



UNIVERSIDADE
ESTADUAL de LONDRINA

CÁSSIO RAFAEL MOREIRA

**ASSOCIAÇÃO ENTRE AS VARIANTES GENÉTICAS *NLRP3*
T>C (rs10157379), *NLRP3* C>G (rs10754558), *IL18* C>G
(rs187238) e *IL18* G>A (rs360717) COM SUSCETIBILIDADE,
ACOMETIMENTO ARTICULAR E GRAVIDADE DA
PSORÍASE**

LONDRINA
2025

CÁSSIO RAFAEL MOREIRA

ASSOCIAÇÃO ENTRE AS VARIANTES GENÉTICAS *NLRP3* T>C (rs10157379), *NLRP3* C>G (rs10754558), *IL18* C>G (rs187238) e *IL18* G>A (rs360717) COM SUSCETIBILIDADE, ACOMETIMENTO ARTICULAR E GRAVIDADE DA

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Fisiopatologia Clínica e Laboratorial, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Estadual de Londrina, como requisito parcial para a obtenção do título de Doutor.

Orientador: Prof^a. Dr^a. Edna Maria Vissoci Reiche

Co-orientadora: Prof^a. Dr^a. Andréa Name Colado Simão.

Londrina
2025

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UEL

Moreira, Cássio Rafael.

Associação entre as variantes genéticas NLRP3 T>C (rs10157379), NLRP3 C>G (rs10754558), IL18 C>G (rs187238) e IL18 G>A (rs360717) com suscetibilidade, acometimento articular e gravidade da psoríase / Cássio Rafael Moreira. - Londrina, 2025.
127 f. : il.

Orientador: Edna Maria Vissoci Reiche Reiche.

Coorientador: Andréa Name Colado Simão Simão.

Tese (Doutorado em Fisiopatologia Clínica e Laboratorial) - Universidade Estadual de Londrina, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Fisiopatologia Clínica e Laboratorial, 2025.

Inclui bibliografia.

1. Psoríase - Tese. 2. Variantes genéticas - Tese. 3. IL18 - Tese. 4. NLRP3 - Tese. I. Reiche, Edna Maria Vissoci Reiche. II. Simão, Andréa Name Colado Simão. III. Universidade Estadual de Londrina. Centro de Ciências da Saúde. Programa de Pós-Graduação em Fisiopatologia Clínica e Laboratorial. IV. Título.

CDU 61

CÁSSIO RAFAEL MOREIRA

ASSOCIAÇÃO ENTRE AS VARIANTES GENÉTICAS *NLRP3*
T>C (rs10157379), *NLRP3* C>G (rs10754558), *IL18* C>G
(rs187238) e *IL18* G>A (rs360717) COM SUSCETIBILIDADE,
ACOMETIMENTO ARTICULAR E GRAVIDADE DA PSORÍASE

BANCA EXAMINADORA (Titulares)

Profa. Dra. Edna Maria Vissoci Reiche
Universidade Estadual de Londrina

Prof. Dr. Airton dos Santos Gon
Universidade Estadual de Londrina

Profa. Dra. Sayonara Rangel Oliveira
Universidade Estadual de Londrina

Profa. Dra. Regina Célia Frederico
Pontifícia Universidade Católica do Paraná,
Campus Londrina

Prof. Dr. Carlos Eduardo Coral de Oliveira
Pontifícia Universidade Católica do Paraná,
Campus Londrina

Londrina, 17 de dezembro de 2025.

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, aos meus pais, Natalina e Airton, pelo constante incentivo e apoio ao longo da minha trajetória acadêmica e pessoal.

À Orientadora Professora Dra. Edna Maria Vissoci Reiche e ao Professor Dr. Marcell Alysson Batisti Lozovoy, pela colaboração imprescindível, pelas contribuições científicas e pelo apoio ao desenvolvimento deste trabalho.

À Coorientadora Professora Dra. Andréa Name Colado Simão, pela orientação segura, pelo exemplo de profissionalismo, competência e dedicação, que foram fundamentais para a realização desta tese.

Aos colegas do Laboratório de Pesquisa em Imunologia Aplicada, pela parceria, pelas discussões científicas e pela colaboração essencial na execução desta pesquisa.

Finalmente, registro minha profunda gratidão e dedico este trabalho aos pacientes que gentilmente aceitaram participar da pesquisa, sem os quais esta investigação não teria sido possível.

"Conhecer a pele é conhecer a diversidade da humanidade."

Thomas B. Fitzpatrick

MOREIRA, Cássio Rafael. **Associação entre as variantes genéticas *NLRP3* T>C (rs10157379), *NLRP3* C>G (rs10754558), *IL18* C>G (rs187238) e *IL18* G>A (rs360717) com suscetibilidade, acometimento articular e gravidade da psoríase.** 2025. 127 f. Tese (Doutorado em Fisiopatologia Clínica e Laboratorial) – Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2025.

RESUMO

INTRODUÇÃO: A psoríase (PsO) é uma doença inflamatória crônica, imunomediada, multifatorial e poligênica que afeta aproximadamente 2,0% da população mundial. Pode se manifestar com artrite psoriásica (PsA) e está frequentemente associada a comorbidades metabólicas e cardiovasculares. Sua fisiopatologia envolve a ativação do inflamassoma *NLRP3*, responsável pela produção da interleucina (IL)-1 β e IL-18, e estimulação do eixo IL-23/Th17, que impulsiona o processo inflamatório. Componentes genéticos como as variantes de nucleotídeos únicos (SNVs) de genes das vias inflamatórias envolvidas podem determinar aumento do risco, assim como, fenótipos variados da doença. O papel das variantes *NLRP3* C>G (rs10754558) e *IL18* C>G (rs187238) na fisiopatologia da PsO e da PsA é inconsistente e escasso e, até onde sabemos, não existem dados disponíveis sobre as variantes *NLRP3* T>C (rs10157379) e *IL18* G>A (rs360717) em indivíduos com PsO. Ao particularizar-se a população brasileira, cuja heterogeneidade genética é marcante, esse hiato de informações revela-se ainda mais importante.

OBJETIVOS: Investigar a associação das variantes genéticas *NLRP3* T>C (rs10157379) e *NLRP3* C>G (rs10754558) com suscetibilidade, envolvimento articular e gravidade da PsO; assim como das variantes *IL18* C>G (rs187238) e *IL18* G>A (rs360717) com suscetibilidade e gravidade da PsO.

METODOLOGIA: Foi realizado um estudo caso-controle com 256 indivíduos (128 pacientes com PsO e 128 controles saudáveis), com idades entre 18 e 69 anos. Os pacientes foram acompanhados no Ambulatório de Dermatologia do Hospital Universitário de Londrina, e os controles foram recrutados do Hemocentro Regional de Londrina. A gravidade da doença foi avaliada utilizando o Índice de Área e Gravidade de Psoríase (PASI). As SNVs de *NLRP3* e de *IL18* foram determinadas por ensaio de discriminação alélica utilizando a reação em cadeia da polimerase em tempo real.

RESULTADOS: Os resultados foram descritos e discutidos em um artigo original (Artigo 1) e uma Carta ao Editor. O Artigo 1 demonstra que não foram observadas associações significativas entre as variantes do *NLRP3* com suscetibilidade ou gravidade da PsO. No entanto, para a variante *NLRP3* T>C (rs10754558), o genótipo CG foi associado a menor chance de PsA [*odds ratio* (OR): 0,32; intervalo de confiança (IC) 95%: 0,10–0,95; *p*=0,041], enquanto o genótipo GG conferiu maior chance (OR: 3,26; IC 95%: 1,03–10,32; *p*=0,044), sugerindo um efeito protetor do genótipo heterozigoto desta variante para PsA, possivelmente relacionado à modulação intermediária da atividade do inflamassoma e da produção de IL-1 β /IL-18. Não foi observada associação entre a variante *NLRP3* T>C (rs10157379) e PsA. A Carta ao Editor relata que não foram observadas associações significativas entre as variantes do *IL18* com suscetibilidade ou gravidade da PsO.

CONCLUSÃO: As variantes *NLRP3* T>C (rs10157379), *NLRP3* C>G (rs10754558), *IL18* C>G (rs187238) e *IL18* G>A (rs360717) não foram associadas à suscetibilidade

ou à gravidade da PsO nesta coorte brasileira. No entanto, quando analisada a partir da recíproca do OR, a comparação em relação ao genótipo CG da variante *NLRP3* C>G (rs10754558) indicou que o genótipo de referência CC apresenta aproximadamente 3,1 vezes mais chance de desenvolver a PsA. Esse achado reforça o possível efeito protetor do genótipo CG em relação ao envolvimento articular. De forma complementar, ao considerar a recíproca do OR para o genótipo GG da mesma variante, observa-se que o genótipo de referência CC apresenta cerca de 69,0% menor chance de PsA. Esses achados sugerem que, embora a variante *NLRP3* C>G (rs10754558) possa não ser determinante primário do início da PsO, ela pode contribuir para a heterogeneidade da doença e para os fenótipos clínicos específicos, como a PsA.

Palavras-chave: psoríase; artrite psoriásica; variantes genéticas; *IL18*; *NLRP3*.

MOREIRA, Cássio Rafael. **Association between the genetic variants *NLRP3* T>C (rs10157379), *NLRP3* C>G (rs10754558), *IL18* C>G (rs187238) and *IL18* G>A (rs360717) with susceptibility, joint involvement, and severity of psoriasis. 2025.** 127 p. Thesis (PhD in Clinical and Laboratory Pathophysiology) – State University of Londrina, Londrina.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Psoriasis (PsO) is a chronic, immune-mediated, multifactorial, and polygenic inflammatory disease that affects approximately 2.0% of the global population. It may present with psoriatic arthritis (PsA) and is frequently associated with metabolic and cardiovascular comorbidities. Its pathophysiology involves activation of the *NLRP3* inflammasome, responsible for the production of interleukin (IL)-1 β and IL-18, and stimulation of the IL-23/Th17 axis, which drives the inflammatory process. Genetic components such as single nucleotide variants (SNVs) in genes of the involved inflammatory pathways may increase disease risk and contribute to its phenotypic variability. The role of *NLRP3* C>G (rs10754558) and *IL18* C>G (rs187238) variants in the pathophysiology of PsO and PsA is inconsistent and scarce, and to our knowledge, there are no data available on the *NLRP3* T>C (rs10157379) and *IL18* G>A (rs360717) variants in individuals with PsO. When considering the Brazilian population, whose genetic heterogeneity is marked, this information gap becomes even more significant.

OBJECTIVES: To investigate the association of the genetic variants *NLRP3* T>C (rs10157379) and *NLRP3* C>G (rs10754558) with susceptibility, joint involvement, and PsO severity, as well as the association of the *IL18* C>G (rs187238) and *IL18* G>A (rs360717) variants with susceptibility to and severity of PsO.

METHODOLOGY: A case–control study was conducted including 256 individuals (128 patients with PsO and 128 healthy controls), aged between 18 and 69 years. Patients were followed at the Dermatology Outpatient Clinic of the University Hospital of Londrina, and controls were recruited from the Regional Blood Center of Londrina. Disease severity was assessed using the Psoriasis Area and Severity Index (PASI). SNVs of *NLRP3* and *IL18* were determined by allelic discrimination assays using real-time polymerase chain reaction.

RESULTS: The results were described and discussed in an original article (Article 1) and a Letter to the Editor. Article 1 demonstrates no significant associations were observed between the *NLRP3* variants and susceptibility to or severity of PsO. However, for the *NLRP3* C>G (rs10754558) variant, the CG genotype was associated with a lower likelihood of PsA [odds ratio (OR): 0.32; 95% confidence interval (CI): 0.10–0.95; $p = 0.041$], whereas the GG genotype conferred a higher likelihood (OR: 3.26; 95% CI: 1.03–10.32; $p = 0.044$), suggesting a heterozygous protective effect of this variant for PsA, possibly related to intermediate modulation of inflammasome activity and IL-1 β /IL-18 production. No association was observed between the *NLRP3* T>C (rs10157379) variant and PsA. The Letter to the Editor reports that no significant associations were observed between the *IL18* variants and susceptibility to or severity of PsO.

CONCLUSION: The *NLRP3* T>C (rs10157379), *NLRP3* C>G (rs10754558), *IL18* C>G (rs187238) and *IL18* G>A (rs360717) variants were not associated with susceptibility to or severity of PsO in this Brazilian cohort. However, when analyzed

using the reciprocal of the OR, the comparison relative to the CG genotype of the *NLRP3* rs10754558 variant indicated that the reference genotype has approximately 3.1 times greater likelihood of developing PsA. This finding reinforces the potential protective effect of the CG genotype with respect to joint involvement. Complementarily, when considering the reciprocal OR for the GG genotype of the same variant, the reference genotype shows approximately 69% lower likelihood of PsA. Taken together, these findings suggest that although *NLRP3* C>G (rs10754558) may not be a primary determinant of PsO onset, it may contribute to disease heterogeneity and to specific clinical phenotypes, such as PsA.

Keywords: psoriasis; psoriatic arthritis; genetic variants; *IL18*; *NLRP3*.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Apresentações clínicas da psoríase e seus subtipos.....	20
Figura 2 - Manifestações clínicas da artrite psoriásica.....	22
Figura 3 - Histopatologia da psoríase.....	25
Figura 4 - Organização das células imunes nas diferentes camadas da pele.....	27
Figura 5 - Estrutura e função do inflamassoma NLRP3	29
Figura 6 - Eventos fisiopatogênicos na psoríase.....	31
Figura 7 - A regulação do inflamassoma NLRP3 na inflamação da psoríase	39
Figura 8 - A estrutura de éxons e íntrons do gene <i>NLRP3</i> e as principais variantes genéticas identificadas.....	44

LISTA DE TABELAS

Artigo 1

Table 1 - Sociodemographic and clinical data of healthy controls and individuals with psoriasis..... 83

Table 2 - Distribution of the NLRP3 rs10157379 T>C and rs10754558 G>C variants among controls and individuals with psoriasis in different genetic models.....84

Table 3 - Association between the NLRP3 rs10157379 T > C and rs10754558 C > G genetic variants and the psoriasis severity, expressed as PASI ≤10 and PASI >10.....85

Table 4 - Association between NLRP3 T > C (rs10157379) and C > G (rs10754558) variants and the absence or presence of psoriatic arthritis (PsA).....87

Carta ao Editor

Tabela 1 - Distribuição da frequência dos genótipos das variantes IL18 C>G (rs187238) e IL18 G>A (rs360717) em indivíduos saudáveis e em indivíduos com psoríase.....94

Tabela 2 - Associação entre as variantes IL18 C>G (rs187238) e IL18 G>A (rs360717) e a atividade da psoríase, avaliada pelo PASI ≤ 10 e PASI > 10.....95

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADAMTSL5	Proteína Desintegrina e Metaloproteinase com Motivo semelhante à Trombospondina do tipo 5, do inglês - <i>Disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs-like protein 5</i>
AEHU	Ambulatório de Especialidades do Hospital Universitário
AIM2	Receptor semelhante ao ausente no melanoma 2, do inglês – <i>Absent in Melanoma 2</i>
AMPs	Peptídeos antimicrobianos, do inglês – <i>Antimicrobial Peptides</i>
APC	Células Apresentadoras de Antígenos, do inglês - <i>Antigen Presenting Cells</i>
ASC	Proteína Semelhante à <i>Speck</i> Associada à Apoptose, do inglês - <i>Apoptosis-Associated Speck-like Protein</i>
BSA	Área de Superfície Corporal Acometida, do inglês - <i>Body Surface Area</i>
CARD	Domínios de Recrutamento e Ativação de Caspase, do inglês - <i>Caspase Activation and Recruitment Domains</i>
CASPAR	Critérios para a Classificação de Artrite Psoriática, do inglês - <i>Classification Criteria of Psoriatic Arthritis</i>
CCL20	Quimiocina C-C ligante 20, do inglês – <i>Chemokine C-C Ligand 20</i>
CD	Grupamento de Diferenciação, do inglês - <i>Cluster of Differentiation</i>
CRP	Proteína C Reativa, do inglês <i>C-Reactive Protein</i>
CXCL	Quimiocina C-X-C Ligante, do inglês - <i>C-X-C Motif Chemokine Ligand</i>
DAMPs	Padrões Moleculares Associados ao Dano, do inglês - <i>Danger-Associated Molecular Patterns</i>
DCs	Células Dendríticas, do inglês - <i>Dendritic Cells</i>
DLQI	Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia, do inglês - <i>Dermatology Life Quality Index</i>

DM2	Diabetes Mellitus do tipo 2
DNA	Ácido Desoxirribonucleico, do inglês - <i>Deoxyribonucleic Acid</i>
EARP	Questionário para Detecção Precoce de Artrite no Paciente com Psoríase, do inglês - <i>Early Arthritis for Psoriatic Patients</i>
EDTA	Ácido etilenodiaminotetracético, do inglês - <i>Ethylenediamine tetraacetic acid</i>)
FOXP3	Do inglês - <i>Forkhead box 3</i>
FT	Fator de Transcrição
GWAS	Estudo de Associação Genômica Ampla, do inglês - <i>Genome Wide Association Studies</i>
HIV	Vírus da Imunodeficiência humana, do inglês - <i>Human Immunodeficiency Virus</i>
HLA	Antígenos Leucocitário Humano, do inglês - <i>Human Leukocyte Antigen</i>
IBD	Doenças Inflamatórias Intestinais, do inglês - <i>Inflammatory Bowel Disease</i>
IC	Intervalo de Confiança
IFN	Interferon
IFN-α	Interferon alfa
IFN-β	Interferon beta
IL	Interleucina
ILC3	Células Linfoides Inatas do Tipo 3, do inglês - <i>Type 3 Innate Lymphoid Cells</i>
IMC	Índice de Massa Corporal
JAK	Janus quinase, do inglês - <i>Janus Kinase</i>
LD	Desequilíbrio de Ligação, do inglês - <i>Linkage Disequilibrium</i>
LL-37	Peptídeo antimicrobiano LL-37
M1	Macrófagos do Tipo 1
mAbs	Anticorpos Monoclonal, do inglês - <i>Monoclonal Antibodies</i>
mDC	Células Dendríticas Mieloides, do inglês - <i>Myeloid Dendritic Cells</i>
MetS	Síndrome Metabólica, do inglês - <i>Metabolic Syndrome</i>
MiRNA	Micro RNA

MHC	Complexo Principal de Histocompatibilidade, do inglês - <i>Major Histocompatibility Complex</i>
MyD88	Fator de Diferenciação Mieloide 88, do inglês - <i>Myeloid Differentiation Primary Response Protein 88</i>
NB-UVB	Faixas Estreitas de UVB, do inglês - <i>Narrow-band Ultraviolet B</i>
ncRNA	RNAs não codificantes, do inglês – <i>non-coding RNAs</i>
NF-κβ	Fator Nuclear κB, do inglês - <i>Nuclear Factor κβ</i>
NLR	Receptores Similares ao Domínio de Oligomerização Ligante de Nucleotídeo, do inglês - <i>Nucleotide-Binding Oligomerization Domain (NOD)-Like Receptors</i>
NLRP3	Receptor Similar ao Domínio de Oligomerização Ligante de Nucleotídeo Proteína 3, do inglês - <i>Nucleotide-Binding Domain (NOD)-like Receptor Protein 3</i>
OR	Razão de Chances, do inglês - <i>Odds Ratio</i>
PAMPs	Padrões de Moléculas Associadas a Patógenos, do inglês - <i>Pathogen-Associated Molecular Patterns</i> .
PASI	Índice de Gravidade e Extensão das Lesões Psoriáticas, do inglês - <i>Psoriasis Area and Severity Index</i>
PCR	Reação em Cadeia da Polimerase, do inglês - <i>Polymerase Chain Reaction</i>
PEST	Ferramenta de Triagem Epidemiológica em Psoríase, do inglês - <i>Psoriasis Epidemiology Screening Tool</i>
PGA	Avaliação Global pelo Médico, do inglês - <i>Physician's Global Assessment</i>
PPRs	Receptores de Reconhecimento de Padrões, do inglês - <i>Pattern Recognition Receptors</i>
PsA	Artrite Psoriática, do inglês - <i>Psoriatic Arthritis</i>
PsO	Psoríase
PSORS1	Suscetibilidade à Psoríase do Tipo 1, do inglês - <i>Psoriasis Susceptibility 1</i>
PUVA	Psoraleno e raios ultravioletas A, do inglês - <i>Psoralen plus ultraviolet A</i>

qPCR	PCR em Tempo Real, do inglês - <i>quantitative PCR</i>
RNA	Ácido Ribonucleico, do inglês - Ribonucleic Acid
SALT	Tecido Linfoide Associado à Pele, do inglês – Skin Associated Lymphoid Tissue)
SBD	Sociedade Brasileira de Dermatologia
SNP	Polimorfismo de Nucleotídeo Único, o inglês - <i>Single Nucleotide Polymorphism</i>
SNV	Variação de Nucleotídeo Único, do inglês - <i>Single Nucleotide Variant</i>
Tc	Células T citotóxicas, do inglês - <i>T cytotoxic cell</i>
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TGF-β	Fator de Crescimento Transformador Beta, do inglês - <i>Transforming growth factor beta</i>
Th	Células T auxiliaadoras, do inglês - <i>T helper Cells</i>
T_M	Célula T de memória
TNF	Fator de Necrose Tumoral, do inglês - <i>Tumor Necrosis Factor</i>
TNF-α	Fator de Necrose Tumoral alfa, do inglês - <i>Tumor Necrosis Factor alpha</i>
TREG	Célula T reguladora
TYK2	Tirosina Quinase 2, do inglês - <i>Tyrosine Kinase 2</i>
UEL	Universidade Estadual de Londrina
UV	Ultravioleta
VCAM	Molécula de adesão celular vascular, do inglês - <i>Vascular Cell Adhesion Molecule</i>

