

IDENTIFIKASI GEN YANG BERISIKO UNTUK PSORIASIS VULGARIS MELALUI PEMANFAATAN INFORMASI GENOMIC

IDENTIFICATION OF BIOLOGICAL RISK GENES FOR PSORIASIS VULGARIS BY UTILIZING THE GENOMIC INFORMATION

Lisza Niarisessa¹, Anisa Nova Puspitaningrum¹, Wirawan Adikusuma², Lalu Muhammad Irham^{1*}, Maulida Mazaya³, Abdi Wira Septama⁴, Riat El Khair^{5,6}, Rahmat Dani Satria^{5,6}, Arief Rahman Afief⁷

¹ Faculty of Pharmacy, Universitas Ahmad Dahlan, Yogyakarta, Indonesia

² Department of Pharmacy, University of Muhammadiyah Mataram, Mataram, Indonesia

³ Pusat Riset Komputasi, Organisasi Riset Elektronika dan Informatika, Badan Riset dan Inovasi Nasional (BRIN)

⁴ Pusat riset bahan baku obat dan obat tradisional, BRIN, Cibinong Science Center (CSC), Cibinong, Jawa Barat

⁵ Departemen Patologi Klinik dan Kedokteran Laboratorium, Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat dan Keperawatan, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta 55281, Indonesia

⁶ Instalasi Laboratorium Terpadu, Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Sardjito, Yogyakarta 55281, Indonesia

⁷ Faculty of Pharmacy, University of Yayasan Pendidikan Imam Bonjol Majalengka, Indonesia,

*Email Corresponding: луу.иrham@pharm.uad.ac.id

Submitted: 20 January 2023 Revised: 27 October 2023 Accepted: 7 November 2023

ABSTRAK

Psoriasis vulgaris merupakan penyakit yang berkaitan dengan autoimun menyebabkan terjadinya inflamasi pada permukaan kulit. Psoriasis vulgaris ditandai dengan adanya plak berwarna merah atau merah muda diselubungi oleh sisik putih atau keabuan. Psoriasis vulgaris mempengaruhi sekitar 2% populasi di Amerika Utara dan Eropa. Kerentanan karena faktor genetik merupakan faktor yang berperan penting dalam terjadinya psoriasis vulgaris. Farmakogenomik berkaitan dengan ilmu yang mempelajari faktor genetik yang mempengaruhi variabilitas respon obat antar individu. Salah satu pemanfaatan farmakogenomik untuk pengembangan biomarker farmakogenomik yang digunakan dalam penemuan obat baru melalui penemuan kandidat gen. Identifikasi variasi gen *Single Nucleotide Polimorfism* (SNPs) sudah banyak dilakukan sekaligus dikembangkan. Database genomic yang menyimpan data SNPs antara lain *Database Genomic Wide Association Study* (GWAS) dan *Phenom Wide Association Studies* (PheWAS). Dalam penelitian ini kami mengidentifikasi 245 SNPs terkait psoriasis vulgaris dengan kriteria $r^2 < 0.8$ untuk populasi asia. Untuk memprioritaskan kandidat gen terkait psoriasis vulgaris, kami menggunakan lima kriteria anotasi fungsional (missense, cis-eQTL, PPI, KEGG, Komics) dimana jika lebih dari dua skor kriteria penilaian, maka didefinisikan sebagai gen resiko biologis psoriasis vulgaris. Sebanyak 52 gen teridentifikasi sebagai gen resiko biologis psoriasis vulgaris. Diperoleh satu gen dengan skor tertinggi 4 yaitu *Cluster of differentiation 247* (CD247). Pada penelitian ini dijelaskan potensi genetik sebagai biomarker terhadap kerentanan penyakit psoriasis vulgaris dan juga sebagai target obat.

Kata Kunci : Psoriasis Vulgaris, Penyakit autoimun, Variasi Genomik.

