

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„IULIU HAȚIEGANU” CLUJ-NAPOCA

Rezumatul tezei de doctorat

**Rolul farmacogeneticii
în monitorizarea terapiei biologice
în psoriazis**

Doctorand: **Andreea Nicoleta Boca**

Conducător de doctorat: **Prof. Dr. Anca Dana Buzoianu**

CLUJ-NAPOCA 2015



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA

LISTA DE PUBLICAȚII

Articole publicate *in extenso* ca rezultat al cercetării doctorale

1. Boca AN, Talamonti M, Galluzzo M, Botti E, Vesa SC, Chimenti S, Buzoianu AD, Costanzo A. Genetic variations in IL6 and IL12B decreasing the risk for psoriasis. Immunol Lett. 2013;156(1-2):127-131. *ISI Factor de impact - 2.337 (studiu cuprins în capitolul V).*
2. Boca AN, Tataru A, Buzoianu AD, Pincelli C, Socaciu C. Pharmacological benefits of herbal formulations in the management of psoriasis vulgaris. Not Bot Horti Agrobo. 2014;42(1):1-8. *ISI Factor de impact - 0.590 (studiu cuprins în capitolul I).*
3. Boca AN, Patronea A, Vesa S, Lazar D, Costanzo A, Buzoianu AD. Disecting Genes, Looking for Psoriasis: an IL-6 Gene Polymorphism. Clujul Medical. 2013;86(1):9-11. *BCNCIS B+ (studiu cuprins în capitolul V).*
4. Boca AN, Badalica-Petrescu M, Buzoianu AD. Current therapeutic options in psoriasis. HVM Bioflux. 2014;6(1):6-10. *CNCSIS B+ (studiu cuprins în capitolul I).*
5. Boca AN, Galluzzo M, Buzoianu AD. Un trattamento personalizzato per la cura della psoriasi. Il Dermatologo. 2012;34(4):6. *(studiu cuprins în capitolul I).*

CUPRINS

INTRODUCERE	13
STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII	15
1. Aspecte generale în psoriazisul vulgar	17
1.1. Date epidemiologice	17
1.2. Etiopatogeneză	17
1.3. Clasificare, aspecte clinice și histologice	21
1.3.1 Diagnostic	21
1.3.2 Diagnostic diferențial	21
1.3.3. Clasificare și manifestări clinice	21
1.3.4. Aspecte histologice în psoriazis	26
1.4. Opțiuni terapeutice	27
1.4.1. Terapii topice	27
1.4.2. Fototerapie	28
1.4.3. Medicație sistemică	28
1.4.4. Agenții biologici	30
1.4.5. Alternative non-farmacologice	32
1.5. Evoluție și implicații psiho-sociale	33
1.5.1. Evoluție și prognostic	33
1.5.2. Aspectele psiho-sociale	34
2. Aplicații ale farmacogeneticii în psoriazis	37
2.1. Importanța farmacogeneticii	37
2.2. Farmacogenetica în monitorizarea terapiei biologice	38
2.3. Rolul actual al farmacogeneticii în psoriazis	39
CONTRIBUȚIA PERSONALĂ	43
1. Ipoteza de lucru/obiective	45
2. Metodologie generală	47
3. Studiu 1. Aspecte epidemiologice ale psoriasisului în România	49
3.1. Introducere	49
3.2. Ipoteza de lucru	50
3.3. Material și metodă	50
3.4. Rezultate	55
3.4.1. Analiza prevalenței raportate	55
3.4.2. Analiza aspectelor legate de calitatea vieții	57
3.5. Discuții	58
3.6. Concluzii	60

4. Studiu 2 - Markeri genetici protectivi în psoriazis	63
4.1. Introducere	63
4.2. Ipoteza de lucru	64
4.3. Material și metodă	64
4.3.1. Subiecții	64
4.3.2. Extracția ADN	65
4.3.3. Genotipările	65
4.3.4. Analiza statistică	67
4.4. Rezultate	67
4.4.1. Analiza frecvențelor alelice	67
4.4.2. Asocierile caz-control	68
4.4.3. Analiza caz-control a genotipurilor	68
4.4.4. Analiza binară pentru IL12B rs6887695 și IL6 rs1800795	69
4.4.5. . Analiza multivariată	69
4.5. Discuții	70
4.6. Concluzii	71
5. Studiu 3 - Potențialul farmacogeneticii în managementul terapiei cu ustekinumab	73
5.1. Introducere	73
5.2. Ipoteza de lucru	75
5.3. Material și metodă	76
5.3.1. Subiecții	76
5.3.2. Definiția răspunsului și analiza statistică	77
5.3.3. Extracția ADN-ului	77
5.3.4. Genotipările	77
5.4. Rezultate	78
5.5. Discuții	88
5.6. Concluzii	89
6. Concluzii generale	91
7. Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei	93
REFERINȚE	95