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	15
1.1 Epidemiologia e Manifestações Clínicas da Psoríase	16
1.2 Diagnóstico e Métodos de Quantificação da Gravidade da Psoríase.....	23
1.3 Tecido Linfoide Associado à Pele	26
1.4 Fisiopatologia da Psoríase	30
1.4.1 Papel do inflamassoma NLRP3 e da IL-18 na psoríase	38
1.5 Aspectos Genéticos da Psoríase	40
2 JUSTIFICATIVA.....	50
3 OBJETIVOS.....	51
3.1 Objetivo Geral.....	51
3.2 Objetivos Específicos	51
4 METODOLOGIA	52
4.1 Aspectos Éticos e Delineamento do Estudo	52
4.2 Dados Epidemiológicos, Antropométricos e Clínicos	53
4.3 Coleta de Sangue e Exames Laboratoriais	53
4.4 Extração do DNA Genômico	53
4.5 Análise das Variantes Genéticas do <i>NLRP3</i> e <i>IL18</i>.....	54
4.6 Análise Estatística.....	54
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	55
6 CONCLUSÃO	97
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS FUTURAS	98
REFERÊNCIAS	99
APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	117
APÊNDICE B – Ficha de Avaliação	119
ANEXO A – Documento de Aprovação do Comitê de Ética da UEL	120
ANEXO B – Índice de área e gravidade da psoríase (PASI).....	124

1 INTRODUÇÃO

A psoríase (PsO) é uma doença inflamatória crônica, imunomediada, recorrente e evolutiva que acomete, principalmente a pele e o aparelho ungueal. Também possui implicações sistêmicas, acometendo as articulações, o sistema cardiovascular e as vias metabólicas (Armstrong *et al.*, 2025). O entendimento dos processos fisiopatogênicos da PsO evoluiu consideravelmente nos últimos anos; todavia, a etiologia da PsO permanece parcialmente conhecida. A combinação de múltiplos fatores extrínsecos ao paciente (estresse mecânico, poluição ambiental, drogas, vacinação, infecção, tabagismo, etilismo) e intrínsecos (síndrome metabólica, obesidade, diabetes mellitus, dislipidemia, hipertensão arterial sistêmica, estresse psíquico) associados à predisposição genética (Kamiya *et al.*, 2019) e fatores epigenéticos (Caputo *et al.*, 2020) poderiam deflagrar ou exacerbar o quadro de PsO. Portanto, evidências apontam que a etiologia da PsO é multifatorial e envolve uma interação complexa entre fatores genéticos, ambientais e imunológicos (Armstrong *et al.*, 2025). Particularmente, o componente genético associado à expressão de interleucinas produzidas por células imunes são de extrema relevância (Dascălu *et al.*, 2024).

Traumas físicos (escoriações, *piercings* e tatuagens, por exemplo), queimaduras solares ou químicas são rotineiramente associados ao início ou piora da PsO. Medicamentos como β -bloqueadores, lítio, antimaláricos e anti-inflamatórios não esteroides podem exacerbar a doença (Basavaraj *et al.*, 2010). A infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) ocasionalmente desencadeia a PsO, mas também é um fator agravante em pacientes com a dermatose já diagnosticada (Fry; Baker, 2007). As arboviroses como dengue, zika e chikungunya, que são altamente prevalentes no Brasil, também estão associadas a exacerbações da PsO (Andersen; Azulay-Abulafia; Davis, 2017; Paniz Mondolfi *et al.*, 2018; Seetharam; Sridevi, 2011) mesmo naqueles pacientes recebendo tratamento com medicamentos biológicos (Araujo; Bressan; Azulay-Abulafia, 2020).

A PsO é caracterizada por proliferação anormal de queratinócitos e desregulação do sistema imunológico (Armstrong; Read, 2020) e compreende diversos subtipos clínicos, como PsO vulgar ou em placas, gutata, pustulosa e eritrodérmica, sendo a forma em placas a mais comum (Mallbris *et al.*, 2005). Devido ao caráter crônico e para a qual não se tem cura definitiva, a PsO pode ser uma

doença geradora de intenso sofrimento e frustração, uma vez que as lesões de pele impactam tanto no bem-estar físico quanto no psicossocial (Kouris *et al.*, 2017). De grande relevância são também as comorbidades associadas a PsO. As principais são a artrite psoriásica (PsA), a síndrome metabólica e todos os seus componentes como obesidade, distúrbios cardiovasculares, doenças psiquiátricas como ansiedade e depressão, doença de Crohn, doença hepática gordurosa não alcoólica, entre outras (Boehncke; Brembilla, 2018).

1.1 Epidemiologia e Manifestações Clínicas da Psoríase

É creditada ao dermatologista inglês Robert Willan em seu tratado “*On Cutaneous Diseases*” de 1808 a primeira descrição acurada de uma doença eritematodescamativa a qual é conhecida hoje como PsO (Lucariello, 2017). Entretanto, Willan descrevera a moderna PsO com o nome de lepra vulgar, fato que pode ter levado a propagação da confusão com outra doença dermatológica, a hanseníase (Cowden; Van Voorhees, 2008). A então lepra vulgar foi descrita como placas eritematosas grandes, bem delimitadas, com descamação branca-prateada localizadas frequentemente sobre a pele dos joelhos e cotovelos.

Os dados epidemiológicos referentes a PsO são incertos com estimativas de prevalência variando de 0,91 a 8,5% em adultos e de 0,0 a 2,1% em crianças (Parisi *et al.*, 2013). A taxa de prevalência global da PsO é de cerca de 2 a 3% (Alinaghi *et al.*, 2019), alcançando até 8 a 11% em países do norte da Europa (Egeberg; Andersen; Thyssen, 2019). Notavelmente, considerando-se todo o espectro das manifestações clínicas da PsO, estudos observacionais apontam que PsA não diagnosticada varia de 10,9 a 29,0% em pacientes norte-europeus com PsO (Haroon; Kirby; FitzGerald, 2013; Henes *et al.*, 2014), sugerindo-se, dessa maneira, que o real impacto da PsO é significativamente subestimado e subnotificado.

Um aumento de incidência igualmente distribuído entre homens e mulheres é reportado entre os adultos, porém com início mais precoce em pacientes do sexo feminino, especialmente quando há história familiar positiva (Parisi *et al.*, 2020). Outros autores relatam que não há predileção clara quanto ao sexo para a ocorrência da PsO (Parisi *et al.*, 2020; Rachakonda *et al.*, 2015) e o quadro clínico pode iniciar em qualquer idade; todavia, é mais comum em adultos. Picos de

1 incidência ocorrem entre 30 e 39 anos e entre 50 e 69 anos (Rachakonda *et al.*,
2 2015). Estudo realizado na população dos Estados Unidos da América estimou que
3 mais de 7,5 milhões de pessoas com 20 anos ou mais tinham PsO naquele país em
4 2020, sugerindo que a PsO é umas doenças imunomediadas mais comuns entre os
5 adultos (Armstrong *et al.*, 2021).

6 Os dados demográficos brasileiros ainda são escassos; porém, estima-se que
7 a prevalência varie entre 0,92 e 1,88% de acordo com a região demográfica,
8 composição étnica e acesso aos serviços de dermatologia da região analisada
9 (Romiti *et al.*, 2009). No entanto, estimar a real prevalência da PsO ainda é um
10 desafio, uma vez que não é uma doença de notificação compulsória, o que dificulta a
11 precisão dos índices epidemiológicos.

12 Por afetar parte da população economicamente ativa, frequentemente a PsO
13 leva a diminuição da produtividade no trabalho, absenteísmo, redução da jornada
14 laboral e, por conseguinte, diminuição salarial (Vanderpuye-Orgle *et al.*, 2015).
15 Assim, o impacto econômico que a PsO determina é expressivo, pois tem caráter
16 crônico e os custos médicos direta e indiretamente ligados a ela podem ser
17 elevados.

18 A PsO apresenta diferentes fenótipos clínicos; entretanto, o mais frequente e
19 facilmente reconhecido é a PsO vulgar ou em placas. A morfologia clássica
20 apresenta-se como placas bem demarcadas, eritematosas e recobertas por
21 escamas prateadas na pele branca ou por escamas acinzentadas na pele negra
22 (Griffiths *et al.*, 2021). As placas podem tem variação de extensão e de espessura, o
23 que pode ser determinante na escolha de terapêuticas específicas (Rakkhit *et al.*,
24 2009). Uma única placa pode ser dinâmica, isto é, ter bordas mais ativas e centro
25 menos ativo, determinando aparência anular. As topografias anatômicas mais
26 frequentemente acometidas são áreas extensoras como cotovelos e joelhos
27 simetricamente distribuídas e região lombossacra; porém, qualquer parte do
28 tegumento pode ser acometido (Boehncke; Schön, 2015). O couro cabeludo pode
29 estar afetado em 75,0 a 90,0% dos pacientes com PsO e até mesmo causar
30 alopecia não cicatricial (Puzenat *et al.*, 2010). Na infância, a PsO vulgar pode
31 apresentar características atípicas como placas eritematosas únicas ou pouco
32 numerosas e ligeiramente descamativas, acometendo áreas pouco usuais,
33 especialmente a região da face - incluindo a porção periorbitária, perioral e nasal
34 (Romiti *et al.*, 2009).

O acometimento ungueal é visto em 50,0% dos pacientes ao diagnóstico inicial e os achados mais comuns são os *pittings* ungueais (depressões cupuliformes na superfície da placa ungueal decorrentes de focos de paraceratose na matriz ungueal), onicólise, hiperkeratose subungueal, xantoníquia e distrofia da placa ungueal (Gordon *et al.*, 2016; Reich, 2009). A PsO invertida é uma variante da PsO em placas que acomete as flexuras e áreas intertriginosas. Geralmente é menos descamativa devido à fricção e à umidade características dessas regiões. O acometimento da pele dos genitais ocorre em 63,0% dos pacientes ao longo da evolução da doença e em mais de 79,0% naqueles com PsO invertida. Ademais, devido à inadequada avaliação médica e constrangimento do paciente, o envolvimento da doença nessa região permanece subdiagnosticado (Beck *et al.*, 2018).

A PsO gutata constitui 2,0% de todas as formas e apresenta-se como placas numerosas, pequenas e descamativas distribuídas em um padrão centrípeto (Dupire *et al.*, 2019). Aproximadamente dois terços de todos os pacientes apresentaram episódio prévio de faringite ou tonsilite, e cerca de metade deles apresentam títulos elevados de antiestreptolisina O, anti-DNase B ou estreptozima (Quimby; Markowitz; Winkelmann, 1980), marcadores laboratoriais de uma infecção estreptocócica prévia. Embora a maior parte das crianças e adultos tenham resolução espontânea em algumas semanas ou meses, aproximadamente 40,0% progridem para PsO vulgar crônica (Martin; Chalmers; Telfer, 1996). O papel dos antibióticos do manejo da PsO gutata não é claro; porém, a tonsilectomia tem mostrado algum benefício em casos recorrentes associados a tonsilite (Rachakonda *et al.*, 2015). Os fatores que ditam a resolução permanente ou persistência das lesões ainda não são claramente entendidos.

Uma manifestação incomum da PsO é a forma eritrodérmica, a qual pode ser aguda ou crônica. É caracterizada por eritema e descamação envolvendo a maior parte ou toda a superfície corpórea (Stinco; Errichetti, 2015). Pacientes afetados estão sob alto risco de desenvolverem complicações relacionadas à perda da barreira cutânea, como infecções, distúrbios hidroeletrolíticos e desregulação térmica (Shao *et al.*, 2020).

Formas pustulosas de PsO são incomuns e morfologicamente distintas, caracterizadas por pústulas estéreis e eritema. São divididas em três subgrupos baseados no local anatômico de envolvimento: PsO pustulosa generalizada (PPG) a

qual também é conhecida como doença de von Zumbusch, pustulose palmoplantar e acrodermatite contínua de Hallopeau (Griffiths *et al.*, 2021). A PPG apresenta características claras de doença autoinflamatória como crises periódicas, pirexia e pústulas. Pode ser deflagrada pela rápida retirada de corticoides sistêmicos ou tópicos de alta potência, hipocalcemia, gravidez ou infecções (Hoegler *et al.*, 2018). A pustulose palmoplantar apresenta-se como pústulas amarelas e estéreis nas plantas e palmas predominantemente em mulheres de meia idade com história atual ou pregressa de tabagismo. Cerca de 20,0% dos pacientes apresentam PsO vulgar concomitante (Twelves *et al.*, 2019). A acrodermatite contínua de Hallopeau é rara e mostra-se com pústulas nas porções distais dos quiro e/ou pododáctilos, o que pode levar a perda da lâmina ungueal (Twelves *et al.*, 2019).

Múltiplas doenças ocorrem mais frequentemente em pacientes com PsO quando comparadas com a prevalência delas na população geral. As doenças associadas à PsO incluem a PsA, doença de Crohn, câncer, depressão, doença hepática gordurosa não alcoólica, síndrome metabólica e doenças cardiovasculares, as quais contribuem substancialmente para a morbidade e a mortalidade desses pacientes (Yamazaki, 2021). Como as comorbidades necessitam ser tratadas, os números de medicamentos utilizados por esse grupo de pacientes, por conseguinte, são maiores que o da população geral (Gerdes *et al.*, 2008).

Similarmente a outras doenças inflamatórias crônicas, a expectativa de vida dos pacientes com PsO é reduzida e as complicações cardiovasculares são as principais contribuintes para isso (Puig, 2017). Vias fisiopatológicas comuns, incluindo a ativação inflamatória crônica mediada por células T *helper* (Th) do tipo 1 (Th1) e 17 (Th17), modulação neutrofílica e monocítica, aumento do estresse oxidativo, disfunção endotelial, hiperuricemia e aumento da angiogênese podem explicar o incremento do risco de doença cardiovascular nestes pacientes (Woo *et al.*, 2020).

1 **Figura 1** - Apresentações clínicas da psoríase e seus subtipos



29 **Fonte:** Griffiths *et al.* (2021).

30 **Nota:** Imagens mostrando características distintas da psoríase. **Legenda:** A) Placa eritematosa e
 31 descamativa típica em pele clara. B) Na pele negra, as placas são acinzentadas. C) A simetria das
 32 placas é característica da psoríase vulgar. D) Pequenas placas centrípetas na psoríase gutata. E)
 33 Psoríase eritrodérmica. F) Psoríase pustulosa generalizada. G) Pustulose palmoplantar. H) Psoríase
 34 invertida ou flexural com ausência de descamação. I) Onicólise e *pittings* ungueais. J) Artrite
 35 psoriásica com dactilite e alterações ungueais.

36

37

38

39

40

41

1 Aproximadamente 30,0% dos pacientes com PsO podem desenvolver
2 acometimento articular, destacando-se aqueles com PsO grave, acometimento do
3 couro cabeludo ou do aparelho ungueal (Alinaghi *et al.*, 2019; Ritchlin; Colbert;
4 Gladman, 2017). Há o envolvimento de múltiplos tecidos e domínios clínicos (artrite,
5 espondilite, entesite e dactilite) (Siegel; Orbai; Ritchlin, 2015) (Figura 2). A
6 inflamação persistente pode levar à destruição e incapacidade das articulações, o
7 que pode ser evitado com diagnóstico e tratamento precoces (Gossec *et al.*, 2020).
8 Um estudo genético demonstrou fatores de risco associados à transição para PsA
9 em pacientes com PsO (Stuart *et al.*, 2015). Tanto PsO quanto PsA compartilham
10 múltiplas variantes de risco genético relacionadas às vias imunes inatas, adaptativas
11 e autoinflamatórias (Szekanecz *et al.*, 2021).

1 **Figura 2** - Manifestações clínicas da artrite psoriásica



2 **Fonte:** Ritchlin *et al.* (2017).

3 **Nota:** Imagem mostrando características clínicas da artrite psoriásica. **Legenda:** A) Subtipo distal
4 com onicólise adjacente. B) Subtipo oligoarticular. C) Subtipo poliarticular. D) Subtipo mutilante. E)
5 Subtipo axial. F) Entesite do tendão calcâneo. G) Dactilite dos hálux.
6
7

8 A manifestação de PsO precede a PsA em média de 10 anos, embora em
9 15,0% dos casos elas iniciam simultaneamente ou a PsA precede a PsO. PsA é
10 menos frequente em negros e asiáticos e não há distinção entre os sexos (Ritchlin;
11 Colbert; Gladman, 2017). Critérios diagnósticos de PsA não foram validados, porém
12 os Critérios de Classificação para Artrite Psoriásica (CASPAR – sigla em inglês para
13 *Classification Criteria for Psoriatic Arthritis*), publicados em 2006, são definidores de
14 PsA para que pacientes sejam incluídos em ensaios clínicos e servem de orientação
15 aos médicos (Taylor *et al.*, 2006). Os critérios CASPAR levam em consideração: 1)

1 Lesões de psoríase (atual, pregressa ou história familiar); 2) Alterações ungueais
 2 (onicólise, depressões cupuliformes e/ou hiperkeratose subungueal); 3) Dactilite
 3 atual ou pregressa; 4) Fator Reumatoide negativo; e 5) Formações ósseas justa-
 4 articulares (Taylor *et al.*, 2006).

5 Assim, pacientes com PsO devem ser ativamente questionados sobre dor
 6 articular, rigidez matinal e evidencia de dedos em “salsicha” (dactilite) afim de
 7 aumentar a detecção de PsA. Questionários validados para esse objetivo podem ser
 8 aplicados; dentre eles, citam-se o questionário para detecção precoce de artrite no
 9 paciente com PsO (EARP – sigla em inglês para *Early Arthritis for Psoriatic Patients*)
 10 (Tinazzi *et al.*, 2012) e a ferramenta de triagem epidemiológica em PsO (PEST –
 11 sigla em inglês para *Psoriasis Epidemiology Screening Tool*) (Ibrahim *et al.*, 2009).

12 Processos fisiopatológicos persistentemente ativados na PsO, como
 13 hiperproliferação epidérmica e angiogênese, exercem efeitos pleiotrópicos adversos
 14 sobre o sistema cardiovascular que contribuem para a aterogênese (Cheung *et al.*,
 15 2016). Em pacientes com PsO, o endotélio vascular exibe um fenótipo pró-
 16 inflamatório, expressando moléculas de adesão como a molécula de adesão celular
 17 vascular 1 (VCAM1- sigla em inglês para *Vascular Cell Adhesion Molecule 1*),
 18 quimiocina C-X-C ligante 10 (CXCL10 – sigla em inglês para *C-X-C Motif Chemokine*
 19 *Ligand*) e interleucina (IL) 1 β (Garshick *et al.*, 2021). Enquanto muitas citocinas pró-
 20 aterogênicas são produzidas nas placas de PsO, a interleucina (IL)-6 e um
 21 componente sinérgico entre o interferon gama (IFN- γ), o fator de necrose tumoral
 22 alfa (TNF- α) e IL-17, determinantes do desenvolvimento da disfunção endotelial e
 23 aterosclerose (Hao *et al.*, 2021; Mehta; Reilly, 2012). A produção prejudicada de
 24 óxido nítrico é também observada em pacientes com PsO grave e de longa duração,
 25 o que leva a microdisfunção coronariana e, conseqüentemente, aumento do risco de
 26 infarto agudo do miocárdio e disfunção microvascular coronariana assintomática
 27 (Piaseirico *et al.*, 2023).

