines. *J Immunol* 1999; 162: 7140-47.
3. Bata-Csorgo Z, Hammerberg C, Voorhees JJ, Cooper KD. Intralesional T-lymphocyte activation as a mediator of psoriatic epidermal hyperplasia. *J Invest Dermatol* 1995; 105: 89S-94S.
4. Lowes MA, Bowcock AM, Krueger JG. Pathogenesis and therapy of psoriasis. *Nature* 2007; 445: 866-73.
5. Bos JD, De Rie MA. The pathogenesis of psoriasis: immunological facts and speculations. *Immunol Today* 1999; 20: 40-46.
6. Krueger JG. The immunologic basis for the treatment of psoriasis with new biologic agents. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 1-23.
7. Gottlieb SL., Gilleaudeau P, Johnson R et al. Response of psoriasis to a lymphocyte-selective toxin (DAB389IL-2) suggests a primary immune, but not keratinocyte, pathogenic basis. *Nat Med* 1995; 1: 442-47.
8. Tyring S, Gottlieb A, Papp K, et al. Etanercept and clinical outcomes, fatigue, and depression in psoriasis: double-blind placebo-controlled randomised phase III trial. *Lancet* 2006; 367: 29-35.
9. Fierlbeck G, Rassner G, Muller C. Psoriasis induced at the injection site of recombinant interferon gamma. Results of immunohistologic investigations. *Arch Dermatol* 1990; 126: 351-55.
10. Nestle FO., Turka, LA., Nickoloff BJ. Characterization of dermal dendritic cells in psoriasis. Autostimulation of T lymphocytes and induction of Th1 type cytokines. *J Clin Invest* 1994;94: 202-9.
11. Bowcock, A. M., Krueger, J. G. Getting under the skin: the immunogenetics of psoriasis. *Nat Rev Immunol* 2005; 5: 699-711.
12. Nickoloff, B. J. Cracking the cytokine code in psoriasis. *Nat Med*

- 2007; 13: 242-44.
13. Prinz, J.C. The role of T cells in psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2003; 17: 257-70.
  14. Szabo SK., Hammerberg C., Yoshida Y, Bata-Csorgo Z., Cooper KD. Identification and quantitation of interferon-gamma producing T cells in psoriatic lesions: localization to both CD4+ and CD8+ subsets. *J Invest Dermatol* 1998; 111: 1072-78.
  15. Arnold R., Seifert M., Asadullah K, Volk HD. Crosstalk between keratinocytes and T lymphocytes via Fas/Fas ligand interaction: modulation by cytokines. *J Immunol* 1999; 162: 7140-47.
  16. Austin LM., Coven TR., Bhardwaj N., Steinman R., Krueger JG. Intraepidermal lymphocytes in psoriatic lesions are activated GMP-17(TIA-1)+CD8+CD3+ CTLs as determined by phenotypic analysis. *J Cutan Pathol* 1998; 25: 79-88.
  17. Behrendt, C., Gollnick, H., Bonnekoh, B. Up-regulated perforin expression of CD8+ blood lymphocytes in generalized non-anaphylactic drug eruptions and exacerbated psoriasis. *Eur J Dermatol* 2000; 10: 365-69.
  18. Yawalkar, N., Schmid, S., Braathen, L. R., Pichler, W. J. Perforin and granzyme B may contribute to skin inflammation in atopic dermatitis and psoriasis. *Br J Dermatol* 2001; 144: 1133-39.
  19. Favre, M., Majewski, S., Noszczyk, B., et al. Antibodies to human papillomavirus type 5 are generated in epidermal repair processes. *J Invest Dermatol* 2000; 114: 403-7.
  20. Perez-Lorenzo R., Zambrano-Zaragoza, JF., Saul A., Jimenez-Zamudio L., Reyes-Maldonado E., Garcia-Latorre E. Autoantibodies to autologous skin in guttate and plaque forms of psoriasis and cross-reaction of skin antigens with streptococcal antigens. *Int J Dermatol* 1998; 37: 524-31.
  21. Torres, B. A., Johnson, H. M. Modulation of disease by superantigens. *Curr Opin Immunol* 1998; 10: 465-70.
  22. Nielsen MB, Odum N., Gerwien J, et al. Staphylococcal enterotoxin-A directly stimulates signal transduction and interferon-gamma production in psoriatic T-cell lines. *Tissue Antigens* 1998; 52: 530-38.
  23. Horiuchi N, Aiba S., Ozawa H, et al., Peripheral blood lymphocytes from psoriatic patients are hypo responsive to beta-streptococcal superantigens. *Br J Dermatol* 1998; 138: 229-35.
