



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ



Σχολή Επιστημών Υγείας

Τμήμα Ιατρικής

ΤΟΜΕΑΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ

ΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

Δ/ΝΤΡΙΑ ΑΝ. ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΕΥΤΕΡΠΗ ΖΑΦΕΙΡΙΟΥ

Διδακτορική διατριβή

«Μελέτη πολυμορφισμών ανοσορυθμιστικών κυτοκινών σε ασθενείς με
ψωρίαση και άλλες δερματολογικές παθήσεις»

Υπό

Δαπόντε Αθηνά-Ιωάννα , MD, MSc

Ειδικευόμενη Ιατρός Δερματολογίας και Αφροδισιολογίας

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των

απαιτήσεων για την απόκτηση του

Διδακτορικού Διπλώματος

Λάρισα, 2025

© 2018 ΔΑΠΟΝΤΕ ΑΘΗΝΑ-ΙΩΑΝΝΑ

Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το Τμήμα Ιατρικής της Σχολής Επιστημών Υγείας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας δεν υποδηλώνει αποδοχή των απόψεων του συγγραφέα (σύμφωνα με τις διατάξεις του άρθρου 202, παράγραφος 2 του Ν.5343/1932).

Μέλη της Επταμελούς εξεταστικής επιτροπής

- 1^{ος} Εξεταστής
(Επιβλέπουσα)** **Ευτέρπη Ζαφειρίου**
Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Δερματολογίας & Αφροδισιολογίας,
Διευθύντρια Δερματολογίας & Αφροδισιολογίας, Τμήμα Ιατρικής ,
Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
- 2^{ος} Εξεταστής** **Δημήτριος Μπόγδανος**
Καθηγητής Παθολογίας και Αυτοάνοσων Νοσημάτων, Διευθυντής
Ρευματολογικής Κλινικής, Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
- 3^{ος} Εξεταστής** **Αγγελική-Βικτωρία Ρουσάκη**
Ομότιμη Καθηγήτρια Δερματολογίας & Αφροδισιολογίας, Τμήμα
Ιατρικής , Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
- 4^{ος} Εξεταστής** **Χριστίνα Κατσιάρη**
Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παθολογίας-Ρευματολογίας, Τμήμα
Ιατρικής , Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
- 5^{ος} Εξεταστής** **Σιμοπούλου Θεοδώρα**
Επίκουρη Καθηγήτρια Ρευματολογίας ,Τμήμα Ιατρικής, Σχολή
Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
- 6^{ος} Εξεταστής** **Μανωλάκης Αναστάσιος**
Επίκουρος Καθηγητής Γαστρεντερολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Σχολή
Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
- 7^{ος} Εξεταστής** **Γραμματικοπούλου Μαρία**
Επίκουρη Καθηγήτρια, Κλινική Διαιτολογία και Διατροφή στις
ρευματικές και μυοσκελετικές παθήσεις, Τμήμα Ιατρικής, Σχολή
Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Ευχαριστίες

Η παρούσα διατριβή δεν θα μπορούσε να ολοκληρωθεί χωρίς την καθοριστική συμβολή και υποστήριξη σημαντικών ανθρώπων, στους οποίους επιθυμώ να εκφράσω την ειλικρινή μου ευγνωμοσύνη.

Πρώτιστα, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά την Αν. Καθηγήτρια κ. Ε. Ζαφειρίου, τον Καθηγητή κ Δ. Μπόγδανο και την Ομότιμη Καθηγήτρια την κ. Α. Ρουσάκη, για την καθοδήγηση, τις πολύτιμες επιστημονικές συμβουλές και την αδιάλειπτη υποστήριξή τους καθ' όλη τη διάρκεια της εκπόνησης της διατριβής.

Ιδιαίτερη ευγνωμοσύνη οφείλω στον Καθηγητή κ. Δ. Μπόγδανο, για την υποστήριξη του και την πολύτιμη βοήθειά του, καθώς και στο προσωπικό του εργαστηρίου της Κλινικής Ρευματολογίας και Κλινικής Ανοσολογίας για τη συνεργασία. Επιπλέον, θα ήθελα να ευχαριστήσω την Επίκουρη Καθηγήτρια κ. Λιαδάκη και την Επίκουρη Καθηγήτρια κ. Σαραφίδου από το Τμήμα Βιοχημείας-Βιοτεχνολογίας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας για την εξαιρετική συνεργασία και τη σημαντική συμβολή τους.

Τέλος ένα μεγάλο ευχαριστώ στο σύζυγο μου ,Θοδωρή Καλπακίδη, για την αμέριστη συμπαράσταση και την υπομονή του, καθώς και στην οικογένεια μου.

Σύντομο βιογραφικό σημείωμα

Εκπαίδευση

**Δεκ 2019 -Ιούλιος
2025**

Υποψήφια Διδάκτωρ

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Τίτλος: Μελέτη πολυμορφισμών ανοσορυθμιστικών
κυττοκινών σε ασθενείς με ψωρίαση και άλλες
δερματολογικές παθήσεις.

Σεπτ 2022-2024

Μεταπτυχιακό πρόγραμμα με τίτλο: Δερματοσκόπηση

Μεταπτυχιακή διπλωματική εργασία με βαθμό 10

Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

Σεπ 2013 - Ιουν 2019

Comenius University in Bratislava: General Medicine

Βαθμός πτυχίου: 8.5/10

Diploma Thesis

Physiological and Epidemiological Aspects of Caesarean

Section: Comparison of two countries (Greece and Slovakia),

Grade A

Εργασιακή εμπειρία

Ιαν 2021 -

Ειδικευόμενη ιατρός Δερματολογίας και Αφροδισιολογίας

Γενικό Νοσοκομείο Παπαγεωργίου, Θεσσαλονίκη

B' Δερματολογική & Αφροδισιολογική Κλινική

Μέλος του Κέντρου Εμπειρογνωμοσύνης Πομφολυγωδών Νοσημάτων

Εσωτερική επιθεωρήτρια ποιότητας της υγείας σύμφωνα με το πρότυπο

ISO EN:15224

Ιαν 2020 – Ιαν 2021

Ειδικευόμενη Εσωτερικής Παθολογίας

Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας, Ελλάδα

Κλινική εμπειρία στους τομείς της Παθολογίας, Διαβητολογίας
και του Τμήματος COVID-19.

Δημοσιεύσεις

Δημοσιεύσεις σχετικές με την παρούσα διδακτορική διατριβή:

1. Dr. A. Daponte, Dr. D. Ioakimidou, Dr. S. Tsiogkas, Dr. E. Zafiriou, Dr. T. Sarafidou, Dr. K. Liadaki, Dr. D.P. Bogdanos .
Genetic Insights into Psoriasis Treatment: A Proof of Principal Study Exploring IL-17A Polymorphisms and Response to Secukinumab, Acceptance at *Journal of Mosaic of Autoimmunity* (soon to be published)
2. Liadaki, K., Zafiriou, E., Giannoulis, T., Alexouda, S., Chaidaki, K., Gidarokosta, P., Roussaki-Schulze, A. V., Tsiogkas, S. G., Daponte, A., Mamuris, Z., Bogdanos, D. P., Moschonas, N. K., & Sarafidou, T. (2024).
PDE4 Gene Family Variants Are Associated with Response to Apremilast Treatment in Psoriasis. *Genes*, 15(3), 369.
<https://doi.org/10.3390/genes15030369>
3. Tsiogkas, S. G., Mavropoulos, A., Skyvalidas, D. N., Patrikiou, E., Ntavari, N., Daponte, A. I., Grammatikopoulou, M. G., Dardiotis, E., Roussaki-Schulze, A. V., Sakkas, L. I., Zafiriou, E., & Bogdanos, D. P. (2022).
Delphinidin diminishes in vitro interferon- γ and interleukin-17 producing cells in patients with psoriatic disease. *Immunologic research*, 70(2), 161–173.
<https://doi.org/10.1007/s12026-021-09251-y>
4. Zafiriou, E., Daponte, A. I., Siokas, V., Tsigalou, C., Dardiotis, E., & Bogdanos, D. P. (2021). Depression and Obesity in Patients with Psoriasis and Psoriatic Arthritis:
Is IL-17-Mediated Immune Dysregulation the Connecting Link? *Frontiers in immunology*, 12, 699848. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.699848>

Submitted at Genes & Genomics: Liadaki K, Ioakeimidou D., Tsiogkas S., Giannoulis Th., Daponte A., Patrikiou E., Kouvarou O., Gerogianni K., Zafeiriou E., Bogdanos D., Sarafidou Th.

Variant rs3819024 in the promoter region of IL-17A is associated with changes in the Th17 levels of patients with psoriasis following treatment with IL-17A inhibitors.

Λοιπές δημοσιεύσεις:

1. Daponte, A. I., Lallas, A., Lazaridou, E., Pavlidis, L., Papas, A., Kyriakou, A., Apalla, Z. (2025). Efficacy and safety of vismodegib in basosquamous carcinoma: insights from a retrospective study including 18 patients. *Clinical and experimental dermatology*, 50(7), 1455–1457. <https://doi.org/10.1093/ced/llaf132>
2. Athina-Ioanna, D., Anastasia, T., Athanasia, T., Parthena, M., Aikaterini, K., Anastasia, G., Elizabeth, L., & Aikaterini, P. (2025). Epidermolysis Bullosa Acquisita due to Epitope Spreading in a Patient with Recurrent Bullous Pemphigoid. *International journal of dermatology*, 10.1111/ijd.17907. Advance online publication. <https://doi.org/10.1111/ijd.17907>
3. Torres T, Yeung J, Prajapati VH, et al. Real-World Effectiveness and Safety of Dupilumab, Tralokinumab, and Upadacitinib in Patients with Atopic Dermatitis: A 52-Week International, Multicenter Retrospective Cohort Study. *Dermatol Ther (Heidelb)*. Published online June 3, 2025. doi:10.1007/s13555-025-01453-8
4. Daponte AI, Kalloniati E, Meltzanidou P, et al. Bullous Pemphigoid and Epidemiological Patterns in Northern Greece: Insights from an 8-Year Observational Study. *Dermatol Pract Concept*. 2025;15(2):4852. Published 2025 Apr 1. doi:10.5826/dpc.1502a4852
5. Torres T, Yeung J, Prajapati V, et al. Drug survival of dupilumab, tralokinumab and upadacitinib in patients with atopic dermatitis: An international, real-world comparative study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. Published online February 6, 2025. doi:10.1111/jdv.20581
6. Chiricozzi A, Coscarella G, Puig L, et al.
Age affects drug survival rates of interleukin (IL)-17 and IL-23 inhibitors in patients with plaque psoriasis: Results from a retrospective, multicentric, multi-country, cohort study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. Published online June 11, 2024. doi:10.1111/jdv.20143
7. Torres, Tiago, Andrea Chiricozzi, Luis Puig, Ana Maria Lé, Angelo Valerio Marzano, Paolo Dapavo, Esteban Dauden, et al.
“Treatment of Psoriasis Patients with Latent Tuberculosis Using IL-17 and IL-23 Inhibitors: A Retrospective, Multinational, Multicentre Study.” *American Journal of Clinical Dermatology*, 2024. <https://doi.org/10.1007/S40257-024-00845-4>.
8. Panou, E.; Tsimpidakis, A.; Papadavid, E.; Patsatsi, A.; Siakantaris, M.; Kruger-Krasagakis, S.; Marinos, L.; Georgiou, E.; Lampadaki, K.; Velissari, A.; et al.
Efficacy and Safety of Methotrexate in the Treatment of Mycosis Fungoides: Results from a Multicentre Study. *Eur. J. Cancer* **2023**, *190*, 113080,

doi:10.1016/j.ejca.2023.113080.

9. Antonouli S, Di Nisio V, Daponte N, Daponte AI, Daponte A. Cervical Cancer Genetic Profile through Circulating Tumor DNA: What Can We Learn from Blood? *Biomolecules*. 2024;14(7):825. Published 2024 Jul 10. doi:10.3390/biom14070825
10. Daponte, Nikoletta, George Valasoulis, Georgios Michail, Ioulia Magaliou, Athina-Ioanna Daponte, Antonios Garas, Ioanna Grivea, Dimitrios P. Bogdanos, and Alexandros Daponte. 2023. "HPV-Based Self-Sampling in Cervical Cancer Screening: An Updated Review of the Current Evidence in the Literature" *Cancers* 15, no. 6: 1669. <https://doi.org/10.3390/cancers15061669>
11. Daponte A, Michail G, Daponte A-I, Daponte N, Valasoulis G. Urine HPV in the Context of Genital and Cervical Cancer Screening—An Update of Current Literature. *Cancers* (Basel) 2021;13:1640. <https://doi.org/10.3390/cancers13071640>
12. Apalla, Z., Fotiadou, C., Emvalomati, A., Patsatsi, A., Trakatelli, M., Trigoni, A., Kyrgidis, A., Trakatelli, C., Papazisis, G., Lallas, A., Droggoula, O., Giannakaki, M.-M., Oflidou, V., Siskou, S., Boziou, M., Karydi, K., Daponte, A., Kemanetzi, C., Tsatsou, F., Kyrmanidou, E. and Lazaridou, E. (2022), The impact of COVID-19 pandemic on psoriasis patients in northern Greece. *Dermatologic Therapy*, 35: e15244. <https://doi.org/10.1111/dth.15244>
13. Valasoulis G, Pouliakis A, Michail G, Daponte A-I, Galazios G, Panayiotides IG, et al. The Influence of Sexual Behaviour and Demographic Characteristics in the Expression of HPV- Related Biomarkers in a Colposcopy Population of Reproductive Age Greek Women. *Biology* (Basel) 2021;10:713. <https://doi.org/10.3390/biology10080713>.
14. Torres, T., Puig, L., Vender, R. et al. Drug Survival of Interleukin (IL)-17 and IL-23 Inhibitors for the Treatment of Psoriasis: A Retrospective Multi-country, Multicentric Cohort Study. *Am J Clin Dermatol* (2022). <https://doi.org/10.1007/s40257-022-00722-y>
15. Zafiriou E, Daponte AI, Tsiogkas S BD. IL-17-mediated depression in psoriatic disease: why the brain is not the only one that matters - Excellence in Rheumatic & Autoimmune Diseases [Internet]. ERAD, 2022, Volume 1, Issue (1), pages 7-10. [cited 2022 Mar 29]. Available from: <https://eradjournal.com/2022/03/09/il-17-mediated-depression-in-psoriatic-disease-why-the-brain-is-not-the-only-one-that-matters/>

Συνεχιζόμενη εκπαίδευση

- Συμμετοχή σε πολυάριθμα Πανελλήνια συνέδρια Δερματολογίας & Αφροδισιολογίας με 5 προφορικές ανακοινώσεις και 17 αναρτημένες ανακοινώσεις σε Πανελλήνια και Πανευρωπαϊκά συνέδρια Δερματολογίας& Αφροδισιολογίας.
- Ερευνήτρια (Sub-investigator) σε 7 διεθνείς κλινικές μελέτες που διεξάγονται στο Γενικό Νοσοκομείο Παπαγεωργίου.

Διακρίσεις σε ευρωπαϊκό και πανελλήνιο επίπεδο με **3 βραβεύσεις:**

- **3η θέση καλύτερης αναρτημένης ανακοίνωσης στο Πανευρωπαϊκό** συνέδριο European Hidradenitis Suppurativa Foundation (Λιθουανία, Φεβρουάριος 2025) με το θέμα “Real-life data from a tertiary hospital: a retrospective study on the effects of pregnancy, postpartum, and menstrual cycle on hidradenitis suppurativa”.
- **2η θέση στο EADV Resident’s Case Presentation Contest** με το θέμα “A suspicious nail tumor and a long-standing forehead lesion: a clinical plot-twist”
- **2η θέση καλύτερης αναρτημένης ανακοίνωσης στο Πανελλήνιο Συνέδριο** Δερματολογίας-Αφροδισιολογίας που πραγματοποιήθηκε στην Αθήνα, Νοε 2022 με το θέμα: “Πομφολυγώδες πεμφιγοειδές: Μια δετής αναδρομική μελέτη της επιδημιολογικής τάσης στη Βόρεια Ελλάδα»

Πιστοποιήσεις

1. EN 15224: Provision of health services- Quality management systems – Requirements based on EN ISO 9001:2015
Εσωτερική Επιθεωρήτρια Ποιοτικού Ελέγχου στο Γενικό Νοσοκομείο Παπαγεωργίου
2. IDEA (International Dermatology Education Alliance)- Committee member as a resident physician
3. EADV (European Academy of Dermatology and Venerology) – Junior Resident
4. Μέλος Ιατρικού Συλλόγου Θεσσαλονίκης
5. ΕΔΑΕ (Ελληνική Δερματολογική και Αφροδισιολογική Εταιρεία)

Γλώσσες: Ελληνικά (μητρική γλώσσα), Αγγλικά (C2), Γερμανικά (C1), Σλοβακικά (Βασικά)

«Μελέτη πολυμορφισμών ανοσορυθμιστικών κυτοκινών σε ασθενείς με
ψωρίαση και άλλες δερματολογικές παθήσεις»

Δαπόντε Αθηνά-Ιωάννα

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Τμήμα Ιατρικής, 2025

Τριμελής συμβουλευτική επιτροπή:

Ευτέρπη Ζαφειρίου, **Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Δερματολογίας Πανεπιστημίου**

Θεσσαλίας, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισα (Επιβλέπουσα)

Δημήτριος Μπόγδανος, **Καθηγητής Παθολογίας και Αυτοάνοσων Νοσημάτων**
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας

Αγγελική – Βικτωρία Ρουσσάκη Σούλτσε, **Καθηγήτρια Δερματολογίας Πανεπιστημίου**
Θεσσαλίας, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας

Πίνακας συνταμογραφιών

NGS: Next Generation Sequencing, Αλληλούχιση νέας γενιάς

PCR: Polymerase Chain Reaction, Αλυσιδωτή Αντίδραση Πολυμεράσης

SNP: Single Nucleotide Polymorphism, Πολυμορφισμός Μονονουκλεοτιδίου

IL-17: Interleukin-17, Ιντερλευκίνη-17

PDE4: Phosphodiesterase 4, Φωσφοδιεστεράση 4

HPV: Human Papilloma Virus, Ιός Ανθρώπινων Θηλωμάτων

HIV: Human Immunodeficiency Virus, Ιός Ανθρώπινης Ανοσοανεπάρκειας

ΔΜΣ (BMI): Body Mass Index, Δείκτης Μάζας Σώματος

TNF- α : Tumor Necrosis Factor- α , Παράγοντας Νέκρωσης Όγκου- α

FFAs: Free Fatty Acids, Ελεύθερα Λιπαρά Οξέα

TLR-4: Toll-Like Receptor 4, Υποδοχέας Toll-4

CRP: C-Reactive Protein, C-Αντιδρώσα Πρωτεΐνη

NAPSI: Nail Psoriasis Severity Index, Δείκτης Σοβαρότητας Ψωρίασης Νυχιών

PGA: Physician Global Assessment, Γενική Αξιολόγηση από Ιατρό

BSA: Body Surface Area, Επιφάνεια Σώματος

PASI: Psoriasis Area and Severity Index, Δείκτης Έκτασης και Σοβαρότητας Ψωρίασης

MS: Multiple Sclerosis, Σκλήρυνση Κατά Πλάκας

ASD: Autism Spectrum Disorder, Διαταραχή του Αυτιστικού Φάσματος

Tregs: Regulatory T Cells, Ρυθμιστικά T-Κύτταρα

Th17: T Helper Cells 17, Βοηθητικά T-Κύτταρα 17

SSRIs: Selective Serotonin Reuptake Inhibitors, Εκλεκτικοί Αναστολείς Επαναπρόσληψης Σεροτονίνης

ΨΑ (PsA): Psoriatic Arthritis, Ψωριασική Αρθρίτιδα

IBD: Inflammatory Bowel Disease, Φλεγμονώδης Νόσος του Εντέρου

DCs: Dendritic Cells, Δενδριτικά Κύτταρα

IFN- α : Interferon- α , Ιντερφερόνη- α

FDA: Food and Drug Administration, Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων (ΗΠΑ)

cAMP: Cyclic Adenosine Monophosphate, Κυκλική Μονοφωσφορική Αδενοσίνη

GWAS: Genome-Wide Association Study, Μελέτη Συσχέτισης σε Όλο το Γονιδίωμα

WGS: Whole Genome Sequencing, Ολική Αλληλούχιση Γονιδιώματος

WES: Whole Exome Sequencing, Ολική Αλληλούχιση Εξονίων

PBMCs: Peripheral Blood Mononuclear Cells, Μονοπύρρηνα Κύτταρα Περιφερικού Αίματος

DMSO: Dimethyl Sulfoxide, Διμεθυλοσουλφοξείδιο

PBS: phosphate-buffered saline, διάλυμα φωσφορικών αλάτων

Πίνακας Περιεχομένων

Περίληψη	16
Abstract	18
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: Εισαγωγή στην ψωρίαση	20
1.1 Ορισμός.....	20
1.2 Επιδημιολογία και επιπολασμός ψωρίασης	21
1.3 Παράγοντες που συμβάλλουν στην ανάπτυξη και την εκδήλωση της ψωρίασης	23
1.3.1 Λοιμώξεις και Μικροβίωμα	23
1.3.2 Σωματικό βάρος.....	24
1.4 Κλινική Εικόνα Ψωρίασης	25
1.5 Μορφολογία βλαβών	27
1.5.1 Ψωρίαση κατά πλάκας και ανάστροφη ψωρίαση	27
1.5.2 Κλινική εικόνα φλυκταινώδους ψωρίασης	28
1.5.3 Κλινική εικόνα σταγονοειδούς ψωρίασης	28
1.5.4 Κλινική εικόνα ερυθροδερμικής ψωρίασης.....	29
1.6 Ανατομική θέση -ειδικές εντοπίσεις	29
1.6.1 Ψωρίαση τριχωτού	29
1.6.2 Ψωριασική ονυχία	30
1.6.3 Ψωρίαση παλαμών πελμάτων	31
1.6.4 Ψωρίαση γεννητικών οργάνων και βλεννογόνων	32
1.7 Δείκτες αξιολόγησης Βαρύτητας Ψωρίασης.....	32
PASI (Psoriasis Area and Severity Index).....	32
PGA (Physician Global Assessment) and BSA (body surface area)	33
1.8 Ταξινόμηση με βάση τη βαρύτητα, η αλλιώς δραστηριότητα/ ενεργότητα της νόσου .	34
1.9 HLA συσχέτιση και την ηλικία έναρξης διαχωρίζουν τη νόσο σε 2 τύπους	34
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: Συννοσηρότητες ψωρίασης.....	35
2.1 Σημασία συννοσηροτήτων.....	35
2.2 Η συσχέτιση νευρολογικών νοσημάτων με τη ψωρίαση: Ο ρόλος της IL-17	35
2.3 Ψωριασική αρθρίτιδα	38
2.4 Καρδιαγγειακή νόσος.....	39
2.5 Συσχέτιση βιολογικών θεραπειών με την ανάπτυξη κακοήθειας	39
2.6 Φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου	40
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: Παθοφυσιολογία	41
	13

3.1 Τ λεμφοκύτταρα.....	41
Τ βοηθητικά κύτταρα (T helper cells -Th).....	41
Ρυθμιστικά Τ κύτταρα.....	42
Κυτταροτοξικά Τ κύτταρα (CD8+ Τ κύτταρα).....	42
γδ Τ κύτταρα	42
3.2 Ανοσορυθμιστικές κυτοκίνες	43
3.3 Παθοφυσιολογία	45
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4 - Θεραπευτική αντιμετώπιση	47
4.1 Τοπική θεραπεία.....	47
4.2 Φωτοθεραπεία.....	47
4.3 Συστηματική θεραπεία.....	47
Απρεμιλάστη:.....	49
4.4 Βιολογικοί παράγοντες	51
4.4.1 Αναστολείς IL-17	51
4.3 Κριτήρια επιλογής θεραπείας	53
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: Γενετικοί παράγοντες και εξατομικευμένη ιατρική.....	55
5.1 Μοντέλα πρόβλεψης για την ανταπόκριση στη θεραπεία, μέθοδοι διερεύνησης γενετικού προφίλ.....	55
5.2 Γενετικές μέθοδοι και βιοδείκτες στην ψωρίαση	56
5.3 Γενετικοί πολυμορφισμοί που επηρεάζουν τη θεραπεία με σεκουκινουμάμπη (ή στο γονίδιο IL-17A) και απρεμιλάστη.....	60
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6 : Στόχοι της μελέτης.....	62
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7 - Μέθοδοι και υλικά.....	68
7.1 Απρεμιλάστη	68
Ασθενείς.....	68
Δείγματα, γονότυπος, ποιοτικός έλεγχος και ανάλυση συσχέτισης.....	68
Μέθοδος κυτταρομετρίας ροής.....	70
Μέθοδος απομόνωσης και κρυοσυντήρησης PBMCs	70
Φαινοτυπική ανάλυση Τ κυττάρων με χρήση πολύχρωμης κυτταρομετρίας ροής	71
Ανίχνευση ενδοκυτταρικής έκφρασης IFNγ και IL-17 σε Τ κύτταρα	73
Απομόνωση μαγνητικών κυττάρων CD4+ Τ λεμφοκυττάρων	73
Στατιστική ανάλυση.....	73
7.2 Σεκουκινουμάμπη	76
PCR.....	76

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8: Αποτελέσματα.....	79
8.1 Απρεμιλάστη	79
Δημογραφικά κλινικά και σωματικά χαρακτηριστικά ασθενών που έλαβαν απρεμιλάστη	79
Προσδιορισμός πολυμορφισμών μέσω NGS σε ασθενείς που έλαβαν απρεμιλάστη	80
Κυτταρομετρία ροής για την απρεμιλάστη.....	88
8.2 Σεκουκινουμάμπη	89
Δημογραφικά κλινικά και σωματικά χαρακτηριστικά ασθενών που έλαβαν σεκουκινουμάμπη	89
NGS σεκουκινουμάμπη	90
Κυτταρομετρία ροής σε ασθενείς που έλαβαν σεκουκινουμάμπη	90
Κεφάλαιο 9: Συζήτηση και ανασκόπηση της σχετικής βιβλιογραφίας.....	92
9.1 Απρεμιλάστη	92
Απρεμιλάστη και συσχέτιση SNPs	92
Γονιδιακή και λειτουργική συσχέτιση απρεμιλάστης με κυτταρομετρία ροής	93
9.2 Σεκουκινουμάμπη	96
Σεκουκινουμάμπη και συσχέτιση με SNPs.....	96
Σεκουκινουμάμπη και κυτταρομετρία ροής	97
SNPs (rs8193036 και rs2275913) που σχετίζονται με την ανταπόκριση στο secukinumab, ο σχεδιασμός εκκινήτων και η εφαρμογή εξειδικευμένης PCR	100
9.3 Περιορισμοί της τρέχουσας έρευνας και προκλήσεις για το μέλλον.....	101
9.4 Στόχοι μελλοντικής έρευνας	102
Κεφάλαιο 10: Συμπέρασμα.....	104
Βιβλιογραφία	106

Περίληψη

Εισαγωγή: Η ψωρίαση είναι μια χρόνια αυτοάνοση φλεγμονώδης δερματοπάθεια που παρουσιάζει διαφορετική ανταπόκριση στις εκάστοτε θεραπείες και επηρεάζεται από γενετικούς, ανοσολογικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες. Η προόδος στον τομέα της φαρμακογονιδιωματικής υπόσχεται την εξατομίκευση της θεραπείας μέσω της εύρεσης βιοδεικτών, οι οποίοι θα προβλέπουν τη θεραπευτική αποτελεσματικότητα κάθε φαρμάκου για κάθε ασθενή.

Στόχοι: Κύριο στόχο αποτελεί ο εντοπισμός γενετικών πολυμορφισμών που σχετίζονται με την ανταπόκριση στις θεραπείες με απρεμιλάστη και σεκουκινουμάμπη, καθώς και η αξιολόγηση της προγνωστικής αξίας αυτών των γενετικών δεικτών στα αποτελέσματα της θεραπείας. Συγκεκριμένα, να διερευνηθεί η επίδραση των γενετικών πολυμορφισμών στους ασθενείς με ψωρίαση υπό θεραπεία με απρεμιλάστη ή σεκουκινουμάμπη και ταυτόχρονα να αξιολογηθούν ανοσολογικοί παράμετροι (κυτταρικοί υποπληθυσμοί) στο περιφερικό αίμα (βιοδείκτης λειτουργικής ανταπόκρισης) στη θεραπεία. Επιπρόσθετα, στόχο αποτελεί η ανεύρεση των εν λόγω πολυμορφισμών στους ασθενείς που πρόκειται να λάβουν την εκάστοτε θεραπεία μέσω μιας εύχρηστης και οικονομικής μεθόδου.

Μέθοδοι: Χρησιμοποιήθηκαν πρωτόκολλα αλληλούχισης νέας γενιάς (NGS) για την εντόπιση πολυμορφισμών που σχετίζονται με την ανταπόκριση στη θεραπεία, καθώς και κυτταρομετρίας ροής για την αξιολόγηση των πληθυσμών ανοσοκυττάρων και των λειτουργικών τους αποκρίσεων. Τέλος, δημιουργήθηκε για επιλεγμένους πολυμορφισμούς εξειδικευμένη PCR με συνδυασμό δύο εκκινητών για τον μελλοντικό εντοπισμό τους σε ασθενείς στην κλινική πράξη.

Αποτελέσματα: Βασικοί γενετικοί τόποι και συγκεκριμένοι μονονουκλεοτιδικοί πολυμορφισμοί (SNPs) συνδέονται με ανταποκρίσεις στη θεραπεία με απρεμιλάστη. Συγκεκριμένα, αυτή συσχετίστηκε με 64 SNPs με $p < 0.05$ και 10 SNPs με ισχυρά σημαντική στατιστική συσχέτιση με $p \leq 0,01$ οι οποίοι ήταν οι rs322144, rs12745871, rs12118088, rs2815378, rs62128111, rs8108865, rs4808781, rs16887824, rs295943, rs1203844. Επιπλέον 15 SNPs εντοπίστηκαν εντός των intronic περιοχών PDE4B, PDE4D και CYP3A4. Όσο αφορά τους ασθενείς που ανταποκρίθηκαν στη σεκουκινουμάμπη, εντοπίστηκαν 2 πολυμορφισμοί που σχετίστηκαν με καλή ανταπόκριση οι rs8193036 και rs2275913. Με βάση αυτό τον προσδιορισμό και με βάση τα αποτελέσματα της κυτταρομετρίας ροής επιλέχθηκαν

πέντε ασθενείς με ψωρίαση που έλαβαν θεραπεία με σεκουκινουμάμπη στους οποίους εφαρμόστηκε πρωτόκολλο εξειδικευμένης PCR η οποία συνδυάζει 2 εκκινητές σε μία PCR αντίδραση. Έτσι, ανιχνεύτηκε η παρουσία των εν λόγω πολυμορφισμών στους ασθενείς που συσχετίστηκαν με την καλή ανταπόκριση στη σεκουκινουμάμπη, λειτουργώντας ως απόδειξη αρχής (proof of principle). Με αυτό τον τρόπο, αναδείχθηκε η διαφορετική μείωση του ποσοστού του υποπληθυσμού Th17 μεταξύ των φορέων των πολυμορφισμών.

Συμπεράσματα: Εντοπίστηκαν γενετικοί πολυμορφισμοί που σχετίζονται με τις απαντήσεις στη θεραπεία της ψωρίασης με απρεμιλάστη και σεκουκινουμάμπη και ταυτόχρονα εξετάστηκε και η λειτουργική επάρκεια των κυτταροκινών. Σχεδιάστηκε ένα εύχρηστο πρωτόκολλο PCR για ταυτόχρονη ανίχνευση των rs8193036 και rs2275913, με δυνατότητα εξοικονόμησης χρόνου και πόρων. Αυτή η στρατηγική μπορεί να επεκταθεί σε άλλα γονιδιακά πολυμορφικά μοτίβα, συμβάλλοντας στην εξατομικευμένη ιατρική και ενδεχομένως να ενσωματωθεί στον θεραπευτικό αλγόριθμο της ψωρίασης για ασθενείς που είναι υποψήφιοι για θεραπεία με σεκουκινουμάμπη.

Τα ευρήματα υπογραμμίζουν τη δυνατότητα χρήσης γενετικών δεικτών και ανοσολογικών παραμέτρων στο περιφερικό αίμα, για την πρόβλεψη θεραπευτικών αποτελεσμάτων και την καθοδήγηση εξατομικευμένων στρατηγικών θεραπείας. Η ανάπτυξη μιας εξειδικευμένης PCR αντίδρασης με δύο εκκινητές για την ανίχνευση των rs8193036 και rs2275913 αποτελεί ένα πρακτικό και αποδοτικό εργαλείο για τη γονοτυπική ανάλυση, με άμεσες εφαρμογές στην κλινική πράξη. Οι μέθοδοι αυτοί, μπορούν να συμβάλλουν στη βελτίωση της πρόγνωσης και της εξατομικευμένης θεραπείας της ψωρίασης, ενισχύοντας τη δυνατότητα προσαρμογής της θεραπείας βάσει του γενετικού προφίλ κάθε ασθενούς.

Λέξεις κλειδιά: Ψωρίαση, γενετικοί πολυμορφισμοί, Απρεμιλάστη, αναστολείς IL-17, φαρμακογονιδιωματική, κυτταρομετρία ροής, PCR, εξατομικευμένη ιατρική

Abstract

Introduction : Psoriasis is a chronic autoimmune inflammatory skin disease with varying responses to different treatments, influenced by genetic, immunological, and environmental factors. Advances in the field of pharmacogenomics promise the personalization of treatment by identifying biomarkers that can predict the therapeutic efficacy of each drug for individual patients.

Objectives: The primary goal of this study is to identify genetic polymorphisms associated with treatment response to apremilast and secukinumab and evaluate their predictive value in therapeutic outcomes. Specifically, this study aims to investigate the impact of genetic polymorphisms on psoriasis patients treated with apremilast or secukinumab while simultaneously assessing immunological parameters (cellular subpopulations) in peripheral blood as functional biomarkers of treatment response. Additionally, another objective is to detect these polymorphisms in potential treatment candidates using a simple and cost-effective method.

Methods: Next-generation sequencing (NGS) protocols to identify polymorphisms associated with response to treatment, and flow cytometry were employed to assess immune cell populations and their functional responses. Furthermore, a specialized PCR protocol was developed for selected polymorphisms, incorporating a dual-primer approach to facilitate future identification in clinical practice.

Results: Key loci and specific single nucleotide polymorphisms (SNPs) are associated with responses to apremilast treatment. Specifically, response to apremilast was associated with 64 SNPs with $p < 0.05$ and 10 SNPs with a strongly significant statistical association with $p \leq 0.01$ which were rs322144, rs12745871, rs12118088, rs2815378, rs62128111, rs8108865, rs4808781, rs16887824, rs295943, rs1203844. An additional 15 SNPs were identified within the PDE4B, PDE4D, and CYP3A4 intronic regions. Concerning the patients who responded to secukinumab, two polymorphisms were associated with good response, rs8193036 and rs2275913. Based on this association and after the flow cytometry results, five patients treated with secukinumab were selected to be genotyped with the specific PCR protocol combining 2 primers in a single PCR reaction. This detected the presence of these polymorphisms in patients that have associated with a good response to secukinumab, acting as proof of principle, and

highlighted the different reduction in the proportion of Th17 subpopulation among carriers of polymorphisms.

Conclusions: Genetic polymorphisms associated with psoriasis treatment responses to apremilast and secukinumab were identified, alongside an evaluation of the functional capacity of cytokine responses. A user-friendly dual-primer PCR protocol was developed for the simultaneous detection of rs8193036 and rs2275913, saving both time and resources. This strategy could be expanded to other genetic polymorphisms, contributing to personalized medicine, and potentially integrating into the therapeutic algorithm for psoriasis, particularly for patients being considered for secukinumab treatment.

The findings highlight the potential of using genetic markers and immunological parameters from peripheral blood to predict treatment outcomes and guide personalized therapeutic strategies. The development of a specialized PCR reaction with two primers for rs8193036 and rs2275913 represents a practical and efficient tool for genotype analysis, with direct applications in clinical practice. These methods may improve prognosis and foster individualized treatment approaches for psoriasis, enhancing the ability to tailor therapy based on each patient's genetic profile.

Keywords: Psoriasis, genetic polymorphisms, apremilast, IL-17 inhibitors, pharmacogenomics, flow cytometry, PCR, personalized medicine.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: Εισαγωγή στην ψωρίαση

1.1 Ορισμός

Η ψωρίαση αποτελεί μια χρόνια αυτοάνοση φλεγμονώδης νόσος του δέρματος.¹ Χαρακτηρίζεται τυπικά από ερυθηματολεπιδώδεις πλάκες με χαρακτηριστική κατανομή στις εκτατικές επιφάνειες του σώματος και συχνή προσβολή του τριχωτού και των ονύχων. Η παθογένεια της ψωρίασης περιλαμβάνει πολλαπλές αλληλεπιδράσεις μεταξύ γενετικών, ανοσολογικών και περιβαλλοντικών παραγόντων. Πρόκειται για μια χρόνια, μη μεταδοτική νόσο που προκαλείται από διαταραχές του ανοσολογικού συστήματος, με έντονη συσχέτιση κυρίως μέσω των T εξαρτώμενων μηχανισμών.²

Στο ψωριασικό δέρμα, η επιδερμίδα αντικαθίσταται με πολύ μεγαλύτερη ταχύτητα σε σύγκριση με το φυσιολογικό δέρμα. Η ανανέωση των κερατινοκυττάρων ολοκληρώνεται σε μόλις 4 ημέρες αντί για τις συνήθεις 28, με αποτέλεσμα την πάχυνση της επιδερμίδας, γνωστή ως υπερκεράτωση.³

Μια χαρακτηριστική εμφάνιση της ψωρίασης είναι οι ερυθηματώδεις πλάκες με αργυρόχρωο λέπι. Οι βλάβες εμφανίζονται συχνά στους αγκώνες, τα γόνατα και στο τριχωτό κεφαλής, ωστόσο η κλινική εικόνα εξαρτάται και από τη βαρύτητα της νόσου. Ιστολογικά, η ψωρίαση χαρακτηρίζεται από υπερκεράτωση και παρακεράτωση. Επιπλέον, παρατηρείται επιμήκυνση των επιθηλιακών θηλών (rete ridges) και διήθηση ουδετεροφίλων με σχηματισμό μικροαποστημάτων Munro στην κεράτινη στιβάδα. Το θηλώδες χόριο εμφανίζει αγγειοδιαστολή και φλεγμονώδη διήθηση.⁴

Πέρα από την ψωριασική αρθρίτιδα που αποτελεί την πιο συχνή συννοσηρότητα της ψωρίασης, η ψωρίαση συσχετίζεται και με άλλα νοσήματα. Αυτά περιλαμβάνουν την παχυσαρκία, την υπέρταση, το μεταβολικό σύνδρομο, τη φλεγμονώδη νόσο του εντέρου, την καρδιαγγειακή νόσο και τη χρόνια νεφρική νόσο. Οι ασθενείς με ψωρίαση μπορεί επίσης να αντιμετωπίζουν ψυχοκοινωνικά προβλήματα.⁵

Παρά τις ποικίλες θεραπευτικές επιλογές που έχουν προκύψει πρόσφατα για την αντιμετώπιση της ψωρίασης, η επιλογή της θεραπείας εξακολουθεί να βασίζεται σε εμπειρικά κριτήρια όπως η κλινική εικόνα και όχι στο γενετικό και ανοσολογικό προφίλ του κάθε ασθενούς.⁶

Η θεραπεία περιλαμβάνει βιολογικούς παράγοντες όπου έχει παρατηρηθεί, πως ορισμένοι ασθενείς μπορεί να μην ανταποκρίνονται καθόλου στους βιολογικούς παράγοντες (πρωτοπαθής αποτυχία) ή ενδεχομένως στη συνέχεια να χάσουν την ανταπόκριση (δευτερογενής αποτυχία).⁷

Στην παρούσα διατριβή διερευνάται γιατί μερικοί ασθενείς ανταποκρίνονται στην εκάστοτε θεραπεία ενώ άλλοι όχι. Συγκεκριμένα, μελετάται λεπτομερώς ο συνδυασμός της ανοσογονιδιωματικής με τη φαρμακο-ανοσογονιδιωματική στην ψωρίαση. Αναζητούνται βιοδείκτες που σχετίζονται με την γνωστή και επί μακρού επιλεκτική ανταπόκριση ασθενών σε συγκεκριμένες θεραπείες και ειδικότερα στην απρεμιλάστη (μικρό μόριο που αναστέλλει το PDE4) και τους αναστολείς IL-17 (μονοκλωνικά αντισώματα). Επιπρόσθετα, γίνεται πλήρης μελέτη των ανοσογενετικών πολυμορφισμών (SNPs) με τη τεχνολογία NGS της Illumina, καθώς και προσδιορισμός των κυτταρικών υποπληθυσμών στο περιφερικό αίμα των ασθενών που έλαβαν τις παραπάνω θεραπείες με κυτταρομετρία ροής. Ο στόχος είναι οι μετρήσεις αυτές να αξιολογηθούν σαν πιθανοί βιοδείκτες που θα οδηγήσουν στην διαστρωμάτωση των ασθενών που αναμένεται να ανταποκριθούν.

Η εισαγωγή και εφαρμογή των τεχνολογιών -omics στην καθημερινή κλινική πρακτική μπορεί να βοηθήσει στον εντοπισμό των βιοδεικτών που είναι σε θέση να προβλέψουν ποια θεραπεία είναι κατάλληλη για κάθε ασθενή, να συσχετιστούν με τα θεραπευτικά τους αποτελέσματα και την πιθανότητα εμφάνισης συννοσηροτήτων που σχετίζονται με την ψωρίαση. Αυτή η προσέγγιση θα επέτρεπε μια έγκαιρη παρέμβαση και προσαρμογή της θεραπείας, που θα μπορούσε να τροποποιήσει την πορεία της νόσου, να βελτιώσει την ποιότητα ζωής των ασθενών και να μειώσει το κόστος της δημόσιας υγείας.⁷

Συμπερασματικά, τα αποτελέσματα της παρούσας διατριβής αναμένεται να αναδείξουν βιοδείκτες και να διαφωτίσουν ορισμένους εκ των μηχανισμών της παθογένειας της νόσου, καθώς και τη σημασία τους σε σχέση με την θεραπευτική επιλογή.

