



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΒΙΟΧΗΜΕΙΑΣ ΚΑΙ ΒΙΟΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ
ΣΠΟΥΔΩΝ**

ΠΛΑΝΑΚΗ ΑΓΓΕΛΙΚΗ

**ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ
ΜΟΡΙΑΚΗΣ
ΒΙΟΛΟΓΙΑΣ**

ΜΟΡΙΑΚΗ ΓΕΝΕΤΙΚΗ

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ

ΛΑΡΙΣΑ, 2025

**Φαρμακογενετική ανάλυση των
αναστολέων της ιντερλευκίνης 23
σε ασθενείς με ψωρίαση στον
ελληνικό πληθυσμό**

**Pharmacogenetic study of the
interleukin 23 inhibitors in
psoriatic patients in the Greek
population**

Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή

Λιαδάκη Καλλιόπη

Επίκουρος Καθηγήτρια Βιοχημικής Φαρμακολογίας, Τμήμα Βιοχημείας και
Βιοτεχνολογίας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας (Επιβλέπουσα)

Θεολογία Σαραφίδου

Επίκουρος Καθηγήτρια Μοριακής Γενετικής Ζωικών Οργανισμών, Τμήμα Βιοχημείας
και Βιοτεχνολογίας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Ευτέρπη Ζαφειρίου

Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Δερματολογίας-Αφροδισιολογίας, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η ψωρίαση είναι μία χρόνια αυτοάνοση ασθένεια που εμφανίζεται κυρίως με δερματικές αλλοιώσεις και επηρεάζει περίπου το 2% του παγκόσμιου πληθυσμού. Είναι μία πολυπαραγοντική νόσος με ισχυρή γενετική προδιάθεση. Οφείλεται κατά κύριο λόγο σε μη φυσιολογική λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος, όπου τα Τ λεμφοκύτταρα επιτίθενται στα κύτταρα του δέρματος, με αποτέλεσμα τον υπερπολλαπλασιασμό των κερατινοκυττάρων και την ανώμαλη ανανέωση της επιδερμίδας. Για την θεραπεία της μέτριας έως σοβαρής ψωρίασης χορηγούνται βιολογικοί παράγοντες, αντισώματα δηλαδή που στοχεύουν σε κυτοκίνες που συμμετέχουν στην παθογένεση της νόσου. Σε αυτούς συγκαταλέγονται οι αναστολείς της ιντερλευκίνης 23 (Interleukin 23, IL-23), γκουσελκουμάμπη και ρισανκιζουμάμπη, για τους οποίους παρατηρείται ετερογένεια στην απόκριση, με ένα ποσοστό περίπου 30% των ασθενών να μην εμφανίζει βελτίωση της κλινικής εικόνας.

Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η φαρμακογενετική ανάλυση των αναστολέων της IL-23 σε επίπεδο ολόκληρου του γονιδιώματος με στόχο την ανάδειξη δεικτών που σχετίζονται με την απόκριση στην θεραπεία με τα φάρμακα αυτά. Στη μελέτη συμμετείχαν 53 ασθενείς, οι οποίοι κατηγοριοποιήθηκαν ως αποκριθέντες και μη αποκριθέντες ανάλογα με την μεταβολή του δείκτη PASI μετά από 6 μήνες θεραπείας με γκουσελκουμάμπη ή ρισανκιζουμάμπη. Έγινε απομόνωση του γονιδιωματικού DNA των ασθενών και γονοτύπηση αυτού για περίπου 730.000 SNPs. Ακολούθησε ο έλεγχος ποιότητας και το φιλτράρισμα των δεδομένων της γονοτύπησης και τελικά χρησιμοποιήθηκαν 253.128 SNPs για την ανάλυση συσχέτισης με την απόκριση στη θεραπεία. Μετά από διόρθωση κατά Bonferroni ταυτοποιήθηκε ο πολυμορφισμός *rs73641950* με στατιστική σημαντικότητα ($p < 0.05$). Συγκεκριμένα, το σπάνιο αλληλόμορφο του *rs73641950* (C), ο οποίος βρίσκεται πλησίον του γονιδίου *NFIB*, απαντάται με μεγαλύτερη συχνότητα σε μη αποκριθέντες ασθενείς. Ο πολυμορφισμός αυτός πιθανόν αποτελεί προγνωστικό δείκτη για την απόκριση ασθενών σε αναστολείς της IL-23, συνεισφέροντας στην εξατομικευμένη θεραπεία της ψωρίασης, για την κατάκτηση της οποίας απαιτούνται περισσότερες παρόμοιες μελέτες με μεγαλύτερους αριθμούς δειγμάτων για μεγαλύτερη αξιοπιστία.

Λέξεις κλειδιά: Ψωρίαση, πολυμορφισμοί, φαρμακογενετική, IL-23, γκουσελκουμάμπη, ρισανκιζουμάμπη, θεραπεία, απόκριση

ABSTRACT

Psoriasis is a chronic autoimmune disease that mainly manifests with skin lesions and affects approximately 2% of the global population. It is a multifactorial disease with a strong genetic predisposition. It is primarily caused by abnormal immune system function, in which T lymphocytes attack skin cells, leading to keratinocyte hyperproliferation and abnormal epidermal renewal. For the treatment of moderate to severe psoriasis, biological agents, antibodies that target cytokines involved in the pathogenesis of the disease, are administered. These include inhibitors of interleukin 23 (IL-23), guselkumab and risankizumab, for which heterogeneity in response is observed, with approximately 30% of patients not showing improvement in the clinical picture.

The aim of the present study is the pharmacogenetic analysis of IL-23 inhibitors at a genome-wide level, with the purpose of identifying markers associated with the response to treatment with these drugs. The study included 53 patients, who were categorized as responders and non-responders based on the change in PASI score after 6 months of treatment with guselkumab or risankizumab. Genomic DNA from the patients was isolated and genotyped for approximately 730,000 SNPs. Quality control and filtering of the genotyping data resulted in 253,128 SNPs to be used for the analysis of association with treatment response. The analysis identified *rs73641950* as statistically significant after Bonferroni correction ($p < 0.05$). Specifically, the frequency of the rare allele of *rs73641950* (C), which is located near the NFIB gene, is greater in the non-responding group of patients. This polymorphism is likely a predictive indicator for patient response to IL-23 inhibitors, contributing to personalized psoriasis treatment, for which more similar studies with larger sample sizes are required for greater reliability.

Key words: Psoriasis, polymorphisms, pharmacogenetic, IL-23, guselkumab, risankizumab, therapy, response

Περιεχόμενα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	4
ABSTRACT.....	5
ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	8
1. Ψωρίαση.....	8
1.1 Εισαγωγή και επιδημιολογία της νόσου.....	8
1.2 Μορφές της νόσου	8
1.3 Παθογένεση και μηχανισμός ανάπτυξης της ψωρίασης.....	9
1.4 Δείκτες βαρύτητας της νόσου	11
1.5 Αιτιολογία της νόσου	11
2. Θεραπευτική προσέγγιση της ψωρίασης.....	12
2.1 Συστημικές θεραπείες ψωρίασης.....	12
2.2 Βιολογικοί παράγοντες	13
2.2.1. Αναστολείς του παράγοντα νέκρωσης όγκων α (Tumor Necrosis Factor α, TNFα)....	14
2.2.2. Αναστολείς της ιντερλευκίνης 17Α και του υποδοχέα της.....	15
2.2.3. Αναστολείς των ιντερλευκινών IL-12 και IL-23	15
3. Φαρμακογενετική στην ψωρίαση.....	17
Στόχος της εργασίας	19
ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ.....	20
1. Ασθενείς.....	20
2. Απομόνωση DNA από ολικό περιφερικό αίμα ασθενών	20
3 Ηλεκτροφόρηση σε πήκτωμα αγαρόζης	20
4 Ποσοτικοποίηση του γονιδιωματικού DNA	21
5. Γονοτύπηση και φιλτράρισμα των αποτελεσμάτων	22
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ - ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	23
1. Στοιχεία ασθενών που συμμετείχαν στη μελέτη.....	23
2. Κατηγοριοποίηση ασθενών με βάση την απόκρισή τους στη θεραπεία	23
3. Απομόνωση και γονοτύπηση γονιδιωματικού DNA	24
4. Ταυτοποίηση SNPs που συσχετίζονται με την απόκριση ασθενών σε αναστολείς της IL-23	25
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	28
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	29
Ευχαριστίες	35

Εικόνα 1. Μορφές ψωρίασης (Tambe et al., 2021).....	9
Εικόνα 2. Απεικόνιση της παθογένειας της ψωρίασης (Zhou et al., 2022).....	10
Εικόνα 3. Βιολογικοί παράγοντες στη θεραπεία της ψωρίασης και οι στόχοι τους (Bugaut et al., 2021).....	14
Εικόνα 4. Δομή, υποδοχείς και κύριες λειτουργίες των IL-12 & IL-23, Belladonna & Grohmann, 2013.....	16
Εικόνα 5. Ηλεκτροφόρηση των γονιδιωματικών DNA σε πήκτωμα αγαρόζης 1% w/v.....	24
Εικόνα 6. Χαρτογράφηση του rs73641950 στο ανθρώπινο γονιδίωμα, σύμφωνα με τη βάση δεδομένων dbSNP.....	26
Εικόνα 7. Χαρτογράφηση του rs73641950 στο ανθρώπινο γονιδίωμα, σύμφωνα με τη βάση δεδομένων Ensembl.....	26
 Πίνακας 1. Χαρακτηριστικά ασθενών	23
Πίνακας 2. SNP που συσχετίστηκαν με την απόκριση στη θεραπεία με αναστολείς της IL-23	25

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

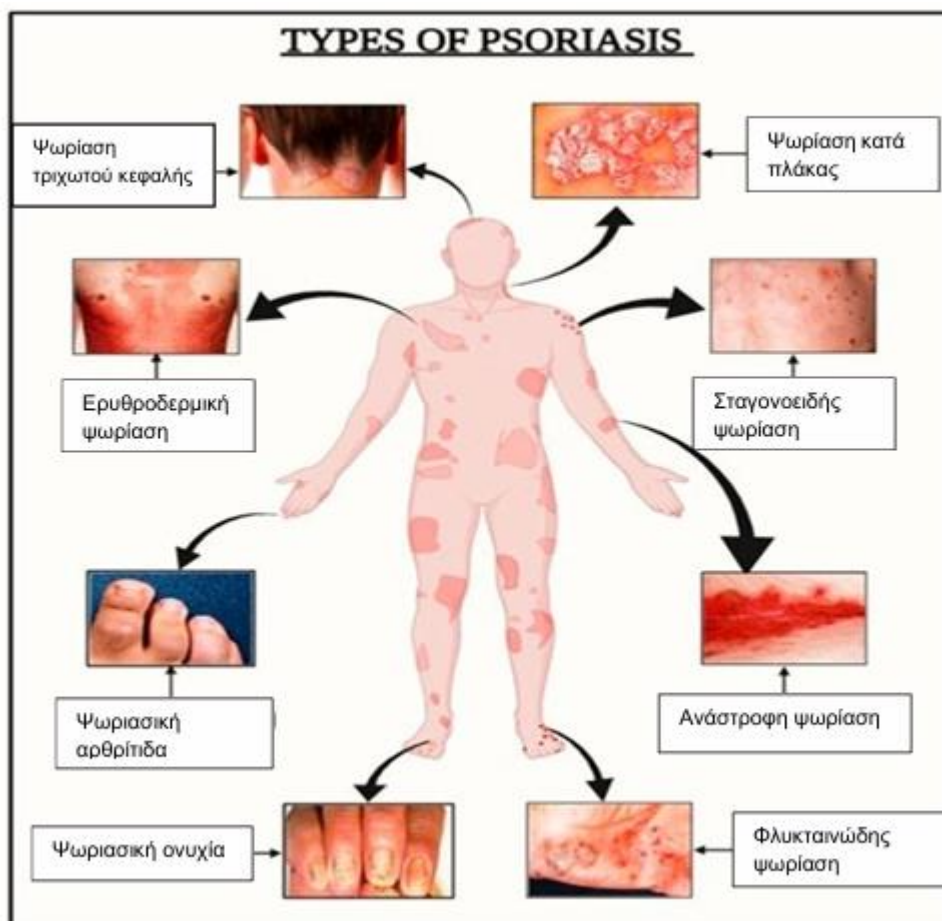
1. Ψωρίαση

1.1 Εισαγωγή και επιδημιολογία της νόσου

Η ψωρίαση είναι μία χρόνια αυτοάνοση ασθένεια που εκδηλώνεται κυρίως με δερματικές αλλοιώσεις. Χαρακτηρίζεται από ισχυρή γενετική προδιάθεση και επηρεάζει περίπου το 2% του παγκόσμιου πληθυσμού (Boehncke et al., 2015). Η ψωρίαση εμφανίζεται με την ίδια συχνότητα και στα δύο φύλα, με μέση ηλικία εμφάνισης περίπου τα 33 έτη. Στο γυναικείο φύλο μπορεί να εκδηλωθεί νωρίτερα, παρουσιάζοντας δύο κύριες περιόδους εμφάνισης. Αυτές είναι είτε μεταξύ των 16 έως 22 ετών, είτε μεταξύ των 55 έως 60 ετών. Αυτές οι ηλικίες συνδέονται με δύο διαφορετικές μορφές ψωρίασης, την πρώιμη μορφή, που εκδηλώνεται πριν τα 40 έτη, και την όψιμη μορφή που εκδηλώνεται μετά τα 40 έτη (Griffiths et al., 2007). Η παθογένεση της ψωρίασης είναι πολύπλοκη και πολυπαραγοντική, με τη γενετική να αποτελεί βασικό παράγοντα, ιδιαίτερα σε άτομα με πρώιμη έναρξη της νόσου. Αυτό έχει αποδειχθεί μέσω μελετών σε διδύμους, οικογενειακών ερευνών και μεγάλων πληθυσμιακών μελετών, με την κληρονομικότητα να εκτιμάται μεταξύ 60% και 90% (Dand et al., 2020). Η ψωρίαση οφείλεται κυρίως σε διαταραχή της λειτουργίας του ανοσοποιητικού συστήματος. Συγκεκριμένα, τα Τ-λεμφοκύτταρα που κανονικά προστατεύουν τον οργανισμό από λοιμώξεις, επιτίθενται στα κύτταρα του δέρματος και προκαλούν την υπερβολική και ταχύτατη παραγωγή κερατινοκυττάρων, διαταράσσοντας τη φυσιολογική διαδικασία ανανέωσης της επιδερμίδας (Boehncke et al., 2015), οδηγώντας στην πλειοψηφία των περιπτώσεων στην παραγωγή κοκκινωπών και φολιδωτών πλακών.

1.2 Μορφές της νόσου

Κύριο σύμπτωμα της ψωρίασης είναι η ανάπτυξη κοκκινωπών και φολιδωτών πλακών, των οποίων η ένταση και η έκταση διαφέρει ανάλογα με τις διάφορες μορφές της ψωρίασης, όπως φαίνονται και στην Εικόνα 1 (Langley et al, 2005). Η πιο κοινή μορφή της ψωρίασης είναι η ψωρίαση κατά πλάκας, η οποία αποτελεί περίπου το 90% των περιστατικών της νόσου. Χαρακτηρίζεται από κοκκινωπές πλάκες με ασημί ή λευκές φολίδες που εμφανίζονται συνήθως στους αγκώνες, στα γόνατα και στην πλάτη (Ko et al., 2010). Μια άλλη μορφή είναι η εντερική ψωρίαση που εμφανίζεται με μικρές ερυθματώδεις πλάκες και επηρεάζει συνήθως παιδιά ή εφήβους έπειτα από στρεπτοκοκκικές λοιμώξεις των αμυγδαλών (Navarini et al., 2017). Μια άλλη μορφή της νόσου είναι η ανάστροφη ή καμπτική ψωρίαση, η οποία εντοπίζεται σε σημεία του δέρματος που έχουν πτυχές όπως η βουβωνική περιοχή ή οι μασχάλες με τη μορφή κόκκινων και με απουσία φολιδών βλαβών. Μία ακόμη σπάνια, αλλά αρκετά σημαντική μορφή της ψωρίασης είναι η ερυθροδερμική ψωρίαση κατά την οποία περισσότερο από το 90% της συνολικής επιφάνειας του δέρματος είναι ερυθματώδεις και φλεγμονώδεις. Μπορεί να αναπτυχθεί μαζί με οποιοδήποτε άλλο είδος ψωρίασης και η εμφάνισή της απαιτεί επείγουσα θεραπεία (Rendon et al., 2019). Άλλες, λιγότερο σοβαρές, αλλά αρκετά συχνές είναι η ψωρίαση των ονύχων, η οποία επηρεάζει την αφή και την ανάπτυξή τους και η ψωρίαση του τριχωτού της κεφαλής, ενώ πολύ ιδιαίτερη και σημαντική είναι η ψωριασική αρθρίτιδα, η οποία χαρακτηρίζεται από φλεγμονή των αρθρώσεων και μπορεί να συνυπάρχει με οποιαδήποτε άλλη μορφή ψωρίασης (Langley et al, 2005).