ABSTRACT

Psoriasis vulgaris is an autoimmune disease that causes inflammation on the skin surface. Psoriasis vulgaris is characterized by the presence of red or pink plaques covered with white or gray scales. Psoriasis vulgaris affects about 2% of the population in North America and Europe. Susceptibility due to genetic factors is a factor that plays an important role in the occurrence of psoriasis vulgaris. Pharmacogenomics is concerned with the study of genetic factors that influence the variability of drug response between individuals. One of the uses of pharmacogenomics for the development of pharmacogenomic biomarkers used in the discovery of new drugs through the discovery of candidate genes.. Identification of Single Nucleotide Polymorphism (SNPs) has been widely explored. Genomic databases that catalog of SNPs such as utilizing the Genomic Wide Association Study (GWAS) and Phenom Wide Association Studies (PheWAS). In this study, we identified 245 SNPs related to psoriasis vulgaris with the criterion $r^2 < 0.8$ for the Asian population. To prioritize candidate of genes related to psoriasis vulgaris, we used five criteria of functional annotation (missense, cis-eQTL, PPI, KEGG, Komics) where if there are more than two criteria of assessment, they were defined as the risk gene of psoriasis vulgaris. A total of 52 genes were identified as biological risks genes of psoriasis vulgaris. One gene with the highest score of 4 was obtained, namely Cluster of differentiation 247 (CD247). This study describes the genetic potential as a biomarker for the susceptibility of psoriasis vulgaris. This research describes the potential of genetics as a biomarker to the susceptibility of psoriasis vulgaris disease and also as a drug target.

Keywords: Psoriasis vulgaris, Autoimmune disease, Genomic Variant.

PENDAHULUAN

Psoriasis merupakan penyakit yang berkaitan dengan autoimun yang efeknya dapat menyebabkan terjadinya inflamasi pada permukaan kulit (Kivity *et al.*, 2014). Penyakit psoriasis vulgaris ditandai dengan plak eritematosa seperti bersisik terlokalisasi atau tersebar seluruh permukaan kulit (Yang *et al.*, 2018). Area kulit yang sering terjadi lesi adalah bagian siku, lutut, dan permukaan kulit kepala. Psoriasis diklasifikasikan menjadi delapan, diantaranya adalah *Plaque Psoriasis (Psoriasis Vulgaris)*, *Guttate Psoriasis*, *Pustular Psoriasis*, *Generalized Pustular Psoriasis*, *Palmoplantar Pustulosis*, *Acrodermatitis Continua of Hallopeau*, *Erythrodermic Psoriasis*, *Inverse Psoriasis* (Yan *et al.*, 2021). Dari sekian banyak jenis psoriasis yang dijelaskan diatas, psoriasis vulgaris menjadi jenis yang paling banyak dilaporkan menyumbang sekitar 90% kasus (Griffiths *et al.*, 2021). Psoriasis vulgaris ditandai dengan adanya plak berwarna merah atau merah muda diselimuti oleh sisik putih atau keabuan, plak berukuran besar atau kecil, tebal atau tipis, memiliki batas yang jelas. Penyakit psoriasis mempengaruhi pada 2% populasi dunia (Connell, Hong and Liao, 2022). Prevalensi kejadian psoriasis di Eropa adalah sekitar 1,3%-11,4% sedangkan prevalensi kejadian di Jepang adalah sekitar 0,3%-0,4% (Ogawa and Okada, 2020). Wanita lebih sering mengalami kejadian Psoriasis Vulgaris dibandingkan laki laki dengan rasio 9:1 (Griffiths *et al.*, 2021). Psoriasis Vulgaris rata – rata mulai dari usia 33 tahun, dengan 75% kasus terjadi sebelum usia 46 tahun (Rendon and Schäkel, 2019).