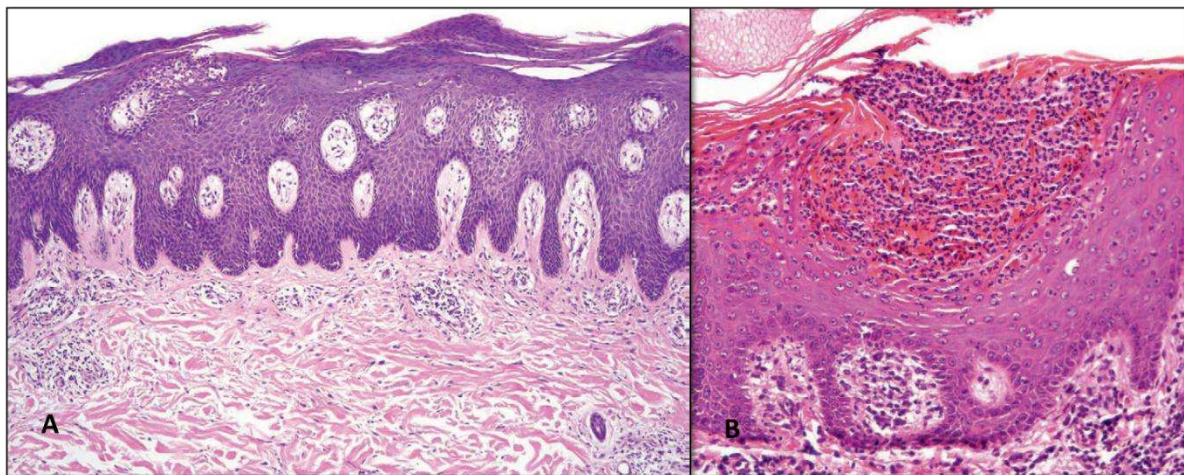
30 1.2 Diagnóstico e Métodos de Quantificação da Gravidade da Psoríase

32 O diagnóstico da PsO geralmente é realizado de maneira clínica baseando na
 33 morfologia e topografia das lesões. Historicamente, métodos semiológicos são
 34 classicamente descritos, como a curetagem metódica de Brocq (curetagem delicada

1 das escamas da lesão de PsO), da qual obtêm-se dois achados clínicos: o “sinal da
2 vela” (estratificação das escamas) e o “sinal do orvalho sangrante” ou sinal de
3 Auspitz (pequenos pontos hemorrágicos que se formam após a remoção das
4 escamas devido ao adelgaçamento da epiderme suprapapilar (Bernhard, 1997). O
5 anel de Woronoff, descrito como uma zona clara ao redor da lesão, é raramente
6 observado (Prinz, 2020).

7 A biópsia da lesão para análise histopatológica corrobora com o diagnóstico
8 clínico em casos duvidosos. Histologicamente, encontra-se paraceratose confluyente,
9 hiperkeratose, neutrófilos no estrato córneo (microabscessos de Munro) e na
10 camada espinhosa (pústulas espongiformes de Kogoj), adelgaçamento suprapapilar
11 (epiderme muito fina sobre as papilas dérmicas), acantose regular (cones
12 epidérmicos do mesmo tamanho), capilares dilatados nas papilas dérmicas (o que
13 causa pequenos pontos hemorrágicos se houver manipulação da lesão) e linfócitos
14 perivasculares na derme (Calonje, 2012) (Figura 3).

Figura 3 - Histopatologia da psoríase



Fonte: Calonje (2012).

Nota: Cortes histológicos de lesão de psoríase vulgar (A) e psoríase pustulosa (B) corados pela Hematoxilina e Eosina vistos à microscopia de luz. A) Evidenciam-se hiperqueratose, paraceraatose, agregados de neutrófilos na camada córnea, acantose regular, adelgaçamento da epiderme suprapapilar, dilatações dos vasos papilares e infiltrado linfocitário perivascular. B) Destaca-se o intenso agregado de neutrófilos na epiderme formando uma pústula.

Diversos candidatos a biomarcadores, incluindo citocinas, quimiocinas e peptídeos antimicrobianos, estão sendo investigados para possibilitar a correlação entre dados laboratoriais, achados clínicos e avaliação de gravidade e/ou prever a resposta terapêutica. Pode-se citar a dosagem de sérica de TNF- α , IFN- γ e das citocinas IL-6, IL-12 e IL-17; entretanto, ainda se necessitam de mais estudos para que possam ser usados rotineiramente na prática clínica (Cruz; Yang, 2023).

Há múltiplos métodos de avaliação da gravidade da PsO; porém, a grande maioria não foi validada adequadamente, tampouco apresentam uniformidade entre si, não existindo um consenso sobre qual seria o melhor instrumento (Puzenat *et al.*, 2010). Entretanto, estimar a gravidade é essencial para orientar o manejo clínico, assim como selecionar e estratificar os pacientes em estudos clínicos. De maneira mais simples, pode-se estimar a área da superfície corporal acometida (BSA – sigla do inglês para *Body Surface Area*); todavia, estudos demonstraram que pacientes e médicos superestimam a área afetada, principalmente em casos leves. Outra crítica ao método refere-se ao fato de o BSA não considerar outras variáveis de intensidade clínica que não seja a área acometida (Puzenat *et al.*, 2010; Spuls *et al.*, 2010).

A Avaliação Global pelo Médico (PGA – sigla em inglês para *Physician's Global Assessment*) é uma escala de números ordinais, que identifica globalmente a PsO em “sem lesão” até um quadro muito grave, avaliada pelo médico. Considera

eritema, infiltração e descamação com pontuações que vão de zero = sem lesão; 1 = quase sem lesão; 2 = leve; 3 = leve a moderado; 4 = moderado; 5 = moderado a grave; 6 = grave. Neste método, avalia-se a intensidade/gravidade intrínseca das lesões individualmente, mas a área corporal acometida não é mensurada (Robinson; Kardos; Kimball, 2012).

O Índice de Área e Gravidade da Psoríase (PASI – sigla em inglês para *Psoriasis Area and Severity Index*) é a ferramenta mais utilizada entre os dermatologistas e leva em consideração a intensidade do eritema, infiltração, descamação e extensão de acometimento das placas (Schmitt; Wozel, 2005). O PASI gera uma pontuação que varia de zero a 72, em que zero a 10 é considerada PsO moderada, e maior ou igual a 10, PsO grave (Finlay, 2005). Algumas limitações são atribuídas a essa ferramenta, como a baixa pontuação para algumas formas clínicas potencialmente graves, como a PsO palmo-plantar, e variabilidade entre pontuação de avaliadores experientes e não experientes (Langley; Ellis, 2004).

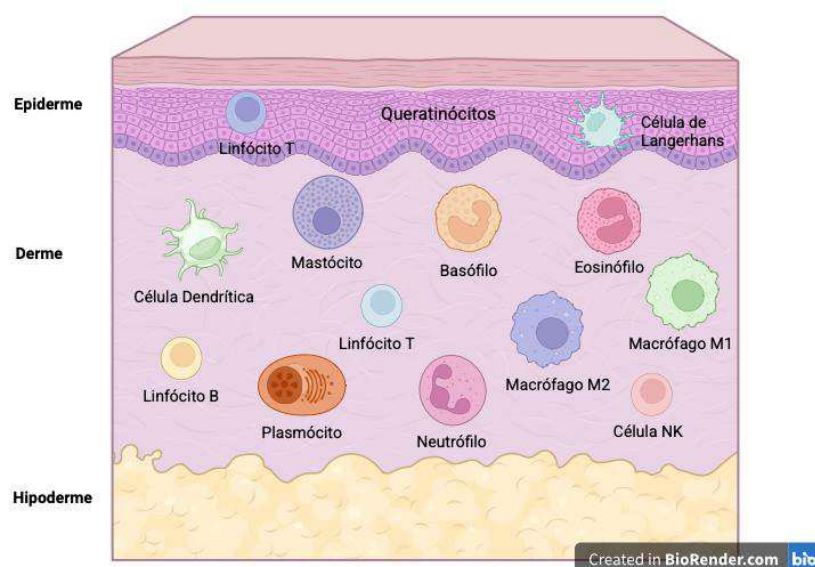
O Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia (DLQI – sigla em inglês para *Dermatology Life Quality Index*), a despeito de suas limitações, é atualmente o método mais utilizado para avaliar a qualidade de vida em pacientes com doenças dermatológicas (Mattei; Corey; Kimball, 2014). Contém 10 questões relacionadas às experiências vivenciadas pelo paciente na semana precedente à aplicação do questionário. Os valores finais situam-se entre zero a 30, e quanto maior o valor, maior é a repercussão de ordem psicológica, social, escolar ou profissional da enfermidade no paciente (Silva *et al.*, 2013).

1.3 Tecido Linfoide Associado à Pele

A pele é um arquétipo de órgão que cumpre função de barreira física e imunológica contra patógenos, e atua na homeostase do organismo (Byrd; Belkaid; Segre, 2018; Egawa; Kabashima, 2018). Os tecidos que formam interfaces hospedeiro-ambiente, incluindo mucosas e pele, representam o estágio primário de defesa contra microrganismo patogênicos e outras agentes externos (Elias; Wakefield, 2014). A pele organiza-se similarmente em todas as regiões do corpo, mas certas regiões como o couro cabeludo, palmas, plantas e genitália têm adaptações altamente especializadas.

A pele é composta pela epiderme, derme, apêndices cutâneos e subcutâneo (Debeer *et al.*, 2013). Possui complexo sistema imune que é representado histologicamente pelo tecido linfoide associado à pele (SALT – sigla em inglês para *Skin-Associated Lymphoid Tissue*), o qual inclui células dendríticas (CD), linfócitos B e T, mastócitos e queratinócitos (Nestle *et al.*, 2009) (Figura 4). O SALT atua protegendo o organismo contra microrganismos; porém, está intimamente relacionado com a fisiopatologia de doenças inflamatórias, autoimunes e de hipersensibilidade (Debeer *et al.*, 2013).

Figura 4 – Organização das células imunes nas diferentes camadas da pele



Fonte: o próprio autor.

Nota: Representação esquemática das camadas da pele e distribuição das células imunes que compõem o tecido linfoide associado à pele.

A epiderme é constituída majoritariamente por 3 tipos celulares: queratinócitos, melanócitos e células de Langerhans (CL). Os queratinócitos produzem peptídeos antimicrobianos (AMP – sigla do inglês para *Antimicrobial Peptides*), também chamados de defensinas e catelicidinas, que ativam o sistema imune e também podem produzir as citocinas IL-1, IL-6, IL-10, IL-17, IL-18, IL-22 e TNF- α (Gilliet; Lande, 2008). Particular importância tem sido dada à citocina pleiotrópica IL-1, que é capaz de induzir amplo espectro de efeitos biológicos, incluindo a ativação de linfócitos T auxiliares (T *helper*), CDs, e maturação e expansão clonal de células B (Arend; Palmer; Gabay, 2008).

1 A derme é caracterizada por uma complexa organização de diversas células
2 imunes. Essa região contém células imunes especializadas como CD, linfócitos T
3 CD4+, linfócitos T $\gamma\delta$, células matadoras naturais (NK – sigla do inglês para *Natural*
4 *Killer*), mastócitos, macrófagos, neurônios, vasos linfáticos e vasos sanguíneos, os
5 quais são responsáveis pela efusão de células do sangue para a pele (Ali;
6 Rosenblum, 2017).

7 Similarmente às células do epitélio intestinal, os queratinócitos conseguem
8 distinguir entre a microbiota natural e agentes potencialmente patogênicos por meio
9 de padrões de moléculas associadas a patógenos (PAMPs – sigla do inglês para
10 *Pathogen-Associated Molecular Patterns*) (Nestle *et al.*, 2009). Moléculas que se
11 ligam aos PAMPs são conhecidas como receptores de reconhecimento de padrões
12 (PPRs – sigla em inglês para *Pattern Recognition Receptors*), os quais incluem os
13 receptores do tipo *Toll* (TLRs – sigla em inglês para *Toll-like receptors*) (Lai; Gallo,
14 2012). A ativação dos TLRs faz-se pela ligação com os PAMPs, o que induz a
15 cascata da imunidade adaptativa. Muitos TLRs são expressos pelos queratinócitos e
16 são localizados na superfície celular (TLR1, TLR2, TLR4, TLR5 e TLR6), assim
17 como nos endossomos (TLR3, TLR8 e TLR9) (Tokuyama; Mabuchi, 2020).

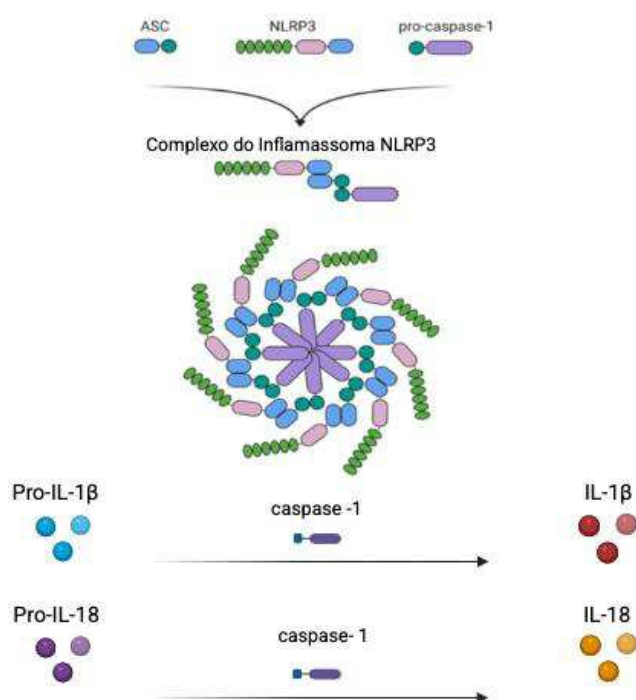
18 Outro tipo de PRR com importância na resposta imune cutânea são os
19 receptores similares ao domínio de oligomerização ligante de nucleotídeo [NLR -
20 sigla em inglês para *Nucleotide-Binding Oligomerization Domain (NOD)-Like*
21 *Receptors*] que podem reconhecer os PAMPs e padrões moleculares associados ao
22 dano (DAMPs – sigla do inglês para *Danger-Associated Molecular Patterns*) (Coll *et*
23 *al.*, 2015; Lai; Gallo, 2012).

24 Os inflamassomas são complexos multiméricos de proteínas de alto peso
25 molecular que se localizam principalmente no citoplasma de células imunes após o
26 reconhecimento de PAMPs e DAMPs e controlam a ativação da caspase-1 como
27 uma enzima proteolítica. A ativação da caspase-1 promove a clivagem das citocinas
28 pró-inflamatórias pró-IL-1 β e pró-IL-18 em formas ativas IL-1 β e IL-18. A ativação
29 dessas interleucinas é um dos principais eventos durante a piroptose, um tipo de
30 morte celular programada (Shahi *et al.*, 2023).

31 Classicamente, o inflamassoma é composto por três elementos: um PRR,
32 uma proteína semelhante a *speck* associada a apoptose (ASC - sigla em inglês para
33 *Apoptosis-Associated Speck-like Protein*) que contém domínios de recrutamento e
34 ativação de caspase (CARD – sigla em inglês para *Caspase Activation and*

Recruitment Domains) e pró-caspase-1 (Platnich; Muruve, 2019). Os inflamassomas são nomeados de acordo com o receptor em seu interior, como os pertencentes à família da NLR, como a NLRP1, NLRP2, NLRP3, NLRP6, NLRP7, NLRP12, NLRC4 e o receptor semelhante ao ausente no melanoma 2 (AIM2 – sigla em inglês para *Absent in Melanoma 2*) (Alcocer-Gómez; Castejón-Vega; Cordero, 2017). A seguir, exemplifica-se graficamente a estrutura do inflamassoma NLRP3, a ativação da caspase-1 e a conversão de pro-IL-1 β e pro-IL-18 em formas ativas (Figura 5).

Figura 5 - Estrutura e função do inflamassoma NLRP3



Created in BioRender.com 

Fonte: o próprio autor.

Nota: O inflamassoma composto pelo NLRP3, ASC e pró-caspase-1, agrega-se em uma estrutura multimérica de alto peso molecular que leva a ativação proteolítica da enzima caspase-1, a qual converte a pro-IL-1 β e pro-IL-18 em formas ativas. **Legenda:** Proteína Receptor do Tipo *Nod 3* (NLRP3), Proteína Associada a Apoptose Contendo um Domínio CARD (ASC), Interleucina (IL).

Normalmente, os processos inflamatórios estão sob regulação precisa, e como a ativação do inflamassoma NLRP3 leva à inflamação, esse também será estritamente regulado. Na primeira etapa, o sinal transducional será deflagrado pelo reconhecimento de PAMPs ou DAMPs pelos TLRs e esse evento levará a ativação do fator de diferenciação mieloide (MyD88 – sigla do inglês para *Myeloid Differentiation Primary Response Protein 88*), do fator nuclear κ B (NF- κ B – sigla do inglês para *Nuclear Factor κ B*) ou da proteína ativadora 1 (AP-1 – sigla do inglês

para *activator protein 1*) como fatores de transcrição (FT) (Gurung *et al.*, 2014; Malik; Kanneganti, 2017). Esses FT causarão ativação da transcrição de componentes dos inflamassomas como o NLRP3 inativo, a pro-IL-1 β e a pro-IL-18 (Bauernfeind *et al.*, 2009; Shao *et al.*, 2015). O segundo evento dentro dessa primeira etapa são as múltiplas modificações pós-translacionais do NLRP3, como ubiquitização, fosforilação e sumoilação (Malik; Kanneganti, 2017; Swanson; Deng; Ting, 2019). Assim, o inflamassoma é considerado um sensor que monitora os compartimentos intra e extracelulares em busca de sinais de infecção ou dano tecidual e, portanto, considerado componente chave do sistema imune inato. Atualmente, o inflamassoma vem sendo alvo de investigação para a compreensão de doenças cutâneas como a PsO, vitiligo, lúpus e dermatite atópica, entre outras (Tang; Zhou, 2020). Evidências apontam que a associação entre os inflamassomas e a PsO deve-se, principalmente, à sua relação com o perfil pró-inflamatório de suas citocinas (De Sá; Festa Neto, 2016).

1.4 Fisiopatologia da Psoríase

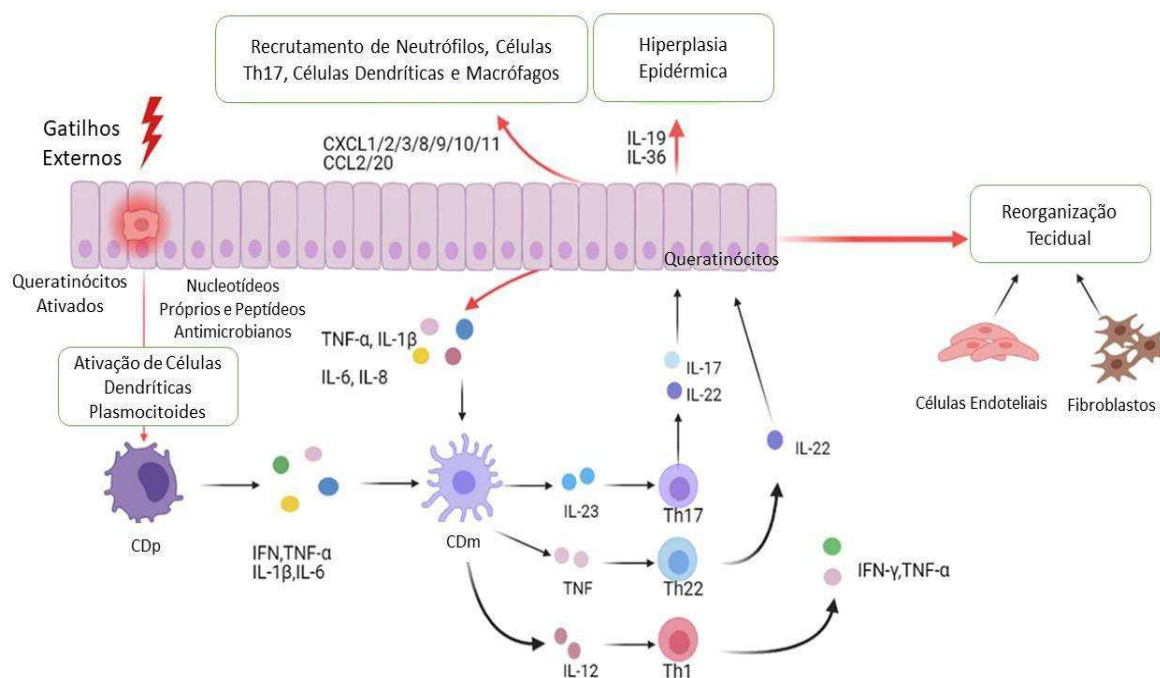
A PsO é considerada uma doença multifatorial na qual há associação entre susceptibilidade genética e fatores ambientais desencadeando disfunções imunológicas (Griffiths *et al.*, 2021). Tradicionalmente, uma doença autoinflamatória é distinta de uma doença autoimune clínica e imunologicamente. A primeira decorre da ativação do sistema imune inato por meio de mediadores metabólicos e/ou citocinas; enquanto a segunda, do sistema imune adaptativo mediado por células T ou B. Entretanto, a PsO tem mostrado partilhar de ambos os espectros. Dentre os potenciais autoantígenos associados à indução da PsO, destacam-se a queratina 17 (homologicamente relacionada à proteína M estreptocócica), o AMP LL37 e a proteína ADAMTSL5 (Liang *et al.*, 2017).

Em resposta aos estímulos ambientais, como infecções, traumas ou algumas drogas, os queratinócitos são ativados e produzem uma variedade de citocinas. Simultaneamente, os queratinócitos estimulados liberam AMPs como a LL-37, a qual se liga a fragmentos de DNA ou RNA formando complexos que são capazes de estimular CD plasmocitoides a liberarem IFN- α/β que, conseqüentemente, promovem a maturação de CD mieloides (Kim; Kim; Lee, 2018). As CD maduras são drenadas para os linfonodos e apresentam antígenos para células T virgens

estimulando a diferenciação para células efectoras, como as células Th17, Th1 e Th22, assim como, expressam receptores de quimiocinas residentes na pele, tais como CCR4, CCR6 e CCR10 (Diani; Altomare; Reali, 2015).