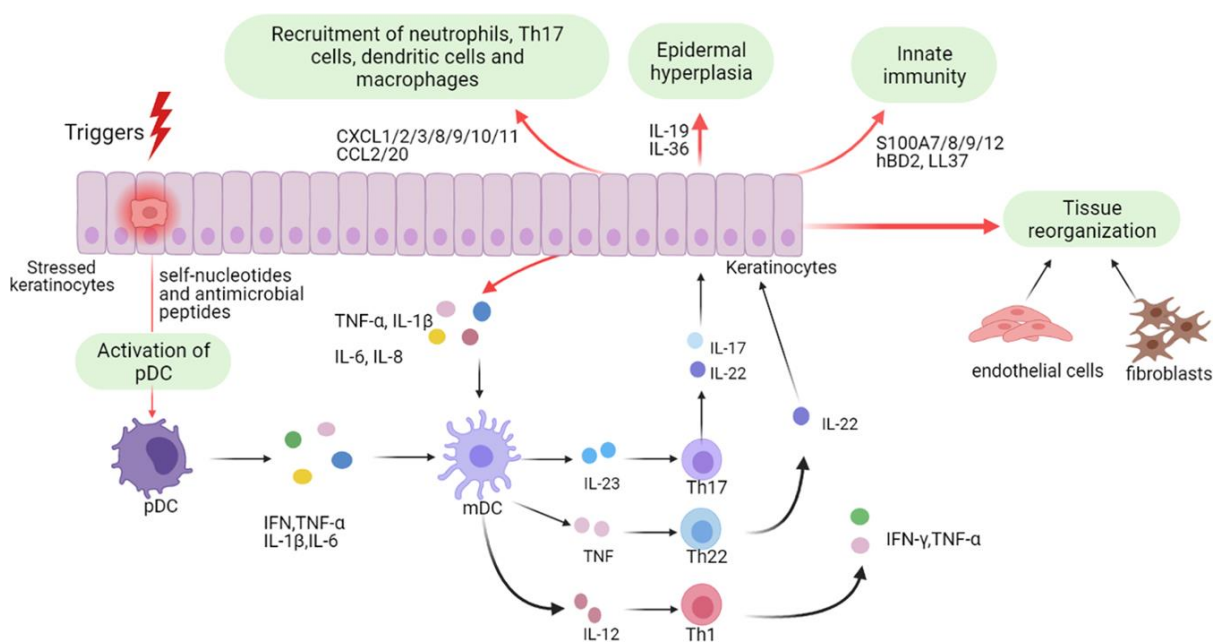


Εικόνα 1. Μορφές ψωρίασης (Tambe et al., 2021)

1.3 Παθογένεση και μηχανισμός ανάπτυξης της ψωρίασης

Η ψωρίαση είναι μία χρόνια αυτοάνοση δερματική νόσος που συσχετίζεται κατά κύριο λόγο με την κληρονομικότητα και την πάροδο της ηλικίας. Οι ψωριασικές φλεγμονές είναι συνέπεια αντιδράσεων τόσο του έμφυτου όσο και του επίκτητου ανοσολογικού συστήματος. Οι ανοσολογικές αντιδράσεις του έμφυτου συστήματος ευθύνονται κυρίως για την ανάπτυξη ψωρίασης κατά πλάκας, που είναι και η πιο κοινή μορφή της νόσου (Harden et al., 2015). Στην εικόνα 2 απεικονίζονται μονοπάτια που συμμετέχουν στην παθογένεια της νόσου. Ένας από τους βασικούς μηχανισμούς που έχει σχετιστεί με την εμφάνιση της νόσου είναι η αυξημένη παραγωγή συγκεκριμένων αντιμικροβιακών πεπτιδίων (antimicrobial peptides, AMP) στο δέρμα. Τα AMP διεγείρουν την έναρξη της φλεγμονώδους απόκρισης αλλά συμβάλλουν και στη διατήρηση της φλεγμονής (Howling et al., 2001). Μερικοί από τους πιο σημαντικούς δείκτες της ψωρίασης που έχουν μελετηθεί είναι τα πεπτίδια LL-37, οι β-αμυντίνες και οι πρωτεΐνες της οικογένειας S100 (Morizane et al., 2012). Στα πρώιμα στάδια της ψωρίασης, παρατηρείται μία μη φυσιολογική μείωση των αντιμικροβιακών πεπτιδίων κατελκιδίνης (Cathelicidin antimicrobial peptides, CAMP) αλλά και άλλων AMP λόγω του ότι τα κερατινοκύτταρα βρίσκονται υπό κατάσταση στρες. Από τα τραυματισμένα κερατινοκύτταρα απελευθερώνονται τα αντιμικροβιακά πεπτίδια LL-37, τα οποία δημιουργούν συμπλέγματα με το γενετικό υλικό που έχει απελευθερωθεί από άλλα κατεστραμμένα κύτταρα. Αυτά τα συμπλέγματα δεσμεύονται, μεταξύ άλλων υποδοχέων και στους υποδοχείς 7 και 9 τύπου Toll (TLR7 και TLR9) στα πλασμακυτταροειδή δενδριτικά κύτταρα (plasmacytoid dendritic cells, pDC). Αυτή η διαδικασία οδηγεί στην παρουσίαση αντιγόνου από τα pDC και στη συνέχεια στην ενεργοποίηση των CD8⁺ T κυττάρων, τα οποία με τη σειρά τους μεταναστεύουν στην

επιδερμίδα και δεσμεύονται σε αντιγόνα του κυρίου συμπλόκου ιστοσυμβατότητας (Major Histocompatibility Complex, MHC) τάξης I των κερατινοκυττάρων (Morizane et al, 2012). Έτσι προάγεται η τοπική φλεγμονή, καθώς στο σημείο μετανάστευσης απελευθερώνονται διάφορες κυτταροκίνες και άλλοι μεσολαβητές φλεγμονής, ενώ παράλληλα αυξάνεται και ο πολλαπλασιασμός των κερατινοκυττάρων (Trowsdale, 1992). Η αυξημένη παραγωγή ιντερφερόνης τύπου I (interferon type I, IFN-1) από τα pDC συμβάλλει στην ωρίμανση των μυελοειδών δενδριτικών κυττάρων (myeloid dendritic cells, mDC), τα οποία με τη σειρά τους εκκρίνουν προφλεγμονώδεις μεσολαβητές, όπως η ιντερλευκίνη 12 (interleukin 12, IL-12), η IL-23 και ο παράγοντας νέκρωσης όγκων α (tumor necrosis factor α , TNF- α). Μέσω της απελευθέρωσης των προ-φλεγμονωδών αυτών μεσολαβητών επηρεάζεται η διαφοροποίηση και λειτουργία των βοηθητικών T- κυττάρων (T helper, Th) Th1, Th17, Th22, που παίζουν σημαντικό ρόλο στη διαδικασία της φλεγμονής (Morizane et al., 2012). Τα Th1 κύτταρα είναι CD4+ T λεμφοκύτταρα που εκκρίνουν κυρίως IFN- γ , IL-2 και TNF- α , και η διαφοροποίησή τους ενισχύεται από την IL-12. Στην ψωρίαση, ενεργοποιούνται τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα και τα κερατινοκύτταρα, τα οποία εκκρίνουν χημειοκίνες όπως η CCL20 και κυτοκίνες της IL1 οικογένειας, συμβάλλοντας στη φλεγμονώδη απόκριση και στην πρώιμη ενεργοποίηση των Th17 κυττάρων. Τα Th17 κύτταρα ενεργοποιούνται από την IL-23 και την IL-1, εκκρίνοντας IL-17, η οποία ενεργοποιεί τα κερατινοκύτταρα να παράξουν TNF- α και CCL20. Ο ρόλος τους θεωρείται κεντρικός στην παθογένεια της ψωρίασης, ενισχύοντας τη φλεγμονώδη διήθηση του δέρματος. Τα Th22 κύτταρα εκκρίνουν IL-22, η οποία προκαλεί τον υπερπολλαπλασιασμό των κερατινοκυττάρων, αυξάνει την παραγωγή AMP και χημειοκινών όπως CXCL8 και CXCL1 και αναστέλλει τη φυσιολογική διαφοροποίηση του δέρματος. Η IL-22 δρα μέσω του μονοπατιού IL-23/STAT-3 και διατηρείται ακόμα και χρόνια μετά από θεραπεία, υποδεικνύοντας πιθανό ρόλο στην υποτροπή της νόσου (Mehlis et al., 2003). Στον μηχανισμό δράσης της ψωρίασης συμμετέχουν και άλλα κύτταρα και μόρια του ανοσοποιητικού συστήματος, όπως τα μακροφάγα, τα ουδετερόφιλα, η κινάση JANUS (JAK), τα ρυθμιστικά κύτταρα Treg και το κυκλικό AMP (cAMP). Επιπλέον, τα κερατινοκύτταρα εκκρίνουν αγγειακούς αυξητικούς παράγοντες, όπως ο αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας (Vascular endothelial growth factor, VEGF), που προάγουν την αγγειογένεση, η οποία αποτελεί ένα χαρακτηριστικό της ψωρίασης (Wu et al., 2023).



Εικόνα 2. Απεικόνιση της παθογένειας της ψωρίασης (Zhou et al., 2022)

1.4 Δείκτες βαρύτητας της νόσου

Για την αξιολόγηση της σοβαρότητας και της έκτασης των ψωριασικών βλαβών χρησιμοποιούνται αρκετά εργαλεία αξιολόγησης, όπως ο δείκτης PASI (Psoriasis Area Severity Index), BSA (Body Surface Area), DLQI (Dermatology Life Quality Index), NAPSI (Nail Psoriasis Severity Index). Οι πιο ευρέως διαδεδομένοι είναι οι δείκτες PASI και BSA, οι οποίοι λαμβάνουν υπόψιν και την ερυθρότητα, το πάχος και τον βαθμό απολέπισης των ψωριασικών βλαβών. Ο δείκτης PASI χωρίζει το ανθρώπινο σώμα σε τέσσερις περιοχές όπου το κεφάλι αντιπροσωπεύει το 10% του σώματος, τα άνω άκρα το 20%, τα κάτω άκρα το 30% και ο κορμός το 40%. Το δεύτερο μισό της κλίμακας μένει σχεδόν πάντα αχρησιμοποίητο, καθώς θεωρείται πολύ δύσκολο ένας ασθενής να έχει βαθμολογία PASI μεγαλύτερη του 40. Ασθενείς με τιμές του δείκτη PASI μικρότερο από 10 αντιμετωπίζονται ως περιστατικά με ήπια έως μέτρια ψωρίαση, ενώ ασθενείς με τιμές PASI μεγαλύτερες από 10 αντιμετωπίζονται ως περιστατικά με σοβαρή μορφή της νόσου. Οι μεταβολές του δείκτη PASI (ΔPASI) μεταξύ της αρχικής τιμής PASI (PASI0) και της τιμής PASI μετά από ένα χρονικό διάστημα θεραπευτικής αγωγής χρησιμοποιούνται για την αξιολόγηση της απόκρισης ενός ασθενούς στη θεραπεία. Συχνά εκφράζεται ως ποσοστό ΔPASI75, που σημαίνει ίση ή μεγαλύτερη από 75% βελτίωση, ΔPASI90, που σημαίνει ίση ή μεγαλύτερη από 90% και ΔPASI100 που χαρακτηρίζει την πλήρη ύφεση της νόσου (Mease, 2011). Ένας άλλος δείκτης για την αξιολόγηση των ψωριασικών βλαβών είναι ο δείκτης BSA, ο οποίος χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με τον δείκτη PASI για την καλύτερη αξιολόγηση και κατηγοριοποίηση των βλαβών. Αν ο δείκτης BSA είναι μικρότερος από 10%, τότε η ψωρίαση χαρακτηρίζεται ως ήπια, ενώ αν ο δείκτης BSA είναι μεγαλύτερος από 10%, τότε κατηγοριοποιείται από μέτρια έως σοβαρή (Llamas- Velasco et al., 2017).

1.5 Αιτιολογία της νόσου

Η ψωρίαση είναι μια πολύπλοκη νόσος που συνδυάζει χαρακτηριστικά τόσο αυτοάνοσης όσο και αυτοφλεγμονώδους πάθησης. Διαταραχές στο έμφυτο και στο προσαρμοστικό ανοσοποιητικό σύστημα συμβάλλουν στην ανάπτυξη και διατήρηση της φλεγμονής. Η εκδήλωση της ψωρίασης εξαρτάται από την αλληλεπίδραση γενετικών παραγόντων και περιβαλλοντικών ερεθισμάτων, αν και η ακριβής αιτία ανάπτυξης της νόσου είναι ακόμη άγνωστη.

Η γενετική συνεισφορά στην ανάπτυξη της νόσου έχει αναδειχθεί από διάφορες πληθυσμιακές μελέτες στις οποίες παρατηρείται ότι η νόσος εμφανίζεται συχνότερα σε οικογένειες με ιστορικό ψωρίασης από ότι στον γενικό πληθυσμό. Επιπλέον, σύμφωνα με μελέτες που έχουν διεξαχθεί σε διδύμους, τα ποσοστά εμφάνισης στους διζυγωτικούς είναι έως και τρεις φορές υψηλότερα από τους μονοζυγωτικούς (Grjibovski et al., 2007). Ο Lonnberg και οι συνεργάτες του πραγματοποίησαν μία μεγάλη μελέτη διδύμων στη Δανία, με 10.725 ζευγάρια, και διαπίστωσαν ότι περίπου το 4% των συμμετεχόντων είχε ιστορικό ψωρίασης. Το ποσοστό εμφάνισης ήταν 17% για τα διζυγωτικά και 33% για τα μονοζυγωτικά δίδυμα, υποδεικνύοντας την ύπαρξη οικογενειακής συγκέντρωσης της νόσου.

Στην ψωρίαση συνδυάζονται αρκετοί γενετικοί παράγοντες και επηρεάζουν κατά κύριο λόγο τις οδούς απόκρισης του ανοσοποιητικού συστήματος. Μελέτες συσχέτισης που έχουν πραγματοποιηθεί σε ολόκληρο το γονιδίωμα (Genome Wide Association Studies, GWAS) έχουν εντοπίσει πάνω από 80 γενετικές περιοχές που σχετίζονται με την ψωρίαση (Psoriasis Susceptibility Locus, PSORS), εξηγώντας περίπου το 30% της κληρονομικότητας της νόσου. Πολλές από αυτές περιλαμβάνουν γενετικές παραλλαγές με κλινική σημασία (Nair et al., 2006). Έχουν εντοπιστεί 9 διαφορετικοί γενετικοί τόποι με σημαντική συσχέτιση με την ψωρίαση, γνωστοί ως *PSORS1-9*, και βρίσκονται σε διαφορετικές θέσεις στο γονιδίωμα. Ο *PSORS1* είναι ο πιο σημαντικός γενετικός τόπος για την ψωρίαση, καλύπτοντας περίπου το 35–50% της κληρονομικότητας της νόσου και βρίσκεται στο χρωμόσωμα 6p21, μέσα στο

σύμπλεγμα MHC (Capon et al., 2002). Μερικά από τα γονίδια που χαρτογραφούνται σε αυτή την περιοχή είναι τα *HLA-C*, *CCHR*, κορνεοδεσμοσίνη (Corneodesmosin, CDSR) (Suomela et al., 2003). Το γονίδιο *HLA-C* παρουσιάζει αντιγόνα στα CD8+ T-λεμφοκύτταρα, και συγκεκριμένα το αλληλόμορφο *HLA-Cw6* μπορεί να παρουσιάζει αυτοαντιγόνα, ενεργοποιώντας μια ανοσολογική αντίδραση που οδηγεί σε φλεγμονή και βλάβες χαρακτηριστικές της ψωρίασης. Ο κυριότερος γενετικός παράγοντας της νόσου είναι το αλληλόμορφο *HLA-C*06:02*. Η πρώτη φορά που αναφέρθηκε η συσχέτιση του αλληλόμορφου *HLA-C*06:02* ήταν στην Φινλανδία το 1980 (Tiilikainen et al., 1980), και έπειτα επιβεβαιώθηκε σε πληθώρα μελετών σε διάφορες πληθυσμούς. Παρόλα αυτά, η ψωρίαση έχει συσχετιστεί και με άλλα γονίδια που εμπλέκονται στις ανοσοαποκρίσεις, όπως γονίδια της IL-17, IL-23, του TNF-α, του πυρηνικού παράγοντα K ενεργοποιημένων B κυττάρων (Nuclear factor Kappa B, NF-κB) (Elder et al., 2010). Υπάρχουν όμως και άλλες πρωτεΐνες οι οποίες συμβάλλουν στην ανάπτυξη της ψωρίασης και δεν εμπλέκονται στις αποκρίσεις του ανοσοποιητικού συστήματος, αλλά πολλά γονίδια που τις κωδικοποιούν βρίσκονται στο σύμπλεγμα διαφοροποίησης της επιδερμίδας, στο χρωμόσωμα 1q21.3. Αυτές οι πρωτεΐνες παρουσιάζουν υπερέκφραση σε άτομα με ψωρίαση, και μερικές από αυτές είναι η ανθρώπινη β-αμυντίνη-2, η ψωριασίνη, οι μικρές, πλούσιες σε προλίνη, πρωτεΐνες LCE (Zhang et al., 2009).