Cuvinte cheie: psoriazis, farmacogenetică, SNP, HLA Cw6, IL6, IL12B

Stadiul actual al cunoașterii este structurat în două părți. Prima sintetizează date din literatura de specialitate referitoare la aspectele esențiale ale patologiei psoriazice. Aici sunt sumarizate date epidemiologice, etiopatogenetice, sunt clasificate formele și manifestările clinice, aspectele histologice, diagnosticele diferențiale, opțiunile terapeutice disponibile în prezent, evoluția și implicațiile psiho-sociale ale psoriazisului. A doua parte subliniază importanța farmacogeneticii, sumarizând date referitoare la aplicabilitatea acesteia în diversele patologii, dar și puținele date referitoare la farmacogenetica psoriazisului.

Aspectele prezentate aici constituie o bază justificativă pentru cele trei studii care fac obiectul celei de-a doua părți a tezei, cea a contribuției personale.

Contribuția personală descrie la început ipoteza de lucru generală, obiectivele celor trei studii și metodologia acestora. Se menționează obținerea aprobării Comisiei de etică a Universității de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca, și a Universității Tor Vergata din Roma, în funcție de locul desfășurării fiecărui studiu, precum și a consimțământului informat al subiecților incluși.

Primul studiu "Aspecte epidemiologice ale psoriazisului în România", urmărește creionarea imaginii psoriazisului la nivelul țării noastre.

Au fost colectate și analizate date de pe întreg teritoriul României. Au fost utilizate datele a 2240 chestionare completate corespunzător, fiecare conținând 15 întrebări, primele 10 urmărind date generale, iar următoarele 5 date medicale referitoare la patologia psoriazică. Lotul inclus în studiu a fost reprezentativ pentru populația țării noastre, inclusiv ca distribuție pe cele 42 de județe.

Prevalența raportată a psoriazisului la nivelul României este de 5.18%, mai ridicată decât media în Europa (2-4%). Aceasta se poate datora unor factori genetici, de mediu, sau socio-culturali.

În ceea ce privește percepția generală asupra bolii, ea este una greșită, în detrimentul pacienților, 23.6% din populația României considerând că psoriazisul este o patologie contagioasă. Aproape o treime din persoane cunosc pe cineva cu psoriazis și cu toate acestea, 24,1% din pacienții cu psoriazis sunt considerați contagioși chiar de către persoane care îi cunosc.

Studiul de față raportează un impact major al bolii asupra aspectelor familiale, sociale și profesionale, similar altor studii în domeniu. O majoritate de 86.95% resimt o afectare negativă a calității vieții datorită psoriazisului, care le influențează cel puțin unul din aspectele chestionate (familial, social, profesional), iar în cazul a aproximativ unul din cinci pacienți toate aspectele evaluate sunt afectate de boală.

Un alt aspect evaluat de studiul de față este prezența comorbidităților asociate psoriazisului. 32.4% din pacienții cu psoriazis suferă de patologii cardiovasculare, statistic semnificativ mai mult decât restul populației (52.2%, $p=0.000$). Afecțiunile psihice sunt și ele semnificativ mai frecvente la psoriazici (28.7% vs 9.8%, $p=0.000$). Diabetul zaharat, sau diverse patologii digestive, sunt și acestea raportate mai frecvent de pacienții cu psoriazis, față de cei care nu prezintă această afecțiune.

Acesta este primul studiu observațional de acest gen desfășurat pe teritoriul României.

Al doilea studiu, "Markeri genetici protectivi în psoriazis" urmărește identificarea unor variante genetice care să asocieze un risc scăzut pentru boală. Au fost evaluate SNP-uri ale IL12B, IL23R, IL6 și HLACw6, în raport cu capacitatea lor de a reduce riscul de dezvoltare a psoriazisului.

