

**TEZĂ DE DOCTORAT**  
**CITOKINE PROINFLAMATORII IMPLICATE ÎN PATOGENIA ȘI TERAPIA**  
**PSORIAZISULUI VULGAR**

**Rezumat**

**Student Doctirand: Pop Alexandra Dana (Pușcaș)**

**Conducător științific: Prof. Dr. Remus-Ioan Orăsan**

**Cuprins:**

<b>INTRODUCERE</b>	13
<b>STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII</b>	
<b>1. Psoriazisul vulgar</b>	17
1.1. Definiție	17
1.2. Epidemiologie	17
1.3. Etiopatogenie	18
1.3.1. Factori declanșatori	18
1.3.2. Patogeneza	18
1.3.3. Rolul citokinelor proinflamatorii	20
1.4. Aspecte clinice	23
1.5. Comorbidități asociate	24
<b>2. Genetica psoriazisului</b>	27
2.1. Importanța studierii predispoziției genetice în psoriazisul vulgar	27
2.2. Factori genetici ce influențează psoriazisul vulgar	29
2.3. Ținte perspective ale studiului geneticii psoriazisului vulgar	30
<b>3. Abordarea terapeutică în psoriazisul vulgar</b>	30
3.1. Tratamente topice și foto(chimio)terapia	31
3.2. Tratamente sistemice	31
3.2.1. Tratamente non-biologice	31
3.2.2. Tratamente biologice	32
3.2.2.1. Inhibitori TNF- $\alpha$	33
3.2.2.2. Inhibitori IL-23	34
3.2.2.3. Inhibitori IL-12/23	34

3.2.2.4. Inhibitori IL-17	34
<b>4. Depresia (comorbiditate psihică) și calitatea vieții la pacienții cu psoriazis vulgar</b>	<b>35</b>
<b>CONTRIBUȚIA PERSONALĂ</b>	
<b>1. Ipoteza de lucru/obiective</b>	<b>41</b>
<b>2. Metodologie generală</b>	<b>43</b>
<b>3. Studiul 1 – Evaluarea relației dintre variantele genetice ale IL-17F rs763780, IL-17RA rs4819554 și răspunsul la tratamentul biologic la pacienții cu psoriazis vulgar</b>	<b>49</b>
3.1. Introducere	49
3.2. Ipoteza de lucru/obiective	50
3.3. Material și metodă	50
3.4. Rezultate	52
3.5. Discuții	80
3.6. Concluzii	86
<b>4. Studiul 2 – Rolul variantelor genetice ale IL-17F rs763780, IL-17RA rs4819554 în riscul apariției psoriazisului vulgar</b>	<b>87</b>
4.1. Introducere	87
4.2. Ipoteza de lucru/obiective	88
4.3. Material și metodă	88
4.4. Rezultate	88
4.5. Discuții	91
4.6. Concluzii	95
<b>5. Studiul 3 – Evaluarea prevalenței depresiei, a calității vieții și efectul moderatorilor asupra acestora la pacienții cu psoriazis vulgar</b>	<b>97</b>
5.1. Introducere	97
5.2. Ipoteza de lucru/obiective	99
5.3. Material și metodă	99
5.4. Rezultate	100
5.5. Discuții	111
5.6. Concluzii	117
<b>6. Concluzii generale</b>	<b>119</b>
<b>7. Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei</b>	<b>121</b>

**Cuvinte cheie:** psoriazis, citokine proinflamatorii, rs763780, rs4819554, IL-17F, IL-17RA, tratament biologic, depresie.

## STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII

Psoriazisul vulgar este o patologie cronică, inflamatorie, mediată imun, care are la bază o vulnerabilitate genetică importantă și a cărei patogenie este centrată de o rețea complexă de citokine proinflamatorii. În anul 2016, Organizația Mondială a Sănătății a recunoscut psoriazisul ca fiind o boală "cronică, non-comunicabilă, dureroasă, desfigurantă și invalidantă, pentru care nu exista vindecare". În ultimii 50 ani, comunitatea științifică a contribuit substanțial la descifrarea imunopatogenezei, conceptul actual bazându-se pe un model ramificat al imunității înnăscute și dobândite. Secvențierea genomului uman a permis identificarea unei constelații de loci de susceptibilitate, aceștia dovedind o legătură strânsă între genetica psoriazisului și modelul imunopatogenetic. Studiile GWAS au identificat peste 80 de loci asociați riscului de a dezvolta psoriazis, aceștia explicând aproximativ o treime dintre cazurile ereditare de boală. Variațiile masive ale prevalenței raportate la nivel global se încadrează de la 11.43% în Norvegia până la 0.09% în Tanzania, acestea fundamentând importanța studierii factorilor genetici în populații distincte. Dezvoltarea tratamentelor bazate pe patogeneză au fost inspirate de aceste descoperiri și totodată au reconfirmat relevanța crescută a acestora pentru psoriazis. Apariția terapiilor biologice și includerea lor în practica clinică a fost o nouă frontieră pentru lumea medicală dar și o alternativă revoluționară și plină de speranțe pentru pacienți. Acestea au dovedit o eficacitate ridicată, un răspuns rapid și sustenabilitate de-a lungul timp. Datorită acestor pași importanți și rezultatelor remarcabile, putem afirma că psoriazisul reprezintă un punct de referință pentru medicina translațională. În acest moment, un tratament curativ sau chiar o strategie de prevenție a bolii nu există și, din păcate, este puțin probabil să fie disponibilă în practica clinică în viitorul foarte apropiat. Cu toate acestea, o abordare individualizată care va permite alegerea celui mai potrivit tratament, atât din punct de vedere al remisiei bolii cât și al efectelor adverse, este tot mai fezabilă. Studiile farmacogenetice par să deschidă o cale tot mai palpabilă în acest sens. Cu ajutorul lor au fost identificate variante genetice asociate cu răspunsul clinic la tratament sau cu efectele adverse.