Em lesões de PsO, um ciclo de retroalimentação é formado entre os queratinócitos e as células imunes em resposta a estímulos inflamatórios (Figura 6). De um lado, células T efectoras liberam citocinas como a IL-23, IL-17, IL-22 e IFN- γ , as quais atuam direta ou indiretamente sobre os queratinócitos promovendo hiperproliferação e diferenciação anormal; de outro, queratinócitos ativados liberam um ampla gama de AMPs, citocinas e quimiocinas que recrutam mais células imunes para a área da lesão (Zhou *et al.*, 2022). Também, os queratinócitos ativados liberam fator de crescimento endotelial que promove a angiogênese local (Benhadou *et al.*, 2020). Também, os queratinócitos produzem citocinas como a IL-25 e IL-33 que promovem resposta pró-inflamatória na PsO (Zeng *et al.*, 2021).

Figura 6 - Eventos fisiopatológicos na psoríase



Fonte: Adaptado de Zhou *et al.* (2022).

Nota: Esta figura ilustra os processos patológicos fundamentais da psoríase. Os queratinócitos podem ser ativados por gatilhos ambientais (infecções, traumas e radiação ultravioleta, por exemplo), os quais liberam nucleotídeos próprios e peptídeos antimicrobianos que ativam as CDp e, consequentemente, as CDm. As citocinas IL-23, IL-12 e o TNF- α produzidos pelas CDm possibilitam a maturação de células Th17, Th1 e Th22, respectivamente. As IL-17 e IL-22 agem sobre os queratinócitos, estimulando-os a produzirem mediadores inflamatórios que levam ao recrutamento de neutrófilos, de células dendríticas e macrófagos; assim como, levam à hiperplasia epidérmica.

Legenda: Interleucina (IL), Interferon- γ /a (IFN- γ /a), Fator de Necrose Tumoral α (TNF- α), Célula T

1 *helper* 1, 17 e 22 (Th1/Th17/Th22), Quimiocina C-C Ligante 2/20 (CCL2/20), Quimiocina C-X-C
 2 Ligante 1/2/3/8/9/10/11 (CXCL1/2/3/8/9/10/11), Célula Dendrítica mieloide (mDC), Célula Dendrítica
 3 plasmocitoide (pDC).

5 As CD plasmocitoides (CDp) são uma pequena subpopulação de células que
 6 residem em tecidos locais. Expressam TLR7 e TLR9, os quais reconhecem
 7 fragmentos de cadeia simples de RNA e DNA, respectivamente, e estão envolvidos
 8 na resposta antiviral estimulando a produção de interferon (Boltjes; van Wijk, 2014).
 9 Embora as CDp estejam ausentes na pele de indivíduos saudáveis, elas podem ser
 10 vistas em pele sem lesão de indivíduos com PsO e seu número está aumentado nas
 11 lesões de PsO (Kamata; Tada, 2022). No contexto do processo inflamatório da PsO,
 12 AMPs ligam-se a ácidos nucleicos e atuam como autoantígenos ativando as CDp
 13 através de TLR7/9, promovendo a produção de IFN do tipo I que ativa as células T e
 14 inicia o processo patogênico (Sun; Liu; Zhang, 2019).

15 As CD mieloides (CDm) estão significativamente aumentadas nas lesões de
 16 PsO. Zaba e colaboradores demonstraram aumento de 30 vezes dessas células na
 17 pele com PsO quando comparada com a pele sem lesão de pacientes com e sem
 18 PsO (Zaba *et al.*, 2007). As CDm na lesão de PsO podem ser ativadas tanto por
 19 citocinas como IFN- α e IL-6 liberados pelas CDp quanto por ácidos nucleicos
 20 próprios ligados a LL-37 via TLR8, levando a produção de TNF- α e IL-6 e a
 21 maturação das CDm (Kamata; Tada, 2022). Uma vez maduras, as CDm secretam
 22 múltiplas citocinas como a IL-12, IL-23, IFN- γ , TNF- α , IL-1 β e IL-6, as quais
 23 interagem com células T virgens e diferenciam-se em subpopulações como as
 24 células Th1, Th17 e Th-22 (Greb *et al.*, 2016).

25 Células Th1 são um grupo de células T CD4⁺ que secretam principalmente
 26 IFN- γ , IL-2 e TNF- α . Em estágios precoces da PsO, o IFN- γ secretado pelas células
 27 Th1 ativam células apresentadoras de antígenos e as induzem a produzir quimiocina
 28 C-C ligante 20 (CCL20 – sigla em inglês para *Chemokine C-C Ligand 20*) (Hu *et al.*,
 29 2021) e, como consequência, o recrutamento de células T produtoras de IL-17 para
 30 o local da lesão. Adicionalmente, o IFN- γ sinergicamente com a IL-17 promove a
 31 expressão substancial de peptídeos antimicrobianos pelos queratinócitos (Hawkes;
 32 Chan; Krueger, 2017). As células Th1 também interagem com os queratinócitos e
 33 induzem-nos a produzirem citocinas da família IL-1, incluindo a IL-18 e IL-1 β , as
 34 quais têm papel importante no funcionamento das células Th1 e precoce
 35 diferenciação das células Th17 (Yang *et al.*, 2008).

1 Por muitos anos, a PsO foi caracterizada primariamente como uma doença
2 mediada por células Th1, baseada na produção aumentada de IFN- α encontrada
3 nos tecidos psoriásicos e comparada com a baixa produção de citocinas que
4 definem a resposta mediada por células Th2 (IL-4, IL-5 e IL-13, por exemplo).
5 Entretanto, após a descoberta de que a resposta por células Th17, caracterizada
6 pela produção de IL-17, estava muito ativa na PsO, essa interleucina tornou-se
7 crítica no entendimento da sua patogênese (Hawkes; Chan; Krueger, 2017).
8 Previamente, nosso grupo de pesquisa demonstrou que ocorre um desequilíbrio na
9 complexa rede de citocinas envolvidas na fisiopatologia da PsO, com predomínio do
10 perfil pró-inflamatório em detrimento do anti-inflamatório (Cataldi *et al.*, 2019).

11 Os três maiores circuitos de citocinas associados à fisiopatologia da PsO
12 envolvem o eixo IL-23/IL-17, IFN- γ e IL-36 que se retroalimentam mantendo a
13 resposta inflamatória e podem ser responsáveis pelos diferentes fenótipos clínicos
14 da doença (Griffiths *et al.*, 2021).

15 A IL-17 é uma família de citocinas composta por seis isoformas, denominadas
16 de A a F, e a maior fonte dela na PsO são as células linfoides inatas do tipo 3 (ILC3
17 – sigla em inglês para *Type 3 Innate Lymphoid Cells*) e as células Th17 (Bugaut;
18 Aractingi, 2021). A IL-17A desempenha o papel mais importante na patogênese da
19 PsO, destacando-se estímulo sobre a proliferação aberrante dos queratinócitos,
20 contribuição na quebra da função de barreira da pele por meio da redução da
21 expressão de moléculas envolvidas na diferenciação dos queratinócitos, como a
22 filagrina (Zhou *et al.*, 2022). Os efeitos da IL-17A não são limitados apenas sobre os
23 queratinócitos, mas atuam sobre outras células, como fibroblastos, condrócitos,
24 células endoteliais e sinoviais, e são claramente relevantes no contexto da PsO
25 associada à comorbidades (Boehncke; Brembilla, 2018). Outro importante membro
26 dessa família é a IL-17F, cuja estrutura é similar à da IL-17A, compartilhando 50,0%
27 de homologia e que também está associada ao desenvolvimento da PsO (Navarro-
28 Compán *et al.*, 2023).

29 Outra citocina que ganha crescente interesse no entendimento da
30 fisiopatologia da PsO é a IL-36, a qual é um membro da superfamília da IL-1 e pode
31 ser subdividida em isoformas (IL-36 α , IL-36 β e IL-36 γ) as quais atuam como
32 mediadores pró-inflamatórios, e antagonista do receptor da IL-36 (IL-36 Ra), que
33 atua como mediador anti-inflamatório (Sachen; Arnold Greving; Towne, 2022).
34 Embora ainda não tenha sido totalmente elucidado o papel individual da isoformas

da IL-36, as isoformas IL-36 α e IL-36 γ possuem maior similaridade em sua sequência que a IL-36 β , sugerindo que as duas primeiras apresentem mais funções que sejam compartilhadas (Zhou; Todorovic, 2021). As principais funções da IL-36 são encontradas, provavelmente, em tecidos com função de barreira no organismo, como pele, pulmões e intestinos. Isso indica a importância da IL-36 em termos de proteção na interface com o ambiente, pois resulta na ativação de vias pró-inflamatórias com alta atividade antimicrobiana, incluindo aumento na relação maturação/diferenciação de células mieloides, aumento na depuração de bactérias por macrófagos em modelos murinos de sepse e aumento de produção de AMPs por queratinócitos humanos (Queen; Ediriweera; Liu, 2019). Variantes no gene *IL36G*, que codifica a IL-36 γ , demonstraram papel na fisiopatologia da PsO (Moreira *et al.*, 2023). A variante *IL36G* rs7584409 apresentou efeito protetor na PsO. No entanto, o alelo G da variante *IL36G* rs7584409 no modelo dominante foi positivamente associado ao PASI > 10. Além disso, pacientes com genótipo GG da variante *IL36G* rs7584409 apresentaram cerca de cinco vezes mais chances de desenvolver PsA do que aqueles com genótipo AA (Moreira *et al.*, 2023).

As células Th17 desempenham um papel predominante no desenvolvimento da PsO. Sob estímulo da IL-1 β , IL-6 e IL-23, células T CD4⁺ virgens diferenciam-se em células Th17 (Li *et al.*, 2020). Um estudo em camundongos demonstrou que a aplicação de imiquimode tópico resulta em lesão psoriasiforme induzida pela ativação do eixo IL-23/Th17 (Gangwar; Gudjonsson; Ward, 2022). Injeção tópica de IL-23 causa dermatite semelhante a PsO em ratos pela promoção da diferenciação de células Th17 (Singh *et al.*, 2019). As células Th17 são consideradas essenciais para a patogênese da PsO não apenas em modelos animais, mas também em ensaios clínicos. Fujishima e colaboradores encontraram um número significativamente maior de células Th17 tanto dérmicas quanto circulantes em pacientes com PsO e correlacionaram esse achado com a gravidade clínica da doença (Fujimura *et al.*, 2008). Recentemente, o papel de variantes no gene *IL17RA* foi analisado e os resultados demonstraram que o genótipo GG da variante *IL17RA* A > G (rs2241049) pode ser um fator de proteção contra o desenvolvimento de PsO e que os genótipos CC da variante *IL17RA* T > C (rs2241043) e AA da variante *IL17RA* G > A (rs6518661) foram associados à proteção contra a gravidade da PsO (de Alcântara *et al.*, 2025).

1 Tratamentos com anticorpos monoclonais anti-IL-17A resultam em melhora
2 expressiva da PsO (Gordon *et al.*, 2016) e, adicionalmente, a inibição da
3 diferenciação de células Th23 usando-se anticorpos monoclonais anti-IL-23 também
4 mostram resultados muito promissores (Țiburcă *et al.*, 2022). Em lesões de PsO, as
5 citocinas IL-17, IL-12, IL-23 e IL-9, direta ou indiretamente estimulam a
6 hiperproliferação dos queratinócitos e promovem a liberação de citocinas e
7 quimiocinas como a IL-6, IL-9, TNF- α , CCL20 e CXCL1/2/3/5/8. Essas citocinas, por
8 suas vezes, recrutam mais células Th17 e neutrófilos para a o local da lesão, o que
9 amplifica ainda mais a resposta inflamatória (Hawkes; Chan; Krueger, 2017).

10 A IL-22 é uma citocina produzida por células Th22 e tem sido reportada como
11 um importante indutor da proliferação dos queratinócitos na PsO (Ekman *et al.*,
12 2019). Luan e colaboradores demonstraram que o número de células Th22 e os
13 níveis de séricos de IL-22 estavam aumentados e correlacionavam-se com a
14 gravidade da PsO (Luan *et al.*, 2014). Altos níveis de IL-22 induzem a expressão e
15 liberação de AMPs, assim como, quimiocinas na epiderme (Works *et al.*, 2014).
16 Todas essas moléculas reguladas positivamente contribuem facilitando o
17 desenvolvimento da PsO.

18 A IL-22 também inibe a queratinização normal dos queratinócitos e interfere
19 no processo de cicatrização da pele (Pan *et al.*, 2022). Ekman e colaboradores
20 mostraram que a IL-22 atua diretamente sobre os queratinócitos estimulando células
21 tronco e hiperproliferação (Ekman *et al.*, 2019). A IL-22 induz dermatite
22 psoriasiforme e acantólise por ativação da IL-23 mediada pela STAT3 (Zheng *et al.*,
23 2007) e em modelos murinos a deleção do gene *IL22* ou o tratamento com
24 anticorpos neutralizadores de IL-22 levou a redução da produção de AMPs e inibiu a
25 progressão da PsO (Van Belle *et al.*, 2012). Em pacientes com PsO ativa, as células
26 Th22 expressam níveis aumentados de IL-22, estimulam os queratinócitos e levam à
27 acantólise e, mesmo em pacientes com seis anos de remissão de doença, essas
28 células continuam a produzir IL-22, indicando que essas células podem estar
29 associadas ao recrudescimento da doença (Cheuk *et al.*, 2014).

30 As células T $\gamma\delta$ exibem algumas propriedades do sistema imunológico inato
31 assim como características do sistema imunológico adaptativo (Li *et al.*, 2023). Sob
32 estímulo das citocinas IL-23 e IL-1 β , essas células rapidamente são induzidas a
33 produzir IL-17A, fator primordial na associação com o desenvolvimento da PsO (Cai;
34 Fleming; Yan, 2013). Também, pacientes com PsO tendem a produzir células T $\gamma\delta$

1 semelhantes à células de memória na derme, as quais exibem fortes propriedade de
2 adesão e resposta rápida aos estímulos secundários. Assim, podem estar
3 associadas à recorrência da doença, principalmente, nos mesmos locais onde
4 anteriormente havia placas de PsO (Qi *et al.*, 2021).

5 A disfunção das células T reguladoras (Treg) é intimamente associado à
6 patogênese e à expressão clínica da PsO (Owczarczyk-Saczonok; Czerwińska;
7 Placek, 2018). As Treg pertencem ao grupo de linfócitos T reguladores e são
8 caracterizadas pela alta expressão do receptor CD25, o fator de transcrição nuclear
9 P3 (FOXP3 – sigla em inglês para *Forkhead Box P3*) e pela produção de fatores
10 imunossupressores, como a IL-10 (Barbi; Pardoll; Pan, 2014). Normalmente, as Treg
11 desempenham papel importante na homeostase imune ao suprimir respostas
12 inflamatórias exacerbadas por meio da inibição da produção de mediadores pró-
13 inflamatórios como citocinas, quimiocinas e moléculas de adesão (Yun *et al.*, 2010).
14 Todavia, na inflamação da PsO, as Treg perdem as características
15 imunossupressoras e são associadas à inflamação da pele (Fujimura *et al.*, 2008).
16 Além disso, as células Treg apresentam grande plasticidade sob influência da
17 inflamação do microambiente (Kleinsteinfeld; Hafler, 2013). Na PsO, as Treg com
18 positividade para FOXP3 (Treg Foxp3⁺) podem transformarem-se em células
19 triplamente positivas (célula T IL-17A⁺Foxp3⁺CD4⁺), cujo efeito pró-inflamatório é
20 intenso e podem, dessa maneira, agravar o quadro de PsO (Nussbaum; Chen; Ogg,
21 2021).

22 Os neutrófilos são granulócitos de vida curta dentro do sistema imunológico
23 inato e desempenham vários papéis nas respostas imunológicas. Essas células
24 também participam de reações imunológicas por meio de fagocitose, liberação de
25 grânulos, produção de espécies reativas de oxigênio, quimiocinas e citocinas, além
26 de recrutarem outras células imunes aumentando a resposta imune do hospedeiro.
27 No contexto da PsO, os neutrófilos têm sido associados ao desenvolvimento da
28 doença principalmente pela expressão de quimiocinas CXCL1/2/8 e IL-8 (Chiang *et al.*, 2019). Sob ação dessas quimiocinas, neutrófilos gradualmente acumulam-se na
29 epiderme e são histologicamente identificados como os microabscessos de Munro e
30 as pústulas espongiformes de Kogoj (Lowes; Suárez-Fariñas; Krueger, 2014). Tanto
31 a IL-17A quanto a IL-17F produzidas pelas células Th17 podem efetivamente induzir
32 a quimiotaxia e a ativação dos neutrófilos na pele com PsO, evidenciando a
33 interação do sistema imune adaptativo e inato (Rosales *et al.*, 2017).

1 No microambiente de inflamação da PsO, macrófagos são recrutados por
2 meio de quimiocinas e contribuem para o desenvolvimento da PsO por meio da
3 produção de uma variedade de citocinas, incluindo IL-23, IL-6, IL-8, TNF- α , IFN- γ e
4 quimiocinas CXCL1/5 (Lorthois *et al.*, 2017). Adicionalmente, macrófagos ativados
5 são essenciais para a manutenção da homeostase tecidual pela fagocitose e
6 estimulando a hiperplasia de vasos sanguíneos pela liberação de fator de
7 crescimento endotelial (Mantsounga *et al.*, 2022).

8 Como a PsO possui uma patogênese pouco compreendida, estudos em nível
9 molecular/genético continuam a explorar várias biomoléculas como potenciais
10 marcadores da doença. Biomarcadores inflamatórios têm sido avaliados como
11 fatores de risco para PsO. Estudos clínicos mostram que os níveis de fatores
12 inflamatórios em pacientes com PsO são significativamente mais elevados do que
13 em indivíduos não afetados (Kyriakou *et al.*, 2014; Fotiado *et al.*, 2025). Entre os
14 biomarcadores inflamatórios, destacam-se a ferritina e a proteína C reativa (PCR)
15 (Zhang *et al.*, 2025).

16 A ferritina é uma importante proteína intracelular de armazenamento de ferro.
17 A PsO apresenta uma forte associação patogênica tanto com a inflamação crônica
18 quanto com a desregulação do ferro (Li *et al.*, 2025). Pesquisas identificaram
19 sobrecarga de ferro epidérmica significativa em pacientes com PsO, o que
20 impulsiona o recrutamento de neutrófilos, a produção elevada de citocinas
21 inflamatórias e a hiperproliferação epidérmica aberrante (Abboud *et al.*, 2024).
22 Zhang *et al* (2025) demonstram uma correlação positiva significativa entre os níveis
23 séricos de ferritina e a gravidade da PsO e a duração da doença, sugerindo sua
24 potencial utilidade como biomarcador de atividade da doença. Os níveis de ferritina
25 apresentaram correlação positiva com a duração da PsO e com os níveis de PCR,
26 sugerindo que o estresse celular prolongado na PsO crônica pode exacerbar
27 progressivamente a má distribuição de ferro e a produção excessiva de ferritina. No
28 entanto, a transposição para um alvo terapêutico clínico requer mais evidências de
29 investigações mecanísticas.

30 Outras proteínas de fase aguda têm sido relatadas na PsO (Jishna; Dominic,
31 2022). Os níveis séricos de PCR, proteína sérica amiloide A (SAA) e α 2-
32 macroglobulina estão elevados na PsO ativa (Couder *et al.*, 2017; Chodoska;
33 Wojnowska; Juszkievicz- Borowiec, 2004). A síntese de SAA é estimulada pela IL-
34 17A que é superexpressa na PsO. Na PsO grave, apesar da diminuição dos

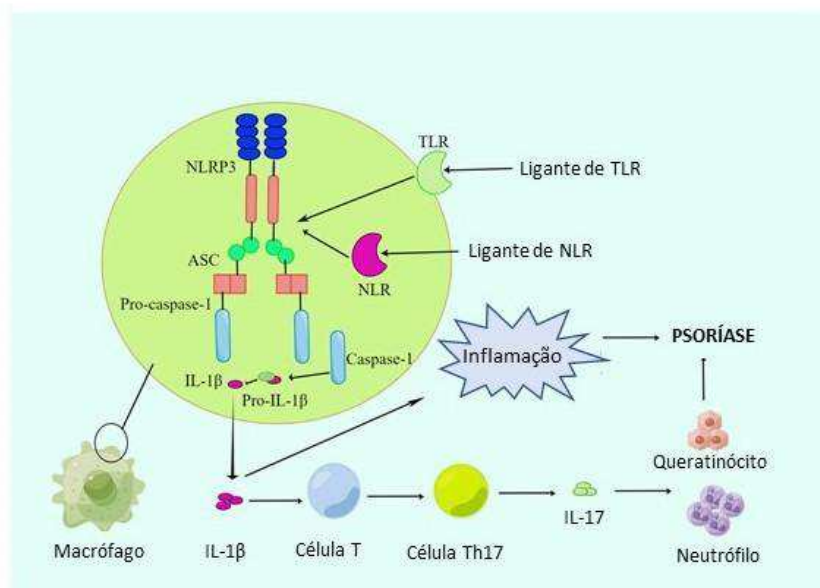
estoques de ferro em muitos casos, o nível de ferritina permanece alto devido à indução de ferritina relacionada à inflamação (Rashmi; Yuti; Basavaraj, 2012).