Au fost incluși un grup de 67 de pacienți cu psoriazis vulgar și 69 de martori, recrutați și urmăriți în clinica de dermatologie din cadrul spitalului "Tor Vergata", din Roma și genotipați în laboratorul aceluiași departament.

Rezultate statistice semnificative, susținând o asociere negativă cu boala, sunt prezente în cazul pacienților care pentru IL12B rs6887695 sunt homozigoți CC ($p=0.01$) și a celor care pentru IL6 rs1800795 sunt homo ($p=0.006$) sau heterozigoți GC ($p=0.01$); și absența HLACw6 prezintă o asociere negativă semnificativă cu psoriazisul ($p=0.02$).

Rezumând, studiul de față raportează polimorfismul IL12B rs6887695 ca fiind asociat cu psoriazisul, homozigoții CC având un risc cu 82.1% mai mic de boală, comparativ cu homozigoții GG. Pentru SNP-ul IL6 rs1800795, purtătorii CC vs GG au avut un risc de boală cu 93.1% mai mic, iar heterozigoții CG vs homozigoții GG, unul cu 63.3% mai redus. Absența HLACw6 a fost corelată cu o reducere cu 54.1% a riscului de psoriazis. Purtătorii homozigoți ai alelei minore (C) atât pentru SNP-ul IL12B rs6887695, cât și pentru IL6 SNP rs1800795, care sunt negativi pentru HLACw6, au un risc de boală redus cu 96.2%.

Al treilea studiu, "Potențialul farmacogeneticii în managementul terapiei cu ustekinumab", investighează posibila influență a unor variante genetice asupra răspunsului la terapia cu ustekinumab. Sunt evaluate polimorfisme ale genelor IL6, IL12B, IL23R, HLACw6, TNFAIP3, LCE3B și LCE3C. Pentru majoritatea acestor polimorfisme studii anterioare au raportat corelația dintre acestea și prezența psoriazisului.

Au fost incluși în studiu un grup de 64 pacienți cu psoriazis, recrutați și tratați în cadrul Clinicii de Dermatologie din Spitalul Tor Vergata, Roma și genotipați în laboratorul disciplinei. Toți au urmat tratamentul cu ustekinumab pentru forme moderate sau severe de psoriazis. Date referitoare la sex, greutate, înălțime, PASI inițial, precum și răspunsul la tratament pe durata celor 40 de săptămâni de urmărire în cadrul studiului, au fost colectate de la toți pacienții.

Pacienții HLACw6 pozitivi ating în număr semnificativ mai mare endpoint-ul primar (PASI75) în urma tratamentului cu ustekinumab. De asemenea, SNP-ul IL12B rs3212227 are o valoare predictivă pentru răspunsul la terapie, purtătorii alelei majore A având un răspuns superior celorlalți pacienți. Pacientele de sex feminin răspund mai bine la tratament.

Rezultate similare sunt prezente și în cazul corelării celor opt variante genetice și a sexului pacienților, cu valorii continue a procentului de ameliorarea al scorului PASI sub tratament.

Studiul de față raportează pentru prima dată un set de markeri genetici predictivi pentru răspunsul la terapia cu ustekinumab, ceea ce poate duce la o selecție optimizată

a pacienților candidați la acest tip de tratament.

Rezumând, teza de față prezintă o serie de aspecte importante referitoare la patologia psoriazică, analizând date epidemiologice, etiologice, farmacologice, farmacogenetice, comorbidități și nu în ultimul rând aspecte legate de percepția populației generale asupra bolii. Rezultatele prezentate în cadrul celor trei studii sunt originale, inovative și pot fi ulterior extinse, pentru o reală relevanță în practica medicală curentă.