Εκτός από γενετικούς παράγοντες, η εμφάνιση της ψωρίασης είναι δυνατόν να οφείλεται και σε ορισμένους περιβαλλοντικούς παράγοντες κινδύνου, όπως εξωτερικά τραύματα στο δέρμα (φαινόμενο Koebner), διάφορες λοιμώξεις (π.χ. στρεπτοκοκκικές λοιμώξεις έχουν συσχετιστεί με την εμφάνιση εντερικής ψωρίασης), συγκεκριμένα φάρμακα, π.χ. τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, το λίθιο και οι β-αναστολείς (Samotij et al., 2020) μπορεί να οδηγήσουν σε πυροδότηση της νόσου, η κατανάλωση αλκοόλ, το κάπνισμα, η υπεριώδης ακτινοβολία (Liu et al., 2024). Διάφοροι ψυχολογικοί και κοινωνικοί παράγοντες συμβάλλουν στην επιδείνωση των συμπτωμάτων αλλά και στη μη ανταπόκριση στη θεραπεία (Roszkiewicz et al., 2020).

Οι ασθενείς που πάσχουν από ψωρίαση εκτός από τις δερματικές βλάβες εμφανίζουν και συννοσηρότητες που περιλαμβάνουν ψωριασική αρθρίτιδα, παχυσαρκία, καρδιαγγειακά νοσήματα, μη αλκοολική λιπώδη νόσου του ήπατος, σακχαρώδη διαβήτη και μεταβολικό σύνδρομο (Takeshita et al., 2017). Οι συσχετίσεις αυτές αποδίδονται σε κοινούς γενετικούς παράγοντες, φλεγμονώδεις μηχανισμούς και κοινούς παράγοντες κινδύνου. Τέλος οι ασθενείς με ψωρίαση χαρακτηρίζονται από σημαντική ψυχοκοινωνική επιβάρυνση, με αυξημένα ποσοστά αγχώδους και καταθλιπτικής συμπτωματολογίας (Kurd et al., 2010).

2. Θεραπευτική προσέγγιση της ψωρίασης

Η θεραπεία για τον κάθε ασθενή εκτός από την σοβαρότητα και την έκταση της νόσου εξαρτάται και από άλλους παράγοντες, όπως είναι το φύλο, η ηλικία, οι συννοσηρότητες, η λήψη άλλων φαρμάκων (Reid et al., 2020). Για την ήπια ψωρίαση χρησιμοποιούνται τοπικές συνήθως θεραπείες που περιλαμβάνουν γλυκοκορτικοειδή, φωτοθεραπεία και βιταμίνη D. Για την μέτρια έως σοβαρή ψωρίαση χρησιμοποιούνται συστηματικές θεραπείες πολλές φορές σε συνδυασμό με τοπικές θεραπείες για την ταχύτερη ανακούφιση των συμπτωμάτων, ενώ τα τελευταία χρόνια έχουν έρθει στο προσκήνιο και οι βιολογικοί παράγοντες, μία καινοτόμα και ιδιαίτερα αποτελεσματική μορφή θεραπείας που εξελίσσεται συνεχώς και στοχεύει σε νέες οδούς προσέγγισης για την αντιμετώπιση της νόσου.

2.1 Συστημικές θεραπείες ψωρίασης

Οι θεραπείες που χορηγούνται σε ασθενείς με μέτρια ψωρίαση αφορούν τις γνωστές ως συστηματικές στη βιβλιογραφία θεραπείες, τις οποίες αποτελούν η μεθοτρεξάτη, η κυκλοσπορίνη, η ακιρετίνη και η απρεμιλάστη (Menter et al., 2020).

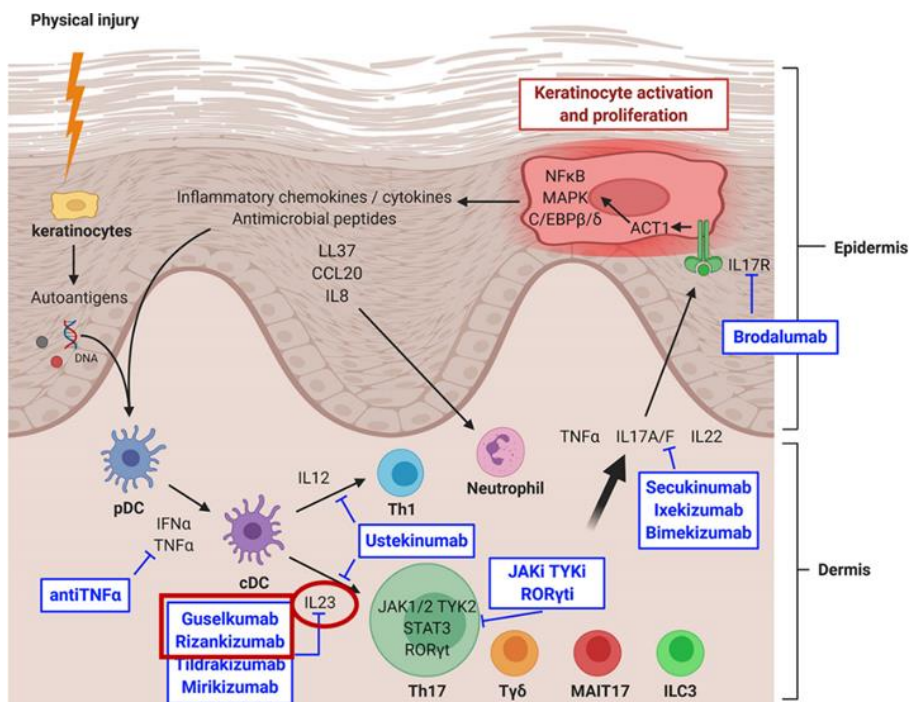
Η μεθοτρεξάτη είναι ένας ανοσοκατασταλτικός παράγοντας που χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά για την αντιμετώπιση της οξείας μυελοειδούς λευχαιμίας το 1950. Η μεθοτρεξάτη συνδέεται στο ένζυμο διυδροφυλική αναγωγή, αναστέλλοντας έτσι την σύνθεση του DNA και εμποδίζοντας την ταχεία διαίρεση των κυττάρων του δέρματος. Χαρακτηριστικό επίσης της μεθοτρεξάτης είναι ότι αναστέλλει την λειτουργία των Τ και Β λεμφοκυττάρων καθώς και διαφόρων κυτταροκινών, όπως TNF-α, IL-12, IL-23, που παίζουν ενεργό ρόλο στο μονοπάτι της φλεγμονής και στην παθογένεση της ψωρίασης (Raaby et al., 2017).

Η κυκλοσπορίνη είναι ένας ανοσοκατασταλτικός παράγοντας που αναστέλλει την δραστηριότητα της καλσινευρίνης, προκειμένου να αποτρέψει την ενεργοποίηση των Τ λεμφοκυττάρων. Η καλσινευρίνη είναι ένα ένζυμο απαραίτητο για την ενεργοποίηση του μεταγραφικού παράγοντα NFAT (Nuclear Factor of Activated T-cells), με αποτέλεσμα την αναστολή της παραγωγής φλεγμονώδων κυτταροκινών, όπως η IL-2 (Ho et al., 2001). Είναι μια αρκετά αποτελεσματική θεραπεία, αλλά λόγω της ισχυρής ανοσοκατασταλτικής της δράσης, προκαλεί και ισχυρές παρενέργειες, λόγω χάρη νευροτοξικότητα, οπότε χρησιμοποιείται για μικρά χρονικά διαστήματα (Maza et al., 2011).

Η απρεμιλάστη είναι ένας μικρού μοριακού βάρους αναστολέας της φωσφοδιεστεράσης 4 (Phosphodiesterase 4, PDE4), η οποία υδρολύει την κυκλική μονοφωσφορική αδενοσίνη (cAMP) σε AMP. Η υψηλή συγκέντρωση του cAMP στα κύτταρα δρα με αντιφλεγμονώδη τρόπο, προάγοντας σήματα που αναστέλλουν την παραγωγή φλεγμονωδών μεσολαβητών όπως IL-12 και IL-17 (Raker et al., 2016). Συγκριτικά με άλλες θεραπείες για τη μέτρια ψωρίαση, η απρεμιλάστη είναι ένα αρκετά αποτελεσματικό φάρμακο με πιο ήπιες παρενέργειες (Carrascosa et al., 2020).

2.2 Βιολογικοί παράγοντες

Οι βιολογικοί παράγοντες περιλαμβάνουν ένα ευρύ φάσμα παραγόντων με διαφορετικούς μηχανισμούς δράσης, όπως είναι τα μονοκλωνικά αντισώματα τα οποία στοχεύουν φλεγμονώδεις κυτταροκίνες που παίζουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεια της ψωρίασης. Οι βιολογικοί παράγοντες χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της μέτριας έως σοβαρής ψωρίασης και παρουσιάζουν ιδιαίτερη αποτελεσματικότητα αλλά και αποδεκτό προφίλ ασφαλείας, σε σύγκριση με τα συστηματικά φάρμακα (Raharja et al., 2021). Στην εικόνα 3 αποτυπώνεται ο μηχανισμός δράσης των βιολογικών παραγόντων που αναλύονται στη συνέχεια.



Εικόνα 3. Βιολογικοί παράγοντες στη θεραπεία της ψωρίασης και οι στόχοι τους (Bugaut et al., 2021)

2.2.1. Αναστολείς του παράγοντα νέκρωσης όγκων α (Tumor Necrosis Factor α, TNFα)

Ο παράγοντας TNFα είναι μία φλεγμονώδης κυταροκίνη η οποία συμμετέχει ενεργά στο μονοπάτι της φλεγμονής. Εκκρίνεται από διάφορα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος και του δέρματος και προάγει την απελευθέρωση φλεγμονωδών κυταροκινών, όπως IL-6 και IL-12, ενώ παράλληλα προσελκύει και άλλους φλεγμονώδεις παράγοντες, δημιουργώντας έτσι έναν φλεγμονώδη καταρράκτη (Bradley et al., 2008). Τα φάρμακα αναστολείς του παράγοντα TNFα που έχουν εγκριθεί μέχρι σήμερα είναι η ετανερσέπτη, η αδαλιμουμάμπη, η ινφλιξιμάμπη, η κερτολιζουμάμπη πεγόλη και η γκολιμουμάμπη, εκ των οποίων μόνο τα πρώτα τέσσερα χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της ψωρίασης και της ψωριασικής αρθρίτιδας (Szeriétowski et al., 2010).

Η αδαλιμουμάμπη (εμπορικό όνομα Humira) είναι ένα πλήρως ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα της τάξης IgG1 (Kolarz et al., 2007) το οποίο αναστέλλει ειδικά τον TNF-α καθώς εμποδίζει την πρόσδεση του στους υποδοχείς p55 και p75 (Filipowicz-Sosnowska et al., 2006). Η ινφλιξιμάμπη (εμπορικό όνομα remicade) είναι ένα χιμαϊρικό μονοκλωνικό αντίσωμα της τάξης IgG1 το οποίο συνδέεται ειδικά με τον παράγοντα TNFα αναστέλλοντας τη δράση του μέσω αναστολής της δέσμευσής του σε άλλα μόρια (Filipowicz-Sosnowska et al., 2006). Η ετανερσέπτη (εμπορικό όνομα Enbrel) είναι μία πρωτεΐνη σύντηξης, η οποία αποτελείται από 2 υποδοχείς p75 του παράγοντα TNF-α οι οποίοι είναι ενωμένοι με το τμήμα Fc της ανθρώπινης ανοσοσφαιρίνης IgG1. Με τον τρόπο αυτό δεσμεύει τον διαλυτό TNFα που κυκλοφορεί στο αίμα και στους ιστούς, εμποδίζοντας έτσι τη σύνδεσή του σε άλλα μόρια και την πρόκληση φλεγμονής. Η γκολιμουμάμπη είναι ένα πλήρως ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα τύπου IgG1 το οποίο δεσμεύει και αδρανοποιεί τον TNF-α που βρίσκεται είτε σε διαλυτή μορφή είτε στην μεμβράνη των κυττάρων (Malaviya et al., 2017). Η κερτολιζουμάμπη πεγόλη είναι ένα τροποποιημένο τμήμα αντισώματος Fab στο οποίο έχουν προστεθεί μόρια πολυαιθυλενογλυκόλης (PEG) για να αυξηθεί ο χρόνος ημιζωής του φαρμάκου, το οποίο δεσμεύεται ειδικά με τον TNF-α τόσο στη διαλυτή όσο και στη μεμβρανική του μορφή και εμποδίζει τη δράση του (Goel et al., 2010).

Τα φάρμακα αναστολείς του TNFα, ενώ έχουν αλλάξει σημαντικά τη θεραπεία της ψωρίασης λόγω του ότι παρέχουν μια αποτελεσματική και στοχευμένη διαχείριση της φλεγμονής, συνοδεύονται από αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης λοιμώξεων, ειδικότερα φυματίωσης (Rendon, Schäkel, 2019).

2.2.2. Αναστολείς της ιντερλευκίνης 17A και του υποδοχέα της

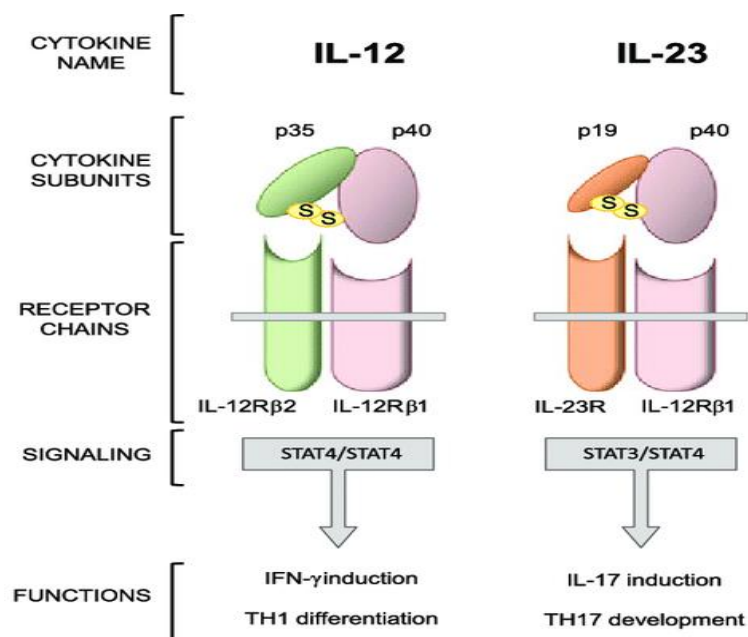
Η IL-17A είναι μία προφλεγμονώδης κυτταροκίνη η οποία παράγεται κυρίως από τα Th17 κύτταρα, και το μονοπάτι της κατέχει μείζον ρόλο στη διαδικασία της φλεγμονής. Διεγείρει τα κερατινοκύτταρα να εκκρίνουν διάφορες προ-φλεγμονώδεις χημειοκίνες και κυτταροκίνες, με αποτέλεσμα τη στρατολόγηση ενός καταρράκτη φλεγμονωδών παραγόντων στο δέρμα. Η κατανόηση του μονοπατιού της IL-17A έχει οδηγήσει στην ανάπτυξη βιολογικών παραγόντων οι οποίοι δεσμεύουν είτε την ίδια την ιντερλευκίνη είτε τον υποδοχέα της (IL-17 Receptor A, IL-17RA), με στόχο να εμποδίσουν τον κύκλο της φλεγμονής (Zhang et al., 2023). Οι βιολογικοί παράγοντες που στοχεύουν την IL-17A είναι η σεκουκινουμάμπη (εμπορικό όνομα Cosentyx), η ιξεκιζουμάμπη (εμπορικό όνομα Taltz) και η μπιμεκιζουμάμπη (εμπορικό όνομα Bimzelx), η οποία στοχεύει τόσο την IL-17A όσο και την IL-17F. Τέλος ο υποδοχέας της IL-17A (IL-17RA) αποτελεί στόχο του φαρμάκου μπρονταλουμάμπη (εμπορικό όνομα Siliq- ΗΠΑ, Kyntheum- ΕΕ).