  24. Teunissen MB., Koomen, CW, de Waal Malefyt R, Wierenga, E. A., Bos J. D. Interleukin-17 and interferon-gamma synergize in the enhancement of pro inflammatory cytokine production by human keratinocytes. *J Invest Dermatol* 1998; 111: 645-49.
  25. Samoud El Samoud El Kissi S, Cherif Ben Hmida F, Ben Osman Dahri A, Boubacker MS, Hechmi-Louzir M. Intralesional and anatomopathologic features of psoriatic erythroderma. *Tunis Med* 2007; 85: 573-5.
  26. Samoud-El Kissi S, Galai Y, Sghiri R, et al. BAFF is elevated in serum of patients with psoriasis: association with disease activity. *Br J Dermatol* 2008; 159: 765-8.
  27. Elder JT, Nair RP, Henseler T, et al. The genetics of psoriasis 2001: the odyssey continues. *Arch Dermatol* 2001. 137: 1447-54.
  28. Bowcock AM., Cookson WO. The genetics of psoriasis, psoriatic arthritis and atopic dermatitis. *Hum Mol Genet* 2004; 13: 43-55.
  29. Zhou X., Krueger J. G., Kao M. C., et al. Novel mechanisms of T-cell and dendritic cell activation revealed by profiling of psoriasis on the 63,100-element oligonucleotide array. *Physiol Genomics* 2003; 13: 69-78.
  30. Mallon, E., Newson, R., Bunker, C. B. HLA-Cw6 and the genetic predisposition to psoriasis: a meta-analysis of published serologic studies. *J Invest Dermatol* 1999; 113: 693-95.
  31. Birnbaum RY, Zvulunov A., Hallel-Halevy D, et al. Seborrhealike dermatitis with psoriasiform elements caused by a mutation in ZNF750, encoding a putative C2H2 zinc finger protein. *Nat Genet* 2006; 38: 749-51.
  32. Zhang XJ., He, PP., Wang ZX., et al. Evidence for a major psoriasis susceptibility locus at 6p21(PSORS1) and a novel candidate region at 4q31 by genome-wide scan in Chinese hans. *J Invest Dermatol* 2002; 119: 1361-66.
  33. Zhang XJ., Huang W, Yang S, et al. Psoriasis genome-wide association study identifies susceptibility variants within LCE gene cluster at 1q21. *Nat Genet* 2009; 41: 205-10.
  34. Zhou X., Krueger JG., Kao MC., et al. Novel mechanisms of T-cell and dendritic cell activation revealed by profiling of psoriasis on the 63,100-element oligonucleotide array. *Physiol Genomics* 2003; 13: 69-78.
  35. Allen, M., Ishida-Yamamoto, A., McGrath, J., et al. Corneodesmosin expression in psoriasis vulgaris differs from normal skin and other inflammatory skin disorders. *Lab Invest* 2001; 81: 969-76.
  36. Capon, F., Semprini, S., Chimenti, S., et al. Fine mapping of the PSORS4 psoriasis susceptibility region on chromosome 1q21. *J Invest Dermatol* 2001; 116: 728-30.
  37. Friberg, C., Bjorck, K., Nilsson, S., Inerot, A., Wahlstrom, J., Samuelsson, L. Analysis of chromosome 5q31-32 and psoriasis: confirmation of a susceptibility locus but no association with SNPs within SLC22A4 and SLC22A5. *J Invest Dermatol* 2006; 126: 998-1002.
  38. Liu, Y., Helms, C., Liao, W., et al. A genome-wide association study of psoriasis and psoriatic arthritis identifies new disease loci. *PLoS Genet* 2008; 4: e1000041.
  39. Lee, Y. A., Ruschendorf, F., Windemuth, C., et al. Genomewide scan in german families reveals evidence for a novel psoriasis-susceptibility locus on chromosome 19p13. *Am J Hum Genet* 2000; 67: 1020-24.
  40. Nair, R. P., Duffin, K. C., Helms, C, et al. Genome-wide scan reveals association of psoriasis with IL-23 and NF-kappaB pathways. *Nat Genet* 2009; 41: 199-204.
  41. Hwu WL., Yang, CF., Fann, CS., et al. Mapping of psoriasis to 17q terminus. *J Med Genet* 2005; 42: 152-58.
  42. Sagoo, G. S., Tazi-Ahnini, R., Barker, J. W., et al. 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* 2004; 122: 1401-405.
  43. Veal, C. D., Capon, F., Allen, M. H., et al. Family-based analysis using a dense single-nucleotide polymorphism-based map defines genetic variation at PSORS1, the major psoriasis-susceptibility locus. *Am J Hum Genet* 2002; 71: 554-64.
  44. Ammar, M., Bouchlaka-Souissi, C., Rebai, A., et al. Linkage analysis of three genetic loci for disease susceptibility in Tunisian Psoriatic families. *J Dermatol Sci* 2009; 54: 137-39.