

Nghiên cứu tính đa hình đơn nucleotide của gen mã hoá TNF- α và mối liên quan với một số chỉ số huyết học ở bệnh nhân viêm khớp vẩy nến

Investigation of single nucleotide polymorphisms in TNF- α gene and their correlation with hematological parameters in psoriatic arthritis patients

Ngô Minh Vinh, Lý Thiên Phúc

Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch

Tóm tắt

Mục tiêu: Xác định tỷ lệ kiểu gen đa hình đơn nucleotide gen TNF- α (rs1799964 và rs1799724) và các chỉ số huyết học ở bệnh nhân viêm khớp vẩy nến. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu bệnh-chứng tại Bệnh viện Da Liễu Thành phố Hồ Chí Minh (từ tháng 3/2023 đến tháng 11/2023) trên 43 bệnh nhân viêm khớp vẩy nến và 43 bệnh nhân vẩy nến mảng (nhóm chứng), bắt cặp theo độ tuổi và giới tính. Chẩn đoán viêm khớp vẩy nến dựa theo tiêu chuẩn CASPAR. Các thông số huyết học được ghi nhận từ kết quả xét nghiệm của bệnh nhân. Xác định kiểu gen của đa hình đơn nucleotide gen TNF- α (rs1799964 và rs1799724) được thực hiện bằng kỹ thuật giải trình tự Sanger. Số liệu được xử lý bằng phần mềm SPSS 25. **Kết quả:** Thời gian mắc bệnh trung bình của nhóm viêm khớp vẩy nến cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm vẩy nến mảng ($p=0,035$). Tỷ lệ xuất hiện kiểu gen TT của rs1799964 ở nhóm viêm khớp vẩy nến cao hơn nhóm vẩy nến mảng và ngược lại đối với kiểu gen CC của rs1799724, tuy nhiên sự khác biệt là không có ý nghĩa thống kê. Ở bệnh nhân viêm khớp vẩy nến mang alen T của rs1799964 có chỉ số NLR cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm mang alen C. **Kết luận:** Ngoài trừ thời gian mắc bệnh, chưa ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về các đặc điểm dịch tễ, lâm sàng cũng như phân bố kiểu gen của hai đa hình đơn nucleotide (rs1799964 và rs1799724) giữa hai nhóm. Đồng thời, ghi nhận mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa kiểu alen của đa hình đơn nucleotide rs1799964 với chỉ số NLR ở nhóm bệnh nhân viêm khớp vẩy nến.

Từ khoá: Viêm khớp vẩy nến, đa hình đơn nucleotide, yếu tố hoại tử u alpha.

Summary

Objective: To identify the genotype distribution of TNF- α single nucleotide polymorphisms (rs1799964 and rs1799724) and hematological parameters in psoriatic arthritis. **Subject and method:** The case-control study was conducted at Ho Chi Minh City Hospital of Dermato-Venereology (from March 2023 to November 2023) including 43 psoriatic arthritis (PsA) and 43 psoriasis vulgaris (PsO) matched by age group and gender. We confirmed the PsA diagnosis based on CASPAR criteria. Hematological values were recorded from hospital's results; TNF- α single nucleotide polymorphisms (rs1799964 and rs1799724) were detected by Sanger sequencing method. Data analyzing was performed by SPSS 25. **Result:** The mean value of disease duration of the psoriatic arthritis group was statistically significantly higher than that of the plaque psoriasis group ($p=0.035$). The rate of the TT genotype of rs1799964 in the

Ngày nhận bài: 30/1/2024, ngày chấp nhận đăng: 15/4/2024

Người phản hồi: Lý Thiên Phúc, Email: lythienphuc2014@gmail.com - Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch

psoriatic arthritis group was higher than the plaque psoriasis group and vice versa for the CC genotype of rs1799724, however the differences were not statistically significant. In psoriatic arthritis patients carrying the T allele of rs1799964, the NLR index was statistically significantly higher than the group carrying the C allele. *Conclusion:* Except for disease duration, there were no statistically significant differences in genotype distribution of two single nucleotide polymorphisms (rs1799964 and rs1799724) between the two groups. Moreover, a statistically significant association was noted between the allele type of the single nucleotide polymorphism rs1799964 and the NLR index in the group of patients with psoriatic arthritis.

Keywords: Psoriatic arthritis, polymorphism, tumor necrosis factor α .