De asemenea, cu toate că în spatele acestor rezultate stau eforturi remarcabile, iar terapiile biologice au ameliorat mult simptomele psoriazisului și calitatea vieții, nu trebuie să uităm că lipsa primară sau secundară a răspunsului la terapiile biologice nu este deloc rară. Cel mai frecvent, în practica curentă, ne întâlnim cu o lipsă secundară a răspunsului la tratamentul cu antagoniști TNF- $\alpha$ , mai ales când este vorba de utilizarea lor pe termen lung. Mai rar, dar deloc neobișnuit, aceeași situație o regăsim și în cazul terapiilor mai noi, cum ar fi antagoniștii IL-17. În prezent, în practica clinică nu dispunem de biomarkeri care să ne ajute în anticiparea cursului bolii sau care să ne ghideze în alegerea celui mai potrivit tratament, deși nevoia utilizării unor astfel de instrumente este tot mai acută. Numeroase studii au reușit corelarea unor loci de susceptibilitate cu riscul de apariție al psoriazisului și cu răspunsul la anumite tratamente biologice. În acest moment, se încercă stratificarea grupurilor de pacienți în funcție de factori precum caracteristicile bolii și biomarkeri asociați. Cercetarea noastră este prima care a analizat asocierea dintre polimorfismele rs763780 IL-17F, rs4819554 IL-17RA și riscul de apariție al psoriazisului sau răspunsul la tratamentul biologic, într-o populație din România. Rezultatele obținute au demonstrat asocieri importante în cazul ambelor polimorfisme. Polimorfismul genei care codează IL-17F prezintă asociere cu riscul de apariție al psoriazisului și cu răspunsul la tratamentul cu antagoniști ai TNF- $\alpha$ , iar polimorfismul genei care codează IL-17RA prezintă asociere cu riscul de apariție al psoriazisului unghial și cu tendința de a asocia suprapondere sau obezitate. Necesitatea unor astfel de instrumente, aplicabile în practica clinică curentă, este tot mai crescută și cel mai probabil aceste lacune din managementul psoriazisului vor dispărea o dată cu creșterea numărului de dovezi care susțin importanța anumitor biomarkeri. Cel mai probabil genetica

psoriazisului va reprezenta inima cercetărilor de succes din anii următori și va aduce un aport decisiv în ceea ce privește evoluția pacienților predispuși cât și a celor deja diagnosticați, fie că este vorba despre identificarea polimorfismelor genetice cu cea mai mare susceptibilitate, fie că ne raportăm la descoperirea altor markeri genetici predictivi.

Până în prezent, psoriazisul este considerat o boală incurabilă, cu evoluție fluctuantă, caracterizată de episoade de exacerbare și perioade mai lungi sau mai scurte de remisie, cu un impact negativ asupra calității vieții. Una dintre comorbiditățile psihosociale frecvent observată la acești pacienți este depresia. Tot mai multe studii susțin existența unei conexiuni fiziopatologice între psoriazis și depresie, ținând cont de faptul că ambele au la bază procese inflamatorii mediate imun. Teoria citokinelor susține că mecanismele care duc la apariția și ulterior exacerbarea celor două patologii implică citokine proinflamatorii comune. Efectele benefice ale tratamentelor biologice asupra reducerii simptomelor asociate depresiei sunt observate în o multitudine de studii. Cercetarea care a vizat evaluarea prevalenței depresiei la pacienții cu psoriazis a confirmat efectul benefic al agenților biologici asupra depresiei, astfel la acești pacienți prevalența depresiei a fost apropiată de cea observată în lotul martor, în timp ce la grupul tratat cu agenți convenționali depresia a înregistrat o prevalență de aproximativ 4.5 ori mai mare. Implementarea în rutina clinică a unui instrument de screening validat științific, de exemplu inventarul de depresie Beck-II, ar contribui la ameliorarea severității ambelor patologii și secundar ar influența calitatea vieții acestor pacienți.