1.4.1 Papel do inflamassoma NLRP3 e da IL-18 na psoríase

Os queratinócitos da pele expressam o inflamassoma NLRP3 que podem responder aos agentes externos levando a produção de mediadores da resposta imune inata, como a IL-1 β e IL-18 (Dai *et al.*, 2017). A alta expressão de IL-1 β em lesões de PsO comparada com indivíduos saudáveis associa-se à alta atividade dos inflamassomas; entretanto, as expressões de NLRP3 e de caspase-1 não foram significativamente diferentes entre esses dois grupos (Šahmatova *et al.*, 2017). Esses achados também foram confirmados por Tervaniemi e colaboradores, os quais mostraram que a expressão de NLRP3 na pele de pacientes com PsO não foi estatisticamente diferente dos pacientes controle (Tervaniemi *et al.*, 2016).

Em contraste, evidenciou-se que a expressão de caspase-1 e de NLRP3 em biópsias de pele de pacientes com PsO foram maiores que no grupo controle, e que a expressão de IL-1 β seguia o mesmo padrão da expressão de NLRP3. Estudo clínico realizado com amostra de pele de pacientes chineses demonstrou que nas lesões de PsO de pacientes não tratados, a expressão de IL-1 β foi cerca de 2,7 a 4,6 vezes maior do que na pele de indivíduos saudáveis. Além disso, a expressão da caspase-1 foi significativamente regulada de maneira positiva nas amostras de pacientes com PsO, uma vez que a expressão do gene da caspase-1 foi de 2,2 a 3,4 vezes maior (Su *et al.*, 2018). Similarmente a esse estudo, Niebuhr e colaboradores demonstraram que NLRP3, caspase-1, IL-1 β e o receptor de IL-1 β estavam regulados positivamente em lesões de pele com PsO comparados com pacientes saudáveis ou com dermatite atópica (Niebuhr *et al.*, 2014). Ademais, têm-se mostrado que os níveis de expressão de NLRP3 estão aumentados em várias células imunes de pacientes com PsO, tais como células T, monócitos e neutrófilos, quando comparados com indivíduos saudáveis (Verma *et al.*, 2021). A Figura 7 representa graficamente a regulação do inflamassoma NLRP3 na fisiopatogênese da PsO.

1 **Figura 7** - A regulação do inflamassoma NLRP3 na inflamação da psoríase



2 **Fonte:** Adaptado de Chen *et al.* (2024).

3 **Nota:** Quando estimulados por PAMPs ou DAMPs, os inflamassomas NLRP3 produzem fatores biologicamente ativos como a IL-1β e a IL-18. A IL-1β promove a diferenciação de células Th17 e a produção de citocinas, especialmente a IL-17, a qual estimula direta e indiretamente a proliferação de queratinócitos, bem como a ativação de neutrófilos e liberação de demais citocinas que amplificam e sustentam o ciclo inflamatório. **Legenda:** Receptor do tipo *Toll* (TLR), Receptor do tipo *Nod* (NLR), Proteína receptor do tipo *Nod* 3 (NLRP3), Proteína associada a apoptose contendo um domínio CARD (ASC), Interleucina (IL), Célula T *helper* 17 (Th17).

12 Os queratinócitos, ao serem expostos a estímulos externos, liberam IL-18, a
13 qual atua sobre queratinócitos vizinhos e afeta células do sistema imune presentes
14 na pele, como CD, CL e macrófagos, desencadeando, assim, uma resposta
15 inflamatória. A IL-18 induz a migração das CL e o acúmulo de CD, com CL maduras
16 migrando para os linfonodos que drenam a pele, onde apresentam antígenos às
17 células T CD4⁺ e regulam a resposta imune adaptativa. Além disso, a IL-18 atua
18 sinergicamente com a IL-12 para estimular a produção de IFN-γ por células Th1. A
19 IL-18, isoladamente, não induz a diferenciação Th1, mas promove a expressão do
20 receptor IL-12Rβ, potencializando, assim, o desenvolvimento Th1 mediado por IL-12
21 (Wang *et al.*, 2002).

22 Os neutrófilos, participantes da imunidade inata, são responsáveis pela
23 eliminação bacteriana durante a invasão por patógenos, influenciando as respostas
24 inflamatórias e imunes por meio da produção de elevada de citocinas. Paralelamente
25 às suas funções fagocíticas e microbicidas, os neutrófilos são essenciais para o
26 início e/ou amplificação das respostas inflamatórias e imunes (Nathan, 2006).

1 Neutrófilos não estimulados secretam IL-18, que atuam como ativadores de
2 neutrófilos, induzindo a expressão e liberação de múltiplas citocinas inflamatórias
3 nessas células (Robertson *et al.*, 2006). Fortin et al. demonstraram que a IL-18 induz
4 a produção de IL-8, CCL3, CCL4 e CCL20 por neutrófilos humano (Fortin; Ear;
5 McDonald, 2009).

6 O papel da IL-18 na fisiopatologia da PsO tem sido investigado. Pacientes
7 com PsO apresentaram níveis significativamente mais elevados de IL-18 tanto nas
8 lesões quanto no soro, em comparação com indivíduos saudáveis (Arıcan *et al.*,
9 2005). Um estudo demonstrou que a IL-18 recombinante murina atuou
10 sinergicamente com a IL-23 para induzir inflamação intensa, aumentar os níveis de
11 IFN- γ e CXCL9 e promover hiperplasia epidérmica semelhante à psoriática,
12 indicando que a IL-18 pode cooperar com a IL-23 para induzir uma resposta imune
13 Th1, agravando a inflamação psoriática (Shimoura *et al.*, 2017). Além disso, foi
14 demonstrado que a IL-18 facilita a produção e manutenção de células Th17, e Zhang
15 *et al.* (2017) observaram que o uso de um anticorpo neutralizante contra IL-18 foi
16 capaz de bloquear a resposta imune Th17 em um modelo murino de PsO. Niu *et al.*
17 (2019) investigaram os possíveis mecanismos fisiopatológicos da IL-18 na PsO e
18 relataram que essa citocina pode exacerbar a inflamação pronunciada e influenciar
19 características patológicas, como a formação de microabscessos e escamas, por
20 meio da regulação positiva de citocinas pró-inflamatórias e da redução de citocinas
21 protetoras, em um modelo murino de PsO induzida por imiquimode. Em outro
22 estudo, a concentração de IL-18 no soro ou plasma foi correlacionada com a
23 gravidade da PsO e com o PASI, sendo, portanto, considerada um possível
24 biomarcador da doença (Forouzandeh *et al.*, 2020). Verma *et al.* (2021)
25 demonstraram que pacientes com PsO não tratados apresentavam níveis
26 plasmáticos elevados de IL-1 β e IL-18, enquanto aqueles tratados com agentes anti-
27 TNF exibiam níveis plasmáticos normais dessas citocinas. Esses achados indicam
28 que a resposta mediada por células T, induzida pela IL-18, pode desempenhar um
29 papel relevante na PsO, e que a inibição da IL-18 representa um potencial na
30 abordagem terapêutica para a doença.

32 1.5 Aspectos Genéticos da Psoríase

1 A PsO é uma doença genética multifatorial para a qual os fatores genéticos
2 explicam cerca de 70,0% da suscetibilidade (Lønnberg *et al.*, 2013). Maior incidência
3 dentro das famílias já foi demonstrada em todo o mundo (Huang *et al.*, 2019) e entre
4 gêmeos, aqueles monozigóticos têm uma suscetibilidade 2 a 3 vezes maior que os
5 dizigóticos (Lønnberg *et al.*, 2013). A partir de análises de ligação, nove *loci* foram
6 associados à PsO (PSORS – sigla do inglês para *Psoriasis Susceptibility*) dos quais,
7 o *PSORS1* é o principal determinante da suscetibilidade à PsO (Griffiths; Barker,
8 2007). Está contido na região do complexo principal de histocompatibilidade (MHC –
9 sigla do inglês para *Major Histocompatibility Complex*) e explica cerca de 35,0 a
10 50,0% da herdabilidade da PsO, principalmente naqueles casos de início precoce da
11 doença (Allen *et al.*, 2005). Com o avanço das pesquisas, o HLA-Cw6 (HLA – sigla
12 do inglês para *Human Leukocyte Antigen*) foi identificado como o alelo de
13 suscetibilidade do *PSORS1*, e a importância geral da identificação dos alelos do
14 HLA foi reconhecida (Gudjonsson *et al.*, 2006).

15 Nas últimas duas décadas, análises de ligação e estudos de associação
16 genômica ampla (GWAS – sigla do inglês para *Genome Wide Association Studies*)
17 foram conduzidos para investigar o papel da variação genética na patogênese e
18 progressão de doenças. Alguns marcadores genéticos são usados no diagnóstico
19 clínico, prognóstico, tratamento e desenvolvimento de novos medicamentos
20 personalizados que podem explicar melhor a patogênese da PsO. Mais de 70 loci de
21 suscetibilidade à PsO foram identificados, incluindo *HLA-Cw6*, *IL12B*, *IL23R*
22 (Kocaaga; Kocaaga, 2022) e os genes envolvidos na regulação dos componentes
23 dos inflamassomas, como *CARD8*, *CARD14*, *NLRP1* e *NLRP3* (Babaie *et al.*, 2022;
24 Capon, 2017).

25 Tem sido reportado que algumas variantes de nucleotídeos únicos (SNVs –
26 sigla em inglês para *Single Nucleotide Variants*) nos genes que codificam
27 componentes do inflamassoma desempenham papel na suscetibilidade à PsO
28 (Shahi *et al.*, 2023). A variante rs2043211 do gene *CARD8* resulta em defeito na
29 regulação negativa sobre a caspase-1 e sobre o NF- κ B; assim, essa variante não
30 consegue suprimir a resposta inflamatória eficazmente e, consequentemente, há
31 aumento da expressão de IL-1 β . Carlström e colegas retrataram que a variante
32 rs2043211 foi associada a aumento do risco de PsO na população suíça (Carlström
33 *et al.*, 2012). Em contraste com esses achados, um trabalho realizado na China
34 revelou que, entre múltiplas variantes do gene *CARD8* (rs2043211, rs10403848,

rs2288876 e rs3745718), apenas a variante rs10403848 estava associada a chance maior de PsO (Yu *et al.*, 2020).

Variantes rs6502867, rs8079034, rs878329 e rs12150220 do gene *NLRP1* foram explorados em pacientes com PsO. Ekman e colaboradores mostraram que as variantes rs8079034 e rs878329 em heterozigose foram mais presentes em pacientes com PsO que em indivíduos saudáveis (Ekman *et al.*, 2014). Diferentemente, Yu e colegas não encontraram associação entre os alelos das variantes rs6502867, rs8079034, rs878329 e rs12150220 e chance de PsO (Yu *et al.*, 2018). Uma análise em grande escala com análise de exoma total de 42760 pacientes com PsO identificou 23 SNVs dentro de 19 *loci* associados à PsO. Uma variante com ganho de códon de parada (rs2276405) foi identificada na população Han Chinesa; e esse mesmo genótipo foi associado a redução do risco de PsO (Zuo *et al.*, 2015).

Mecanismos epigenéticos, incluindo modificações de histonas, metilação do DNA e expressão de microRNA (miRNA) podem alterar o remodelamento da cromatina e a expressão gênica, e associados aos RNAs não codificantes (ncRNA – sigla em inglês para *non-coding RNAs*), em nível pós-transcricional, podem predispor ao desenvolvimento da PsO (Dopytalska *et al.*, 2021). Luo e colaboradores mostraram que o microRNA-155 (miR-155) pode promover a inflamação da PsO em modelos animais por vias dependentes de inflamassomas. Em camundongos com PsO induzida por imiquimode, o miR-155 estava mais expresso na pele com PsO do que na pele normal, assim como, correlacionado positivamente com os níveis das proteínas do inflamassoma NLRP3. Esses mesmos autores evidenciaram que a superexpressão do miR-155 em cultura de células HaCat leva ao aumento NLRP3, caspase-1, IL-1 β , IL-6, TNF- α e IL-18, e o silenciamento de miR-155, efeitos contrários; concluindo, dessa forma que esse fator epigenético pode estar envolvido no processo patológico da PsO (Luo *et al.*, 2018).

1.5.1 Variantes no gene *NLRP3* e Psoríase

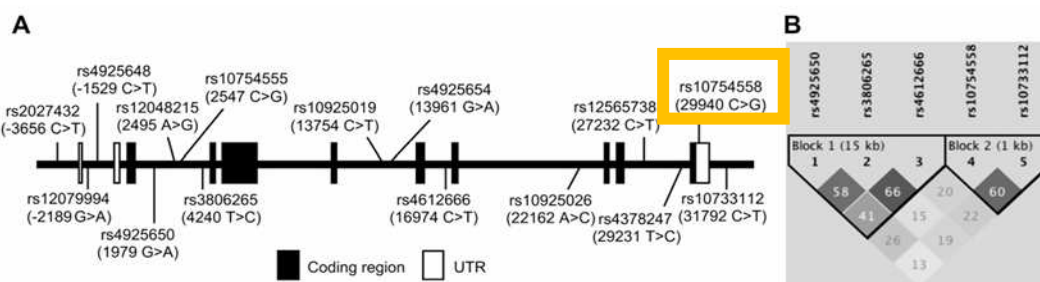
O gene *NLRP3* está localizado no cromossomo 1 (1q44), possui nove exons e mais de 60 SNVs que estão associados a diferentes níveis de ativação do complexo, como ganho ou perda de função (The International HapMap Consortium, 2003;

1 Jenko *et al.*, 2016. A variante rs10754558 G>C está localizada na região 3'UTR do
2 *NLRP3*, uma região chave de regulação pós-transcricional que pode afetar a
3 estabilidade do mRNA e a interação com os sítios de ligação do microRNA-146a,
4 levando a um aumento na expressão do NLRP3 (Hitomi *et al.*, 2009).

5 Uma análise baseada na gravidade da PsO associada a três variantes de
6 *NLRP3*, incluindo rs10733113, rs4925663 e rs35829419, indicou que o genótipo G
7 da variante rs10733113 foi mais frequente em pacientes com PsO grave e que pode
8 ser um fator de predisposição para o desenvolvimento do processo inflamatório
9 (Carlström *et al.*, 2012). Além disso, nesse mesmo trabalho, por meio de imuno-
10 histoquímica, confirmou-se a presença de NLRP3 nos leucócitos da papila dérmica e
11 no sangue periférico dos pacientes com PsO. Interessantemente, Yu e colegas
12 estudaram a frequência das variantes rs7512998, rs3806265, rs10754557 e
13 rs10733113 em uma população Chinesa. Os resultados mostraram que apenas as
14 variantes rs3806265 e rs10754557 exibiram forte associação com a PsO (Yu *et al.*,
15 2018). Um trabalho conduzido na Dinamarca com 151 pacientes com PsO, 459
16 pacientes com PsA e 795 participantes saudáveis mostrou que não houve
17 associação significativa entre as variantes rs10754558 e rs4612666 do *NLRP3* com
18 PsO e PsA (Loft *et al.*, 2018). Outra variante no gene *NLRP3* (T>C rs10157379) está
19 localizada na região intrônica em chr1:247.448.734 (GRCh38.p14) e ainda não
20 possui evidências diretas claras de ganhos ou perdas de função na expressão da
21 proteína NLRP3. Até onde sabemos, atualmente não existem dados sobre esta
22 variante em indivíduos com PsO.

23 A Figura 8 ilustra a estrutura de éxons e íntrons do gene *NLRP3* e as
24 principais variantes genéticas identificadas.

Figura 8 – A estrutura de éxons e íntrons do gene *NLRP3* e as principais variantes genéticas identificadas



Fonte: Adaptado de Hitomi *et al* (2009).

Nota: A) O gene *NLRP3* localiza-se no cromossomo 1 (1q44), possui nove éxons e mais de 60 variantes de um único nucleotídeo que estão associados a diferentes níveis de ativação do complexo, como ganho ou perda de função. Especificamente, a variante *NLRP3* rs10754558 G>C está localizada na região 3' não transcrita (3'UTR) e aumenta a estabilidade do mRNA do *NLRP3* e, portanto, a expressão do *NLRP3*. B) Desequilíbrio de ligação (LD) entre variantes do *NLRP3*. Os valores de r^2 pareados para todas as combinações de variantes são mostrados em escala de cinza.

1.5.2 Variantes no gene *IL18* e Psoríase

Dados sobre variantes genéticas de *IL18* em pacientes com PsO são escassos na literatura médica. Até o momento, apenas um estudo aborda a variante *IL18* C>G (rs187238) e PsO realizado na população Japonesa (Kato *et al.*, 2009). Estes autores observaram maior frequência do alelo G em indivíduos com PsO, sugerindo que este alelo poderia estar associado a maior atividade funcional com aumento da produção de IL-18. Os autores indicam, ainda, uma possível influência dependente da ancestralidade. No entanto, até o presente momento, não há estudos que avaliem a variante *IL18* G>A rs360717 e indivíduos com PsO.

1.6 TRATAMENTO DA PSORÍASE

Numerosas terapias tópicas e sistêmicas são atualmente disponíveis para o tratamento das manifestações cutâneas da PsO. A modalidade de tratamento é escolhida baseada na gravidade, comorbidades, preferências do paciente (incluindo acesso e custos), eficácia e resposta individual ao medicamento (Armstrong *et al.*, 2017). Embora a segurança do medicamento exerça papel importante na seleção da terapia, ela deve ser balanceada em relação ao risco de não se tratar eficazmente a PsO, o que leva a inadequados resultados clínicos e insatisfação do paciente (Armstrong *et al.*, 2013).

Os resultados desejados com o tratamento diferem individualmente em cada paciente e dependem de expectativas e tolerância à terapêutica. Um objetivo razoável é o mínimo ou nenhum acometimento cutâneo alcançado por um regime de tratamento bem tolerado. As metas terapêuticas têm sofrido alterações de acordo com as novas terapias disponíveis, uma vez que elas possibilitam resultados mais satisfatórios. Em 2016, a instituição Norte-Americana *National Psoriasis Foundation* identificou como resposta aceitável ao tratamento da PsO em placas menos que 3,0% de acometimento do BSA ou diminuição de 75,0% do BSA em relação à linha de base inicial após três meses de tratamento, e como alvo de tratamento o acometimento de menos de 1,0% do BSA após seis meses de tratamento (Armstrong *et al.*, 2017). Entretanto, existe uma tendência cada vez maior de que os valores absolutos de PASI inferiores a 3 ou 5, ou também, a redução de 90,0 a 100,0% do PASI inicial tornem-se objetivos do tratamento de pacientes com PsO (Augustin *et al.*, 2024; Fang *et al.*, 2023).

Para formas limitadas e leves de PsO, o tratamento com medicamentos tópicos pode aliviar os sintomas e evitar o uso de terapias sistêmicas. Entretanto, mesmo em pacientes em uso de medicamentos sistêmicos, os tópicos podem ser adjuvantes. Dentre as opções, destacam-se os corticosteroides pela ação antiproliferativa, imunossupressora, antipruriginosa, anti-inflamatória e vasoconstritora; os análogos da vitamina D3, pela propriedade antiproliferativa sobre os queratinócitos e modulação imune local; queratolíticos, por permitirem a maior penetração de outros ativos e melhorarem a hidratação da pele; alcatrão, pela ação

antiproliferativa e os imunomoduladores inibidores da calcineurina, por diminuírem a produção de mediadores pró-inflamatórios (Armstrong; Read, 2020).

Pacientes que apresentam manifestações moderadas a graves, refratários aos medicamentos tópicos ou que sejam impactados muito negativamente pela doença, o tratamento com terapias sistêmicas está indicado. Objetivamente, podem-se utilizar as ferramentas de avaliação de gravidade, em que PASI>10, BSA>10 e/ou DLQI> 10 classificariam o paciente como portador de PsO grave e subsequente necessidade de tratamento sistêmico (Finlay, 2005).

Sendo a PsO caracterizada pelo aumento de citocinas inflamatórias incluindo IL-17, IL-23 e TNF- α , as quais são responsáveis pela hiperproliferação dos queratinócitos, aumento da vascularização e infiltrado inflamatório nas placas da doença (Hawkes; Chan; Krueger, 2017), as terapias sistêmicas utilizadas no tratamento, em sua maioria, visam suprimir essas citocinas e, consequentemente, mitigar a resposta inflamatória e as manifestações clínicas.

A fototerapia é uma modalidade de tratamento que utiliza de fontes de radiação ultravioleta (UV) A ou B. É indicada de modo isolado ou associada a outros tratamentos. Zhang e Wu (2018) propõem mudança do eixo da resposta inflamatória Th1/Th17 para Th2 em pacientes submetidos à radiação UV e aumento da expressão da IL-10 produzidas pelas células Treg. Essa regulação negativa das células Th17 é sugerida também pela significativa diminuição de IL-17, TNF- α e IL-6 no sangue periférico de pacientes com PsO tratados com UVB de faixa estreita (Batycka-Baran *et al.*, 2016).