1. Đặt vấn đề

Viêm khớp vẩy nến là một bệnh lý đặc trưng bởi các tổn thương khớp do phản ứng viêm từ bệnh vẩy nến. Trong các bệnh nhân có vẩy nến mảng, thể bệnh này có tỷ lệ lưu hành khá cao là 19,7% [1]. Với cơ chế bệnh sinh của viêm khớp vẩy nến xoay quanh hoạt động đáp ứng miễn dịch bẩm sinh, liên quan chủ yếu là yếu tố hoại tử u alpha (Tumor necrosis factor alpha, TNF- α), việc đánh giá sự tác động của các đa hình đơn nucleotide (Single nucleotide polymorphism, SNP) của gen TNF- α sẽ có vai trò rất quan trọng. Các SNP này có khả năng làm thay đổi mức độ biểu hiện hay cấu trúc TNF- α qua đó làm thay đổi quá trình đáp ứng viêm thông qua TNF- α ở các bệnh nhân viêm khớp vẩy nến. Đồng thời, hiện tượng đáp ứng viêm thông qua TNF- α có sự khác nhau do các SNP còn đặt ra vấn đề hiệu quả điều trị khi sử dụng các thuốc sinh học trong viêm khớp vẩy nến [2]. Bên cạnh đó, các SNP ở vùng khởi động của gen TNF- α như rs1799964 và rs1799724 có thể làm thay đổi mức độ phiên mã của gen TNF- α và đã được ghi nhận làm tăng nguy cơ mắc bệnh viêm khớp vẩy nến qua các nghiên cứu [3]. Bên cạnh đó hiện nay các chỉ số viêm huyết học ngày càng được quan tâm bởi tính thông dụng, sẵn có và rẻ tiền [4]. Những chỉ số huyết học như SII, NLR hay PLR đã được đánh giá qua nhiều nghiên cứu và bước đầu cho thấy đây là những chỉ dấu đáng tin cậy cho tình trạng viêm hệ thống hay stress [4]. Về khía cạnh bệnh vẩy nến, mối liên quan giữa những chỉ dấu viêm huyết học này với mức độ nặng của bệnh được đánh giá lâm sàng vẫn chưa có sự thống nhất giữa các nghiên cứu [5, 6]. Sự khác biệt này có thể phần nào được giải thích qua sự khác biệt về đặc điểm di truyền của từng chủng tộc. Như vậy, việc khảo sát các SNP của gen TNF- α

trong mối tương quan với các chỉ số viêm huyết học sẽ góp phần định hướng chiến lược nghiên cứu và xây dựng phác đồ điều trị cá thể hoá dành cho bệnh nhân viêm khớp vẩy nến. Trong phạm vi nghiên cứu này, chúng tôi sẽ tiến hành *xác định tỷ lệ kiểu gen của đa hình đơn nucleotide của gen TNF- α (rs1799964 và rs1799724) ở hai nhóm bệnh và khảo sát mối liên quan với các chỉ số huyết học ở bệnh nhân viêm khớp vẩy nến.*

2. Đối tượng và phương pháp

2.1. Đối tượng

Nhóm bệnh: Gồm 43 bệnh nhân viêm khớp vẩy nến (có cả tổn thương da) được chẩn đoán tại Bệnh viện Da liễu Thành phố Hồ Chí Minh.

Nhóm chứng: Gồm 43 bệnh nhân vẩy nến mảng không có tổn thương khớp được chẩn đoán tại Bệnh viện Da liễu Thành phố Hồ Chí Minh.

Tiêu chuẩn chẩn đoán: Chẩn đoán xác định viêm khớp vẩy nến dựa theo tiêu chuẩn CASPAR (2006) [7]; xác định vẩy nến mảng dựa theo triệu chứng và dấu hiệu lâm sàng.

Tiêu chuẩn chọn mẫu:

Dân tộc Kinh.

Bệnh nhân đến khám hay nhập viện Bệnh viện Da Liễu thành phố Hồ Chí Minh được chẩn đoán vẩy nến mảng hay viêm khớp vẩy nến.

Tuổi ≥ 18 .

Đồng ý tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ:

Bệnh nhân đang có bệnh lý cấp tính nặng.

Bệnh nhân đang có bệnh lý viêm mạn tính.

Phụ nữ có thai và đang cho con bú.

Bệnh nhân đã điều trị thuốc toàn thân, thuốc sinh học, liệu pháp ánh sáng trong vòng 3 tháng gần nhất.

2.2. Phương pháp

Phương pháp nghiên cứu bệnh chứng.