Concluziile generale

1. În România prevalența raportată a psoriazisului este de 5.18%.
2. Psoriazisul are o distribuție heterogenă, cu diferențe semnificative între diferitele regiuni ale României.
3. 23.6% din populația României consideră că psoriazisul este o patologie contagioasă.
4. 24,1% din pacienții cu psoriazis sunt considerați contagioși de către persoane care îi cunosc.
5. La nivelul României există o lipsă importantă de informare asupra patologiei psoriazice.
6. 86.95% din pacienții cu psoriazis consideră că boala le afectează calitatea vieții, având repercursiuni familiale, sociale, sau profesionale.
7. 32.4% din pacienții cu psoriazis suferă de patologii cardiovasculare, semnificativ mai mult decât restul populației.
8. 28.7% din pacienții cu psoriazis prezintă afecțiuni psihice, semnificativ mai frecvent decât populația generală.
9. Diabetul zaharat și afecțiunile digestive sunt prezente mai frecvent la pacienții cu psoriazis.
10. Polimorfismele IL6 rs1800795, IL12B rs6887695 și HLACw6 sunt corelate cu patologia psoriazică.
11. Pentru IL6 rs1800795, homozigoții CC au prezentat un risc de boală cu 93.1% mai mic decât homozigoții GG.
12. În cazul IL6 rs1800795, riscul heterozigoților CG vs. homozigoții GG de a dezvolta psoriazis este cu 63.3% mai redus.
13. Pentru IL12B rs6887695 homozigoții CC au un risc de boală cu 82.1% mai mic comparativ cu homozigoții GG.
14. Absența HLACw6 a fost asociată cu o reducere cu 54.1% a riscului de psoriazis.
15. Homozigoții CC ai IL6 rs1800795 și IL12B rs6887695, HLACw6 negativi au un risc de boală cu 96.2% mai mic comparativ cu ceilalți subiecți.
16. Corelarea polimorfismelor IL12B rs3212227, IL23R rs11209026 și IL23R rs7530511 cu boala nu a atins semnificație statistică.
17. Variantele genetice IL12B rs3212227, HLACw6 și sexul pacientului sunt markeri predictivi pentru răspunsul la terapia cu ustekinumab în psoriazis.
18. Prezența alelei A a SNP-ului rs3212227 se asociază cu un răspuns superior la tratament.

19. Pacienții HLA-Cw6 pozitivi au un răspuns mai bun la terapia cu ustekinumab.
20. Sexul feminin se corelează cu o eficiență crescută a tratamentului analizat în cazul pacienților cu psoriazis.
21. Asocierea variantelor genetice ale IL12B și HLA-Cw6, nu crește semnificativ puterea predictivă individuală a fiecăreia.
22. Polimorfismele IL6 rs1800795, IL12B rs6887695, IL23R rs7530511, IL23R rs11209026, TNFAIP3 și LCE3B/3C nu au fost asociate în mod statistic semnificativ cu răspunsul la terapia cu ustekinumab.

Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei

Teza de față își validează originalitatea prin următoarele realizări:

1. Am colectat, centralizat și analizat pentru prima dată în România date epidemiologice relevante pentru patologia psoriazică.
2. Am evaluat percepția populației asupra psoriazisului, fapt care nu a mai fost realizat până acum în România.
3. Am evidențiat lipsa de informare a populației asupra patologiei psoriazice și consecințele negative ale acestui fapt asupra pacienților afectați de această boală.
3. Am analizat situația comorbidităților asociate psoriazisului în populația României.
4. Am raportat trei variante genetice (homoziigoții CC și heterozigoții CG ai IL6 rs1800795, homoziigoții CC IL12B rs6887695, pacienții HLA-Cw6 negativi) ca fiind markeri de protecție față de boală.
5. Am raportat pentru prima dată SNP-ul IL12B rs3212227 și sexul pacientului ca fiind markeri predictivi pentru răspunsul la terapia cu ustekinumab în psoriazis.
6. Am raportat HLA-Cw6, IL12B rs3212227 și sexul pacientului ca fiind markeri predictivi pentru răspunsul la terapia cu ustekinumab, fapt care nu a mai fost făcut până acum în România.
7. Am creat un prim set de markeri predictivi răspunsului la terapia cu ustekinumab.
8. Am făcut un pas în direcția unei terapii biologice personalizate în psoriazis.

Prezenta teză de doctorat a fost realizată cu sprijinul proiectului de cercetare POSDRU 107/1.5/S/78702 - Parteneriat interuniversitar pentru creșterea calității și interdisciplinarității cercetării doctorale medicale prin acordarea de burse doctorale – DocMed.net.