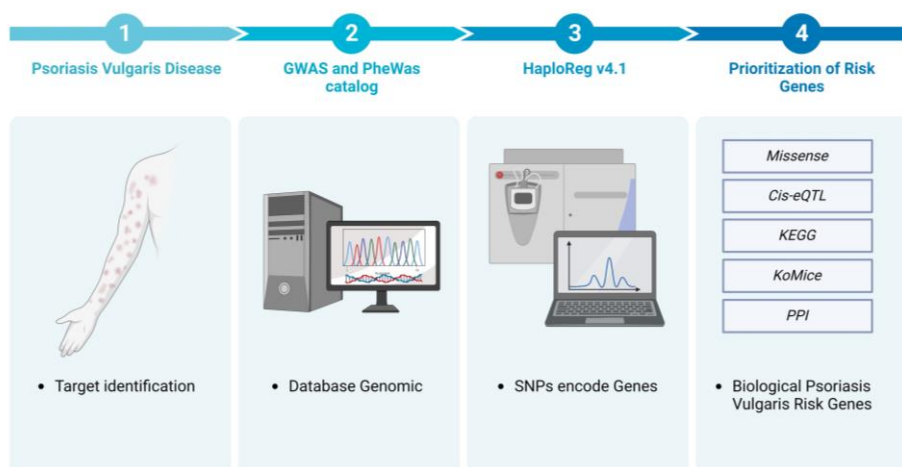
Psoriasis merupakan penyakit genetik dengan kerentanan penyakit sekitar 70% (Ogawa and Okada, 2020). Patogenesis psoriasis vulgaris melibatkan mekanisme inflamasi terutama jalur sel T-helper (Alwan and Nestle, 2015; Nestle, Kaplan and Barker, 2009). Dalam proses patogenesis psoriasis vulgaris, faktor genetik menjadi bagian yang sangat penting dalam perkembangan psoriasis itu sendiri. Oleh karena itu, faktor genetik berperan penting dalam perkembangan psoriasis vulgaris (Sagoo *et al.*, 2004). Pada beberapa studi menjelaskan keberhasilan dalam mengidentifikasi lokus kerentanan psoriasis vulgaris (Tang *et al.*, 2014; Tsoi *et al.*, 2017). Selain faktor genetik, studi lain menjelaskan keterlibatan dalam hal lain, seperti perokok dengan angka kejadian 95% lebih banyak terkena psoriasis vulgaris dibandingkan dengan bukan perokok (Rendon and Schäkel, 2019).

Psoriasis vulgaris dengan gejala yang parah sering kali resisten terhadap pengobatan konvensional, sekitar 20%-30% pasien psoriasis gagal merespon terapi biologis (Honma and Nozaki, 2021; Jiang, Hinchliffe and Wu, 2015). Terapi bertarget molekuler saat ini memungkinkan dalam pengobatan psoriasis vulgaris, efek klinis dari terapi bertarget molekuler menunjukkan perbaikan pada pasien psoriasis vulgaris seperti lesi kulit yang berkurang (Honma and Nozaki, 2021). Penemuan biomarker dapat digunakan dalam mekanisme molekuler yang mendasari dalam patogenesis psoriasis vulgaris, beberapa penanda terbukti berperan dalam diagnosis psoriasis vulgaris (Jiang, Hinchliffe and Wu, 2015). Saat ini target utama dalam pengembangan pengobatan psoriasis adalah dengan kemajuan genetika. Faktor genetik dianggap berkontribusi terhadap keberhasilan pengobatan psoriasis vulgaris dalam pengembangan ilmu farmakogenomik.

Farmakogenomik adalah ilmu yang mempelajari faktor genetik dalam mempengaruhi variabilitas respon obat antar individu (Kitzmler *et al.*, 2013). Memanfaatkan pengembangan biomarker genetik untuk menemukan kandidat gen yang digunakan dalam penemuan obat baru. *Single Nucleotide Polimorfism* (SNPs) dan perluasan basis data genom berskala besar dengan pemanfaatan *Genomic Wide Association Study* (GWAS). Studi GWAS melibatkan penanda yang bekerja pada set DNA atau marker pada populasi (Irham *et al.*, 2022). Pada populasi Eropa dan Asia Timur telah ditemukan lebih dari 80 lokus terkait dengan psoriasis (Ogawa and Okada, 2020). Pada tahun 2007 telah dilakukan studi GWAS untuk pertama kali pada populasi Eropa dan menunjukkan secara signifikan pada varian *IL12B* dan *IL23* pada kerentanan psoriasis (Ogawa and Okada, 2020). Nisikawa *et al* pada tahun 2016 melakukan studi GWAS pada populasi Jepang untuk pertama kalinya yang berfokus pada kerentanan psoriasis pada terapi anti TNF- α (Ogawa and Okada, 2020). Pada tahun 2018 Hirata *et al* melakukan studi GWAS pada populasi Jepang dalam skala besar dan ditemukan varian *TNIP1* memiliki keterkaitan dalam kerentanan psoriasis vulgaris (Ogawa and Okada, 2020).