Η σεκουκινουμάμπη είναι ένα πλήρως ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα τύπου IgGκ το οποίο δεσμεύει και αναστέλλει ειδικά την IL-17A, εμποδίζοντας έτσι το μονοπάτι της σε πρόωρο στάδιο και αποτρέπει τη δημιουργία φλεγμονής. Η ιξεκιζουμάμπη είναι ένα πλήρως ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα της τάξης IgG4 το οποίο δεσμεύει επίσης τόσο την IL-17A, όσο και το διμερές IL-17A/F με περίπου 50-100 φορές μεγαλύτερη συγγένεια από τη σεκουκινουμάμπη, διακόπτοντας και πάλι την ενεργοποίηση του μονοπατιού της IL-17A (Nam et al., 2024). Η μπιμεκιζουμάμπη είναι ένα πλήρως ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα τύπου IgG1 το οποίο μπλοκάρει ταυτόχρονα την IL17A, την IL-17F και το διμερές αυτών, επιτυγχάνοντας με τον τρόπο αυτό πιο ισχυρή και ευρεία αντιφλεγμονώδη δράση (Glatt et al., 2017). Η μπρονταλουμάμπη είναι ένα πλήρως ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα τύπου IgG2 το οποίο δεσμεύεται στον IL-17RA, εμποδίζοντας έτσι άλλες κυτταροκίνες να προσδεθούν σε αυτόν και αναστέλλοντας την προφλεγμονώδη απόκριση. Λόγω του ότι μπλοκάρει τον υποδοχέα στον οποίο προσδένονται αρκετές κυτταροκίνες προσφέρει ένα μεγαλύτερο φάσμα αναστολής στο μονοπάτι της IL-17A (Nies et al., 2020).

2.2.3. Αναστολείς των ιντερλευκινών IL-12 και IL-23

Η IL-23 είναι μία φλεγμονώδης κυτταροκίνη η οποία έχει ενεργό ρόλο στην διαδικασία της φλεγμονής και είναι υπεύθυνη για την διαφοροποίηση των Τ λεμφοκυττάρων σε Th17 κύτταρα. Αυτή η διαφοροποίηση οδηγεί στην παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών, όπως η IL-17, και στην ανάπτυξη φλεγμονής στο δέρμα. Αποτελείται από δύο υπομονάδες, την p19 και την p40 την οποία μοιράζεται με την IL-12 (Εικόνα 4). Η IL-12 είναι επίσης μία φλεγμονώδης κυτταροκίνη που αποτελείται από τις υπομονάδες p35 και p40, η οποία προάγει την διαφοροποίηση των Τ λεμφοκυττάρων σε Th1 κύτταρα. Μέσω της δράσης αυτής παράγεται IFNγ και άλλοι φλεγμονώδεις μεσολαβητές οι οποίοι συμβάλλουν επίσης στην ανάπτυξη φλεγμονής στο δέρμα. Παρότι η δράση της IL-12 θεωρείται λιγότερο άμεση σε σχέση με την IL-23 όσον αφορά την φλεγμονώδη διαδικασία, η IL-12 κατέχει σημαντικό ρόλο στο αρχικό στάδιο της ανοσολογικής απόκρισης. Η κατανόηση του μονοπατιού των δύο αυτών κυτταροκινών έχει οδηγήσει στην ανάπτυξη βιολογικών παραγόντων οι οποίοι στοχεύουν είτε στην κοινή υπομονάδα p40 των δύο ιντερλευκινών, είτε στην p19 υπομονάδα της IL-23, με στόχο να εμποδίσουν την φλεγμονώδη διαδικασία σε αρκετά πρώιμο στάδιο. Η ουστεκινουμάμπη (εμπορικό όνομα Stelara) στοχεύει την κοινή υπομονάδα των IL-12 και IL-23, ενώ η γκουσελκουμάμπη (εμπορικό όνομα Tremfya), η ρισανκιζουμάμπη (εμπορικό όνομα

Skyrizi) και η τιλδρακιζουμάμπη (εμπορικό όνομα Ilumya) στοχεύουν εκλεκτικά την υπομονάδα p19 της IL-23, χωρίς να επηρεάζουν την δράση της IL-12 (Verstockt et al., 2023).



Εικόνα 4. Δομή, υποδοχείς και κύριες λειτουργίες των IL-12 & IL-23, (Belladonna & Grohmann, 2013)

Η ουστεκινουμάμπη είναι ένα ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα IgG1κ (Benson et al., 2011) το οποίο δεσμεύεται στην υπομονάδα p40 που είναι κοινή για τις ιντερλευκίνες IL-12 και IL-23, εμποδίζοντας την μετάδοση μονοπατιών σηματοδότησης που προκαλούν την διαφοροποίηση των Τ λεμφοκυττάρων σε Th1 και Th17. Έτσι διακόπτει την πρόκληση φλεγμονής στο δέρμα σε πρώιμο στάδιο. Η τιλδρακιζουμάμπη είναι επίσης ένα ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα της τάξης IgG1κ (Korpp et al., 2015), το οποίο δεσμεύει εκλεκτικά την υπομονάδα p19 της IL-23 και εμποδίζει την σύνδεση της IL-23 στον υποδοχέα της. Με τον τρόπο αυτό αναστέλλεται η διαφοροποίηση των Τ λεμφοκυττάρων σε Th17 κύτταρα καθώς και η παραγωγή άλλων φλεγμονωδών μεσολαβητών, οπότε περιορίζεται ο υπερπολλαπλασιασμός των κερατινοκυττάρων και κατά συνέπεια η φλεγμονή. Η γκουσελκουμάμπη είναι ένα ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα IgG1λ (Markham et al., 2017), το οποίο δεσμεύεται στην υπομονάδα p19 της IL-23, εμποδίζοντας τη δράση της και κατά συνέπεια αναστέλλοντας την εξέλιξη της φλεγμονής (Chan et al., 2017). Η γκουσελκουμάμπη είναι ο πρώτος αναστολέας της IL-23 που έλαβε έγκριση από τον Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων (Food and Drug Administration, FDA) το 2017. Χορηγείται υποδορίως (Strober et al., 2023) για τη μέτρια έως σοβαρή ψωρίαση και χρησιμοποιείται επίσης στη θεραπεία της ψωριασικής αρθρίτιδας (Anst et al., 2019). Η ειδική σύνδεση της γκουσελκουμάμπης στην υπομονάδα p19 της IL-23 οδηγεί στην μείωση της παραγωγής άλλων προφλεγμονωδών κυτοκινών, όπως IL-17 και IL-22, γεγονός που προκαλεί μείωση της φλεγμονώδους απόκρισης και της επέκτασης της ψωρίασης. Η γκουσελκουμάμπη διαθέτει ευνοϊκό προφίλ ασφαλείας και υψηλή αποτελεσματικότητα. Η ρισανκιζουμάμπη είναι ένα ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα IgG1 που αναστέλλει εκλεκτικά την υπομονάδα p19 της IL-23, εμποδίζοντας έτσι την ενεργοποίησή της και την πρόκληση φλεγμονωδών αποκρίσεων. Το 2019, η ρισανκιζουμάμπη εγκρίθηκε για τη θεραπεία ασθενών με μέτρια έως σοβαρή ψωρίαση και χορηγείται υποδορίως (Huang et al., 2020). Επιπλέον, χρησιμοποιείται σήμερα για τη θεραπεία της ψωριασικής αρθρίτιδας και της νόσου του Crohn (Parigi et al., 2022). Η ρισανκιζουμάμπη διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην καταστολή του πολλαπλασιασμού των κερατινοκυττάρων, καθώς παρεμβαίνει στον άξονα IL-23/IL-17, όπου αναστέλλει την IL-23 σε πρώιμο στάδιο, εμποδίζει την ωρίμανση των Th17 κυττάρων και μειώνει τα επίπεδα της IL-17 (McGeachy et al., 2010). Λόγω της εκλεκτικής της σύνδεσης με την υπομονάδα p19 της IL-

23, η ρισανκίζουμάμπη θεωρείται καλά ανεκτό βιολογικό φάρμακο με ελάχιστες παρενέργειες (Ostor et al., 2022).

3. Φαρμακογενετική στην ψωρίαση

Η φαρμακογενετική είναι ο κλάδος της επιστήμης που ασχολείται με τις διαφορές στην απόκριση σε ένα φάρμακο λόγω γενετικής ποικιλότητας. Στόχος της φαρμακογενετικής είναι να αναγνωρίσει τις γενετικές παραλλαγές που σχετίζονται με την επίδραση ενός φαρμάκου, ανοίγοντας έτσι το δρόμο για την εξατομικευμένη θεραπεία για κάθε ασθενή. Οι φαρμακογενετικές και φαρμακογονιδιωματικές έρευνες για την θεραπεία της ψωρίασης εξελίσσονται συνεχώς. Οι φαρμακογενετικές έρευνες εστιάζουν κυρίως σε συγκεκριμένους πολυμορφισμούς ενός νουκλεοτίδιου (SNPs) σε γονίδια που κωδικοποιούν πρωτεΐνες, μεταφορείς ή υποδοχείς φαρμάκων που έχουν ενεργό ρόλο στη φαρμακοκινητική και φαρμακοδυναμική των φαρμάκων αυτών. Η φαρμακοκινητική είναι ο κλάδος της φαρμακολογίας που ασχολείται με τις επιδράσεις του οργανισμού σε ένα φάρμακο (π.χ. την απορρόφηση, την κατανομή, τον μεταβολισμό και την απέκκριση του φαρμάκου), ενώ η φαρμακοδυναμική είναι ο κλάδος της φαρμακολογίας που ασχολείται με τις επιδράσεις του φαρμάκου στον οργανισμό και τις βιολογικές διαδικασίες που επιτελεί το φάρμακο. Οι πολυμορφισμοί μονού νουκλεοτίδιου (Single Nucleotide Polymorphisms, SNPs) που μελετώνται αποτελούν γενετικές παραλλαγές που εμφανίζονται τουλάχιστον στο 1% του πληθυσμού και μπορούν να επιφέρουν διαφορές στην αποτελεσματικότητα ή στην τοξικότητα ενός φαρμάκου μεταξύ των ασθενών. Από την άλλη πλευρά, η φαρμακογονιδιωματική επεκτείνει τη φαρμακογενετική στο επίπεδο ολόκληρου του γονιδιώματος και όχι απλά σε μερικά SNPs, μελετώντας την επίδραση των γενετικών αυτών παραλλαγών, στην ανταπόκριση ενός οργανισμού σε ένα φάρμακο μέσω μελετών ολόκληρου του γονιδιώματος (μελέτες GWAS), που εξετάζουν ταυτόχρονα εκατοντάδες SNPs (Munoz- Aceituno et al, 2020).

Για την ψωρίαση έχουν πραγματοποιηθεί αρκετές μελέτες εύρεσης φαρμακογενετικών δεικτών απόκρισης σε φάρμακα, τόσο για συστηματικές θεραπείες, όσο και για βιολογικούς παράγοντες. Οι μελέτες αυτές συνοψίζονται στα άρθρα ανασκόπησης των Ovejero-Benito και των συνεργατών του (2018), της Camela και των συνεργατών της (2022), των Munoz- Aceituno και των συνεργατών του (2020) και στο πιο πρόσφατο άρθρο του Wang και των συνεργατών του (2023) και αφορούν στην ανάδειξη πολυμορφισμών που συσχετίζονται θετικά ή αρνητικά με την απόκριση των ασθενών στα φάρμακα όσο και στην εύρεση πολυμορφισμών που συσχετίζονται με την πρόκληση τοξικότητας από τα φάρμακα.

Στη συνέχεια θα εστιάσουμε στα αποτελέσματα των μελετών φαρμακογενετικής που αφορούν στη θεραπεία ψωρίασης με αναστολείς των IL-12/IL-23. Σε μελέτες που έχουν διεξαχθεί σχετικά με την ουστεκινουμάμπη, ταυτοποιήθηκαν αρκετοί πολυμορφισμοί σε διάφορα γονίδια που συσχετίζονται με την απόκριση των ασθενών με ψωρίαση στο συγκεκριμένο φάρμακο. Ειδικότερα, ταυτοποιήθηκαν SNPs στα γονίδια *ADAM33*, *ERAP1*, *HTR2A*, *IL12B*, *IL-13*, *NFKBIA*, *TIRAP*, *TLR5* και *TNFR1*, τα οποία συσχετίζονται με θετική απόκριση των ασθενών στην ουστεκινουμάμπη (Wang et al., 2023). Επιπλέον, σε άτομα φορείς του αλληλόμορφου *Cw*06:02* και *Cw*06* στο γονίδιο *HLA-C* αλλά και σε ασθενείς με τους πολυμορφισμούς *rs6887695* και *rs3212227* στο γονίδιο *IL-12B* και *rs1800795* στο *IL-6* συνδυαστικά πάλι με την παρουσία του *HLA-C Cw*06*, φαίνεται να συνδέεται επίσης με αποτελεσματική απόκριση αυτών στην ουστεκινουμάμπη (Wang et al., 2023). Από την άλλη μεριά, η ύπαρξη συγκεκριμένων πολυμορφισμών στα γονίδια *CHUK*, *C9orf72*, *C17orf51*, *IL-17F*, *STAT4*, *TNFAIP3*, *TNFRSF1B* και *ZNF816A* προμηνύει για μη αποτελεσματική απόκριση των ασθενών στον ίδιο βιολογικό παράγοντα (Wang et al., 2023).

Αναφορικά με τα φάρμακα γκουσελκουμάμπη και η ρισανκίζουμάμπη που στοχεύουν στην υπομονάδα p19 της IL-23 τα αποτελέσματα κλινικών δοκιμών έχουν αναδείξει ότι σε ποσοστό

μεγαλύτερο του 70% υπάρχει βελτίωση της κλινικής εικόνας των ασθενών (δεδομένα που προκύπτουν από [clinical trials.gov](https://clinicaltrials.gov)). Επίσης ένα πρόσφατο άρθρο ανασκόπησης (Ständer & Θασι, 2025) έχει αναδείξει ότι σε μελέτες σε κανονικό πληθυσμό (real world studies) τα αποτελέσματα είναι συγκρίσιμα με αυτά των κλινικών δοκιμών. Αυτή η παρατηρούμενη ετερογένεια στην απόκριση των ασθενών σε αυτά τα φάρμακα καθιστά αναγκαία την διερεύνηση της πιθανότητας ύπαρξης γενετικών πολυμορφισμών που σχετίζονται με την απόκριση στα φάρμακα αυτά.

Στόχος της εργασίας

Η έρευνα φαρμακογενετικών δεικτών απόκρισης στα φάρμακα που αναστέλλουν την IL-23 είναι περιορισμένη. Υπάρχει μόνο μία μελέτη 19 ασθενών, η οποία ταυτοποίησε 3 πολυμορφισμούς που συσχετίζονται με την απόκριση στα φάρμακα γκουσελκουμάμπη και τη ρισανκιζουμάμπη, μόνο μετά από 12 μήνες θεραπείας, και όταν οι ασθενείς κατηγοριοποιήθηκαν ως αποκριθέντες, με βάση την απόλυτη τιμή PASI ($PASI < 1$) (Loras et al., 2023).