AND PHARMACY, CLUJ-NAPOCA

PhD thesis summary

**The Role of Pharmacogenetics in
Monitoring the Biologic Therapy of
Psoriasis**

PhD student: **Andreea Nicoleta Boca**

Scientific coordinator: **Prof. Dr. Anca Dana Buzoianu**

CLUJ-NAPOCA 2015



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA

LIST OF PUBLICATIONS

Articles published *in extenso* from the PhD thesis

1. Boca AN, Talamonti M, Galluzzo M, Botti E, Vesa SC, Chimenti S, Buzoianu AD, Costanzo A. Genetic variations in IL6 and IL12B decreasing the risk for psoriasis. *Immunol Lett.* 2013;156(1-2):127-131. *ISI Factor de impact - 2.337*
2. Boca AN, Tataru A, Buzoianu AD, Pincelli C, Socaciu C. Pharmacological benefits of herbal formulations in the management of psoriasis vulgaris. *Not Bot Horti Agrobo.* 2014;42(1):1-8. *ISI Factor de impact - 0.590*
3. Boca AN, Patronea A, Vesa S, Lazar D, Costanzo A, Buzoianu AD. Disecting Genes, Looking for Psoriasis: an IL-6 Gene Polymorphism. *Clujul Medical.* 2013;86(1):9-11. *BCNCIS B+*
4. Boca AN, Badalica-Petrescu M, Buzoianu AD. Current therapeutic options in psoriasis. *HVM Bioflux.* 2014;6(1):6-10. *CNCSIS B+*
5. Boca AN, Galluzzo M, Buzoianu AD. Un trattamento personalizzato per la cura della psoriasi. *Il Dermatologo.* 2012;34(4):6.

CONTENTS

INTRODUCTION	13
CURRENT STATE OF KNOWLEDGE	15
1. General aspects in psoriasis vulgaris	17
1.1. Epidemiologic data	17
1.2. Etiopathogenesis	17
1.3. Classification, clinical and histological aspects	21
1.3.1 Diagnosis	21
1.3.2 Differential diagnosis	21
1.3.3. Classification and clinical manifestations	21
1.3.4. Histologic aspects in psoriasis	26
1.4. Therapeutic options	27
1.4.1. Topical therapies	27
1.4.2. Phototherapy	28
1.4.3. Systemic medication	28
1.4.4. Biologic agents	30
1.4.5. Non-pharmacologic alternatives	32
1.5. Evolution and psycho-social aspects	33
1.5.1. Evolution and prognosis	33
1.5.2. Psycho-social aspects	34
2. Application of pharmacogenetics in psoriasis	37
2.1. The importance of pharmacogenetics	37
2.2. Pharmacogenetics in monitoring the biologic therapy	38
2.3. Current role of pharmacogenetics in psoriasis	39
PERSONAL CONTRIBUTION	43
1. Background and objectives	45
2. General Methodology	47
3. Study 1. Epidemiological aspects of psoriasis in Romania	49
3.1. Overview	49
3.2. Background and objectives	50
3.3. Material and methods	50
3.4. Results	55
3.4.1. Analysis of reported prevalence	55
3.4.2. Analysis of quality of life related aspects	57
3.5. Discussion	58
3.6. Conclusions	60

4. Study 2 - Genetic markers protective for psoriasis	63
4.1. Overview	63
4.2. Background and objectives	64
4.3. Material and methods	64
4.3.1. Subjects	64
4.3.2. DNA extraction	65
4.3.3. Genotyping	65
4.3.4. Statistic analysis	67
4.4. Results	67
4.4.1. Allelic frequency analysis	67
4.4.2. Case-control associations	68
4.4.3. Genotypes' case-control analysis	68
4.4.4. Binary analysis for IL12B rs6887695 and IL6 rs1800795	69
4.4.5. Multivariate analysis	69
4.5. Discussion	70
4.6. Conclusions	71
5. Study 3 - The potential of pharmacogenetics in the management of ustekinumab therapy	73
5.1. Overview	73
5.2. Background and objectives	75
5.3. Material and methods	76
5.3.1. Subjects	76
5.3.2. Response definition and statistical analysis	77
5.3.3. DNA extraction	77
5.3.4. Genotyping	77
5.4. Results	78
5.5. Discussion	88
5.6. Conclusions	89
6. General conclusions	91
7. Originality and innovative contributions of the thesis	93
REFERENCES	95

Key words: psoriasis, pharmacogenetics, SNP, HLA-Cw6, IL6, IL12B

The **current state of knowledge** is structured in two parts. The first one summarizes the key aspects of psoriasis. It includes epidemiology, etiology, clinical forms and manifestations, clinical and histological aspects, differential diagnosis, treatment options currently available, the prognosis and psychosocial implications of psoriasis. The second part highlights the importance of pharmacogenetics, summarizing data on its applicability in various pathologies, and underlines the scarce data available on the pharmacogenetics of psoriasis.