Selain studi GWAS, variasi genetik dapat ditunjukkan pada studi *Phenotype Wide Association Study* (PheWAS). Pada studi GWAS telah jelas bahwa varian SNPs terdapat di beberapa lokasi di seluruh genom dan dapat dikaitkan pada kondisi atau sifat tertentu yang dikenal dengan fenotipe. Fenotipe yang terkait dengan SNPs yang spesifik pada ribuan fenotipe manusia dapat ditemukan melalui studi (PheWAS) (Bastarache, Denny and Roden, 2022). Penelitian kami bertujuan memanfaatkan database genomik dalam menemukan keterkaitan antara hubungan gen tertentu dengan patogenesis psoriasis vulgaris berdasarkan lima fungsional anotasi untuk memetakan variasi genetik dan memprioritaskan gen yang paling berpengaruh terhadap psoriasis vulgaris.

METODE PENELITIAN



Gambar 1. Skema Penelusuran Gen dengan Memanfaatkan Database Genom untuk Psoriasis Vulgaris [Copyright Licence; PR25GIOVRD]

Analisis penyakit psoriasis vulgaris untuk mengevaluasi terhadap kerentanan berdasarkan faktor genetik dengan pemanfaatan database genomic, termasuk database GWAS dengan kriteria dan PheWAS catalog. Pada **Gambar 1**, dari pemanfaatan kedua database tersebut diperoleh *Single Nucleotide Polymorphism* (SNPs) yang terkait psoriasis vulgaris. Selanjutnya SNPs dipetakan dan diperluas dengan menggunakan HaploReg versi 4.1 untuk mengetahui SNPs yang mengkodekan gen. Memprioritaskan gen terkait dan berisiko terhadap psoriasis vulgaris dengan menggunakan lima fungsional anotasi yang terdiri dari, *missense mutation*, *cis-expression quantitative trait locus (cis-eQTL)*, jalur molekuler diprioritaskan menggunakan *Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes* (KEGG), *knockout mouse phenotype* (KO mice), dan *protein-protein interactions* (PPI). Pemberian sistem skor satu untuk setiap kriteria anotasi fungsional jika memenuhi kriteria secara biologis. Jika jumlah skor ≥ 2 dari masing-masing gen diidentifikasi sebagai gen yang berisiko terhadap kerentanan psoriasis vulgaris.