Η παρούσα εργασία αποτελεί μια μελέτη συσχέτισης πολυμορφισμών με την απόκριση στη θεραπεία με αναστολείς της IL-23, σε επίπεδο ολόκληρου του γονιδιώματος, στοχεύοντας στην ανάδειξη δεικτών για την αποτελεσματικότερη επιλογή θεραπείας για τον κάθε ασθενή με βάση το γονότυπό του.

ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

1. Ασθενείς

Στην εργασία αυτή πραγματοποιήθηκε ανάλυση σε δείγματα περιφερικού αίματος 55 ασθενών που έχουν υποβληθεί σε θεραπεία για μέτρια έως σοβαρή ψωρίαση με γκουσελκουμάμπη και ριζανκιζουμάμπη. Τα δείγματα συγκεντρώθηκαν από τη Δερματολογική Κλινική του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας.

2. Απομόνωση DNA από ολικό περιφερικό αίμα ασθενών

Αρχή μεθόδου

Η απομόνωση του ολικού περιφερικού DNA με το kit NucleoSpin βασίζεται στη χημική λύση των κυττάρων και στη δέσμευσή τους σε μεμβράνη πυριτίου, καθώς και στην απομάκρυνση των προσμείξεων που θα προκύψουν μέσω εκπλύσεων προκειμένου να γίνει η τελική εκχύλιση του καθαρού DNA. Το δείγμα υποβάλλεται σε λύση των κυττάρων με ένα ρυθμιστικό διάλυμα πρωτεΐνης K, το οποίο καταστρέφει τις μεμβράνες των κυττάρων αλλά και τις πρωτεΐνες και απελευθερώνει το DNA. Στη συνέχεια το DNA δεσμεύεται εκλεκτικά στη μεμβράνη πυριτίου της στήλης του kit, κάτω από υψηλή συγκέντρωση αλάτων, ενώ λοιπές ουσίες παραμένουν στο διάλυμα. Πραγματοποιούνται πλύσεις με ειδικά ρυθμιστικά διαλύματα προκειμένου να απομακρυνθούν οι πρωτεΐνες και άλλα υπολείμματα, έτσι ώστε να μείνει στη στήλη μόνο το καθαρό DNA. Τέλος, το DNA απομακρύνεται από τη μεμβράνη πυριτίου της στήλης που ήταν δεσμευμένο με τη χρήση απιονισμένου νερού ή και άλλου ρυθμιστικού διαλύματος με χαμηλή ιοντική ισχύ. Έτσι το DNA είναι διαθέσιμο για περαιτέρω ανάλυση, όπως ηλεκτροφόρηση, PCR και αλληλούχηση.

Πειραματική διαδικασία

Από τους ασθενείς απομονώθηκε αίμα, το οποίο τοποθετήθηκε σε σωληνάρια με αντιπηκτικό EDTA (Αιθυλενοδιαμινοτετραοξικό οξύ) και διατηρείται στους -20°C . Η απομόνωση του γονιδιωματικού DNA από το αίμα πραγματοποιήθηκε με τη χρήση του kit NucleoSpin Tissue της εταιρείας Macherey Nagel, σύμφωνα με το πρωτόκολλο της εταιρείας. Διαφοροποιήθηκε μόνο το τελευταίο βήμα του πρωτοκόλλου, σύμφωνα με το οποίο πραγματοποιήθηκε έκλυση του DNA από τη στήλη με 50 μl διαλύματος έκλυσης.

3 Ηλεκτροφόρηση σε πήκτωμα αγαρόζης

Αρχή της μεθόδου

Η ηλεκτροφόρηση σε πήκτωμα αγαρόζης είναι μια μέθοδος που χρησιμοποιείται για την ανάλυση μορίων DNA ή και RNA βάσει του μεγέθους τους. Το αρνητικά φορτισμένο DNA μετακινείται προς τον θετικά φορτισμένο πόλο υπό την επίδραση ηλεκτρικού πεδίου. Η πυκνότητα του πηκτώματος αγαρόζης καθορίζεται από τη συγκέντρωση της και λόγω αυτού τα μικρότερα μόρια DNA κινούνται πιο γρήγορα και διανύουν μεγαλύτερη απόσταση σε σχέση με τα μεγαλύτερου μεγέθους μόρια που καθυστερούν λόγω της μεγαλύτερης αντίστασης που εμποδίζει την κίνησή τους στο πήκτωμα. Μετά το πέρας της ηλεκτροφόρησης γίνεται "οπτικοποίηση" του DNA μέσω προσθήκης βρωμιούχου αιθιδίου (EtBr), το οποίο έχει τη δυνατότητα να ενσωματώνεται ενδιάμεσα των βάσεων του DNA και να φθορίζει όταν εκτεθεί σε υπεριώδη ακτινοβολία (UV). Έτσι καθίσταται δυνατή η οπτικοποίηση της θέσης, της ποσότητας και της ακεραιότητάς του DNA.

Υλικά

- Διάλυμα TAE: παρασκευάζεται σε συγκέντρωση 50X (242 gr Tris base, 57,1 ml οξικό οξύ, 100 ml EDTA 0,5 M (pH=8) σε ddH₂O σε τελικό όγκο 500 ml) και χρησιμοποιείται σε τελική συγκέντρωση 1X (40 mM Tris, 20 mM οξικό οξύ, 1 mM EDTA, pH:8).
- Διάλυμα βρωμιούχου αιθιδίου (EtBr) (10 mg/ml)
- Διάλυμα φόρτωσης (loading buffer): παρασκευάζεται σε συγκέντρωση 6X (0,25% μπλε της βρωμοφαινόλης, 40% (w/v) γλυκερόλη σε ddH₂O) και χρησιμοποιείται σε τελική συγκέντρωση 1X (π.χ. 2 μl διαλύματος φόρτωσης σε τελικό όγκο 12 μl).
- Δείκτης μεγεθών DNA (1KB Plus DNA Ladder, εταιρεία New England Biolabs)
- Αγαρόζη

Πειραματική διαδικασία

Για την παρασκευή ενός πηκτώματος αγαρόζης συγκέντρωσης 1% ζυγίζονται 0,6 gr αγαρόζης τα οποία μεταφέρονται σε 60 ml του διαλύματος TAE (1X) σε μια ογκομετρική φιάλη. Το διάλυμα τοποθετείται στο φούρνο μικροκυμάτων μέχρι να διαλυθεί πλήρως η αγαρόζη. Στη συνέχεια το διάλυμα αφήνεται να κρυώσει κάτω από τρεχούμενο νερό βρύσης και ακολούθως προστίθενται 2,16 μl διαλύματος EtBr. Μετά από ανάμιξη το διάλυμα μεταφέρεται στο καλούπι ηλεκτροφόρησης, στο οποίο νωρίτερα έχουν τοποθετηθεί τα ειδικά χτενάκια για να σχηματιστούν τα πηγαδάκια του πηκτώματος. Το πήκτωμα αφήνεται να πήξει για περίπου 30 λεπτά και μεταφέρεται στη συσκευή ηλεκτροφόρησης. Ακολουθεί η φόρτωση των δειγμάτων στα πηγαδάκια του πηκτώματος, μετά από την ανάμιξή τους με το διάλυμα φόρτωσης. Σε κάθε ηλεκτροφόρηση, γίνεται φόρτωση και ενός δείγματος-μάρτυρα που αποτελεί δείκτη συγκεκριμένων μεγεθών και ποσοτήτων DNA. Στη συνέχεια εφαρμόζεται σταθερή τάση ρεύματος 100V για περίπου 40 λεπτά και μετά το πήκτωμα μεταφέρεται και φωτογραφίζεται σε συσκευή υπεριώδους ακτινοβολίας.

4 Ποσοτικοποίηση του γονιδιωματικού DNA

Η φωτομέτρηση είναι μία απλή και γρήγορη μέθοδος που χρησιμοποιείται ευρέως σε ερευνητικά και διαγνωστικά εργαστήρια για την εκτίμηση της ποσότητας και της καθαρότητας του απομονωμένου DNA, RNA και πρωτεϊνών (Desjardins et al., 2010). Οι αζωτούχες βάσεις των νουκλεϊκών οξέων απορροφούν έντονα υπεριώδεις φως στο μήκος κύματος των 260 nm (Wilfinger et al., 1997). Η μέτρηση της απορρόφησης (Absorbance, A) σε αυτό το μήκος κύματος επιτρέπει τον υπολογισμό της συγκέντρωσης DNA, καθώς είναι γνωστό από τη βιβλιογραφία ότι A₂₆₀ ίσο με 1 αντιστοιχεί περίπου σε 50 μg/mL διπλής έλικας DNA σε υδατικό διάλυμα (Sambrook et al., 2001). Παράλληλα, για την αξιολόγηση της καθαρότητας πραγματοποιείται μέτρηση και σε άλλα μήκη κύματος, όπως στα 280 nm για την ανίχνευση πρωτεϊνών και στα 230 nm για την ανίχνευση οργανικών διαλυτών ή αλάτων (Wilfinger et al., 1997). Ο λόγος A₂₆₀/A₂₈₀ χρησιμοποιείται ευρέως ως δείκτης καθαρότητας του δείγματος. Τιμές κοντά στο 1,8 θεωρούνται ενδεικτικές καθαρού DNA, χαμηλότερες τιμές από 1,8 υποδηλώνουν πιθανή επιμόλυνση με πρωτεΐνες, ενώ τιμές μεγαλύτερες από 1,8 και κοντά στο 2 δηλώνουν πιθανή παρουσία RNA ή άλλων ουσιών (Desjardins et al., 2010). Στη συγκεκριμένη εργασία χρησιμοποιήθηκε το φασματοφωτόμετρο Quawell.

Μετά την εκτίμηση της συγκέντρωσης του DNA, όλα τα δείγματα αραιώθηκαν σε τελική συγκέντρωση 50 ng/μl. Στη συνέχεια στάλθηκαν συνολικά 200 ng (4 μl) από το κάθε δείγμα στο εργαστήριο Human Genomics Facility (HuGe-F) του Ιατρικού Κέντρου Πανεπιστημίου Εράσμου (University Medical Centre, Ρότερνταμ, Ολλανδία) ώστε να πραγματοποιηθεί η γονοτύπησή τους.

5. Γονοτύπηση και φιλτράρισμα των αποτελεσμάτων

Πραγματοποιήθηκε γονοτύπηση των DNA των 55 ασθενών που συμμετείχαν στην έρευνα στο Erasmus University Medical Center στο Rotterdam της Ολλανδίας. Για την γονοτύπηση χρησιμοποιήθηκε η Illumina Infinium Global Screening Array MD v3.0, που περιέχει περίπου 730.000 SNPs. Τα αποτελέσματα της γονοτύπησης λαμβάνονται σε μορφή αρχείων .ped και .map. Τα δεδομένα που λήφθηκαν φιλτραρίστηκαν με έξι αυστηρά κριτήρια, τα οποία είναι τα ακόλουθα: ασθενείς και SNPs με call rate 99%, SNPs με συχνότητα σπάνιου αλληλόμορφου (MAF, Minor Allele Frequency) $\geq 5\%$, αποκλείστηκαν ασθενείς που εμφάνιζαν ακραία ετεροζυγωτία, έγινε pruning (έχοντας ως όριο για την ανισοροπία σύνδεσης την τιμή $r^2 > 0.8$) και ανάλυση συγγένειας (όριο $PI_HAT < 0,0625$). Για την στατιστική ανάλυση των δεδομένων έγινε χρήση του λογισμικού PLINK 1.9.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ - ΣΥΖΗΤΗΣΗ

1. Στοιχεία ασθενών που συμμετείχαν στη μελέτη

Από το φιλτράρισμα των δεδομένων γονοτύπησης προέκυψαν 53 από τους 55 αρχικούς ασθενείς και 253.128 SNPs από τα 725.497 SNPs προς ανάλυση. Από τους 53 ασθενείς, οι 32 που συμμετείχαν στην έρευνα ήταν άνδρες και οι 21 γυναίκες. Η μέση ηλικία έναρξης της νόσου φαίνεται να είναι τα 36.7 έτη ενώ η μέση ηλικία έναρξης θεραπείας με τους βιολογικούς παράγοντες αναστολής της IL-23 τα 56 έτη. Οι 46 από τους 53 ασθενείς (86.8%) είχαν λάβει στο παρελθόν κάποια διαφορετική βιολογική θεραπεία, ενώ οι υπόλοιποι έλαβαν για πρώτη φορά, και συγκεκριμένα οι 32 από τους 53 ασθενείς έλαβαν γκουσελκουμάμπη ενώ οι υπόλοιποι 21 έλαβαν γκουσελκουμάμπη. Οι ασθενείς που συμμετείχαν στην μελέτη είχαν μέση τιμή PASI έναρξης 10.19, μέση τιμή σωματικού βάρους τα 89.1 κιλά και μέση τιμή του Δείκτη Μάζας Σώματος (Body Mass Index, BMI) 29.9. Το 75.5% των ασθενών εμφανίζει συννοσηρότητες, ενώ οι 15 από τους 53 ασθενείς (28.3%) έχουν εμφανίσει ψωριασική αρθρίτιδα και οι 35 από τους 53 (66%) έχουν και ψωριασική ονυχία.

Πίνακας 1. Χαρακτηριστικά ασθενών

Χαρακτηριστικά	Ασθενείς
Φύλο (Άνδρες/Γυναίκες)	32/21
Ηλικία έναρξης νόσου (Mean $\pm$ SD- Standard Deviation)	36.7 ($\pm$ 16.4)
Ηλικία έναρξης anti IL-23 (mean $\pm$ SD)	56 ($\pm$ 13.2)
Προηγούμενη βιολογική θεραπεία	86.8%
PASI έναρξης (mean $\pm$ SD)	10.19 ($\pm$ 9.05)
Βάρος (kg) (mean $\pm$ SD)	89.10 ($\pm$ 20.7)
BMI (mean $\pm$ SD)	29.9 ($\pm$ 6.2)
Συννοσηρότητες (%)	75.5%
Ψωριασική αρθρίτιδα (%)	28.3%
Ψωριασική ονυχία (%)	66%

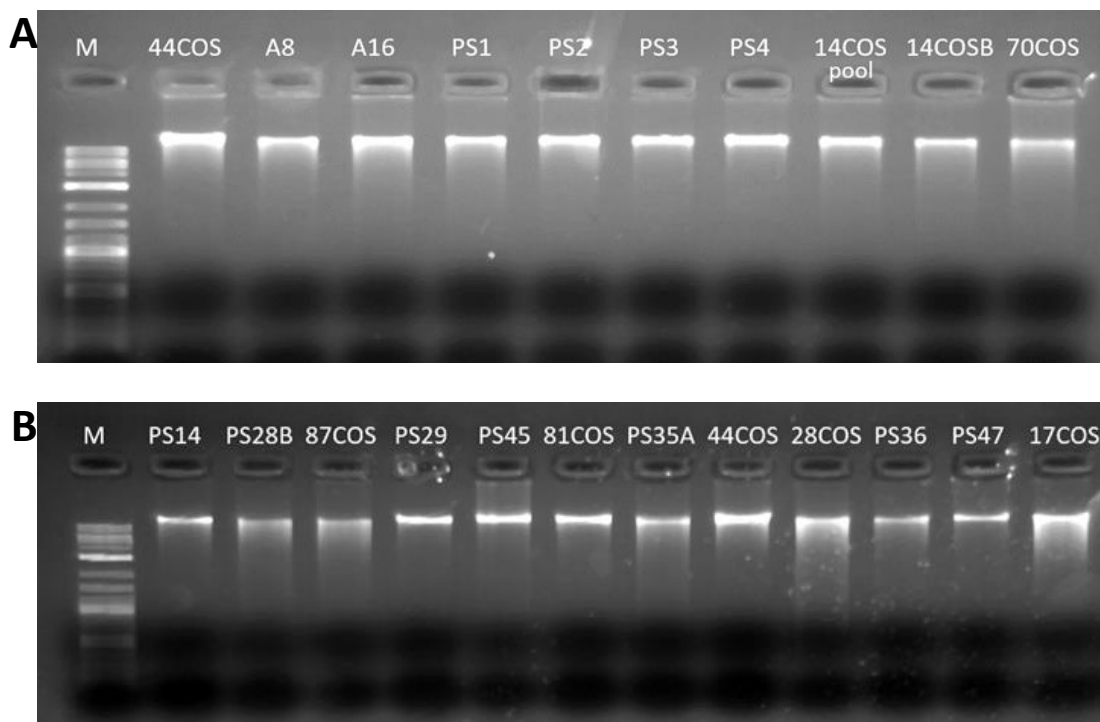
2. Κατηγοριοποίηση ασθενών με βάση την απόκρισή τους στη θεραπεία