Prin lucrarea de față ne-am dorit identificarea unor factori genetici, clinici și paraclinici cu rol în patogenia și terapia psoriazisului vulgar, care să vină în completarea informațiilor regăsite în literatură și totodată care să aducă un plus de cunoaștere.

## **CONTRIBUȚIA PERSONALĂ**

### **Studiu 1. Evaluarea relației dintre variantele genetice ale IL-17F rs763780, IL-17RA rs4819554 și răspunsul la tratamentul biologic, la pacienții cu psoriazis vulgar**

Acesta este primul studiu din România și sud-estul Europei care a evaluat legătura dintre polimorfismele rs763780 al genei IL-17F, rs4819554 al genei IL-17RA și răspunsul la tratamentul cu agenți biologici, la pacienții bio-naivi și cu non-răspuns secundar, diagnosticați cu psoriazis vulgar forma moderată până la severă. Studiul de față și-a propus, în primul rând, identificarea unor potențiali factori genetici de predicție ai răspunsului la tratamentul biologic. În plan secund a urmărit identificarea unei potențiale legături între variantele genetice studiate și: comorbiditățile cel mai des întâlnite în psoriazis, PsA, psoriazisul unghial, IMC-ul crescut.

Conform studiului nostru, polimorfismul rs763780 IL-17F se asociază cu răspunsul la tratamentul cu infliximab și adalimumab în săptămânile 36 și 48. Polimorfismul rs4819554 IL-17RA prezintă asociere cu răspunsul la tratamentul biologic în săptămâna 48, la pacienții care au asociat un non-răspuns secundar la tratamentul cu un agent din clasa antagoniștilor TNF- $\alpha$ . Am mai identificat două asocieri, neraportate anterior în literatură, între polimorfismul rs4819554 IL-17RA și riscul de a dezvolta psoriazis unghial și de a asocia un IMC crescut. De asemenea, prezența alelei A pare să confere rol protector față de apariția psoriazisului unghial.

Polimorfismele genetice au capacitatea de a interfera cu mecanismele de acțiune ale agenților biologici, astfel putându-se explica variabilitatea observată în răspunsul la tratamentele biologice.

Polimorfismul rs763780 IL-17F ar putea fi considerat un biomarker candidat promițător pentru a detecta pacienții care ar urma să fie responsivi sau non-responsivi la tratamentul cu antagoniști TNF- $\alpha$ . Polimorfismul rs4819554 IL-17RA ar putea juca un rol important în detectarea pacienților care ar urma să

fie responsivi la un al doilea agent biologic după ce inițial au înregistrat o primă rezistență la un antagonist TNF- $\alpha$  și a celor la risc pentru a dezvolta psoriazis unghial, suprapondere sau obezitate.

## **Studiu 2. Rolul variantelor genetice ale IL-17F rs763780, IL-17RA rs4819554 în riscul apariției psoriazisului vulgar**

Scopul primar al acestui studiu a fost de a determina dacă polimorfismele rs763780 IL-17F și rs4819554 IL-17RA pot fi considerate sau nu loci asociați riscului de a dezvolta psoriazis, într-o populație din România.

Secundar am evaluat relația dintre polimorfismele studiate și vârsta de debut a bolii, tipul de psoriazis, istoricul familial pozitiv sau negativ pentru psoriazis. De asemenea, am evaluat dacă hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, IMC-ul modificat, consumul de alcool și fumatul sunt factori de risc asociați psoriazisului vulgar, forma moderată până la severă.

Acesta este primul studiu desfășurat într-o populație din România care a evaluat asocierea dintre variantele genetice rs763780 IL-17F, rs4819554 IL-17RA și riscul de a dezvolta psoriazis vulgar. În populația studiată, genotipul TT al polimorfismului rs763780 din gena care codează IL-17F este asociat riscului de a dezvolta psoriazis vulgar, iar prezența alelei C pare să confere protecție față de această patologie. În acest studiu, polimorfismul rs4819554 din gena care codează IL-17RA nu se asociază cu riscul de apariție al psoriazisului. Tulburările metabolice ca hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia și supraponderea/obezitatea sunt factori de risc pentru formele moderate până la severe de psoriazis. De asemenea, obiceiurile precum fumatul sau consumul de alcool par să contribuie la riscul de a dezvolta psoriazis, îndeosebi forme moderate până la severe. Așadar, putem concluziona că polimorfismul rs763780 IL-17F este un marker candidat atractiv pentru identificarea celor la risc pentru a dezvolta psoriazis vulgar.