Analisis Data

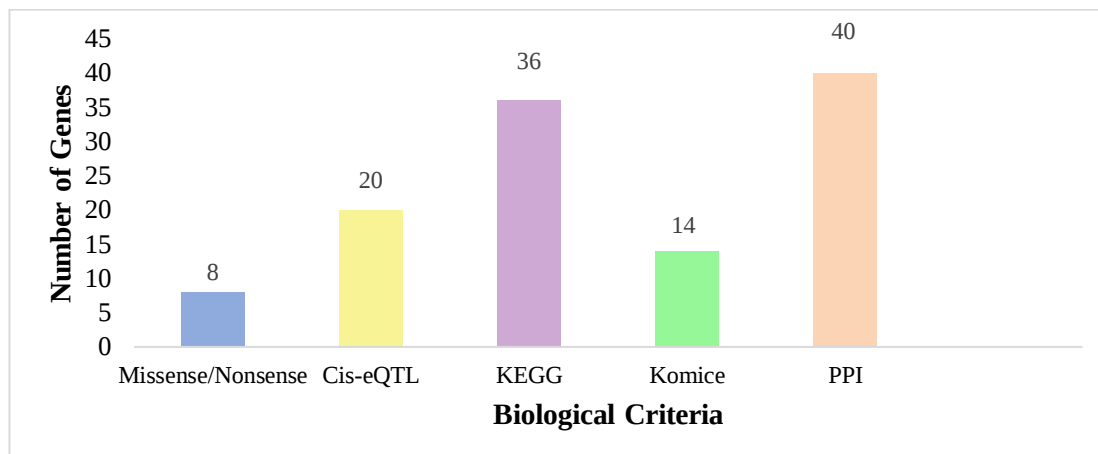
Analisis data yang digunakan dalam penelitian ini menggunakan analisis data secara kuantitatif dengan ekspresi *Missense*, *cis-eQTL* yang dilakukan dengan menggunakan HaploReg versi 4.1. Sedangkan, Ko mice, PPI dan KEGG dilakukan dengan *Over-Representation Analysis* (ORA) dari *WebGestalt*. Semua analisis anotasi menggunakan software R Studio 4.0.3 program (RStudio, 250 Northern Ave, Boston, MA 02210).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelusuran data berdasarkan pada kandidat gen yang telah diidentifikasi dari *Genome Wide Association Study* (GWAS) dan *Phenome-Wide association study* (PheWas) Catalog untuk mendapatkan *Single Nucleotide Polimorfisme* (SNPs). SNPs adalah susunan basa nukleotida tunggal yang berbeda pada genom individu sehingga mengakibatkan adanya variasi genetik dalam populasi (Putri and Wathon, 2019).

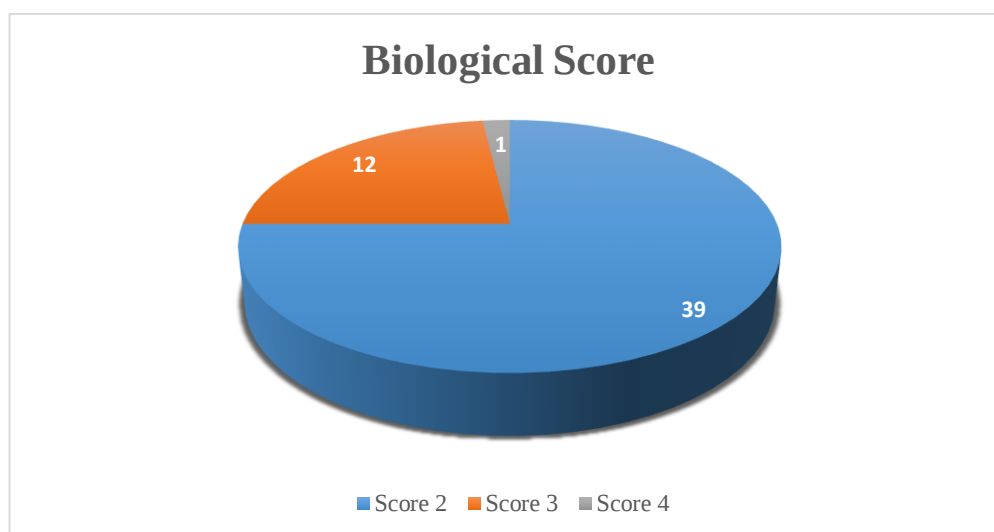
Kami berhasil mengidentifikasi total keseluruhan SNPs sebanyak 245 SNPs terkait psoriasis vulgaris dari GWAS dan PheWas. SNPs diperluas dengan menggunakan HaploReg v4.1 dan berhasil teridentifikasi SNP yang mengkodekan gen sebanyak 356 gen. Selanjutnya, memprioritaskan gen dengan fungsi biologisnya untuk mengetahui dan mengevaluasi gen yang terkait atau berisiko terhadap kerentanan psoriasis vulgaris dengan kriteria lima fungsional anotasi biologis dengan sistem skor satu jika memenuhi kriteria.