The aspects included here, provide a background for the three studies presented in the second part of the thesis.

The personal contribution begins with describing the working hypothesis, the general objectives and methodology of these three studies. They were approved by the Ethics Committee of the "Iuliu Hațieganu" University of Medicine and Pharmacy, and by the Ethics Committee of the University Tor Vergata of Rome, depending on the place of each study. Informed consent was obtained from all patients enrolled.

The first study, "Epidemiological aspects of psoriasis in Romania", aims to assess the situation of psoriasis in our country. Data were collected throughout Romania. 2240 completed questionnaires on psoriasis were analyzed. Each contained 15 questions, 10 on general data and 5 on medical data. The population sample included in the study was representative for our country, including the distribution in the 42 counties.

The reported prevalence of psoriasis in Romania is 5.18%, higher than the Europe mean (2-4%). This may be due to genetic, environmental, and socio-cultural factors

As regard to the general perception of the disease, 23.6% of the population consider psoriasis to be contagious. Nearly a third of the people know someone who has psoriasis, however, 24.1% still consider these patients to have a contagious disease.

The present study reports a significant impact of the disease on a personal, social and professional level, in agreement with previous studies in the field. A majority of 86.95% report quality of life impairment due to psoriasis, which affects on at least one level. Approximately one in five patients evaluated all personal, social and professional aspects as being affected by the disease.

This study also assessed the presence of psoriasis comorbidities. Results report 32.4% of psoriasis patients suffering from cardiovascular diseases, statistically significantly more than the rest of the population (52.2%, $p=0.000$). Psychiatric disorders are also significantly more common among psoriasis patients (28.7% vs 9.8%, $p=0.000$). Diabetes and various digestive pathologies are also more frequently reported by patients with psoriasis, compared with those who do not have this condition.

This is the first observational study of its kind conducted in Romania.

The second study, "Protective genetic markers in psoriasis " aims to identify genetic variants associated with a decreased risk for the disease. IL12B SNPs, IL23R, IL6 and HLACw6 were evaluated in relation to their ability to reduce the risk of developing psoriasis.

A group of 67 psoriasis patients and 69 controls were enrolled and followed-up in

the Dermatology Department, "Tor Vergata" Hospital of Rome. They were genotyped in the department's laboratory.

Statistically significant results show a negative association with the disease for patients who are CC homozygous for IL12B rs6887695 ($p=0.01$), CC homozygous ($p=0.006$) or CG heterozygous ($p=0.01$) for IL6 rs1800795; the absence of HLACw6 also shows a significant negative association with psoriasis ($p=0.02$).

Summarizing, the present study reports IL12B polymorphism rs6887695 to be associated with psoriasis, CC homozygotes having a 82.1% lower risk of disease compared with GG homozygotes. For IL6 SNP rs1800795, CC vs GG carriers have a risk of disease decreased by 93.1%, and GC vs GG carriers one decreased by 63.3%. HLACw6 absence was associated to a 54.1% reduction in the risk for psoriasis. Homozygous carriers of the minor allele (C) of both IL12B SNP rs6887695 and IL6 rs1800795 SNP, which are negative for the HLACw6, have a 96.2% lower risk of developing the disease.

The third study, "The potential of pharmacogenetics in the management ustekinumab therapy" investigates the possible influence of genetic variants on the response to therapy. IL6, IL12B, IL23R, HLACw6, TNFAIP3, LCE3B and LCE3C gene polymorphisms were evaluated. For most of these polymorphisms, previous studies have reported association to psoriasis.

64 patients with psoriasis, were included in the study. All were treated with ustekinumab in the Department of Dermatology, Tor Vergata Hospital, for moderate to severe forms of psoriasis. They were genotyped in the department's laboratory. Data on sex, weight, height, baseline PASI, and response to treatment during the 40 weeks of follow-up were collected from all patients.