## **Studiu 3. Evaluarea prevalenței depresiei, a calității vieții și efectul moderatorilor asupra acestora la pacienții cu psoriazis vulgar**

Scopurile primare ale acestui studiu au fost de a evalua prevalența depresiei și calitatea vieții la pacienții cu psoriazis vulgar. Scopurile secundare au fost de a evalua efectul unor moderatorii demografici și clinici asupra depresiei și calității vieții la pacienții cu psoriazis vulgar.

Acest studiu susține ipoteza conform căreia depresia este o comorbiditate frecvent asociată psoriazisului, cu precădere în rândul pacienților care urmează tratamente convenționale. Rezultatele studiului nostru contribuie la consolidarea informațiilor deja existente în literatură și sugerează faptul că terapiile cu agenți biologici au un rol crucial în reducerea prevalenței depresiei și în ameliorarea calității vieții pacienților cu psoriazis vulgar.

Secundar, depresia pare să fie moderată și de alți factori, cum ar fi: severitatea psoriazisului, calitatea redusă a vieții, absența studiilor superioare și severitatea afectării palmo-plantare. Cel mai important impact negativ asupra calității vieții acestor pacienți îl au severitatea psoriazisului și prezența depresiei. În plus, calitatea vieții este moderată în sens pozitiv de durata tratamentului și în sens negativ de circumferința abdominală crescută, prezența leziunilor la nivel genital, unghial și severitatea afectării palmo-plantare.

Toate aceste rezultate indică importanța creșterii gradului de conștientizare în rândul clinicienilor în ceea ce privește impactul semnificativ al psoriazisului asupra vieții acestor pacienți, atât prin implicațiile sistemice cât și prin cele psihosociale. Ținând cont și de caracterul multifactorial al psoriazisului, pe lângă tratamentul standard este important ca pacienților să li se ofere acces facil la grupuri de suport psihologic și/sau tratament psihiatric.

## Concluzii generale

1. Polimorfismul rs763780 al genei care codează IL-17F este asociat cu răspunsul la tratamentul biologic cu infliximab și adalimumab în săptămânile 36 și 48.
2. Polimorfismul rs4819554 al genei care codează IL-17RA este asociat cu răspunsul la tratamentul biologic în săptămâna 48 la pacienții care anterior au asociat un non-răspuns secundar la tratamentul cu un agent din clasa antagoniștilor TNF- $\alpha$ .
3. La pacienții cu psoriazis vulgar, genotipul GG al polimorfismului rs4819554 al genei care codează IL-17RA este asociat riscului de a dezvolta psoriazis unghial, suprapondere și obezitate. Purtătorii alelei A par să asocieze un risc protector față de psoriazisul unghial.
4. În populația studiată din România, genotipul TT al polimorfismului rs763780 din gena care codează IL-17F este asociat riscului de a dezvolta psoriazis vulgar îndeosebi forma moderată până la severă, iar alela C are rol protector față de această patologie.
5. Necesitatea stabilirii unor biomarkeri de predicție pentru identificarea celor la risc și pentru anticiparea răspunsului la tratament este tot mai mare. Acești biomarkeri ar contribui substanțial la anticiparea cursului bolii și ar oferi posibilitatea unei intervenții precoce prin alegerea unui tratament individualizat eficient.
6. Tulburările metabolice ca hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia și supraponderea/obezitatea sunt factori de risc pentru psoriazisul vulgar formă moderată până la severă.
7. Obiceiurile precum fumatul sau consumul de alcool par să contribuie la riscul de a dezvolta psoriazis, îndeosebi forme moderate până la severe.
8. Prevalența depresiei este mai mare la pacienții care urmează tratamente cu agenți convenționali comparativ cu cei care urmează tratament cu agenți biologici sau cu lotul martor.
9. Prevalența depresiei este aproape similară în rândul pacienților tratați cu agenți biologici și în rândul martorilor. În acest context, susținem importanța agenților biologici în reducerea prevalenței depresiei.
10. Calitatea vieții pacienților care urmează tratamente convenționale este mai redusă comparativ cu a celor care urmează tratament biologic. În acest context, susținem importanța agenților biologici în ameliorarea calității vieții.
11. În afară de prezența psoriazisului, depresia pare să fie moderată și de alți factori, cum ar fi: severitatea psoriazisului, calitatea redusă a vieții, absența studiilor superioare și severitatea afectării palmo-plantare.
12. Cel mai important impact negativ asupra calității vieții acestor pacienți îl au severitatea psoriazisului și prezența depresiei. Calitatea vieții se ameliorează o dată cu creșterea duratei tratamentului. Calitatea vieții este afectată de circumferința abdominală crescută, prezența leziunilor la nivel genital, unghial și severitatea afectării palmo-plantare.