Οι ασθενείς κατηγοριοποιήθηκαν με βάση την απόκρισή τους στη θεραπεία. Συγκεκριμένα εντάχθηκαν σε δύο κατηγορίες, αποκρινέντες και μη αποκρινέντες στη θεραπεία, ανάλογα με το Δ PASI τους στους 6 μήνες που λάμβαναν γκουσελκουμάμπη ή ρισανκίζουμάμπη. Η κατηγοριοποίηση αυτή έγινε με δύο διαφορετικούς τρόπους. Στον τρόπο A, αποκρινέντες ορίζονται οι ασθενείς που έχουν σημειώσει Δ PASI>75 και ως μη αποκρινέντες οι ασθενείς με Δ PASI<50. Στον τρόπο B, αποκρινέντες είναι οι ασθενείς με Δ PASI>90 και μη αποκρινέντες ασθενείς με Δ PASI<75. Δεν συμπεριλήφθηκαν οι μερικώς αποκρινέντες στην ανάλυση για το λόγο ότι είναι χαμηλός ο αριθμός των δειγμάτων, γεγονός που μας ώθησε να εστιάσουμε στην εξαγωγή όσο το δυνατόν πιο αξιόπιστων αποτελεσμάτων. Στην κατηγοριοποίηση με τον τρόπο A οι 47 από τους 53 ασθενείς (88,6%) αποκρίθηκαν αποτελεσματικά στη θεραπεία ενώ οι 6 χαρακτηρίστηκαν ως μη αποκρινέντες (11.3%). Στην κατηγοριοποίηση με τον τρόπο B, οι 46 ασθενείς (86.8%) αποκρίθηκαν αποτελεσματικά στη θεραπεία ενώ οι 6 (11.3%) είχαν Δ PASI<50 και κρίθηκαν ως μη αποκρινέντες. Ένας από τους 53 ασθενείς στη B κατηγοριοποίηση είχε Δ PASI μεταξύ 90 και 75, οπότε δεν συμμετείχε στην ανάλυση συσχέτισης που πραγματοποιήθηκε με τον B τρόπο.

Τα όρια που χρησιμοποιήθηκαν στις τιμές ΔPASI στην παρούσα εργασία είναι όρια που χρησιμοποιούνται ευρέως για την αξιολόγηση της κλινικής εικόνας ασθενών με ψωρίαση. Όταν η τιμή ΔPASI είναι μεγαλύτερη από 90 ο ασθενής έχει αποκριθεί πολύ αποτελεσματικά στη θεραπεία και συνεπάγεται με ελάχιστες δερματικές βλάβες και καλή ποιότητα ζωής. Το όριο ΔPASI>75 αναφέρεται ως χρυσό σημείο αναφοράς για την αποτελεσματικότητα της θεραπείας, ενώ το ΔPASI<50 είναι δείκτης μη απόκρισης στην θεραπεία και ανάγκη για δοκιμή εναλλακτικού φαρμάκου. Το χρονικό διάστημα των έξι μηνών για την αξιολόγηση των ασθενών ως αποκρινθέντες ή μη στη θεραπεία επιλέχθηκε λόγω του γεγονότος ότι τα βιολογικά φάρμακα θέλουν αρκετό χρονικό διάστημα για να επιτευχθεί η μέγιστη δράση τους. Παρόλο που ως κύριο σημείο αξιολόγησης ορίζονται οι 3 με 4 μήνες (12-16 εβδομάδες), στους οποίους φαίνονται και τα πρώτα σημάδια βελτίωσης, οι 6 μήνες προσδίδουν μια πιο ολοκληρωμένη εικόνα σχετικά με την ανταπόκριση του ασθενούς στη θεραπεία, τη βελτίωση της ποιότητας ζωής του αλλά και την σταθερότητα στην βελτίωση των συμπτωμάτων.

3. Απομόνωση και γονοτύπηση γονιδιωματικού DNA

Στην εικόνα 5 απεικονίζονται ενδεικτικά τα αποτελέσματα ηλεκτροφόρησης των απομονωμένων DNA των ασθενών σε πήκτωμα αγαρόζης 1% w/v. Οι ζώνες αποδεικνύουν την παρουσία άθικτου γονιδιωματικού DNA κατάλληλου για γονοτύπηση.



Εικόνα 5. Ηλεκτροφόρηση των γονιδιωματικών DNA σε πήκτωμα αγαρόζης 1% w/v.

Τα δεδομένα γονοτύπησης φιλτραρίστηκαν με 6 κριτήρια με σκοπό τον αποκλεισμό δειγμάτων εκτός προδιαγραφών, διασφαλίζοντας ότι η ανάλυση βασίστηκε σε δεδομένα υψηλής αξιοπιστίας. Πιο συγκεκριμένα, το πρώτο κριτήριο ήταν ασθενείς με call rate 99%, έτσι ώστε να διασφαλιστεί ότι τα δείγματα έχουν γονοτυπηθεί επιτυχώς για το 99% των SNP που εξετάζονται, και από αυτό δεν υπήρξε καμία απώλεια. Το δεύτερο κριτήριο ήταν SNPs με call rate 99%, προκειμένου να βρεθούν οι πολυμορφισμοί που απαντώνται στο 99% των ασθενών της έρευνας. Σε αυτό το στάδιο, από τα 725.497 SNPs βρέθηκε ότι τα 707.968 γονοτυπήθηκαν

επιτυχώς. Το τρίτο κριτήριο αφορά τα SNPs με MAF $\geq 5\%$, όπου από το βήμα αυτό αποκλείστηκαν 362.859 SNPs και έμειναν 345.109. Τα δεδομένα στο τέταρτο στάδιο ελέγχθηκαν για ακραία ετεροζυγωτία με τυπική απόκλιση ± 5 από τη μέση τιμή, από το οποίο δεν προέκυψε καμία απώλεια. Το πέμπτο κριτήριο που εφαρμόστηκε ήταν το pruning με συντελεστή συσχέτισης $r^2 < 0,8$ προκειμένου να αποκλειστούν SNPs που βρίσκονται σε ανισορροπία σύνδεσης. Σε αυτό το βήμα αποκλείστηκαν επιπλέον 91.981 SNPs και απέμειναν τελικά 253.128. Έκτο και τελευταίο κριτήριο φιλτραρίσματος ήταν η ανάλυση συγγένειας προκειμένου να αποκλειστούν άτομα με συγγένεια μέχρι 4^{ου} βαθμού, βάζοντας όριο PI_HAT $< 0,0625$, που οδήγησε στον αποκλεισμό δύο ατόμων και τελικά παρέμειναν 53 δείγματα για την ανάλυση συσχέτισης.

4. Ταυτοποίηση SNPs που συσχετίζονται με την απόκριση ασθενών σε αναστολείς της IL-23

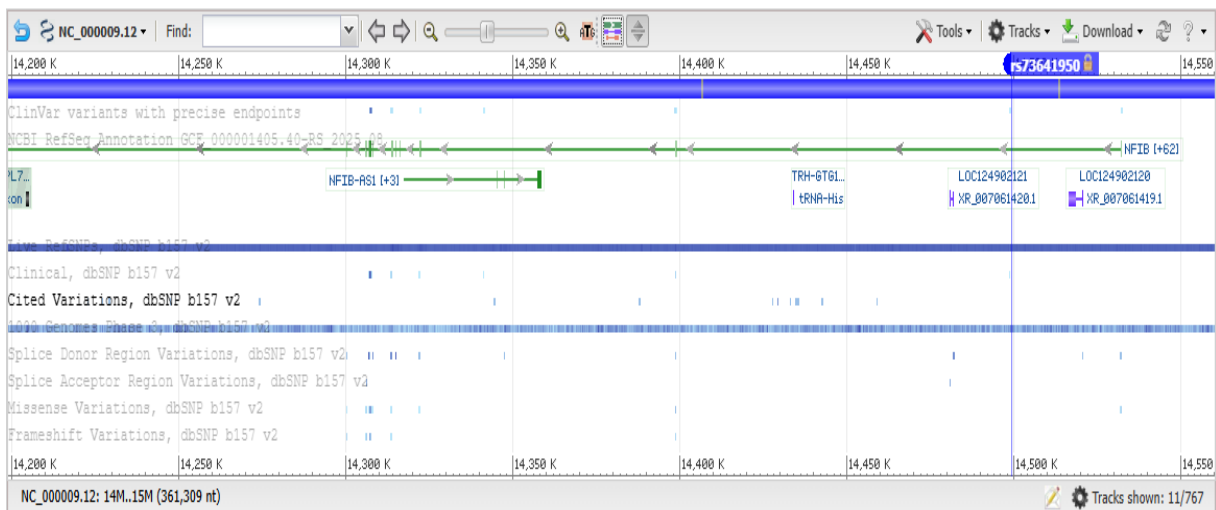
Η ανάλυση συσχέτισης όλων των 253.128 SNPs με την απόκριση στη θεραπεία ανέδειξε ως στατιστικά σημαντικό μόνο τον πολυμορφισμό *rs73641950* και για τις δύο ομάδες κατηγοριοποίησης των ασθενών (A, B) που προαναφέρθηκαν (Πίνακας 1). Από την στατιστική ανάλυση που πραγματοποιήθηκε με επίπεδο σημαντικότητας 5% και με μηδενική υπόθεση ότι ο πολυμορφισμός δεν σχετίζεται με την απόκριση στην θεραπεία καθώς και έπειτα από διόρθωση κατά Bonferroni για τον έλεγχο των ψευδώς στατιστικά σημαντικών αποτελεσμάτων (σφάλμα τύπου I), προέκυψε για τον πολυμορφισμό αυτό στην A κατηγοριοποίηση η τιμή p-value 0.0009 και για την B κατηγοριοποίηση η τιμή p-value 0.0013. Και οι δύο τιμές είναι μικρότερες από το επίπεδο σημαντικότητας που έχει οριστεί, γεγονός που απορρίπτει την μηδενική υπόθεση. Λόγω του ότι η συχνότητα εμφάνισης του σπάνιου αλληλόμορφου και στους δύο τρόπους ανάλυσης είναι 0.5 στους μη αποκριθέντες και 0.021 και 0.022 στον A και B τρόπο ανάλυσης αντίστοιχα στους αποκριθέντες, καθώς και η τιμή του λόγου πιθανοτήτων είναι αρκετά μικρότερη από 1 και στους δύο τρόπους, φαίνεται πως το *rs73641950* (και συγκεκριμένα το σπάνιο αλληλόμορφο C) αποτελεί έναν προγνωστικό δείκτη για τη μη απόκριση των ασθενών στη θεραπεία με γκουσελκουμάμπη ή ρισανκίζουμάμπη αντίστοιχα (Πίνακας 2).

Πίνακας 2. SNP που συσχετίστηκαν με την απόκριση στη θεραπεία με αναστολείς της IL-23

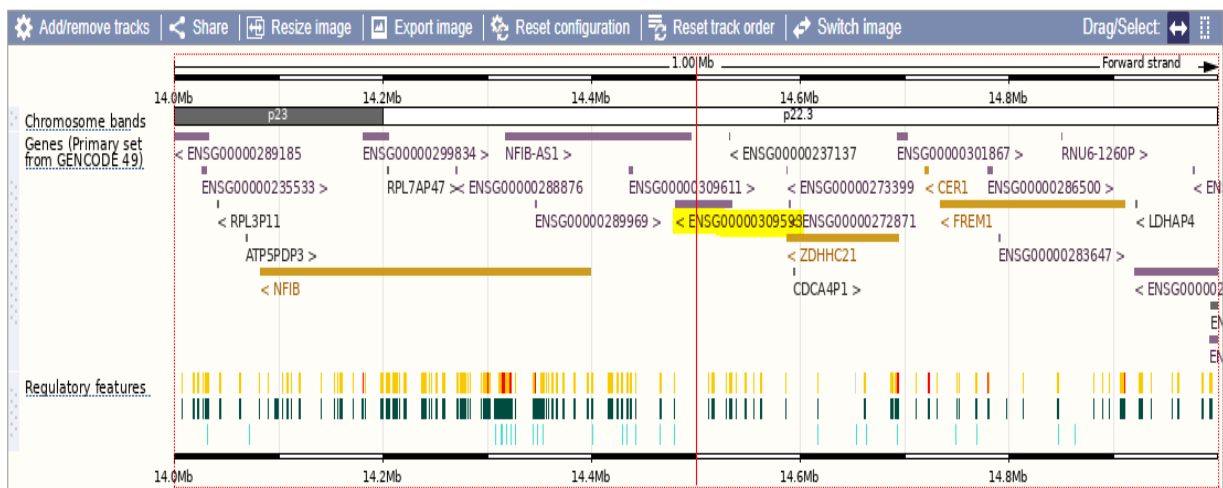
	<i>rs73641950</i>				
	F_R	F_NR	p raw	p adj	OR
A: R (n=47) > PASI 75 NR (n=6) < PASI 50	0.021	0.500	3,55E-09	0.0009	0.0217
B: R (n=46) > PASI 90 NR (n=6) < PASI 75	0.022	0.500	5,13E-09	0.0013	0.0222

R: Αποκριθέντες, NR: μη-αποκριθέντες, F_R: συχνότητα του σπάνιου αλληλομόρφου σε αποκριθέντες, F_NR: συχνότητα του σπάνιου αλληλομόρφου σε μη-αποκριθέντες; p adj.: p adjusted; OR: odds ratio.

Ο πολυμορφισμός *rs73641950* εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 9 και συγκεκριμένα στη θέση 14.499.258 με συχνό αλληλόμορφο τη θυμίνη (T) και σπάνιο την κυτοσίνη (C). Η αναζήτηση της θέσης του στο γονιδίωμα σύμφωνα με τις βάσεις δεδομένων dbSNP της NCBI (National Center for Biotechnology Information) (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>) και Ensembl (<https://www.ensembl.org/index.html>) έδωσε διαφορετικά αποτελέσματα (Εικόνες 6 και 7).



Εικόνα 6. Χαρτογράφηση του rs73641950 στο ανθρώπινο γονιδίωμα, σύμφωνα με τη βάση δεδομένων dbSNP



Εικόνα 7. Χαρτογράφηση του rs73641950 στο ανθρώπινο γονιδίωμα, σύμφωνα με τη βάση δεδομένων Ensembl

Σύμφωνα με τη βάση δεδομένων dbSNP (Εικόνα 6), το SNP αυτό βρίσκεται σε περιοχή ιντρονίου εντός του γονιδίου *NFIB* που κωδικοποιεί για έναν μεταγραφικό παράγοντα που ανήκει στην οικογένεια Nuclear Factor I (NFI), ενώ στη βάση δεδομένων της Ensembl (Εικόνα 7) φαίνεται πως ο πολυμορφισμός βρίσκεται επίσης σε ιντρονική περιοχή εντός του lncRNA ENSG00000309593 (LOC124902121), ανοδικά του γονιδίου *NFIB* και καθοδικά του *NFIB* Antisense RNA 1 (*NFIB*-AS1) γονιδίου.

Ο μεταγραφικός παράγοντας που παράγεται από το γονίδιο *NFIB* ρυθμίζει την ανάπτυξη και τη διαφοροποίηση κυττάρων του δέρματος (Becker-Santos et al., 2017) αλλά και άλλων γονιδίων που ενδέχεται να συνδέονται με φλεγμονώδεις οδούς. Σε μία μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε κύτταρα κότας, φάνηκε πως η υπερέκφραση του γονιδίου *NFIB* οδήγησε σε υπερέκφραση του γονιδίου *RIP2*, το οποίο εμπλέκεται στο μονοπάτι ενεργοποίησης του παράγοντα NF-κB, ο οποίος είναι γνωστός για την σχέση του με τη φλεγμονώδη διαδικασία σε διάφορα νοσήματα όπως και στην ψωρίαση (Sun et al., 2022).