O metotrexato foi aprovado inicialmente nos Estados Unidos da América em 1972 e tem sido usado no tratamento da PsO há mais de quatro décadas. Atua como inibidor competitivo da dihidrofolato redutase, reduzindo cofatores do folato requeridos para a síntese de ácidos nucleicos (Matthews *et al.*, 1977). Adicionalmente, poliglutamatos derivados do metotrexato são potentes inibidores da 5-aminoimidazol-4-carboxamida ribonucleotídeo transformilase, o que leva ao aumento de adenosina endógena, a qual é uma molécula anti-inflamatória (Chan; Cronstein, 2002; Montesinos *et al.*, 2003). Baixas dosagens de metotrexato, isto é, menos de 25 mg por semana, diminuem a proliferação de células linfóides e esse efeito imunossupressor é considerado o mecanismo pelo qual essa droga melhora quadros de PsO (Jeffes *et al.*, 1995; Saporito; Menter, 2004).

1 A ciclosporina é um potente imunossupressor que age ligando-se à ciclofilina
2 e, consequentemente, inibe a calcineurina que bloqueia a sinalização pró-
3 inflamatória. Várias citocinas inflamatórias como o INF- γ e a IL-2 são reduzidas, o
4 que diminui também a ativação de células T (Amor; Ryan; Menter, 2010). Devido a
5 longa lista de potenciais eventos adversos sérios, a ciclosporina não é usada como
6 um tratamento de longo prazo na PsO, sendo reservado para situações clínicas
7 particulares, como doença recalcitrante, exacerbações agudas e eritrodermia,
8 representando, geralmente, uma ponte de transição para outro tratamento mais
9 seguro a longo prazo (Menter *et al.*, 2020).

10 A acitretina é um derivado da vitamina A utilizada no tratamento da PsO
11 devido as suas propriedades moduladoras da proliferação epidérmica, anti-
12 inflamatória e imunomoduladora (Menter *et al.*, 2020). A acitretina liga-se aos
13 receptores nucleares de retinoides e do ácido retinoico e modula a transcrição de
14 genes relacionados a fisiopatologia da PsO (Carretero *et al.*, 2013). Embora os
15 retinoides atuem primariamente devido à ligação com os receptores nucleares, eles
16 também agem indiretamente ao antagonizar vários fatores de transcrição de genes
17 associados à inflamação da PsO (Guenther *et al.*, 2017).

18 A via de sinalização da Janus quinase (JAK – sigla em inglês para *Janus*
19 *Kinase*) e do transdutor de sinal e ativador da transcrição (STAT – sigla em inglês
20 para *Signal Transducer and Activator of Transcription*) desempenha um papel central
21 na sinalização intracelular de citocinas e outras moléculas envolvidas em processos
22 fisiológicos e patológicos, como doenças autoimunes e inflamatórias, incluindo a
23 PsO. Existem quatro proteínas JAKs conhecidas até então: JAK1, JAK2, JAK3 e a
24 tirosina quinase 2 (TYK2 – sigla em inglês para *Tyrosine Kinase 2*) (Estevinho; Lé;
25 Torres, 2023). O deucravacitinibe é um medicamento de administração oral
26 recentemente aprovado para o tratamento de PsO. Ele inibe seletivamente a TYK2
27 e, desse modo, não permitem a sinalização intracelular de citocinas fundamentais na
28 PsO, como a IL-12, IL-23 e TNF- α (Strober *et al.*, 2023).

29 Os medicamentos biológicos para o tratamento da PsO são anticorpos
30 monoclonais desenvolvidos especificamente para bloquear receptores celulares ou
31 mediadores solúveis das principais vias inflamatórias da PsO, destacando-se o eixo
32 IL-23/Th17 e a sinalização via TNF- α (Rodríguez-Fernández *et al.*, 2022).

33 Os inibidores do TNF- α são considerados a primeira geração de biológicos
34 eficazes no tratamento da PsO e PsA. O etanercepte é uma proteína de fusão

humana recombinante composta por porção extracelular do receptor do TNF- α ligada à porção constante da imunoglobulina G1 humana, impedindo a ligação do TNF- α ao seu receptor por inibição competitiva (Campanati *et al.*, 2020). Infliximabe, adalimumabe e certolizumabe são anticorpos monoclonais que inibem a ação do TNF- α ligando-se a ele na forma solúvel ou ligado às membranas celulares (Furue *et al.*, 2019).

O ustekinumabe é um anticorpo monoclonal que se liga à subunidade p40 que compõe tanto a IL-23 quanto a IL-12; assim, bloqueia de duas maneiras diferentes a ativação de células T (Yiu; Warren, 2018). Guselcumabe, tildraquizumabe e risanquizumabe são anticorpos monoclonais que atuam por meio da ligação na subunidade p19 da IL-23 (Liu *et al.*, 2020). O secukinumabe e ixekizumabe são anticorpos monoclonais inibidores da IL-17A, o bimekizumabe inibe tanto a IL-17A quanto a IL-17F e, finalmente, o brodalumumabe bloqueia diretamente o receptor da IL-17 (Brembilla; Boehncke, 2023). O espesolimabe é um anticorpo monoclonal que inibe especificamente o receptor da IL-36 e é indicado para casos de PsO pustulosa generalizada (Bernardo; Thaçi; Torres, 2024).

Resultados de estudos pré-clínicos têm mostrado algum benefício em modelos animais de PsO tratados com substâncias que inibem o inflamassoma NLRP3. Dentre elas, pequenas moléculas químicas como o ácido quinolínico (Qiao *et al.*, 2022), a metformina (Tsuji *et al.*, 2020), o ciclopírox (Liang *et al.*, 2022), o bortezomibe (Chen, X. *et al.*, 2022) e o clorquinaldol (Chen, Y. *et al.*, 2022) foram estudadas para tratamento de PsO induzida por imiquimode em ratos. Semelhantemente, produtos de origem natural, como curcuminoides (Zhang; Ma; Li, 2022), semente de mostarda (Hu *et al.*, 2013), ginsenoide (Mao *et al.*, 2022) e ácido rosmarínico (Zhou *et al.*, 2016) também já foram avaliados.

Ademais, estudos translacionais com inibidores de NLRP3, como curcumina e metformina, estão sendo desenvolvidos (Chen *et al.*, 2024). Uma meta-análise que incluiu três ensaios clínicos randomizados, totalizando 148 pacientes com PsO que fizeram uso de metformina (500 a 1000mg via oral ao dia), concluiu que houve benefício não apenas nos parâmetros relacionados à síndrome metabólica, mas também no PASI (Huang *et al.*, 2023). Outros trabalhos mostraram que a suplementação oral de cúrcuma diminui os níveis séricos de IL-22 (Antiga *et al.*, 2015) e pode ser benéfica ao ser associada aos tratamentos tradicionais como a

- 1 acitretina (Bilia *et al.*, 2018), além de ter tido, também, benefício em formulações
- 2 tópicas (Ahmad *et al.*, 2024; Bahraini *et al.*, 2018).

3

4

2 JUSTIFICATIVA

O entendimento progressivo da fisiopatologia da PsO tem possibilitado inovações na abordagem terapêutica resultando em melhor controle da doença e melhoria da qualidade de vida dos pacientes. Embora grande parte dos estudos visem explorar o eixo da IL-23/célula Th17, outros componentes da resposta inflamatória, como o inflamassoma NLRP3 e a IL-18 têm mostrado relevância.

O conhecimento de como variantes genéticas de *NLRP3* e de *IL18* podem associar-se com a gravidade da PsO e com a PsA é relativamente escasso na literatura médica. Ao particularizar-se a população brasileira, cuja heterogeneidade genética é marcante, esse hiato de informações revela-se ainda mais importante.

Nosso grupo de pesquisa em imunologia clínica e imunogenética já identificou variantes nos genes *IL36G* e *IL17RA* relacionadas à suscetibilidade, gravidade de PsO e aumento de chance de PsA (Moreira *et al.*, 2023; de Alcântara *et al.*, 2025). Ademais, outras doenças imunomediadas como a doença inflamatória intestinal (Gonçalves *et al.*, 2021; Inoue *et al.*, 2022) e a esclerose múltipla (Flauzino *et al.*, 2019) também já foram alvo de estudo imunogenético pela nossa equipe.

O papel das variantes *NLRP3* C>G (rs10754558) e *IL18* C>G (rs187238) na fisiopatologia da PsO é inconsistente e escasso e, até onde sabemos, não existem dados disponíveis sobre as variantes *NLRP3* T>C (rs10157379) e *IL18* G>A (rs360717) em indivíduos com PsO. Ao particularizar-se a população brasileira, cuja heterogeneidade genética é marcante, esse hiato de informações revela-se ainda mais importante. Dessa forma, explorar estas variantes genéticas como fatores fulcrais na inflamação da PsO pode trazer à luz novas possibilidades de biomarcadores potencialmente úteis na predição de gravidade e de evolução da doença. Também, podem auxiliar na compreensão e desenvolvimento de novas modalidades terapêuticas, uma vez que, a PsO ainda pode ser uma doença desafiadora em seu tratamento.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Avaliar a associação entre as variantes genéticas *NLRP3* T>C (rs10157379), *NLRP3* C>G (rs10754558), *IL18* C>G (rs187238) e *IL18* G>A (rs360717) com a suscetibilidade, o envolvimento articular e a gravidade da PsO.

3.2 Objetivos Específicos

- a) Comparar as frequências alélicas e genotípicas das variantes genéticas *NLRP3* T>C (rs10157379), *NLRP3* C>G (rs10754558), *IL18* C>G (rs187238) e *IL18* G>A (rs360717) em pacientes com PsO e indivíduos controle;
- b) Avaliar a associação das variantes genéticas *NLRP3* T>C (rs10157379), *NLRP3* C>G (rs10754558), *IL18* C>G (rs187238) e *IL18* G>A (rs360717) com a gravidade da PsO;
- c) Avaliar a associação das variantes genéticas *NLRP3* T>C (rs10157379) e *NLRP3* C>G (rs10754558) e a suscetibilidade de desenvolver PsA.

4 METODOLOGIA

4.1 Aspectos Éticos e Delineamento do Estudo

A realização dessa pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da UEL, conforme o número CAAE: 37420820.0.0000.5231, Número do Parecer: 4.304.205 (ANEXO A). A pesquisa seguiu as normas de boas práticas clínicas e foi conduzida de acordo com os princípios expressos na Declaração de Helsinki e suas alterações posteriores, assim como seguiu as normas da Resolução nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde. O termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) foi obtido de todos os participantes que se voluntariaram para o estudo (APÊNDICE A).

Este é um estudo caso-controle que incluiu 256 participantes de ambos os sexos, com idade entre 18 e 70 anos, sendo 128 pacientes com diagnósticos de PsO (122 com PsO em placa, 1 PsO pustular, 4 PsO palmoplantar e 1 PsO eritrodérmica) atendidos no Ambulatório de Dermatologia do Ambulatório de Especialidades do Hospital Universitário (AEHU) da Universidade Estadual de Londrina (UEL) e 128 indivíduos saudáveis (grupo controle) doadores de sangue no Hemocentro Regional de Londrina. O tamanho da amostra de 128 indivíduos por grupo foi calculado usando o programa *GPower* (*Software GPower* 3.1, Düsseldorf, Alemanha) e assumindo um poder estatístico de 90,0% e um intervalo de confiança (IC) de 95,0% para modelagem logística multivariada de estudos caso-controle não pareados (Gail; Haneuse, 2019).

Os critérios de exclusão foram o paciente apresentar doenças tireoidianas, renais, adrenais, hepáticas, gastrointestinais, infecciosas, oncológicas e outras doenças autoimunes.

O diagnóstico de PsO foi realizado por um médico dermatologista de acordo com os critérios elaborados pela Sociedade Brasileira de Dermatologia (SBD) em 2024 (Goncalves *et al.*, 2024). O PASI (ANEXO B) foi utilizado para determinar a gravidade da doença (Schmitt; Wozel, 2005) ao diagnóstico da PsO. O diagnóstico de PsA foi realizado levando em consideração os critérios de CASPAR (Taylor *et al.*, 2006).

4.2 Dados Epidemiológicos, Antropométricos e Clínicos

Os dados epidemiológicos, antropométricos e clínicos foram obtidos por médico dermatologista durante consulta clínica. As informações foram registradas em ficha de avaliação (APÊNDICE B), previamente estabelecida pelos pesquisadores durante o delineamento do projeto.

4.3 Coleta de Sangue e Exames Laboratoriais

A coleta de sangue foi realizada por punção venosa utilizando tubos estéreis da marca BD Vacutainer Ultratouch® (Becton, Dickinson and Company, Franklin Lakes, Nova Jersey, EUA) de coleta a vácuo sem e com anticoagulante ácido etilenodiaminotetracético (EDTA). As amostras foram encaminhadas ao laboratório para o cadastro, processamento, separação e armazenamento. O plasma, *buffy-coat* e soro foram aliquotados em microtubos, identificados e armazenados em *freezer* - 80°C até a realização dos experimentos.

Os biomarcadores inflamatórios avaliados foram os níveis séricos de Proteína C Reativa (CRP – do inglês *C-Reactive Protein*), determinados por ensaio turbidimétrico de elevada sensibilidade (C8000®, Abbott, Architect Abbott Laboratories, Abbott Park, IL, EUA), ferritina, determinados por imunoensaio quimioluminescente de micropátulas (CMIA, Architect®, Abbott Laboratory, Abbott Park, IL, EUA).

4.4 Extração do DNA Genômico

A extração do DNA genômico foi realizada com a utilização do conjunto de reagentes com coluna de resina (Biopur® Mini Spin Plus, Biometrix Diagnóstica Ltda, Curitiba, Paraná, Brasil) de acordo com o manual de instruções fornecido pelo fabricante, com algumas modificações, como o volume de *buffy-coat* (200 μ L) utilizado e a temperatura do tampão de eluição (70°C). A quantificação e pureza do DNA extraído foram determinadas por espectrofotometria a 260nm e relação 260/280 nm, respectivamente (NanoDrop®, Thermo Fisher Scientific Inc, Viena, Austria). A concentração do DNA foi padronizada para 1,1 ng/ μ L em um volume final de 100 μ L.

4.5 Análise das Variantes Genéticas do *NLRP3* e *IL18*

As variantes *NLRP3* T>C (rs10157379), *NLRP3* C>G (rs10754558), *IL18* C>G (rs187238) e *IL18* G>A (rs360717) foram determinadas por reação em cadeia da polimerase quantitativa (qPCR – do inglês *quantitative Polymerase Chain Reaction*) em tempo real utilizando sondas TaqMan® *SNP Genotyping Assay 40X* (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA) contendo dois *primers* e duas sondas TaqMan® MGB alelo-específicas com um corante repórter na extremidade 5' (VIC® ou FAM®) e a solução de *TaqMan® Universal Genotyping Master Mix* (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA). Os níveis de fluorescência dos produtos de qPCR foram avaliados pelo termociclador QuantStudio® (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA). Em cada ensaio de qPCR foram incluídos controles positivos e negativos para garantir a confiabilidade do ensaio, e todas as amostras foram analisadas em duplicata para confirmar a reprodutibilidade dos resultados.

4.6 Análise Estatística

Os dados categóricos foram avaliados usando o teste qui-quadrado (χ^2) ou o teste exato de Fisher, conforme apropriado. Os resultados foram expressos como número absoluto (n) e porcentagem (%). Os dados contínuos foram analisados usando o teste t de Student paramétrico, com resultados expressos como média $\pm$ desvio padrão, ou o teste não paramétrico de Mann-Whitney, com resultados expressos como mediana e intervalo interquartil (IQR), dependendo da distribuição dos dados. O equilíbrio de Hardy-Weinberg foi determinado e a frequência e as associações das variantes de *NLRP3* e *IL18* foram analisadas sob modelos genéticos dominantes, codominantes, recessivos e overdominantes (Horita; Kaneko, 2015) usando a ferramenta *online* de análise de SNPs SNPStats (<https://www.snpstats.net/start.htm>) (Solé *et al.*, 2006). O *software* Haploview 4.1 foi utilizado para calcular D' e r² do Lewontin para determinar a intensidade do desequilíbrio de ligação (DL) das SNVs *NLRP3* T>C (rs10157379) e *NLRP3* C>G (rs10754558). Uma análise de regressão logística binária foi realizada para avaliar o efeito das SNVs nos grupos estudados, expresso como *odds ratios* (OR) com um intervalo de confiança (IC) de 95%. Os valores de p foram ajustados para variáveis

de confusão, como idade, sexo, etnia, índice de massa corporal (IMC) e tabagismo. O teste R^2 de Nagelkerke também foi realizado. Testes de regressão foram realizados utilizando o método *bootstrap* para aumentar o tamanho da amostra. A significância estatística foi definida como $p < 0,05$. Todas as análises estatísticas foram conduzidas utilizando o SPSS IBM versão 24 para Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA).

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados desta tese foram demonstrados na forma de um artigo científico original intitulado “**NLRP3 Genetic Variants and Their Impact on Psoriasis Susceptibility, Severity, and Risk of Psoriatic Arthritis**” e uma Carta ao Editor intitulada “**Psoríase e Variantes Genéticas de *IL18*: Evidências de Um Estudo Caso-Controle Brasileiro**” submetidos nos periódicos científicos *Human Immunology* e *Anais Brasileiros de Dermatologia*, respectivamente.

O artigo “*NLRP3 Genetic Variants and Their Impact on Psoriasis Susceptibility, Severity, and Risk of Psoriatic Arthritis*” foi aceito e publicado no periódico *Human Immunology*, com fator de impacto 2,2: Moreira CR, de Alcântara CC, Mario Martin LM, Batisti Lozovoy MA, Colado Simão AN, Vissoci Reiche EM. NLRP3 genetic variants and their impact on psoriasis susceptibility, severity, and risk of psoriatic arthritis. *Hum Immunol.* 2025 Nov 8;86(6):111610. doi: 10.1016/j.humimm.2025.111610.

1

2

3

Artigo 1



Contents lists available at ScienceDirect

Human Immunology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/humimm

Research article

NLRP3 genetic variants and their impact on psoriasis susceptibility, severity, and risk of psoriatic arthritis

Cássio Rafael Moreira^{a,b,c}, Camila Cataldi de Alcântara^b, Ligia Marcia Mario Martin^{a,b,c},
Marcell Alysson Batisti Lozovoy^{b,d}, Andréa Name Colado Simão^{b,d},
Edna Maria Vissoci Reiche^{b,e,*}

^a Outpatient Clinic of Dermatology, University Hospital, State University of Londrina, Londrina, Paraná, Brazil

^b Postgraduate Program of Clinical and Laboratory Pathophysiology, Health Sciences Center, State University of Londrina, Londrina, Paraná, Brazil

^c Department of Clinical Medicine, Health Sciences Center, State University of Londrina, Londrina, Paraná, Brazil

^d Department of Pathology, Clinical Analysis and Toxicology, Health Sciences Center, State University of Londrina, Londrina, PR, Brazil

^e Pontifical Catholic University of Paraná, Campus Londrina School of Medicine, Londrina, Paraná, Brazil

ARTICLE INFO

Keywords:

Inflammasome

Psoriasis

Psoriatic arthritis

NLRP3

Genetic variant

ABSTRACT

Psoriasis (PsO) is a chronic, immune-mediated inflammatory disease with systemic manifestations. Its etiology involves an interaction between genetic, immunologic, and environmental factors. The NLRP3 inflammasome plays a key role in innate immune responses and has been implicated in PsO pathogenesis. However, data regarding *NLRP3* gene polymorphisms and their relationship with PsO, particularly in the Brazilian population, remain limited. The aim was to investigate the association between the *NLRP3* rs10157379 and rs10754558 gene variants with susceptibility and severity of PsO, as well as the risk of developing psoriatic arthritis (PsA). A case-control study was conducted with 154 individuals with PsO and 154 healthy controls. Clinical and demographic data were collected, and genotyping of the *NLRP3* rs10157379 T > C and rs10754558 G > C variants was performed using real-time polymerase chain reaction. No significant association was observed between either variant and PsO susceptibility or severity. However, the rs10754558 CG genotype was associated with a reduced likelihood of PsA [odds ratio (OR): 0.32; 95 % confidence interval (CI): 0.10–0.95, $p = 0.041$], while the GG genotype conferred a higher likelihood (OR: 3.26; 95 % CI: 1.03–10.32, $p = 0.044$). No associations were identified for the rs10157379 variant. In conclusion, the *NLRP3* rs10157379 and rs10754558 variants were not associated with PsO susceptibility or severity. However, the rs10754558 variant may influence the chance of joint involvement in individuals with PsO. These findings underscore the potential role of *NLRP3* variants in PsA development and highlight the importance of genetic background in PsO pathophysiology.