13. Formarea de centre specializate pentru managementul multidisciplinar al pacienților cu psoriazis ar permite prevenirea sau identificarea precoce a comorbidităților asociate psoriazisului vulgar. Este necesară implementarea în practica clinică curentă a unor instrumente validate de screening pentru depresie.

## **Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei**

La momentul publicării, prezenta teză de doctorat raportează primele studii cu privire la influența polimorfismelor rs763780 al genei care codează IL-17F și rs4819554 al genei care codează IL-17RA asupra riscului de a dezvolta psoriazis vulgar și asupra răspunsului la tratamentul biologic, într-o populație din România. De asemenea, după cunoștințele noastre, am realizat primul studiu din România care a evaluat prevalența depresiei la pacienții cu psoriazis vulgar utilizând chestionarul validat științific Beck-II.

În primul studiu, evaluarea influenței polimorfismelor studiate asupra răspunsului la tratamentul biologic a identificat doi markeri genetici candidați, mai exact: rs763780 IL-17F a dovedit asociere cu răspunsul la tratamentul cu infliximab și adalimumab; rs4819554 IL-17RA a dovedit asociere cu răspunsul la tratamentul biologic la pacienții care anterior au asociat un non-răspuns secundar la un antagonist TNF- $\alpha$ . În cadrul aceluiaș studiu am identificat două asocieri neraportate anterior în literatură, și anume riscul conferit de rs4819554 IL-17RA pentru a dezvolta psoriazis unghial și un IMC cu valori peste limitele de referință. În cel de al doilea studiu, polimorfismul rs763780 IL-17F s-a dovedit a fi un marker candidat atractiv pentru identificarea celor la risc pentru a dezvolta psoriazis vulgar, îndeosebi forma moderată și severă. Aceste rezultate subliniază rolul important jucat de cele două polimorfisme ale genelor care codează IL-17 în patogeneza psoriazisului vulgar. Implicațiile acestora vin în completarea informațiilor deja existente în literatură și cu siguranță vor contribui la stabilirea unui panel de mutații asociate riscului de a dezvolta psoriazis vulgar și răspunsului la tratamentul biologic. Cel de al treilea studiu a evidențiat implicarea citokinelor proinflamatorii în patogeneza depresiei ca și comorbiditate asociată psoriazisului vulgar. În plus, a conturat efectele moderatoare ale unor factori demografici și clinici asupra depresiei și calității vieții acestor pacienți.

**DOCTORAL THESIS**  
**PROINFLAMMATORY CYTOKINES INVOLVED IN THE PATHOGENESIS**  
**AND THERAPY OF PSORIASIS VULGARIS**

**Summary**

PhD Student: **Pop Alexandra Dana (Pușcaș)**

Scientific supervisor: Prof. Dr. **Remus-Ioan Orăsan**

**Contents:**

<b>INTRODUCTION</b>	13
<b>CURRENT STATE OF THE ART</b>	
<b>1. Psoriasis vulgaris</b>	17
1.1. Definition	17
1.2. Epidemiology	17
1.3. Etiopathogenesis	18
1.3.1. Triggers	18
1.3.2. Pathogenesis	18
1.3.3. The role of proinflammatory cytokines	20
1.4. Clinical aspects	23
1.5. Associated comorbidities	24
<b>2. Genetics of psoriasis</b>	27
2.1. The importance of studying genetic predisposition in psoriasis vulgaris	27
2.2. Genetic factors influencing psoriasis vulgaris	29
2.3. Prospective targets of the study of the genetics of psoriasis vulgaris	30
<b>3. Therapeutic approach in psoriasis vulgaris</b>	30
3.1. Topical treatments and photo(chemo)therapy	31
3.2. Systemic treatments	31
3.2.1. Non-biological treatments	31
3.2.2. Biological treatments	32



3.2.2.1. TNF- $\alpha$ inhibitors	33
3.2.2.2. IL-23 inhibitors	34
3.2.2.3. IL-12/23 inhibitors	34
3.2.2.4. IL-17 inhibitors	34
<b>4. Depression (psychiatric comorbidity) and quality of life in patients with psoriasis vulgaris</b>	<b>35</b>
<b>PERSONAL CONTRIBUTION</b>	
<b>1. Working hypothesis/objectives</b>	<b>41</b>
<b>2. General methodology</b>	<b>43</b>
<b>3. Study 1 – Evaluation of the relationship between the genetic variants IL -17F rs763780, IL -17RA rs4819554 and response to biological treatment in patients with psoriasis vulgaris</b>	<b>49</b>
3.1. Introduction	49
3.2. Working hypothesis/objectives	50
3.3. Material and method	50
3.4. Results	52
3.5. Discussions	80
3.6. Conclusions	86
<b>4. Study 2 – The role of genetic variants of IL -17F rs763780, IL -17RA rs4819554 in the risk for psoriasis vulgaris</b>	<b>87</b>
4.1. Introduction	87
4.2. Working hypothesis/objectives	88
4.3. Material and method	88
4.4. Results	88
4.5. Discussions	91
4.6. Conclusions	95
<b>5. Study 3 – Evaluation of the prevalence of depression, quality of life, and the influence of moderators on it in patients with psoriasis vulgaris</b>	<b>97</b>
5.1. Introduction	97
5.2. Working hypothesis/objectives	99