Dari 245 SNPs kemudian diperluas dengan menggunakan HaploReg versi 4.1 dengan kriteria $r^2 > 0.8$ dan diperoleh 356 gen terkait psoriasis vulgaris. HaploReg adalah suatu *software online* yang digunakan untuk mengeksplorasi anotasi *genom non-coding* (Ward and Kellis, 2012). Kriteria yang digunakan adalah $r^2 > 0.8$ untuk populasi asia (Okada et al., 2014). Kriteria tersebut digunakan untuk mengidentifikasi proksi SNPs di *Linkage Disequilibrium* (LD) tertinggi, nilai LD antara varian genetik dinyatakan sebagai r^2 (Irham, 2022). Melalui perluasan HaploReg versi 4.1 berhasil diperoleh sebanyak 356 gen untuk diprioritaskan dengan lima fungsional anotasi biologis termasuk, gen dengan mutasi *missense/nonsenssense* sebanyak 8 gen. Gen dengan efek *cis-eQTL* diseluruh darah dan organ terlibat sebanyak 20 gen diperoleh dari HaploReg versi 4.1 yang terhubung dengan GTEx portal. Gen dengan keterlibatan jalur yang diprioritaskan menggunakan KEGG sebanyak 36 gen, dengan kriteria signifikansi *False Discovery Rate* (FDR) $q < 0.05$ dari *over-representation analysis* (ORA) menggunakan *biochemical route database* dari WebGestalt 2019. Gen dalam *knockout phenotype mouse* (KO mice) sebanyak 14 gen dengan kriteria signifikansi FDR $q < 0.05$ dengan *over-representation analysis* (ORA) menggunakan *Mammalian Phenotype Ontology* (MP) dari WebGestalt 2019. *Protein-protein interactions* (PPI) diperoleh sebanyak 40 gen dengan kriteria signifikansi FDR $q < 0.05$, diprioritaskan berdasarkan *biological process* dengan kategori *Gene Ontology* (GO) dari WebGestalt 2019. (**Gambar 2**).



Gambar 2. Diagram Batang Menunjukkan Jumlah Gen yang Memenuhi Masing-Masing Kriteria dari Lima Fungsional Anotasi.

Selain itu, gen dengan skor 2 diperoleh sebanyak 39 gen, gen dengan skor 3 diperoleh sebanyak 12 gen, dan 1 gen diperoleh dengan skor 4. (**Gambar 3**).



Gambar 3. Diagram Lingkaran Menunjukkan Jumlah Skor dari Masing-Masing Gen

Sebanyak 52 gen diidentifikasi berdasarkan skor ≥ 2 sebagai gen risiko biologis terhadap psoriasis vulgaris. Memprioritaskan berdasarkan skor tertinggi, kami memperoleh satu gen dengan skor 4 yaitu, gen *CD247*. *Cluster of differentiation 247 (CD247)*, atau dikenal dengan istilah lain T-cell surface CD3 zeta chain merupakan bagian kompleks dari T-cells receptor (TCR)/CD3. Molekul tersebut terlibat dalam pensinyalan kompleks TCR/CD3 menuju permukaan sel. *CD247* memainkan peran penting dalam pengenalan antigen terhadap beberapa jalur pensinyalan intraseluler dan telah dibuktikan terlibat dalam gangguan fungsi imun (Abbasi *et al.*, 2017). Perubahan ekspresi maupun fungsi CD3 zeta chain mengimplikasikan pada penyakit autoimun lain seperti, SLE dan RA (Holmberg *et al.*, 2016; Teruel *et al.*, 2013). Penelitian terbaru melaporkan keterkaitan *CD247* dalam perubahan sistem imun pada penyakit Sjogren (Khatri *et al.*, 2022).

CD247 memiliki potensi genetik sebagai biomarker terhadap kerentanan penyakit psoriasis vulgaris. Keterkaitan maupun risiko terhadap kerentanan psoriasis vulgaris berdasarkan fungsi biologis dari setiap gen dengan menggunakan lima fungsional anotasi biologis dan juga diharapkan menjadi target obat pada penelitian selanjutnya.