1. Introduction

Psoriasis (PsO) is a chronic inflammatory, immune-mediated, polygenic, and multifactorial disease that negatively impacts the physical and psychological well-being of affected individuals [1]. Approximately 2.0 % of the global population is affected [2], with the plaque subtype being the most common [3]. It is considered a multisystemic disease, as other organs beyond the skin may be involved, particularly the joints, leading to the condition known as psoriatic arthritis (PsA) [4]. PsA is characterized by the presence of spondylitis enthesitis or peripheral arthritis [5]. Moreover, due to the chronic systemic pro-inflammatory state, there is an increased risk of cardiovascular disease, metabolic

syndrome, inflammatory bowel disease, non-alcoholic fatty liver disease, among other comorbidities [6].

The PsO pathogenesis is not yet fully elucidated but accumulating evidence suggests that it is a multigenic and a multifactorial disease whose manifestation is affected by genetic, epigenetic, environmental, and lifestyle factors [7–10]. Moreover, there are complex interactions between the innate and adaptive immune systems, endowing PsO with characteristics of both autoinflammatory and autoimmune diseases [11].

The innate immune response involves the activation of inflammasome, a complex of proteins of self-weight molecular structure that, under specific stimuli, trigger an inflammatory response culminating in

* Corresponding author.

E-mail address: reiche@sercomtel.com.br (E.M. Vissoci Reiche).

<https://doi.org/10.1016/j.humimm.2025.111610>

Received 4 July 2025; Received in revised form 28 October 2025; Accepted 31 October 2025

Available online 8 November 2025

0198-8859/© 2025 American Society for Histocompatibility and Immunogenetics. Published by Elsevier Inc. All rights are reserved, including those for text and data mining, AI training, and similar technologies.

***NLRP3* GENETIC VARIANTS AND THEIR IMPACT ON PSORIASIS SUSCEPTIBILITY, SEVERITY, AND RISK OF PSORIATIC ARTHRITIS**

Cássio Rafael Moreira^{a,b,c}, Camila Cataldi de Alcântara^b, Ligia Marcia Mario Martin^{a,b,c},
Marcell Alysson Batisti Lozovoy^{b,d}, Andréa Name Colado Simão^{b,d}, Edna Maria Vissoci
Reiche^{b,e}

^a Outpatient Clinic of Dermatology, University Hospital, State University of Londrina,
Londrina, Paraná, Brazil;

^b Postgraduate Program of Clinical and Laboratory Pathophysiology, Health Sciences Center,
State University of Londrina, Londrina, Paraná, Brazil;

^c Department of Clinical Medicine, Health Sciences Center, State University of Londrina,
Londrina, Paraná, Brazil;

^d Department of Pathology, Clinical Analysis and Toxicology, Health Sciences Center, State
University of Londrina, Londrina, PR, Brazil.

^e Pontifical Catholic University of Paraná, Campus Londrina, School of Medicine, Londrina,
Paraná, Brazil;

*Corresponding author: Edna Maria Vissoci Reiche; reiche@sercomtel.com.br; +55-43-
99991-1467; Postgraduate Program of Clinical and Laboratory Pathophysiology, Health
Sciences Center, State University of Londrina, Londrina, Paraná, Brazil; Robert Koch Avenue
#60, Vila Operária, ZIP CODE 86038-350, Londrina, Paraná, Brazil. ORCID: 0000-0001-
6507-2839.

Cássio Rafael Moreira – cassiorafamoreira@gmail.com; ORCID: 0000-0002-8781-1505

Camila Cataldi de Alcântara – cataldicamila@gmail.com; ORCID: 0000-0002-9181-3925

Ligia Marcia Mario Martin – ligiadermato@gmail.com; ORCID: 0000-0002-2143-679X

Marcell Alysson Batisti Lozovoy – lozovoy@uel.br; ORCID: 0000-0002-4023-9548

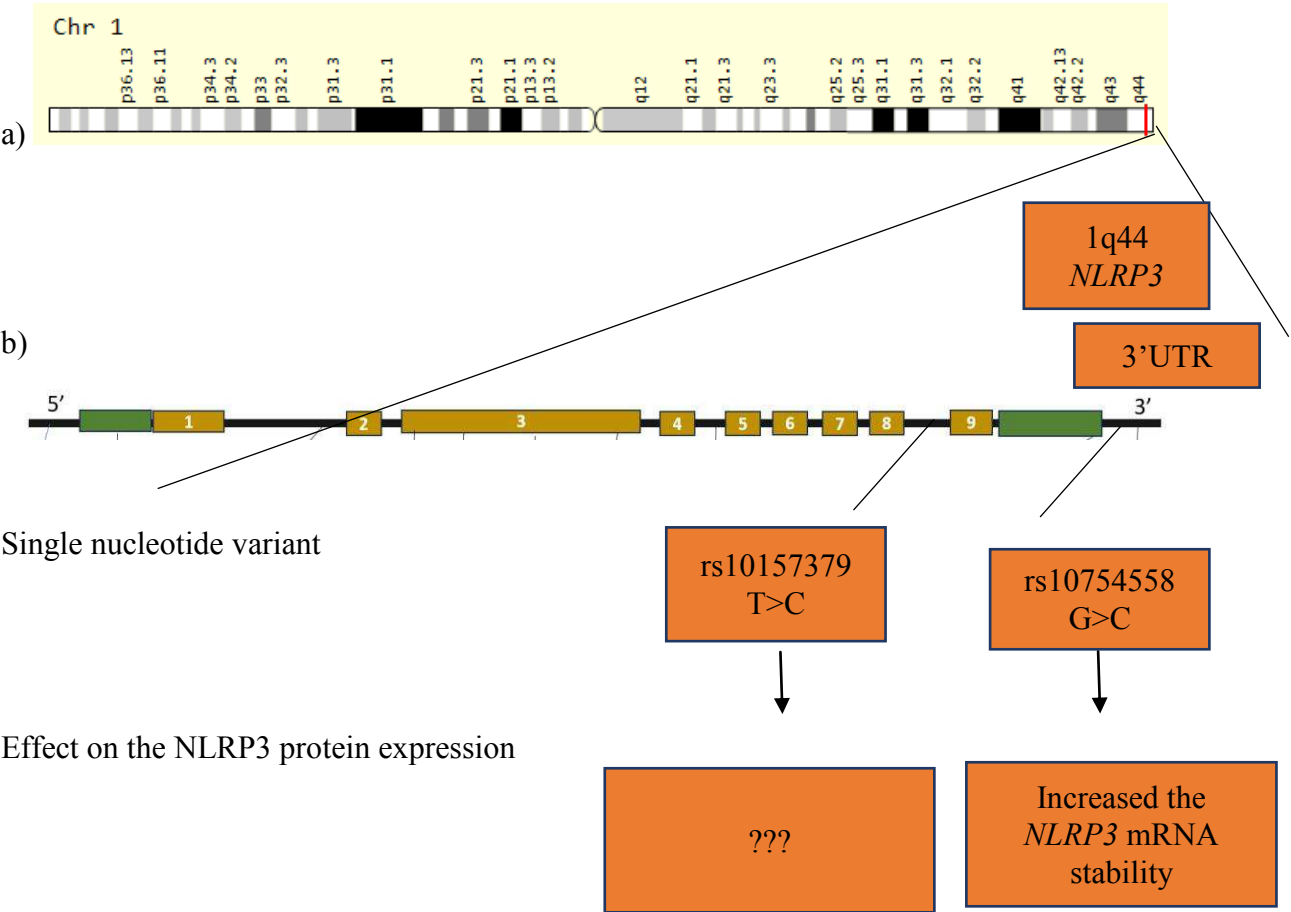
Andréa Name Colado Simão – deianame@uel.br; ORCID: **0000-0002-2073-6782**

Edna Maria Vissoci Reiche – reiche@sercomtel.com.br; ORCID: 0000-0001-6507-2839

Highlights

- The role of *NLRP3* genetic variants in the pathophysiology of psoriasis (PsO) is scarce
- The *NLRP3* rs10157379 and rs10754558 variants were not associated with psoriasis and its severity
- The *NLRP3* rs10754558 CG genotype decreased the likelihood of psoriatic arthritis (PsA)
- The *NLRP3* rs10754558 GG genotype presented an increased likelihood of PsA
- The *NLRP3* 10754558 variant may exert a potential role in the PsA development

Graphical Abstract



- a) Chromosome 1: the *NLRP3* gene is located on 1q44;
- b) The exon and intron structure of the *NLRP3* gene: the rs10754558 G>C is located in the 3'untranslated region (3'UTR), at chr1:247,442,297 (GRCh38.p14) and increases the *NLRP3* mRNA stability and, therefore, the expression of the *NLRP3*; the rs10157379 T>C is located in the intronic region of the *NLRP3* gene at chr1:247,448,734 (GRCh38.p14) and does not yet have clear direct evidence of gains or losses of function in *NLRP3* protein expression.

Abstract

Psoriasis (PsO) is a chronic, immune-mediated inflammatory disease with systemic manifestations. Its etiology involves an interaction between genetic, immunologic, and environmental factors. The NLRP3 inflammasome plays a key role in innate immune responses and has been implicated in PsO pathogenesis. However, data regarding *NLRP3* gene polymorphisms and their relationship with PsO, particularly in the Brazilian population, remain limited. The aim was to investigate the association between the *NLRP3* rs10157379 and rs10754558 gene variants with susceptibility and severity of PsO, as well as the risk of developing psoriatic arthritis (PsA). A case-control study was conducted with 154 individuals with PsO and 154 healthy controls. Clinical and demographic data were collected, and genotyping of the *NLRP3* rs10157379 T>C and rs10754558 G>C variants was performed using real-time polymerase chain reaction. No significant association was observed between either variant and PsO susceptibility or severity. However, the rs10754558 CG genotype was associated with a reduced likelihood of PsA [odds ratio (OR): 0.32; 95% confidence interval (CI): 0.10-0.95, $p=0.041$], while the GG genotype conferred a higher likelihood (OR: 3.26; 95% CI: 1.03-10.32, $p=0.044$). No associations were identified for the rs10157379 variant. In conclusion, the *NLRP3* rs10157379 and rs10754558 variants were not associated with PsO susceptibility or severity. However, the rs10754558 variant may influence the chance of joint involvement in individuals with PsO. These findings underscore the potential role of *NLRP3* variants in PsA development and highlight the importance of genetic background in PsO pathophysiology.

Keywords: Inflammasome; psoriasis; psoriatic arthritis; *NLRP3*; genetic variant

1. Introduction

Psoriasis (PsO) is a chronic inflammatory, immune-mediated, polygenic, and multifactorial disease that negatively impacts the physical and psychological well-being of affected individuals [1]. Approximately 2.0% of the global population is affected [2], with the plaque subtype being the most common [3]. It is considered a multisystemic disease, as other organs beyond the skin may be involved, particularly the joints, leading to the condition known as psoriatic arthritis (PsA) [4]. PsA is characterized by the presence of spondylitis, enthesitis or peripheral arthritis [5]. Moreover, due to the chronic systemic pro-inflammatory state, there is an increased risk of cardiovascular disease, metabolic syndrome, inflammatory bowel disease, non-alcoholic fatty liver disease, among other comorbidities [6].

The PsO pathogenesis is not yet fully elucidated but accumulating evidence suggests that it is a multigenic and a multifactorial disease whose manifestation is affected by genetic, epigenetic, environmental, and lifestyle factors [7-10]. Moreover, there are complex interactions between the innate and adaptive immune systems, endowing PsO with characteristics of both autoinflammatory and autoimmune diseases [11].

The innate immune response involves the activation of inflammasome, a complex of proteins of self-weight molecular structure that, under specific stimuli, trigger an inflammatory response culminating in the production of interleukin (IL)-1 β and IL-18 [12]. The NLR family pyrin domain containing 3 (NLRP3) inflammasome correlates with the pathophysiology of PsO [13] and also with other immune-mediated diseases [14-16] due to its pro-inflammatory activity [17]. The adaptive immune response involved the IL-23/Th17 cell axis, that is extensively recognized in the inflammation of PsO and is the target of multiple therapies [1].

1 Variants in genes encoding key inflammatory mediators may influence multiple
 2 biological processes and modulate susceptibility to PsO [18]. Single nucleotide variants
 3 (SNVs) in *IL17A*, *IL17F* [19], *IL36G* [20,21], *IL23R* [22], and *TNFA* [23] have previously
 4 been associated with PsO susceptibility.

5 The NLRP3 inflammasome contributes significantly to the pathophysiology of PsO by
 6 raising levels of pro-inflammatory cytokines such IL-1 β and IL-18 [24-27]. The activated
 7 NLRP3 inflammasome promotes keratinocyte proliferation and the release of inflammatory
 8 factors, contributing to the psoriatic skin lesions. The *NLRP3* gene is located on chromosome
 9 1 (1q44), has nine exons and over 60 SNVs that are associated with different levels of
 10 activation of the complex, such as gain or loss of function [28,29]. The SNP rs10754558 G>C
 11 is located in the 3'UTR of *NLRP3*, a key region of post-transcriptional regulation that can
 12 affect mRNA stability and interaction with the microRNA-146a binding sites leading to an
 13 increase in *NLRP3* expression [30] and has been associated with different diseases [31-38].
 14 However, the role of the *NLRP3* rs10754558 variant in the pathophysiology of PsO and PsA
 15 is inconsistent and scarce [27, 39, 40]. While the GC genotype of the *NLRP3* rs10754558
 16 G>C was associated with risk of PsO [26, 27, 40, 41], other study showed no association with
 17 PsO and PsA [39].

18 Other SNVs is the rs10157379 T>C is an intronic variant and it is unclear how it may
 19 affect the gene function. At the best of our knowledge, there are currently no data regarding
 20 the *NLRP3* rs10157379 variant in individuals with PsO. Despite the inconsistency of previous
 21 results of rs10754558 specifically in PsO, and the lack of results of the rs10157379, in
 22 addition to the biological plausibility, the functional position of the marker, and its allele
 23 frequency make rs10754558 and rs10157379 rational candidates for investigation in PsO and
 24 PsA. Therefore, we hypothesize that the *NLRP3* rs10754558 and rs10157379 are associated
 25 with susceptibility to PsO and, specifically, with the presence of PsA, by modulating NLRP3

expression and the intensity of the IL-1 β /IL-18 inflammatory pathway. In this scenario, the present study aimed to evaluate the relationship between the *NLRP3* rs10157379 T>C and rs10754558 G>C variants with the susceptibility and severity of PsO, as well as the likelihood of joint involvement with PsA.

2. Methods

This study was approved by the Institutional Research Ethics Committees of University of Londrina, Paraná, Brazil (CAAE: 37420820.0.0000.5231) and performed in accordance with the ethical standards as laid down in the 1964 Declaration of Helsinki. All invited subjects were informed of the details about the present research and have provided written informed consent to participate in the study.

2.1 Subjects

The case-control study included 308 individuals of both sexes, aged between 18 and 70 years, comprising 154 patients diagnosed with PsO (148 with plaque PsO, 1 with pustular PsO, 4 with palmoplantar PsO, and 1 with erythrodermic PsO) recruited from the Dermatology Service of the Specialty Outpatient Clinic of the University Hospital of the State University of Londrina (UEL). The control group consisted of 154 healthy blood donors from the Regional Blood Center of Londrina. Exclusion criteria included thyroid, renal, adrenal, hepatic, gastrointestinal, infectious, oncological diseases, and other autoimmune diseases. The sample size of 154 individuals per group was calculated using GPower Program (Software GPower 3.1, Düsseldorf, Germany) and assuming a statistical power of 90% and a 95% confidence interval (CI) for multivariate logistic modeling of unmatched case-control studies.

PsO diagnosis was established through clinical evaluation by a dermatologist, supplemented by histopathological examination. Disease severity was determined using the

Psoriasis Area and Severity Index (PASI) and the individuals were classified as PASI ≤ 10 (mild) and PASI > 10 (moderate to severe) [42] while PsA was assessed according to the Classification Criteria for Psoriatic Arthritis (CASPAR) [43].

Demographic, anthropometric, epidemiological, and clinical data were collected using a standardized questionnaire. The ethnicity was classified according to individual's self-perception of skin color as white and non-white [44]. Body mass index (BMI) was calculated by dividing body weight (kg) by height squared (m^2). Waist circumference (WC), systolic blood pressure (SBP), and diastolic blood pressure (DBP) were also determined.

2.2 Blood collection and inflammatory parameters

After a 12-hour fasting period, venous blood samples were collected in tubes containing the anticoagulant ethylenediaminetetracetic acid (EDTA) and centrifuged at 300 rpm for 15 minutes. Serum, plasma, and the buffy-coat layer were aliquoted and stored at $-80^{\circ}C$ until further analysis. The levels of C-reactive protein (CRP) were determined with high sensitivity assay (hsCRP) using turbidimetry (Architect C8000™, Abbott Laboratory, Abbott Park, IL, USA); and ferritin levels were measured using a chemiluminescent microparticle immunoassay (CMIA, Architect i2000, Abbott Laboratory, USA).

2.3 NLRP3 genetic variants genotyping

Genomic DNA was extracted from the buffy-coat of peripheral blood cells using a resin column procedure (Biopur, Biometrix Diagnostika, Curitiba, Brazil) following the manufacturer's instructions. DNA concentration was measured using a spectrophotometer at 260 nm (NanoDrop 2000c™, Thermo Fisher Scientific, Vienna, Austria) and the DNA purity was assessed by 260/280 nm ratio. DNA concentration was standardized to 1.1 ng/ μL in a final volume of 100 μL .

Two SNVs of the *NLRP3* gene were genotyped: rs10157379 (T>C): chr1:247,442,297 (GRCh38.p14) and rs10754558 (G>C): chr1:247,448,734 (GRCh38.p14). The variants were genotyped by real-time polymerase chain reaction (qPCR) using the TaqMan™ method. For this purpose, Taqman™ SNP Genotyping Assay 40X (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA) containing two primers and two allele-specific TaqMan™ MGB probes with a reporter dye at the 5' end (VIC™ or FAM™) and TaqMan™ Universal Genotyping Master Mix (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA) were used. For the rs10157397 variant ([C_30076082_30](#)), the primer was ntTTCTGTATTTCTATTTTTCCTGCCT[C/T]GTAGACACCAAAGAGCTTAAAAAAC and for the rs10754558 variant ([C_26052028_10](#)), the primer was GACAATGACAGCATCGGGTGTGTT[C/G]TCATCACAGCGCCTCAGTTAGAGGA (ThermoFisher, 2025). The fluorescence levels of the real-time polymerase chain reaction products were evaluated by the QuantStudio™ equipment (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA). Each qPCR assay included both positive and negative controls to ensure assay reliability, and all samples were analyzed in duplicate to confirm reproducibility of the results.

2.4 Statistical analysis

Categorical data were assessed using the chi-square test (χ^2) or Fisher's exact test, as appropriate. Results were expressed as absolute number (n) and percentage (%). Continuous data were analyzed using the parametric Student's t-test, with results expressed as mean $\pm$ standard deviation, or the non-parametric Mann-Whitney test, with results expressed as median and interquartile range (IQR) depending on data distribution. Hardy-Weinberg equilibrium was determined and the frequency and associations of *NLRP3* variants were analyzed under dominant, codominant, recessive, and overdominant genetic models [45] using the online SNP analysis tool SNPStats (<https://www.snpstats.net/start.htm>) [46]. The

Haploview 4.1 software was used to calculate D' and r^2 of the Lewontin to determine the strength of the linkage disequilibrium (LD) intensity of *NLRP3* rs10157379 and rs10754558. Binary logistic regression analysis was performed to evaluate the effect of SNVs within the studied groups, expressed as odds ratios (OR) with a 95% CI. P values were adjusted for confounding variables, such as age, sex, ethnicity, body mass index (BMI), and smoking status. Nalgelkerke R^2 test was also performed. Regression tests were performed using the bootstrap to increase the sample size. The statistical significance was defined as $p < 0.05$. All statistical analyses were conducted using SPSS IBM version 24 for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

3. Results

Sociodemographic and clinical data of individuals with PsO and controls are presented in Table 1. Individuals with PsO were older ($p = 0.002$) and exhibited higher BMI, WC, and hsCRP levels ($p < 0.001$) than controls. As expected, no differences were observed regarding sex or ethnicity. The mean PASI score was 5.1 (3.0–10.5), with 27.3% of individuals with PsO having PASI > 10 . Plaque PsO was the most common type (95.3%), and 15.6% presented with PsA.

Additionally, there were no significant differences in the presence of comorbidities, including systemic arterial hypertension presented among 32.0% of controls and 33.6% of PsO patients ($p = 0.790$), and type 2 diabetes mellitus (T2DM) presented among 10.9% of controls and 18.8% of PsO patients ($p = 0.079$).