Nghiên cứu thu nhận 43 bệnh nhân viêm khớp vảy nến và 43 vảy nến mảng (nhóm chứng); các bệnh nhân ở hai nhóm bắt cặp về độ tuổi và giới tính.

Đặc điểm dịch tễ được ghi nhận bằng bảng thu thập thông tin.

Các thông số huyết học được thu thập từ kết quả xét nghiệm của Bệnh viện Da Liễu Thành phố Hồ Chí Minh; các chỉ số viêm được tính toán từ thông số huyết học nhằm phản ánh tình trạng viêm hệ thống, bao gồm:

Chỉ số viêm-miễn dịch hệ thống (systemic immune-inflammation index, SII) được tính theo công thức:

$$SII = (Neu \times tiểu cầu) / Lym$$

Tỷ số neutrophil-lymphocyte (NLR) và platelet-lymphocyte (PLR) được tính toán dựa trên giá trị tuyệt đối của các tế bào theo công thức:

$$PLR = \frac{Bạch cầu đa nhân trung tính}{Lympho},$$

$$PLR = \frac{Tiểu cầu}{Lympho}$$

Xác định các đa hình đơn nucleotide gen mã hoá TNF- α (rs1799964 và rs1799724): ly trích DNA từ máu ngoại vi (2ml máu ngoại vi chứa EDTA), sau đó thực hiện kỹ thuật giải trình tự Sanger với bộ mỗi: (F)

5'-GAGCTTCAGGGATATGTGATGG-3' và (R) 3'-TTGGCTCCAAGGAAGCTCTG-5'.

2.3. Xử lý số liệu

Số liệu được xử lý bằng phần mềm SPSS 25. Trình bày biến số định tính dưới dạng tần số (n) và tỷ lệ (%); biến số định lượng dưới dạng trung bình $\pm$ độ lệch chuẩn. Kiểm tra mối liên quan giữa hai biến định tính bằng kiểm định Chi bình phương (hoặc kiểm định chính xác Fisher); kiểm định sự khác biệt giá trị trung bình của hai mẫu độc lập bằng kiểm định t hai mẫu độc lập. Ý nghĩa thống kê được xác lập với $p < 0,05$.

2.4. Đạo đức trong nghiên cứu

Nghiên cứu được thông qua bởi Hội đồng Đạo đức trong Nghiên cứu Y sinh học Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch (mã số 851/TĐHYKPNT-HĐĐĐ).

3. Kết quả

Trong khoảng thời gian từ tháng 3 đến tháng 11 năm 2023, nghiên cứu của chúng tôi đã thu nhận 43 bệnh nhân viêm khớp vảy nến và 43 bệnh nhân vảy nến mảng (nhóm chứng). Độ tuổi trung bình của bệnh nhân tham gia nghiên cứu là $49,3 \pm 14,2$ (tuổi), trong đó nam giới chiếm 55,8% (48/86). Chúng tôi tiến hành khảo sát một số đặc điểm dịch tễ giữa hai nhóm bệnh nhân như sau:

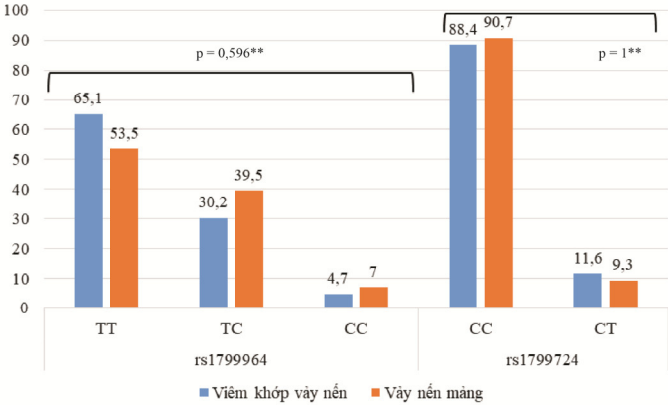
Bảng 1. Các đặc điểm dịch tễ, và lâm sàng giữa hai nhóm bệnh nhân