Apoteker klinis berperan dalam pengujian farmakogenomik dalam pengembangan penemuan obat baru yang dapat digunakan dalam praktik klinis (Hu *et al.*, 2022). Mengimplementasikan farmakogenomik untuk mendukung dalam pengambilan keputusan perawatan kesehatan untuk membantu pasien mendapatkan manfaat dari obat yang dipersonalisasi. Dengan demikian, apoteker dapat mengenali risiko *Adverse Drug Reaction* (ADR) atau kegagalan pengobatan dan memberikan alternatif berdasarkan genetika pasien (Del Toro-Pagán *et al.*, 2021; Shah and Smith, 2015).

KESIMPULAN

Memprioritaskan gen dengan sistem skor untuk menemukan keterkaitan gen tertentu terhadap patogenesis psoriasis vulgaris dengan memanfaatkan database genomik seperti GWAS dan PheWas menggunakan lima fungsional anotasi, kami berhasil mengidentifikasi satu gen dengan skor tertinggi 4, yaitu *Cluster of differentiation 247* (CD247) dan berpotensi sebagai target obat.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih kepada Universitas Ahmad Dahlan Yogyakarta atas kelancaran dalam proses penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Abbasi, F. *et al.* (2017) 'Association Study of CD226 and CD247 Genes Single Nucleotide Polymorphisms in Iranian Patients with Systemic Sclerosis.', *Iranian journal of allergy, asthma, and immunology*, 16(6), pp. 471–479. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29338153>.
- Alwan, W. and Nestle, F.O. (2015) 'Pathogenesis and treatment of psoriasis: exploiting pathophysiological pathways for precision medicine.', *Clinical and experimental rheumatology*, 33(5 Suppl 93), pp. S2-6. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26472336>.
- Bastarache, L., Denny, J.C. and Roden, D.M. (2022) 'Phenome-Wide Association Studies', *JAMA*, 327(1), p. 75. Available at: <https://doi.org/10.1001/jama.2021.20356>.
- Connell, W.T., Hong, J. and Liao, W. (2022) 'Genome-Wide Association Study of Ustekinumab Response in Psoriasis', *Frontiers in Immunology*, 12(January), pp. 1–7. Available at: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.815121>.
- Griffiths, C.E.M. *et al.* (2021) 'Psoriasis', *The Lancet*, 397(10281), pp. 1301–1315. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32549-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32549-6).
- Holmberg, D. *et al.* (2016) 'Association of CD247 (CD3 ζ) gene polymorphisms with T1D and AITD in the population of northern Sweden.', *BMC medical genetics*, 17(1), p. 70. Available at: <https://doi.org/10.1186/s12881-016-0333-z>.
- Honma, M. and Nozaki, H. (2021) 'Molecular Pathogenesis of Psoriasis and Biomarkers Reflecting Disease Activity.', *Journal of clinical medicine*, 10(15). Available at: <https://doi.org/10.3390/jcm10153199>.
- Hu, X. *et al.* (2022) 'Clinical Pharmacists' Involvement in Pharmacogenomics Testing and Related Services in China', *Journal of Personalized Medicine*, 12(8), p. 1267. Available at: <https://doi.org/10.3390/jpm12081267>.
- 'Integrating Pharmacogenomic Results and Drug-Induced Phenoconversion Concepts while Conducting a Medication Safety Review Process' (2022) *Annals of Case Reports*, 7(2). Available at: <https://doi.org/10.29011/2574-7754.100817>.
- Irham, Adikusuma, W. and Perwitasari, D.A. (2022) 'Genomic variants-driven drug repurposing for tuberculosis by utilizing the established bioinformatic-based approach', *Biochemistry and Biophysics Reports*, 32(August), p. 101334. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.bbrep.2022.101334>.
- Irham, L.M. *et al.* (2022) *Pharmacogenomic (Pharmacogenetic)*. pertama. Edited by Budi Asyhari-Afwan. yogyakarta: UAD Press.