5.3. Material and method	99
5.4. Results	100
5.5. Discussions	111
5.6. Conclusions	117
<b>6. General conclusions</b>	119
<b>7. Originality and innovative contributions of the thesis</b>	121
<b>REFERENCES</b>	123
<b>ANNEXES</b>	135

**Keywords:** psoriasis, proinflammatory cytokines, rs763780, rs4819554, IL-17F, IL-17RA, biological treatment, depression.

## **CURRENT STATE OF THE ART**

Psoriasis vulgaris is a chronic, inflammatory, immune-mediated pathology based on significant genetic susceptibility and whose pathogenesis is based on a complex network of proinflammatory cytokines. In 2016, the World Health Organization recognized psoriasis as a "chronic, non-communicable, painful, disfiguring and disabling disease for which there is no cure." Over the past 50 years, science has made a significant contribution to deciphering immunopathogenesis, with the current concept based on a bifurcated model of innate and acquired immunity. Sequencing of the human genome enabled the identification of a constellation of susceptibility loci, demonstrating a close link between the genetics of psoriasis and the pattern of immunopathogenesis. GWAS studies have identified more than 80 loci associated with the risk of developing psoriasis, explaining about one-third of heritable cases of the disease. The massive differences in prevalence reported worldwide range from 11.43% in Norway to 0.09% in Tanzania, highlighting the importance of studying genetic factors in different populations. The development of treatments based on pathogenesis was inspired by these findings and also confirmed their increasing importance in psoriasis. The emergence of biological therapies and their uptake into clinical practice meant a new frontier for the medical world, but also a revolutionary and hopeful alternative for patients. They have proven their high efficacy, rapid response, and sustainability over time. Thanks to these important steps and remarkable results, we can say that psoriasis is a benchmark for translational medicine. Currently, there is neither a curative treatment nor a strategy to prevent the disease, and unfortunately, it is unlikely that they will be available in clinical practice soon. However, an individualized approach that allows the selection of the most appropriate treatment, both in terms of disease remission and side effects, is increasingly feasible. Pharmacogenetic studies seem to be opening an increasingly tangible avenue in this regard. They have been used to identify genetic variants associated with clinical response to treatment or adverse effects.

Although there are remarkable efforts behind these results and biological therapies have significantly improved psoriasis symptoms and quality of life, we must not forget that primary or secondary

failure to respond to biological therapies. In current practice, secondary failure of response to treatment with TNF- $\alpha$  antagonists is most common, especially when these are used on a long-term basis. Less frequently, but not uncommonly, the same situation occurs with newer therapies such as IL-17 antagonists. In clinical practice, we currently have no biomarkers to help predict disease progression or guide us in choosing the most appropriate treatment, although the need for such tools is increasingly acute. Numerous studies have succeeded in correlating some susceptibility loci with psoriasis risk and response to specific biologic treatments. Attempts are currently underway to stratify patient groups based on factors such as disease characteristics and associated biomarkers. Our research is the first to analyze the association between the rs763780 IL -17F and rs4819554 IL -17RA polymorphisms and psoriasis risk or response to biological treatments in a Romanian population. The results obtained show that there are significant associations in both polymorphisms. The polymorphism of the gene encoding IL -17F is associated with the risk of psoriasis and the response to treatment with TNF- $\alpha$  antagonists, and the polymorphism of the gene encoding IL -17RA is associated with the risk of nail psoriasis and the tendency to be overweight or obese. The need for such tools applicable in current clinical practice is increasing, and most likely these gaps in the treatment of psoriasis will disappear as the evidence for the importance of certain biomarkers increases. Psoriasis genetics will most likely be at the heart of successful research in the coming years and will make a critical contribution to the development of predisposed and already diagnosed patients, whether by identifying the genetic polymorphisms with the greatest susceptibility or by discovering other predictive genetic markers.