Ανεξάρτητα από την ακριβή θέση του *rs73641950*, ο πολυμορφισμός βρίσκεται κοντά στο γονίδιο *NFIB* και το γονίδιο *NFIB-AS1*, το οποίο κωδικοποιεί για ένα lncRNA που πιθανόν να έχει ρυθμιστικό ρόλο στην έκφραση του *NFIB*.

Σύμφωνα με τη βάση δεδομένων της Haploregv4.2, προκύπτει ότι ο *rs73641950* αλλάζει το μοτίβο (αλληλουχία) στην περιοχή πρόσδεσης μεταγραφικών παραγόντων και ειδικότερα των ATF3, SMAD3 και SMAD. Ο παράγοντας ATF3 λειτουργεί ως αρνητικός ρυθμιστής στο μονοπάτι σηματοδότησης του TLR4, στο οποίο πρωταγωνιστεί ο παράγοντας NF-κΒ, έχοντας έτσι αντιφλεγμονώδη δράση (Kwon et al., 2015). Οι μεταγραφικοί παράγοντες της οικογένειας SMAD λειτουργούν ως αγγελιαφόροι σήματος του αυξητικού παράγοντα μετασχηματισμού β (Transforming Growth Factor β, TGF-β) και ρυθμίζουν την έκφραση γονιδίων που καθορίζουν την ανάπτυξη, την επιβίωση και τη διαφοροποίηση των κυττάρων. Συγκεκριμένα ο SMAD3 παράγοντας έχει αποδειχθεί ότι αλληλεπιδρά με οδούς σηματοδότησης όπως αυτή του NF-κΒ (Wu et al., 2022). Η ύπαρξη πολυμορφισμών στην περιοχή αυτή μπορεί να οδηγήσει σε αλλαγή των θέσεων σύνδεσης αυτών των μεταγραφικών παραγόντων, επηρεάζοντας έτσι τον ρυθμιστικό τους ρόλο ως προς την έκφραση γονιδίων.

Αξίζει να σημειωθεί πως το γονίδιο *NFIB* βρίσκεται εντός μίας περιοχής παραλλαγής αριθμού αντιγράφων (Copy Number Variation – CNV), και συγκεκριμένα εντός του nsv3892946, του οποίου η απώλεια αντιγράφων έχει συσχετιστεί με αντίσταση σε αντικαρκινικές θεραπείες, σύμφωνα με τη βάση δεδομένων της Ensembl. Έχει ενδιαφέρον επίσης το γεγονός ότι στην περιοχή κοντά στο γονίδιο *NFIB* και συνεπώς στον πολυμορφισμό *rs73641950* υπάρχουν ρυθμιστικά μόρια αλλά και γονίδια τα οποία εμπλέκονται στο μονοπάτι της φλεγμονής. Τα δεδομένα αυτά υποδεικνύουν ότι το σπάνιο αλληλόμορφο του *rs73641950*, εκτός από πιθανή επίδραση στην απόκριση στη θεραπεία, θα μπορούσε να συσχετίζεται και με φλεγμονώδεις διαδικασίες, είτε άμεσα είτε έμμεσα. Ιδανικά, για να επιβεβαιωθεί η αιτιώδης σχέση του πολυμορφισμού με τη φλεγμονή και την απόκριση στη θεραπεία, θα έπρεπε να είχε φανεί ότι υπάρχει συσχέτιση με την έκφραση των προαναφερθέντων φλεγμονωδών γονιδίων, δηλαδή να αποτελεί eQTL (Expression Quantitative Trait Locus) για αυτά. Δεδομένου ότι κάτι τέτοιο δεν έχει ακόμη αποδειχθεί, η συσχέτιση αυτή παραμένει προς το παρόν μια εύλογη υπόθεση βασισμένη στα υπάρχοντα δεδομένα.

Πλην της παρούσας ανάλυσης, οι A. Loras και συνεργάτες σε μία δημοσίευσή τους το 2023 για την φαρμακογενετική ανάλυση 18 ασθενών με ψωρίαση που έλαβαν αναστολείς της IL-23, είχαν αναδείξει 3 πολυμορφισμούς από τους 21 που μελέτησαν συνολικά, οι οποίοι σχετίζονται στατιστικά σημαντικά με την απόκριση στη θεραπεία με αναστολείς της IL-23 σε χρονικό διάστημα 12 μηνών και με κριτήριο την τιμή PASI<1. Οι πολυμορφισμοί αυτοί βρίσκονται στα γονίδια *TLR2* (*rs11938228*), *TLR5* (*rs5744174*) και *ANKRD55* (*rs96844*), με τιμές p 0.00418, 0.00143 και 0.00338 αντίστοιχα, με επίπεδο σημαντικότητας 5%, χωρίς κάποια περαιτέρω διόρθωση για σφάλματα τύπου I. Η απόλυτη τιμή PASI δείχνει την βαρύτητα της νόσου, αλλά όχι την μεταβολή των δερματικών βλαβών σε βάθος χρόνου λόγω της επίδρασης ενός βιολογικού παράγοντα, και για το λόγο αυτό χρησιμοποιείται η τιμή ΔPASI ως ένα πιο αξιόπιστο εργαλείο για την αξιολόγηση της απόκρισης ενός ασθενούς, σε αντίθεση με τη δημοσίευση των Loras και συνεργατών. Επιπροσθέτως, το χρονικό όριο που συνηθίζεται για την αξιολόγηση της απόκρισης των ασθενών σε κάποιο βιολογικό παράγοντα είναι οι 12-16 εβδομάδες, με πιο αντιπροσωπευτικά αποτελέσματα στους 6 μήνες από την έναρξη της θεραπείας. Στους 12 μήνες είναι πιθανό να μειωθεί το δείγμα των ασθενών λόγω της δευτερογενούς απώλειας που είναι πιθανό να προκύψει, το οποίο όμως είναι ανεξάρτητο γεγονός από την αρχική θετική απόκριση ενός ασθενούς σε κάποιο βιολογικό παράγοντα.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η ψωρίαση είναι ένα αυτοάνοσο φλεγμονώδες νόσημα με σημαντικό αντίκτυπο στην ποιότητα ζωής των ασθενών. Σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ψωρίαση οι οποίοι λαμβάνουν βιολογικούς παράγοντες, η επιλογή του κατάλληλου φαρμάκου για τη γρήγορη και υψηλή απόκριση των ασθενών είναι υψηλής σημασίας, λόγω του κόστους των βιολογικών παραγόντων. Η μελέτη αυτή αποτελεί μια ανάλυση συσχέτισης σε επίπεδο γονιδιώματος της απόκρισης ασθενών με ψωρίαση στη θεραπεία με γκουσελκουμάμπη ή ρισανκίζουμάμπη. Ταυτοποιήθηκε ο πολυμορφισμός *rs73641950* του οποίου το σπάνιο αλληλόμορφο συσχετίζεται με την μη απόκριση των ασθενών μετά από 6 μήνες θεραπείας. Το SNP *rs73641950* βρίσκεται σε περιοχή ιντρονίου, εντός ή πλησίον του γονιδίου *NFIB* στο χρωμόσωμα 9. Το γονίδιο αυτό έχει συσχετιστεί έμμεσα με την υπερέκφραση φλεγμονωδών κυτταροκινών και με την υπερέκφραση του παράγοντα NF-κΒ, ο οποίος έχει σημαντικό ρόλο στη φλεγμονώδη διαδικασία και κατά συνέπεια στην εξέλιξη της ψωρίασης. Το γεγονός ότι κοντά στην περιοχή του πολυμορφισμού βρίσκεται το lncRNA *NFIB-AS1*, το οποίο είναι πιθανό να λειτουργεί ρυθμιστικά ως προς το γονίδιο *NFIB*, υποδηλώνει ότι ο συγκεκριμένος πολυμορφισμός ενδέχεται να παίζει ρόλο τόσο στη διαδικασία της φλεγμονής όσο και στην απόκριση στη θεραπεία. Συμπερασματικά, αυτή είναι η πρώτη φαρμακογενετική μελέτη συσχέτισης πολυμορφισμών με την απόκριση στη θεραπεία με αναστολείς της IL-23 σε επίπεδο ολόκληρου του γονιδιώματος. Είναι αναγκαία η πραγματοποίηση παρόμοιων ερευνών που θα περιλαμβάνουν μεγαλύτερο αριθμό ασθενών, ώστε να επιβεβαιώσουν τα έως τώρα δεδομένα και πιθανώς να αναδείξουν νέους φαρμακογενετικούς προγνωστικούς δείκτες, με σκοπό την ανάπτυξη της εξατομικευμένης θεραπείας της ψωρίασης.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Abdulrahman, F. A., Benford, K. A., Lin, G. T., Maroun, A. J., Sammons, C., Shirzad, D. N., Tsai, H., Van Brunt, V. L., Jones, Z., Marquez, J. E., Ratkus, E. C., Shehadeh, A. K., Abasto Valle, H., Fejzo, D., Gilbert, A. E., McWee, C. A., Underwood, L. F., Indico, E., Rork, B. B., & Nanjundan, M. (2025). zDHHC-Mediated S-Palmitoylation in Skin Health and Its Targeting as a Treatment Perspective. *International journal of molecular sciences*, 26(4), 1673. <https://doi.org/10.3390/ijms26041673>
- Becker-Santos, D. D., Lonergan, K. M., Gronostajski, R. M., & Lam, W. L. (2017). Nuclear Factor I/B: A Master Regulator of Cell Differentiation with Paradoxical Roles in Cancer. *EBioMedicine*, 22, 2–9. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2017.05.027>
- Belladonna, M. L., & Grohmann, U. (2013). Bioengineering heterodimeric cytokines: turning promiscuous proteins into therapeutic agents. *Biotechnology & genetic engineering reviews*, 29, 149–174. <https://doi.org/10.1080/02648725.2013.801228>
- Benson, J. M., Peritt, D., Scallon, B. J., Heavner, G. A., Shealy, D. J., Giles-Komar, J. M., & Mascelli, M. A. (2011). Discovery and mechanism of ustekinumab: a human monoclonal antibody targeting interleukin-12 and interleukin-23 for treatment of immune-mediated disorders. *mAbs*, 3(6), 535–545. <https://doi.org/10.4161/mabs.3.6.17815>
- Boehncke, W. H., & Schön, M. P. (2015). Psoriasis. *Lancet (London, England)*, 386(9997), 983–994. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61909-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61909-7)
- Bradley J. R. (2008). TNF-mediated inflammatory disease. *The Journal of pathology*, 214(2), 149–160. <https://doi.org/10.1002/path.2287>
- Bugaut, H., & Aractingi, S. (2021). Major Role of the IL17/23 Axis in Psoriasis Supports the Development of New Targeted Therapies. *Frontiers in immunology*, 12, 621956. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.621956>
- Camela, E., Potestio, L., Ruggiero, A., Ocampo-Garza, S. S., Fabbrocini, G., & Megna, M. (2022). Towards Personalized Medicine in Psoriasis: Current Progress. *Psoriasis (Auckland, N.Z.)*, 12, 231–250. <https://doi.org/10.2147/PTT.S328460>
- Capon, F., Munro, M., Barker, J., & Trembath, R. (2002). Searching for the major histocompatibility complex psoriasis susceptibility gene. *The Journal of investigative dermatology*, 118(5), 745–751. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1747.2002.01749.x>
- Carrascosa, J. M., & Del-Alcazar, E. (2020). Apremilast for psoriasis treatment. *Giornale italiano di dermatologia e venereologia : organo ufficiale, Societa italiana di dermatologia e sifilografia*, 155(4), 421–433. <https://doi.org/10.23736/S0392-0488.20.06684-5>
- Dand, N., Mahil, S. K., Capon, F., Smith, C. H., Simpson, M. A., & Barker, J. N. (2020). Psoriasis and Genetics. *Acta dermato-venereologica*, 100(3), adv00030. <https://doi.org/10.2340/00015555-3384>
- Desjardins, P. R., & Conklin, D. S. (2011). Microvolume quantitation of nucleic acids. *Current protocols in molecular biology*, Appendix 3, 3J. <https://doi.org/10.1002/0471142727.mba03js93>
- Elder, J. T., Bruce, A. T., Gudjonsson, J. E., Johnston, A., Stuart, P. E., Tejasvi, T., Voorhees, J. J., Abecasis, G. R., & Nair, R. P. (2010). Molecular dissection of psoriasis: integrating genetics and biology. *The Journal of investigative dermatology*, 130(5), 1213–1226. <https://doi.org/10.1038/jid.2009.319>
- Filipowicz-Sosnowska, A., & Kwiatkowska, B. (2006). Skuteczność i bezpieczeństwo inhibitorów TNF--wyniki randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych vs długotrwałe

badania obserwacyjne [Efficacy and safety of TNF inhibitors--results of randomized, controlled clinical trials vs long term observational studies]. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej*, 116(4), 980–987.

Glatt, S., Baeten, D., Baker, T., Griffiths, M., Ionescu, L., Lawson, A. D. G., Maroof, A., Oliver, R., Popa, S., Strimenopoulou, F., Vajjah, P., Watling, M. I. L., Yermenko, N., Miossec, P., & Shaw, S. (2018). Dual IL-17A and IL-17F neutralisation by bimekizumab in psoriatic arthritis: evidence from preclinical experiments and a randomised placebo-controlled clinical trial that IL-17F contributes to human chronic tissue inflammation. *Annals of the rheumatic diseases*, 77(4), 523–532. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-212127>

Goel, N., & Stephens, S. (2010). Certolizumab pegol. *mAbs*, 2(2), 137–147. <https://doi.org/10.4161/mabs.2.2.11271>

Griffiths, C. E., & Barker, J. N. (2007). Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet (London, England)*, 370(9583), 263–271. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61128-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61128-3)

Grijbovski, A. M., Olsen, A. O., Magnus, P., & Harris, J. R. (2007). Psoriasis in Norwegian twins: contribution of genetic and environmental effects. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV*, 21(10), 1337–1343. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2007.02268.x>

Harden, J. L., Krueger, J. G., & Bowcock, A. M. (2015). The immunogenetics of Psoriasis: A comprehensive review. *Journal of autoimmunity*, 64, 66–73. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2015.07.008>

Ho, V. C., Griffiths, C. E., Berth-Jones, J., Papp, K. A., Vanaclocha, F., Dauden, E., Beard, A., Puvanarajan, L., & Paul, C. (2001). Intermittent short courses of cyclosporine microemulsion for the long-term management of psoriasis: a 2-year cohort study. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 44(4), 643–651. <https://doi.org/10.1067/mjd.2001.112400>

Howling, G. I., Dettmar, P. W., Goddard, P. A., Hampson, F. C., Dornish, M., & Wood, E. J. (2001). The effect of chitin and chitosan on the proliferation of human skin fibroblasts and keratinocytes in vitro. *Biomaterials*, 22(22), 2959–2966. [https://doi.org/10.1016/s0142-9612\(01\)00042-4](https://doi.org/10.1016/s0142-9612(01)00042-4)

Ko, H. C., Jwa, S. W., Song, M., Kim, M. B., & Kwon, K. S. (2010). Clinical course of guttate psoriasis: long-term follow-up study. *The Journal of dermatology*, 37(10), 894–899. <https://doi.org/10.1111/j.1346-8138.2010.00871.x>

Kolarz, B., Targońska-Stepniak, B., Darmochwał-Kolarz, D., & Majdan, M. (2007). Autoimmunizacja w trakcie terapii biologicznej z zastosowaniem antagonistów TNF [Autoimmune aspects of treatment with TNF-alpha inhibitors]. *Postepy higieny i medycyny doswiadczalnej (Online)*, 61, 478–484.