- Jiang, S., Hinchliffe, T.E. and Wu, T. (2015) 'Biomarkers of An Autoimmune Skin Disease--Psoriasis.', *Genomics, proteomics & bioinformatics*, 13(4), pp. 224–33. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.gpb.2015.04.002>.
- Khatri, B. *et al.* (2022) 'Genome-wide association study identifies Sjögren's risk loci with functional implications in immune and glandular cells.', *Nature communications*, 13(1), p. 4287. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41467-022-30773-y>.
- Kitzmiller, J.P. *et al.* (2013) 'Statin pharmacogenomics: pursuing biomarkers for predicting clinical outcomes.', *Discovery medicine*, 16(86), pp. 45–51. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23911231>.
- Kivity, S. *et al.* (2014) 'Infection and autoimmunity in Sjogren's syndrome: A clinical study and comprehensive review', *Journal of Autoimmunity*, 51, pp. 17–22. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2014.02.008>.
- Nestle, F.O., Kaplan, D.H. and Barker, J. (2009) 'Psoriasis.', *The New England journal of medicine*, 361(5), pp. 496–509. Available at: <https://doi.org/10.1056/NEJMra0804595>.
- Ogawa, K. and Okada, Y. (2020) 'The current landscape of psoriasis genetics in 2020', *Journal of Dermatological Science*, 99(1), pp. 2–8. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2020.05.008>.
- Okada, Y. *et al.* (2014) 'Genetics of rheumatoid arthritis contributes to biology and drug discovery.', *Nature*, 506(7488), pp. 376–81. Available at: <https://doi.org/10.1038/nature12873>.
- Putri, A. and Wathon, S. (2019) 'Aplikasi single nucleotide polymorphism (snp) dalam studi farmakogenomik untuk pengembangan obat', *BioTrends*, 9(2), pp. 69–74.
- Rendon, A. and Schäkel, K. (2019) 'Psoriasis Pathogenesis and Treatment', *International Journal of Molecular Sciences*, 20(6), p. 1475. Available at: <https://doi.org/10.3390/ijms20061475>.
- Sagoo, G.S. *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', *Journal of Investigative Dermatology*, 122(6), pp. 1401–1405. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.0022-202X.2004.22607.x>.
- Shah, R.R. and Smith, R.L. (2015) 'Addressing phenoconversion: the Achilles' heel of personalized medicine', *British Journal of Clinical Pharmacology*, 79(2), pp. 222–240. Available at: <https://doi.org/10.1111/bcp.12441>.
- Tang, H. *et al.* (2014) 'A large-scale screen for coding variants predisposing to psoriasis.', *Nature genetics*, 46(1), pp. 45–50. Available at: <https://doi.org/10.1038/ng.2827>.
- Teruel, M. *et al.* (2013) 'Association of CD247 polymorphisms with rheumatoid arthritis: a replication study and a meta-analysis.', *PloS one*, 8(7), p. e68295. Available at: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0068295>.
- Del Toro-Pagán, N.M. *et al.* (2021) 'Pharmacist-Led Medication Evaluation Considering Pharmacogenomics and Drug-Induced Phenoconversion in the Treatment of Multiple Comorbidities: A Case Report', *Medicina*, 57(9), p. 955. Available at: <https://doi.org/10.3390/medicina57090955>.
- Tsoi, L.C. *et al.* (2017) 'Large scale meta-analysis characterizes genetic architecture for common psoriasis associated variants.', *Nature communications*, 8, p. 15382. Available at: <https://doi.org/10.1038/ncomms15382>.
- Ward, L.D. and Kellis, M. (2012) 'HaploReg: a resource for exploring chromatin states, conservation, and regulatory motif alterations within sets of genetically linked variants.', *Nucleic acids research*, 40(Database issue), pp. D930–4. Available at: <https://doi.org/10.1093/nar/gkr917>.
- Yan, B.-X. *et al.* (2021) 'Cutaneous and Systemic Psoriasis: Classifications and Classification for the Distinction.', *Frontiers in medicine*, 8, p. 649408. Available at: <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.649408>.
- Yang, E.J. *et al.* (2018) 'The impact of genital psoriasis on quality of life: a systematic review.', *Psoriasis (Auckland, N.Z.)*, 8, pp. 41–47. Available at: <https://doi.org/10.2147/PTT.S169389>.