To date, psoriasis has been considered an incurable disease with a fluctuating course, characterized by episodes of exacerbation and longer or shorter periods of remission, which has a negative impact on quality of life. One of the psychosocial concomitants frequently observed in these patients is depression. More and more studies support the existence of a pathophysiological connection between psoriasis and depression, as both are based on immune-mediated inflammatory processes. Cytokine theory suggests that the mechanisms leading to the onset and subsequent exacerbation of the two diseases involve common proinflammatory cytokines. The beneficial effects of biological treatments on reducing symptoms associated with depression have been observed in a variety of studies. Research evaluating the prevalence of depression in patients with psoriasis confirmed the beneficial effects of biological agents on depression. Thus, the prevalence of depression in these patients was close to that observed in the control group, while the prevalence of depression in the group treated with conventional agents was about 4.5 times higher. The introduction of a scientifically validated screening tool, e.g., the Beck- II Depression Inventory, into routine clinical practice would help to assess the severity of both pathologies and secondarily influence the quality of life of these patients.

With this work, we aimed to identify some genetic, clinical, and paraclinical factors involved in the pathogenesis and therapy of psoriasis vulgaris, to complement the information found in the literature and at the same time to gain new knowledge

## **PERSONAL CONTRIBUTION**

### **Study 1. Evaluation of the relationship between the genetic variants IL -17F rs763780, IL -17RA rs4819554 and response to biological treatment in patients with psoriasis vulgaris**

This is the first study from Romania and Southeastern Europe to investigate the association between the rs763780 polymorphisms of the IL -17F gene and rs4819554 of the IL -17RA gene and the response to treatment with biologic agents in bio-naive patients and secondary non-responders diagnosed with a moderate to severe form of psoriasis vulgaris. The present study was primarily aimed at identifying potential genetic factors predictive of response to biological treatment. As background, we attempted to

identify a possible association between the genetic variants studied and the most common comorbidities in psoriasis, PsA, nail psoriasis, and elevated BMI.

According to our study, the rs763780 IL -17F polymorphism is associated with response to treatment with infliximab and adalimumab at weeks 36 and 48. The rs4819554 IL -17RA polymorphism is associated with response to biologic treatment at week 48 in patients who did not respond to treatment with an agent in the TNF- $\alpha$  antagonist class. In addition, two associations not previously reported in the literature were found between the rs4819554 IL -17RA polymorphism and the risk of developing nail psoriasis and an associated increased BMI. In addition, the presence of the A allele appears to play a protective role against the occurrence of nail psoriasis.

Genetic polymorphisms may affect the mechanisms of action of biological agents and thus explain the observed variability in response to biological treatments.

The IL -17F rs763780 polymorphism may be considered a promising biomarker candidate to identify patients who do or do not respond to treatment with TNF- $\alpha$  antagonists. The rs4819554 IL -17RA polymorphism could play an important role in identifying patients who would respond to a second biologic agent after initially showing resistance to a TNF- $\alpha$  antagonist and those at risk for developing nail psoriasis, overweight, or obesity.

## **Study 2. The role of genetic variants of IL -17F rs763780, IL -17RA rs4819554 in the risk for psoriasis vulgaris**

The primary objective of this study was to determine whether or not the rs763780 IL -17F and rs4819554 IL -17RA polymorphisms could be considered associated loci with psoriasis risk, in a Romanian population. Second, we evaluated the relationship between the studied polymorphisms and age of onset, type of psoriasis, and positive or negative family history of psoriasis. We also investigated whether hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia, altered BMI, alcohol consumption, and smoking are risk factors for the moderate-to-severe form of psoriasis vulgaris.

This is the first study conducted in a Romanian population to investigate the association between the genetic variants rs763780 IL -17F and rs4819554 IL -17RA and the risk of developing psoriasis vulgaris. In the studied population, the TT genotype of the rs763780 polymorphism in the gene encoding IL -17F is associated with the risk of developing psoriasis vulgaris, and the presence of the C allele seems to protect against this pathology. In this study, the rs4819554 polymorphism in the gene encoding IL -17RA is not associated with risk for psoriasis. Metabolic disorders such as hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia, and overweight/obesity are risk factors for moderate to severe forms of psoriasis. Habits such as smoking or alcohol consumption also appear to contribute to the risk of developing psoriasis, especially moderate-to-severe forms. Thus, we can conclude that the rs763780 IL -17F polymorphism is an attractive candidate marker for identifying individuals at risk for developing psoriasis vulgaris.

## **Study 3. Evaluation of the prevalence of depression, quality of life, and the influence of moderators on it in patients with psoriasis vulgaris**

The primary objectives of this study were to evaluate the prevalence of depression and quality of life in patients with psoriasis vulgaris. The secondary objectives were to evaluate the effects of demographic and clinical moderators on depression and quality of life in patients with psoriasis vulgaris.

This study supports the hypothesis that depression is a comorbidity commonly associated with psoriasis, especially in patients receiving conventional treatment. The results of our study help to add to the information already available in the literature and suggest that therapies with biological agents play a

crucial role in reducing the prevalence of depression and improving the quality of life of patients with psoriasis vulgaris.

