

# Φαρμακογενετική μελέτη συσχέτισης των γονιδίων *IL-17A* και *PDE4* με την απόκριση ασθενών με ψωρίαση στη θεραπεία με σεκουκινουμάμπη και απρεμιλάστη

Ζαφειρίου Ευτέρπη<sup>1</sup>, Ιωακειμίδου Δήμητρα<sup>2</sup>, Τσιάτσaros Αργύριος<sup>3</sup>, Ντίνας Πέτρος<sup>4</sup>, Μπόγδανος Δημήτριος<sup>5</sup>, Ντάβαρη Νίκη<sup>1</sup>, Δαπόντε Αθηνά<sup>1</sup>, Γιδαροκώστα Πολυξένη<sup>1</sup>, Ρουσσάκη Αγγελική Βικτωρία<sup>1</sup>, Σαραφίδου Θεολογία<sup>3</sup> & Λιαδάκη Καλλιόπη<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Δερματολογική Κλινική, Γενικό Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

<sup>2</sup>Εργαστήριο Βιοτεχνολογίας Φυτών & Περιβάλλοντος, Τμήμα Βιοχημείας και Βιοτεχνολογίας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

<sup>3</sup>Εργαστήριο Γενετικής, Συγκριτικής και Εξελικτικής Βιολογίας, Τμήμα Βιοχημείας και Βιοτεχνολογίας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

<sup>4</sup>Εργαστήριο Περιβαλλοντικής Φυσιολογίας, Τμήμα Επιστήμης Φυσικής Αγωγής και Αθλητισμού, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

<sup>5</sup>Ρευματολογική Κλινική, Γενικό Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

## Εισαγωγή-Σκοπός

Στις τρέχουσες θεραπευτικές επιλογές σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ψωρίαση συγκαταλέγονται η σεκουκινουμάμπη [1], ένα ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα για την ιντερλευκίνη 17-A (IL-17A) και η απρεμιλάστη [2], ένας μικρομοριακός αναστολέας της φωσφοδιεστεράσης 4 (PDE4). Επειδή:

- οι ασθενείς εμφανίζουν ετερογένεια στην απόκριση στη θεραπεία με αυτά τα φάρμακα
- η ετερογένεια στην απόκριση οφείλεται και στο γενετικό υπόβαθρο των ασθενών
- δεν έχουν δημοσιευθεί μελέτες που ταυτοποιούν συσχέτιση πολυμορφισμών των γονιδίων-στόχων των παραπάνω φαρμάκων και της απόκρισης στη θεραπεία

μελετήσαμε επιλεγμένους πολυμορφισμούς στα γονίδια-στόχους αυτών των φαρμάκων με σκοπό την ταυτοποίηση φαρμακογενετικών δεικτών πρόβλεψης της απόκρισης.

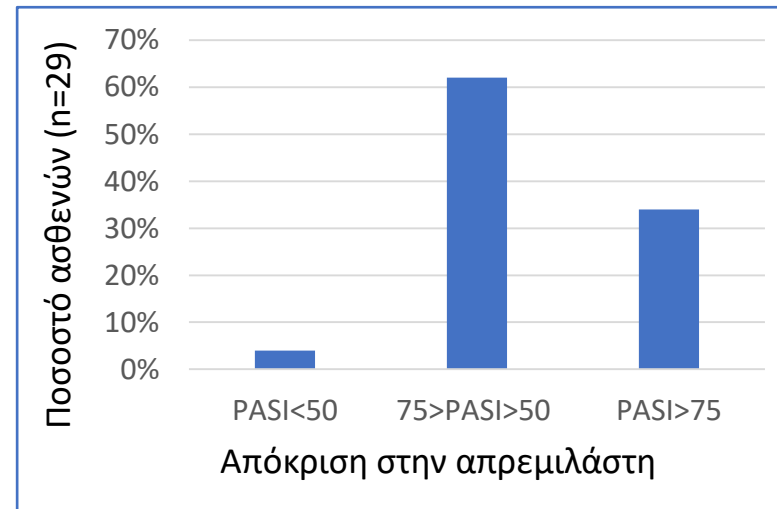
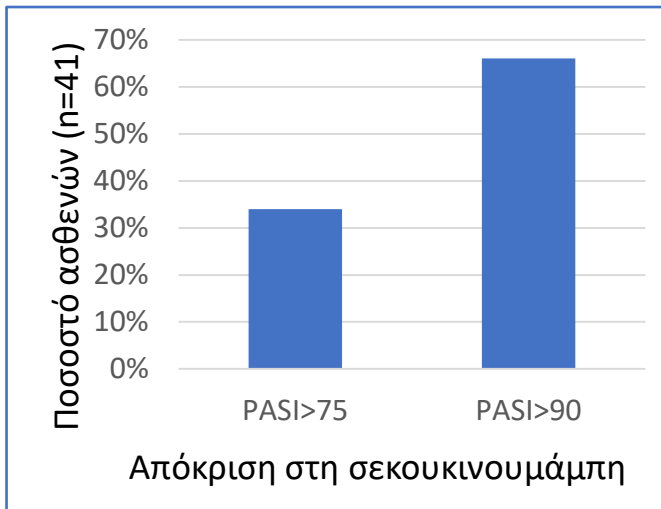
# Υλικό - Μέθοδος

## ➤ Στοιχεία ασθενών

Φύλο (Άνδρες/Γυναίκες)	50/20
Ηλικία (Μ.Ο. ± SD)	59 ± 13
Ηλικία εμφάνισης νόσου (± SD)	50,8 ± 15,5
Ηλικία έναρξης σεκουκινουμάμπης/απρεμιλάστης (Μ.Ο. ±SD)	52 ± 14 / 57 ± 14
BMI (Μ.Ο. ± SD)	30,7 ± 5,6
Baseline PASI (Μ.Ο. ±SD)	13,3 ± 6,5
Ασθενείς με συν-νοσηρότητες (%)	72%