Kopp, T., Riedl, E., Bangert, C., Bowman, E. P., Greisenegger, E., Horowitz, A., Kittler, H., Blumenschein, W. M., McClanahan, T. K., Marbury, T., Zachariae, C., Xu, D., Hou, X. S., Mehta, A., Zandvliet, A. S., Montgomery, D., van Aarle, F., & Khalilieh, S. (2015). Clinical improvement in psoriasis with specific targeting of interleukin-23. *Nature*, 521(7551), 222–226. <https://doi.org/10.1038/nature14175>

Kurd, S. K., Troxel, A. B., Crits-Christoph, P., & Gelfand, J. M. (2010). The risk of depression, anxiety, and suicidality in patients with psoriasis: a population-based cohort study. *Archives of dermatology*, 146(8), 891–895. <https://doi.org/10.1001/archdermatol.2010.186>

Kwon, JW., Kwon, HK., Shin, HJ. *et al.* Activating transcription factor 3 represses inflammatory responses by binding to the p65 subunit of NF-κB. *Scientific Reports* 5, 14470 (2015). <https://doi.org/10.1038/srep14470>

Langley, R. G., Krueger, G. G., & Griffiths, C. E. (2005). Psoriasis: epidemiology, clinical features, and quality of life. *Annals of the rheumatic diseases*, 64 Suppl 2(Suppl 2), ii18–ii25. <https://doi.org/10.1136/ard.2004.033217>

Liu, S., He, M., Jiang, J., Duan, X., Chai, B., Zhang, J., Tao, Q., & Chen, H. (2024). Triggers for the onset and recurrence of psoriasis: a review and update. *Cell communication and signaling: CCS*, 22(1), 108. <https://doi.org/10.1186/s12964-023-01381-0>

Llamas-Velasco, M., de la Cueva, P., Notario, J., Martínez-Pilar, L., Martorell, A., & Moreno-Ramírez, D. (2017). Moderate Psoriasis: A Proposed Definition. Psoriasis moderada. Propuesta de definición. *Actas dermo-sifiliograficas*, 108(10), 911–917. <https://doi.org/10.1016/j.ad.2017.07.002>

Loras, A., Gil-Barrachina, M., Hernando, B., Perez-Pastor, G., Martinez-Domenech, A., Mahiques, L., Pitarch, G., Valcuende-Cavero, F., Ballester-Sanchez, R., Marques-Torrejon, M. A., & Martinez-Cadenas, C. (2024). Association between several immune response-related genes and the effectiveness of biological treatments in patients with moderate-to-severe psoriasis. *Experimental dermatology*, 33(1), e15003. <https://doi.org/10.1111/exd.15003>

Malaviya, R., Laskin, J. D., & Laskin, D. L. (2017). Anti-TNF α therapy in inflammatory lung diseases. *Pharmacology & therapeutics*, 180, 90–98. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2017.06.008>

Maza, A., Montaudié, H., Sbidian, E., Gallini, A., Aractingi, S., Aubin, F., Bachelez, H., Cribier, B., Joly, P., Jullien, D., Le Maître, M., Misery, L., Richard, M. A., Ortonne, J. P., & Paul, C. (2011). Oral cyclosporin in psoriasis: a systematic review on treatment modalities, risk of kidney toxicity and evidence for use in non-plaque psoriasis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV*, 25 Suppl 2, 19–27. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2011.03992.x>

Mease P. J. (2011). Measures of psoriatic arthritis: Tender and Swollen Joint Assessment, Psoriasis Area and Severity Index (PASI), Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI), Modified Nail Psoriasis Severity Index (mNAPSI), Mander/Newcastle Enthesitis Index (MEI), Leeds Enthesitis Index (LEI), Spondyloarthritis Research Consortium of Canada (SPARCC), Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesis Score (MASES), Leeds Dactylitis Index (LDI), Patient Global for Psoriatic Arthritis, Dermatology Life Quality Index (DLQI), Psoriatic Arthritis Quality of Life (PsAQOL), Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-F), Psoriatic Arthritis Response Criteria (PsARC), Psoriatic Arthritis Joint Activity Index (PsAJAI), Disease Activity in Psoriatic Arthritis (DAPSA), and Composite Psoriatic Disease Activity Index (CPDAI). *Arthritis care & research*, 63 Suppl 11, S64–S85. <https://doi.org/10.1002/acr.20577>

Mehlis, S. L., & Gordon, K. B. (2003). The immunology of psoriasis and biologic immunotherapy. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 49(2 Suppl), S44–S50. [https://doi.org/10.1016/s0190-9622\(03\)01134-4](https://doi.org/10.1016/s0190-9622(03)01134-4)

Menter, A., Gelfand, J. M., Connor, C., Armstrong, A. W., Cordoro, K. M., Davis, D. M. R., Elewski, B. E., Gordon, K. B., Gottlieb, A. B., Kaplan, D. H., Kavanaugh, A., Kiselica, M., Kivelevitch, D., Korman, N. J., Kroshinsky, D., Lebwohl, M., Leonardi, C. L., Lichten, J., Lim, H. W., Mehta, N. N., ... Elmets, C. A. (2020). Joint American Academy of Dermatology-National Psoriasis Foundation guidelines of care for the management of psoriasis with systemic nonbiologic therapies. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 82(6), 1445–1486. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.02.044>

Morizane, S., & Gallo, R. L. (2012). Antimicrobial peptides in the pathogenesis of psoriasis. *The Journal of dermatology*, 39(3), 225–230. <https://doi.org/10.1111/j.1346-8138.2011.01483.x>

- Morizane, S., Yamasaki, K., Mühleisen, B., Kotol, P. F., Murakami, M., Aoyama, Y., Iwatsuki, K., Hata, T., & Gallo, R. L. (2012). Cathelicidin antimicrobial peptide LL-37 in psoriasis enables keratinocyte reactivity against TLR9 ligands. *The Journal of investigative dermatology*, 132(1), 135–143. <https://doi.org/10.1038/jid.2011.259>
- Muñoz-Aceituno, E., Martos-Cabrera, L., Ovejero-Benito, M. C., Reolid, A., Abad-Santos, F., & Daudén, E. (2020). Pharmacogenetics Update on Biologic Therapy in Psoriasis. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 56(12), 719. <https://doi.org/10.3390/medicina56120719>
- Nair, R. P., Stuart, P. E., Nistor, I., Hiremagalore, R., Chia, N. V. C., Jenisch, S., Weichenthal, M., Abecasis, G. R., Lim, H. W., Christophers, E., Voorhees, J. J., & Elder, J. T. (2006). Sequence and haplotype analysis supports HLA-C as the psoriasis susceptibility 1 gene. *American journal of human genetics*, 78(5), 827–851. <https://doi.org/10.1086/503821>
- Nam, B., & Kim, T. H. (2024). The role of ixekizumab in the treatment of nonradiographic axial spondyloarthritis. *Immunotherapy*, 16(9), 569–580. <https://doi.org/10.2217/imt-2023-0015>
- Navarini, A. A., Burden, A. D., Capon, F., Mrowietz, U., Puig, L., Köks, S., Kingo, K., Smith, C., Barker, J. N., & ERASPEEN Network (2017). European consensus statement on phenotypes of pustular psoriasis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV*, 31(11), 1792–1799. <https://doi.org/10.1111/jdv.14386>
- Nies, J. F., & Panzer, U. (2020). IL-17C/IL-17RE: Emergence of a Unique Axis in T_H17 Biology. *Frontiers in immunology*, 11, 341. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00341>
- Ovejero-Benito, M. C., Muñoz-Aceituno, E., Reolid, A., Saiz-Rodríguez, M., Abad-Santos, F., & Daudén, E. (2018). Pharmacogenetics and Pharmacogenomics in Moderate-to-Severe Psoriasis. *American journal of clinical dermatology*, 19(2), 209–222. <https://doi.org/10.1007/s40257-017-0322-9>
- Raaby, L., Zachariae, C., Østensen, M., Heickendorff, L., Thielsen, P., Grønbæk, H., Skov, L., Kyvsgaard, N., Madsen, J. T., Heidenheim, M., Funding, A. T., Strauss, G., Lindberg, R., & Iversen, L. (2017). Methotrexate Use and Monitoring in Patients with Psoriasis: A Consensus Report Based on a Danish Expert Meeting. *Acta dermato-venereologica*, 97(4), 426–432. <https://doi.org/10.2340/00015555-2599>
- Raharja, A., Mahil, S. K., & Barker, J. N. (2021). Psoriasis: a brief overview. *Clinical medicine (London, England)*, 21(3), 170–173. <https://doi.org/10.7861/clinmed.2021-0257>
- Raker, V. K., Becker, C., & Steinbrink, K. (2016). The cAMP Pathway as Therapeutic Target in Autoimmune and Inflammatory Diseases. *Frontiers in immunology*, 7, 123. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00123>
- Reid, C., & Griffiths, C. E. M. (2020). Psoriasis and Treatment: Past, Present and Future Aspects. *Acta dermato-venereologica*, 100(3), adv00032. <https://doi.org/10.2340/00015555-3386>
- Rendon, A., & Schäkel, K. (2019). Psoriasis Pathogenesis and Treatment. *International journal of molecular sciences*, 20(6), 1475. <https://doi.org/10.3390/ijms20061475>
- Roszkiewicz, M., Dopytalska, K., Szymańska, E., Jakimiuk, A., & Walecka, I. (2020). Environmental risk factors and epigenetic alternations in psoriasis. *Annals of agricultural and environmental medicine: AAEM*, 27(3), 335–342. <https://doi.org/10.26444/aaem/112107>
- Samotij, D., Nedoszytko, B., Bartosińska, J., Batycka-Baran, A., Czajkowski, R., Dobrucki, I. T., Dobrucki, L. W., Górecka-Sokołowska, M., Janaszak-Jasienicka, A., Krasowska, D., Kalinowski, L., Macieja-Stawczyk, M., Nowicki, R. J., Owczarczyk-Saczonek, A., Płoska, A., Purzycka-Bohdan, D., Radulska, A., Reszka, E., Siekierzycka, A., Słomiński, A., ... Reich, A. (2020). Pathogenesis of psoriasis in the "omic" era. Part I. Epidemiology, clinical

manifestation, immunological and neuroendocrine disturbances. *Postepy dermatologii i alergologii*, 37(2), 135–153. <https://doi.org/10.5114/ada.2020.94832>

Ständer, S., & Thaçi, D. (2025). Interleukin-23p19 inhibitors for the treatment of moderate-to-severe psoriasis: an expert opinion of real-world evidence studies in Europe. *The Journal of dermatological treatment*, 36(1), 2438803. <https://doi.org/10.1080/09546634.2024.2438803>

Sun, H., Li, N., Tan, J., Li, H., Zhang, J., Qu, L., & Lamont, S. J. (2022). Transcriptional Regulation of *RIP2* Gene by NFIB Is Associated with Cellular Immune and Inflammatory Response to APEC Infection. *International journal of molecular sciences*, 23(7), 3814. <https://doi.org/10.3390/ijms23073814>

Suomela, S., Elomaa, O., Asumalahti, K., Kariniemi, A. L., Karvonen, S. L., Peltonen, J., Kere, J., & Saarialho-Kere, U. (2003). HCR, a candidate gene for psoriasis, is expressed differently in psoriasis and other hyperproliferative skin disorders and is downregulated by interferon-gamma in keratinocytes. *The Journal of investigative dermatology*, 121(6), 1360–1364. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1747.2003.12642.x>

Szepietowski, J., Adamski, Z., Chodorowska, G., Gliński, W., Kaszuba, A., & Placek, W. et al. (2010). Guidelines of Polish Dermatological Society on the treatment of psoriasis vulgaris and arthropathic psoriasis (psoriatic arthritis) with biological drugs. *Dermatology Review/Przegląd Dermatologiczny*, 97(1), 1-13.

Takeshita, J., Grewal, S., Langan, S. M., Mehta, N. N., Ogdie, A., Van Voorhees, A. S., & Gelfand, J. M. (2017). Psoriasis and comorbid diseases: Epidemiology. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 76(3), 377–390. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2016.07.064>

Tambe, V. S., Nautiyal, A., Wairkar, S. (2021). Topical lipid nanocarriers for management of psoriasis—an overview. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 61, Article 102671. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2021.102671>

Tiilikainen, A., Lassus, A., Karvonen, J., Vartiainen, P., & Julin, M. (1980). Psoriasis and HLA-Cw6. *The British journal of dermatology*, 102(2), 179–184. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1980.tb05690.x>

Trowsdale, J., & Campbell, R. D. (1992). Complexity in the major histocompatibility complex. *European journal of immunogenetics: official journal of the British Society for Histocompatibility and Immunogenetics*, 19(1-2), 45–55. <https://doi.org/10.1111/j.1744-313x.1992.tb00047.x>

Verstockt, B., Salas, A., Sands, B. E., Abraham, C., Leibovitzh, H., Neurath, M. F., Vande Casteele, N., & Alimentiv Translational Research Consortium (ATRC) (2023). IL-12 and IL-23 pathway inhibition in inflammatory bowel disease. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*, 20(7), 433–446. <https://doi.org/10.1038/s41575-023-00768-1>

Wang, C. Y., Wang, C. W., Chen, C. B., Chen, W. T., Chang, Y. C., Hui, R. C., & Chung, W. H. (2023). Pharmacogenomics on the Treatment Response in Patients with Psoriasis: An Updated Review. *International journal of molecular sciences*, 24(8), 7329. <https://doi.org/10.3390/ijms24087329>

Wilfinger, W. W., Mackey, K., & Chomczynski, P. (1997). Effect of pH and ionic strength on the spectrophotometric assessment of nucleic acid purity. *BioTechniques*, 22(3), 474–481. <https://doi.org/10.2144/97223st01>

- Wu, M., Dai, C., & Zeng, F. (2023). Cellular Mechanisms of Psoriasis Pathogenesis: A Systemic Review. *Clinical, cosmetic and investigational dermatology*, 16, 2503–2515. <https://doi.org/10.2147/CCID.S420850>
- Wu, W., Wang, X., Yu, X., & Lan, H. Y. (2022). Smad3 Signatures in Renal Inflammation and Fibrosis. *International journal of biological sciences*, 18(7), 2795–2806. <https://doi.org/10.7150/ijbs.71595>
- Zhang, L., Ma, X., Shi, R., Zhang, L., Zhao, R., Duan, R., Qin, Y., Gao, S., Li, X., Duan, J., & Li, J. (2023). Allicin ameliorates imiquimod-induced psoriasis-like skin inflammation via disturbing the interaction of keratinocytes with IL-17A. *British journal of pharmacology*, 180(5), 628–646. <https://doi.org/10.1111/bph.15983>
- Zhang, X. J., Huang, W., Yang, S., Sun, L. D., Zhang, F. Y., Zhu, Q. X., Zhang, F. R., Zhang, C., Du, W. H., Pu, X. M., Li, H., Xiao, F. L., Wang, Z. X., Cui, Y., Hao, F., Zheng, J., Yang, X. Q., Cheng, H., He, C. D., Liu, X. M., ... Liu, J. J. (2009). Psoriasis genome-wide association study identifies susceptibility variants within LCE gene cluster at 1q21. *Nature genetics*, 41(2), 205–210. <https://doi.org/10.1038/ng.310>
- Zhou, X., Chen, Y., Cui, L., Shi, Y., & Guo, C. (2022). Advances in the pathogenesis of psoriasis: from keratinocyte perspective. *Cell death & disease*, 13(1), 81. <https://doi.org/10.1038/s41419-022-04523-3>

Ευχαριστίες

Η διπλωματική αυτή εργασία πραγματοποιήθηκε στο Εργαστήριο Βιοτεχνολογίας Φυτών και Περιβάλλοντος του Τμήματος Βιοχημείας και Βιοτεχνολογίας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, με το πειραματικό μέρος να εκπονείται υπό την επίβλεψη της Επίκουρης Καθηγήτριας Βιοχημικής Φαρμακολογίας, κας Καλλιόπης Λιαδάκη.

Θα ήθελα να εκφράσω την ειλικρινή μου ευγνωμοσύνη προς τα μέλη της Τριμελούς Επιτροπής, κα. Λιαδάκη Καλλιόπη, κα. Σαραφίδου Θεολογία και κα. Ζαφειρίου Ευτέρπη, για τον χρόνο που διέθεσαν, τις εύστοχες παρατηρήσεις τους και την υποστήριξη που μου προσέφεραν κατά τη διάρκεια της εκπόνησης της παρούσας μεταπτυχιακής εργασίας.

Ιδιαίτερη μνεία αξίζει στην επιβλέπουσα μου, κα. Λιαδάκη Καλλιόπη, της οποίας η καθοδήγηση, η διαρκής διαθεσιμότητα και οι ουσιαστικές συμβουλές υπήρξαν καθοριστικοί παράγοντες για την ολοκλήρωση της έρευνας και τη διαμόρφωση του τελικού αποτελέσματος.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω τα υπόλοιπα μέλη της Επιτροπής για τη γόνιμη ανταλλαγή απόψεων και τη συμβολή τους στη βελτίωση της εργασίας.

Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τους συναδέλφους μου στο εργαστήριο Βιοτεχνολογίας Φυτών και Περιβάλλοντος για το ευχάριστο και υποστηρικτικό κλίμα που δημιούργησαν καθ' όλη τη διάρκεια της ερευνητικής μου πορείας.