1.2 Επιδημιολογία και επιπολασμός ψωρίασης

Η ψωρίαση είναι συχνή νόσος και προσβάλλει κατά μέσο όρο το 2-4% του παγκόσμιου πληθυσμού. Οι ασθενείς είναι περισσότεροι από 125 εκατομμύρια παγκοσμίως και το 90% αυτών των περιπτώσεων αφορούν την ψωρίαση κατά πλάκας ή αλλιώς κοινή ψωρίαση. Προσβάλλει άνδρες και γυναίκες όλων των ηλικιών και η έναρξη της νόσου μπορεί να συμβεί σε οποιαδήποτε ηλικία.⁸ Η ασθένεια επηρεάζει κυρίως ενήλικες και λιγότερο παιδιά, ωστόσο

η ψωρίαση είναι η δεύτερη πιο συχνή δερματική πάθηση στα παιδιά, μετά την ατοπική δερματίτιδα και επηρεάζει περίπου το 1% του παιδιατρικού πληθυσμού.⁹

Πρόσφατα δεδομένα υποδηλώνουν την πιθανή αύξηση του επιπολασμού της ψωρίασης. Η ηλικία έναρξης εμφανίζει δύο ηλικιακές αιχμές: η πρώτη στη 2^η-3^η δεκαετία της ζωής και η δεύτερη μετά την 5^η δεκαετία της ζωής. Ενδεικτικά, στο 75% των περιπτώσεων η νόσος αναφέρεται πως ξεκινά από την ηλικία των 40 ετών. Υπάρχουν μελέτες που υποστηρίζουν πως στις γυναίκες η νόσος ξεκινά νωρίτερα από τους άνδρες.¹⁰

Επιπλέον, η ψωρίαση παρουσιάζει άνιση κατανομή μεταξύ γεωγραφικών περιοχών, με υψηλότερες συχνότητες να παρατηρούνται σε χώρες υψηλού εισοδήματος και περιφέρειες με ηλικιωμένους πληθυσμούς.¹¹

Η εμφάνιση της ψωρίασης διαφέρει ανάλογα με τη γεωγραφία και την εθνικότητα. Υπάρχει ένα σαφές γεωγραφικό μοτίβο που συνηγορεί υπέρ της ανάγκης μελετών των γενετικών πολυμορφισμών στους διαφορετικούς πληθυσμούς, με τη νόσο να είναι λιγότερο συχνή σε χώρες κοντά στον ισημερινό και να γίνεται πιο συχνή καθώς κανείς κινείται προς τους πόλους. Η ψωρίαση είναι πιο διαδεδομένη μεταξύ των Καυκάσιων, με περίπου 2%-3% να επηρεάζεται στην Ευρώπη και τη Βόρεια Αμερική. Αντίθετα, είναι σπανιότερη η εμφάνιση της μεταξύ των ιθαγενών Αμερικανών, των Αφρικανών, των Κινέζων, των Ινδών και των Ιαπώνων.¹² Στις ΗΠΑ, το 1,3% των Αφροαμερικανών έχουν ψωρίαση σε σύγκριση με το 2,5% των λευκών Αμερικανών, ενώ στη Νιγηρία, μόνο το 0,8% του γηγενούς πληθυσμού προσβάλλεται από τη νόσο.¹³

Για την περίοδο από το 2020 έως το 2030 προβλέπεται συνεχής μείωση του ποσοστού επίπτωσης σοβαρής ψωρίασης κατά το έτος ζωής σε όλες τις ηλικιακές ομάδες νεαρών ενηλίκων, αν και η επιβάρυνση σε άτομα ηλικίας 30–39 ετών αναμένεται να αυξηθεί. Αυτές οι προβλέψεις υπογραμμίζουν τη δυναμική φύση της επιδημιολογίας της ψωρίασης και τη σημασία των συνεχιζόμενων προσπαθειών επιτήρησης των εκάστοτε πληθυσμών. Παράλληλα τονίζεται η ανάγκη αξιολόγησης της θεραπευτικής παρέμβασης για την αντιμετώπιση των εξελισσόμενων επιπτώσεων της στη δημόσια υγεία.¹⁴

1.3 Παράγοντες που συμβάλλουν στην ανάπτυξη και την εκδήλωση της ψωρίασης

Η εμφάνιση ψωρίασης εξαρτάται από την αλληλεπίδραση μεταξύ γονιδίων και περιβαλλοντικών παραγόντων.¹⁵

Οι περιβαλλοντικοί παράγοντες περιλαμβάνουν το στρες, τις λοιμώξεις (ειδικά του στρεπτόκοκκου), την κατανάλωση αλκοόλ, το κάπνισμα και την έκθεση σε ορισμένα φάρμακα όπως το λίθιο, τα ανθελονοσιακά και τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη. Η ηλιακή ακτινοβολία έχει συσχετιστεί με βελτίωση της κλινικής εικόνας της ψωρίασης, ωστόσο σπανιότερα, η ηλιοέκθεση μπορεί να είναι ένας παράγοντας που συμβάλλει στην εμφάνιση της νόσου.¹⁵ Επίσης, η παχυσαρκία είναι παράγοντας κινδύνου αλλά ταυτόχρονα και παράγοντας ενεργοποίησης της νόσου.¹⁶

1.3.1 Λοιμώξεις και Μικροβίωμα

Είναι γνωστό, ότι ορισμένα βακτηριακά είδη, όπως ο στρεπτόκοκκος και ο σταφυλόκοκκος, έχουν εμπλακεί τόσο στην εμφάνιση όσο και στην επιδείνωση της ψωρίασης.¹⁷ Πρόσφατες μελέτες έχουν διευρύνει το φάσμα των πιθανών παθογόνων που συνδέονται με την αιτιοπαθογένεια και την εμφάνιση της ψωρίασης. Αυτά περιλαμβάνουν βακτήρια όπως το *Helicobacter pylori*, μύκητες όπως η *Malassezia* και η *Candida*, ιούς όπως ο HPV και ηπατίτιδα C, HIV, καθώς και μέλη της οικογένειας των ακάρεων *Sarcoptidae*.¹⁸

Η λοίμωξη από στρεπτόκοκκο διεγείρει τον πολλαπλασιασμό των Τ κυττάρων μέσω βακτηριακών υπεραντιγόνων, χωρίς προηγούμενη ενδοκυτταρική επεξεργασία από κύτταρα που παρουσιάζουν αντιγόνο.¹⁹ Τα διηθητικά Τ κύτταρα, τα οποία στη συνέχεια προκαλούν την εμφάνιση της ψωρίασης, προέρχονται από τις αμυγδαλές όπου η στρεπτοκοκκική λοίμωξη προάγει έναν φαινότυπο που προσποιείται το δέρμα, μέσω ενός μηχανισμού που ονομάζεται μοριακός μιμητισμός (molecular mimicry).²⁰

Μια πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση ανέφερε ότι και η λοίμωξη από ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού σχετίζεται με την παθογένεση της ψωρίασης, καθώς αυτοί οι ασθενείς είχαν χειρότερη κλινική εικόνα.²¹ Η λοίμωξη από *H. pylori* στην παθογένεση της ψωρίασης αποδίδεται στη συστηματική επίδραση της τοπικής φλεγμονής που προκαλείται από το βακτήριο.²² Έχει επίσης προταθεί ότι η ποικιλομορφία της ανοσοπαθογένειας του *H. pylori* μπορεί να προκύψει από μια ανισορροπία στις αποκρίσεις Th1 και Th2.²³ Η εντεροτοξίνη που εκκρίνεται από το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού συνδέεται με τον υποδοχέα των Τ κυττάρων

και επάγει την έκφραση του υποδοχέα στόχευσης δέρματος T κυττάρων και του αντιγόνου λεμφοκυττάρων δέρματος, γεγονός που έχει ως αποτέλεσμα την εμφάνιση υπεραντιγόνου T κυττάρων.²³

Συχνά, οι ιογενείς λοιμώξεις, προκαλούν την παραγωγή ορισμένων κυτοκινών, οι οποίες έχουν αποδειχτεί ότι παίζουν ρόλο στην ανάπτυξη της ψωρίασης. Ωστόσο, απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για να προσδιοριστεί ο λόγος για τον οποίο ορισμένα άτομα αναπτύσσουν ψωρίαση μετά από έκθεση σε συγκεκριμένη λοίμωξη.²⁴

Το δερματικό μικροβίωμα των ασθενών με ψωρίαση φαίνεται να είναι διαφορετικό από αυτούς χωρίς τη νόσο.²⁵ Το πιο κοινό γένος βακτηρίων του δέρματος είναι ο στρεπτόκοκκος, τόσο στο ψωριασικό δέρμα (32%) όσο και στο φυσιολογικό (26%). Ο σταφυλόκοκκος είναι λιγότερο συχνό στην ψωρίαση (5%) από ότι σε άτομα χωρίς ψωρίαση (16%), όπως και τα προπιονοβακτήρια (ψωρίαση 0,0001%, έλεγχοι 0,025%). Αν και αυτές οι διαφορές στο μικροβίωμα δεν είναι συγκεκριμένες, φαίνεται πως η διαταραγμένη μικροχλωρίδα του δέρματος μπορεί να συμβάλει στην εμφάνιση της ψωρίασης όπως η διαταραγμένη μικροχλωρίδα του εντέρου μπορεί να πυροδοτήσει την εμφάνιση της νόσου του Crohn.²⁶ Ωστόσο, η έκταση των αλλαγών στο μικροβίωμα δεν φαίνεται να συσχετίζεται άμεσα με τη σοβαρότητα της νόσου.²⁷

1.3.2 Σωματικό βάρος

Η παχυσαρκία αποτελεί παράγοντα κινδύνου για τη νόσο της ψωρίασης.²⁸ Αυτό το δεδομένο έχει και γενετική συσχέτιση, καθώς η ταυτόχρονη παρουσία παχυσαρκίας και του γονιδίου HLA-Cw*06 αυξάνει τον κίνδυνο ψωρίασης έως και 35 φορές σε σύγκριση με άτομα με φυσιολογικό σωματικό βάρος.²⁹ Μελέτες που έχουν διεξαχθεί μέχρι σήμερα αναδεικνύουν ότι ένας δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ) 26-29 kg/m² αυξάνει ελαφρώς τον κίνδυνο ψωρίασης, ενώ ένας ΔΜΣ > 29 kg/m² αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο της νόσου. Ταυτόχρονα, η μείωση του σωματικού βάρους έχει ως αποτέλεσμα την ανακούφιση των συμπτωμάτων.³⁰ Ενδεικτικά οι Hsieh et al. ανέδειξαν πως η μείωση της θερμιδικής πρόσληψης από την τροφή κατά ένα τρίτο για 4 εβδομάδες οδήγησε σε μείωση του υπερβολικού επιδερμικού πολλαπλασιασμού κατά 45% σε μοντέλο ποντικού.³¹ Η σχέση μεταξύ της μείωσης του βάρους και της ανακούφισης των κλινικών συμπτωμάτων της ψωρίασης, πιθανότατα οφείλεται στη μείωση του όγκου του σπλαχνικού λίπους, το οποίο αποτελείται όχι μόνο από λιποκύτταρα αλλά και

από μεγάλο αριθμό μακροφάγων.³² Μελέτες δείχνουν ότι οι ασθενείς με ψωρίαση έχουν μειωμένες συγκεντρώσεις αδιπονεκτίνης και ομεντίνης οι οποίες έχουν προστατευτικό ρόλο , ενώ ταυτόχρονα και αυξημένες συγκεντρώσεις λεπτίνης, χεμερίνης, βισφατίνης και ρεξιστίνης. Η παρατηρούμενη ανισορροπία των αδιποκινών στους ασθενείς με ψωρίαση φαίνεται να συμβάλλει στη διατήρηση της χρόνιας φλεγμονώδους διεργασίας και να συνδέεται με την αυξημένη επίπτωση συννοσηροτήτων, όπως το μεταβολικό σύνδρομο και τον καρδιαγγειακό κίνδυνο.³³

Επιπρόσθετα, τα μακροφάγα αποτελούν πηγή ενός αριθμού προφλεγμονωδών κυτοκινών , καθώς και άλλων αδιποκινών, όπως η ρεξιστίνη, η βισφατίνη και η πρωτεΐνη δέσμευσης ρετινόλης-4.³⁴ Η παχυσαρκία, επιπλέον συσχετίστηκε με την αύξηση της συγκέντρωσης και έκκρισης του tumor necrosis factor (TNF-a) από τον σπλαχνικό λιπώδη ιστό, που είναι υπεύθυνος για την παραγωγή ελεύθερων λιπαρών οξέων (FFAs), τα οποία επιδρούν στην οδό κινάσης Janus και στη διέγερση των υποδοχέων τύπου Toll (TLR-4). Όλα αυτά συμβάλλουν στην περαιτέρω ανάπτυξη της φλεγμονής και του κυκλικού μηχανισμού της φλεγμονής.³⁵ Τα ελεύθερα λιπαρά οξέα μπορεί επίσης να επιδεινώσουν το οξειδωτικό στρες. Μια άλλη σημαντική δράση του TNF-a είναι να ασκεί κατασταλτική επίδραση στην έκφραση γονιδίων που κωδικοποιούν ένζυμα σε λιποκύτταρα, όπως η καρβοξυλάση ακετυλο-CoA, η λιποπρωτεϊνική λιπάση και η αφυδρογονάση φωσφορικής γλυκερόλης, τα οποία είναι υπεύθυνα για την πρόσληψη λιπαρών οξέων από το αίμα, με αποτέλεσμα την αύξηση της συγκέντρωσης ελεύθερων λιπαρών οξέων και τριγλυκεριδίων στο αίμα³⁶.

1.4 Κλινική Εικόνα Ψωρίασης

Η ψωρίαση έχει πέντε διαφορετικούς κλινικούς φαινότυπους, αλλά η πιο συχνή είναι η ψωρίαση κατά πλάκας. Άλλες λιγότερο συχνές μορφές ψωρίασης περιλαμβάνουν σταγονοειδή, ερυθροδερμική, φλυκταινώδη και την ανάστροφη ψωρίαση. Η κλασική μορφολογία της χρόνιας ψωρίασης κατά πλάκας είναι αυτή των έντονα οριοθετημένων ερυθριματωδών πλακών που καλύπτονται από αργυρόχρωα λέπια.



Εικόνα 1: Ψωρίαση κατά πλάκας η αλλιώς κοινή ψωρίαση με εντόπιση σε αγκώνες άμφω. ³⁷

Η διάγνωση βασίζεται συνήθως σε κλινικά ευρήματα, αλλά η επιβεβαίωση της διάγνωσης είναι η ιστολογική και ανοσοϊστοχημική εξέταση του προσβεβλημένου δέρματος

Ταξινόμηση με βάση ³⁸

1. Μορφολογία βλαβών
2. Ανατομική θέση
3. Πρότυπο κατανομής βλαβών
4. Βαθμός σοβαρότητας η βαρύτητας
5. Βαθμός δραστηριότητάς η ενεργότητας της νόσου
6. Ηλικία έναρξης

1.5 Μορφολογία βλαβών

Είναι ευρέως γνωστό ότι η ψωρίαση αποτελεί μια ετερογενή νόσο με διαφορετικούς κλινικούς υπότυπους, οι οποίοι χαρακτηρίζονται από διακριτές παθοφυσιολογικές διεργασίες.

39

Οι διαφορές αυτές ενδέχεται να επηρεάζουν συγκεκριμένους πολυμορφισμούς (SNPs), καθώς και το ανοσοφαινοτυπικό προφίλ των ασθενών, οδηγώντας σε διαφοροποιημένη ανταπόκριση στις θεραπευτικές προσεγγίσεις.⁴⁰

Συνεπώς, η περαιτέρω μελέτη των διαφορετικών τύπων ψωρίασης, είναι απαραίτητη προκειμένου να προωθηθεί η εξατομικευμένη ιατρική φροντίδα. Στο πλαίσιο αυτό, ακολουθεί συνοπτική αναφορά στους κύριους υπότυπους της νόσου. Στην παρούσα διατριβή οι ασθενείς που μελετώνται πάσχουν από κοινή ψωρίαση.

1.5.1 Ψωρίαση κατά πλάκας και ανάστροφη ψωρίαση

Η ψωρίαση κατά πλάκας ή κοινή ψωρίαση (psoriasis vulgaris) αποτελεί τον πιο συνηθισμένο τύπο ψωρίασης και επηρεάζει περίπου το 80% των ασθενών με ψωρίαση.⁸ Κλινικά παρουσιάζεται με παχιές, σαφώς αφοριζόμενες, ερυθριματώδεις πλάκες, οι οποίες μπορεί να υπερκαλύπτονται από αργυρόχρωα ή κιτρινωπά λέπια, τα οποία συνεχώς αποπύπτουν και ανανεώνονται.⁴¹

Οι βλάβες μπορεί να υπάρχουν οπουδήποτε στο σώμα, με μια ιδιαίτερη προτίμηση σε ορισμένες θέσεις, όπως είναι οι αγκώνες, τα γόνατα και η οσφυϊκή χώρα.⁴² Μπορεί να παρουσιαστεί και χωρίς να συνυπάρχουν δερματικές αλλοιώσεις, δεδομένο που αποτελεί ισχυρότερο προγνωστικό δείκτη για τη μελλοντική εμφάνιση της ψωριασικής αρθρίτιδας.⁴³

Η ανάστροφη ψωρίαση είναι ένας υπότυπος της ψωρίασης κατά πλάκας που επηρεάζει κυρίως τις πτυχές του σώματος, όπως την μασχαλιαία πτυχή, την περιγεννητική και την υπομαζική περιοχή. Είναι ιδιαίτερα συχνή στα παιδιά και ειδικά στα βρέφη.⁴² Ο επιπολασμός κυμαίνεται από 3% έως 36%, ανάλογα και με τον πληθυσμό τον οποίο επηρεάζει. Αυτή η διακύμανση οφείλεται στην έλλειψη ακριβών διαγνωστικών κριτηρίων και διαφορετικών απόψεων σχετικά με το εάν η συμμετοχή των γεννητικών οργάνων αποτελεί μέρος της νόσου.

Οι υποκείμενοι μηχανισμοί της είναι παρόμοιοι με εκείνους της ψωρίασης κατά πλάκας, αν και ο πιθανός ρόλος του μυκητιακού ή βακτηριακού αποικισμού στις πτυχές του δέρματος ως παράγοντας ενεργοποίησης παραμένει υπό συζήτηση. Παρά το γεγονός ότι συνήθως επηρεάζει ένα μικρό ποσοστό του δέρματος, η ανάστροφη ψωρίαση μπορεί να επηρεάσει σημαντικά την ποιότητα ζωής ενός ασθενούς. Επιπλέον, έχει προταθεί ότι η ξαφνική έναρξη της ανάστροφης ψωρίασης σε ενήλικες μπορεί να είναι ένα πρώιμο σημάδι της λοίμωξης HIV. Η ανάστροφη ψωρίαση μπορεί να εμφανίζεται κλινικά μαζί με τη ψωρίαση κατά πλάκας ή και μόνη της.⁴⁴

1.5.2 Κλινική εικόνα φλυκταινώδους ψωρίασης

Η φλυκταινώδης ψωρίαση αποτελείται από δύο κλινικούς υποτύπους: τη γενικευμένη φλυκταινώδη ψωρίαση (von Zumbusch) και την εντοπισμένη φλυκταινώδη ψωρίαση. Χαρακτηρίζεται από την παρουσία πολλαπλών εύθραυστων άσηπτων φλυκταινιδίων σε ερυθριματώδη βάση.⁴⁵ Παρουσιάζει μεγαλύτερη συχνότητα στο γυναικείο φύλο. Αναλυτικά, η γενικευμένη φλυκταινώδης ψωρίαση χαρακτηρίζεται από πολυάριθμα φλυκταινίδια που συρρέουν σχηματίζοντας λίμνες άσηπτου πύου πάνω σε ερυθρό και θερμό δέρμα.⁴⁶ Ο ασθενής μπορεί να πάσχει και από συστηματικά συμπτώματα όπως πυρετό, λευκοκυττάρωση με ουδετερόφιλο τύπο, κακουχία, εοσινοφιλία και αυξημένη c reactive protein (CRP.) Συχνά ο ασθενής μπορεί να χρήζει νοσηλείας στο νοσοκομείο ώστε να παρακολουθείται και η ηπατική λειτουργία, η πιθανή υποκαλιαιμία καθώς και η πιθανή χολόσταση.⁴⁷

1.5.3 Κλινική εικόνα σταγονοειδούς ψωρίασης

Αποτελεί το 2% του συνόλου των περιπτώσεων και παρουσιάζει ως πολυάριθμες, μικρές και φολιδωτές βλατίδες κατανεμημένες σε ένα κεντρομόλο μοτίβο.⁴⁸ Περίπου τα δύο τρίτα των ασθενών είχαν επεισόδιο φαρυγγίτιδας ή αμυγδαλίτιδας και περίπου οι μισοί είχαν αυξημένη την αντιστρεπτολυσίνη O, ή την αντι-DNase B. Στα περισσότερα παιδιά και νέους ενήλικες οι βλάβες υποχωρούν από μόνες τους. Ωστόσο, μετά από αρκετές εβδομάδες ή μήνες, περίπου το 40% των περιπτώσεων εξελίσσονται σε χρόνια νόσο ψωρίασης κατά πλάκας.⁴⁹ Ο ρόλος των αντιβιοτικών στη διαχείριση της σταγονοειδούς ψωρίασης δεν έχει ακόμη διασαφηνιστεί, αλλά η αμυγδαλεκτομή έχει δείξει κάποιο όφελος σε υποτροπιάζουσες

περιπτώσεις που σχετίζονται με αμυγδαλίτιδα.⁵⁰ Οι παράγοντες που υπαγορεύουν τη μόνιμη υποχώρηση ή την επιμονή είναι άγνωστες.⁴⁹

1.5.4 Κλινική εικόνα ερυθροδερμικής ψωρίασης

Η ερυθροδερμική ψωρίαση αποτελεί οξεία κατάσταση στην οποία πάνω από το 90% της συνολικής επιφάνειας του σώματος είναι ερυθρό και φλεγμαίον. Η ερυθροδερμική ψωρίαση μπορεί να προέρχεται από οποιοδήποτε μορφολογικό τύπο ψωρίασης και απαιτεί άμεση θεραπευτική αντιμετώπιση.⁵¹ Η μορφή της νόσου αυτή είναι επικίνδυνη, καθώς παρουσιάζεται με εκτεταμένη ερυθρότητα που μπορεί να καταλαμβάνει ολόκληρη την επιφάνεια του σώματος, οδηγώντας σε σοβαρή απώλεια θερμότητας.⁵² Σε έναν ασθενή με ερυθροδερμική ψωρίαση, θα πρέπει να αποστέλλεται και καθημερινός εργαστηριακός έλεγχος ηλεκτρολυτών, καθώς πολύ συχνά διαταράσσονται τα επίπεδα τους λόγω της αυξημένης διαδερμικής απώλειας ύδατος.⁵³

1.6 Ανατομική θέση -ειδικές εντοπίσεις

Η διαχείριση της ψωρίασης σε ειδικές θέσεις αποτελεί συχνά πρόκληση. Τα τοπικά σκευάσματα και η φωτοθεραπεία έχουν χαμηλή αποτελεσματικότητα, δυσκολία στην καθημερινή χρήση και υψηλό κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών. Αποτελεί ανάγκη η εύρεση μακροχρόνιων θεραπευτικών επιλογών. Όσο αφορά τη συστηματική θεραπεία των ειδικών θέσεων, η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα αναμένεται να είναι παρόμοια στην κατά πλάκας ψωρίαση όχι όμως στην ακροφλυκταίνωση παλαμών-πελμάτων, όπου οι συστηματικές θεραπείες έχουν διαφορετική ανταπόκριση μεταξύ τους.

1.6.1 Ψωρίαση τριχωτού

Σχεδόν 8/10 ασθενείς ψωρίαση κατά πλάκας αναπτύσσουν τελικά βλάβες στο τριχωτό της κεφαλής, ενώ στη συντριπτική πλειοψηφία τους η ψωρίαση του τριχωτού της κεφαλής αντιπροσωπεύει την πρώτη εκδήλωση της νόσου.⁵⁴ Χαρακτηρίζεται από σαφώς αφοριζόμενες, ερυθρηματώδεις πλάκες που καλύπτονται από παχιά λέπια. Εμφανίζεται συχνότερα στις παρυφές τριχωτού, στην ινιακή και οπισθοωτίαια χώρα, αλλά μπορεί να υπάρχουν διάσπαρτες βλάβες σε όλο το τριχωτό.¹⁰

Το τριχωτό της κεφαλής είναι μία από τις ανατομικές περιοχές, η οποία εξακολουθεί να αποτελεί πρόκληση για τον ιατρό, όσον αφορά την επίτευξη ικανοποιητικής κλινικής ανταπόκρισης και την κάλυψη των αναγκών των ασθενών. Η ψωρίαση του τριχωτού της κεφαλής είναι ένα σημαντικό ζήτημα που πρέπει να ερευνηθεί, καθώς δεν είναι μόνο μια σωματική επιβάρυνση, αλλά ταυτόχρονα προκαλεί σημαντική ψυχολογική πίεση στον ασθενή, δυσανάλογη με την περιοχή του σώματος που επηρεάζεται.⁵⁵ Επιπλέον, ορισμένοι συγγραφείς έχουν προτείνει ότι η παρουσία βλαβών ψωρίασης του τριχωτού της κεφαλής είναι ένας πιθανός προγνωστικός δείκτης για τη μελλοντική ανάπτυξη της ψωριασικής αρθρίτιδας.⁵⁶ Μεταξύ των συμπτωμάτων που παρουσιάζονται στους προσβεβλημένους ασθενείς, ο επίμονος κνησμός επηρεάζει αρνητικά την ποιότητα ζωής των ψωριασικών ασθενών.⁵⁷

Η διαχείριση της ψωρίασης του τριχωτού της κεφαλής είναι δύσκολη, εν μέρει λόγω της δυσκολίας εφαρμογής τοπικών παραγόντων καθώς και της ανθεκτικής φύσης της. Διάφορες επιλογές θεραπείας είναι διαθέσιμες με μεταβλητή αποτελεσματικότητα. Οι τοπικές θεραπείες περιλαμβάνουν τοπικά στεροειδή, κερατολυτικά, πίσσα και ενώσεις ανθρακίνης, ανάλογα βιταμίνης D, και παράγωγα βιταμίνης A. Οι συστηματικοί παράγοντες περιλαμβάνουν συμβατικούς παράγοντες όπως μεθοτρεξάτη, κυκλοσπορίνη και από του στόματος ρετινοειδή. Οι βιολογικοί παράγοντες προσφέρουν μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα, με σχεδόν πλήρη ή πλήρη κάθαρση του τριχωτού της κεφαλής.⁵⁸

Μία πρόσφατη μελέτη αναφέρει πως η απρεμιλάστη και η δεουκραβακινίμπη/δεουκραβαστινίμπη έχουν υψηλή αποτελεσματικότητα και μεγάλο ποσοστό πλήρους κάθαρσης στη ψωρίαση τριχωτού κεφαλής.⁵⁹

1.6.2 Ψωριασική ονυχία

Η προσβολή των ονύχων είναι μια συνήθης πτυχή της ψωρίασης, ειδικά διαδεδομένη σε ενήλικους ασθενείς και συχνά συσχετιζόμενη με τη ψωριασική αρθρίτιδα.⁶⁰ Στα ερευνητικά δεδομένα αναφέρεται ότι περίπου το 90% των ατόμων με ψωρίαση κατά πλάκας θα εμφανίσουν ψωριασική ονυχία κάποια στιγμή στη διάρκεια της ζωής τους, ανεξαρτήτως φύλου ή ηλικίας.⁶¹ Συγκεκριμένα, η προσβολή των ονύχων και του τριχωτού της θεωρούνται μη ευνοϊκοί προγνωστικοί δείκτες της εμφάνισης ψωριασικής αρθρίτιδας.⁶² Η ψωρίαση των νυχιών παρατηρείται συχνά παράλληλα με τη ψωριασική αρθρίτιδα, με ποσοστά εμφάνισης που ανέρχονται έως και 80%.⁶³ Η σοβαρότητα της ψωριασική ονυχία αξιολογείται συνήθως με το Δείκτη Σοβαρότητας της Ψωρίασης των Νυχιών (NAPSI), έναν αριθμητικό εργαλείο που

αξιολογεί διάφορα σημάδια όπως τα βοθρία, η λευκονυχία και η ερεθισμένη πλάκα του νυχιού.⁶⁴ Οι κλινικές εκδηλώσεις της ψωριασική ονυχίας περιλαμβάνουν την εμπλοκή του μήτρας του νυχιού, της κοίτης του όνυχα καθώς και της περιοχής γύρω από τα νύχια, με κάθε μία να παρουσιάζει χαρακτηριστικά κλινικά σημεία: βοθρία, η σταγόνα ελαίου και η ονυχόλυση.⁶⁵ Παρά τα χαρακτηριστικά αυτά σημεία, η διαφορική διάγνωση μεταξύ των αλλαγών στα νύχια λόγω ψωρίασης και άλλων διαταραχών των νυχιών, όπως η ονυχομυκητίαση, μπορεί να αποτελέσει πρόκληση λόγω της κλινικής εικόνας.⁶⁶ Ωστόσο, η συνύπαρξη ονυχομυκητίασης και της ψωριασικής ονυχίας είναι επίσης κοινή, υπογραμμίζοντας την πολυπλοκότητα της διάγνωσης και της διαχείρισης των διαταραχών των ονύχων στην κλινική πράξη.⁶⁷

1.6.3 Ψωρίαση παλαμών πελμάτων

Η **παλμοπελματιαία** ψωρίαση αποτελεί μια χρόνια, φλεγμονώδη δερματοπάθεια που προσβάλλει τις παλάμες και τα πόδια, παρουσιάζοντας εναλλασσόμενες περιόδους ύφεσης και έξαρσης. Χαρακτηρίζεται από την παρουσία υπερκερατωτικών, φλυκταινώδων ή μεικτών μορφολογικών αλλοιώσεων, οι οποίες συχνά συνοδεύονται από πόνο, κνησμό και λειτουργική δυσχέρεια. Το δέρμα των παλαμών και των πελμάτων εμφανίζει αυξημένη κερατινοποίηση, καθιστώντας τη διεύθυνση των τοπικών θεραπειών δυσχερή. Βιολογικοί παράγοντες, όπως οι αναστολείς του TNF-α (ινφλιξιμάμπη, αδαλιμουμάμπη), IL-17 (σεκουκινουμάμπη, ιξεκιζουμάμπη) και IL-23 (ουστεκινουμάμπη, γκουσελκουμάμπη), έχουν δείξει ενθαρρυντικά αποτελέσματα, βελτιώνοντας σημαντικά και την ποιότητα ζωής των ασθενών.⁶⁸

Η **παλμοπελματιαία φλυκταινώδης ψωρίαση** θεωρείται υπότυπος της φλυκταινώδους ψωρίασης, η οποία περιγράφηκε παραπάνω. Κλινικά, εμφανίζεται με άσηπτα φλυκταινίδια σε ερυθρηματώδη βάση. Παράγοντες όπως η γενετική προδιάθεση, το κάπνισμα, ο επαναλαμβανόμενος μηχανικός τραυματισμός και άλλοι περιβαλλοντικοί εκλυτικοί μηχανισμοί συμβάλλουν στην παθογένεση της νόσου, με την IL-36 να έχει κύριο ρόλο στην παθογένεση.⁶⁹ Ο κύριος γενετικός παράγοντας που σχετίζεται με την πάθηση είναι το HLA-Cw6, ενώ έχει προταθεί εμπλοκή των γονιδίων CARD14 και IL-19 σε ορισμένες περιπτώσεις.⁷⁰

Για την αντιμετώπιση της παλμοπελματιαίας φλυκταινώδους ψωρίασης, καθώς και της γενικευμένης φλυκταινώδους ψωρίασης, το spesolimab, ένα εξανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα κατά του υποδοχέα της IL-36, έχει παρουσιάσει υψηλά ποσοστά κάθαρσης.^{70, 71}

1.6.4 Ψωρίαση γεννητικών οργάνων και βλεννογόνων

Η ψωρίαση γεννητικών οργάνων είναι πιο συχνή στους άνδρες, ενώ η σοβαρότητα των συμπτωμάτων είναι υψηλότερη στις γυναίκες.⁶⁸ Συσχετίζεται με χαμηλή ποιότητα ζωής και άγχος, παρόλο που επηρεάζει μόνο ένα μικρό μέρος της επιφάνειας του σώματος.⁷² Λόγω της τοποθεσίας των ψωριασικών βλαβών τους σε ευαίσθητες περιοχές, οι ασθενείς σπάνια θα αποκαλύψουν τη νόσο τους στους ιατρούς μέχρι να ερωτηθούν. Η θεραπεία πρώτης γραμμής που συνιστάται είναι τα τοπικά κορτικοστεροειδή, οι τοπικοί αναστολείς της καλσινευρίνης και τα τοπικά ανάλογα της βιταμίνης D. Οι συστάσεις δεύτερης γραμμής περιλαμβάνουν τις τοπικές προετοιμασίες από πίσσα και τους τοπικούς αναστολείς της PDE-4 (π.χ., crisaborole). Οι βιολογικές θεραπείες, ειδικότερα το ixekizumab έχουν συσταθεί για σοβαρά περιστατικά γεννητικής ψωρίασης. Περισσότερες μελέτες για τη χρήση αναστολέων της PDE-4 (απρεμιλάστη), τοπικών παραγόντων συμπεριλαμβανομένων των tapinarof και delgocitinib αλλά και άλλες συστηματικές θεραπείες βρίσκονται υπό εξέλιξη.⁷³

1.7 Δείκτες αξιολόγησης Βαρύτητας Ψωρίασης

PASI (Psoriasis Area and Severity Index)

Ο δείκτης PASI αποτελεί το πιο ευρέως χρησιμοποιούμενο εργαλείο για την κατάταξη της κλινικής εικόνας της ψωρίασης. Το PASI συνδυάζει την αξιολόγηση της σοβαρότητας των βλαβών και της περιοχής που επηρεάζεται σε μία ενιαία βαθμολογία στην περιοχή 0 (καμία νόσος) έως 72 (μέγιστη νόσος). Ο κλινικός δείκτης PASI χρησιμοποιήθηκε για την αξιολόγηση και παρακολούθηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία στην παρούσα διατριβή.

Το σώμα χωρίζεται σε τέσσερα τμήματα (κεφάλι (H) (10% του δέρματος ενός ατόμου). βραχίονες (A) (20%)· κορμός (T) (30%); πόδια (L) (40%). Κάθε μία από αυτές τις περιοχές βαθμολογείται από μόνη της και στη συνέχεια οι τέσσερις βαθμολογίες συνδυάζονται στο τελικό PASI. Για κάθε τμήμα, εκτιμάται το ποσοστό της επιφάνειας του δέρματος που εμπλέκεται, και στη συνέχεια μετατρέπεται σε βαθμό από 0 έως 6:

1. 0% της εμπλεκόμενης περιοχής
2. < 10% της εμπλεκόμενης περιοχής
3. 10–29% της εμπλεκόμενης περιοχής

4. 30–49% της εμπλεκόμενης περιοχής
5. 50–69% της εμπλεκόμενης περιοχής
6. 70–89% της εμπλεκόμενης περιοχής
7. 90–100% της εμπλεκόμενης περιοχής

Σε κάθε περιοχή, η σοβαρότητα εκτιμάται από τρία κλινικά σημεία: ερύθημα (ερυθρότητα), σκλήρυνση (πάχος) και απολέπιση .

Στη συνέχεια, υπολογίζεται το άθροισμα και των τριών παραμέτρων σοβαρότητας για κάθε τμήμα του δέρματος, πολλαπλασιαζόμενο με τη βαθμολογία εμβαδού για τη συγκεκριμένη περιοχή και πολλαπλασιαζόμενο επί το βάρος της αντίστοιχης τομής (0,1 για το κεφάλι, 0,2 για τα χέρια, 0,3 για το σώμα και 0,4 για τα πόδια).

Το PASI χρησιμοποιείται ευρέως σε κλινικές δοκιμές θεραπειών για τη θεραπεία της ψωρίασης. Αν και η απόλυτη βαθμολογία PASI πιο συχνά χρησιμοποιείται ο όρος ΔPASI που αφορά το ποσοστό ανταπόκρισης στη θεραπεία για παράδειγμα συχνά αναφέρονται οι όροι PASI 50 ή ΔPASI αντίστοιχα, το οποίο αναλογεί σε 50% βελτίωση από την αρχική μέτρηση PASI. Το PASI 75, για παράδειγμα, αντιπροσωπεύει το ποσοστό (ή τον αριθμό) των ασθενών που έχουν επιτύχει μείωση κατά 75% ή περισσότερο της βαθμολογίας PASI από την αρχική τιμή. Το PASI 100 υποδεικνύει ασθενείς που έχουν επιτύχει πλήρη υποχώρηση όλων των ασθενειών. Εξ ορισμού, ένας ασθενής που έχει επιτύχει PASI 75 έχει επίσης επιτύχει PASI 50. Υπάρχει μια σταδιακή τάση, καθώς οι θεραπείες γίνονται πιο αποτελεσματικές για την αναφορά υψηλότερων ποσοστών αποτελεσματικότητας σε κλινικές δοκιμές.⁷⁴

PGA (Physician Global Assessment) and BSA (body surface area)

Το PGA αφορά μια συνολική αξιολόγηση όλων των βλαβών που βαθμολογούνται σε κλίμακα 0-5, με το 0 να αντιπροσωπεύει καθαρό δέρμα, το 1 σχεδόν καθαρό δέρμα και το 5 να αντιπροσωπεύει σοβαρή ψωρίαση.⁷⁵ Η BSA ορίζεται ως το ποσοστό συμμετοχής της επιφάνειας του σώματος, όπου το 1% είναι περίπου η περιοχή του αποτυπώματος του ασθενούς.⁷⁵

1.8 Ταξινόμηση με βάση τη βαρύτητα, η αλλιώς δραστηριότητα/ ενεργότητα της νόσου

Κριτήρια τα οποία κατατάσσουν τη ψωρίαση από ήπια σε μέτρια-σοβαρή είναι η ψωρίαση σε ειδικές θέσεις όπως είναι το τριχωτό κεφαλής, η ψωρίαση γεννητικών οργάνων και η ψωριασική ονυχία καθώς και η παρουσία έντονου κνησμού η οποία δυσχεραίνει την ποιότητα ζωής των ασθενών.