Secondarily, depression appears to be mitigated by other factors such as psoriasis severity, decreased quality of life, lack of higher education, and severity of palmoplantar involvement. The greatest negative impact on the quality of life of these patients is the severity of psoriasis and the presence of depression. In addition, quality of life is positively affected by the duration of treatment and negatively affected by increased abdominal circumference, the presence of genital and nail lesions, and the severity of palmoplantar involvement.

All of these findings point to the importance of raising clinicians' awareness of the significant impact of psoriasis on these patients' lives, both in terms of systemic and psychosocial implications. Given the multifactorial nature of psoriasis, patients must be offered easy access to psychological support groups and/or psychiatric treatment in addition to standard treatment.

## General conclusions

1. The rs763780 polymorphism of the gene encoding IL -17F is associated with response to biologic treatment with infliximab and adalimumab at weeks 36 and 48.
2. The rs4819554 polymorphism of the gene encoding IL -17RA is associated with response to biologic treatment at week 48 in patients who previously had a secondary nonresponse to treatment with an agent in the TNF- $\alpha$  antagonist class.
3. In patients with psoriasis vulgaris, the GG genotype of the rs4819554 polymorphism of the gene encoding IL -17RA is associated with the risk of developing nail psoriasis, overweight, and obesity. Carriers of the A allele appear to be associated with a protective risk against nail psoriasis.
4. In the Romanian population studied, the TT genotype of the rs763780 polymorphism in the gene encoding IL -17F is associated with the risk of developing psoriasis vulgaris, especially the moderate to severe form, and the C allele has a protective role against this pathology.
5. There is a growing need for predictive biomarkers to identify at-risk groups and predict response to treatment. These biomarkers would contribute significantly to the prediction of disease progression and offer the possibility of early intervention through the choice of effective individualized treatment.
6. Metabolic disorders such as hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia, and overweight/obesity are risk factors for moderate-to-severe psoriasis vulgaris.
7. Habits such as smoking or alcohol consumption appear to increase the risk of developing psoriasis, especially in moderate-to-severe forms.
8. The prevalence of depression is higher in patients treated with conventional agents than in patients treated with biological agents or the control group.
9. The prevalence of depression is almost the same in patients treated with biological agents and the control group. In this context, we support the importance of biological agents in reducing the prevalence of depression.
10. The quality of life of patients undergoing conventional treatments is lower than that of patients undergoing biological treatments. In this context, we support the importance of biological agents in improving the quality of life.
11. Apart from the presence of psoriasis, depression seems to be influenced by other factors such as psoriasis severity, reduced quality of life, lack of higher education, and severity of palmoplantar involvement.
12. The severity of psoriasis and the presence of depression have the greatest negative impact on the quality of life of these patients. Quality of life improves with increasing duration of treatment. Quality of life is affected by increased abdominal girth, presence of genital and nail lesions, and severity of palmoplantar involvement

13. The formation of specialized centers for the multidisciplinary management of patients with psoriasis would allow the prevention or early identification of comorbidities associated with psoriasis vulgaris. Validated screening tools for depression need to be implemented in current clinical practice.

### **The originality and innovative contributions of the thesis**

At the time of publication, this Ph.D. thesis reports the first studies on the influence of the polymorphisms rs763780 of the gene encoding IL -17F and rs4819554 of the gene encoding IL -17RA on the risk of developing psoriasis vulgaris and on the response to biological treatment, in a Romanian population. Moreover, to the best of our knowledge, we conducted the first study in Romania assessing the prevalence of depression in patients with psoriasis vulgaris using the scientifically validated Beck- II questionnaire. In the first study, the assessment of the impact of the polymorphisms studied on the response to biological treatment identified two genetic markers: rs763780 IL -17F showed an association with response to treatment with infliximab and adalimumab; rs4819554 IL -17RA showed an association with response to biological treatment in patients previously found to have a secondary non-response to a TNF- $\alpha$  antagonist. In the same study, we found two associations not previously reported in the literature, namely the risk of developing nail psoriasis transmitted by rs4819554 IL -17RA and a BMI with values above the reference limits. In the second study, the rs763780 IL -17F polymorphism proved to be an attractive candidate marker for identifying individuals at risk for developing psoriasis vulgaris, particularly the moderate and severe forms. These results highlight the important role that the two polymorphisms of genes encoding IL -17 play in the pathogenesis of psoriasis vulgaris. They add to the information already available in the literature and will help to establish a panel of mutations associated with the risk of developing psoriasis vulgaris and the response to biological treatment. The third study highlighted the involvement of proinflammatory cytokines in the development of depression as a comorbidity associated with psoriasis vulgaris. In addition, the moderating effects of demographic and clinical factors on depression and quality of life in these patients were investigated.