Following treatment with ustekinumab, HLACw6 positive patients reached in a significantly higher percentage the primary endpoint (PASI75). IL12B SNP rs3212227 also has a predictive value for the response to therapy. Carriers of the major allele have a superior response compared to the other patients. Female patients respond better to treatment.

Similar results are also present when assessing the correlation between the eight genetic variants, sex of the patient, and the percentage of improvement in the PASI score after the treatment.

The present study reports for the first time a set of genetic markers predictive for the response to ustekinumab therapy, which can lead to an optimized selection of patients to benefit from this treatment.

Concluding, this thesis analyzes a number of important aspects of psoriasis, such as epidemiology, etiology, pharmacology, pharmacogenetics, comorbidities and also aspects related to the perception of the disease. The results presented in these three studies are original, innovative and can be further extended, becoming of real relevance for the clinical practice.

General conclusions

1. Reported prevalence of psoriasis in Romania is 5.18%.
2. Psoriasis has a heterogeneous distribution, with significant differences

between different regions of Romania.

3. 23.6% of the population believes that psoriasis is a contagious disease.
4. 24.1% of psoriasis patients are considered contagious by people who know them.
5. In Romania there is a significant lack of information on psoriasis.
6. 86.95% of patients with psoriasis believe that the disease affects their quality of life, with repercussions a personal, social, or professional level.
7. 32.4% of psoriasis patients suffer from cardiovascular pathologies, significantly more than the general population.
8. 28.7% of psoriasis patients have psychiatric disorders, significantly more than the general population.
9. Diabetes and digestive disorders are frequently present in patients with psoriasis.
10. IL6 rs1800795, IL12B rs6887695 and HLACw6 polymorphisms correlate with the psoriatic pathology.
11. IL6 rs1800795 CC homozygotes have a risk of disease lower by 93.1%, compared to GG homozygotes.
12. IL6 rs1800795 GC heterozygotes, compared to GG homozygotes, have a decreased by 63.3% risk for disease.
13. IL12B rs6887695 CC homozygotes have a 82.1% lower risk of disease compared to GG homozygotes.
14. Absence of HLACw6 was associated with a 54.1% reduction in the risk of psoriasis.
15. IL6 rs1800795 and IL12B rs6887695 CC homozygotes, HLACw6 negative, have a risk of disease decreased by 96.2%, compared to other subjects.
16. IL12B rs3212227, IL23R rs11209026 and rs7530511, did not reach statistical significance.
17. IL12B rs3212227, HLACw6 and the sex of the patient are predictive markers for response to treatment with ustekinumab in psoriasis.
18. The allele A of IL12B rs3212227 is associated with a higher response to treatment.
19. HLACw6 positive patients have a better response to treatment with ustekinumab.
20. Female gender is correlated with an increased efficiency of treatment in patients with psoriasis.
21. The association of IL12B genetic variants and HLACw6 did not increase the predictive power of each one considered individually.
22. Polymorphisms IL6 rs1800795, IL12B rs6887695, IL23R rs7530511, rs11209026, TNFAIP3 and LCE3B/3C were not statistically associated with the response to treatment with ustekinumab.

Originality and innovative contributions of the thesis

This thesis validates its originality by the following achievements:

1. I have collected and analyzed, for the first time in Romania, epidemiologic data relevant to psoriasis.

2. I evaluated the people's perceptions on psoriasis, which has not been done so far in Romania.

3. I highlighted the lack of awareness on psoriasis, and its negative consequences on the patients affected by this disease.

3. I analyzed the psoriasis comorbidities.

4. I reported genetic variants (CC homozygotes and GC heterozygotes of IL6 rs1800795, CC homozygotes of IL12B rs6887695, HLACw6 negative patients) as markers of protection from the disease.

5. I reported for the first time IL12B SNP rs3212227 and sex of the patient as predictive markers for response to therapy with ustekinumab in psoriasis.

6. I reported for the first time in Romania HLACw6, IL12B rs3212227 and sex of the patient as a predictive markers for response to therapy with ustekinumab.

7. I have created a first set of predictive markers of response to therapy with ustekinumab.

8. I made a step towards personalized biologic therapies psoriasis.

This doctoral thesis has been supported by the POSDRU 107/1.5/S/78702 - Inter-university partnership for improving the quality and interdisciplinary medical doctoral research by doctoral scholarships - DocMed.net.