Οι ασθενείς με ψωρίαση είναι πιο εύκολο να κατηγοριοποιούνται είτε ως κατάλληλοι για συστηματική θεραπεία, είτε ως κατάλληλοι για τοπική θεραπεία.⁷⁶ Υποψήφιοι για συστηματική θεραπεία όπως και οι ασθενείς της παρούσας διατριβής, είναι αυτοί που πληρούν τουλάχιστον ένα από τα τρία παρακάτω κριτήρια με βάση τα στοιχεία του Διεθνούς Συμβουλίου Ψωρίασης το 2020.⁷⁶

1. BSA μεγαλύτερη από 10%
2. Ψωρίαση που επηρεάζει συγκεκριμένες «ειδικές περιοχές»
3. Αποτυχία τοπικών θεραπειών

1.9 HLA συσχέτιση και την ηλικία έναρξης διαχωρίζουν τη νόσο σε 2 τύπους

Ο τύπος I αφορά νεαρούς ενήλικες με θετικό οικογενειακό, επεξηγηματικά, με μεγαλύτερη συσχέτιση με το αντιγόνο HLA-Cw6. Ο τύπος αυτός συνήθως έχει πιο σοβαρή κλινική εκδήλωση της ψωρίασης, χαρακτηρίζεται από πρόωμη έναρξη, ενώ ο τύπος II αφορά κυρίως άτομα μεγαλύτερης ηλικίας, 50-60 ετών, χωρίς θετικό οικογενειακό ιστορικό με ηπιότερη και λιγότερη εκτεταμένη ψωρίαση.⁷⁷

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: Συννοσηρότητες ψωρίασης

2.1 Σημασία συννοσηροτήτων

Μέσω γενετικής ανάλυσης, αποκαλύπτεται αξιοσημείωτη επικάλυψη μεταξύ των γονιδίων που σχετίζονται με την ψωρίαση και εκείνων που συμβάλλουν σε συννοσηρότητες, υποδεικνύοντας μια κοινή γενετική προδιάθεση. Αυτό το αλληλεπικαλυπτόμενο μοτίβο νόσου υπογραμμίζει τον επιπολασμό των συννοσηροτήτων σε ασθενείς με ψωρίαση, με τη φλεγμονή να αναδύεται ως κεντρικός μηχανισμός που συνδέει αυτές τις καταστάσεις. Η κατανόηση αυτών των συνδέσεων και παθογενετικών μηχανισμών και των κυτοκινών που εμπλέκονται, είναι ζωτικής σημασίας για την ανάπτυξη ολοκληρωμένων στρατηγικών διαχείρισης με συστηματική θεραπεία όπως στους ασθενείς της παρούσας μελέτης. Η κατανόηση των γενετικών συνδέσεων μεταξύ της ψωρίασης και άλλων καταστάσεων βοηθά στην καθιέρωση αυτού που είναι γνωστό ως «diseasome», (ασθενόσωμα) το οποίο αντιπροσωπεύει τη σχέση μεταξύ ψωρίασης και συννοσηροτήτων.⁷⁸

Η αναγνώριση και η κατάλληλη θεραπεία αυτών των συννοσηροτήτων είναι σημαντική, καθώς η φλεγμονή της ψωρίασης αυξάνει τον κίνδυνο για τον ασθενή διάφορων συννοσηρών καταστάσεων και θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά τη διαχείριση ασθενών με ψωρίαση ιδιαίτερα στην έγκαιρης έναρξης της θεραπείας.⁷⁸

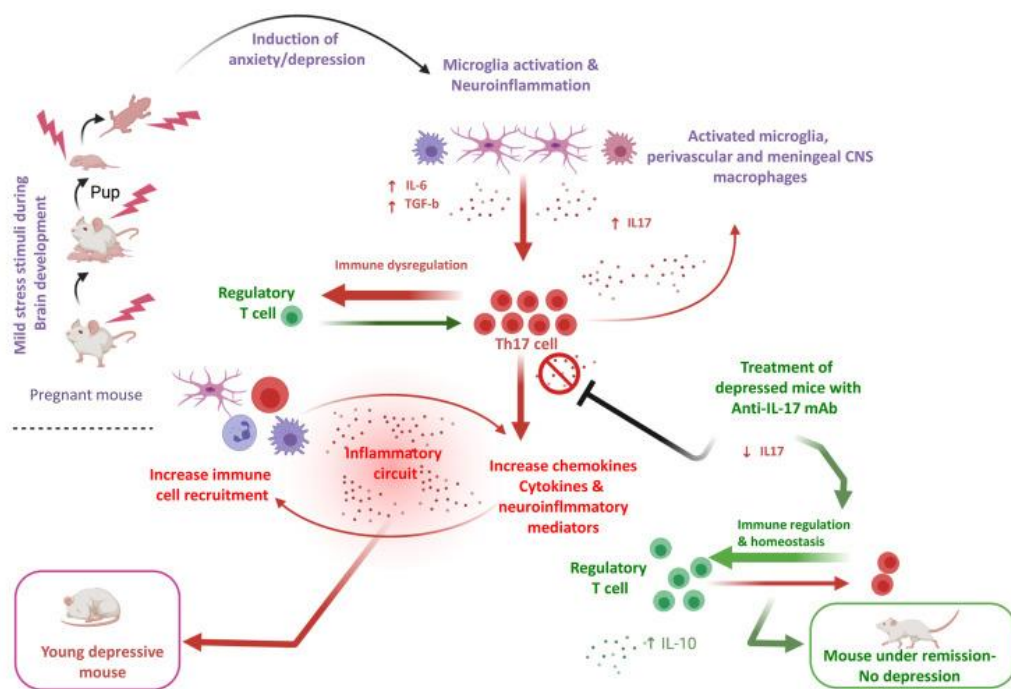
2.2 Η συσχέτιση νευρολογικών νοσημάτων με τη ψωρίαση: Ο ρόλος της IL-17

Οι αυξημένες συγκεντρώσεις των Th17- IL17 που υπάρχουν στη ψωρίαση, έχουν συσχεριστεί με νευρολογικές και ψυχιατρικές επιπτώσεις. Μερικές από αυτές αποτελούν τη συμμετοχή της στην παθοφυσιολογία της σκλήρυνσης κατά πλάκας (MS), την επιληψία, τις διαταραχές του φάσματος του αυτισμού (ASD) καθώς και τη σχιζοφρένεια και την κατάθλιψη.⁷⁹ Πιο συγκεκριμένα, τα Th17 έχουν εμπλακεί στην πρόκληση εγκεφαλικής βλάβης σε πειραματικά μοντέλα της σκλήρυνσης κατά πλάκας με αυξημένη έκφραση της IL-17.⁸⁰ Επιπλέον, τα CD8+ T κύτταρα που παράγουν IL-17 αυξάνονται κατά τη διάρκεια υποτροπών της νόσου σε σύγκριση με τις φάσεις ύφεσης. Μελέτες σε ποντίκια χωρίς IL-17A/F έχουν δείξει μια μετριασμένη εκδήλωση συμπτωμάτων που μοιάζουν με σκλήρυνση κατά πλάκας, υπογραμμίζοντας περαιτέρω το ρόλο της IL-17 σε αυτή την ασθένεια.⁸¹

Σε παιδιατρικούς ασθενείς με επιληψία η οποία είναι ανθεκτική στα φάρμακα, παρατηρείται ένα προφίλ υποσυνόλου κυττάρων CD4⁺ και CD8⁺, που προκαλεί την παραγωγή της IL-17, συμβάλλοντας δυνητικά στην εμφάνιση της επιληψίας. Στο φάσμα του ауτισμού παρατηρείται ανισορροπία μεταξύ των προφλεγμονωδών κυττάρων Th17 και των κατασταλτικών Τ ρυθμιστικών κυττάρων (Tregs).⁸² Επιπλέον, τα κύτταρα Th17 βρίσκονται σε αυξημένη συγκέντρωση σε ασθενείς με σχιζοφρένεια οι οποίοι είναι σταθεροί κλινικά.⁸³

Η κατάθλιψη σχετίζεται με αυξημένα επίπεδα και άλλων προφλεγμονωδών κυτοκινών, συμπεριλαμβανομένης της IL-17. Πρόσφατες έρευνες διερευνούν τη σημασία της IL-17 στην παθογένεια της κατάθλιψης. Επιπλέον, η IL-17A έχει εμπλακεί στη διάσπαση του αιματοεγκεφαλικού φραγμού και αυξημένα επίπεδα IL-17 έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς με μείζονα καταθλιπτική διαταραχή.⁸⁴ Ωστόσο, έχουν αναφερθεί αντικρουόμενα ευρήματα σχετικά με τη σχέση μεταξύ των επιπέδων της IL-17 και της κατάθλιψης, καθώς και για την αποτελεσματικότητα των αντικαταθλιπτικών στη ρύθμιση των επιπέδων της IL-17.⁸⁵ Επιπλέον, μελέτες έχουν δείξει ανισορροπία στην αναλογία Th17/Treg, αυξημένη έκφραση mRNA του RORγt (ειδικός παράγοντας μεταγραφής κυττάρων Th17) και αυξημένα επίπεδα IL-17 στον ορό σε καταθλιπτικούς ασθενείς, ιδιαίτερα μεταξύ των γυναικών.⁸⁶

Τα ποντίκια που εμφανίζουν συμπτώματα κατάθλιψης παρουσιάζουν σημαντική αύξηση, έως και τριπλάσια, κύτταρα Th17 στον εγκέφαλο σε σύγκριση με τα μη καταθλιπτικά ποντίκια.⁸⁷ Η θεραπεία με ένα τρικυκλικό αντικαταθλιπτικό φαίνεται να μειώνει τα συμπτώματα της αλλεργικής ρινίτιδας σε ποντίκια και μειώνει τα Th17 κύτταρα ενώ αυξάνει τα ρυθμιστικά Τ κύτταρα. Επιπλέον, η σεροτονίνη και οι SSRIs μειώνουν την παραγωγή κυτοκινών που σχετίζονται με την Th17 σε καταθλιπτικούς ασθενείς.⁸⁸ Η θεραπεία με αναστολέα της IL-17 σε καταθλιπτικά ποντίκια βελτιώνει το άγχος και τις καταθλιπτικές συμπεριφορές.⁸⁹ Στους ανθρώπους, οι ασθενείς με μείζονα κατάθλιψη έχουν μειωμένα επίπεδα ρυθμιστικών Τ κυττάρων.⁹⁰



Εικόνα 2: Σε ένα πειραματικό μοντέλο παρατηρούνται αυξημένα επίπεδα IL-17 και αυξημένα κύτταρα Th17 παράλληλα με την ενεργοποίηση των μικρογλοίων. Μια υπόθεση είναι ότι η μικρογλοιακή ενεργοποίηση ενεργοποιεί προφλεγμονώδεις κυτοκίνες, προωθώντας τη διαφοροποίηση των κυττάρων Th17. Η θεραπεία με αναστολείς της IL-17 μειώνει τα επίπεδα της IL-17 και βελτιώνει τις συμπεριφορές άγχους και κατάθλιψης.¹⁶

Αυξημένα επίπεδα IL-17A σε αναδρομική επιδημιολογική μελέτη αποκάλυψε ότι οι ασθενείς με ψωρίαση και έχουν υψηλότερο κίνδυνο κατάθλιψης και αγχωδών διαταραχών. Σε ένα μοντέλο ψωριασικής νόσου ποντικού, η χορήγηση IL-17A επιτάχυνε συμπτώματα που έμοιαζαν με κατάθλιψη, ενώ η θεραπεία με ένα αντίσωμα αντι-IL-17A μείωσε αυτά τα συμπτώματα.⁹¹ Αντίστοιχα μια μελέτη σειράς περιστατικών ασθενών με ψωρίαση και κατάθλιψη υπό θεραπεία με brodalumab, ανέφερε επιτυχή θεραπεία με βελτίωση τόσο στις δερματικές βλάβες όσο και στα συμπτώματα κατάθλιψης. Ωστόσο πρέπει να αναφερθεί πως υπάρχουν ανησυχίες σχετικά με την πιθανή σύνδεση του brodalumab με αυτοκτονική συμπεριφορά, παρά τα περιορισμένα στοιχεία.⁹² Ο ακριβής μηχανισμός που διέπει τη συσχέτιση του brodalumab με την αυτοκτονική συμπεριφορά παραμένει ασαφής, αλλά περαιτέρω μελέτες μπορεί να παρέχουν πληροφορίες για αυτό το ζήτημα.⁹³

Συνοπτικά, οι οδοί που μεσολαβούνται από τα Th17 και την IL-17 έχουν αναδειχθεί ως σημαντικοί παράγοντες στην παθογένεση διαφόρων νευρολογικών και ψυχιατρικών

διαταραχών, που αποτελούν καταγεγραμμένες συννοσηρότητες της ψωρίασης συμπεριλαμβανομένης της σκλήρυνσης κατά πλάκας, της επιληψίας, του αυτισμού, της σχιζοφρένειας και της κατάθλιψης.⁹⁴

Τα στοιχεία δείχνουν δυσλειτουργία και άλλων κυτοκινών, που αφορά και την IL-1β, τον TNF-α και την IL-6, που παίζουν κεντρικό ρόλο στην παθοφυσιολογία της κατάθλιψης και της ψωρίασης.⁹⁵ Μελέτες έχουν συνδέσει τα αυξημένα επίπεδα IL-6 με την ανάπτυξη κατάθλιψης, ανεξάρτητα από άλλους παράγοντες όπως το φύλο ή το στρες. Πειραματικά δεδομένα σε ποντίκια, επιβεβαιώνουν το ρόλο της IL-6 και της IL-1β στο χρόνιο στρες και τις συμπεριφορές που μοιάζουν με κατάθλιψη.⁹⁶ Οι ασθενείς με κατάθλιψη παρουσιάζουν επίσης αυξημένα επίπεδα TNF-α, όπως και οι ασθενείς με ψωρίαση.⁹⁷ Ορισμένα αντιψυχωσικά φάρμακα έχουν βρεθεί ότι διαθέτουν αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες, μειώνοντας τα επίπεδα TNF-α και IL-6 σε ποντίκια, ωστόσο τα κλινικά στοιχεία παραμένουν περιορισμένα.⁹⁸

Απαιτείται περαιτέρω έρευνα για να διευκρινιστούν οι ακριβείς μηχανισμοί που διέπουν αυτές τις συσχετίσεις και να διερευνηθούν πιθανές θεραπευτικές παρεμβάσεις που στοχεύουν σε αυτές τις οδούς.

2.3 Ψωριασική αρθρίτιδα

Η ψωριασική αρθρίτιδα (ΨΑ) είναι μια χρόνια φλεγμονώδης νόσος που συχνά συνυπάρχει με την ψωρίαση, καθώς το 10-30% των ασθενών με ψωρίαση αναπτύσσουν ΨΑ.⁷⁸ Ενώ η ψωρίαση είναι κυρίως γνωστή για την επίδρασή της στο δέρμα, η ΨΑ επηρεάζει τις αρθρώσεις, οδηγώντας σε συμπτώματα όπως πόνο, δυσκαμψία και οίδημα. Η παθογένεια της ΨΑ περιλαμβάνει πολύπλοκες φλεγμονώδεις διεργασίες που είναι επίσης παρούσες σε άλλες αυτοάνοσες καταστάσεις όπως στη ρευματοειδή αρθρίτιδα στη νόσο του Crohn.⁹⁹ Αυτή η κοινή φλεγμονώδης οδός οδηγείται σε μεγάλο βαθμό από τον παράγοντα TNF-α, μια βασική κυτοκίνη που διαιωνίζει τη φλεγμονή σε αυτές τις ασθένειες.¹⁰⁰

Η κατανόηση της διασύνδεσης της ΨΑ με την ψωρίαση και άλλες αυτοάνοσες ασθένειες είναι ζωτικής σημασίας για την αποτελεσματική διαχείριση και την έγκαιρη έναρξη της ενδεικνυόμενης θεραπείας, το οποίο επηρεάζει το θεραπευτικό αποτέλεσμα. Για τους ασθενείς με ψωρίαση, η εμφάνιση συμπτωμάτων που σχετίζονται με τις αρθρώσεις, όπως πόνος, δυσκαμψία ή οίδημα, θα πρέπει να οδηγήσει σε ενδελεχή αξιολόγηση για την ΨΑ. Η διασύνδεση της ΨΑ με την ψωρίαση μέσα από βιοδείκτες, θα επιτρέψει την έγκαιρη

κατηγοριοποίηση των ασθενών που θα την αναπτύξουν και την έναρξη συστηματικής θεραπείας αυτών των αλληλένδετων καταστάσεων.¹⁶

2.4 Καρδιαγγειακή νόσος

Η ψωρίαση ενέχει καρδιαγγειακό κίνδυνο παρόμοιο με αυτόν που παρατηρείται σε ασθενείς με διαβήτη. Η χρόνια φλεγμονή της ψωρίασης μπορεί να είναι ένας παράγοντας ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας, αντίστασης στην ινσουλίνη και δυσλιπιδαιμίας, τα οποία είναι απαραίτητα για την ανάπτυξη της αθηροσκλήρωσης και των επακόλουθων καρδιαγγειακών επεισοδίων.¹⁰¹

Η αθηροσκλήρωση και η ψωριασική φλεγμονή μοιράζονται κοινές ανοσολογικές οδούς, γεγονός που θα μπορούσε να εξηγήσει τη συσχέτισή τους. Οι δερματολόγοι συνίσταται να υιοθετήσουν μια πιο προληπτική προσέγγιση εντοπίζοντας και ελέγχοντας για παράγοντες κινδύνου σε ασθενείς με ψωρίαση. Η αύξηση της ευαισθητοποίησης για το καρδιομεταβολικό σύνδρομο στην ψωρίαση είναι ζωτικής σημασίας.¹⁰² Τα προγράμματα εκπαίδευσης ασθενών, όπως αυτά έχουν εφαρμοστεί στην Πορτογαλία, έχουν δείξει θετικά αποτελέσματα, γεγονός που υποδηλώνει ότι η ενημέρωση των ασθενών μπορεί να διαδραματίσει ρόλο στην αντιμετώπιση των καρδιομεταβολικών προβλημάτων στην ψωρίαση.¹⁰³

2.5 Συσχέτιση βιολογικών θεραπειών με την ανάπτυξη κακοήθειας

Έχει αναφερθεί στη βιβλιογραφία, πως η συστηματική αγωγή της ψωρίασης μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου, ωστόσο, τα αποτελέσματα της συστηματικής αγωγής συμπεριλαμβανομένων των βιολογικών στην κακοήθεια είναι αντιφατικά.¹⁰⁴ Για παράδειγμα, οι ασθενείς με ψωρίαση που λαμβάνουν συστηματική αγωγή είχαν σημαντικά αυξημένο κίνδυνο για εμφάνισης καρκίνους των οστών,¹⁰⁵ λεμφώματα μη-Hodgkin, και μη-μελανοκυτταρικούς καρκίνους του δέρματος.¹⁰⁶ Παρόλα αυτά, μια συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση κατέληξε στο συμπέρασμα ότι δεν παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος καρκίνου (RR, 0.97; 95% CI, 0.85-1.10) σε ασθενείς με ψωρίαση που αντιμετωπίζονται με βιολογικά φάρμακα ακόμη και σε ασθενείς με ιστορικό βασικοκυτταρικού ή ακανθοκυτταρικού καρκινώματος.¹⁰⁷ Ωστόσο, ο ελαφρώς αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης του ακανθοκυτταρικού, δεν φαίνεται να συσχετίζεται με τη λήψη μεθοτρεξάτης, αλλά με τη σοβαρότητα της νόσου και την αθροιστική έκθεση σε υπεριώδη ακτινοβολία.¹⁰⁸

2.6 Φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου

Οι ασθενείς που πάσχουν από ψωρίαση κινδυνεύουν να αναπτύξουν ελκώδη κολίτιδα του εντέρου (κατά 1.64 φορές) και νόσο Crohn (κατά 2.49 φορές) ¹⁰⁹. Οι δύο κύριες συνιστώσες των φλεγμονωδών νόσων του εντέρου (IBDs), δηλαδή η νόσος Crohn και η ελκώδης κολίτιδα, συσχετίζονται με τη ψωρίαση και την ατοπική δερματίτιδα του δέρματος. Η νόσος Crohn εκδηλώνεται με έντονα οριοθετημένη φλεγμονή και συχνά επαναλαμβανόμενες υποτροπές στην ίδια περιοχή του γαστρεντερικού σωλήνα.¹¹⁰ Οι επιπλοκές είναι συχνότερες σε σύγκριση με την ελκώδη κολίτιδα (όπως συρίγγια, στενώσεις και, σε σπάνιες περιπτώσεις, δερματικά συμπτώματα). Εν κατακλείδι, είναι σημαντικό για τους δερματολόγους να γνωρίζουν την ύπαρξη κοινής γενετικής προδιάθεσης μεταξύ των IBD και της ψωρίασης, ώστε να είναι επιφυλακτικοί για την πιθανότητα ανάπτυξης συμπτωμάτων IBD σε ασθενείς με ψωρίαση.¹¹¹

Συνοπτικά, συνιστάται στους παρόχους υγειονομικής περίθαλψης να εξετάζουν πάντα τις συννοσηρότητες σε ασθενείς με ψωρίαση, ως μέρος της ολοκληρωμένης φροντίδας.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: Παθοφυσιολογία

3.1 Τ λεμφοκύτταρα

Η ψωρίαση είναι μια χρόνια φλεγμονώδης διαταραχή του δέρματος που χαρακτηρίζεται από πολύπλοκες αλληλεπιδράσεις μεταξύ γενετικής προδιάθεσης και δυσλειτουργίας του ανοσοποιητικού συστήματος. Η παθογένεση της ψωρίασης περιλαμβάνει μια σειρά περίπλοκων ανοσολογικών και κυτταρικών γεγονότων που αποτυπώνονται στα χαρακτηριστικά γνωρίσματα της νόσου: την επιδερμική υπερπλασία και τη χρόνια φλεγμονή. Σε άτομα με γενετική προδιάθεση, ένα σύνολο αντιγόνων ενεργοποιεί έναν κύκλο φλεγμονής που οδηγεί σε επιδερμική υπερπλασία. Αυτή η διαδικασία «ενορχηστρώνεται» από συστατικά έμφυτης και επίκτητης ανοσίας. Ανοσολογικά, η ψωρίαση χαρακτηρίζεται από αυξημένες ανοσολογικές αποκρίσεις υποπληθυσμών λεμφοκυττάρων Th1 και Th17 και μειωμένα Treg. Πάνω από 60 περιοχές του γονιδιώματος που σχετίζονται με την έναρξη της ψωρίασης έχουν εντοπιστεί. Η ασθένεια είναι κυρίως κληρονομική και ως εκ τούτου η παρούσα διατριβή στοχεύει στη διερεύνηση του γενετικού προφίλ των ασθενών μελετώντας συγκεκριμένους πολυμορφισμούς.^{112, 10}

Στον πυρήνα της παθογένειας της ψωρίασης βρίσκεται μια δυσλειτουργία στην ανοσολογική απόκριση των Τ λεμφοκυττάρων. Τα Τ λεμφοκύτταρα, ή Τ κύτταρα, παίζουν σημαντικό ρόλο στο ανοσοποιητικό σύστημα, ιδιαίτερα σε καταστάσεις όπως η ψωρίαση, η οποία είναι μια αυτοάνοση ασθένεια που χαρακτηρίζεται από χρόνια φλεγμονή του δέρματος. Στην ψωρίαση, ορισμένοι υποπληθυσμοί των Τ λεμφοκυττάρων είναι ζωτικής σημασίας στη δημιουργία της φλεγμονής και αντιστοιχούν σε χαρακτηριστικές δερματικές αλλοιώσεις.¹¹³ Ακολουθεί μια σύντομη επισκόπηση των κύριων υποπληθυσμών των Τ λεμφοκυττάρων που εμπλέκονται στην ψωρίαση:

Τ βοηθητικά κύτταρα (T helper cells -Th)

Αυτά είναι το πιο γνωστό υποσύνολο των Τ κυττάρων που εμπλέκονται στην ψωρίαση. Μπορούν να χωριστούν περαιτέρω σε διαφορετικούς υποτύπους με βάση τις κυτοκίνες που παράγουν.

- Κύτταρα Th1: Παραδοσιακά συνδεδεμένα με αυτοάνοσα νοσήματα, τα Th1 κύτταρα παράγουν ιντερφερόνη-γάμμα (IFN-γ), μια κυτοκίνη που ενεργοποιεί τα μακροφάγα και

εμπλέκεται στη φλεγμονώδη απόκριση. Στην ψωρίαση, τα Th1 κύτταρα συμβάλλουν στη χρόνια φλεγμονή που παρατηρείται στις δερματικές αλλοιώσεις.

- Κύτταρα Th17: Τα κύτταρα Th17 είναι ιδιαίτερα σημαντικά στην παθογένεση της ψωρίασης. Παράγουν κυτοκίνες όπως η ιντερλευκίνη-17 (IL-17), η IL-22 και η IL-23, οι οποίες εμπλέκονται στη δημιουργία της φλεγμονής που υπάρχει στη ψωρίαση. Η IL-17, ειδικότερα, διεγείρει τον πολλαπλασιασμό των κερατινοκυττάρων στο δέρμα και την παραγωγή φλεγμονωδών μεσολαβητών, οδηγώντας στη χαρακτηριστική απολέπιση και πάχυνση των ψωριασικών πλακών.

- Κύτταρα Th22: Αυτά τα κύτταρα παράγουν IL-22, μια άλλη κυτοκίνη που εμπλέκεται στο κύκλο της φλεγμονής. Η IL-22 προάγει τον πολλαπλασιασμό των κερατινοκυττάρων και συμβάλλει στο υπερπλαστικό (παχύρρευστο) δέρμα που παρατηρείται στην ψωρίαση.

Ρυθμιστικά T κύτταρα

Τα Tregs διαδραματίζουν κρίσιμο ρόλο στη διατήρηση της ανοσολογικής ανοχής και στην πρόληψη αυτοάνοσων αντιδράσεων. Στην ψωρίαση, η λειτουργία των Tregs είναι συχνά μειωμένη, οδηγώντας σε ανεξέλεγκτη φλεγμονή. Υπό φυσιολογικές συνθήκες, τα Tregs καταστέλλουν τη δραστηριότητα των T κυττάρων όπως τα κύτταρα Th1 και Th17, αλλά στην ψωρίαση, η κατασταλτική λειτουργία τους μειώνεται, επιτρέποντας σε αυτά τα προ-φλεγμονώδη κύτταρα να οδηγήσουν την ασθένεια.¹¹⁴

Κυτταροτοξικά T κύτταρα (CD8+ T κύτταρα)

Τα CD8+ T κύτταρα, επίσης γνωστά ως κυτταροτοξικά T λεμφοκύτταρα, συνήθως εμπλέκονται στην απόπτωση κατεστραμμένων κυττάρων. Στην ψωρίαση, τα CD8+ T κύτταρα βρίσκονται στην επιδερμίδα και συμβάλλουν στη φλεγμονή παράγοντας κυτοκίνες όπως IFN-γ και IL-17. Αυτά τα κύτταρα μπορούν να αλληλοεπιδράσουν άμεσα με κερατινοκύτταρα, οδηγώντας στην ανάπτυξη ψωριασικών βλαβών.¹¹⁵

γδ T κύτταρα

Τα γδ T κύτταρα είναι ένας λιγότερο κοινός τύπος T κυττάρων, αλλά έχουν εμπλακεί στην ψωρίαση. Αυτά τα κύτταρα μπορούν να παράγουν IL-17 και IL-22, παρόμοια με τα κύτταρα Th17 και Th22, και συμβάλλουν στη φλεγμονώδη διαδικασία στην ψωρίαση. Βρίσκονται

συχνά στην επιδερμίδα και μπορούν να ανταποκριθούν γρήγορα στα σήματα στρες, συμβάλλοντας στην έναρξη και διατήρηση των ψωριασικών βλαβών.

Συμπερασματικά, τα T κύτταρα Th1 και Th17 που μετρήθηκαν και στην παρούσα διατριβή μέσω κυτταρομετρίας ροής, είναι κυρίως υπεύθυνα για την οδήγηση της φλεγμονώδους διεργασίας στην ψωρίαση μέσω κυτοκινών όπως οι IFN- γ , IL-17 και IL-22. Τα Tregs θα έπρεπε να ελέγχουν αυτή τη φλεγμονή, αλλά είναι συχνά δυσλειτουργικά στην ψωρίαση. Τα CD8⁺ T κύτταρα και $\gamma\delta$ T κύτταρα συμβάλλουν επίσης στη νόσο, ιδιαίτερα επηρεάζοντας άμεσα τα κερατινοκύτταρα και παράγοντας προφλεγμονώδεις κυτοκίνες.¹¹⁶

3.2 Ανοσορυθμιστικές κυτοκίνες

Η ασθένεια προκαλείται σε άτομα με γενετική προδιάθεση. Ρόλο παίζουν και διάφοροι περιβαλλοντικοί και ανοσολογικοί παράγοντες, οι οποίοι ξεκινούν έναν κύκλο χρόνιας φλεγμονής.¹¹⁷ Κεντρικό στοιχείο αυτής της χρόνιας φλεγμονής είναι η διαφοροποίηση και ενεργοποίηση των T βοηθητικών κυττάρων 17 (Th17), τα οποία διαδραματίζουν κεντρικό ρόλο στη διαμεσολάβηση της φλεγμονώδους απόκρισης. Ο ρόλος της IL-17 είναι καθοριστικός καθώς ρυθμίζει τη λειτουργία των T-κυττάρων, των ουδετερόφιλων και των μακροφάγων.¹¹⁸

Πιο αναλυτικά, η διαφοροποίηση των κυττάρων Th17 καθοδηγείται από κυτοκίνες όπως η IL-6 και ο μετασχηματιστικός αυξητικός παράγοντας-βήτα (TGF- β), οι οποίες ενεργοποιούν τον παράγοντα μεταγραφής ROR γ t. Μόλις διαφοροποιηθούν, τα κύτταρα Th17 παράγουν μια σειρά προφλεγμονωδών κυτοκινών, συμπεριλαμβανομένων των IL-17A, IL-17F και IL-22. Αυτές οι κυτοκίνες είναι ζωτικής σημασίας για την ανάπτυξη της ψωρίασης, καθώς προκαλούν τον πολλαπλασιασμό των κερατινοκυττάρων και διαταράσσουν τη φυσιολογική διαφοροποίηση του δέρματος, οδηγώντας στις χαρακτηριστικές πλάκες λόγω της επιδερμικής υπερπλασίας.

Η IL-23, μέλος της οικογένειας κυτοκινών IL-12, παίζει κρίσιμο ρόλο στην παθογένεση της ψωρίασης προωθώντας την επέκταση και την επιβίωση των κυττάρων Th17. Η IL-23 παράγεται κυρίως από δενδριτικά κύτταρα (DCs) και μακροφάγα σε σημεία φραγμού όπως το δέρμα. Δρα μέσω της ενεργοποίησης της οδού σηματοδότησης STAT3, η οποία ενισχύει τη διαφοροποίηση των αφελών T κυττάρων σε κύτταρα TH17. Αυτή η διαδικασία είναι απαραίτητη για τη διατήρηση του φλεγμονώδους περιβάλλοντος στην ψωρίαση, καθώς η IL-23 διεγείρει την παραγωγή της IL-17 και άλλων προφλεγμονωδών κυτοκινών από κύτταρα Th17.¹¹⁹ (εικόνα 2)

Ο TNF-α, που απελευθερώνεται κυρίως από στρεσαρισμένα κερατινοκύτταρα, προάγει την ενεργοποίηση των DC, την έκκριση IL-12 και τη διαφοροποίηση Th1. Διεγείρει τον πολλαπλασιασμό των κερατινοκυττάρων, την έκκριση φλεγμονώδους ιντερλευκίνης και την έκφραση μορίων προσκόλλησης, διευκολύνοντας την εισροή φλεγμονωδών κυττάρων στο ψωριασικό δέρμα. Ο TNF-α και η IL-17A δρουν συνεργικά στον καταρράκτη κυτοκινών στην ψωρίαση.¹²⁰

Στην παθογένεση της ψωρίασης, η IL-12 οδηγεί στη διαφοροποίηση των Th1 και στην παραγωγή IFN-γ, ενισχύοντας την παρουσίαση του αντιγόνου. Το IFN-γ αλληλεπιδρά επίσης με τον άξονα IL-23/Th17, και μπορεί να οδηγήσει στην παραγωγή IL-23 και IL-1β καθώς και να διεγείρει την παραγωγή IL-17, ενισχύοντας περαιτέρω τη φλεγμονή.

Η οικογένεια της IL-36, συμπεριλαμβανομένων των αγωνιστών (IL-36α, β, γ) και των ανταγωνιστών (IL36Ra), παίζει επίσης ρόλο στην ψωρίαση. Οι αγωνιστές της IL-36 ενεργοποιούν τη σηματοδότηση NF-κB και MAPK μέσω του συμπλέγματος IL-36R και IL-1RAcP. Έχει αναφερθεί ότι η αυξημένη έκφραση της IL-36, ιδιαίτερα της IL-36γ, σχετίζεται με ουδετερόφιλες αποκρίσεις και στείρο σχηματισμό φλύκταινας στην ψωρίαση.¹²¹ Η IL-36γ μπορεί να χρησιμεύσει ως βιοδείκτης για τη διάγνωση και την παρακολούθηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία στην ψωρίαση.¹²²

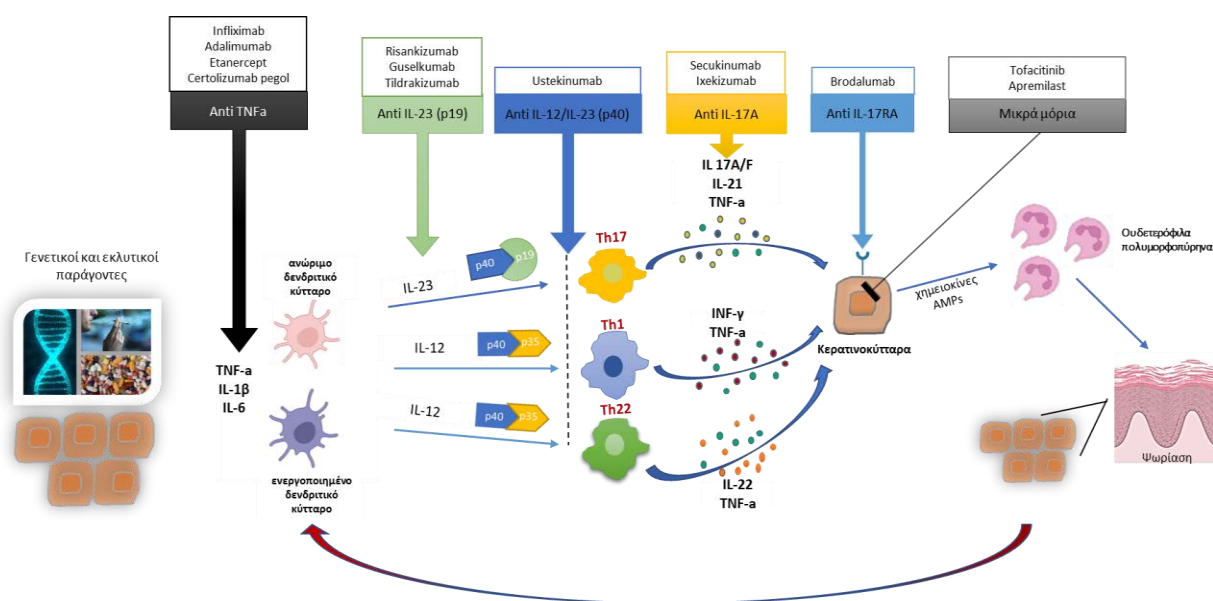
Η αλληλεπίδραση μεταξύ των κυττάρων Th17 και άλλων ανοσολογικών συστατικών επιδεινώνει περαιτέρω τον φλεγμονώδη κύκλο. Οι κυτοκίνες που προέρχονται από Th17 διεγείρουν τα κερατινοκύτταρα να παράγουν αντιμικροβιακά πεπτίδια και χημειοκίνες, προσελκύοντας ουδετερόφιλα και άλλα φλεγμονώδη κύτταρα στο δέρμα. Αυτή η στρατολόγηση οδηγεί σε έναν κύκλο φλεγμονής και βλάβης των ιστών.

Η κλινική σημασία του εντοπισμού των γενετικών πολυμορφισμών καταδεικνύεται από την παρατήρηση ότι οι πολυμορφισμοί στα γονίδια IL-17A και IL-17F μπορούν να αλλάξουν τα επίπεδα παραγωγής της κυτοκίνης, επιδεινώνοντας ή μειώνοντας τη φλεγμονή στους ασθενείς με ψωρίαση. Έρευνες έχουν δείξει ότι ορισμένοι πολυμορφισμοί σχετίζονται με υψηλότερα επίπεδα IL-17, οδηγώντας σε χειρότερη κλινική εικόνα. Η αναγνώριση αυτών των διαφορών μπορεί να βοηθήσει στην πρόβλεψη της εξέλιξης της ψωρίασης και στην ανάπτυξη βελτιωμένων θεραπευτικών στρατηγικών.¹²³

3.3 Παθοφυσιολογία

Κατά τον τραυματισμό των κερατινοκυττάρων, τα σύμπλοκα αυτο-DNA / RNA με το αυτοαντιγόνο LL37 ενεργοποιούν τα myeloid dendritic cells και plasmacytoid dendritic cells μέσω των TLRs, οδηγώντας στην παραγωγή TNF- α , IL-23, IL-12 και IFN- α . Τα δενδριτικά κύτταρα είναι αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα που ενεργοποιούνται και παράγουν κυτοκίνες στην αναστολή της δράσης των οποίων βασίζονται καινοτόμες φαρμακευτικές θεραπείες.¹¹⁸

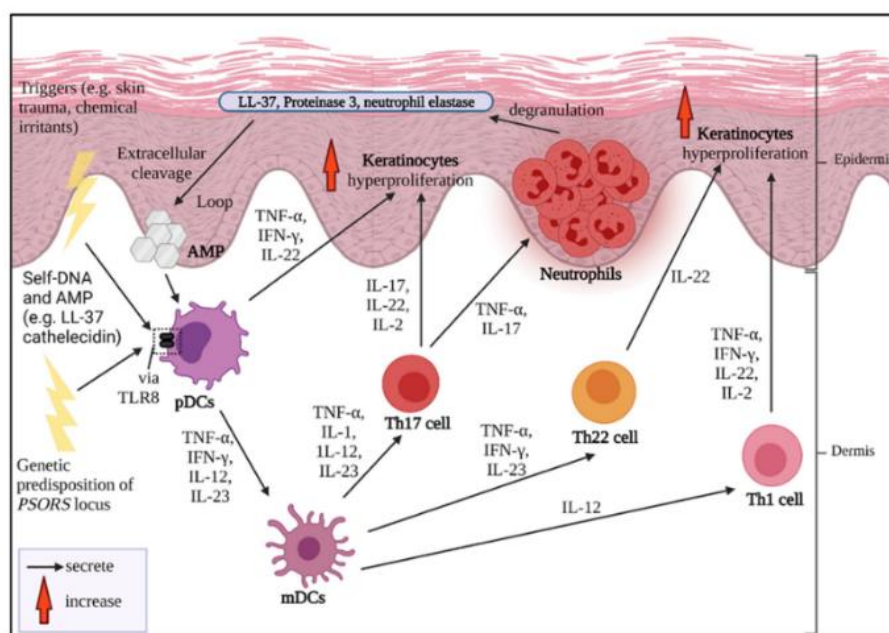
Τα ενεργοποιημένα plasmacytoid dendritic cells παράγουν interferon- α (IFN- α) και ενεργοποιούν τα myeloid dendritic cells τα οποία με τη σειρά τους μεταναστεύουν στους λεμφαδένες, παρουσιάζοντας αντιγόνα στα T κύτταρα. Οι IFN- γ , TNF- α , IL-1- β και IL-6 ενεργοποιούν περαιτέρω τα myeloid dendritic cells για την παραγωγή TNF- α , IL-12, IFN α και - β , IL-6 και IL-23. Αυτές οι κυτοκίνες οδηγούν στη διαφοροποίηση και τον πολλαπλασιασμό των T κυττάρων σε Th17 και Th22 λεμφοκύτταρα, τα οποία απελευθερώνουν IL-17, IL-22 και άλλες κυτοκίνες. Οι IL-22, IL-17A και IL-17F συμβάλλουν στην παθογένεση της ψωρίασης, προάγοντας τον υπερπολλαπλασιασμό των κερατινοκυττάρων και αναστέλλοντας τη φυσιολογική τους διαφοροποίηση.¹²⁴



Εικόνα 3: Επισκόπηση της ψωρίασης, της μοριακής παθογένειας και των στοχευμένων θεραπειών. (Κουσκούκης Κ., Ρουσάκη – Schulze A.B.- Ζαφειρίου Ε. Επίτομη Δερματολογία-Αφροδισιολογία , Εκδόσεις Νέον, 2023)

Συνοψίζοντας, η συμβολή των κυττάρων Th17 στην ψωριασική φλεγμονή είναι πολύπλευρη.¹²⁵ Τα κύτταρα αυτά εμπλουτίζονται σε ψωριασικές δερματικές βλάβες και εμπλέκονται στην παθογένεση μέσω διαφόρων μηχανισμών:

1. Ενεργοποίηση κερατινοκυττάρων: Οι κυτοκίνες που προέρχονται από Th17 όπως η IL-17A και η IL-22 επάγουν τον πολλαπλασιασμό των κερατινοκυττάρων και διαταράσσουν τις φυσιολογικές διαδικασίες διαφοροποίησης, οδηγώντας σε υπερκεράτωση και απολέπιση.
2. Στρατολόγηση ουδετερόφιλων: Η IL-17 και η IL-22 προωθούν τη στρατολόγηση ουδετερόφιλων στο σημείο της φλεγμονής.
3. Παραγωγή χημειοκίνης: Τα κύτταρα Th17 διεγείρουν τα κερατινοκύτταρα να παράγουν μια σειρά χημειοκινών που προσελκύουν επιπλέον κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος, διαιωνίζοντας τον φλεγμονώδη κύκλο.



Εικόνα 4: Η παθογένεια της ψωρίασης σύμφωνα με τα τωρινά δεδομένα.¹²⁶

Η κατανόηση του ρόλου των κυττάρων Th17 παρέχει πληροφορίες σχετικά με τους μηχανισμούς που διέπουν την ψωρίαση και επισημαίνει πιθανούς στόχους για θεραπευτική παρέμβαση. Η ανάπτυξη βιολογικών θεραπειών που αναστέλλουν ειδικά την IL-17 και την IL-23 έχει μεταμορφώσει τη θεραπεία της ψωρίασης, προσφέροντας νέες θεραπευτικές επιλογές.¹²⁷

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4 - Θεραπευτική αντιμετώπιση

4.1 Τοπική θεραπεία

Η εφαρμογή τοπικής θεραπείας στη ψωρίαση αποτελεί μια ωφέλιμη πρακτική ιδιαίτερα εάν περιορίζεται σε μια μικρή περιοχή (λιγότερο από 3-5% της επιφάνειας του σώματος). Οι τοπικές θεραπείες περιλαμβάνουν τα τοπικά κορτικοστεροειδή, τα ανάλογα της βιταμίνης D3, τους αναστολείς καλσινευρίνης, τα κερατολυτικά και το συνδυασμό αυτών (π.χ., κορτικοστεροειδή με βιταμίνη D3), σε μορφή κρέμας, αλοιφής, αφρού ή γέλης.¹²⁸ Τοπικά χρησιμοποιείται επίσης και η φωτοθεραπεία και η διθρανόλη.¹²⁹ Ένα βασικό μειονέκτημα των τοπικών θεραπειών είναι η κακή τήρηση της θεραπείας, καθώς πολλοί ασθενείς εμφανίζουν χαμηλά ποσοστά συμμόρφωσης.⁵⁵

4.2 Φωτοθεραπεία

Η υπεριώδης ακτινοβολία είναι τοπικά ανοσοκατασταλτική. Αυτό επηρεάζει άμεσα τα κύτταρα του Langerhans, αναστέλλει τον επιδερμικό υπερπολλαπλασιασμό και την αγγειογένεση, καθώς και προκαλεί μείωση των δερματικών Τ κυττάρων μέσω απόπτωσης.¹³⁰ Διαφορετικές μέθοδοι φωτοθεραπείας περιλαμβάνουν στενή- ζώνη (311–313 nm) υπεριώδης ακτινοβολία B, ευρυζωνική (280–320 nm) υπεριώδης ακτινοβολία B, στοχευμένη φωτοθεραπεία και από του στόματος ψωραλένιο υπεριώδες A (φωτοχημειοθεραπεία-θεραπεία), η οποία τώρα περιορίζεται λόγω του σωρευτικού κινδύνου του δέρματος καρκίνος.¹³¹ Μεταξύ αυτών, είναι η υπεριώδης ακτινοβολία B στενής ζώνης. Η ακτινοβολία είναι η πιο συχνά χρησιμοποιούμενη μέθοδος φωτοθεραπείας, και συνήθως χορηγείται δύο ή τρεις φορές ανά εβδομάδα, ενώ η χρήση οικιακών μονάδων αυξάνεται σε παγκόσμιο επίπεδο. Η υπεριώδης ακτινοβολία B στενής ζώνης είναι αποτελεσματική για την ψωρίαση κατά πλάκας.¹³⁰

4.3 Συστηματική θεραπεία

Πριν από την εμφάνιση των βιολογικών παραγόντων, από του στόματος συστηματικές θεραπείες ήταν για πολλές δεκαετίες η βασική θεραπεία για μέτρια έως σοβαρή ψωρίαση κατά πλάκας. Οι βιολογικοί παράγοντες που λαμβάνονται από του στόματος διαφέρουν στον μηχανισμό δράσης, στον βαθμό αποτελεσματικότητας και στις πιθανές ανεπιθύμητες

ενέργειες.¹³² Κοινώς χρησιμοποιούμενοι από του στόματος παράγοντες στην ψωρίαση περιλαμβάνουν τη μεθοτρεξάτη, την κυκλοσπορίνη, την ακιτρετίνη και τα φουμαρικά. Επιπλέον, αναφέρεται και η απρεμιλάστη, η οποία αποτελεί από του στόματος στοχευμένη θεραπεία μικρού μορίου που αναστέλλει τη PDE4 και συμβάλλει στη ρύθμιση της φλεγμονώδους απόκρισης. Η παρούσα μελέτη επικεντρώνεται ειδικά στην απρεμιλάστη και στη σεκουκινουμάμπη, διερευνώντας την ανταπόκριση των ασθενών στη θεραπεία αυτές.

Μεθοτρεξάτη: Η μεθοτρεξάτη είναι ένα αποτελεσματικό και ευρέως χορηγούμενο ανοσοκατασταλτικό ιδιαίτερα κατά τις προηγούμενες δεκαετίες. Λειτουργεί αναστέλλοντας τη σύνθεση του DNA, η οποία με τη σειρά της επιβραδύνει τον ταχύ πολλαπλασιασμό των κυττάρων του δέρματος που χαρακτηρίζουν την ασθένεια. Αυτή η μείωση της ανάπτυξης των κυττάρων του δέρματος βοηθά στη διαχείριση των συμπτωμάτων της ψωρίασης, καθιστώντας τη μεθοτρεξάτη ακρογωνιαίό λίθο της μακροπρόθεσμης διαχείρισης για πολλούς ασθενείς. Παρόλα αυτά υπάρχει κίνδυνος πανκυτταροπενίας και ηπατοτοξικότητας και επιβάλλεται η στενή παρακολούθηση του ασθενούς με εργαστηριακό έλεγχο σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες.¹³³

Κυκλοσπορίνη: Η κυκλοσπορίνη είναι ένα ισχυρό ανοσοκατασταλτικό που στοχεύει κυρίως στην ενεργοποίηση των T-κυττάρων, ένα κρίσιμο συστατικό της ανοσολογικής απόκρισης. Αναστέλλοντας τα T κύτταρα, η κυκλοσπορίνη μειώνει αποτελεσματικά την ανοσολογική δραστηριότητα που οδηγεί στην ψωρίαση, οδηγώντας σε σημαντικές βελτιώσεις στην κατάσταση. Ωστόσο, η χρήση του περιορίζεται συνήθως σε βραχυπρόθεσμη θεραπεία λόγω του κινδύνου σοβαρών παρενεργειών, συμπεριλαμβανομένης της νεφρικής βλάβης, της υψηλής αρτηριακής πίεσης, και της αυξημένης ευαισθησίας σε λοιμώξεις.¹³⁴

Ακιτρετίνη: Η ακιτρετίνη είναι ένα ρετινοειδές που βοηθά στην ομαλοποίηση της ανάπτυξης και της διαφοροποίησης των κυττάρων του δέρματος, καθιστώντας το αποτελεσματικό στη θεραπεία της ψωρίασης. Ωστόσο, η χρήση του συνοδεύεται από μια σειρά πιθανών παρενεργειών, οι οποίες μπορεί να είναι σοβαρές, ιδιαίτερα σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία. Λόγω των τερατογόνων επιδράσεών της, η ακιτρετίνη αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και απαιτεί προσεκτική εξέταση των κινδύνων έναντι των οφελών στη μακροχρόνια χρήση της.¹³⁵

Φουμαρικά: Τα φουμαρικά είναι ενώσεις που ρυθμίζουν το ανοσοποιητικό σύστημα, ιδιαίτερα επηρεάζοντας τις φλεγμονώδεις οδούς. Αν και ο ακριβής μηχανισμός δράσης τους δεν είναι πλήρως κατανοητός, τα φουμαρικά πιστεύεται ότι επηρεάζουν τη γονιδιακή έκφραση

και τις κυτταρικές διεργασίες που εμπλέκονται στη φλεγμονώδη απόκριση. Μπορούν να είναι αποτελεσματικά στη θεραπεία της μέτριας έως σοβαρής ψωρίασης, αν και τα θεραπευτικά τους αποτελέσματα μπορεί να χρειαστούν περισσότερο χρόνο για να εκδηλωθούν σε σύγκριση με άλλες θεραπείες. Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες των φουμαρικών περιλαμβάνουν γαστρεντερικά προβλήματα, όπως διάρροια και κράμπες στο στομάχι.