		Thể bệnh vảy nến		p
		Viêm khớp vảy nến	Vảy nến mảng	OR (KTC 95%)
Hút thuốc lá	Có	16 (53,3)	14 (46,7)	0,651*
	Không	27 (48,2)	29 (51,8)	1,23 (0,51-2,98)
Uống rượu	Có	14 (48,3)	15 (51,7)	0,82*
	Không	29 (50,9)	28 (49,1)	0,9 (0,37-2,2)
Bệnh đồng mắc	Có	23 (57,5)	17 (42,5)	0,195*
	Không	20 (43,5)	26 (56,5)	1,76 (0,75-4,14)
Tiền sử gia đình	Có	8 (57,1)	6 (42,9)	0,559*
	Không	35 (48,6)	37 (51,4)	1,41 (0,44-4,74)
Thời gian mắc bệnh		$13,73 \pm 9,01$	$9,35 \pm 9,96$	0,035 [‡]

[‡]Kiểm định t hai mẫu độc lập, *Kiểm định Chi bình phương

Các đặc điểm dịch tễ và lâm sàng như hút thuốc lá, uống rượu, bệnh đồng mắc hay tiền sử gia đình đều cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ở hai nhóm bệnh viêm khớp vảy nến và vảy nến mảng. Tuy nhiên, nhóm bệnh nhân viêm khớp vảy nến có thời gian mắc bệnh trung bình cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm vảy nến mảng ($p=0,035$).

Chúng tôi ghi nhận sự phân bố kiểu gen của các SNP rs1799964 và rs1799724 ở hai nhóm bệnh vảy nến mảng và viêm khớp vảy nến như sau:



****Kiểm định Chi bình phương**

Biểu đồ 1. Phân bố kiểu gen của 2 SNP của gen TNF- α trên hai nhóm bệnh nhân

Tỷ lệ kiểu gen CC của rs1799724 chiếm tỷ lệ cao ở cả hai nhóm bệnh nhân và không có khác biệt có ý nghĩa thống kê. Tương tự, tỷ lệ phân bố kiểu gen rs1799964 cũng không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm bệnh nhân ($p>0,05$).

Bảng 2. Mối liên quan giữa rs1799964 với các chỉ số viêm huyết học ở bệnh nhân viêm khớp vảy nến (n = 43)

	Kiểu gen RS1799964			p [†]
	TT (n = 28)	TC (n = 13)	CC (n = 2)	
SII	743,79 ± 425,28	592,23 ± 228,32	796,73 ± 311,07	0,458
NLR	2,51 ± 0,97	1,89 ± 0,58	2,39 ± 0,58	0,117
PLR	121,24 ± 38,73	122,06 ± 34,52	144,59 ± 0,05	0,691
	Kiểu ALEN RS1799964			p [‡]
	T (n = 69)	C (n = 17)		
SII	715,23 ± 395,46	640,35 ± 243,28		0,458
NLR	2,39 ± 0,93	2,01 ± 0,59		0,040
PLR	121,39 ± 37,44	127,36 ± 31,47		0,546

[†]Kiểm định phương sai ANOVA, [‡]Kiểm định t hai mẫu độc lập

Nhận xét: Chỉ số SII và NLR thấp hơn ở bệnh nhân viêm khớp vảy nến mang kiểu gen TC so với hai kiểu gen còn lại. Đối với chỉ số PLR, nhóm bệnh nhân mang kiểu gen CC có chỉ số PLR cao hơn so với hai kiểu gen còn lại TT và TC. Đồng thời, chỉ số SII cao hơn ở nhóm mang alen T so với nhóm mang alen C và ngược lại đối với chỉ số PLR. Tuy nhiên, những sự khác biệt này đều không có ý nghĩa thống kê ($p>0,05$). Mặt khác, chỉ số NLR ở nhóm bệnh nhân mang alen T cao hơn nhóm mang alen C có ý nghĩa thống kê ($p=0,040$).

Bảng 3. Mối liên quan giữa rs1799724 với các chỉ số viêm huyết học ở bệnh nhân viêm khớp vảy nến (n = 43)

	Kiểu gen RS1799724		p[‡]
	CC (n = 38)	CT (n = 5)	
SII	713,89 ± 389,48	598,13 ± 198,18	0,520
NLR	2,37 ± 0,90	1,89 ± 0,74	0,262
PLR	122,72 ± 38,04	121,41 ± 23,93	0,941
	Kiểu ALEN RS1799724		p[‡]
	C (n = 81)	T (n = 5)	
SII	706,74 ± 378,24	598,13 ± 198,18	0,528
NLR	2,34 ± 0,89	1,89 ± 0,74	0,272
PLR	122,64 ± 36,97	121,41 ± 23,93	0,942