70 δείγματα από Έλληνες ασθενείς που έλαβαν θεραπεία για 3-12 μήνες

## ➤ Απόκριση στη θεραπεία (αξιολόγηση βάσει ΔPASI)



## ➤ Γονοτύπηση

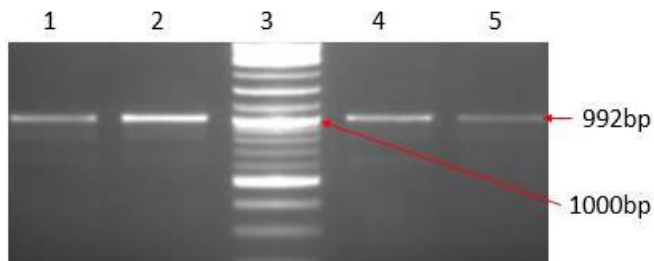
απομόνωση γονιδιωματικού DNA & PCR-αλληλούχηση για τους πολυμορφισμούς rs2275913 και rs4804134 των γονιδίων *IL-17A* και *PDE4A*

## ➤ Στατιστική ανάλυση

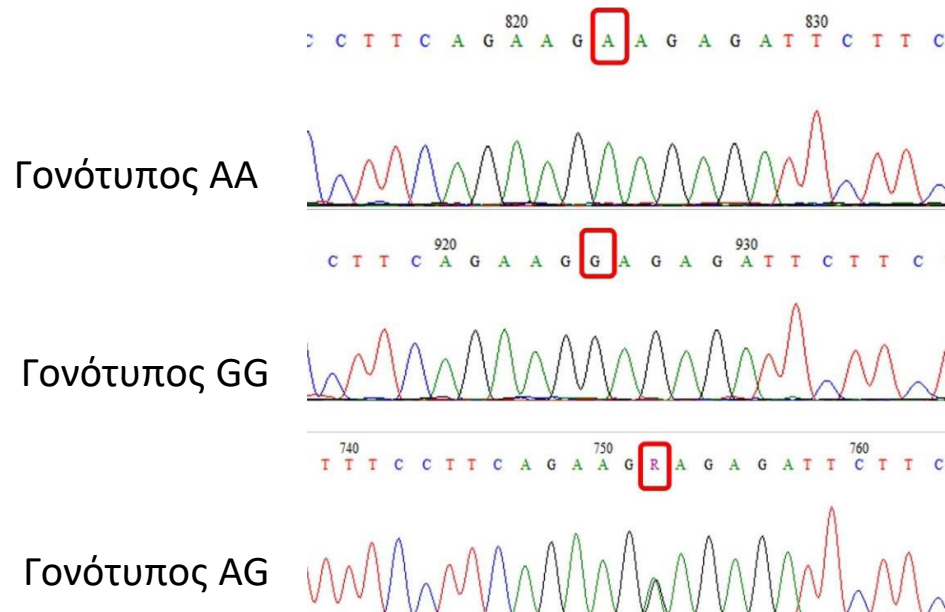
ανάλυση  $\chi^2$  (πρόγραμμα SPSS)

# Αποτελέσματα-Συμπεράσματα

## 1. Ενδεικτική PCR για τον πολυμορφισμό rs2275913 του γονιδίου *IL-17A*



## 2. Ενδεικτική αλληλούχηση προϊόντος PCR του rs2275913



## 3. Στατιστική ανάλυση για τον πολυμορφισμό rs2275913

Θεραπεία	Ανάλυση	PAS175	PAS190	P	PHI
6 μήνες	Γονοτυπική (GG/AG/AA)	2/1/2	13/11/5	0,476	<b>0,209</b>
	Επικρατές μοντέλο [(GG+AG)/AA]	3/2	24/5	0,245	-0,199
	Υπολειπόμενο μοντέλο [(GG/(AG+AA))]	2/3	16/13	0,841	0,034
12 μήνες	Γονοτυπική (GG/AG/AA)	1/2/2	11/12/5	0,491	<b>0,208</b>
	Επικρατές μοντέλο [(GG+AG)/AA]	3/2	23/5	0,265	-0,194
	Υπολειπόμενο μοντέλο [(GG/(AG+AA))]	1/4	11/17	0,409	0,144

- Η ανάλυση δεν έδειξε στατιστικά σημαντική συσχέτιση για τους πολυμορφισμούς rs2275913 & rs4804134 ( $p > 0,05$ ).
- Ωστόσο, για τον rs2275913 ο δείκτης μεγέθους του αποτελέσματος (effect size) Phi (που λαμβάνει υπόψη την σχέση εξαλείφοντας το μέγεθος του δείγματος) εμφάνισε τιμές που υποδηλώνουν μια μέτρια σχέση του πολυμορφισμού και απόκρισης.
- Ο πολυμορφισμός rs4804134 πιθανώς αποκλείεται ως φαρμακογενετικός δείκτης απόκρισης στην απρεμιλάστη.
- Η μελέτη θα επεκταθεί σε περισσότερα δείγματα.

### Βιβλιογραφία

- [1]. Yang EJ et al (2018). Secukinumab in the treatment of psoriasis: patient selection and perspectives. *Psoriasis*, 8, 75.
- [2]. Gao JC et al (2022). Apremilast in the Treatment of Plaque Psoriasis: Differential Use in Psoriasis. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 8;15:395.