Οι εστέρες του φουμαρικού οξέος είναι μικρά μόρια που αναστέλλουν ωρίμανση δενδριτικών κυττάρων, επάγουν απόπτωση T κυττάρων, και παρεμβαίνουν στην εξαγγείωση των λευκοκυττάρων.¹³⁶ Στη Γερμανία, για παράδειγμα, οι εστέρες φουμαρικού οξέος είναι από τους πιο χρησιμοποιούμενους θεραπείες για μέτρια έως σοβαρή ψωρίαση κατά πλάκας. Ο φουμαρικός διμεθυλεστέρας, μια νέα έκδοση μονού εστέρα, έχει επίσης έχουν λάβει άδεια από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων για την θεραπεία της ψωρίασης.¹³⁷

Απρεμιλάστη:

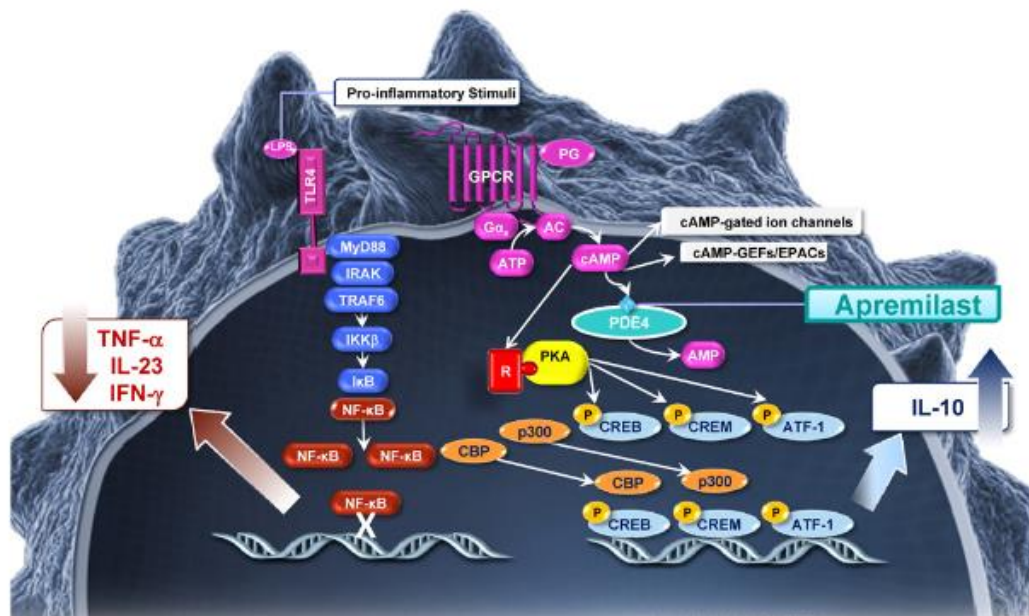
Η απρεμιλάστη (εμπορική ονομασία Otezla®) είναι ένας μικρός μοριοαναστολέας PDE4 που έχει συγκεντρώσει σημαντική προσοχή για το ρόλο της στη διαχείριση της ΨΑ και της ψωρίασης και στην οποία επικεντρώνεται και η παρούσα διατριβή.¹³⁸ Η συνιστώμενη δοσολογία για την ψωρίαση είναι 30 mg δύο φορές την ημέρα, μετά από μια σταδιακή τιτλοποίηση της δόσης κατά τις πρώτες έξι ημέρες. Στοχεύοντας ειδικά την κυκλική μονοφωσφορική αδενοσίνη (cAMP) ένα κρίσιμο μόριο σηματοδότησης που εμπλέκεται στις φλεγμονώδεις οδούς, η απρεμιλάστη ρυθμίζει την ανοσολογική απόκριση, μειώνοντας έτσι τη φλεγμονή και ανακουφίζοντας τα συμπτώματα που σχετίζονται με αυτές τις καταστάσεις.¹³⁹ Αυτός ο στοχευμένος μηχανισμός δράσης οδήγησε την Αμερικανική Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) να χορηγήσει έγκριση για την απρεμιλάστη τον Μάρτιο του 2014 ως τον πρώτο αναστολέα PDE4 που ενδείκνυται ειδικά για ενήλικες με ενεργό ΨΑ.¹⁴⁰

Μετά την επιτυχία της στην ΨΑ, το θεραπευτικό δυναμικό της απρεμιλάστης αναγνωρίστηκε περαιτέρω με την έγκριση του FDA τον Σεπτέμβριο του 2014 για τη θεραπεία της μέτριας έως σοβαρής ψωρίασης κατά πλάκας. Αυτή η επακόλουθη έγκριση όχι μόνο υπογράμμισε την αποτελεσματικότητα της απρεμιλάστης στην αντιμετώπιση της φλεγμονής που είναι κεντρική τόσο για την ΨΑ όσο και για την ψωρίαση, αλλά υπογράμμισε επίσης τον μοναδικό μηχανισμό δράσης της.¹⁴¹ Η διπλή έγκριση της απρεμιλάστης για αυτές τις νόσους αντικατοπτρίζει την ικανότητά της να ανταποκρίνεται στις ανεκπλήρωτες ανάγκες στη διαχείριση σύνθετων φλεγμονωδών δερματικών διαταραχών, προσφέροντας μια νέα προσέγγιση σε ασθενείς που μπορεί να μην ανταποκρίνονται επαρκώς σε άλλες θεραπείες.

Αυτή η επέκταση της χρήσης του υπογραμμίζει τη σημασία των καινοτόμων στρατηγικών θεραπείας στο εξελισσόμενο τοπίο της διαχείρισης της φλεγμονώδους νόσου. Χαρακτηρίζεται από υψηλό προφίλ ασφάλειας, υψηλότερο των βιολογικών παραγόντων.¹⁴¹

Η απρεμιλάστη φαίνεται να εμποδίζει την παραγωγή κυτταροκινών στο επίπεδο του mRNA. Πιο αναλυτικά, η παραγωγή των κυτταροκινών στη ψωρίαση ρυθμίζεται από την PDE4 μέσα σε αυτά τα κύτταρα. Τα προφλεγμονώδη σήματα, ιδιαίτερα εκείνα από την οδό του TLR4 σε κύτταρα όπως τα μονοκύτταρα και τα δενδριτικά κύτταρα, ενεργοποιούν τον παράγοντα μεταγραφής πυρηνικό παράγοντα-κάππα B (NF-κB), οδηγώντας στην έκφραση προφλεγμονωδών κυτταροκινών όπως η ιντερλευκίνη (IL)-23, ο (TNF)-α και η IFN-γ. Ταυτόχρονα, σήματα από υποδοχείς συζευγμένους με G-πρωτεΐνες, όπως αυτοί που δεσμεύουν τις προσταγλανδίνες, διεγείρουν την αδενυλική κυκλάση (AC) μέσω της υπομονάδας άλφα πρωτεΐνης G (Gas), αυξάνοντας τα επίπεδα της cAMP. Σε κύτταρα όπως τα μονοκύτταρα και τα δενδριτικά κύτταρα, η PDE4 υδρολύει το cAMP σε AMP. Όταν η PDE4 αναστέλλεται από την απρεμιλάστη, τα επίπεδα cAMP αυξάνονται, οδηγώντας στην ενεργοποίηση της πρωτεϊνικής κινάσης A και άλλων οδών απόκρισης cAMP, όπως τα κανάλια ιόντων με νουκλεοτίδια και η πρωτεΐνη ανταλλαγής που ενεργοποιείται από το cAMP. Η ενεργοποίηση του ενεργοποιεί τη φωσφορυλίωση των παραγόντων μεταγραφής δέσμησης στοιχείων απόκρισης cAMP, συμπεριλαμβανομένης της πρωτεΐνης δέσμησης CRE (CREB), του διαμορφωτή CRE (CREM) και του παράγοντα ενεργοποίησης μεταγραφής 1 (ATF-1). Στα μονοκύτταρα, αυτοί οι παράγοντες συνδέονται με θέσεις CRE σε γονιδιακούς υποκινητές όπως η IL-10, ενισχύοντας τη γονιδιακή έκφραση. Η μεταγραφική ενεργοποίηση που καθοδηγείται από CRE στρατολογεί επίσης συνενεργοποιητές όπως η πρωτεΐνη δέσμησης CREB (CBP) ή το ομόλογό της p300, τα οποία διαθέτουν δραστηριότητα ακετυλοτρανσφεράσης ιστόνης. Αυτή η στρατολόγηση εκτρέπει το CBP και το p300 μακριά από το NF-κB, αναστέλλοντας έτσι τη γονιδιακή έκφραση με τη μεσολάβηση του NF-κB, με αποτέλεσμα τη μειωμένη παραγωγή IL-23, TNF-α και IFN-γ. **(Εικόνα 5)**

Η μειωμένη φλεγμονώδης απόκριση μπορεί να οδηγήσει σε χαμηλότερη διήθηση ανοσοκυττάρων και μειωμένη ενεργοποίηση και πολλαπλασιασμό κερατινοκυττάρων και αρθροκυττάρων. Τελικά, αυτό μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη υπερκεράτωση στην ψωρίαση καθώς και σε μειωμένη αρθρική βλάβη στην αρθρίτιδα.¹⁴⁰



Εικόνα 5: Μηχανισμός δράσης της απρεμιλάστης.¹⁴²

4.4 Βιολογικοί παράγοντες

Τα τελευταία 20 χρόνια, οι βιολογικοί παράγοντες έχουν αλλάξει δραστικά το θεραπευτικό αλγόριθμο της ψωρίασης και της ψωριασικής αρθρίτιδας. Είναι κυρίως ανασυνδυασμένα μονοκλωνικά αντισώματα ή πρωτεΐνες σύντηξης υποδοχέων, τα οποία είναι είτε πλήρως ανθρώπινοι είτε εξανθρωπισμένες, είτε χημικά (άνθρωπος-ποντικός) και στοχεύουν σε συγκεκριμένες φλεγμονώδεις- διαμεσολαβητές. Αν και επί του παρόντος ταξινομούνται ως ανοσοτροποποιητικοί παράγοντες και όχι ανοσοκατασταλτικοί καθώς τα φάρμακα στοχεύουν σε πολύ συγκεκριμένες οδούς.¹⁴³ Ενδεικτικά αναφέρονται οι αναστολείς IL-17 στους οποίους επικεντρώνεται η παρούσα διατριβή.

4.4.1 Αναστολείς IL-17

Οι αναστολείς της ιντερλευκίνης-17 περιλαμβάνουν τη σεκουκινουμάμπη - sekukinumab (ένα ανασυνδυασμένο πλήρως ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα κατά του IL-17A IgG1κ), την ιξεκιζουμάμπη - ixekizumab (ένα ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα IgG4 κατά του IL-17), τη μπρονταλουμάμπη - brodalumab (ένα ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα IgG2 που μειώνει την IL-17 μέσω της ανταγωνιστικής δράσης στον υποδοχέα IL-17RA), τη μιμεκιζουμάμπη - bimekizumab (ένα ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα IgG1 που

επιλεκτικά αναστέλλει τη δράση τόσο της IL-17A όσο και της IL-17F), τη νετακιμάμπη - netakimab (ένα ανθρώπινο νανοαντίσωμα IgG1 που στοχεύει την IL-17A) και τη σονελοκιμάμπη - sonelokimab (ένα τρισθενές νανοαντίσωμα που δεσμεύεται στις IL-17A και IL-17F).¹⁴⁴ Η σεκουκινουμάμπη στην οποία επικεντρώνεται η συγκεκριμένη διατριβή, είναι ένα πλήρως ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα που στοχεύει την IL-17A, μια κυτοκίνη με καθοριστικό ρόλο στην ανάπτυξη της ψωρίασης. Ο μηχανισμός δράσης του περιλαμβάνει τη δέσμευση της IL-17A, εμποδίζοντας την αλληλεπίδρασή της με τον υποδοχέα IL-17 και αναστέλλοντας έτσι τη φλεγμονώδη απόκριση. Με αυτόν τον τρόπο, μειώνεται η υπερπαραγωγή κερατινοκυττάρων και ελαχιστοποιούνται τα συμπτώματα της ψωρίασης.¹⁴⁵

Η συνιστώμενη δόση για τη σεκουκινουμάμπη είναι 300 mg, χορηγούμενα υποδορίως στις εβδομάδες 0, 1, 2, 3 και 4, και στη συνέχεια κάθε τέσσερις εβδομάδες. Η ιξεκιζουμάμπη χορηγείται σε δόση 160 mg (2 x 80 mg ενέσεις) την εβδομάδα 0, ακολουθούμενη από 80 mg στις εβδομάδες 2, 4, 6, 8, 10 και 12, και στη συνέχεια 80 mg κάθε τέσσερις εβδομάδες.¹²³ Η συνιστώμενη δόση για τη βρονταλουμάμπη είναι 210 mg μία φορά την εβδομάδα για τις πρώτες τρεις εβδομάδες και στη συνέχεια κάθε δύο εβδομάδες. Τον Αύγουστο του 2021, η EMA ενέκρινε τη βιμεκιζουμάμπη για τη θεραπεία της ψωρίασης. Η συνιστώμενη δοσολογία για τη βιμεκιζουμάμπη είναι δύο ενέσεις των 160 mg (συνολικά 320 mg) μία φορά κάθε τέσσερις εβδομάδες για 16 εβδομάδες, και στη συνέχεια κάθε οκτώ εβδομάδες.¹⁴⁶

Το προφίλ ασφάλειας των αναστολέων της IL-17 είναι αποδεκτό, χωρίς αυξημένο κίνδυνο σοβαρών λοιμώξεων ή κακοήθειας. Ωστόσο, έχουν αναφερθεί ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες που περιλαμβάνουν τη βλεννοδερματική καντιντίαση και επιδείνωση φλεγμονώδους νόσου του εντέρου. Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος και τοπικές αντιδράσεις στο σημείο έγχυσης του φαρμάκου. Επιπλέον, έχει αναφερθεί μια περίπτωση αυτοκτονικού ιδεασμού σε ασθενή που έλαβε θεραπεία με brodalumab και η σχέση μεταξύ των δύο δεν έχει ακόμη διευκρινιστεί.¹⁴⁷

Τα φάρμακα κατά της IL-17 (bimekizumab, ixekizumab, sekukinumab and brodalumab) και τα φάρμακα κατά της IL-23 (risankizumab and guselkumab), με εξαίρεση το tildrakizumab, αποδείχθηκαν σημαντικά πιο αποτελεσματικά στην επίτευξη PASI 90 σε σύγκριση με την ουστεκινουμάμπη και τρεις παράγοντες κατά του TNF-άλφα (adalimumab, certolizumab pegol and etanercept).^{148, 149}

4.3 Κριτήρια επιλογής θεραπείας

Η επιλογή της θεραπείας βασίζεται στη βαρύτητα της νόσου, η οποία καθορίζεται ανάλογα με την έκταση της νόσου και την εμπλοκή ευαίσθητων περιοχών όπως το πρόσωπο, το τριχωτό της κεφαλής και οι περιοχές των γεννητικών οργάνων.⁵ Επιπλέον βασίζεται στη γνώση του ιστορικού της νόσου / θεραπείας του ασθενούς, του τρόπου ζωής του ασθενούς, του φαινοτύπου της ψωρίασης (νύχια, συννοσηρότητα, αρθρίτιδα κ.λπ.) και των επιθυμιών του. Είναι σημαντικό η θεραπεία να προσαρμόζεται στις ανάγκες του κάθε ασθενούς, με στόχο την αποτελεσματική διαχείριση της νόσου και τη βελτίωση της ποιότητας ζωής του.

Οι κατευθυντήριες οδηγίες απαντούν στα ερωτήματα αξιολόγησης της βαρύτητας της νόσου, του θεραπευτικού στόχου καθώς και την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια των φαρμάκων με βάση τις ανάγκες του ασθενούς.¹⁵⁰

Η επιλογή της βιολογικής θεραπείας για τη θεραπεία της ψωρίασης και της ψωριασικής αρθρίτιδας περιλαμβάνει την προσεκτική εξέταση διαφόρων παραγόντων για τη βελτιστοποίηση των αποτελεσμάτων της θεραπείας και της ικανοποίησης των ασθενών.¹⁵¹ Πριν από την έναρξη ή την προσαρμογή της βιολογικής θεραπείας, είναι σημαντικό να αξιολογηθεί τόσο η ψωρίαση όσο και η ψωριασική αρθρίτιδα. Η παρουσία και ο συγκεκριμένος φαινότυπος της ψωριασικής αρθρίτιδας, όπως η περιφερική έναντι της αξονικής νόσου, μπορεί να επηρεάσει την επιλογή και τη δοσολογία της βιολογικής θεραπείας, υπογραμμίζοντας τη σημασία της ολοκληρωμένης αξιολόγησης.¹⁵²

Η προσαρμογή της επιλογής του βιολογικού παράγοντα θα πρέπει να λαμβάνει υπόψη διάφορους παράγοντες, συμπεριλαμβανομένου του στόχου της θεραπείας, της σοβαρότητας και των επιπτώσεων της νόσου, των προηγούμενων απαντήσεων στη θεραπεία και των μεμονωμένων χαρακτηριστικών του ασθενούς όπως η ηλικία, οι συννοσηρότητες, το σωματικό βάρος και οι προτιμήσεις θεραπείας. Η ψωρίαση χαρακτηρίζεται ως μέτρια έως σοβαρή όταν οι δερματικές βλάβες καλύπτουν περισσότερο από το 10% της επιφάνειας του σώματος (PASI>10) ή όταν επηρεάζονται ευαίσθητες περιοχές, όπως το πρόσωπο, το τριχωτό της κεφαλής και τα γεννητικά όργανα.¹¹⁹

Επιπλέον, ρόλο έχουν και οικονομικές παράμετροι, συμπεριλαμβανομένου του κόστους των φαρμάκων και των διοικητικών δαπανών.¹⁵³ Αυτή η πολύπλευρη προσέγγιση στοχεύει στην εξατομίκευση των θεραπευτικών αποφάσεων και στη βελτιστοποίηση των

θεραπευτικών αποτελεσμάτων, λαμβάνοντας υπόψη τόσο ιατρικούς όσο και ειδικούς για τον ασθενή παράγοντες.¹⁵⁴

Η ταχεία πρόοδος της επιστημονικής γνώσης και των μοριακών τεχνικών έχει ενισχύσει σημαντικά την κατανόησή των μοριακών οδών που διέπουν διάφορες ασθένειες, συμπεριλαμβανομένης της ψωρίασης. Τις τελευταίες δύο δεκαετίες, έχει επιτευχθεί σημαντική πρόοδος στην αποκάλυψη της γενετικής βάσης της ψωρίασης, οδηγώντας στον εντοπισμό συγκεκριμένων ανοσοπαθογενετικών οδών.¹³² Αυτό οδήγησε στην ανάπτυξη στοχευμένων θεραπειών, όπως τα μονοκλωνικά αντισώματα γνωστοί ως βιολογικοί παράγοντες, οι οποίοι ήδη έχουν δείξει αποτελεσματικότητα στη διαχείριση της ψωρίασης και της ψωριασικής αρθρίτιδας, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις όπου οι συμβατικές θεραπείες απέτυχαν.

Εύλογα δημιουργείται το ερώτημα, τι μπορεί θεωρητικά να μετρηθεί για να χρησιμοποιηθεί ως προγνωστικός δείκτης- βιοδείκτης; Η γενετική μεταβλητότητα, το προφίλ γονιδιακής έκφρασης, οι γενετικοί πολυμορφισμοί, τα SNPs και τα υποσύνολα κυττάρων περιφερικού αίματος και το microRNA στο περιφερικό αίμα είναι όλοι πιθανοί δείκτες ανταπόκρισης και έχουν μελετηθεί στη ψωρίαση. Για παράδειγμα, συγκεκριμένα γονίδια και γενετικοί πολυμορφισμοί που σχετίζονται με την ανταπόκριση στη θεραπεία με αντι-TNF έχουν περιγραφεί σε μελέτες και οι γενετικοί πολυμορφισμοί (SNPs) στην προκίνητική περιοχή του γονιδίου TNF έχουν δείξει τη δυνατότητα πρόβλεψης της έκβασης της θεραπείας κατά του TNF.¹⁵⁵

Στο μέλλον, στόχος είναι να χρησιμοποιούνται πάνελ που αναλύουν διάφορα SNPs για να προβλεφθεί η αποτελεσματικότητα της θεραπείας με αναστολείς κυτοκινών. Ωστόσο, απαιτούνται επιπλέον μελέτες όπως στην παρούσα για την ανάπτυξη αξιόπιστων μοντέλων πρόβλεψης. **Η συγκεκριμένη διατριβή συμβάλλει προς αυτή την κατεύθυνση, καθώς προάγει την κατανόηση των γενετικών πολυμορφισμών που επηρεάζουν την ανταπόκριση των ασθενών στην απρεμιλάστη και στη σεκουκινουμάμπη.**

Επεξηγηματικά, ένας από τους στόχους της παρούσας διατριβής επικεντρώνεται στην εύρεση SNPs που σχετίζονται με την ανταπόκριση των ασθενών με ψωρίαση στην απρεμιλάστη και τη σεκουκινουμάμπη, με σκοπό τη βελτίωση της εξατομικευμένης ιατρικής προσέγγισης και την αποτελεσματικότερη διαχείριση της νόσου.⁴⁰

Επίσης, η μέτρηση και συσχέτιση ανοσολογικών παραμέτρων μέσω της κυτταρομετρίας ροής στοχεύει να συμβάλλει στον εντοπισμό συγκεκριμένων μηχανισμών της νόσου, που θα οδηγήσει στην ανάπτυξη στοχευμένων θεραπειών.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: Γενετικοί παράγοντες και εξατομικευμένη ιατρική

5.1 Μοντέλα πρόβλεψης για την ανταπόκριση στη θεραπεία, μέθοδοι διερεύνησης γενετικού προφίλ

Η συνεχιζόμενη έρευνα στη διερεύνηση του γενετικού προφίλ είναι σημαντική για τη βελτίωση των μοντέλων πρόβλεψης σχετικά με την ανταπόκριση στη θεραπεία. Μεγάλες μελέτες που διερευνούν τις συνδέσεις μεταξύ των πολυμορφισμών της IL-17 και της απρεμιλάστης, των αποτελεσμάτων της θεραπείας και των επιπέδων κυτοκινών είναι απαραίτητες για την ενίσχυση αυτών των μοντέλων. Με την αποσαφήνιση των πολύπλοκων σχέσεων μεταξύ των γενετικών πολυμορφισμών και της αποτελεσματικότητας της θεραπείας, δύναται να δημιουργηθούν πιο ακριβή εργαλεία πρόβλεψης. Αυτό θα συμβάλει στη βελτίωση της κλινικής εικόνας των ασθενών μέσω της πρόβλεψης της ανταπόκρισης τους στην εκάστοτε θεραπεία. Αυτό θα επιτευχθεί μέσω της κατανόησης των βιολογικών μηχανισμών που εμπλέκονται στην ψωρίαση και τη θεραπεία της, οδηγώντας σε πιθανά νέους θεραπευτικούς αλγορίθμους.¹⁵⁶

Ο στόχος της εξατομικευμένης θεραπείας και της παρούσας διατριβής είναι να εντοπίσει ομοιογενείς υποομάδες ασθενών, που χαρακτηρίζονται από συγκεκριμένους πολυμορφισμούς, όπου η ανταπόκριση στη θεραπεία είναι βέλτιστη και ελαχιστοποιείται ο κίνδυνος ανεπιθύμητων ενεργειών.¹⁵⁷

Ο εντοπισμός βιοδεικτών ειδικών για την ψωρίαση και την ψωριασική αρθρίτιδα θα βοηθούσε σημαντικά στην έγκαιρη επιλογή των καταλληλότερων θεραπευτικών παρεμβάσεων και στην πρόβλεψη των απαντήσεων στη θεραπεία, μεγιστοποιώντας έτσι την αποτελεσματικότητα και ελαχιστοποιώντας τις παρενέργειες, οδηγώντας σε μακροχρόνια ύφεση¹⁵⁸. Η ενσωμάτωση των βιοδεικτών στην κλινική πρακτική έχει τη δυνατότητα να ενισχύσει την ικανοποίηση των ασθενών και να μειώσει το κόστος θεραπείας.¹⁵⁸

Κατηγοριοποιούνται ως

1. Διαγνωστικοί βιοδείκτες, οι οποίοι υποδεικνύουν την εμφάνιση μιας νόσου (όπως η έγκαιρη διάγνωση της ψωριασικής αρθρίτιδας σε ασθενείς με ψωρίαση),
2. Προγνωστικοί βιοδείκτες, οι οποίοι προβλέπουν την ανάπτυξη επιπλοκών (όπως καρδιαγγειακές διαταραχές)

3. Προγνωστικοί βιοδείκτες, οι οποίοι προβλέπουν την ανταπόκριση σε συγκεκριμένες θεραπείες (όπως μονονουκλεοτιδικοί πολυμορφισμοί - SNPs).

Οι βιοδείκτες μπορούν επίσης να ταξινομηθούν σε διαφορετικές κατηγορίες:

4. οι βιοδείκτες τύπου 0 συσχετίζονται με τη σοβαρότητα της νόσου (π.χ. HLA-Cw0602 που σχετίζεται με σοβαρή ψωρίαση),
5. οι βιοδείκτες τύπου 1 παρακολουθούν την αποτελεσματικότητα της θεραπείας με βάση τον μηχανισμό δράσης (π.χ. άξονας IL-23/IL-17)
6. και οι βιοδείκτες τύπου 2 προβλέπουν την ανταπόκριση στη θεραπεία (π.χ. SNP σε TNFAIP3 γονίδιο που προβλέπει ανταπόκριση στη θεραπεία με αντι-TNF ή καλύτερη ανταπόκριση στο Ustekinumab σε φορείς HLA-Cw0602).

5.2 Γενετικές μέθοδοι και βιοδείκτες στην ψωρίαση

Μια ανασκόπηση στη βιβλιογραφία καταδεικνύει ότι τα τελευταία χρόνια έχουν αναλυθεί γενετικοί πολυμορφισμοί γονιδίων που σχετίζονται με την ψωρίαση.

Η ραγδαία εξέλιξη στη φαρμακογενετική και την εξατομικευμένη ιατρική στη δερματολογία συνδέεται στενά με την πρόοδο στη μοριακή βιολογία, η οποία ενισχύθηκε ιδιαίτερα από ανακαλύψεις-ορόσημα όπως αυτές που προέκυψαν από το Πρόγραμμα Ανθρώπινου Γονιδιώματος το 2003.¹⁵⁹

Το έργο αυτό ανέδειξε περίπου 25.000 ανθρώπινα γονίδια και χαρακτήρισε πάνω από 3,1 εκατομμύρια ανθρώπινους μονονουκλεοτιδικούς πολυμορφισμούς, προσφέροντας έτσι τις βάσεις για γενετικές λειτουργικές μελέτες και εμβαθύνοντας στην κατανόηση της διάγνωσης ασθενειών και των ατομικών αντιδράσεων στη θεραπεία.¹⁶⁰ Το ανθρώπινο γονιδίωμα περιλαμβάνει περίπου 3 δισεκατομμύρια νουκλεοτίδια σε ένα αντίγραφο του πυρηνικού DNA. Οι τεχνολογικές εξελίξεις, ιδίως η έλευση της NGS το 2005, έχουν επιταχύνει σημαντικά την ικανότητα αλληλουχίας ολόκληρου του γονιδιώματος.¹⁶¹

Μια σημαντική εξέλιξη αποτελούν οι μελέτες συσχέτισης σε επίπεδο γονιδιώματος (GWAS), οι οποίες έχουν αποκαλύψει πολυάριθμους γενετικούς τόπους που σχετίζονται με την ψωρίαση. Συνδυάζοντας αυτά τα αποτελέσματα με προηγμένα εργαλεία βιοπληροφορικής, οι ερευνητές μπορούν να αξιολογήσουν τις λειτουργικές επιδράσεις συγκεκριμένων πολυμορφισμών. Αυτή η ολοκληρωμένη μέθοδος όχι μόνο διευκρινίζει πώς αυτοί επηρεάζουν

τις ανοσολογικές αποκρίσεις, αλλά υποδεικνύει επίσης τις δυνατότητές τους ως βιοδείκτες για την πρόβλεψη των αποτελεσμάτων με την εκάστοτε θεραπεία. Αυτή η προγνωστική δυνατότητα είναι ζωτικής σημασίας για την προσαρμογή των θεραπειών ψωρίασης σε μεμονωμένους ασθενείς με βάση το γενετικό τους υπόβαθρο.¹⁶²

Με τις τρέχουσες δυνατότητες, είναι εφικτή η αλληλουχία ολόκληρου του ανθρώπινου γονιδιώματος σε μόλις δύο ημέρες. Το NGS έχει φέρει επανάσταση στη γενετική ανάλυση, επιτρέποντας αναλύσεις υψηλής απόδοσης ολόκληρου του γονιδιώματος (αλληλούχιση ολόκληρου του γονιδιώματος – whole genome sequencing WGS), αν και η συνήθης διαγνωστική εφαρμογή του εξακολουθεί να εξελίσσεται.¹⁶³ Μια οικονομικά αποδοτική προσέγγιση περιλαμβάνει την αλληλούχιση συγκεκριμένων περιοχών ενδιαφέροντος, όπως οι περιοχές κωδικοποίησης πρωτεϊνών (whole exome sequencing - WES), οι οποίες αντιπροσωπεύουν ένα μικρό κλάσμα (περίπου 1,5%) του συνολικού γονιδιώματος, αλλά περιλαμβάνουν περίπου το 85% των αλλαγών στο DNA που προδιαθέτουν σε γενετικές ασθένειες.¹⁶⁴ Ωστόσο μόνο το NGS επιτρέπει τη βαθιά αλληλούχιση, επιτρέποντας πολλαπλές αναγνώσεις κάθε βάσης, η οποία είναι ιδιαίτερα χρήσιμη για την ανάλυση γενετικά ετερογενών υλικών και την ανίχνευση σωματικών μεταλλάξεων σε όγκους, όπως το μελάνωμα.¹⁶⁴

Σε παθολογικές οντότητες όπως η ψωρίαση, όπου η γενετική συμβολή στην ευαισθησία σε ασθένειες είναι πολύπλοκη και συχνά συνυφασμένη με περιβαλλοντικούς παράγοντες, οι ερευνητές χρησιμοποιούν ανάλυση μικροσυστοιχιών DNA για να διευκρινίσουν τους υποκείμενους μηχανισμούς. Τα τσιπ μικροσυστοιχιών DNA εκμεταλλεύονται τη συμπληρωματική δέσμευση των βάσεων νουκλεϊκών οξέων και τη διαδικασία υβριδισμού, επιτρέποντας ολοκληρωμένες μελέτες σε όλο το γονιδίωμα. Αυτή η προσέγγιση διευκολύνει την ταυτόχρονη ανάλυση εκατοντάδων χιλιάδων SNPs τόσο στις ομάδες ασθενών όσο και στις ομάδες ελέγχου, επιτρέποντας την ταυτοποίηση γενετικών συσχετίσεων με συγκεκριμένα χαρακτηριστικά της νόσου.

Η ανάλυση σύνδεσης και η πρώτη μελέτη συσχέτισης σε όλο το γονιδίωμα (GWAS) εντόπισαν αρκετούς τόπους (loci) ως παράγοντες κινδύνου για έναρξη ψωρίασης. Οι περισσότερες συσχετίσεις βρέθηκαν σε γονιδιωματικές περιοχές που σχετίζονται με το ανοσοποιητικό σύστημα, δηλαδή στο κύριο σύμπλεγμα ιστοσυμβατότητας, στη μεταγωγή σήματος, στην απόπτωση, στις κυτοκίνες και τους υποδοχείς τους.^{165, 166,167,168,169,170}

Πρόσφατα δεδομένα από μετα-ανάλυση αποκάλυψαν περισσότερους από 80 τόπους που σχετίζονται με ψωρίαση, δεδομένο που αποδεικνύει την πολυπαραγοντική φύση της ψωρίασης.¹⁷¹

Αναλυτικότερα, από το 1999 διενεργήθηκαν μοριακές μελέτες του γονιδιώματος σε οικογένειες ασθενών με ψωρίαση.¹⁷² Οι μοριακές μελέτες και η ανάλυση σύνδεσης ανέδειξαν 9 γονιδιακούς τύπους οι οποίοι ονομάζονται PSORS 1 έως PSORS9 από τις λέξεις «psoriasis susceptibility».¹⁷³

Έτσι το 2015 μια μελέτη ολοκλήρου του γονιδιώματος αποκάλυψε 36 γενετικούς τόπους που σχετίζονται με ευαισθησία (susceptibility loci). Η συνδυασμένη ανάλυση, που ενσωμάτωσε πάνω από 15.000 περιπτώσεις και 27.000 μάρτυρες, προσδιόρισε πέντε νέους τόπους ευαισθησίας στην ψωρίαση σε επίπεδο γονιδιώματος (με τιμή p μικρότερη από 5×10^{-8}). Αυτά τα σήματα που ανακαλύφθηκαν περιέλαβαν δύο που βρίσκονται εντός διαγονιδιακών περιοχών (σε 1q31.1 και 5p13.1) και τρία κοντά σε PLCL2 (3p24.3), NFKBIZ (3q12.3) και CAMK2G (10q22.2).¹⁷⁴

Μια μετα-ανάλυση σε επίπεδο γονιδιώματος του 2017 που περιλάμβανε πάνω από 39.000 άτομα από οκτώ καυκάσιες κοόρτες, προώθησε σημαντικά την κατανόηση της γενετικής της ψωρίασης. Αυτή η μελέτη εντόπισε 16 νέους τόπους ευαισθησίας, αυξάνοντας το σύνολο σε 63 για άτομα ευρωπαϊκής καταγωγής. Η λειτουργική ανάλυση ανέδειξε τους ρόλους της σηματοδότησης ιντερφερόνης, της οδού NFκB και διαφόρων υποσυνόλων T κυττάρων στην παθογένεση της ψωρίασης. Οι τόποι που εντοπίστηκαν αντιπροσωπεύουν περίπου το 28% της γενετικής κληρονομικότητας της ψωρίασης. Επιπλέον, η μελέτη ανέπτυξε μια βαθμολογία γενετικού κινδύνου ($AUC = 0,76$) που συσχετίζεται στενά με την ηλικία έναρξης, προσφέροντας ένα ολοκληρωμένο πλαίσιο για τη γενετική αρχιτεκτονική της ψωρίασης.¹⁷⁵

Επιπλέον, τα GWAS έχουν εντοπίσει άλλες γενετικές περιοχές που σχετίζονται με την ψωρίαση, όπως υποδοχείς για την ιντερλευκίνη 23 (IL-23) και την IL-12B. Μελέτες σε συγκεκριμένους πληθυσμούς, όπως οι Ταμίλ της Νότιας Ινδίας, έχουν επισημάνει παραλλαγές σε γονίδια όπως η IL-12B και η IL-23R που συμβάλλουν στον κίνδυνο ψωρίασης.¹⁷⁶ Επιπλέον, μετα-αναλύσεις έχουν δείξει συσχετίσεις μεταξύ πολυμορφισμών στο γονίδιο TNF και κινδύνου ψωρίασης, γεγονός που υποδηλώνει την πιθανή χρησιμότητά τους ως διαγνωστικών βιοδεικτών.¹⁷⁷

Οι μικροσυστοιχίες βρίσκουν εκτεταμένη χρησιμότητα στις αναλύσεις γονιδιακής έκφρασης υψηλής απόδοσης. Ανιχνεύοντας υβριδισμό μεταξύ αγγελιοφόρου RNA (mRNA) από το δείγμα και συμπληρωματικών ανιχνευτών DNA στο τσιπ, αυτή η τεχνική επιτρέπει την ταυτόχρονη αξιολόγηση ειδικότερα των επιπέδων γονιδιακής έκφρασης για χιλιάδες γονίδια, καθιστώντας την ένα ισχυρό εργαστηριακό εργαλείο.¹⁷⁸

Εκτός από τις μελέτες σε επίπεδο γονιδιώματος, η άνοδος των αλγορίθμων μηχανικής μάθησης (machine learning models) στον τομέα της γενετικής έχει βελτιστοποιήσει την ανάλυση δεδομένων. Αυτοί οι αλγόριθμοι έχουν τη δυνατότητα επεξεργασίας μεγάλων όγκων δεδομένων, εντοπίζοντας μοτίβα και συσχετίσεις μεταξύ των γενετικών πολυμορφισμών της IL-17 και της απρεμιλάστης και της κλινικής εικόνας των ασθενών. Η προγνωστική μοντελοποίηση είναι πολλά υποσχόμενη για τη δημιουργία εξατομικευμένων θεραπευτικών προσεγγίσεων, τη βελτίωση των θεραπευτικών αποτελεσμάτων και τη μείωση των παρενεργειών στους ασθενείς.¹⁷⁹

Επιπλέον, η ενσωμάτωση της φαρμακογονιδιωμικής έχει συμβάλει στην κατανόηση της συσχέτισης των πολυμορφισμών με την αποτελεσματικότητα των θεραπειών, όπως η σεκουκινουμάμπη. Μέσω αυτής της προσέγγισης, οι γιατροί μπορούν να λαμβάνουν τεκμηριωμένες αποφάσεις σχετικά με την επιλογή φαρμάκου και τη δοσολογία, βασιζόμενοι στα γενετικά χαρακτηριστικά κάθε ασθενούς, προσφέροντας έτσι πιο αποτελεσματικές και εξατομικευμένες θεραπείες.¹⁸⁰

Είναι επομένως κατανοητό, ότι η γενετική φέρνει επανάσταση στη δερματολογία, προσφέροντας βαθύτερες γνώσεις σχετικά με τους μηχανισμούς της νόσου και καθοδηγώντας την ανάπτυξη στοχευμένων θεραπειών. Στο άμεσο μέλλον, στην ψωρίαση, η σημαντική αυτοματοποίηση στη μοριακή βιολογία και τις αναλύσεις ολόκληρου του γονιδιώματος υπόσχεται να προωθήσει την έρευνα στη διάγνωση και τη θεραπεία. Αυτό είναι δυνατό, δίνοντας έμφαση στην εξατομικευμένη φαρμακευτική θεραπεία που είναι προσαρμοσμένη στην παρουσία συγκεκριμένων πολυμορφισμών οι οποίοι «υποδεικνύουν» την προτιμότερη θεραπεία σε επιλεγμένους ασθενείς, με βάση την ανίχνευση στο γονιδίωμά τους των αντίστοιχων SNPs, όπως αυτοί που μετρήθηκαν στην παρούσα διατριβή.¹⁸¹

5.3 Γενετικοί πολυμορφισμοί που επηρεάζουν τη θεραπεία με σεκουκινουμάμπη (ή στο γονίδιο IL-17A) και απρεμιλάστη

Η φαρμακογονιδιωματική των αναστολέων IL-17, συμπεριλαμβανομένης της σεκουκινουμάμπης, αποτελεί έναν πολλά υποσχόμενο τομέα και δύναται να οδηγήσει σε βελτιωμένη πρόβλεψη των θεραπευτικών αποτελεσμάτων.¹⁸²

Η παρουσία ορισμένων πολυμορφισμών μπορεί να προκαλέσει υψηλότερα επίπεδα IL-17A, τα οποία σχετίζονται με χειρότερη κλινική εικόνα. Αντίθετα, άλλοι πολυμορφισμοί ενδέχεται να οδηγήσουν σε χαμηλότερες αποκρίσεις IL-17, προσφέροντας ενδεχομένως προστασία έναντι της ψωρίασης. Η αναγνώριση αυτών των γενετικών διαφορών είναι σημαντική για την κατηγοριοποίηση των ασθενών και συμβάλλει στην προσαρμογή των θεραπευτικών σχεδίων.^{118, 183}

Στη διεθνή βιβλιογραφία ανευρίσκονται σχετικές μελέτες οι οποίες εξετάζουν πως πολυμορφισμοί του γονιδίου IL-17A μπορεί να επηρεάσουν την παραγωγή της κυτοκίνης, οδηγώντας σε μεταβολές της ανταπόκρισης των ασθενών στους αναστολείς της IL-17.^{184, 185}

Οι Vugt et al., (2019) διερεύνησαν πέντε γενετικούς πολυμορφισμούς σε 134 ασθενείς σε μη κωδικοποιητικό DNA του γονιδίου *IL-17A*. Οι εν λόγω πολυμορφισμοί ήταν οι rs2275913, rs8193037, rs3819025, rs7747909 και rs3748067. Τα αποτελέσματα τους ανέδειξαν πως δε βρέθηκαν συσχετίσεις μεταξύ αυτών των πέντε γενετικών πολυμορφισμών και της ανταπόκρισης ΔPASI, PASI75 ή PASI90 μετά από 12 και 24 εβδομάδες θεραπείας με αντι-IL-17A με σεκουκινουμάμπη ή ιζεκιζουμάμπη.¹⁸⁶

Οι Morelli et al. (2021) εντόπισαν SNPs σε 62 ασθενείς που σχετίζονται με την αποτελεσματικότητα της σεκουκινουμάμπης. Εντοπίστηκαν οκτώ SNPs στο *HLA-C* (rs13207315, rs6900444, rs12189871, rs12191877, rs4406273 και rs10484554), συμπεριλαμβανομένου του αλληλόμορφου *HLA-Cw6* (rs1131118) και τρία στα γονίδια *MICB-DT* (rs9267325), *DDX58* (rs34085293) και *TYK2* (rs2304255), που σχετίζονται με εξαιρετική ανταπόκριση στη σεκουκινουμάμπη.¹⁸⁷

Προσθέτοντας σε αυτά τα στοιχεία, οι Prieto-Perez, διερεύνησαν τρία SNP στο γονίδιο IL-17A (rs2275913 και rs10484879) και στο γονίδιο IL-17F (rs763780). Η ανάλυση των δεδομένων αποκάλυψε ότι ο πολυμορφισμός rs10484879 παρουσίασε αρχικά συσχέτιση με την εμφάνιση της ψωρίασης, ωστόσο αυτή η σχέση εξαφανίστηκε μετά την προσαρμογή για τον πολυμορφισμό HLA-C (rs12191877). Επιπλέον, οι ερευνητές διαπίστωσαν ότι ο πολυμορφισμός rs763780 του IL-17F συσχετίζεται με την ανταπόκριση στην

ουστεκινουμάμπη και στην ινφλιξιμάμπη στους 3 και 6 μήνες, καθώς και με την ανταπόκριση στην αδαλιμουμάμπη στους 6 μήνες.¹⁸⁸

Οι Kronborg et al., έδειξαν ότι άτομα με συγκεκριμένους γονοτύπους ERAP1 και ERAP2 είχαν σημαντικά χαμηλότερο ποσοστό ανταπόκρισης στη θεραπεία με σεκουκινουμάμπη. Οι ασθενείς με τον γονότυπο GG του ERAP2 (rs2248374) είχαν πάνω από έξι φορές αυξημένο κίνδυνο αποτυχίας της θεραπείας σε σύγκριση με ασθενείς με τους γονοτύπους AG ή AA του rs2248374. Σε μια περαιτέρω ανάλυση-διαχωρισμό των ασθενών κατά HLA-C06:02, ο γονότυπος GG του ERAP2 φάνηκε να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο αποτυχίας της θεραπείας μεταξύ των ασθενών που ήταν θετικοί στο HLA-C06:02, αν και αυτή η συσχέτιση δεν ήταν στατιστικά σημαντική.¹⁸⁹

Οι γενετικοί πολυμορφισμοί της IL-17 έχουν λάβει αξιοσημείωτη προσοχή όσον αφορά την ψωρίαση και την αποτελεσματικότητα της σεκουκινουμάμπης. Επιπλέον, η έρευνα έχει αναδείξει ορισμένους SNPs στα γονίδια IL17A και IL17F, οι οποίοι σχετίζονται με διαφορές στην εκδήλωση της νόσου και την ανταπόκριση των ασθενών στη θεραπεία.