[‡] Kiểm định t hai mẫu độc lập

Nhận xét: Chỉ số SII ở nhóm bệnh nhân viêm khớp vảy nến có kiểu gen CC cao hơn so với những bệnh nhân mang kiểu gen CT. Trái lại chỉ số NLR ở những bệnh nhân mang kiểu gen CC lại thấp hơn. Mặt khác, chỉ số PLR lại có sự tương đồng ở cả hai nhóm bệnh nhân mang kiểu gen CC và CT. Bên cạnh đó, chỉ số SII ở nhóm bệnh nhân mang alen C cao hơn nhóm mang alen T và ngược lại đối với chỉ số NLR. Trong khi đó chỉ số PLR ở cả hai nhóm mang alen T và alen C không có sự khác biệt đáng kể. Tuy nhiên, những sự khác biệt trên đều không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

4. Bàn luận

Nghiên cứu của chúng tôi thu nhận 43 bệnh nhân viêm khớp vảy nến và 43 bệnh vảy nến mảng là nhóm chứng. Độ tuổi trung bình của bệnh nhân trong nghiên cứu chúng tôi khá gần với các nghiên cứu về vảy nến tại Việt Nam. Nam giới chiếm tỷ lệ cao hơn nữ giới, phù hợp với đặc điểm cơ chế bệnh liên quan giới tính. Qua khảo sát, chúng tôi không ghi nhận sự khác biệt về các đặc điểm dịch tễ học (uống rượu, hút thuốc, bệnh đồng mắc và tiền sử gia đình). Tuy nhiên, có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về thời gian mắc bệnh giữa hai nhóm bệnh viêm khớp vảy nến và vảy nến mảng ($p = 0,035$). Điều này có thể được giải thích qua cơ chế bệnh sinh của bệnh vảy nến là một bệnh viêm hệ thống và bệnh có xu hướng tiến triển đến tổn thương các khớp do

các hóa chất viêm lưu hành trong máu và lắng đọng tại các khớp sau nhiều năm diễn tiến bệnh [8].

Khi sử dụng kỹ thuật giải trình tự Sanger để khảo sát các SNP của gen TNF- α , chúng tôi nhận thấy đối với SNP rs1799964, tỷ lệ kiểu gen TT cao hơn ở bệnh nhân viêm khớp vảy nến, trong khi kiểu gen TC và CC lại xuất hiện nhiều hơn ở bệnh nhân vảy nến mảng; trong khi đó, SNP rs1799724 lại có tỷ lệ kiểu gen dị hợp tử CT xuất hiện nhiều trên viêm khớp vảy nến. Tuy nhiên, những sự khác biệt này giữa hai nhóm bệnh nhân là không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Mối liên quan giữa các SNP và viêm khớp vảy nến đã được đánh giá từ lâu, và gần đây, một nghiên cứu phân tích gộp đã xác nhận vai trò của SNP rs1799724 cũng như rs1799964 làm tăng nguy cơ viêm khớp vảy nến [3]. Một nghiên cứu của tác giả K. Reich và cộng sự thực hiện trên những bệnh nhân da trắng người Đức nhận thấy có sự khác biệt về phân bố kiểu gen của các SNP của TNF- α giữa hai nhóm viêm khớp vảy nến và vảy nến mảng [9]. Qua đó càng củng cố tầm quan trọng của những nghiên cứu di truyền học trên từng quần thể khác nhau.

Các chỉ dấu viêm huyết học như SII, NLR và PLR là những chỉ dấu thể hiện được hai mặt của hệ thống miễn dịch bao gồm miễn dịch bẩm sinh thông qua đáp ứng của các tế bào viêm như tế bào bạch cầu đa nhân trung tính và miễn dịch thích ứng thông qua sự biểu hiện của tế bào lympho [4]. Các chỉ dấu này hiện nay đang được nghiên cứu và ứng dụng ngày càng rộng rãi trong việc đánh giá mức độ