Στην απρεμιλάστη εντοπίζονται πολύ λιγότερες μελέτες που διερευνούν την ανταπόκριση των ασθενών στη θεραπεία, μία ακόμη επί του παρόντος εντοπίζει σχετικούς πολυμορφισμούς, και θα αναλυθεί συγκριτικά παρακάτω.¹⁹⁰ Αυτό το δεδομένο, αποτέλεσε επιπλέον κίνητρο στην παρούσα διατριβή, η οποία συμβάλλει στην περαιτέρω μελέτη των γενετικών πολυμορφισμών που σχετίζονται με την ανταπόκριση στη θεραπεία.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6 : Στόχοι της μελέτης

Μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει την ισχυρή γενετική συνιστώσα της νόσου, με σημαντική κληρονομικότητα. Η ανοσολογική ετερογένεια της ψωρίασης υποδηλώνει την ανάγκη επιλογής της βέλτιστης θεραπείας για κάθε ασθενή. Μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει την ισχυρή γενετική συνιστώσα της νόσου, με σημαντική κληρονομικότητα.¹⁹¹

Υπέρ του ρόλου του ανοσοποιητικού συστήματος συνηγορούν και ευρήματα μεταφραστικής έρευνας (translational research) και μελέτες σε πειραματικά μοντέλα της νόσου. Αξίζει, ωστόσο, να σημειωθεί ότι οι συγκεκριμένες μελέτες οδήγησαν στην ανάπτυξη βιολογικών θεραπειών και θεραπειών με μονοκλωνικά αντισώματα κατά συγκεκριμένων κυτοκινών ή μικρών μορίων που στοχεύουν άμεσα ή έμμεσα στο ανοσοποιητικό, τα οποία χρησιμοποιούνται σήμερα στην κλινική πράξη με μεγάλη αποτελεσματικότητα για την επαρκή θεραπευτική αντιμετώπιση των ασθενών με ψωρίαση και ψωριασική αρθρίτιδα.¹⁹²

Επιπλέον, μεταφραστικές μελέτες και πειραματικά μοντέλα έχουν συμβάλει στην ανάπτυξη βιολογικών θεραπειών, οι οποίες στοχεύουν συγκεκριμένες κυτοκίνες και έχουν αποδειχθεί αποτελεσματικές στην κλινική πράξη.¹⁹³ Στις μελέτες χρησιμοποιούνται αυτές οι τεχνολογίες με σκοπό να διερευνήσουν γιατί οι ασθενείς ανταποκρίνονται διαφορετικά στην ίδια θεραπεία. Οι παράγοντες που επηρεάζουν την ανταπόκριση στη θεραπεία περιλαμβάνουν πέρα από τη δοσολογία του φαρμάκου, τη φαρμακοκινητική/φαρμακοδυναμική και τους ανοσογενετικό υπόβαθρο που επηρεάζεται από τους εκάστοτε γενετικούς πολυμορφισμούς, όπως αποδεικνύεται από τα διακριτά ανοσολογικά προφίλ που παρατηρούνται σε διάφορες μορφές ψωρίασης.^{154, 194}

Η μελέτη των πολυμορφισμών σε σχέση με τις ανοσορυθμιστικές κυτοκίνες έχει ουσιαστική σημασία για την κατανόηση και τη διαχείριση της ψωρίασης που οφείλεται σε δυσλειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος. Πλήθος ερευνών έχει αναδείξει συγκεκριμένους πολυμορφισμούς σε γονίδια κυτοκινών, όπως η IL-17, ο TNF-α και η IL-23, οι οποίοι συνδέονται με την ευαισθησία στην ψωρίαση, τη σοβαρότητα της νόσου, την ηλικία έναρξης και την ανταπόκριση στη θεραπεία.¹⁹⁵ Η ανάλυση αυτών των πολυμορφισμών όχι μόνο βελτιώνει την κατανόηση της παθογένειας της ψωρίασης αλλά και αναδεικνύει την ανάγκη εξατομικευμένης θεραπείας. Για παράδειγμα, ασθενείς με συγκεκριμένους

πολυμορφισμούς υποδοχέων της IL-23 ενδέχεται να ανταποκρίνονται καλύτερα στους αναστολείς της IL-23.

Βάσει της παρούσας υπόθεσης, ασθενείς με συγκεκριμένους πολυμορφισμούς της ανοσορυθμιστικής κυτοκίνης IL-10 δεν μπορούν να παράξουν IL-10 και να καταστείλουν την IL-17 υπό θεραπεία λόγω του γενετικού τους υποστρώματος. Ως εκ τούτου, η διατριβή επικεντρώνεται στην εντόπιση υποομάδων που είναι κατάλληλοι να λάβουν μια συγκεκριμένη θεραπεία, με βάση την γενετική ποικιλομορφία αυτών των ασθενών εστιάζοντας στους διαφορετικούς πολυμορφισμούς τους. Ειδικότερα, μελετήθηκαν ασθενείς που διαγνώστηκαν με ψωρίαση και υποβλήθηκαν σε θεραπεία είτε με απρεμιλάστη, είτε με αναστολείς της IL-17 και συγκεκριμένα με σεκουκινουμάμπη.

Επεξηγηματικά, στόχο αποτελεί η ολιστική και συνδυαστική μελέτη συσχέτιση των ανοσογενετικών πολυμορφισμών και ανοσοβιολογικών κυτοκινών – δεικτών που δύναται να προκαθορίσουν την ανταπόκριση στην επικείμενη θεραπεία (Immunogenomics and Theranostics personalized medicine approach).¹⁹⁶

Ωστόσο, η μελέτη των ανοσογενετικών πολυμορφισμών από μόνη της δεν μπορεί να δώσει τον απαιτούμενο όγκο πληροφορίας που σχετίζεται με την λειτουργική επάρκεια των λεμφοκυττάρων (πχ Th17, Tregs, Th1 κλπ) ώστε να παράξουν τις συγκεκριμένες κυτοκίνες εμπλεκόμενες στην προσδοκόμενη απάντηση στην ανοσοθεραπεία.¹⁹⁷

Η μελλοντική έρευνα επικεντρώνεται στην εφαρμογή των ευρημάτων αυτής της μελέτης για τη δημιουργία βιοδεικτών που θα βελτιώσουν την κλινική διαχείριση της ψωρίασης. Η αναγνώριση νέων θεραπευτικών στόχων και η καλύτερη κατανόηση των ανοσολογικών μηχανισμών που διέπουν την ανταπόκριση στη θεραπεία μπορούν να οδηγήσουν σε πιο στοχευμένες και αποτελεσματικές στρατηγικές.

Μελέτες της Δερματολογικής Κλινικής, σε συνεργασία με την Ρευματολογική Κλινική του ΠΓΝ Λάρισας, του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας ανέδειξαν για πρώτη φορά την σημαντική δράση των θεραπευτικών παραγόντων στην ενεργοποίηση ανοσορυθμιστικών κυτταρικών πληθυσμών και κυτοκινών, όπως για παράδειγμα την επαγωγή της αντι-φλεγμονώδους IL-10 και την αναστολή των IFN γ και IL-17 σε ασθενείς μετά από χορήγηση απρεμιλάστης.^{116, 114}

Ως εκ τούτου, η ανταπόκριση στη θεραπεία επηρεάζεται από το ανοσογενετικό υπόβαθρο των ασθενών που επιτρέπουν ή όχι την επαγωγή ανοσορυθμιστικών κυτοκινών και των σχετικών φλεγμονογόνων κυτοκινών. Αυτές προκαθορίζουν το αποτέλεσμα της

επικείμενης θεραπευτικής ανταπόκρισης και επιτρέπουν την στοχευμένη θεραπεία και την κατηγοριοποίηση των ασθενών ανάλογα με το γενετικό τους υπόβαθρο. Αυτή προσδιορίζεται από την καταγραφή συγκεκριμένων πολυμορφισμών και την συσχέτιση τους με την ανταπόκριση στις θεραπείες. Επιπλέον, σημαντικό ρόλο έχει και η παρουσία προ- και αντι-φλεγμονωδών κυτταρικών πληθυσμών στη φάση της διάγνωσης της νόσου και η διαφοροποίηση τους μετά την θεραπεία.

Επομένως, για την πληρέστερη μελέτη και διαστρωμάτωση των υπό εξέταση ασθενών δύναται να μετρηθεί η λειτουργικότητα των κυτταρικών πληθυσμών σε περιφερικό αίμα με κυτταρομετρία ροής, μια τεχνολογία που χρησιμοποιείται ευρέως για την μελέτη της κυτταρικής ανοσίας σε επίπεδο λεμφοκυτταρικών υποπληθυσμών. Η κυτταρομετρία ροής επιτρέπει τον περαιτέρω διαχωρισμό τους σε εκείνους που μπορούν να παράξουν κυττοκίνες (ρυθμιστικές ή όχι). Μελέτες της ερευνητικής μας ομάδας επέτρεψαν την καταγραφή συγκεκριμένων πολυμορφισμών και την συσχέτιση τους με την ανταπόκριση στις θεραπείες.

198

Ο προσδιορισμός συγκεκριμένων πολυμορφισμών μπορεί επομένως να συμβάλλει στην επιλογή θεραπείας. Επιπλέον η επιλογή θεραπείας μπορεί να επηρεαστεί μετά τη μελέτη προσδιορισμού του ανοσολογικού προφίλ των συγκεκριμένων ασθενών. Για να επιτευχθεί αυτό, οι δύο παράγοντες θα πρέπει να συσχετιστούν, δηλαδή θα πρέπει να συσχετιστεί η παρουσία συγκεκριμένων πολυμορφισμών όχι μόνο με την κλινική ανταπόκριση, αλλά και με το ανοσολογικό προφίλ των ασθενών που δίνει πληροφορίες για το μηχανισμό δράσης της εκάστοτε θεραπείας. Το προφίλ δύναται να προσδιοριστεί μελετώντας τη λειτουργική επάρκεια των κυτοκινών μέσω κυτταρομετρίας ροής.¹⁹⁹ Η ερευνητική μας ομάδα συχέτισε ανοσολογικές μετρήσεις σε ασθενείς που έλαβαν αναστολείς IL- 17 και απρεμιλάστη.¹⁹⁹

Σε επόμενο στάδιο, για να είναι δυνατή η ευρεία κλινική εφαρμογή, και αφού αναδειχθούν οι γενετικοί πολυμορφισμοί που σχετίζονται με ανταπόκριση στη θεραπεία, θα ήταν σκόπιμο να αναπτυχθεί μια πρακτική και οικονομική εξέταση. Μια τέτοια εξέταση είναι η PCR, η οποία επιτρέπει την ανίχνευση των συγκεκριμένων πολυμορφισμών σε ασθενείς με ψωρίαση που είναι υποψήφιοι για τη χορήγηση της συγκεκριμένης θεραπείας. Επιπλέον, η τεχνική μπορεί να συμβάλλει και στην παρακολούθηση των ασθενών σε συνδυασμό με τη μελέτη του ανοσολογικού προφίλ σε διάφορους χρόνους (με κυτταρομετρία ροής).

Στη μελέτη αυτή, συνολικά εξετάστηκαν 49 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία είτε με απρεμιλάστη και 18 με σεκουκινουμάμπη, με σκοπό την ανάλυση της γενετικής βάσης της θεραπευτικής ανταπόκρισης.

Στόχοι της Μελέτης

Ο βασικός στόχος αυτής της μελέτης είναι η διερεύνηση της σχέσης μεταξύ γενετικών πολυμορφισμών και της ανταπόκρισης στη θεραπεία σε ασθενείς με ψωρίαση καθώς και η ανάπτυξη μιας τεχνικής προσδιορισμού τους. Ειδικότερα, η έρευνα στοχεύει:

1. **Στον προσδιορισμό γενετικών πολυμορφισμών**, εστιάζοντας σε γενετικούς πολυμορφισμούς που επηρεάζουν την ανταπόκριση στις θεραπείες με απρεμιλάστη και αναστολείς της IL-17. Η μεθοδολογία περιέλαβε **ανάλυση DNA με Next Generation Sequencing (NGS)** σε ασθενείς που έλαβαν τις συγκεκριμένες θεραπείες, επιτρέποντας τον εντοπισμό κρίσιμων πολυμορφισμών.
2. **Στην αξιολόγηση της προγνωστικής αξίας αυτών των πολυμορφισμών**, ώστε να συμβάλουν στην ανάπτυξη εξατομικευμένων θεραπευτικών στρατηγικών.
3. **Στη μελέτη της λειτουργικής επάρκειας των υποπληθυσμών των T κυττάρων** σε λεμφοκύτταρα περιφερικού αίματος (PBMC), μέσω κυτταρομετρίας ροής ώστε να διερευνηθεί η λειτουργική επάρκεια των λεμφοκυττάρων.
4. **Στην ολιστική και συνδυαστική μελέτη συσχέτισης των ανοσογενετικών πολυμορφισμών με την ανάδειξη ανοσοβιολογικών κυτοκινών**, ώστε να λειτουργούν ως βιοδείκτες.
5. **Στη σύνθεση πρωτοκόλλου το οποίο θα εφαρμόζεται στην καθημερινή κλινική πράξη**. Στην παρούσα διατριβή στόχο αποτελεί η δημιουργία ενός διαγνωστικού εργαλείου, μέσω της ταχείας και οικονομικής μεθόδου της PCR. Επεξηγηματικά μέσω γονοτύπησης, να εντοπιστούν ορισμένοι πολυμορφισμοί στους ασθενείς που είναι υποψήφιοι να λάβουν μία συγκεκριμένη θεραπεία, οι οποίοι θα έχουν συσχετιστεί με την ανταπόκριση σε αυτή. Έπειτα να δημιουργηθούν ειδικά σχεδιασμένοι εκκινητές (primers) οι οποίοι θα επιβεβαιώνουν την ύπαρξη των προκαθορισμένων πολυμορφισμών. Κατά αυτό τον τρόπο θα παρέχεται στους ασθενείς η καταλληλότερη θεραπεία και ενδεχομένως να επιτευχθεί η στη μακροχρόνια ύφεση της ψωριασικής νόσου.

6. Εφόσον εντοπιστούν οι συγκεκριμένοι πολυμορφισμοί μέσω της PCR στους ασθενείς που έλαβαν τη θεραπεία, **να παρατηρηθούν μεταβολές στα επίπεδα των κυττάρων Th17** που παρατηρήθηκαν μετά τη θεραπεία μέσω της κυτταρομετρίας ροής .

Μέσα από την εκπλήρωση αυτών των στόχων, φιλοδοξούμε να εμβαθύνουμε στην κατανόηση της περίπλοκης σχέσης μεταξύ γενετικών παραγόντων και θεραπευτικών αποτελεσμάτων στην ψωρίαση, ανοίγοντας έτσι το δρόμο για πιο εξατομικευμένες και αποτελεσματικές στρατηγικές θεραπείας προσαρμοσμένες στις ατομικές ανάγκες των ασθενών.

Είναι σημαντικό να τονιστεί, πως κάθε μία από αυτές τις μεθοδολογίες προσφέρει μοναδικά πλεονεκτήματα: το NGS επιτρέπει την εκτενή ανίχνευση γενετικών πολυμορφισμών, η κυτταρομετρία ροής αποκαλύπτει λειτουργικές πτυχές των κυτταρικών πληθυσμών και η PCR παρέχει στοχευμένη επιβεβαίωση γενετικών τροποποιήσεων, ενώ ταυτόχρονα επιτρέπει τη βαθύτερη διερεύνηση της επίδρασης των γενετικών διαφοροποιήσεων στην κλινική πορεία της ψωρίασης.

Επιπρόσθετα, η PCR αποτελεί μία οικονομικά αποδοτική μέθοδο για την ανίχνευση πολυμορφισμών, επιτρέποντας την ταυτόχρονη χρήση περισσότερων του ενός probes για την παράλληλη ανίχνευση πολλαπλών πολυμορφισμών, ενισχύοντας έτσι την αποτελεσματικότητα και τη διαγνωστική αξία της μεθόδου.

Ενώ παρόμοιες γενετικές αναλύσεις έχουν διεξαχθεί στο παρελθόν, η έρευνά αυτή προσφέρει μια νέα προσέγγιση ενσωματώνοντας ανάλυση κυτταρομετρίας ροής, που αποτυπώνει ανοσολογικούς μηχανισμούς αντίδρασης. Συγκεκριμένα, πραγματοποιήθηκαν κυτταρομετρικές αξιολογήσεις στους ανταποκριθέντες, με στόχο να συσχετιστούν οι παραλλαγές SNP με την ανταπόκριση στη θεραπεία χρησιμοποιώντας μονοπύρρηνα κύτταρα περιφερικού αίματος.

Επιπλέον, η χρήση της συγκεκριμένης PCR ως proof of concept πραγματοποιήθηκε έπειτα από την γονοτύπηση δύο συγκεκριμένων SNPs. Το σημαντικό αυτό βήμα κατέστη εφικτό με την ταυτόχρονη ανίχνευση και των δύο SNPs σε ένα προϊόν PCR, γεγονός που βελτίωσε την αποδοτικότητα της διαδικασίας ταυτοποίησης των πολυμορφισμών. Η ενσωμάτωση 2 διαφορετικών εκκινήτων σε ένα πρωτόκολλο PCR αποτελεί βήμα το οποίο περαιτέρω επιταχύνει και συγκεκριμενοποιεί την καταλληλότητα ή μη της χρήσης των βιολογικών

παραγόντων τόσο σε πλαίσιο αποτελεσματικότητας όσο και στην επιλογή του θεραπευτικού πρωτοκόλλου.

Μελλοντικά, σε μια μεγαλύτερη μελέτη, η ανάδειξη και η συστηματική μελέτη των συγκεκριμένων γενετικών πολυμορφισμών σε συνδυασμό με τη λειτουργική μέτρηση της ανοσολογικής ανταπόκρισης, αναμένεται να δια φωτίσει ορισμένους εκ των μηχανισμών της παθογένειας της νόσου. Ταυτόχρονα μπορεί να ανοίξει τον δρόμο για την ανεύρεση νέων πιθανών μοριακών θεραπευτικών στόχων. Με τον εντοπισμό και την επικύρωση γενετικών δεικτών που σχετίζονται με καλύτερα θεραπευτικά αποτελέσματα, επιτυγχάνεται βελτιωμένη περίθαλψη ασθενών, μειωμένο κόστος υγειονομικής περίθαλψης και καλύτερη ολιστική διαχείριση της ψωρίασης.

Η επόμενη ενότητα παρέχει μια λεπτομερή περιγραφή της μοριακής και γενετικής ανάλυσης της παρούσας μελέτης, συμπεριλαμβανομένων των συγκεκριμένων τόπων, γονιδίων και πολυμορφισμών. Επεξηγηματικά, διερευνάται η σημασία αυτών στη φαρμακογονιδιοματική και την ανταπόκριση των ασθενών στη θεραπεία.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7 - Μέθοδοι και υλικά

7.1 Απρεμιλάστη

Ασθενείς

Η μελέτη συμπεριέλαβε σαράντα εννέα ενήλικες ασθενείς με διάγνωση ψωρίασης κατά πλάκας, οι οποίοι είχαν λάβει θεραπεία με απρεμιλάστη (30 mg, από του στόματος δύο φορές ημερησίως) για διάστημα τουλάχιστον έξι μηνών. Οι ασθενείς επιλέχθηκαν και παρακολούθηθηκαν στο Δερματολογικό Τμήμα του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας (ΠΓΝΛ). Η ανταπόκρισή τους στη θεραπεία εκτιμήθηκε μέσω της μείωσης του δείκτη PASI στους έξι και στους εννέα μήνες. Όσοι εμφάνισαν μείωση του PASI άνω του 75% θεωρήθηκαν ανταποκρινόμενοι. Ασθενείς που λάμβαναν συνδυαστική θεραπεία με απρεμιλάστη και άλλη αγωγή, καθώς και όσοι παρουσίασαν οριακή θετική ή αρνητική ανταπόκριση, αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Η διεξαγωγή της μελέτης πραγματοποιήθηκε με τη συγκατάθεση των συμμετεχόντων και την έγκριση της Επιτροπής Ηθικής και Δεοντολογίας της Έρευνας του ΠΓΝΛ (Αρ. Έγκρισης 11/2nd/08-02-2022), σύμφωνα με τις κατευθυντήριες αρχές της Διακήρυξης του Ελσίνκι. Τα δείγματα περιφερικού αίματος και DNA των ασθενών κωδικοποιήθηκαν και υποβλήθηκαν σε διαδικασία ημι-ανωνυμοποίησης για τη διασφάλιση του απορρήτου.¹⁹⁸

Δείγματα, γονότυπος, ποιοτικός έλεγχος και ανάλυση συσχέτισης

Η εξαγωγή DNA πραγματοποιήθηκε από περιφερικό ολικό αίμα χρησιμοποιώντας το PureLink Genomic DNA Kit (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA) σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή. Η ακεραιότητα/ποιότητα του DNA αξιολογήθηκε μέσω ηλεκτροφόρησης πηκτής αγαρόζης και ο ποσοτικός προσδιορισμός πραγματοποιήθηκε με φασματοφωτόμετρο Quawell. Η συγκέντρωση DNA προσαρμόστηκε στα 50 ng/μL. Ο έλεγχος γονότυπου πραγματοποιήθηκε στο Human Genomics Facility (HuGe-F) του Erasmus MC (University Medical Centre, Rotterdam, The Netherlands) χρησιμοποιώντας 200 ng DNA ανά δείγμα και στο Illumina Infinium Global Screening Array MD v3.0 που περιέχει περίπου 730.000 παραλλαγές SNP.

Η τεχνολογία Infinium Global Screening Array-24 v2.0 Bead Chip της Illumina επιτρέπει την αλληλούχιση ενός μεγάλου (>600.000) αριθμού σημειακών SNPs σε κλίμακα ολόκληρου

γονιδιώματος (κωδικές και μη κωδικές περιοχές). Ο μεγάλος αριθμός νουκλεοτιδικών πολυμορφισμών που προκύπτουν από τη γονοτύπηση, μπορεί να επεκταθεί περαιτέρω μέσω στατιστικής εκτίμησης γονοτύπων που δεν έχουν γονοτυπηθεί χρησιμοποιώντας δεδομένα από προηγούμενες αναλύσεις σύνδεσης (imputation). Κατά αυτό τον τρόπο οι αναλύσεις μπορούν να διενεργηθούν σε πολύ μεγαλύτερη κλίμακα, παρέχοντας πολύ πιο αξιόπιστα αποτελέσματα. Με βάση τα παραπάνω η συγκεκριμένη τεχνολογία θεωρείται η πλέον κατάλληλη μέθοδος για την ανάδειξη γενετικών πολυμορφισμών που μπορεί να δράσουν ως ευαίσθητοι και ειδικοί βιοδείκτες για την έγκαιρη πρόγνωση της κλινικής πορείας και της εμφάνισης σοβαρών επιπλοκών της νόσου.

Στην παρούσα μελέτη έγινε υπολογισμός συχνότητας εμφάνισης όλων των προσδιορισθέντων πολυμορφισμών με χρήση εργαλείων βιοπληροφορικής, ανάμεσα στις δύο ομάδες ασθενών (responders και non- responders).

Τα γονοτυπικά δεδομένα προέρχονται από αρχεία .ped και .map. Αρχικά, εφαρμόστηκε ποιοτικός έλεγχος για τον αποκλεισμό ατόμων και SNPs με ρυθμό κλήσης κάτω του 99%, SNPs με δευτερεύουσα συχνότητα αλληλόμορφων κάτω του 5% και συσχέτιση πάνω από 0.8 (r^2). Οι γονιδιωματικές συντεταγμένες των γονιδίων που αναλύθηκαν για συσχέτιση με την απόκριση στην απρεμιλάστη ανακτήθηκαν από την βάση δεδομένων Ensembl (<https://www.ensembl.org/index.html>) χρησιμοποιώντας την έκδοση GRCh37, η οποία ήταν συμβατή με τα γονοτυπικά δεδομένα από το HuGe-F.

Στη συνέχεια, πραγματοποιήθηκε ανάλυση συσχέτισης για αλληλικά, επικρατή, υπολειπόμενα και γονοτυπικά μοντέλα. Υπολογίστηκε ο λόγος πιθανοτήτων με 95% διάστημα εμπιστοσύνης βάσει του σχετικού κινδύνου μη απόκρισης, δεδομένης της παρουσίας του δευτερεύοντος αλληλόμορφου. Για τις αναλύσεις αυτές χρησιμοποιήθηκε το λογισμικό PLINK (έκδοση 1.9) (PLINK, 2022). Τέλος, αξιολογήθηκε η συσχέτιση κλινικών χαρακτηριστικών των ασθενών με την απόκριση στην apremilast με στατιστική ανάλυση στο R Studio. Η μεθοδολογία αυτή είναι σύμφωνη με τις πρακτικές που περιγράφονται σε όπου εξετάζεται η συσχέτιση γενετικών παραλλαγών με την απόκριση στη θεραπεία.¹⁹⁸

Μέθοδος κυτταρομετρίας ροής

Οι συμμετέχοντες στην παρούσα μελέτη ήταν ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή κοινή ψωρίαση (Δείκτης PASI > 7), οι οποίοι προσήλθαν στα εξωτερικά ιατρεία του Δερματολογικού Τμήματος του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας και έλαβαν θεραπεία με απρεμιλάστη. Σε τέσσερις από αυτούς τους ασθενείς πραγματοποιήθηκε κυτταρομετρία ροής. Η μελέτη διεξήχθη σύμφωνα με τη Διακήρυξη του Ελσίνκι και έλαβε έγκριση από την Επιτροπή Δεοντολογίας του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας (αριθμός έγκρισης: 19/14-11-2019). Όλοι οι συμμετέχοντες παρείχαν γραπτή ενημερωμένη συναίνεση. Η δραστηριότητα της ψωρίασης αξιολογήθηκε με βάση την βαθμολογία PASI. Η ανταπόκριση στη θεραπεία ορίστηκε ως βελτίωση $\geq 75\%$ στην βαθμολογία PASI, ενώ μη ανταπόκριση ορίστηκε ως βελτίωση $< 75\%$.

Μέθοδος απομόνωσης και κρυοσυντήρησης PBMCs

Τα PBMC απομονώθηκαν μέσω πρωτοκόλλου φυγοκέντρισης. Τα κύτταρα στη συνέχεια πλύθηκαν δύο φορές με RPMI 1640 χωρίς ορό (Pan Biotech) για να προετοιμαστούν για τα επόμενα βήματα. Η καταμέτρηση των κυττάρων πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας ένα αιμοκυτταρόμετρο Neubauer και η βιωσιμότητα των κυττάρων προσδιορίστηκε με αποκλεισμό του κυανού τρυπανίου, υπερβαίνοντας σταθερά ένα ποσοστό βιωσιμότητας 95%.

Μετά από αυτό, τα PBMC επαναιωρήθηκαν σε κρυοπροστατευτικό διάλυμα που περιείχε 10% διμεθυλοσουλφοξείδιο (DMSO) και 90% εμβρυϊκό ορό μοσχαριού (FCS). Τα κύτταρα στη συνέχεια μεταφέρθηκαν σε κρυοβιαλικά (Corning, Thermo Fisher Scientific), αποθηκεύτηκαν στους -80°C για μία ημέρα και στη συνέχεια μεταφέρθηκαν σε υγρό άζωτο για μακροχρόνια αποθήκευση.

Υλικά και αντιδραστήρια

1. Ηπαρινισμένη σύριγγα συλλογής αίματος (20ml ή μεγαλύτερη)
2. Tubes 50ml – Tubes 15ml
3. Μέσο RPMI-1640
4. Στείρες πιπέτες Pasteur
5. Διάλυμα Lymphoprep
6. Ορό εμβρύου μόσχου (FBS)

7. DMSO
8. Cryovials
9. Υγρό άζωτο

1. Συλλογή 20ml περιφερικού αίματος σε ηπαρινισμένη σύριγγα.
2. Σημείωση των πληροφοριών του εκάστωτε δείγματος (ασθενούς ή υγιούς αντίστοιχα) και διατήρηση τους σε φάκελο.
3. Επίστρωση των 20ml αίματος σε 10ml διάλυμα διαβάθμισης Lymphoprep σε falcon tube 50ml.
4. Φυγοκέντρωση σε 2500 rpm για 20 λεπτά σε ψυχόμενη φυγόκεντρο με ελάχιστα φρένα ώστε να μην διαταραχθεί η διαστρωμάτωση.
5. Συλλογή της "θολερής" ζώνης (ανάμεσα στο Lymphoprep και την ζώνη που υπάρχουν πλάσμα και αιμοπετάλια), όπου περιέχονται τα λεμφοκύτταρα, σε falcon tube των 15ml.
6. Προσθήκη μέσου RPMI-1640 και φυγοκέντρωση σε 1800 rpm για 5 λεπτά με φρένα.
7. Με ιδιαίτερη προσοχή γίνεται απόρριψη του υπερκείμενου χωρίς να πειραχθεί το κυτταρικό ίζημα και πλύση με νέο RPMI-1640 όπου καθίσταται αναγκαίο για καλύτερη απομόνωση των λευκοκυττάρων.
8. Προσθήκη 3ml διαλύματος κρυσυντήρησης που αποτελείται από FBS 60%, RPMI-1640 30% και DMSO 10%.
9. Διαίρεση των κυττάρων σε τρία Cryovials που περιλαμβάνουν κατάλληλη σήμανση και αποθήκευση τους σε κατάψυξη στους -80 °C για τουλάχιστον 24 ώρες.
10. Μεταφορά στο υγρό άζωτο για μακροχρόνια αποθήκευση σε ειδικά Cryobox.

Δείγματα περιφερικού αίματος συλλέχθηκαν από τους συμμετέχοντες και υποβλήθηκαν σε επεξεργασία για την απομόνωση μονοπύρηνων κυττάρων περιφερικού αίματος. Τα PBMC στη συνέχεια αποθηκεύτηκαν σε υγρό άζωτο μέχρι περαιτέρω χρήση.

Φαινοτυπική ανάλυση T κυττάρων με χρήση πολύχρωμης κυτταρομετρίας ροής

Η ερευνητική ομάδα προχώρησε στη φαινοτυπική ανάλυση των T κυττάρων πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας κυτταρομετρία πολύχρωμης ροής.¹⁹⁹ Αυτό περιλάμβανε τη χρώση των PBMCs με μια ομάδα αντι-ανθρώπινων μονοκλωνικών αντισωμάτων

συζευγμένων με διαφορετικά φθοροχρώματα. Τα αντισώματα που χρησιμοποιήθηκαν περιλάμβαναν:

1. **Συζευγμένο με FITC anti-CXCR3** (κλώνος G025H7)
2. **PE-συζευγμένο αντι-CCR6** (κλώνος G034E3)
3. **Συζευγμένο με PerCP αντι-CD3** (κλώνος SK7)
4. **APC-συζευγμένο αντι-CCR4** (κλώνος L291H4)
5. **PE-Cy7-συζευγμένο αντι-CD4** (κλώνος RPA-T4)

Τα PBMC, συνήθως μεταξύ 0,5 και 1×10^6 κυττάρων, πλύθηκαν σε φυσιολογικό ορό με ρυθμιστικό διάλυμα φωσφορικών αλάτων (PBS) και επαναιωρήθηκαν σε ρυθμιστικό διάλυμα χρώσης αποτελούμενο από PBS και 2% FCS. Αυτά τα κύτταρα επώαστηκαν σε πάγο για 30 λεπτά με τα επισημασμένα mAbs. Μετά την επώαση, τα κύτταρα σταθεροποιήθηκαν με 2% παραφορμαλδεΰδη.

Η κυτταρομετρική ανάλυση ροής πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας ένα κυτταρόμετρο Guava EasyCyte 8 (Merck-Millipore, Burlington, USA), εφαρμόζοντας πρόσθια σχισμή σκέδασης για την απομόνωση του συνολικού πληθυσμού λεμφοκυττάρων. Για την ακριβή μέτρηση σπάνιων υποσυνόλων T-κυττάρων, συλλέχθηκαν τουλάχιστον 3×10^5 συμβάντα εντός όπως πύλης των λεμφοκυττάρων για κάθε δείγμα. Τα δεδομένα αποκτήθηκαν χρησιμοποιώντας το λογισμικό BD Bioscience CellQuest και αναλύθηκαν με το FlowJo, έκδοση 10.0.7 (BD Biosciences).

	Fluorochrome	Clone
Anti- CXR3	FITC	G025H7
Anti – CCR6	PE	G034E3
Anti – CD3	PeCP	SK7
Anti- CCR4	APC	L291H4
Anti- CD4	PE- Cy7	RPA-T4

Πίνακας 1: Ο φαινοτυπικός χαρακτηρισμός των T κυττάρων πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας πολύχρωμη κυτταρομετρία ροής, που περιλαμβάνει ένα σύνολο αντιανθρώπινων μονοκτοπικών αντισωμάτων συζευγμένων με διαφορετικά φθοροχρώματα, όπως φαίνεται στον πίνακα (BioLegend, Σαν Ντιέγκο, ΗΠΑ)

Ανίχνευση ενδοκυτταρικής έκφρασης IFN γ και IL-17 σε T κύτταρα

Έπειτα, για την ανίχνευση της ενδοκυτταρικής έκφρασης των IFN γ και IL-17A σε υποσύνολα T-κυττάρων, τα κύτταρα είτε αφέθηκαν χωρίς θεραπεία είτε διεγέρθηκαν με PMA (50 ng/ml) και ιονομυκίνη (1 μ g/ml) παρουσία Brefeldin A (10 μ g/ml) σε μέσο RPMI που περιέχει 10% FCS για 6 ώρες, ακολουθώντας πρωτόκολλα που περιγράφηκαν προηγουμένως.

Μετά την ενεργοποίηση, τα PBMC χρωματίστηκαν επιφανειακά με τα ακόλουθα mAbs:

1. **Συζευγμένο με FITC anti-CXCR3** (κλώνος G025H7)
2. **PE-συζευγμένο αντι-CCR6** (κλώνος G034E3)
3. **APC-συζευγμένο αντι-CCR4** (κλώνος L291H4)
4. **PE-Cy7-συζευγμένο αντι-CD4** (κλώνος RPA-T4)

Τα κύτταρα στη συνέχεια σταθεροποιήθηκαν και διαπερατοποιήθηκαν χρησιμοποιώντας ένα εμπορικό Perm Wash Buffer (BioLegend, Σαν Ντιέγκο, ΗΠΑ). Ενδοκυτταρική χρώση διεξήχθη για την ανίχνευση IFN γ και IL-17A χρησιμοποιώντας APC-Cy7-συζευγμένο αντι-IFN γ (κλώνος 4S. B3) και συζευγμένο με PerCP αντι-IL-17A (κλώνος BL168) mAbs, αντίστοιχα.¹⁹⁹

Απομόνωση μαγνητικών κυττάρων CD4⁺ T λεμφοκυττάρων

Τα CD4⁺ T λεμφοκύτταρα απομονώθηκαν από το περιφερικό αίμα χρησιμοποιώντας τεχνικές διαχωρισμού μαγνητικών κυττάρων. Η απομόνωση πραγματοποιήθηκε είτε μέσω θετικής επιλογής, χρησιμοποιώντας μικροσφαιρίδια επικαλυμμένα με CD4 mAb, είτε μέσω αρνητικής επιλογής με kit απομόνωσης CD4-αρνητικών κυττάρων. Όλες οι διαδικασίες κυτταρικής διαλογής ακολούθησαν τις οδηγίες του κατασκευαστή, με αποτέλεσμα να υπάρχουν σταθερά CD4⁺ T λεμφοκύτταρα καθαρότητας μεγαλύτερης από 90%, όπως επιβεβαιώνεται από τη διαλογή κυττάρων ενεργοποιημένη με φθορισμό.

Στατιστική ανάλυση

Τέλος, για την περιγραφή των χαρακτηριστικών του δείγματος μελέτης, χρησιμοποιήθηκε περιγραφική στατιστική ανάλυση, συμπεριλαμβανομένων μετρήσεων, μέσων όρων ή διαμέσων, όπου ήταν κατάλληλο. Τα ποσοστά των κυττάρων που εκφράζουν επιφανειακούς δείκτες και οι τιμές MFI παρουσιάστηκαν ως μέση τιμή $\pm$ τυπική απόκλιση ή διάμεσος και ενδοτεταρτημοριακό εύρος, ανάλογα με την περίπτωση. Οι διαφορές μεταξύ της

ομάδας ελέγχου και της ομάδας ασθενών, καθώς και μεταξύ διαφορετικών χρονικών σημείων στην ομάδα ασθενών, αξιολογήθηκαν μετά από έλεγχο κανονικότητας των δεδομένων με το κριτήριο Shapiro-Wilk και εφαρμογή της κατάλληλης στατιστικής δοκιμής. Οι διαφορές μεταξύ των ομάδων αναφέρονται με μέσες τιμές και 95% διάστημα εμπιστοσύνης ή διαμέσους τιμές διαφοράς, ανάλογα με τον τύπο σύγκρισης (παραμετρική ή μη παραμετρική δοκιμή). Για την αξιολόγηση της επίδρασης της προηγούμενης θεραπείας στην κυτταρική αναστολή, χρησιμοποιήθηκε απλή γραμμική παλινδρόμηση. Τιμές $p \leq 0,05$ θεωρήθηκαν στατιστικά σημαντικές. Όλες οι στατιστικές αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν με το λογισμικό GraphPad Prism, έκδοση 9.¹⁹⁹

Παρόμοιες στατιστικές μέθοδοι έχουν χρησιμοποιηθεί και σε άλλες σε μελέτες για την ανάλυση δεδομένων και την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας θεραπειών.^{200, 201}

Στοιχείο ανάλυσης	Μεθοδολογία	Λεπτομέρειες/Αποτέλεσμα
Ανάλυση απομόνωσης, χρώσης και κυτταρομετρίας ροής PBMC	Απομόνωση, έκπλυση, χρώση με φθορίζοντα επισημασμένα αντισώματα, κυτταρομετρία ροής	- Αντισώματα που στοχεύουν επιφανειακούς δείκτες: CXCR3, CCR6, CD3, CCR4, CD4 - Κυτταρομετρία ροής που εκτελείται χρησιμοποιώντας Guava EasyCyte 8 - Δεδομένα που αναλύθηκαν με το λογισμικό FlowJo - 3×10^5 συμβάντα που συλλέχθηκαν ανά δείγμα - Ισοτυπικοί έλεγχοι που χρησιμοποιούνται για τη μη ειδική δέσμευση - Πειράματα που εκτελούνται εις διπλούν για αναπαραγωγικότητα
In vitro ενεργοποίηση και ενδοκυτταρική χρώση κυτοκινών	Διέγερση με PMA και ιονομυκίνη, ενδοκυτταρική χρώση	- PBMCs διεγερμένα για 6 ώρες - Αντισώματα που χρησιμοποιούνται για επιφανειακούς δείκτες (CXCR3, CCR6, CCR4, CD4) και ενδοκυτταρικά IFN- γ , IL-17A - Ανάλυση της επαγόμενης από ενεργοποίηση παραγωγής κυτοκινών
Διαχωρισμός μαγνητικών κυττάρων για εμπλουτισμό CD4+ T κυττάρων	Μαγνητικός διαχωρισμός με χρήση ειδικών αντισωμάτων CD4	- Δύο μέθοδοι: θετική και αρνητική επιλογή - Θετική: Άμεση επισημάνση και απομόνωση κυττάρων CD4+ - Αρνητική: Επισημάνση και εξάντληση μη CD4+ κυττάρων - Οδήγησε σε εξαιρετικά καθαρούς πληθυσμούς CD4 + T κυττάρων (>90%) επιβεβαιωμένους από ανάλυση FACS
Συμπέρασμα	Χαρακτηρισμός υποσυνόλων T κυττάρων	- Λεπτομερής ανάλυση υποσυνόλων T κυττάρων με βάση τους επιφανειακούς δείκτες και την παραγωγή κυτοκινών - Μελέτη ενισχυμένη με μαγνητικό διαχωρισμό καθαρών CD4+ T κυττάρων

Πίνακας 2 : Συνοπτικά τα βήματα της κυτταρομετρίας ροής που πραγματοποίησε η ερευνητική ομάδα.¹⁹⁹

7.2 Σεκουκινουμάμπη

Η μεθοδολογία που εφαρμόστηκε σε ασθενείς που έλαβαν σεκουκινουμάμπη περιελάμβανε τις παρακάτω μετρήσεις. Αρχικά, πραγματοποιήθηκε NGS, ακολουθώντας παρόμοια προσέγγιση και μεθοδολογία με την ανάλυση που περιγράφηκε για την απρεμιλάστη. Δεύτερον, πραγματοποιήθηκε κυτταρομετρία ροής και με βάση τα αποτελέσματα της επελέγησαν 5 ασθενείς. Ακολούθως, σχεδιάστηκε μια εξειδικευμένη PCR με 2 εκκινήτες σε 1 κύκλο με βάση τους 2 πολυμορφισμούς που αναδείχθηκαν στατιστικά σημαντικοί με την NGS. Τέλος, εφαρμόστηκε η παραπάνω PCR στους επιλεγμένους ασθενείς. Η μελλοντική εφαρμογή των παραπάνω μεθόδων σε μεγαλύτερο δείγμα θα επιτρέψει να ταυτοποιηθούν οι ασθενείς με συγκεκριμένους πολυμορφισμούς, που θα ανταποκριθούν ανοσολογικά στη σεκουκινουμάμπη με καθορισμένη διαφοροποίηση του υποπληθυσμού Th17. Συμπερασματικά, σχεδιάστηκε και εφαρμόστηκε στην πράξη το συγκεκριμένο πρωτόκολλο ανίχνευσης συγκεκριμένων πολυμορφισμών με PCR, ως proof of principle, το οποίο τεκμηριώνει τη δυνατότητα εφαρμογής της μεθόδου στην καθημερινή κλινική πρακτική και θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί στο μέλλον και για άλλους πολυμορφισμούς και να αναδείξει με κυτταρομετρία ροής διαφορετική ανοσολογική απόκριση.

PCR

Αυτή η εξειδικευμένη PCR εφαρμόστηκε σε 5 ασθενείς που διαγνώστηκαν με κοινή ψωρίαση στο Δερματολογικό Τμήμα του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας. Οι ασθενείς αυτοί επιλέχθηκαν με βάση τη διαφοροποίηση του υποπληθυσμού Th17, που καταδείχθηκε σε πρόσφατη μελέτη της ερευνητικής μας ομάδας πως αποτελεί βασικό ανοσολογικό παράγοντα της δράσης της σεκουκινουμάμπης.¹⁹⁹ Όλες οι παραπάνω μετρήσεις διεξήχθησαν μετά από ενημερωμένη συναίνεση των ασθενών και με την έγκριση της Επιτροπής Ερευνών του ΠΓΝΛ (11/2/08-02-2022), σύμφωνα με τη Διακήρυξη του Ελσίνκι. Οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία με σεκουκινουμάμπη για μια περίοδο 3 μηνών και είχαν καλή ανταπόκριση ($\text{PASI} \geq 75$).

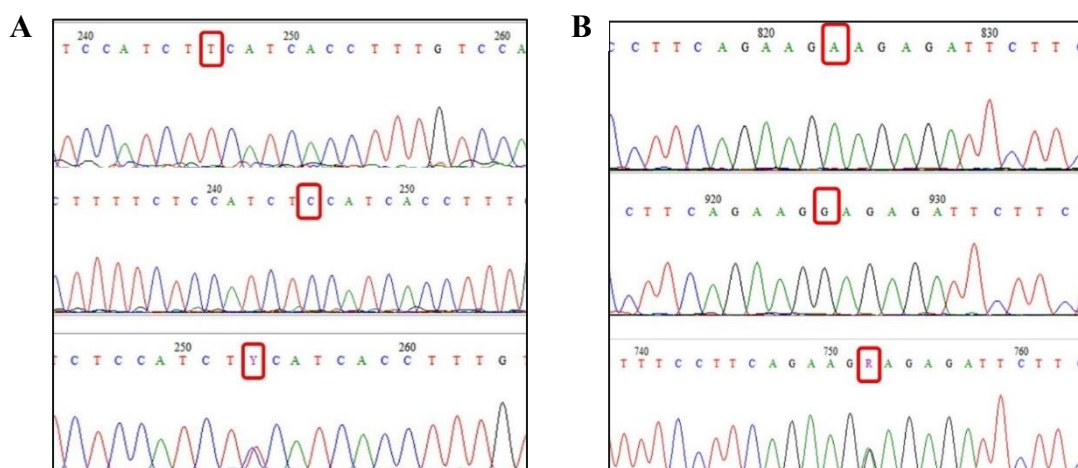
Γονιδιωματικό DNA απομονώθηκε από περιφερικό αίμα των ασθενών χρησιμοποιώντας ένα εμπορικά διαθέσιμο κιτ, σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή (PureLink Genomic DNA kit, Thermo Fisher Scientific). Η ποιότητα και η ποσότητα του γονιδιωματικού DNA αξιολογήθηκαν με ηλεκτροφόρηση σε πήκτωμα αгарόζης 1% και

μετρήσεις με φασματοφωτόμετρο Quawell. Οι τυπικές τιμές συγκέντρωσης DNA ήταν 50-150 ng/μl με αναλογίες απορρόφησης 260/280 μεταξύ 1,8-2.

Η γονοτύπηση πραγματοποιήθηκε με αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης και αλληλούχιση Sanger των προϊόντων PCR. Αρχικά, σχεδιάστηκαν οι εκκινητές Forward F1 (5'-CCCCGAGTTAGCATGTAGAA-3') και Reverse R1 (5'-GTAGCGCTATCGTCTCTCT-3') με βάση αλληλουχίες από τη βάση δεδομένων Ensembl (<https://www.ensembl.org/index.html>). Οι αντιδράσεις PCR πραγματοποιήθηκαν σε ρυθμιστικό διάλυμα Kara Taq πολυμεράσης με τα ακόλουθα αντιδραστήρια: MgCl₂ (τελική συγκέντρωση 1,5 mM), dNTPs (τελική συγκέντρωση 0,4 mM), εκκινητές F1 και R1 (τελική συγκέντρωση 10 pm/μl έκαστος) και Kara Taq πολυμεράσης (τελική συγκέντρωση 1 μονάδα/μl). Όλες οι αντιδράσεις πραγματοποιήθηκαν σε τελικό όγκο 50 μl. Για κάθε αντίδραση χρησιμοποιήθηκε επίσης ένα αρνητικό δείγμα ελέγχου, στο οποίο το γονιδιωματικό DNA αντικαταστάθηκε από νερό. Οι συνθήκες του θερμικού κύκλου ήταν οι εξής: 95°C για 5 λεπτά, 45 κύκλοι (95°C για 45 δευτερόλεπτα, 53°C για 45 δευτερόλεπτα, 72°C για 45 δευτερόλεπτα) και τελική επιμήκυνση στους 72°C για 10 λεπτά.

Το ειδικό προϊόν PCR των 981-bp επιβεβαιώθηκε με ηλεκτροφόρηση σε πήκτωμα αгарόζης 2% και στη συνέχεια καθαρίστηκε χρησιμοποιώντας το εμπορικά διαθέσιμο κιτ NucleoSpin PCR Clean-up and Gel extraction, Macherey-Nagel. Η αλληλούχιση Sanger πραγματοποιήθηκε από την CEMIA (<https://cemia.eu>) χρησιμοποιώντας τον εκκινητή F1. Οι αλληλουχίες εμφανίστηκαν ως χρωματογραφήματα χρησιμοποιώντας το λογισμικό BioEdit v7.2.5 (προγραμματιστής Tom Hall, Ibis Biosciences, Carlsbad CA 92008) και ελέγχθηκαν για γενετικές αλλοιώσεις σε σύγκριση με τη διαδικτυακή βάση δεδομένων BLAST του NCBI (<http://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>).

Ενδεικτικά, η Εικόνα 6A δείχνει τους τρεις διαφορετικούς γονότυπους για τον SNP rs8193036, δηλαδή τον ομόζυγο γονότυπο TT και CC του κοινού και του σπάνιου αλληλίου αντίστοιχα, καθώς και τον ετερόζυγο γονότυπο CT. Επιπλέον, η Εικόνα 6B δείχνει τους τρεις διαφορετικούς γονότυπους για τον SNP rs2275913, δηλαδή τον ομόζυγο γονότυπο AA και GG του κοινού και του σπάνιου αλληλίου αντίστοιχα, καθώς και τον ετερόζυγο γονότυπο AG.



Εικόνα 6: Χρωματογραφήματα αλληλούχισης της περιοχής του υποκινητή του γονιδίου *IL-17A* με έμφαση στους SNPs *rs8193036* (A) και *rs2275913* (B) (σημειώνονται με κόκκινα πλαίσια). Για τον SNP *rs8193036* φαίνονται οι ομόζυγοι γονότυποι TT (άνω πλαίσιο) και CC (μεσαίο πλαίσιο) και ο ετερόζυγος γονότυπος CT (κάτω πλαίσιο, με επικαλυπτόμενες κορυφές). Για τον SNP *rs2275913*, παρουσιάζονται οι ομόζυγοι γονότυποι AA (άνω πλαίσιο) και GG (μεσαίο πλαίσιο), καθώς και ο ετερόζυγος γονότυπος AG (κάτω πλαίσιο, με επικαλυπτόμενες κορυφές).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8: Αποτελέσματα

8.1 Απρεμιλάστη

Δημογραφικά κλινικά και σωματικά χαρακτηριστικά ασθενών που έλαβαν απρεμιλάστη

Σε 49 ενήλικες ασθενείς με ψωρίαση που έλαβαν απρεμιλάστη (30 mg δύο φορές την ημέρα) για τουλάχιστον έξι μήνες, η μέση ηλικία ήταν 55,4 έτη και η μέση διάρκεια της νόσου ήταν 18,4 έτη. Οι 32 ήταν άνδρες και οι 17 γυναίκες. Κατά την έναρξη, ο μέσος δείκτης PASI ήταν 10,3, ο ΔΜΣ ήταν 31,6 και το μέσο βάρος ήταν 92,8 kg. Το αρχικό βάρος συμπεριλήφθηκε στην ανάλυση μαζί με τον ΔΜΣ. Συννοσηρότητες εμφανίστηκαν στο 70% των ασθενών. Ως ανταποκρινόμενοι στη θεραπεία ορίστηκαν οι ασθενείς με βελτίωση στο PASI > 75% μετά από 24-36 εβδομάδες θεραπείας. Οι 22 ασθενείς πέτυχαν ανταπόκριση και οι 27 μη ανταπόκριση. Το φύλο, η ηλικία, η διάρκεια νόσου, ο ΔΜΣ και το βάρος δεν συσχετίστηκαν με την αποτελεσματικότητα. Η υψηλότερη αρχική τιμή PASI συσχετίστηκε με χαμηλότερη ανταπόκριση.¹⁹⁸

	Όλοι οι ασθενείς (n=49)	Responders (n=22)	Non-responders (n=27)	P value
Άνδρας/Γυναίκα (Α/Γ)	32/17	13/9	19/8	0.601
Mean baseline age (mean ± s.d.*)	55.4 (±15)	54.8 (±13.2)	55.9 (±16.4)	0.954
Διάρκεια ασθένειας (έτη)	18.4 (±13.1)	17.1 (±10.5)	19.2 (±14.6)	0.634
ΔΜΣ(kg), M/F	92.8 (±19.4), 98/83.2	90.5 (±20.3), 95.9/82.4	94.7 (±18.9), 93.3/84.1	0.469
ΔΜΣ κατά την έναρξη	31.6 (±5.7)	32.3 (±7.3)	31.1 (±4.3)	0.513
Baseline PASI	10.3 (±6.6)	8.5 (±3.2)	11.8 (±8.3)	0.036
PASI στους 6 μήνες	6.1 (±6.4)	1.7 (±1.4)	9.8 (±6.6)	0.003
PASI στους 9 μήνες	4.7 (±4.5)	1.3 (±0.9)	7.6 (±4.2)	0.007

Πίνακας 3: Σωματικά και κλινικά χαρακτηριστικά ασθενών που έλαβαν απρεμιλάστη

Προσδιορισμός πολυμορφισμών μέσω NGS σε ασθενείς που έλαβαν απρεμιλάστη

Μετά τον ποιοτικό έλεγχο των δεδομένων γονότυπησης, επιλέχθηκαν 3892 SNPs που βρίσκονται σε απόσταση ± 1 Mb από τα γονίδια PDE4A, PDE4B, PDE4C, PDE4D και CYP3A4. Αφαιρέθηκαν 2628 SNPs με $MAF < 5\%$ και 280 SNPs με $LD > 0.8$ με βάση τις τιμές r^2 . Έτσι, για την ανάλυση συσχέτισης με την ανταπόκριση στην απρεμιλάστη, χρησιμοποιήθηκαν 984 SNPs. Οι δοκιμές συσχέτισης αλληλόμορφων ανίχνευσαν 64 SNPs με $p < 0.05$, συμπεριλαμβανομένων 10 SNPs με $p \leq 0.01$. Εκτός από τη συσχέτιση αλληλόμορφων, το SNP rs1045895 εμφανίζει επίσης συσχέτιση με την ανταπόκριση υπό το κυρίαρχο μοντέλο κληρονομικότητας. (πίνακας) Είναι ενδιαφέρον ότι 15 SNPs που σχετίζονται με την ανταπόκριση στην απρεμιλάστη εντοπίζονται σε ενδιάμεσες περιοχές των PDE4B, PDE4D και CYP3A4.

Locus	SNP	Coordinates (GRCh38.p14)	F_R	F_NR	P value	OR
u. PDE4A	rs12979813 (A/G)	chr19: 9,998,503	0.4545	0.2593	4.3x10 ⁻²	0.42
	rs2305795 (A/G)	chr19: 10,115,376	0.5909	0.3889	4.6x10 ⁻²	0.44
d. PDE4A	rs76966440 (C/T)	chr19: 10,687,087	0.1136	0	1.1x10 ⁻²	0
	rs892085 (A/G)	chr19: 10,707,416	0.6136	0.3889	2.7x10 ⁻²	0.40
	rs74942924 (G/A)	chr19: 10,952,989	0	0.0926	3.8x10 ⁻²	NA
	rs11085752 (A/C)	chr19: 10,954,733	0.6136	0.3889	2.7x10 ⁻²	0.40
	rs7935 (T/C)	chr19: 10,994,932	0.5227	0.3148	3.7x10 ⁻²	0.42
	rs12980863 (C/T)	chr19: 11,199,195	0.2955	0.5000	4x10 ⁻²	2.39
	rs12979813 (A/G)	chr19: 11,232,027	0.0682	0.2222	3.5x10 ⁻²	3.91
	rs420703 (C/A)	chr19: 11,301,192	0.3409	0.5741	2.1x10 ⁻²	2.61
	rs322151 (G/A)	chr19: 11,306,524	0.2727	0.4815	3.5x10 ⁻²	2.48
	rs322144 (G/C)	chr19: 11,313,027	0.3409	0.6296	4x10⁻³	3.29

	rs10424035 (G/A)	chr19: 11,400,322	0	0.0926	3.8x10 ⁻²	NA
u. PDE4B	rs883824 (C/T)	chr1: 64,830,174	0.0455	0.1852	3.6x10 ⁻²	4.77
	rs1045895 (G/A)	chr1: 65,432,298	0.3409	0.5556	3.4x10 ⁻²	2.42
	rs1045895 (G/A) dom*		10 GA+AA /12 GG	21 GA+AA /6 GG	2x10 ⁻²	
PDE4B	rs61799396 (C/T)	chr1: 65,956,761	0.3409	0.1667	4.6x10 ⁻²	0.39
	rs1937457 (C/T)	chr1: 65,981,104	0.4318	0.2222	2.6x10 ⁻²	0.38
	rs12757542 (A/G)	chr1: 66,030,425	0.3864	0.1667	1.4x10 ⁻²	0.32
	rs12406476 (T/C)	chr1: 66,090,109	0.3409	0.5556	3.4x10 ⁻²	2.42
	rs12745871 (C/T)	chr1: 66,121,693	0.6136	0.3148	3x10⁻³	0.29
	rs2503174 (A/G)	chr1: 66,143,471	0.0909	0.2593	3.2x10 ⁻²	3.50
	rs2485381 (T/C)	chr1: 66,162,049	0.0227	0.1481	3.2x10 ⁻²	7.48
	rs1890196 (A/G)	chr1: 66,337,397	0.3182	0.5741	1.1x10 ⁻²	2.89
d. PDE4B	rs11208847 (T/C)	chr1: 66,400,358	0.0909	0.2593	3.2x10 ⁻²	3.50

	rs12118088 (A/G)	chr1: 66,479,505	0	0.2037	1x10⁻³	NA
	rs765685 (G/A)	chr1: 66,499,792	0.5455	0.3333	3.5x10 ⁻²	0.42
	rs11809759 (A/G)	chr1: 66,804,222	0.4773	0.2778	4.2x10 ⁻²	0.42
	rs2815378 (C/T)	chr1: 67,044,015	0.0682	0.3148	3x10⁻³	6.28
	rs77040148 (A/G)	chr1: 67,138,150	0	0.1296	1.3x10 ⁻²	NA
d. PDE4C	rs62128111 (C/T)	chr19: 17,352,405	0.1591	0.4074	7x10⁻³	3.63
	rs12972417 (C/T)	chr19: 17,414,505	0.0909	0.2778	2x10 ⁻²	3.85
	rs10410487 (C/T)	chr19: 17,718,799	0.3636	0.5741	3.8x10 ⁻²	2.36
	rs12151113 (T/C)	chr19: 17,748,561	0.5909	0.3333	1.1x10 ⁻²	0.35
	rs2161489 (C/T)	chr19: 17,753,643	0	0.1296	1.3x10 ⁻²	NA
	rs8108865 (C/T)	chr19: 17,761,260	0.2500	0.0556	6x10⁻³	0.18
	rs4808096 (A/G)	chr19: 17,771,371	0	0.0926	3.8x10 ⁻²	NA
	rs897753 (A/C)	chr19: 18,043,766	0.3409	0.1481	2.5x10 ⁻²	0.34
u. PDE4C	rs4808781 (G/A)	chr19: 18,306,162	0.0682	0.3333	1x10⁻³	6.83

	rs76580597 (C/T)	chr19: 18,317,822	0	0.0926	3.8×10^{-2}	NA
	rs10423674 (C/A)	chr19: 18,707,093	0.4773	0.2778	4.2×10^{-2}	0.42
	rs2023878 (C/T)	chr19: 18,723,314	0.3182	0.1481	4.5×10^{-2}	0.37
	rs4808907 (T/C)	chr19: 19,025,732	0.1818	0.4074	1.6×10^{-2}	3.09
d. PDE4D	rs11960699 (A/C)	chr5: 58,013,923	0.2955	0.5185	2.6×10^{-2}	2.57
	rs11741819 (T/C)	chr5: 58,014,172	0.1364	0.3333	2.4×10^{-2}	3.17
	rs72753331 (G/A)	chr5: 58,044,825	0.0682	0.2222	3.5×10^{-2}	3.91
	rs16887824 (C/T)	chr5: 58,109,683	0.3409	0.1111	6×10^{-3}	0.24
	rs9283718 (G/A)	chr5: 58,115,743	0.3182	0.5185	4.6×10^{-2}	2.31
	rs11742503 (A/G)	chr5: 58,234,354	0.3182	0.1481	4.5×10^{-2}	0.37
	rs115791568 (A/G)	chr5: 58,742,066	0.1136	0	1.1×10^{-2}	0
	rs963443 (G/A)	chr5: 58,775,972	0.3409	0.5926	1.3×10^{-2}	2.81
PDE4D	rs78103527 (T/C)	chr5: 59,381,162	0	0.0926	3.8×10^{-2}	NA
	rs697076 (G/A)	chr5: 59,555,985	0.1364	0.3519	1.5×10^{-2}	3.44

	rs295943 (C/T)	chr5: 59,591,047	0	0.1481	8x10⁻³	NA
	rs177077 (G/A)	chr5: 59,643,033	0.0909	0.2778	2x10 ⁻²	3.85
	rs16890078 (T/C)	chr5: 59,661,496	0.1364	0.0185	2.4x10 ⁻²	0.12
	rs2963821 (A/C)	chr5: 59,813,075	0.3182	0.5185	4.6x10 ⁻²	2.31
d.	rs73159483 (G/A)	chr7: 98,806,461	0	0.0926	3.8x10 ⁻²	NA
CYP3A4	rs1203844 (T/C)	chr7: 98,850,871	0.5000	0.2407	8x10⁻³	0.32
	rs2395022 (C/A)	chr7: 99,155,535	0.1136	0	1.1x10 ⁻²	0
CYP3A4	rs35599367 (C/T)	chr7: 99,768,693	0.1136	0.0185	5x10 ⁻²	0.15
u.	rs472660 (C/T)	chr7: 99,862,484	0.1591	0.0370	3.7x10 ⁻²	0.20
CYP3A4	rs7786877 (A/G)	chr7: 100,616,392	0.2273	0.4259	3.8x10 ⁻²	2.52
	rs4729597 (T/C)	chr7: 100,624,226	0.2727	0.5000	2.2x10 ⁻²	2.67
	rs117406702 (G/A)	chr7: 100,748,471	0	0.0926	3.8x10 ⁻²	NA

Πίνακας 4: Στατιστικά σημαντικά SNPs που σχετίζονται με την ανταπόκριση στην απρεμιλάστη εντός ή κοντά στις PDE4 και CYP3A4

Συμπερασματικά, Τα γονοτυπικά δεδομένα των 49 ασθενών προτείνουν συσχέτιση με την ανταπόκριση στην απρεμιλάστη **64 SNPs** εντός ή κοντά στα γονίδια *PDE4* και *CYP3A4*.

Ενώ και τα 64 SNPs που αναφέρονται στον πίνακα έδειξαν στατιστικά σημαντική συσχέτιση ($p < 0,05$) με την ανταπόκριση στην απρεμιλάστη, επισημαίνονται μερικά SNPs με δυνητικά ισχυρότερους συσχετισμούς:

1. **Δέκα SNP** εμφάνισαν τιμή $p \leq 0,01$, υποδεικνύοντας ισχυρότερη συσχέτιση από τα υπόλοιπα SNP με τιμές p μεταξύ 0,01 και 0,05(**Πίνακας 6**).
2. **Το rs1045895** έδειξε συσχέτιση μέσω επικρατούμενης κληρονομικότητας, υποδηλώνοντας έναν δυνητικά σημαντικό ρόλο στην ανταπόκριση στη θεραπεία.
3. Επιπλέον, 15 από τα σχετικά SNPs βρίσκονται εντός των intronic περιοχών των γονιδίων *PDE4B*, *PDE4D* και *CYP3A4*. Ενώ οι τιμές p για αυτά τα SNPs μπορεί να μην είναι οι χαμηλότερες, η θέση τους μέσα σε αυτά τα γονίδια μπορεί να υποδηλώνει μια λειτουργική συνάφεια με τον μηχανισμό δράσης ή το μεταβολισμό της απρεμιλάστης.

Αποτελέσματα γενετικής ανάλυσης	Δεδομένα
Αριθμός SNP που επιλέχθηκαν αρχικά	3892 SNPs αντιστοιχισμένα εντός $\pm 1\text{Mb}$ των θέσεων PDE4A, PDE4B, PDE4D και CYP3A4
Τα SNPs εξαιρούνται από το $\text{MAF} < 5\%$ και $\text{LD} > 0,8$	2628 SNPs αποκλείστηκαν λόγω δευτερεύουσας συχνότητας αλληλόμορφων (MAF) $< 5\%$ και ανισορροπίας σύνδεσης (LD) $> 0,8$
Τελικός αριθμός SNP που αναλύθηκε	984 SNPs
SNP με τιμές $p < 0,05$	64 SNPs
SNP με τιμές $p \leq 0,01$	10 SNPs
Συσχέτιση με επικρατούμενο γονίδιο	rs1045895
Intronic SNP που σχετίζονται με ανταπόκριση	15 SNPs που σχετίζονται με την απόκριση απρεμιλάστης χαρτογραφημένα εντός των intronic περιοχών PDE4B, PDE4D και CYP3A4

Πίνακας 5: Συνοπτικά τα ευρήματα γενετικής ανάλυσης των ασθενών που έλαβαν απρεμιλάστη

Γονίδιο	Πολυμορφισμός (SNP)	Γονιδιωματική θέση	p-value
PDE4A	rs322144 (G/C)	Intergenic, chr19, NC_000019.10:g.11313027	4×10^{-3}
PDE4B	rs12745871 (C/T)	Intron, chr1, NC_000001.11:g.66121693	3×10^{-3}
PDE4B	rs12118088 (A/G)	Intergenic, chr1, NC_000001.11:g.66479505	1×10^{-3}
PDE4B	rs2815378 (C/T)	Intergenic, chr1, NC_000001.11:g.67044015	3×10^{-3}
PDE4C	rs62128111 (C/T)	Intergenic, chr19, NC_000019.10:g.17352405	7×10^{-3}
PDE4C	rs8108865 (C/T)	Intergenic, chr19, NC_000019.10:g.17761260	6×10^{-3}
PDE4C	rs4808781 (G/A)	Intergenic, chr19, NC_000019.10:g.18306162	1×10^{-3}
PDE4D	rs16887824 (C/T)	Intergenic, chr5, NC_000005.10:g.58109683	6×10^{-3}
PDE4D	rs295943 (C/T)	Intron, chr5, NC_000005.10:g.59591047	8×10^{-3}

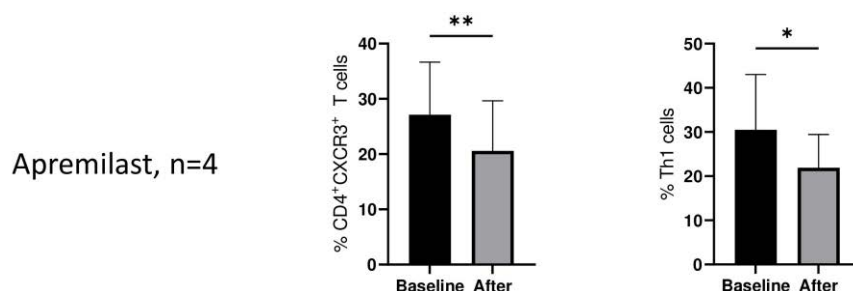
Γονίδιο	Πολυμορφισμός (SNP)	Γονιδιωματική θέση	p-value
CYP3A4	rs1203844 (T/C)	Intergenic, chr7, NC_000007.14:g.98850871	8×10^{-3}

Πίνακας 6: Σημαντικά SNPs . Αυτός ο πίνακας παρουσιάζει τα βασικά 10 SNPs με τιμές $p \leq 0,01$, επισημαίνοντας τη γονιδιωματική τους θέση και τις λεπτομέρειες πολυμορφισμού.

Κυτταρομετρία ροής για την απρεμιλάστη

Η ερευνητική ομάδα χρησιμοποίησε για την αξιολόγηση των φαινοτυπικών χαρακτηριστικών διαφορών υποσυνόλων T-κυττάρων σε 4 ασθενείς με ψωρίαση που έλαβαν θεραπεία με απρεμιλάστη, καθώς και σε υγιείς μάρτυρες.¹⁹⁹

Η ανάλυση επικεντρώθηκε στον εντοπισμό διαφορών στα ποσοστά συγκεκριμένων υποπληθυσμών T-κυττάρων, ιδιαίτερα εκείνων που σχετίζονται με φλεγμονώδεις αποκρίσεις. Η θεραπεία με απρεμιλάστη συσχετίστηκε με αξιοσημείωτες αλλαγές σε συγκεκριμένους πληθυσμούς T-κυττάρων. Η θεραπεία με απρεμιλάστη οδήγησε σε μείωση του ποσοστού των CD4+CXCR3+ T κυττάρων (μέση τιμή = -6,525, 95% CI -8,26 έως -4,79) και των Th1 κυττάρων (μέση τιμή = -8,6, 95% CI -17,14 έως -0,061). Είναι ενδιαφέρον ότι δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές αλλαγές στο ποσοστό των κυττάρων CXCR3+-Th17, υποδεικνύοντας μια πιο επιλεκτική διαμόρφωση της ανοσολογικής απόκρισης από την απρεμιλάστη.¹⁹⁹



Εικόνα 7: Στατιστική ανάλυση κυτταρομετρίας ροής

8.2 Σεκουκινουμάμπη

Δημογραφικά κλινικά και σωματικά χαρακτηριστικά ασθενών που έλαβαν σεκουκινουμάμπη

Οι συμμετέχοντες ήταν 18 ασθενείς που διαγνώστηκαν με μέτρια έως σοβαρή κοινή ψωρίαση, στα εξωτερικά ιατρεία της Δερματολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας. Η μελέτη περιλάμβανε επίσης 10 υγιείς μάρτυρες που δεν είχαν στατιστικά σημαντική διαφορά στην ηλικία και το φύλο (6 άρρενες και 4 θήλυ). Η μελέτη διεξήχθη σύμφωνα με τη Διακήρυξη του Ελσίνκι και εγκρίθηκε από την Επιτροπή Δεοντολογίας του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας (ECA #19/14-11-2019). Στους τρεις μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας, 16 από τους 18 ασθενείς (88.8%) πέτυχαν βελτίωση $\geq 75\%$ στη βαθμολογία PASI. (Πίνακας 7)

Ασθενής	Φύλο	Ηλικία	Ηλικία έναρξης της νόσου	Προηγούμενη θεραπεία	Baseline PASI	PASI στους 3 μήνες
1	A	51	48	μεθοτρεξάτη, απρεμιλάστη	21.6	0
2	A	66	46	καμία	21	0.5
3	A	53	29	Κυκλοσπορίνη, ρετινοειδή	20	0
4	A	53	41	καμία	11.9	0
5	A	49	43	Ρετινοειδή, μεθοτρεξάτη	11.6	1.5
6	A	67	53	Adalimumab, μεθοτρεξάτη, ετανερσέπτη, κυκλοσπορίνη, απρεμιλάστη	10.4	0
7	A	44	37	μεθοτρεξάτη, κυκλοσπορίνη, ετανερσέπτη, ουστεκινουμάμπη	14.1	1.2
8	A	45	42	μεθοτρεξάτη, adalimumab 3 σεκουκινουμάμπη	13.2	0
9	Θ	63	19	μεθοτρεξάτη, κυκλοσπορίνη, ετανερσέπτη, ουστεκινουμάμπη	11.9	0.5
10	Θ	57	51	μεθοτρεξάτη, κυκλοσπορίνη, ρετινοειδή, Ustekinumab	21.2	1.8

11	Θ	27	18	καμία	17	1.2
12	A	61	32	μεθοτρεξάτη, κυκλοσπορίνη	8.5	0
13	A	50	34	μεθοτρεξάτη	10.9	0.4
14	Θ	62	29	μεθοτρεξάτη	8	1.8
15	Θ	54	48	καμία	26.2	2.2
16	Θ	48	38	μεθοτρεξάτη, ετανερσέπτη	13.5	1.2
17	Θ	66	46	μεθοτρεξάτη, adalimumab	20.5	16.2
18	A	46	60	Μεθοτρεξάτη, ετανερσέπτη, ουστεκινουμάμπη	11	10.5

Πίνακας 7: Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών που έλαβαν σεκουκινουμάμπη

NGS σεκουκινουμάμπη

Βάσει προηγούμενων ευρημάτων NGS της ομάδας σχετικά με την ανταπόκριση στην απρεμιλάστη, διεξήχθη παρόμοια ανάλυση NGS, με στόχο το γονίδιο *IL17A*, σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με σεκουκινουμάμπη.¹⁹⁸

Μετά τον ποιοτικό έλεγχο των δεδομένων γονότυπησης, και στατιστικής ανάλυσης επιλέχθηκαν SNPs που βρίσκονται εντός της περιοχής του υποκινητή του γονιδίου *IL17A*, και συγκεκριμένα οι πολυμορφισμοί **rs8193036** και **rs2275913**, ήταν στατιστικά σημαντικοί. Δεδομένου του ρόλου της IL-17A στην ψωρίαση και του μηχανισμού δράσης της σεκουκινουμάμπης τα ευρήματα αυτά υποδεικνύουν μια πιθανή σύνδεση μεταξύ της γενετικής ποικιλομορφίας στο γονίδιο *IL17A* και της ανταπόκρισης στη σεκουκινουμάμπη. Απαιτείται περαιτέρω έρευνα για να διευκρινιστούν οι λειτουργικές συνέπειες αυτών των SNPs και η κλινική τους σημασία.

Κυτταρομετρία ροής σε ασθενείς που έλαβαν σεκουκινουμάμπη

Η ερευνητική ομάδα πρόσφατα μελέτησε τις μεταβολές στις υποκατηγορίες των T-κυττάρων μετά τη θεραπεία με σεκουκινουμάμπη. Συγκεκριμένα, το ποσοστό των CD3+CD4+CCR6+ T κυττάρων μειώθηκε σημαντικά από την αρχική τιμή (μέση τιμή = 16,7,

SD = 13,4) έως 3 μήνες μετά τη θεραπεία (μέση τιμή = 9,8, SD = 7,3), με διάμεση διαφορά -3,3 (P = 0,0001). Ομοίως, υπήρξε σημαντική μείωση του ποσοστού των CD3+CD4+CXCR3+ T κυττάρων, το οποίο μειώθηκε από την αρχική τιμή (μέση τιμή = 46,2, SD = 18,1) έως 3 μήνες μετά τη θεραπεία (μέση τιμή = 31,6, SD = 12,6), με διάμεση διαφορά -10,20 (P < 0,0001).¹⁹⁹

Εκτός από αυτές τις συνολικές αλλαγές, ο αποκλεισμός της IL-17 οδήγησε επίσης σε μειωμένα ποσοστά κυττάρων Th1, Th17, CXCR3+-Th17 και Th17,1. Συγκεκριμένα, το ποσοστό των κυττάρων Th17 μειώθηκε από τον αρχικό μέσο όρο 7 (SD = 5,2) σε 4,6 (SD = 4,4) μετά τη θεραπεία (P < 0,0001) και το ποσοστό των κυττάρων CXCR3+-Th17 μειώθηκε από τον αρχικό μέσο όρο 78,9 (SD = 14,6) σε 60,6 (SD = 19,6) (P < 0,001). Ο πληθυσμός κυττάρων Th17,1 παρουσίασε επίσης σημαντική μείωση από τον αρχικό μέσο όρο 71,2 (SD = 19,4) σε 59,7 (SD = 15,5) μετά τη θεραπεία (P = 0,002). Αντιθέτως, τα ποσοστά των Th2 κυττάρων παρέμειναν σε μεγάλο βαθμό αμετάβλητα καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας.¹⁹⁹

Με βάση τις τιμές ανοσοφαινότυπηση των κυττάρων Th17 πριν από την έναρξη της θεραπείας και μετά τη χορήγηση της θεραπείας με σεκουκινουμάμπη, κατεγράφησαν αλλαγές στο προφίλ των Th17 ανοσοκυττάρων. Καθότι αυτές συσχετίζονται με την θεραπευτική ανταπόκριση με την οποία επίσης συσχετίζεται η παρουσία των 2 συγκεκριμένων πολυμορφισμών, επιλέγησαν πέντε ασθενείς και στους οποίους επίσης έγινε γονότυπηση για τους SNPs *IL17A* υποκινητή (rs8193036 και rs2275913) χρησιμοποιώντας το προαναφερθέν πρωτόκολλο PCR. (Πίνακας 8)

Ασθενής	Κωδικός	rs8193036	rs2275913	% change Th17
1	C44	T/C	A/G	-30,61%
2	A6C76	T/T	A/G	23,91%
3	C61	T/T	A/G	-13,25%
4	A50C51	C/C	A/A	-86,94%
5	A25C43	T/T	G/G	-5,02%

Πίνακας 8: Αποτελέσματα κυτταρομετρίας ροής σε πέντε ασθενείς με ψωρίαση που έλαβαν θεραπεία με σεκουκινουμάμπη και στους οποίους επίσης έγινε γονότυπος για τους SNPs *IL17A* υποκινητή (rs8193036 και rs2275913) χρησιμοποιώντας το προαναφερθέν πρωτόκολλο PCR.

Κεφάλαιο 9: Συζήτηση και ανασκόπηση της σχετικής βιβλιογραφίας

Η παρούσα μελέτη διερεύνησε τους γενετικούς και ανοσολογικούς παράγοντες που επηρεάζουν την ανταπόκριση στη θεραπεία στην ψωρίαση, εστιάζοντας στην απρεμιλάστη και στη σεκουκινουμάμπη. Οι στόχοι αυτής της μελέτης ήταν να εντοπιστούν γενετικοί πολυμορφισμοί που σχετίζονται με την αποτελεσματικότητα της θεραπείας και να αξιολογηθεί η προγνωστική τους αξία, να συσχετιστούν με αποτελέσματα ανοσοφαινοτύπησης κυτταρομετρίας ροής, ώστε να δημιουργηθούν νέοι διαγνωστικοί βιοδείκτες στη νόσο της ψωρίασης. Τα ευρήματα της μελέτης συμβάλλουν στον εξελισσόμενο τομέα της φαρμακογονιδιοματικής και της εξατομικευμένης ιατρικής, ευθυγραμμίζοντας και επεκτείνοντας προηγούμενες έρευνες σε αυτόν τον τομέα.

9.1 Απρεμιλάστη

Απρεμιλάστη και συσχέτιση SNPs

Στην παρούσα μελέτη ανευρέθησαν 64 SNPs με στατιστικά σημαντική συσχέτιση ($p < 0.05$) και 10 με ισχυρά στατιστικά σημαντική συσχέτιση ($p < 0.01$) αναλύοντας δείγματα DNA μέσω NGS από 49 ασθενείς τα οποία περιλαμβάνουν:

- PDE4A (rs322144, G/C)
- PDE4B (rs12745871, rs12118088, rs2815378)
- PDE4C (rs62128111, rs8108865, rs4808781)
- PDE4D (rs16887824, rs295943)
- CYP3A4 (rs1203844, T/C)

Αυτά τα SNPs, όπως δημοσιεύτηκε από την ερευνητική μας ομάδα, επηρεάζουν την έκφραση και τη λειτουργία του ενζύμου PDE4, επηρεάζοντας τελικά τη σηματοδότηση των ανοσοκυττάρων και την παραγωγή κυτοκινών στην ψωρίαση. Με τον εντοπισμό συσχετίσεων μεταξύ συγκεκριμένων πολυμορφισμών και ανοσολογικών αποκρίσεων, μπορούμε να κατανοήσουμε καλύτερα τη μεταβλητότητα μεταξύ ασθενών στην αποτελεσματικότητα της απρεμιλάστης.¹⁹⁸

Πράγματι, η επίδραση της φαρμακογενετικής στην ανταπόκριση στην απρεμιλάστη είναι ένα πεδίο υπό ενεργό διερεύνηση, και η προαναφερθείσα μελέτη αποτελεί τη **δεύτερη** φαρμακογενετική μελέτη για την επίδραση της , με μεγαλύτερο αριθμό ασθενών σε σύγκριση με την πρώτη.¹⁹⁸ Επιπλέον, αποτελεί την πρώτη μελέτη συσχέτισης που εστιάζει στα γονίδια-στόχους της απρεμιλάστης. Ιδιαίτερα η ταυτοποίηση συγκεκριμένων SNPs κοντά στα γονίδια **PDE4A** και **CYP3A4**, που συσχετίζονται με την ανταπόκριση στη θεραπεία, ενισχύει την υπόθεση ότι οι πολυμορφισμοί στην οικογένεια γονιδίων **PDE4** μπορούν να προβλέψουν την αποτελεσματικότητα της απρεμιλάστης.

Η συγκεκριμένη προσέγγιση ενσωμάτωσης των υποψήφιων γονιδίων ανέδειξε υποσχόμενους γενετικούς βιοδείκτες (πολυμορφισμοί), οι οποίοι ενδέχεται να προβλέπουν την ανταπόκριση στην απρεμιλάστη και συνάδουν με την ευρύτερη πρωτοβουλία για περαιτέρω διερεύνηση του πεδίου. Ωστόσο, απαιτούνται μελλοντικές μελέτες σε μεγαλύτερες και γενετικά διαφοροποιημένες ομάδες πληθυσμού, προκειμένου να επικυρωθούν τα αποτελέσματά μας και να ενισχυθεί η στατιστική ισχύς των συσχετίσεων σε επίπεδο γονιδιώματος.^{202,203,198}

Γονιδιακή και λειτουργική συσχέτιση απρεμιλάστης με κυτταρομετρία ροής

Τα αποτελέσματα της NGS κατέδειξαν 10 γονιδιακές περιοχές με υψηλή στατιστική σημασία ($p < 0.01$). Οι εν λόγω περιοχές αφορούν την ρύθμιση της γονιδιακής έκφρασης των PDE4 και CYP3A4 είτε σε μορφή ενισχυτών, καταστολέων ή προαγωγών είτε σε μορφή μη κωδικοποιητικών, ρυθμιστικών RNA.¹⁹⁸ **(Πίνακας 6)**

Η επίδραση της απρεμιλάστης, μετά τις μετρήσεις της κυτταρομετρίας ροής, ανέδειξε τη μείωση ορισμένων πληθυσμών T-κυττάρων, που ήταν πιο εκλεκτική και λιγότερο δραστική σε σύγκριση με τους αναστολείς της IL-17.¹⁹⁹

Πρόσφατα δεδομένα κυτταρομετρίας ροής έδειξαν ότι η θεραπεία με απρεμιλάστη οδήγησε σε μείωση του ποσοστού των CD4+CXCR3+ T κυττάρων των Th1 κυττάρων.¹⁹⁹ Στην ψωρίαση, τα συγκεκριμένα κύτταρα συμβάλλουν στη μετανάστευση των T λεμφοκυττάρων και στην αλληλεπίδραση τους με τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα μέσω της **έκφρασης των CXCL9, CXCL10 και CXCL11** στο δέρμα.²⁰⁴

Τα δεδομένα του NGS και της κυτταρομετρίας ροής, συνδυαστικά καταδεικνύουν την αλληλεπίδραση των ρυθμιστικών γονιδιακών περιοχών των PDE4 και CYP3A4 με την

λειτουργία των CXCR3+/CD4+ κυττάρων. Συγκεκριμένα, η υπόθεση που προκύπτει από τα δεδομένα είναι ότι τα συγκεκριμένα CD4 μεταναστευτικά κύτταρα που μεταπηδούν στις εστίες της φλεγμονής της παθούσας περιοχής και παράγουν τις προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες (CXCL9,CXCL10,CXCL11) επηρεάζονται λειτουργικά από τις ρυθμιστικές περιοχές των προαναφερθέντων γονιδιακών περιοχών. Παρόλα αυτά, λόγω του περιορισμένου αριθμού δειγμάτων η υπόθεση αυτή οφείλει να διερευνηθεί σε μεγαλύτερο δείγμα με την αντίστοιχη στατιστική συσχέτιση.