viêm hệ thống ở nhiều bệnh khác nhau như ung thư, xơ vữa động mạch hay nhiễm trùng huyết [4]. Cho đến nay nhiều nghiên cứu đã được thực hiện và cho thấy những chỉ dấu viêm huyết học này có mối liên quan thuận với các chỉ dấu sinh học khác như CRP, hs-CRP cũng như độ nặng lâm sàng được đánh giá qua thang điểm PASI [5, 6]. Gần đây, một nghiên cứu của tác giả Wang Ziren và cộng sự thực hiện trên quần thể người Trung Quốc đã cho thấy sự kết hợp của các SNP vùng promoter của gen TNF- α và các chỉ số như NLR, PLR có thể tiên lượng được mức độ hiệu quả và an toàn khi điều trị với TNF- α [10]. Tuy nhiên cho đến nay, theo những gì chúng tôi tìm hiểu được, chưa có nghiên cứu nào khảo sát mối liên quan giữa các SNP của gen TNF- α và các chỉ dấu huyết học này. Kết quả phân tích của nghiên cứu này cho thấy nhóm bệnh nhân viêm khớp vẩy nến mang alen T của SNP rs1799964 có chỉ số NLR cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm mang alen C ($p=0,040$). Qua đó gợi ý nhóm bệnh nhân viêm khớp vẩy nến mang alen biến thể C có tình trạng viêm hệ thống ít nặng nề hơn so với nhóm mang alen T.

Hạn chế chủ yếu của nghiên cứu này nằm ở cỡ mẫu nhỏ và chưa đánh giá được tương quan giữa các SNP gen TNF- α và nồng độ TNF- α huyết thanh của bệnh nhân. Các nghiên cứu trong tương lai cần được thiết kế nhằm khắc phục những hạn chế trên.

5. Kết luận

Nghiên cứu của chúng tôi chưa ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê của phân bố kiểu gen rs1799964 và rs1799724 ở hai nhóm viêm khớp vẩy nến và vẩy nến mảng. Tuy nhiên, nghiên cứu ghi nhận được nhóm bệnh nhân viêm khớp vẩy nến có thời gian mắc bệnh cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm bệnh nhân vẩy nến mảng ($p=0,035$). Mặt khác, chúng tôi cũng ghi nhận chỉ số NLR ở nhóm bệnh nhân viêm khớp vẩy nến mang alen T cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm mang alen C ($p=0,040$).

Tài liệu tham khảo

1. Alinaghi F, Calov M, Kristensen LE, Gladman DD, Coates LC, Jullien D et al (2019) *Prevalence of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: A systematic review and meta-analysis of observational and clinical studies*. Journal of the American Academy of Dermatology 80(1): 251-265.
2. Curry PDK, Morris AP, Barton A, Bluett J (2023) *Do genetics contribute to TNF inhibitor response prediction in psoriatic arthritis?* The pharmacogenomics journal 23(1): 1-7.
3. Sadafi S, Ebrahimi A, Sadeghi M, Emami Aleagha O (2023) *Association between tumor necrosis factor-alpha polymorphisms (rs361525, rs1800629, rs1799724, 1800630, and rs1799964) and risk of psoriasis in studies following Hardy-Weinberg equilibrium: A systematic review and meta-analysis*. Heliyon 9(7): 17552.
4. Zahorec R (2021) *Neutrophil-to-lymphocyte ratio, past, present and future perspectives*. Bratislavske lekarske listy 122(7): 474-488.
5. Kim DS, Shin D, Lee MS, Kim HJ, Kim DY, Kim SM, et al (2016) *Assessments of neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio in Korean patients with psoriasis vulgaris and psoriatic arthritis*. The Journal of dermatology 43(3): 305-310.
6. Yorulmaz A, Hayran Y, Akpinar U, Yalcin B (2020) *Systemic immune-inflammation index (SII) predicts increased severity in psoriasis and psoriatic arthritis*. Current health sciences journal 46(4): 352-357.
7. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H (2006) *Classification criteria for psoriatic arthritis: Development of new criteria from a large international study*. Arthritis and rheumatism 54(8): 2665-2673.
8. Ocampo D V, Gladman D (2019) *Psoriatic arthritis*. F1000Res 8:F1000 Faculty Rev-1665. doi: 10.12688/f1000research.19144.1.
9. Reich K, Hüffmeier U, König IR, Lascorz J, Lohmann J, Wendler J et al (2007) *TNF polymorphisms in psoriasis: association of psoriatic arthritis with the promoter polymorphism TNF*-857 independent of the PSORS1 risk allele*. Arthritis and rheumatism 56(6): 2056-2064.
10. Wang Z, Kong L, Zhang H, Sun F, Guo Z, Zhang R, et al (2021) *Tumor necrosis factor alpha -308G/A gene polymorphisms combined with neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratio predicts the efficacy and safety of Anti-TNF- α therapy in patients with ankylosing spondylitis, rheumatoid arthritis, and psoriasis arthritis*. Frontiers in pharmacology 12: 811719.