Συγκριτικά στη διεθνή βιβλιογραφία ανευρίσκεται μόνο άλλη μία μελέτη που επικεντρώνεται στην ανεύρεση SNPs που συσχετίζονται με την ανταπόκριση στη θεραπεία με απρεμιλάστη. Οι Verbenko et al. (2020) ανέφεραν πως η μακροχρόνια χορήγηση απρεμιλάστης εμφανίζει διαφορετικούς βαθμούς ανταπόκριση στη θεραπεία και ως εκ τούτου δημιουργείται η ανάγκη έυρεσης εξατομικευμένης θεραπείας. Έτσι, οι ερευνητές πραγματοποίησαν ανάλυση του γονιδιώματος (whole-genome sequencing WGS) προκειμένου να συσχετίσουν την ανταπόκριση στη θεραπεία με τους γενετικούς πολυμορφισμούς των ασθενών. Οι μονονουκλεοτιδικοί πολυμορφισμοί που σχετίζονται με ποικίλη ανταπόκριση στη θεραπεία και διαπίστωσαν σημαντική στατιστική διαφορά , εντοπίζονται σε αυτές τις αυξημένες συχνότητες των δευτερευόντων αλληλόμορφων (ανταπόκριση στη θεραπεία με απρεμιλάστη) στα παρακάτω γονίδια: IL1β (rs1143633), IL4 (IL13) (rs20541), IL23R (rs2201841) και TNFα (rs1800629).^{190,205}

Μελέτη	Πληθυσμός	Γονίδια/SNPs	Βασικά ευρήματα
Verbenko et al., 2020	34 Ρώσοι ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ψωρίαση	IL1β (rs1143633) IL4 (rs20541) IL23R (rs2201841) TNFα (rs1800629)	Συσχετίσεις που βρέθηκαν μεταξύ των αποτελεσμάτων της θεραπείας και των SNPs σε γονίδια που σχετίζονται με φλεγμονώδεις και ανοσολογικές αποκρίσεις. Οι ασθενείς με το δευτερεύον αλληλόμορφο έδειξαν καλύτερα αποτελέσματα.
Liadaki et al., 2024	49 Έλληνες ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ψωρίαση	64 SNPs εντός ή κοντά στα γονίδια PDE4 και CYP3A4 (15 βρίσκονται εντός των intronic περιοχών των PDE4B, PDE4D και CYP3A4)	Βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ αυτών των SNPs και της απόκρισης απρεμιλάστης. Το SNP rs1045895 έδειξε επίσης συσχέτιση κάτω από ένα κυρίαρχο μοντέλο κληρονομικότητας.

Πίνακας 9: Συνοπτικά τα SNPs που έχουν συσχετιστεί με την ανταπόκριση στη θεραπεία με απρεμιλάστη στη βιβλιογραφία.

9.2 Σεκουκινουμάμπη

Σεκουκινουμάμπη και συσχέτιση με SNPs

Γενετικοί πολυμορφισμοί εντός του γονιδίου *IL17A* δύναται να επηρεάσουν την έκφρασή του και κατ' επέκταση να επηρεάσουν την ανταπόκριση των ασθενών στη θεραπεία. Στην παρούσα μελέτη ξεχώρισαν δύο SNPs με μεγαλύτερη στατιστικά σημαντική συσχέτιση :

1) rs8193036

Επί του παρόντος, στη διεθνή βιβλιογραφία, δεν έχει προσδιοριστεί οριστικά συσχέτιση του συγκεκριμένου πολυμορφισμού με την εμφάνιση της ψωρίασης ή της ανταπόκρισης των ασθενών που έχουν τον πολυμορφισμό σε θεραπεία κατά της ψωρίασης.

Έχει όμως βρεθεί ότι σχετίζεται με αυξημένη ευαισθησία στη φυματίωση στον κινεζικό πληθυσμό Χαν, πιθανώς επηρεάζοντας την έκφραση του IL-17A μέσω της σύνδεσης με μεταγραφικούς παράγοντες.²⁰⁶ Αντίθετα, ο γονότυπος TT του rs8193036 φαίνεται να έχει προστατευτική δράση έναντι της πνευμοκονίασης των εργατών άνθρακα, μειώνοντας την έκφραση του IL-17A.²⁰⁷ Επιπλέον, ο συγκεκριμένος πολυμορφισμός έχει συνδεθεί με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καλα-αζάρ (σπλαγχνικής λεϊσμανίασης) στον ινδικό πληθυσμό και της νόσου Behçet, όπου έχουν παρατηρηθεί αυξημένα επίπεδα IL-17 σε πάσχοντες ασθενείς.²⁰⁸

Ωστόσο, δεν έχουν όλες οι μελέτες αναδείξει σημαντικές συσχετίσεις. Μια μετα-ανάλυση στη Λατινική Αμερική δεν βρήκε καμία σύνδεση μεταξύ του rs8193036 και της νόσου Chagas,²⁰⁹ ενώ άλλη μελέτη δεν ανέφερε συσχέτιση μεταξύ αυτού του πολυμορφισμού και της στεφανιαίας νόσου, υποδηλώνοντας ότι ενδέχεται να μην αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου για αυτές τις παθήσεις.²¹⁰ Συμπερασματικά, αυτά τα ευρήματα υπογραμμίζουν τον πολύπλευρο ρόλο του rs8193036 στην ευαισθησία σε ασθένειες, τονίζοντας την ανάγκη για περαιτέρω έρευνα, προκειμένου να διευκρινιστούν οι λειτουργικές του επιπτώσεις σε διαφορετικούς πληθυσμούς και ασθένειες και ιδιαίτερα στη ψωρίαση.

2) rs2275913

Ο μονονουκλεοτιδικός πολυμορφισμός (SNP) rs2275913 του γονιδίου *IL17A*, έχει αποδειχθεί ότι επηρεάζει λειτουργικά την έκφραση του.¹⁸⁶ Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, ο πολυμορφισμός αυτός φαίνεται να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της

ανοσολογικής απόκρισης, μέσω της τροποποίησης των επιπέδων έκκρισης της κυτταροκίνης IL-17A.²¹¹

Στη ψωρίαση υπάρχουν δύο μελέτες στη διεθνή βιβλιογραφία, επί του παρόντος, οι οποίες διερευνούν εάν οι ασθενείς με τον συγκεκριμένο πολυμορφισμό παρουσιάζουν διαφορετική ανταπόκριση στις εκάστοτε θεραπείες. Η μια μελέτη που διεξήχθη σε πολωνικό πληθυσμό δεν διαπίστωσε σημαντική συσχέτιση μεταξύ του πολυμορφισμού rs2275913 και της ανταπόκρισης στη θεραπεία με τοπική αγωγή και narrow-band UVB.²¹² Άλλη μελέτη έδειξε ότι ο πολυμορφισμός δεν παρουσίασε σημαντική συσχέτιση με τη θεραπεία με anti-TNF παράγοντες ή ουστεκινουμάμπη.²¹³

Ωστόσο, ο συγκεκριμένος πολυμορφισμός έχει συσχετιστεί με άλλα νοσήματα στη βιβλιογραφία. Η παρουσία του ενδέχεται να επηρεάζει τον κίνδυνο εμφάνισης ηπατοκυτταρικού καρκίνου (HCC) σε άτομα με χρόνια λοίμωξη από HBV, μέσω της ρύθμισης της παραγωγής IL-17A²¹⁴, ενώ άτομα που φέρουν τον πολυμορφισμό rs2275913 έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου και εμφάνισης φλεγμονωδών νοσημάτων του εντέρου.^{215,216} Τέλος, φαίνεται να επηρεάζει την προδιάθεση για ιογενή μυοκαρδίτιδα μέσω της σύνδεσής του με τα επίπεδα της IL-17A στον ορό.²¹⁷

Τα προαναφερθέντα δεδομένα υποδηλώνουν ότι ο rs2275913 διαδραματίζει πολύπλοκο ρόλο στη ρύθμιση των επιπέδων IL-17A, γεγονός που θα μπορούσε να έχει σημαντικές θεραπευτικές προεκτάσεις.

Σεκουκινουμάμπη και κυτταρομετρία ροής

Η ερευνητική μας ομάδα διερεύνησε με κυτταρομετρία ροής τις επιδράσεις των θεραπειών αντι-IL-17 σε πληθυσμούς T-κυττάρων. Τα αποτελέσματα καταδεικνύουν σημαντική μείωση των κυττάρων Th17, CXCR3+-Th17, Th17,1 και Th1 μετά τη θεραπεία. Συγκεκριμένα, η κυτταρομετρία ροής αξιοποιήθηκε στη διαστρωμάτωση των ασθενών, επιτρέποντας την ποσοτικοποίηση των λειτουργικών πληθυσμών Th17, Tregs, Th1, κ.λπ., και την αξιολόγηση της ικανότητάς τους να παράγουν σχετικές κυτοκίνες, προσφέροντας περαιτέρω πληροφορίες πέρα από τη γενετική ανάλυση. Ο αποκλεισμός της IL-17, ειδικότερα, ήταν αποτελεσματικός στη μείωση των υποσυνόλων των προφλεγμονωδών T-κυττάρων,

συμπεριλαμβανομένων των κυττάρων Th17 και Th1, τα οποία πρωταγωνιστούν στην παθογένεση της ψωρίασης.

Αυτή η μείωση συνάδει με τον θεραπευτικό στόχο των αναστολέων της IL-17, ο οποίος είναι να στοχεύσουν την οδό της IL-17 που εμπλέκεται στην παθογένεση της ψωρίασης. Συγκεκριμένα, η πιο σημαντική μείωση παρατηρήθηκε στα CD4+CCR6+ T κύτταρα, έναν βασικό πληθυσμό που εμπλέκεται στην ψωρίαση. Αυτό το εύρημα υποστηρίζει την αποτελεσματικότητα και αναδεικνύει ένα μηχανισμό δράσης αυτών των βιολογικών παραγόντων στη ρύθμιση της ανοσολογικής δυσλειτουργίας που χαρακτηρίζει την ασθένεια.¹⁹⁹

Οι παρατηρούμενες αλλαγές στις υποκατηγορίες των T-κυττάρων παρέχουν άμεση απόδειξη της λειτουργικής επίδρασης των αναστολέων της IL-17. Μειώνοντας το ποσοστό των προφλεγμονωδών πληθυσμών T-κυττάρων, αυτές οι θεραπείες μεταβάλλουν αποτελεσματικά το ανοσοποιητικό τοπίο σε ασθενείς με ψωρίαση, συμβάλλοντας στην κλινική ύφεση. Η μείωση σε συγκεκριμένα υποσύνολα T-κυττάρων υπογραμμίζει το ρόλο της IL-17 στην οδήγηση φλεγμονωδών διεργασιών και αποδεικνύει ότι η στόχευση αυτής της κυτοκίνης μπορεί να έχει βαθιά επίδραση στην κατανομή και τη λειτουργία των ανοσοκυττάρων.

Ενώ αυτά τα ευρήματα επιβεβαιώνουν την αποτελεσματικότητα των αναστολέων της IL-17 στην αναμόρφωση της ανοσολογικής απόκρισης στην ψωρίαση, απαιτείται περαιτέρω έρευνα για να διερευνηθούν οι μακροπρόθεσμες επιπτώσεις αυτών των θεραπειών στα υποσύνολα των T-κυττάρων και η σχέση τους με τα κλινικά αποτελέσματα.

Στα πλαίσια της παρούσας διατριβής επιλέγησαν ασθενείς οι οποίοι έλαβαν σεκουκινουμάμπη και έγινε γονοτύπηση με τη χρήση της εξειδικευμένης PCR, με στόχο ενδείξεις πιθανής συσχέτισης μεταξύ του γονότυπου *IL17A*, των πληθυσμών κυττάρων Th17. (Πίνακας 8) . Συγκεκριμένα, δεδομένης της σχέσης αυτών των πολυμορφισμών αυτού με αλλαγές στην έκφραση της IL-17A, είναι πιθανό να επηρεάζεται η κλινική απόκριση στη σεκουκινουμάμπη πιθανώς μέσω της διαφορετικής επίδρασης του στον ανοσοφαινότυπο περιφερικού αίματος όπως στα Th17 και χρήζει περαιτέρω διερεύνησης σε μεγαλύτερους πληθυσμούς.

Με βάση τα ευρήματα της κυτταρομετρίας (Πίνακας 8) , οι πληθυσμοί κυττάρων Th17 μεταβλήθηκαν με διαφορετικό τρόπο σε σχέση με τους πολυμορφισμούς που είχε ο κάθε ασθενής. Συγκεκριμένα, στον ασθενή που παρουσίαζε το γονότυπο rs8193036 T/T και rs2275913 A/G καταγράφηκε αύξηση 23,91% των Th17, ενώ όλοι οι υπόλοιποι ασθενείς με

διαφορετικό γονότυπο παρουσίασαν μείωση στον εξεταζόμενο κυτταρικό πληθυσμό. Ειδικότερα ο ασθενής που είχε rs8193036 C/C και rs2275913 A/A γονότυπο παρουσίασε τον υψηλότερο βαθμό μείωσης κατά 86,94%. Δεδομένης της μικρής ποσότητας δείγματος, δεν μπορούν να εξαχθούν οριστικά συμπεράσματα και συσχετίσεις, ωστόσο, μπορεί να δηλωθεί ότι η μεταβλητότητα της απόκρισης των κυττάρων Th17 μετά τη θεραπεία με σεκουκινουμάμπη έδειξε την πιθανή επίδραση της περιοχής υποκινητή της IL-17A στην ανταπόκριση στη θεραπεία. Προκύπτει πως απαιτείται περαιτέρω διερεύνηση σε μια μεγαλύτερη ομάδα ασθενών για να εξαχθούν οριστικά συμπεράσματα σχετικά με την προγνωστική αξία αυτών των SNPs στην αποτελεσματικότητα της σεκουκινουμάμπης και την επιρροή τους στη δυναμική των κυττάρων Th17.

Η εξειδικευμένη μέθοδος PCR προσδιορισμού πολυμορφισμών που εφαρμόστηκε στους 5 ασθενείς της παρούσας διατριβής, αποτελεί proof of principle δυνατότητας διαστρωμάτωσης ασθενών που θα ανταποκριθούν στην θεραπεία. Σε μελλοντική μελέτη που θα εμπεριέχονται περισσότεροι ασθενείς θα φανεί και αν συσχετίζεται στατιστικά σημαντικά με τις περιγραφείσες ανοσολογικές διαφοροποιήσεις.

Αυτά τα ευρήματα υπογραμμίζουν τις διαφορικές ανοσοτροποποιητικές επιδράσεις αυτών των θεραπειών. Σε συνδυασμό με την εφαρμογή της εξειδικευμένης PCR υπογραμμίζουν τη δυνατότητα εξατομικευμένων θεραπευτικών προσεγγίσεων με βάση τα συγκεκριμένα ανοσολογικά προφίλ. Αυτά τα δεδομένα υποδηλώνουν μια διαφορετική επίδραση των δύο φαρμάκων σε διάφορα κυτταρικά υποσύνολα, μη ειδικά για τη στοχευμένη θεραπεία κατά της IL-17, αλλά χρειάζονται περισσότερα δεδομένα για την έκταση της επιρροής τους.

SNPs (rs8193036 και rs2275913) που σχετίζονται με την ανταπόκριση στη σεκουκινουμάμη, ο σχεδιασμός εκκινητών και η εφαρμογή εξειδικευμένης PCR

Μία καινοτομία της παρούσας μελέτης έγκειται στη δυνατότητα εντοπισμού δύο πολυμορφισμών (SNPs), των rs8193036 και rs2275913, σε μία μόνο αντίδραση PCR. Αυτό το σημαντικό επίτευγμα κατέστη δυνατό με τη συμπερίληψη και των δύο SNPs σε ένα προϊόν PCR, βελτιώνοντας έτσι την αποδοτικότητα της γονοτύπησης.

Η ενίσχυση της PCR πραγματοποιήθηκε με τη χρήση νεοσχεδιασμένων εκκινητών , ειδικά διαμορφωμένων ώστε να αυξάνουν την ακρίβεια και την αποτελεσματικότητα της ανίχνευσης των συγκεκριμένων SNPs.

Η σημασία αυτής της μεθόδου είναι ιδιαίτερα υψηλή, καθώς προσφέρει μια ταχεία και αποδοτική λύση για την ανίχνευση πολυμορφισμών στη κλινική πράξη. Πιο συγκεκριμένα, η ανίχνευση των δύο SNPs μέσω μιας απλής αντίδρασης PCR σχετίζεται με την ανταπόκριση στη θεραπεία με σεκουκινουμάμη.

Ο συνδυασμός δύο εκκινητών σε μία αντίδραση PCR απαιτεί προσεκτικό σχεδιασμό, ώστε να αποφευχθούν φαινόμενα ψευδούς πρόσδεσης . Η βελτιστοποίηση των παραμέτρων της PCR, όπως η θερμοκρασία υβριδισμού και η συγκέντρωση των αντιδραστηρίων, συνέβαλε στην επίτευξη αξιόπιστων αποτελεσμάτων.

Η αξιοποίηση αυτής της μεθόδου σε μελλοντικές μελέτες θα μπορούσε να επεκταθεί και σε άλλα γονιδιακά πολυμορφικά μοτίβα, ενισχύοντας περαιτέρω την εξατομικευμένη ιατρική στην ψωρίαση και σε συναφείς αυτοάνοσες παθήσεις. Ως εκ τούτου, αυτή η προσέγγιση θα μπορούσε να ενσωματωθεί στον θεραπευτικό αλγόριθμο της ψωρίασης, ειδικά για ασθενείς που θεωρούνται κατάλληλοι υποψήφιοι για αγωγή με αναστολείς της IL-17.

Με παρόμοιο τρόπο , μελλοντικά, θα σχεδιαστεί αντίστοιχο πρωτόκολλο για τους ασθενείς που είναι υποψήφιοι να λάβουν απρεμιλάστη. Συμπερασματικά , η παρούσα διατριβή , συμβάλλει στην ανάπτυξη ενός πρακτικού και οικονομικού διαγνωστικού εργαλείου το οποίο προβλέπει ποιοι ασθενείς είναι πιθανό να ανταποκριθούν θετικά στη θεραπεία.

Η καταγραφή του τρόπου με τον οποίο συγκεκριμένοι γενετικοί πολυμορφισμοί της IL-17 επηρεάζουν την παραγωγή κυτοκινών και τη δραστηριότητα των ανοσοκυττάρων θα επιτρέψει την πιο αποτελεσματική διαστρωμάτωση των ασθενών που θα επιλεγούν με βάση

την παρουσία αυτών των πολυμορφισμών για μια συγκεκριμένη θεραπεία και θα αναδείξει μηχανισμούς της νόσου.

Τέτοιες μελέτες θα μπορούσαν επίσης να βοηθήσουν στον εντοπισμό πιθανών βιοδεικτών για την πρόβλεψη των εξάρσεων της νόσου και των απαντήσεων στη θεραπεία, διευκολύνοντας την παρακολούθηση της δραστηριότητας της νόσου και την προσαρμογή των θεραπειών σε δεύτερο χρόνο.

9.3 Περιορισμοί της τρέχουσας έρευνας και προκλήσεις για το μέλλον

Παρά την πρόοδο που έχει σημειωθεί στην κατανόηση και τη θεραπεία της ψωρίασης, αρκετοί περιορισμοί και προκλήσεις παραμένουν, καθώς η ψωρίαση χαρακτηρίζεται από πολύπλοκες αλληλεπιδράσεις μεταξύ γενετικών, ανοσολογικών και περιβαλλοντικών παραγόντων.²¹⁸

Αυτό το πρωτόκολλο PCR, σχεδιάστηκε και εφαρμόστηκε ως proof of principle, σε μια προσεκτικά επιλεγμένη ομάδα ασθενών με ψωρίαση που ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία σεκουκινουμάμπη και επιτυχώς γονοτυπήθηκαν δύο συγκεκριμένοι μονονουκλεοτιδικοί πολυμορφισμοί (SNPs): rs8193036 και rs2275913. Αυτό το σημαντικό βήμα κατέστη δυνατό με τη συμπερίληψη και των δύο SNPs σε ένα προϊόν αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης (PCR), το οποίο βελτίωσε την αποτελεσματικότητα του γονότυπου. Η ενίσχυση PCR χρησιμοποίησε νεοδημιουργηθέντες εκκινητές ειδικά σχεδιασμένους για να ενισχύσουν την ακρίβεια και την αποτελεσματικότητα αυτών των στοχευμένων SNP, εξασφαλίζοντας αξιόπιστα αποτελέσματα.

Περιορισμούς της τρέχουσας έρευνας αποτελούν το μικρό μέγεθος του δείγματος, η πιθανή έλλειψη ομοιογένειας των ασθενών και η μικρή διάρκεια παρακολούθησης. Αυτοί οι περιορισμοί επηρεάζουν την αξιοπιστία των αποτελεσμάτων και δυσχεραίνουν τη γενίκευσή τους σε μεγαλύτερους πληθυσμούς. Επεξηγηματικά, η μετατροπή των γενετικών πληροφοριών στη κλινική πράξη απαιτεί μακροχρόνιες μελέτες που συνδέουν τους γενετικούς πολυμορφισμούς με την κλινική εικόνα και τον ανοσοφαινότυπο μετρημένο με κυτταρομετρία ροής σε διάφορες φάσεις της θεραπείας με την πάροδο του χρόνου.³⁹

Παράγοντες όπως η διατροφή, το άγχος και η έκθεση σε περιβαλλοντικούς παράγοντες μπορούν να έχουν επίσης μεγάλη επίδραση στο πώς εξελίσσεται η ασθένεια και πόσο καλά

λειτουργούν οι θεραπείες. Η έρευνα συχνά δεν συνυπολογίζει αυτούς τους παράγοντες, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε σύγχυση σχετικά με την πραγματική σχέση μεταξύ των γενετικών πολυμορφισμών και των αποτελεσμάτων της θεραπείας.^{219 39}

Η συνεχιζόμενη έρευνα για την ανακάλυψη νέων, πιο αποτελεσματικών και ασφαλών θεραπειών για την ψωρίαση είναι απαραίτητη. Η εστίαση σε νέους θεραπευτικούς στόχους και η ανάπτυξη καινοτόμων φαρμάκων αποτελούν βασικές προτεραιότητες.^{220, 221,222}

9.4 Στόχοι μελλοντικής έρευνας

Η ενσωμάτωση των γενετικών πληροφοριών υπόσχεται πολλά για τη διαστρωμάτωση των ασθενών και την προσαρμογή των θεραπειών στα ατομικά χαρακτηριστικά τους. Παρά τις προόδους στην έρευνα, κανένας πολύ συγκεκριμένος βιοδείκτης δεν έχει εφαρμοστεί στην κλινική πράξη για την ψωρίαση μέχρι σήμερα.²²³

Βελτιώνοντας τη γνώση μας σχετικά με αυτές τις συνδέσεις (πολυμορφισμοί και ανοσοφαινότυπος περιφερικού αίματος) , στοχεύουμε στην ενίσχυση των εξατομικευμένων προσεγγίσεων στην ιατρική, οι οποίες θα οδηγήσουν σε καλύτερες θεραπευτικές μεθόδους και κλινικά αποτελέσματα για άτομα με αυτοάνοσες παθήσεις.

Μέσω των 3 παραπάνω μεθόδων που αναλύθηκαν (NGS, κυτταρομετρία ροής και PCR) , μπορεί κανείς να εντοπίσει τον τρόπο με τον οποίο ορισμένες γενετικές διαφορές και ανοσολογικά προφίλ επηρεάζουν την αποτελεσματικότητα της θεραπείας, οδηγώντας σε εξατομικευμένες παρεμβάσεις και πιθανώς σε μακροχρόνια ύφεση για τους ασθενείς.⁷

Η μελλοντική έρευνα θα μπορούσε να αποσκοπεί στην αύξηση των δειγμάτων των ασθενών καθώς και στη συμπερίληψη πρόσθετων γενετικών πολυμορφισμών. Επιπλέον, η ενσωμάτωση δεδομένων κυτταρομετρίας ροής θα είναι ζωτικής σημασίας για την ολοκληρωμένη κατανόηση των μηχανισμών θεραπείας μέσω της εξέτασης της λειτουργικής επάρκειας των κυτοκινών. Αφού εντοπιστούν πολυμορφισμοί που επηρεάζουν την ανταπόκριση στη θεραπεία, προτείνεται η χρήση εξειδικευμένου πρωτοκόλλου PCR, όπως αναλύθηκε στην παρούσα διατριβή, με σύνθεση ειδικών εκκινήτων.⁶

Η εξέλιξη της κλινική εφαρμογή του πρωτοκόλλου της εξειδικευμένης PCR μελλοντικά περιλαμβάνει την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της σεκουκινουμάμπης μέσω δομημένων κλινικών αξιολογήσεων, εργαστηριακών εξετάσεων και ανατροφοδότησης

από τους ασθενείς. Σε επόμενο στάδιο, θα πραγματοποιηθεί λεπτομερής ανοσοφαινότυπος των Th17 κυττάρων πριν από την έναρξη της θεραπείας και σε καθορισμένα χρονικά διαστήματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας, προκειμένου να εντοπιστούν αλλαγές στα προφίλ των ανοσοκυττάρων και πιθανές συσχετίσεις με την θεραπευτική ανταπόκριση.

Ο κύριος στόχος αυτής της μελλοντικής έρευνας είναι η ανεύρεση νέων βιοδεικτών που σχετίζονται με την ανταπόκριση των ασθενών στη σεκουκινουμάμπη. Αυτό θα περιλαμβάνει τη διερεύνηση γενετικών διαφορών και ανοσολογικών παραγόντων. Βελτιώνοντας τη γνώση μας σχετικά με αυτές τις συνδέσεις, στοχεύουμε στην ενίσχυση των εξατομικευμένων προσεγγίσεων στην ιατρική, οι οποίες θα οδηγήσουν σε καλύτερες θεραπευτικές μεθόδους και κλινικά αποτελέσματα για άτομα με ψωρίαση. Μέσω αυτής της μεθόδου, ελπίζουμε να αποκτήσουμε βαθύτερη κατανόηση του μηχανισμού με τον οποίο ορισμένες γενετικές διαφορές και ανοσολογικά προφίλ επηρεάζουν την αποτελεσματικότητα της θεραπείας, οδηγώντας σε εξατομικευμένες παρεμβάσεις και πιθανώς σε μακροχρόνια ύφεση για τους ασθενείς.²²⁴

Έπειτα, η δημιουργία ισχυρών μοντέλων πρόβλεψης χρησιμοποιώντας γενετικά δεδομένα των IL-17 και PDE4 θα μπορούσε να αλλάξει τον τρόπο διαχείρισης της ψωρίασης και να τροποποιήσει τον θεραπευτικό αλγόριθμο που ακολουθείται στην καθημερινή κλινική πρακτική. Με τη συγχώνευση γενετικών πληροφοριών με κλινικά αποτελέσματα, οι ερευνητές μπορούν να δημιουργήσουν αλγόριθμους που θα προβλέπουν με ακρίβεια την ανταπόκριση των ασθενών στη σεκουκινουμάμπη ή στην απρεμιλάστη.

Αντίστοιχα μοντέλα πρόβλεψης μπορούν να χρησιμοποιηθούν και για διάφορες αυτοάνοσες ασθένειες όπως η αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα, λόγω του σημαντικού ρόλου της IL-17 στη ρύθμιση της φλεγμονής και της ικανότητάς της να μειώνει τη δραστηριότητα της νόσου εμποδίζοντας τις οδούς των προφλεγμονωδών κυτοκινών.

Κεφάλαιο 10: Συμπέρασμα

Η παρούσα μελέτη ανέδειξε τη σημασία των γενετικών πολυμορφισμών στην πρόβλεψη της ανταπόκρισης στη θεραπεία της ψωρίασης με απρεμιλάστη και σεκουκινουμάμπη, συμβάλλοντας στην προώθηση της εξατομικευμένης ιατρικής.

Όσο αφορά την απρεμιλάστη, είναι μόλις η δεύτερη μελέτη στη βιβλιογραφία που εξετάζει τη γενετική προδιάθεση για την ανταπόκριση στην απρεμιλάστη, εντοπίζοντας 10 SNPs με ισχυρή στατιστική συσχέτιση ($p \leq 0,01$). Ειδικότερα, οι πολυμορφισμοί που εντοπίστηκαν κοντά στα γονίδια PDE4A και CYP3A4 αναδείχθηκαν ως πιθανοί βιοδείκτες της θεραπευτικής απόκρισης, ενισχύοντας τη δυνατότητα προσαρμογής της θεραπείας βάσει του γενετικού προφίλ των ασθενών.

Όσο αφορά τη σεκουκινουμάμπη, εντοπίστηκαν δύο πολυμορφισμοί με στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τη θεραπευτική ανταπόκριση που βρίσκονται στο γονίδιο IL-17A . Επιπλέον, μια από τις σημαντικότερες καινοτομίες αυτής της μελέτης είναι ο σχεδιασμός ενός εξειδικευμένου πρωτοκόλλου PCR, στο οποίο δύο εκκινητές συνδυάστηκαν σε μία μόνο PCR αντίδραση. Αυτή η προσέγγιση επιτρέπει την ταυτόχρονη ανίχνευση των πολυμορφισμών rs8193036 και rs2275913, προσφέροντας έναν ταχύτερο, πιο αποδοτικό και οικονομικά βιώσιμο τρόπο γονοτυπικής ανάλυσης, με άμεσες εφαρμογές στην κλινική πράξη.

Ένα ενδιαφέρον εύρημα της ερευνητικής μας ομάδας, αποτελεί και η διαφορά των ανοσολογικών αποκρίσεων με κυτταρομετρία ροής μεταξύ των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με απρεμιλάστη και σεκουκινουμάμπη.¹⁹⁹ Τα δύο φάρμακα δρουν σε διαφορετικές κυτταρικές οδούς, γεγονός που αντικατοπτρίζεται σε ευδιάκριτες αλλαγές στη δυναμική του ανοσοποιητικού πληθυσμού κυττάρων. Η εξειδικευμένη μέθοδος PCR προσδιορισμού πολυμορφισμών που εφαρμόστηκε στους επιλεγμένους ασθενείς της παρούσας διατριβής, αποτελεί proof of principle δυνατότητας περαιτέρω διαστρωμάτωσης ασθενών με συγκεκριμένους πολυμορφισμούς που θα ανταποκριθούν στην θεραπεία. . Η σημαντική διαφοροποίηση των κυττάρων Th17 υποδηλώνει ότι ο συνδυασμός τους με συγκεκριμένους γενετικοί δείκτες μπορεί να χρησιμεύσουν ως ακριβέστεροι προγνωστικοί παράγοντες της ανταπόκρισης στη θεραπεία. Η κατανόηση αυτών των γενετικών επιρροών θα μπορούσε να οδηγήσει σε πιο εξατομικευμένες θεραπευτικές στρατηγικές, βελτιώνοντας την αποτελεσματικότητα της θεραπείας και τα αποτελέσματα των ασθενών.

Τα δεδομένα θα πρέπει να επιβεβαιωθούν μέσω μελετών σε μεγαλύτερο πληθυσμό ασθενών, αλλά η παρούσα μελέτη εγείρει ενδιαφέρον για μελλοντική πιθανή συμπληρωματική ή συνδυαστική χρήση αυτών των βιοδεικτών.

Συνοψίζοντας, τα αποτελέσματα της παρούσας διατριβής θέτουν τα θεμέλια για φαρμακογονιδιωματικές μελέτες για την ψωρίαση, σε συνδυασμό με ανοσοφαινοτύπηση με κυτταρομετρία ροής, παρέχοντας εργαλεία που μπορούν να βοηθήσουν στη βελτίωση των επιλογών θεραπείας και της ποιότητας ζωής των ασθενών.

Βιβλιογραφία

1. Boehncke WH, Schön MP. Psoriasis. *Lancet (London, England)*. 2015;386(9997):983-994. doi:10.1016/S0140-6736(14)61909-7
2. Lee EB, Wu KK, Lee MP, Bhutani T WJ. 8 I CUTIS ®. *Psoriasis risk factors triggers Cutis* 2018 Nov;102(5S)18-20 PMID 30566552. Published online 2018.
3. Han JH, Lee JH, Han K Do, et al. Epidemiology and Medication Trends in Patients with Psoriasis: A Nationwide Population-based Cohort Study from Korea. *Acta Derm Venereol*. 2018;98(4):396-400. doi:10.2340/00015555-2877
4. De R, Mignogna C. The histopathology of psoriasis. *Reumatismo*. 2007;59 Suppl 1(SUPPL. 1):46-48. doi:10.4081/REUMATISMO.2007.1S.46
5. Kaushik SB, Lebwohl MG. Psoriasis: Which therapy for which patient: Psoriasis comorbidities and preferred systemic agents. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(1):27-40. doi:10.1016/J.JAAD.2018.06.057
6. Woolf RT, Smith CH. How genetic variation affects patient response and outcome to therapy for psoriasis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2010;6(6):957-966. doi:10.1586/ECI.10.74
7. Antonatos C, Asmenoudi P, Panoutsopoulou M, Vasilopoulos Y. Pharmaco-Omics in Psoriasis: Paving the Way towards Personalized Medicine. *Int J Mol Sci* 2023, Vol 24, Page 7090. 2023;24(8):7090. doi:10.3390/IJMS24087090
8. Armstrong AW, Mehta MD, Schupp CW, Gondo GC, Bell SJ, Griffiths CEM. Psoriasis Prevalence in Adults in the United States. *JAMA Dermatology*. 2021;157(8):940-946. doi:10.1001/JAMADERMATOL.2021.2007
9. Menter A, Cordoro KM, Davis DMR, et al. Joint American Academy of Dermatology-National Psoriasis Foundation guidelines of care for the management and treatment of psoriasis in pediatric patients. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82(1):161-201. doi:10.1016/J.JAAD.2019.08.049
10. Amara S, Pasumarthi A, Parikh N, Kodali N, Lebwohl M, Monks G. Psoriasis management tree based on comorbidity. *Int J Dermatol*. 2025;64(2):229-245. doi:10.1111/ijd.17497

11. Parisi R, Iskandar IYK, Kontopantelis E, Augustin M, Griffiths CEM, Ashcroft DM. National, regional, and worldwide epidemiology of psoriasis: systematic analysis and modelling study. *BMJ*. 2020;369. doi:10.1136/BMJ.M1590
12. AlQassimi S, AlBrashdi S, Galadari H, Hashim MJ. Global burden of psoriasis - comparison of regional and global epidemiology, 1990 to 2017. *Int J Dermatol*. 2020;59(5):566-571. doi:10.1111/IJD.14864
13. Gelfand JM, Stern RS, Nijsten T, et al. The prevalence of psoriasis in African Americans: Results from a population-based study. *J Am Acad Dermatol*. 2005;52(1):23-26. doi:10.1016/j.jaad.2004.07.045
14. Zhang Y, Dong S, Ma Y, Mou Y. Burden of psoriasis in young adults worldwide from the global burden of disease study 2019. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024;15:1308822. doi:10.3389/FENDO.2024.1308822
15. Griffiths CE, Barker JN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet (London, England)*. 2007;370(9583):263-271. doi:10.1016/S0140-6736(07)61128-3
16. Zafiriou E, Daponte AI, Siokas V, Tsigalou C, Dardiotis E, Bogdanos DP. Depression and Obesity in Patients With Psoriasis and Psoriatic Arthritis: Is IL-17-Mediated Immune Dysregulation the Connecting Link? *Front Immunol*. 2021;12. doi:10.3389/FIMMU.2021.699848
17. Munz OH, Sela S, Baker BS, Griffiths CEM, Powles A V., Fry L. Evidence for the presence of bacteria in the blood of psoriasis patients. *Arch Dermatol Res*. 2010;302(7):495-498. doi:10.1007/S00403-010-1065-0
18. Patrikiou E, Efthymiou G, Liaskos C, et al. Investigating the link between *Helicobacter pylori* infection and psoriatic disease: an immunological study. *Immunol Res*. 2024;73(1). doi:10.1007/S12026-024-09569-3
19. Valdimarsson H, Thorleifsdottir RH, Sigurdardottir SL, Gudjonsson JE, Johnston A. Psoriasis--as an autoimmune disease caused by molecular mimicry. *Trends Immunol*. 2009;30(10):494-501. doi:10.1016/J.IT.2009.07.008
20. Sigurdardottir SL, Thorleifsdottir RH, Valdimarsson H, Johnston A. The association of sore throat and psoriasis might be explained by histologically distinctive tonsils and increased expression of skin-homing molecules by tonsil T cells. *Clin Exp Immunol*.

2013;174(1):139-151. doi:10.1111/CEI.12153

21. Yu M, Zhang R, Ni P, Chen S, Duan G. Helicobacter pylori Infection and Psoriasis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicina (Kaunas)*. 2019;55(10). doi:10.3390/MEDICINA55100645
22. Testerman TL, Morris J. Beyond the stomach: an updated view of Helicobacter pylori pathogenesis, diagnosis, and treatment. *World J Gastroenterol*. 2014;20(36):12781-12808. doi:10.3748/WJG.V20.I36.12781
23. Magen E, Delgado JS. Helicobacter pylori and skin autoimmune diseases. *World J Gastroenterol*. 2014;20(6):1510-1516. doi:10.3748/WJG.V20.I6.1510
24. Zhou S, Yao Z. Roles of Infection in Psoriasis. *Int J Mol Sci*. 2022;23(13):6955. doi:10.3390/IJMS23136955
25. Olejniczak-Staruch I, Ciężżyńska M, Sobolewska-Sztychny D, Narbutt J, Skibińska M, Lesiak A. Alterations of the Skin and Gut Microbiome in Psoriasis and Psoriatic Arthritis. *Int J Mol Sci*. 2021;22(8). doi:10.3390/IJMS22083998
26. Yerushalmi M, Elalouf O, Anderson M, Chandran V. The skin microbiome in psoriatic disease: A systematic review and critical appraisal. *J Transl Autoimmun*. 2019;2. doi:10.1016/J.JTAUTO.2019.100009
27. Yan D, Issa N, Afifi L, Jeon C, Chang HW, Liao W. The Role of the Skin and Gut Microbiome in Psoriatic Disease. *Curr Dermatol Rep*. 2017;6(2):94-103. doi:10.1007/s13671-017-0178-5
28. Kunz M, Simon JC, Saalbach A. Psoriasis: Obesity and Fatty Acids. *Front Immunol*. 2019;10:1807. doi:10.3389/FIMMU.2019.01807
29. Nowowiejska J, Baran A, Flisiak I. Aberrations in Lipid Expression and Metabolism in Psoriasis. *Int J Mol Sci*. 2021;22(12):22. doi:10.3390/IJMS22126561
30. Bremmer S, Van Voorhees AS, Hsu S, et al. Obesity and psoriasis: from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol*. 2010;63(6):1058-1069. doi:10.1016/J.JAAD.2009.09.053
31. Hsieh EA, Chai CM, De Lumen BO, Neese RA, Hellerstein MK. Dynamics of keratinocytes in vivo using HO labeling: a sensitive marker of epidermal proliferation

- state. *J Invest Dermatol.* 2004;123(3):530-536. doi:10.1111/J.0022-202X.2004.23303.X
32. Sajja A, Abdelrahman KM, Reddy AS, et al. Chronic inflammation in psoriasis promotes visceral adiposity associated with noncalcified coronary burden over time. *JCI insight.* 2020;5(22). doi:10.1172/JCI.INSIGHT.142534
 33. Kong Y, Zhang S, Wu R, et al. New insights into different adipokines in linking the pathophysiology of obesity and psoriasis. *Lipids Health Dis.* 2019;18(1). doi:10.1186/S12944-019-1115-3
 34. Kuraitis D, Rosenthal N, Boh E, McBurney E. Macrophages in dermatology: pathogenic roles and targeted therapeutics. *Arch Dermatol Res.* 2022;314(2):133-140. doi:10.1007/S00403-021-02207-0
 35. Cnop M. Fatty acids and glucolipotoxicity in the pathogenesis of Type 2 diabetes. *Biochem Soc Trans.* 2008;36(Pt 3):348-352. doi:10.1042/BST0360348
 36. Xiao Y, Jing D, Tang Z, et al. Serum Lipids and Risk of Incident Psoriasis: A Prospective Cohort Study from the UK Biobank Study and Mendelian Randomization Analysis. *J Invest Dermatol.* 2022;142(12):3192-3199.e12. doi:10.1016/J.JID.2022.06.015
 37. Plaque Psoriasis Clinical Trial – Moderate-to-Severe (4 Months) – ResearchTrials.org. https://www.researchtrials.org/active_studies/plaque-psoriasis-clinical-trial-moderate-to-severe-4-months/. Accessed September 10 2024
 38. Raychaudhuri SK, Maverakis E, Raychaudhuri SP. Diagnosis and classification of psoriasis. *Autoimmun Rev.* 2014;13(4-5):490-495. doi:10.1016/J.AUTREV.2014.01.008
 39. Ubago-Rodríguez A, Quiñones-Vico MI, Sánchez-Díaz M, et al. Challenges in Psoriasis Research: A Systematic Review of Preclinical Models. *Dermatology.* 2024;240(4):620-652. doi:10.1159/000538993
 40. Villarreal-Martínez A, Gallardo-Blanco H, Cerda-Flores R, et al. Candidate gene polymorphisms and risk of psoriasis: A pilot study. *Exp Ther Med.* 2016;11(4):1217. doi:10.3892/ETM.2016.3066
 41. Schadler ED, Ortel B, Mehlis SL. Biologics for the primary care physician: Review and treatment of psoriasis. *Dis Mon.* 2019;65(3):51-90.

doi:10.1016/J.DISAMONTH.2018.06.001

42. Ljubenovic M, Lazarevic V, Golubovic M, Binic I. Integrative Approach to Psoriasis Vulgaris. *Holist Nurs Pract.* 2018;32(3):133-139. doi:10.1097/HNP.0000000000000180
43. Rouzaud M, Sevrain M, Villani AP, et al. Is there a psoriasis skin phenotype associated with psoriatic arthritis? Systematic literature review. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014;28 Suppl 5(SUPPL. 5):17-26. doi:10.1111/JDV.12562
44. Micali G, Verzi AE, Giuffrida G, Panebianco E, Musumeci ML, Lacarrubba F. Inverse Psoriasis: From Diagnosis to Current Treatment Options. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2020;12:953-959. doi:10.2147/CCID.S189000
45. Petit RG, Cano A, Ortiz A, et al. Psoriasis: From Pathogenesis to Pharmacological and Nano-Technological-Based Therapeutics. *Int J Mol Sci* 2021, Vol 22, Page 4983. 2021;22(9):4983. doi:10.3390/IJMS22094983
46. Hoegler KM, John AM, Handler MZ, Schwartz RA. Generalized pustular psoriasis: a review and update on treatment. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2018;32(10):1645-1651. doi:10.1111/JDV.14949
47. Wang WM, Jin HZ. Biologics in the treatment of pustular psoriasis. *Expert Opin Biol Ther.* 2020;20(8):969-980. doi:10.1080/14740338.2020.1785427
48. Dupire G, Droitcourt C, Hughes C, Le Cleach L. Antistreptococcal interventions for guttate and chronic plaque psoriasis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;2019(3). doi:10.1002/14651858.CD011571.PUB2
49. Leung AK, Barankin B, Lam JM, Leong KF. Childhood guttate psoriasis: an updated review. *Drugs Context.* 2023;12. doi:10.7573/dic.2023-8-2
50. Rachakonda TD, Dhillon JS, Florek AG, Armstrong AW. Effect of tonsillectomy on psoriasis: a systematic review. *J Am Acad Dermatol.* 2015;72(2):261-275. doi:10.1016/J.JAAD.2014.10.013
51. Rendon A, Schäkel K. Psoriasis Pathogenesis and Treatment. *Int J Mol Sci* 2019, Vol 20, Page 1475. 2019;20(6):1475. doi:10.3390/IJMS20061475
52. Kim WB, Jerome D, Yeung J. Diagnosis and management of psoriasis. *Can Fam*

- Physician. 2017;63(4):278-285. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5389757/>
53. Lo Y, Tsai T-F. Updates on the Treatment of Erythrodermic Psoriasis. *Psoriasis (Auckland, NZ)*. 2021;11:59-73. doi:10.2147/PTT.S288345
 54. Chan CS, Van Voorhees AS, Lebwohl MG, et al. Treatment of severe scalp psoriasis: from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol*. 2009;60(6):962-971. doi:10.1016/J.JAAD.2008.11.890
 55. Mason AR, Mason JM, Cork MJ, Hancock H, Dooley G. Topical treatments for chronic plaque psoriasis of the scalp: a systematic review. *Br J Dermatol*. 2013;169(3):519-527. doi:10.1111/BJD.12393
 56. Yi RC, Akbik M, Smith LR, Klionsky Y, Feldman SR. Therapeutic Advancements in Psoriasis and Psoriatic Arthritis. *J Clin Med*. 2025;14(4):1312. Published 2025 Feb 16. doi:10.3390/jcm14041312
 57. Van De Kerkhof PCM, Franssen MEJ. Psoriasis of the scalp. Diagnosis and management. *Am J Clin Dermatol*. 2001;2(3):159-165. doi:10.2165/00128071-200102030-00005
 58. Ghafoor R, Patil A, Yamauchi P, et al. Treatment of Scalp Psoriasis. *J Drugs Dermatol*. 2022;21(8):833-837. doi:10.36849/JDD.6498
 59. Tsiogkas SG, Karamitrou EK, Grammatikopoulou MG, Zafiriou E, Bogdanos DP. Efficacy of tyrosine-kinase-2 and phosphodiesterase-4 inhibitors for scalp psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *Curr Med Res Opin*. 2024;40(2):155-163. doi:10.1080/03007995.2023.2288280
 60. Reich K. Approach to managing patients with nail psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009;23 Suppl 1(SUPPL. 1):15-21. doi:10.1111/J.1468-3083.2009.03364.X
 61. Pasch MC. Nail Psoriasis: A Review of Treatment Options. *Drugs*. 2016;76(6):675-705. doi:10.1007/S40265-016-0564-5
 62. De Jong EMGJ, Seegers BAMPA, Gulinck MK, Boezeman JBM, Van de Kerkhof PCM. Psoriasis of the nails associated with disability in a large number of patients: results of a recent interview with 1,728 patients. *Dermatology*. 1996;193(4):300. doi:10.1159/000246274

63. Lawry M. Biological therapy and nail psoriasis. *Dermatol Ther.* 2007;20(1):60-67. doi:10.1111/J.1529-8019.2007.00112.X
64. Armesto S, Esteve A, Coto-Segura P, et al. [Nail psoriasis in individuals with psoriasis vulgaris: a study of 661 patients]. *Actas Dermosifiliogr.* 2011;102(5):365-372. doi:10.1016/J.AD.2011.02.007
65. McGonagle D, Ash Z, Dickie L, McDermott M, Aydin SZ. The early phase of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70 Suppl 1(SUPPL. 1). doi:10.1136/ARD.2010.144097
66. Jiaravuthisan MM, Sasseville D, Vender RB, Murphy F, Muhn CY. Psoriasis of the nail: anatomy, pathology, clinical presentation, and a review of the literature on therapy. *J Am Acad Dermatol.* 2007;57(1):1-27. doi:10.1016/J.JAAD.2005.07.073
67. Szepietowski JC, Salomon J. Do fungi play a role in psoriatic nails? *Mycoses.* 2007;50(6):437-442. doi:10.1111/J.1439-0507.2007.01405.X
68. Dopytalska K, Sobolewski P, Błaszczak A, Szymańska E, Walecka I. Psoriasis in special localizations. *Reumatologia.* 2018;56(6):392-398. doi:10.5114/REUM.2018.80718
69. Onoufriadis A, Simpson MA, Pink AE, et al. Mutations in IL36RN/IL1F5 are associated with the severe episodic inflammatory skin disease known as generalized pustular psoriasis. *Am J Hum Genet.* 2011;89(3):432-437. doi:10.1016/J.AJHG.2011.07.022
70. Krulig E, Gordon KB. Palmoplantar Psoriasis. *Mild-to-Moderate Psoriasis, Second Ed.* Published online August 8, 2023:183-195. doi:10.3109/9781841847153.013
71. Pathak GN, Wang E, Dhillon J, et al. Spesolimab: A Review of the First IL-36 Blocker Approved for Generalized Pustular Psoriasis. *Ann Pharmacother.* 2025;59(2). doi:10.1177/10600280241252688
72. Yang E, Beck K, Sanchez I, Koo J, Liao W. The impact of genital psoriasis on quality of life: a systematic review. *Psoriasis (Auckland, NZ).* 2018;8:41-47. doi:10.2147/PTT.S169389
73. Khosravi H, Siegel MP, Van Voorhees AS, Merola JF. Treatment of Inverse/Intertriginous Psoriasis: Updated Guidelines from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *J Drugs Dermatol.* 2017;16(8):760-766.
74. Schäfer I, Hacker J, Rustenbach SJ, Radtke M, Franzke N, Augustin M. Concordance

- of the Psoriasis Area and Severity Index (PASI) and patient-reported outcomes in psoriasis treatment. *Eur J Dermatol*. 2010;20(1):62-67. doi:10.1684/EJD.2010.0815
75. Walsh JA, Jones H, Mallbris L, et al. The Physician Global Assessment and Body Surface Area composite tool is a simple alternative to the Psoriasis Area and Severity Index for assessment of psoriasis: post hoc analysis from PRISTINE and PRESTA. *Psoriasis Targets Ther*. 2018;8:65. doi:10.2147/PTT.S169333
 76. Strober B, Ryan C, van de Kerkhof P, et al. Recategorization of psoriasis severity: Delphi consensus from the International Psoriasis Council. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82(1):117-122. doi:10.1016/J.JAAD.2019.08.026
 77. Langley RGB, Krueger GG, Griffiths CEM. Psoriasis: epidemiology, clinical features, and quality of life. *Ann Rheum Dis*. 2005;64 Suppl 2(Suppl 2). doi:10.1136/ARD.2004.033217
 78. Takeshita J, Grewal S, Langan SM, et al. Psoriasis and comorbid diseases: Epidemiology. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(3):377-390. doi:10.1016/J.JAAD.2016.07.064
 79. Stromnes IM, Cerretti LM, Liggitt D, Harris RA, Goverman JM. Differential regulation of central nervous system autoimmunity by T(H)1 and T(H)17 cells. *Nat Med*. 2008;14(3):337-342. doi:10.1038/NM1715
 80. Siffrin V, Radbruch H, Glumm R, et al. In vivo imaging of partially reversible th17 cell-induced neuronal dysfunction in the course of encephalomyelitis. *Immunity*. 2010;33(3):424-436. doi:10.1016/J.IMMUNI.2010.08.018
 81. Wang HH, Dai YQ, Qiu W, et al. Interleukin-17-secreting T cells in neuromyelitis optica and multiple sclerosis during relapse. *J Clin Neurosci*. 2011;18(10):1313-1317. doi:10.1016/J.JOCN.2011.01.031
 82. Colasanto M, Madigan S, Korczak DJ. Depression and inflammation among children and adolescents: A meta-analysis. *J Affect Disord*. 2020;277:940-948. doi:10.1016/J.JAD.2020.09.025
 83. Borovcanin MM, Janicijevic SM, Jovanovic IP, Gajovic NM, Jurisevic MM, Arsenijevic NN. Type 17 Immune Response Facilitates Progression of Inflammation and Correlates with Cognition in Stable Schizophrenia. *Diagnostics (Basel)*

Switzerland). 2020;10(11). doi:10.3390/DIAGNOSTICS10110926

84. Huppert J, Closhen D, Croxford A, et al. Cellular mechanisms of IL-17-induced blood-brain barrier disruption. *FASEB J*. 2010;24(4):1023-1034. doi:10.1096/FJ.09-141978
85. Kim JW, Kim YK, Hwang JA, et al. Plasma Levels of IL-23 and IL-17 before and after Antidepressant Treatment in Patients with Major Depressive Disorder. *Psychiatry Investig*. 2013;10(3):294-299. doi:10.4306/PI.2013.10.3.294
86. Álvarez-Mon MA, Gómez-Lahoz AM, Orozco A, et al. Expansion of CD4 T Lymphocytes Expressing Interleukin 17 and Tumor Necrosis Factor in Patients with Major Depressive Disorder. *J Pers Med*. 2021;11(3). doi:10.3390/JPM11030220
87. Beurel E, Lowell JA, Joep RS. Distinct characteristics of hippocampal pathogenic TH17 cells in a mouse model of depression. *Brain Behav Immun*. 2018;73:180-191. doi:10.1016/J.BBI.2018.04.012
88. Sales MC, Kasahara TM, Sacramento PM, et al. Selective serotonin reuptake inhibitor attenuates the hyperresponsiveness of TLR2+ and TLR4+ Th17/Tc17-like cells in multiple sclerosis patients with major depression. *Immunology*. 2021;162(3):290-305. doi:10.1111/IMM.13281
89. Kim J, Suh YH, Chang KA. Interleukin-17 induced by cumulative mild stress promoted depression-like behaviors in young adult mice. *Mol Brain*. 2021;14(1). doi:10.1186/S13041-020-00726-X
90. Li Y, Xiao B, Qiu W, et al. Altered expression of CD4(+)CD25(+) regulatory T cells and its 5-HT(1a) receptor in patients with major depression disorder. *J Affect Disord*. 2010;124(1-2):68-75. doi:10.1016/J.JAD.2009.10.018
91. Nadeem A, Ahmad SF, Al-Harbi NO, et al. IL-17A causes depression-like symptoms via NFκB and p38MAPK signaling pathways in mice: Implications for psoriasis associated depression. *Cytokine*. 2017;97:14-24. doi:10.1016/J.CYTO.2017.05.018
92. Lebwohl M, Strober B, Menter A, et al. Phase 3 Studies Comparing Brodalumab with Ustekinumab in Psoriasis. *N Engl J Med*. 2015;373(14):1318-1328. doi:10.1056/NEJMOA1503824
93. Gould TD, Georgiou P, Brenner LA, et al. Animal models to improve our understanding and treatment of suicidal behavior. *Transl Psychiatry*. 2017;7(4).

doi:10.1038/TP.2017.50

94. Krueger JG, Brunner PM. Interleukin-17 alters the biology of many cell types involved in the genesis of psoriasis, systemic inflammation and associated comorbidities. *Exp Dermatol*. 2018;27(2):115-123. doi:10.1111/exd.13467
95. Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, et al. A Meta-Analysis of Cytokines in Major Depression. *Biol Psychiatry*. 2010;67(5):446-457. doi:10.1016/j.biopsych.2009.09.033
96. Miller AH, Raison CL. The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target. *Nat Rev Immunol*. 2016;16(1):22-34. doi:10.1038/NRI.2015.5
97. Sugino H, Futamura T, Mitsumoto Y, Maeda K, Marunaka Y. Atypical antipsychotics suppress production of proinflammatory cytokines and up-regulate interleukin-10 in lipopolysaccharide-treated mice. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2009;33(2):303-307. doi:10.1016/J.PNPBP.2008.12.006
98. Raison CL, Rutherford RE, Woolwine BJ, et al. A randomized controlled trial of the tumor necrosis factor antagonist infliximab for treatment-resistant depression: the role of baseline inflammatory biomarkers. *JAMA psychiatry*. 2013;70(1):31-41. doi:10.1001/2013.JAMAPSYCHIATRY.4
99. Psoriatic Arthritis - StatPearls - NCBI Bookshelf. Accessed July 30, 2022. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547710/>
100. Popa C, Netea MG, Van Riel PLCM, Van Der Meer JWM, Stalenhoef AFH. The role of TNF-alpha in chronic inflammatory conditions, intermediary metabolism, and cardiovascular risk. *J Lipid Res*. 2007;48(4):751-752. doi:10.1194/JLR.R600021-JLR200
101. Setty AR, Curhan G, Choi HK. Obesity, waist circumference, weight change, and the risk of psoriasis in women: Nurses' Health Study II. *Arch Intern Med*. 2007;167(15):1670-1675. doi:10.1001/ARCHINTE.167.15.1670
102. Armstrong AW, Voyles S V, Armstrong EJ, Fuller EN, Rutledge JC. A tale of two plaques: convergent mechanisms of T-cell-mediated inflammation in psoriasis and atherosclerosis. *Exp Dermatol*. 2011;20(7):544-549. doi:10.1111/j.1600-0625.2011.01308.x

103. Torres T, Bettencourt N, Mendonça D, et al. Epicardial adipose tissue and coronary artery calcification in psoriasis patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29(2):270-277. doi:10.1111/JDV.12516
104. Polachek A, Muntyanu A, Lee KA, et al. Malignancy in psoriatic disease: Results from prospective longitudinal cohorts. *Semin Arthritis Rheum.* 2021;51(1):144-149. doi:10.1016/J.SEMARTHRT.2020.12.008
105. Jensen P, Egeberg A, Gislason G, Thyssen JP, Skov L. Risk of uncommon cancers in patients with psoriasis: a Danish nationwide cohort study. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2018;32(4):601-605. doi:10.1111/JDV.14610
106. Lee JW, Jung KJ, Kim TG, et al. Risk of malignancy in patients with psoriasis: a 15-year nationwide population-based prospective cohort study in Korea. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2019;33(12):2296-2304. doi:10.1111/JDV.15783
107. Mason KJ, Burden AD, Barker JNWN, et al. Characteristics and skin cancer risk of psoriasis patients with a history of skin cancer in BADBIR. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2021;35(8):e498-e501. doi:10.1111/JDV.17230
108. Giannopoulos F, Gillstedt M, Laskowski M, Bruun Kristensen K, Polesie S. Methotrexate Use for Patients with Psoriasis and Risk of Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: A Nested Case-control Study. *Acta Derm Venereol.* 2021;101(1):adv00365-adv00365. doi:10.2340/00015555-3725
109. Bassukas I, Gaitanis G, Katsanos K, Christodoulou D, Tsianos E, Vlachos C. Psoriasis and inflammatory bowel disease: links and risks. *Psoriasis (Auckland, NZ).* 2016;6:73-92. doi:10.2147/PTT.S85194
110. Pariente B, Cosnes J, Danese S, et al. Development of the Crohn's disease digestive damage score, the Lémann score. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;17(6):1415-1422. doi:10.1002/IBD.21506
111. Alinaghi F, Tekin HG, Burisch J, Wu JJ, Thyssen JP, Egeberg A. Global Prevalence and Bidirectional Association Between Psoriasis and Inflammatory Bowel Disease-A Systematic Review and Meta-analysis. *J Crohns Colitis.* 2020;14(3):351-360. doi:10.1093/ECCO-JCC/JJZ152
112. Liang Y, Sarkar MK, Tsoi LC, Gudjonsson JE. Psoriasis: a mixed autoimmune and

- autoinflammatory disease. *Curr Opin Immunol.* 2017;49:1-8. doi:10.1016/J.COI.2017.07.007
113. Zafiriou E, Daponte AI, Tsiogkas S BD. IL-17-mediated depression in psoriatic disease: why the brain is not the only one that matters - Excellence in Rheumatic & Autoimmune Diseases. *ERAD*, 2022, Volume 1, Issue (1), pages 7-10. Accessed March 29, 2022. <https://eradjournal.com/2022/03/09/il-17-mediated-depression-in-psoriatic-disease-why-the-brain-is-not-the-only-one-that-matters/>
 114. Mavropoulos A, Varna A, Zafiriou E, et al. IL-10 producing Bregs are impaired in psoriatic arthritis and psoriasis and inversely correlate with IL-17- and IFN γ -producing T cells. *Clin Immunol.* 2017;184:33-41. doi:10.1016/j.clim.2017.04.010
 115. Sakkas LI, Zafiriou E, Bogdanos DP. Mini Review: New Treatments in Psoriatic Arthritis. Focus on the IL-23/17 Axis. *Front Pharmacol.* 2019;10(August):1-8. doi:10.3389/fphar.2019.00872
 116. Mavropoulos A, Zafiriou E, Simopoulou T, et al. Apremilast increases IL-10-producing regulatory B cells and decreases proinflammatory T cells and innate cells in psoriatic arthritis and psoriasis. *Rheumatology.* Published online 2019. doi:10.1093/rheumatology/kez204
 117. Rahman P, Elder JT. Genetic epidemiology of psoriasis and psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2005;64 Suppl 2(Suppl 2). doi:10.1136/ARD.2004.030775
 118. Bugaut H, Aractingi S. Major Role of the IL17/23 Axis in Psoriasis Supports the Development of New Targeted Therapies. *Front Immunol.* 2021;12:621956. doi:10.3389/FIMMU.2021.621956
 119. Torres T, Brembilla NC, Langley RG, et al. Treatment of psoriasis with biologic and non-biologic targeted therapies in patients with latent tuberculosis infection or at risk for tuberculosis disease progression: Recommendations from a SPIN-FRT expert consensus. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2025;39(1):52-69. doi:10.1111/jdv.20287
 120. Borovcanin MM, Minic Janicijevic S, Jovanovic IP, Gajovic NM, Jurisevic MM, Arsenijevic NN. Type 17 Immune Response Facilitates Progression of Inflammation and Correlates with Cognition in Stable Schizophrenia. *Diagnostics.* 2020;10(11):926. doi:10.3390/diagnostics10110926

121. Zhou L, Todorovic V. Interleukin-36: Structure, Signaling and Function. *Adv Exp Med Biol.* 2020; :191-210. doi:10.1007/5584_2020_488
122. Sachen KL, Arnold Greving CN, Towne JE. Role of IL-36 cytokines in psoriasis and other inflammatory skin conditions. *Cytokine.* 2022;156:155897. doi:10.1016/J.CYTO.2022.155897
123. Catanoso MG, Boiardi L, Macchioni P, et al. IL-23A, IL-23R, IL-17A and IL-17R polymorphisms in different psoriatic arthritis clinical manifestations in the northern Italian population. *Rheumatol Int.* 2013;33(5):1165-1176. doi:10.1007/S00296-012-2501-6
124. Girolomoni G, Strohal R, Puig L, et al. The role of IL-23 and the IL-23/TH17 immune axis in the pathogenesis and treatment of psoriasis. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2017;31(10):1616-1626. doi:10.1111/JDV.14433
125. Man AM, Orăsan MS, Hoteiuc OA, Olănescu-Vaida-Voevod MC, Mocan T. Inflammation and Psoriasis: A Comprehensive Review. *Int J Mol Sci* 2023, Vol 24, Page 16095. 2023;24(22):16095. doi:10.3390/IJMS242216095
126. Hawkes JE, Yan BY, Chan TC, Krueger JG. Discovery of the IL-23/IL-17 Signaling Pathway and the Treatment of Psoriasis. *J Immunol.* 2018;201(6):1605-1613. doi:10.4049/JIMMUNOL.1800013
127. Greb JE, Goldminz AM, Elder JT, et al. Psoriasis. *Nat Rev Dis Prim* 2016 21. 2016;2(1):1-17. doi:10.1038/nrdp.2016.82
128. Menter A, Korman NJ, Elmetts CA, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 3. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol.* 2009;60(4):643-659. doi:10.1016/J.JAAD.2008.12.032
129. Elmetts CA, Lim HW, Stoff B, et al. Joint American Academy of Dermatology-National Psoriasis Foundation guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with phototherapy. *J Am Acad Dermatol.* 2019;81(3):775-804. doi:10.1016/J.JAAD.2019.04.042
130. Morita A. Current developments in phototherapy for psoriasis. *J Dermatol.* 2018;45(3):287-292. doi:10.1111/1346-8138.14213

131. Sidbury R, Davis DM, Cohen DE, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71(2):327-349. doi:10.1016/J.JAAD.2014.03.030
132. Armstrong AW, Read C. Pathophysiology, Clinical Presentation, and Treatment of Psoriasis: A Review. *JAMA*. 2020;323(19):1945-1960. doi:10.1001/JAMA.2020.4006
133. Coates LC, Merola JF, Grieb SM, Mease PJ, Duffin KC. Methotrexate in Psoriasis and Psoriatic Arthritis. *J Rheumatol Suppl*. 2020;96:31-35. doi:10.3899/JRHEUM.200124
134. Rosmarin DM, Lebwohl M, Elewski BE, Gottlieb AB. Cyclosporine and psoriasis: 2008 National Psoriasis Foundation Consensus Conference. *J Am Acad Dermatol*. 2010;62(5):838-853. doi:10.1016/J.JAAD.2009.05.017
135. Carretero G, Ribera M, Belinchón I, et al. Guidelines for the use of acitretin in psoriasis. Psoriasis Group of the Spanish Academy of Dermatology and Venereology. *Actas Dermosifiliogr*. 2013;104(7):598-616. doi:10.1016/J.ADENGL.2013.01.001
136. Brück J, Dringen R, Amasuno A, Pau-Charles I, Ghoreschi K. A review of the mechanisms of action of dimethylfumarate in the treatment of psoriasis. *Exp Dermatol*. 2018;27(6):611-624. doi:10.1111/EXD.13548
137. Mrowietz U, Szepletowski JC, Loewe R, et al. Efficacy and safety of LAS41008 (dimethyl fumarate) in adults with moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: a randomized, double-blind, Fumaderm® - and placebo-controlled trial (BRIDGE). *Br J Dermatol*. 2017;176(3):615-623. doi:10.1111/BJD.14947
138. Afra T, Razmi T, Dogra S. Apremilast in Psoriasis and Beyond: Big Hopes on a Small Molecule. *Indian Dermatol Online J*. 2019;10(1):1. doi:10.4103/IDOJ.IDOJ_437_18
139. Zerilli T, Ocheretyaner E. Apremilast (Otezla): A New Oral Treatment for Adults With Psoriasis and Psoriatic Arthritis. *Pharm Ther*. 2015;40(8):495. Accessed August 22, 2024. /pmc/articles/PMC4517531/
140. Padda IS, Bhatt R, Parmar M. Apremilast. *Turkderm Turkish Arch Dermatology Venereol*. 2023;56:70-74. doi:10.4274/turkderm.galenos.2022.90359
141. Iorizzo M, Damiani G, Lipner SR, et al. Apremilast: Real-life efficacy and safety in psoriasis limited to the nails. *Ann Dermatol Venereol*. 2025;152(2):103377. doi:10.1016/j.annder.2025.103377

142. Schafer P. Apremilast mechanism of action and application to psoriasis and psoriatic arthritis. *Biochem Pharmacol.* 2012;83(12):1583-1590. doi:10.1016/J.BCP.2012.01.001
143. Kim J, Krueger JG. Highly Effective New Treatments for Psoriasis Target the IL-23/Type 17 T Cell Autoimmune Axis. *Annu Rev Med.* 2017;68:255-269. doi:10.1146/ANNUREV-MED-042915-103905
144. New biologics in psoriasis: an update on IL-23 and IL-17 inhibitors - PubMed. Accessed August 22, 2024. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28319618/>
145. Esposito M, Giunta A, Del Duca E, et al. Long-term safety and efficacy of secukinumab in patients with psoriasis and major psychiatric disorders: a case series. *Postgrad Med.* 2020;132(2):172-175. doi:10.1080/00325481.2020.1712153
146. Gargiulo L, Narcisi A, Ibba L, et al. Effectiveness and safety of bimekizumab for the treatment of plaque psoriasis: a real-life multicenter study—IL PSO (Italian landscape psoriasis). *Front Med.* 2023;10:1243843. doi:10.3389/FMED.2023.1243843
147. Wang J, Wang C, Liu L, et al. Adverse events associated with anti-IL-17 agents for psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic scoping review. *Front Immunol.* 2023;14. doi:10.3389/FIMMU.2023.993057/FULL
148. Sbidian E, Chaimani A, Garcia-Doval I, et al. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022;5(5):CD011535. Published 2022 May 23. doi:10.1002/14651858.CD011535.pub5
149. Simopoulou T, Tsiogkas SG, Zafiriou E, Bogdanos DP. Secukinumab, ixekizumab, bimekizumab and brodalumab for psoriasis and psoriatic arthritis. *Drugs Today (Barc).* 2023;59(3):135-167. doi:10.1358/DOT.2023.59.3.3419557
150. Amin M, No DJ, Egeberg A, Wu JJ. Choosing First-Line Biologic Treatment for Moderate-to-Severe Psoriasis: What Does the Evidence Say? *Am J Clin Dermatol.* 2018;19(1):1-13. doi:10.1007/S40257-017-0328-3
151. Strohal R, Prinz JC, Girolomoni G, Nast A. A patient-centred approach to biological treatment decision making for psoriasis: an expert consensus. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29(12):2390-2398. doi:10.1111/JDV.13248
152. Singh JA, Guyatt G, Ogdie A, et al. Special Article: 2018 American College of

- Rheumatology/National Psoriasis Foundation Guideline for the Treatment of Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheumatol* (Hoboken, NJ). 2019;71(1):5-32. doi:10.1002/ART.40726
153. Vanderpuye-Orgle J, Zhao Y, Lu J, et al. Evaluating the economic burden of psoriasis in the United States. *J Am Acad Dermatol*. 2015;72(6):961-967.e5. doi:10.1016/J.JAAD.2015.02.1099
 154. Belinchón Romero I, Dauden E, Ferrándiz Foraster C, González-Cantero Á, Carrascosa Carrillo JM. Therapeutic goals and treatment response evaluation in moderate to severe psoriasis: an experts opinion document. *Ann Med*. 2021;53(1):1727. doi:10.1080/07853890.2021.1986637
 155. Song GG, Seo YH, Kim JH, Choi SJ, Ji JD, Lee YH. Association Between Tnf- α (-308 A/G, -238 A/G, -857 C/T) Polymorphisms and Responsiveness to Tnf- α Blockers in Spondyloarthritis, Psoriasis and Crohn'S Disease: A Meta-Analysis. *Pharmacogenomics*. 2015;16(12):1427-1437. doi:10.2217/PGS.15.90
 156. Nasser A El, Hamid N. Unraveling the Genetic Landscape of Psoriasis: A Genome-Wide Association Study in Egypt. *Sci J Dermatology Venereol*. 2024;2(2):162-176. doi:10.59345/SJDV.V2I2.157
 157. Vellekoop H, Versteegh M, Huygens S, et al. The Net Benefit of Personalized Medicine: A Systematic Literature Review and Regression Analysis. *Value Health*. 2022;25(8):1428-1438. doi:10.1016/J.JVAL.2022.01.006
 158. Corbett M, Ramessur R, Marshall D, et al. Biomarkers of systemic treatment response in people with psoriasis: a scoping review. *Br J Dermatol*. 2022;187(4):494-506. doi:10.1111/BJD.21677
 159. Litman T. Personalized medicine—concepts, technologies, and applications in inflammatory skin diseases. *Apmis*. 2019;127(5):386. doi:10.1111/APM.12934
 160. Abdellah Z, Ahmadi A, Ahmed S, et al. Finishing the euchromatic sequence of the human genome. *Nat 2004 4317011*. 2004;431(7011):931-945. doi:10.1038/nature03001
 161. Giani AM, Gallo GR, Gianfranceschi L, Formenti G. Long walk to genomics: History and current approaches to genome sequencing and assembly. *Comput Struct Biotechnol J*. 2020;18:9-19. doi:10.1016/j.csbj.2019.11.002

162. Dand N, Stuart PE, Bowes J, et al. GWAS meta-analysis of psoriasis identifies new susceptibility alleles impacting disease mechanisms and therapeutic targets. *medRxiv*. 2023;10(11):2023.10.04.23296543. doi:10.1101/2023.10.04.23296543
163. Balloux F, Brønstad Brynildsrud O, van Dorp L, et al. From Theory to Practice: Translating Whole-Genome Sequencing (WGS) into the Clinic. *Trends Microbiol*. 2018;26(12):1035-1048. doi:10.1016/J.TIM.2018.08.004
164. Li X, Quick C, Zhou H, et al. Powerful, scalable and resource-efficient meta-analysis of rare variant associations in large whole genome sequencing studies. *Nat Genet*. 2023;55(1). doi:10.1038/S41588-022-01225-6
165. Woodrow JC, Ilchysyn A. HLA antigens in psoriasis and psoriatic arthritis. *J Med Genet*. 1985;22(6):492-495. doi:10.1136/JMG.22.6.492
166. Chang YT, Shiao YM, Chin PJ, et al. Genetic polymorphisms of the HCR gene and a genomic segment in close proximity to HLA-C are associated with patients with psoriasis in Taiwan. *Br J Dermatol*. 2004;150(6):1104-1111. doi:10.1111/j.1365-2133.2004.05972.x
167. Elder JT, Nair RP, Henseler T, et al. The genetics of psoriasis 2001: the odyssey continues. *Arch Dermatol*. 2001;137(11). doi:10.1001/ARCHDERM.137.11.1447
168. Nair RP, Duffin KC, Helms C, et al. Genome-wide scan reveals association of psoriasis with IL-23 and NF-kappaB pathways. *Nat Genet*. 2009;41(2):199-204. doi:10.1038/NG.311
169. Nair RP, Ruether A, Stuart PE, et al. Polymorphisms of the IL12B and IL23R genes are associated with psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2008;128(7):1653-1661. doi:10.1038/SJ.JID.5701255
170. Juliá A, Tortosa R, Hernanz JM, et al. Risk variants for psoriasis vulgaris in a large case-control collection and association with clinical subphenotypes. *Hum Mol Genet*. 2012;21(20):4549-4557. doi:10.1093/HMG/DDS295
171. Ogawa K, Okada Y. The current landscape of psoriasis genetics in 2020. *J Dermatol Sci*. 2020;99(1):2-8. doi:10.1016/J.JDERMSCI.2020.05.008
172. Enlund F, Samuelsson L, Enerbäck C, et al. Analysis of three suggested psoriasis susceptibility loci in a large Swedish set of families: confirmation of linkage to

- chromosome 6p (HLA region), and to 17q, but not to 4q. *Hum Hered.* 1999;49(1):2-8. doi:10.1159/000022832
173. Keenan EL, Granstein RD. Proinflammatory cytokines and neuropeptides in psoriasis, depression, and anxiety. *Acta Physiol (Oxf).* 2025;241(3):e70019. doi:10.1111/apha.70019
 174. Tsoi LC, Spain SL, Ellinghaus E, et al. Enhanced meta-analysis and replication studies identify five new psoriasis susceptibility loci. *Nat Commun.* 2015;6. doi:10.1038/NCOMMS8001
 175. Tsoi LC, Stuart PE, Tian C, et al. Large scale meta-analysis characterizes genetic architecture for common psoriasis associated variants. *Nat Commun* 2017 81. 2017;8(1):1-8. doi:10.1038/ncomms15382
 176. Thappa DM, Munisamy M. Research on psoriasis in India: Where do we stand? *Indian J Med Res.* 2017;146(2):147. doi:10.4103/IJMR.IJMR_1296_17
 177. Chiricozzi A, Guttman-Yassky E, Suárez-Fariñas M, et al. Integrative responses to IL-17 and TNF- α in human keratinocytes account for key inflammatory pathogenic circuits in psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2011;131(3):677-687. doi:10.1038/JID.2010.340
 178. Elder JT. Genome-wide association scan yields new insights into the immunopathogenesis of psoriasis. *Genes Immun.* 2009;10(3):201-209. doi:10.1038/GENE.2009.11
 179. McMullen EP, Al Naser YA, Maazi M, et al. Predicting psoriasis severity using machine learning: a systematic review. *Clin Exp Dermatol.* 2025;50(3):520-528. doi:10.1093/CED/LLAE348
 180. Pirmohamed M. Pharmacogenomics: current status and future perspectives. *Nat Rev Genet* 2023 246. 2023;24(6):350-362. doi:10.1038/s41576-022-00572-8
 181. Armstrong AW, Blauvelt A, Callis Duffin K, et al. Psoriasis. *Nat Rev Dis Primers.* 2025;11(1):45. Published 2025 Jun 26. doi:10.1038/s41572-025-00630-5
 182. Berna-Rico E, Perez-Bootello J, Abbad-Jaime de Aragon C, Gonzalez-Cantero A. Genetic Influence on Treatment Response in Psoriasis: New Insights into Personalized Medicine. *Int J Mol Sci* 2023, Vol 24, Page 9850. 2023;24(12):9850. doi:10.3390/IJMS24129850

183. Tan IJ, Podwojniak A, Parikh A, Cohen BA. Precision Dermatology: A Review of Molecular Biomarkers and Personalized Therapies. *Curr Issues Mol Biol.* 2024;46(4):2975-2990. doi:10.3390/CIMB46040186
184. Thaçi D, Humeniuk J, Frambach Y, et al. Secukinumab in psoriasis: randomized, controlled phase 3 trial results assessing the potential to improve treatment response in partial responders (STATURE). *Br J Dermatol.* 2015;173(3):777-787. doi:10.1111/BJD.13814
185. Batalla A, Coto E, González-Lara L, et al. Association between single nucleotide polymorphisms IL17RA rs4819554 and IL17E rs79877597 and Psoriasis in a Spanish cohort. *J Dermatol Sci.* 2015;80(2):111-115. doi:10.1016/J.JDERMSCI.2015.06.011
186. van Vugt LJ, van den Reek JMPA, Meulewaeter E, et al. Response to IL-17A inhibitors secukinumab and ixekizumab cannot be explained by genetic variation in the protein-coding and untranslated regions of the IL-17A gene: results from a multicentre study of four European psoriasis cohorts. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2020;34(1):112-118. doi:10.1111/JDV.15787
187. Morelli M, Galluzzo M, Madonna S, et al. HLA-Cw6 and other HLA-C alleles, as well as MICB-DT, DDX58, and TYK2 genetic variants associate with optimal response to anti-IL-17A treatment in patients with psoriasis. *Expert Opin Biol Ther.* 2021;21(2):259-270. doi:10.1080/14712598.2021.1862082
188. Prieto-Pérez R, Solano-López G, Cabaleiro T, et al. The polymorphism rs763780 in the IL-17F gene is associated with response to biological drugs in patients with psoriasis. *Pharmacogenomics.* 2015;16(15):1723-1731. doi:10.2217/PGS.15.107
189. Kronborg L, Hansen EO, Bertelsen T, et al. ERAP1 and ERAP2 gene variants as potential clinical biomarkers of anti-interleukin-17A response in psoriasis vulgaris. *Clin Exp Dermatol.* 2024;49(10):1171-1178. doi:10.1093/CED/LLAE128
190. Verbenko DA, Karamova AE, Artamonova OG, et al. Apremilast Pharmacogenomics in Russian Patients with Moderate-to-Severe and Severe Psoriasis. *J Pers Med* 2021, Vol 11, Page 20. 2020;11(1):20. doi:10.3390/JPM11010020
191. Cruz CJG, Yang CC. Clinical application of serum biomarkers for detecting and monitoring of chronic plaque psoriasis. *Front Mol Biosci.* 2023;10:1196323.

doi:10.3389/FMOLB.2023.1196323/BIBTEX

192. Prinz JC. Translational Research in Psoriasis. *J Rheumatol Suppl.* 2015;93:17-20. doi:10.3899/JRHEUM.150627
193. Castillo RL, Sidhu I, Dolgalev I, et al. Spatial transcriptomics stratifies psoriatic disease severity by emergent cellular ecosystems. *Sci Immunol.* 2023;8(84):eabq7991. doi:10.1126/SCIIMMUNOL.ABQ7991
194. Sieminska I, Pieniawska M, Grzywa TM. The Immunology of Psoriasis—Current Concepts in Pathogenesis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2024 662. 2024;66(2):164-191. doi:10.1007/S12016-024-08991-7
195. Jiménez CM, Ramírez CP, Martín AS, et al. Influence of Genetic Polymorphisms on Response to Biologics in Moderate-to-Severe Psoriasis. *J Pers Med.* 2021;11(4):293. doi:10.3390/JPM11040293
196. Puccetti M, Pariano M, Schoubben A, Giovagnoli S, Ricci M. Biologics, theranostics, and personalized medicine in drug delivery systems. *Pharmacol Res.* 2024;201. doi:10.1016/J.PHRS.2024.107086
197. Lee HJ, Kim M. Challenges and Future Trends in the Treatment of Psoriasis. *Int J Mol Sci* 2023, Vol 24, Page 13313. 2023;24(17):13313. doi:10.3390/IJMS241713313
198. Liadaki K, Zafiriou E, Giannoulis T, et al. PDE4 Gene Family Variants Are Associated with Response to Apremilast Treatment in Psoriasis. *Genes (Basel).* 2024;15(3):369. doi:10.3390/GENES15030369/S1
199. Tsiogkas SG, Mavropoulos A, Dardiotis E, Zafiriou E, Bogdanos DP. A sharp decrease of Th17, CXCR3⁺-Th17, and Th17.1 in peripheral blood is associated with an early anti-IL-17-mediated clinical remission in psoriasis. *Clin Exp Immunol.* 2022;210(1):79-89. doi:10.1093/CEI/UXAC069
200. Loras A, Gil-Barrachina M, Hernando B, et al. Association between several immune response-related genes and the effectiveness of biological treatments in patients with moderate-to-severe psoriasis. *Exp Dermatol.* 2024;33(1). doi:10.1111/EXD.15003
201. Puşcaş AD, Morar II, Vesa Ştefan C, et al. Association between IL-17F, IL-17RA Gene Polymorphisms and Response to Biological Drugs in Psoriasis and Beyond. *Genes (Basel).* 2023;14(5). doi:10.3390/GENES14051123

202. Ramessur R, Saklatvala J, Budu-Aggrey A, et al. Exploring the Link Between Genetic Predictors of Cardiovascular Disease and Psoriasis. *JAMA Cardiol.* 2024;9(11):1009-1017. doi:10.1001/jamacardio.2024.2859
203. Caputo V, Strafella C, Cosio T, et al. Pharmacogenomics: An Update on Biologics and Small-Molecule Drugs in the Treatment of Psoriasis. *Genes (Basel).* 2021;12(9). doi:10.3390/GENES12091398
204. Groom JR, Luster AD. CXCR3 in T cell function. *Exp Cell Res.* 2011;317(5):620-631. doi:10.1016/J.YEXCR.2010.12.017
205. Stuart PE, Nair RP, Ellinghaus E, et al. Genome-wide association analysis identifies three psoriasis susceptibility loci. *Nat Genet.* 2010;42(11):1000-1004. doi:10.1038/ng.693
206. Wang W, Deng G, Zhang G, et al. Genetic polymorphism rs8193036 of IL17A is associated with increased susceptibility to pulmonary tuberculosis in Chinese Han population. *Cytokine.* 2020;127. doi:10.1016/J.CYTO.2019.154956
207. Han R, Ji X, Wu B, et al. Polymorphisms in interleukin 17A gene and coal workers' pneumoconiosis risk in a Chinese population. *BMC Pulm Med.* 2015;15(1). doi:10.1186/S12890-015-0076-1
208. Lee YH, Song GG. Associations between circulating interleukin-17 levels and Behcet's disease and between IL-17 gene polymorphisms and disease susceptibility: a meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol.* 2023;41(10):2071-2077. doi:10.55563/CLINEXPRHEUMATOL/SH84VA
209. Strauss M, Palma-Vega M, Casares-Marfil D, et al. Genetic polymorphisms of IL17A associated with Chagas disease: results from a meta-analysis in Latin American populations. *Sci Rep.* 2020;10(1). doi:10.1038/S41598-020-61965-5
210. Bao MH, Luo HQ, Xiang J, et al. Meta-Analysis for the Association between Polymorphisms in Interleukin-17A and Risk of Coronary Artery Disease. *Int J Environ Res Public Health.* 2016;13(7). doi:10.3390/IJERPH13070660
211. Espinoza JL, Takami A, Nakata K, et al. A genetic variant in the IL-17 promoter is functionally associated with acute graft-versus-host disease after unrelated bone marrow transplantation. *PLoS One.* 2011;6(10). doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0026229

212. Bialecka M, Ostasz R, Kurzawski M, et al. IL17A and IL17F Gene Polymorphism Association with Psoriasis Risk and Response to Treatment in a Polish Population. *Dermatology*. 2016;232(5):592-596. doi:10.1159/000448090
213. Bank S, Andersen PS, Burisch J, et al. Associations between functional polymorphisms in the NFκB signaling pathway and response to anti-TNF treatment in Danish patients with inflammatory bowel disease. *Pharmacogenomics J*. 2014;14(6):526-534. doi:10.1038/TPJ.2014.19
214. Li N, Zhu Q, Li Z, et al. IL17A gene polymorphisms, serum IL-17A and IgE levels, and hepatocellular carcinoma risk in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Mol Carcinog*. 2014;53(6):447-457. doi:10.1002/MC.21992
215. Huang HT, Lu YL, Wang R, et al. The association of IL-17A polymorphisms with IL-17A serum levels and risk of ischemic stroke. *Oncotarget*. 2017;8(61):103499-103508. doi:10.18632/ONCOTARGET.21498
216. Eskandari-Nasab E, Moghadampour M, Tahmasebi A. Meta-Analysis of Risk Association Between Interleukin-17A and F Gene Polymorphisms and Inflammatory Diseases. *J Interferon Cytokine Res*. 2017;37(4):165-174. doi:10.1089/JIR.2016.0088
217. Tang H, Pei H, Xia Q, et al. Role of gene polymorphisms/haplotypes and serum levels of interleukin-17A in susceptibility to viral myocarditis. *Exp Mol Pathol*. 2018;104(2):140-145. doi:10.1016/J.YEXMP.2018.03.002
218. Shellard EM, Rane SS, Eyre S, Warren RB. Functional Genomics and Insights into the Pathogenesis and Treatment of Psoriasis. *Biomolecules*. 2024;14(5). doi:10.3390/BIOM14050548
219. Olejnik-Wojciechowska J, Boboryko D, Bratborska AW, et al. The Role of Epigenetic Factors in the Pathogenesis of Psoriasis. *Int J Mol Sci* 2024, Vol 25, Page 3831. 2024;25(7):3831. doi:10.3390/IJMS25073831
220. Saadh MJ, Allela OQB, Abdul Kareem R, et al. Psoriasis: Immunological and genetic blueprints driving pathogenesis and potential for personalized therapies. *Iran J Basic Med Sci*. 2025;28(6):680-690. doi:10.22038/ijbms.2025.85335.18442
221. Kaur R, Rawat AK, Kumar S, et al. Association of genetic polymorphism of interleukin-17A & interleukin-17F with susceptibility of psoriasis. *Indian J Med Res*.

2018;148(4):422. doi:10.4103/IJMR.IJMR_1859_16

222. Kim SY, Hur MS, Choi BG, et al. A preliminary study of new single polymorphisms in the T helper type 17 pathway for psoriasis in the Korean population. *Clin Exp Immunol.* 2017;187(2):251. doi:10.1111/CEI.12888
223. Jiang S, Hinchliffe TE, Wu T. Biomarkers of An Autoimmune Skin Disease—Psoriasis. *Genomics Proteomics Bioinformatics.* 2015;13(4):224. doi:10.1016/J.GPB.2015.04.002
224. Conrad C, Gillet M. Psoriasis: from Pathogenesis to Targeted Therapies. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2018;54(1):102-113. doi:10.1007/S12016-018-8668-1