Table 2 presents the *NLRP3* rs10157379 T $>$ C and rs10754558 G $>$ C variants, categorized into five genetic models (allelic, dominant, codominant, recessive, and overdominant) to assess their association with the PsO. Hardy-Weinberg equilibrium was obtained in both study groups: For the rs101057379, χ^2 :0.29781, p value: 0.0844 for controls;

χ^2 :0.2211, p value: 0.638, for PsO patients. For the rs10754558, χ^2 :0.25230, p value: 0.4696 for controls; χ^2 : 0.0548, p value: 0.8150, for PsO patients. No significant association was found between rs10157379 alleles and the presence of PsO (OR = 1.01; CI = 0.71–1.43; p = 0.971), as well as in other genetic models. Similarly, no significant association was observed between the rs10754558 alleles and PsO (OR = 1.06; CI = 0.74–1.51; p = 0.758) or in other genetic models. For the *NLRP3* rs10157379 and rs10754558 variants, none of the models were predictors of PsO odds, with a Nagelkerke R² indicating a weak correlation in all models (<0.20). The p value <0.05 in all tests indicates that the genetic variant could improve the model when applied. Moreover, the linkage disequilibrium (LD) was determined in our sample and the results showed D' = 0.22 (no or low LD, r² = 0.04 (Supplementary Figure 1).

Table 3 shows the results of the individuals with PsO categorized according to the severity of the disease (PASI ≤10 and PASI >10) and their association with the *NLRP3* variants. The allelic model of the rs10157379 and the rs10754558 variants did not correlate significantly with PsO severity (p>0.05). Additionally, the codominant, dominant, recessive, and overdominant models of these two genetic variants were not associated with the severity, expressed as PASI. For the *NLRP3* rs10157379 and rs10754558 variants, none of the models presented themselves as predictors for the odds of disease activity, with a Nagelkerke R² indicating weak correlation in all models (<0.20). The p value >0.05 in all tests indicates that the genetic variant does not improve the model when applied

Table 4 shows the analysis of the *NLRP3* rs10157379 and rs10754558 variants and the absence or presence of PsA. There was no significant association between PsA and any genetic models of the rs10157379 variant. However, for the rs10754558 variant, individuals carrying the CG heterozygous genotype exhibited a decreased likelihood of PsA (OR 0.32; 95% CI 0.10–0.95; p=0.041), whereas those carrying the GG recessive homozygous genotype showed an increased likelihood of PsA (OR 3.26; 95% CI 1.03–10.32; p=0.04).

4. Discussion

The main result of the present study demonstrated that individuals carrying the CG genotype of the *NLRP3* rs10754558 variant presented a decreased likelihood of PsA, whereas those carrying the GG genotype showed an increased likelihood of developing the disease. Considering that the G allele has been associated with higher NLRP3 activity and mRNA stability [30], the GG genotype might partially explain the increased risk of PsA observed in this cohort. Interestingly, the best fit in our analyses was found under an overdominant model, suggesting a potential heterozygote effect (heterosis), in which intermediate levels of NLRP3 expression could modulate inflammasome activation more efficiently. Such effects have been described in other complex immune-mediated conditions, where heterozygosity may confer a functional advantage through balanced expression of proinflammatory mediators [47]. Therefore, the CG heterozygous genotype may result in a better phenotype than the CC and GG homozygous genotypes, and the intermediate NLRP3 levels may be optimal to modulate specific signaling pathways [48]. For PsA, the heterosis could mean that the heterozygous state modulates the inflammatory response differently, perhaps by reducing the activation of the NLRP3 inflammasome or altering the production of inflammatory cytokines such as IL-1 β . However, we interpret the overdominant association as a hypothesis-generating result that warrants further investigation in larger and independent PsA cohorts to confirm whether heterozygosity indeed confers a differential protective profile.

The association between the *NLRP3* rs10754558 GG genotype and an increased likelihood of developing the PsA obtained in the present cohort of PsO patients is in an agreement with previous studies [31-33, 35, 49]. The GG genotype and the G allele of the rs10754558 variant were associated with an increased risk and severity of systemic lupus

erythematosus [31]. El Gendy et al. demonstrated that the G allele of the rs10754558 C>G variant was more frequent in patients with atopic dermatitis and those with higher severity scores [33]. Additionally, La Russa et al. found that the *NLRP3* rs10754558 variant, particularly the G allele, was correlated with chronic kidney disease in patients undergoing kidney transplantation and dialysis [35]. The *NLRP3* rs10754558 variant is located in a non-coding region of the gene but may modulate its expression. The presence of the G allele is associated with higher activity compared to the C allele. Consequently, the expression and stability of *NLRP3* mitochondrial RNA may be influenced by these alleles, with the G allele resulting in greater activity of the transcribed protein [30]. This same molecular mechanism could explain the higher association of the G allele with rheumatoid arthritis in the Chinese population [50].

Regarding the connection with PsA, in cutaneous PsO, aberrant *NLRP3* activation contributes to skin inflammation (production of IL-1 β , IL-18, amplification of the IL-17 and IL-23 response). In individuals with PsA, the SNV may increase *NLRP3* expression in synovial monocytes/macrophages, and with this, may increase inflammatory activation. It results in elevated levels of IL-1 β and IL-18, which promote neutrophil infiltration, Th17 lymphocyte activation, and cartilage/bone degradation. Thus, the SNV acts as a genetic susceptibility factor, modulating the intensity of the inflammatory response. Therefore, the rs10754558 SNP in the 3'UTR of *NLRP3* may influence gene expression by modifying mRNA stability or interaction with regulatory microRNAs. This effect may result in increased *NLRP3* expression and, consequently, increased inflammasome activation and IL-1 β /IL-18 production. Clinically, this modulation contributes to the chronic inflammation observed in PsO and may explain the greater propensity of individuals carrying the variant allele to develop PsA.

Other results from the present study showed that the *NLRP3* rs10157379 and rs10754558 variants were not associated with the presence of PsO nor with the severity of the disease. This variant was evaluated in non-infectious diseases and was associated with renal cell carcinoma [36], chronic kidney disease [37], and severity of severe acute respiratory syndrome after Sars-CoV-2 infection [38].

The lack of association between the *NLRP3* rs10754558 variant and the PsO is in an agreement with previous study that showed no association between this variant and individuals with PsO and controls from Denmark [39]. However, our finding contrasts with other studies carried out in genetically different population. The *NLRP3* rs10754558 CG genotype was associated with mild PsO and affected extremities mainly among male Egyptian individuals and the CC genotype revealed a significant decrease among PsO patients compared to controls [27]. Moreover, the *NLRP3* rs10754558 CG genotype was associated with the severe form of PsO and therapeutic response to methotrexate and adalimumab in an Egyptian cohort of individuals with PsO and controls. However, this study included only individuals with the PsO vulgaris clinical form [40]. The discrepancy between our findings in a cohort of PsO patients and those aforementioned studies may reflect disease-specific immunopathogenic mechanisms, ethnic or population differences, or sample-related variability.

Significant progress has recently been made in understanding the key molecular mechanisms of PsO. Genome-wide association studies (GWAS) have identified new genes associated with PsO and demonstrated the involvement of multiple genes in the disease's pathophysiology and therapeutic implications [51]. Previous results have shown that the *NLRP3* inflammasome is activated in inflammatory skin diseases such as PsO, leading to increased production of pro-inflammatory cytokines, particularly IL-1 β and IL-18 [13]. IL-1 β promotes the differentiation of Th17 cells and sustains IL-17 production, which drives

1 keratinocyte proliferation and the production of other cytokines and chemokines, forming a
2 self-sustaining inflammatory loop in PsO [52]. Therefore, genetic variants that may affect
3 inflammasome function, including those in the *NLRP3* gene, are considered candidate genes
4 and may contribute to susceptibility to immune-mediated diseases [53].

5 A systematic review evaluated the evidence for clinical, laboratory, and genetic
6 biomarkers associated with the onset or presence of PsA in patients with PsO [54]. The
7 review found strong evidence supporting clinical biomarkers; however, these were not
8 predictive of PsA development. In contrast, there was strong evidence for the predictive value
9 of changes in serum levels of the chemokine CXCL10. Additionally, several biomarkers
10 related to bone metabolism and inflammation showed strong associations with PsA, though
11 they lacked predictive capacity. Notably, no genetic biomarkers demonstrated strong evidence
12 of association with PsA.

13 Consistent with previous reports, our study found no significant differences in PsO
14 prevalence by sex or ethnicity [55-56]. However, evidence on sex-related differences remains
15 inconsistent across populations. While some studies suggest higher prevalence and severity in
16 men, others highlight a greater quality-of-life burden in women. A large Spanish cohort
17 reported higher prevalence in men (3.31%) compared to women (2.43%) [57], whereas other
18 studies have described a slightly higher prevalence in women [58]. Regarding the
19 comorbidities, T2DM is one of the most frequently associated with PsO. Studies have
20 demonstrated a direct relationship between psoriasis severity and the presence of T2DM,
21 likely mediated by proinflammatory cytokines such as interleukin-17, which are implicated in
22 both conditions. A large Spanish cohort [57] reported that most PsO patients presented with
23 multiple comorbidities, particularly lipid metabolism disorders (36.0%), hypertension
24 (35.5%), and other metabolic–endocrine disorders (~22.0%). Similarly, a retrospective study
25 [59] identified diabetes (36.0%), hypertension (27.0%), and dyslipidemia (17.0%) as the most

prevalent comorbidities. In line with these findings, other study [60] reported high rates of diabetes mellitus (65.0%), dyslipidemia (62.0%), and hypertension (48.0%) among patients with PsO.

Limitations and strengths of the study should be addressed. One key limitation is its case-control design, which does not allow causal inferences. Although this study employed a robust statistical analysis, adjusting for confounding variables such as age, ethnicity, BMI, and smoking status, the relatively small number of individuals with PsA may have impacted the statistical power. Therefore, given the relatively small sample size and the absence of correction for multiple testing, these findings should be interpreted with caution and considered hypothesis-generating. In particular, the observed association between the genetic variant and PsA should be regarded as exploratory and requires replication in larger, independent cohorts. One strength, to the best of our knowledge, this study represents the first investigation of the role of the *NLRP3* rs10157379 and rs10754558 variants in PsO and PsA in the Brazilian population.

5. Conclusions

In summary, this study showed no association between the *NLRP3* rs10157379 and rs10754558 variants and susceptibility or severity of PsO in our cohort of patients. However, the rs10754558 variant appeared to influence the chance of developing PsA, with the CG genotype associated with a reduced likelihood and the GG genotype conferring an increased likelihood of joint involvement. Although *NLRP3* gene variants may not represent primary determinants of PsO onset, our findings suggest that they could contribute to disease heterogeneity and to the emergence of specific clinical phenotypes such as PsA. Further

studies in larger and more diverse populations are warranted to validate these associations and to elucidate the molecular mechanisms underlying PsO pathophysiology.

Ethics approval and consent to participate

This research was carried out following approval by the Institutional Research Ethics Committee of the State University of Londrina, Paraná, Brazil (CAAE: 37420820.0.0000.5231). All procedures involving human subjects complied with the ethical guidelines established by the institutional and/or national research ethics committees, as well as with the principles outlined in the Declaration of Helsinki (1964) and its subsequent revisions or equivalent ethical standards.

References

- [1] Griffiths CEM, Armstrong AW, Gudjonsson JE, Barker JNWN. Psoriasis. *Lancet*. 2021; 397(10281):1301-1315. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32549-6.
- [2] Parisi R, Symmons DP, Griffiths CE, Ashcroft DM; Identification and Management of Psoriasis and Associated Comorbidity (IMPACT) project team. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. *J Invest Dermatol*. 2013; 133(2):377-85. doi: 10.1038/jid.2012.339.
- [3] Boehncke WH, Schön MP. Psoriasis. *Lancet*. 2015; 386(9997):983-94. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61909-7.
- [4] Azuaga AB, Ramírez J, Cañete JD. Psoriatic Arthritis: Pathogenesis and Targeted Therapies. *Int J Mol Sci*. 2023; 24(5):4901. doi: 10.3390/ijms24054901.
- [5] Gottlieb A, Merola JF. Psoriatic arthritis for dermatologists. *J Dermatolog Treat*. 2020; 31(7):662-679. doi: 10.1080/09546634.2019.1605142.
- [6] Amin M, Lee EB, Tsai TF, Wu JJ. Psoriasis and Co-morbidity. *Acta Derm Venereol*.

- 2020; 100(3):adv00033. doi: 10.2340/00015555-3387.
- [7] Chandra A, Ray A, Senapati S, Chatterjee R. Genetic and epigenetic basis of psoriasis pathogenesis. *Molecular Immunol.*2015; 64(2), 313-323.
- [8] Munir S, ber Rahman S, Rehman S, Saba N, Ahmad W, Nilsson S, et al. Association analysis of GWAS and candidate gene loci in a Pakistani population with psoriasis. *Molecular Immunol.* 2015; 64(1), 190-194.
- [9] Caputo V, Strafella C, Termine A, Dattola A, Mazzilli S, Lanna C, Cosio T, Campione E, Novelli G, Giardina E, Cascella R. Overview of the molecular determinants contributing to the expression of Psoriasis and Psoriatic Arthritis phenotypes. *J Cell Mol Med.* 2020; 24(23):13554-13563. doi: 10.1111/jcmm.15742.
- [10] Dopytalska K, Ciechanowicz P, Wiszniewski K, Szymańska E, Walecka I. The Role of Epigenetic Factors in Psoriasis. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(17):9294. doi: 10.3390/ijms22179294.
- [11] 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.
- [12] Malik A, Kanneganti TD. Inflammasome activation and assembly at a glance. *J Cell Sci.* 2017; 130(23):3955-3963. doi: 10.1242/jcs.207365.
- [13] Shahi A, Afzali S, Amirzargar A, Mohaghegh P, Salehi S, Mansoori Y. Potential roles of inflammasomes in the pathophysiology of Psoriasis: A comprehensive review. *Mol Immunol.* 2023; 161:44-60. doi: 10.1016/j.molimm.2023.06.007.
- [14] Zhen Y, Zhang H. NLRP3 Inflammasome and Inflammatory Bowel Disease. *Front Immunol.* 2019; 10:276. doi: 10.3389/fimmu.2019.00276.
- [15] Li Z, Guo J, Bi L. Role of the NLRP3 inflammasome in autoimmune diseases. *Biomed Pharmacother.* 2020; 130:110542. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110542.

- 1 [16] Yin H, Liu N, Sigdel KR, Duan L. Role of NLRP3 Inflammasome in Rheumatoid
2 Arthritis. *Front Immunol.* 2022 Jun 27;13:931690. doi: 10.3389/fimmu.2022.931690.
3 Erratum in: *Front Immunol.* 2023; 14:1228176. doi: 10.3389/fimmu.2023.1228176.
- 4 [17] Sá DC, Festa C Neto. Inflammasomes and dermatology. *An Bras Dermatol.* 2016;
5 91(5):566-578. doi: 10.1590/abd1806-4841.20165577.
- 6 [18] Tsoi LC, Stuart PE, Tian C, Gudjonsson JE, Das S, Zawistowski M, Ellinghaus E, Barker
7 JN, Chandran V, Dand N, Duffin KC, Enerbäck C, Esko T, Franke A, Gladman DD,
8 Hoffmann P, Kingo K, Kõks S, Krueger GG, Lim HW, Metspalu A, Mrowietz U, Mucha
9 S, Rahman P, Reis A, Tejasvi T, Trembath R, Voorhees JJ, Weidinger S, Weichenthal M,
10 Wen X, Eriksson N, Kang HM, Hinds DA, Nair RP, Abecasis GR, Elder JT. Large scale
11 meta-analysis characterizes genetic architecture for common psoriasis associated variants.
12 *Nat Commun.* 2017; 8:15382. doi: 10.1038/ncomms15382.
- 13 [19] Villalpando-Vargas FV, Rivera-Valdés JJ, Alvarado-Navarro A, Huerta-Olvera SG,
14 Macías-Barragán J, Martínez-López E, Graciano-Machuca O. Association between IL-
15 17A, IL-17F and IL-17RA gene polymorphisms and susceptibility to psoriasis and
16 psoriatic arthritis: a meta-analysis. *Inflamm Res.* 2021; 70(10-12):1201-1210. doi:
17 10.1007/s00011-021-01514-6.
- 18 [20] Traks T, Keermann M, Prans E, Karelson M, Loite U, Kõks G, Silm H, Kõks S, Kingo
19 K. Polymorphisms in IL36G gene are associated with plaque psoriasis. *BMC Med Genet.*
20 2019; 20(1):10. doi: 10.1186/s12881-018-0742-2.
- 21 [21] Moreira CR, de Alcântara CC, Flauzino T, Martin LMM, Lozovoy MAB, Reiche EMV,
22 Simão ANC. IL36G genetic variant is independently associated with susceptibility,
23 severity and joint involvement in psoriasis. *Mol Immunol.* 2023; 159:69-75. doi:
24 10.1016/j.molimm.2023.05.010.
- 25 [22] Eiris N, González-Lara L, Santos-Juanes J, Queiro R, Coto E, Coto-Segura P. Genetic

- variation at IL12B, IL23R and IL23A is associated with psoriasis severity, psoriatic arthritis and type 2 diabetes mellitus. *J Dermatol Sci.* 2014; 75(3):167-72. doi: 10.1016/j.jdermsci.2014.05.010.
- [23] Akcılar R, Dizen Namdar N, Yükcü F, Arslan Utku S. TNF- α gene -238G>A polymorphism is associated with psoriasis patients. *J Cosmet Dermatol.* 2022; 21(6):2662-2667. doi: 10.1111/jocd.14940
- [24] Verma D, Fekri SZ, Sigurdardottir G, Bivik Eding C, Sandin C, Enerbäck C. Enhanced Inflammasome Activity in Patients with Psoriasis Promotes Systemic Inflammation. *J Invest Dermatol.* 2021; 141(3):586-595.e5. doi: 10.1016/j.jid.2020.07.012.
- [25] Yu P, Hao S, Zheng H, Zhao X, Li Y. Association of *NLRP1* and *NLRP3* Polymorphisms with Psoriasis Vulgaris Risk in the Chinese Han Population. *Biomed Res Int.* 2018; 2018:4714836. doi: 10.1155/2018/4714836.
- [26] Shi A, Shu Y, Hu K, Sudesh S, Tu Y. NLRP3-inflammasome Related Genes as Emerging Biomarkers and Therapeutic Targets in Psoriasis. *Inflammation.* 2025; 3. doi: 10.1007/s10753-025-02271-y.
- [27] Alrefai A, Dawood A, Shehata W, Elhelbawy M, Elhelbawy N. Evaluation of NLRP3 (rs10754558) and PTPN22 (1858C/T) (rs2476601) Functional Polymorphisms in Psoriasis Susceptibility in Egypt. *Appl Clin Genet.* 2021; 14:331-339. doi: 10.2147/TACG.S319065.
- [28] The International HapMap Consortium. The International HapMap Project. *Nature*; 2003; 426: 789–796. <https://doi.org/10.1038/nature02168>
- [29] Jenko B, Praprotnik S, Tomšić M, Dolžan V. *NLRP3* and *CARD8* Polymorphisms Influence Higher Disease Activity in Rheumatoid Arthritis. *J Med Biochem.* 2016; 5(3):319-323. doi: 10.1515/jomb-2016-0008.
- [30] Hitomi Y, Ebisawa M, Tomikawa M, Imai T, Komata T, Hirota T, Harada M, Sakashita

- M, Suzuki Y, Shimojo N, Kohno Y, Fujita K, Miyatake A, Doi S, Enomoto T, Taniguchi M, Higashi N, Nakamura Y, Tamari M. Associations of functional NLRP3 polymorphisms with susceptibility to food-induced anaphylaxis and aspirin-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2009; 124(4):779-85.e6. doi: 10.1016/j.jaci.2009.07.044.
- [31] Ehtesham N, Zare Rafie M, Esmailzadeh E, Dehani M, Davar S, Mosallaei M, Pakzad B, Ghorashi T, Darvish H, Soosanabadi M. Three functional variants in the NLRP3 gene are associated with susceptibility and clinical characteristics of systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2021; 30(8):1273-1282. doi: 10.1177/09612033211014273.
- [32] Kumar N, Kaur M, Singh G, Valecha S, Khinda R, Di Napoli M, et al. A susceptibility putative haplotype within NLRP3 inflammasome gene influences ischaemic stroke risk in the population of Punjab, India. *Int J Immunogenetics.* 2022; 49(4):260–70.
- [33] El Gendy A, Abo Ali FH, Baioumy SA, Taha SI, El-Bassiouny M, Abdel Latif OM. NLRP3 inflammasome (rs10754558) gene polymorphism in patients with atopic dermatitis. *Egypt J Immunol.* 2023; 30(3):102-109.
- [34] Kaabi YA. The NLRP3 inflammasome rs35829419 C>A polymorphism is associated with type 2 diabetes mellitus in Saudi Arabia. *Saudi Med J.* 2023; 44(8):745-750. doi: 10.15537/smj.2023.44.8.20230322.
- [35] La Russa A, Lofaro D, Montesanto A, La Russa D, Zaza G, Granata S, Di Dio M, Serra, Andreucci M, Bonofiglio R, Perri A. Association between *NLRP3* rs10754558 and *CARD8* rs2043211 Variants and Susceptibility to Chronic Kidney Disease. *Int J Mol Sci.* 2023; 24(4):4184. doi: 10.3390/ijms24044184.
- [36] Chung CJ, Bao BY, Lin YC, Huang YL, Shiue HS, Ao PL, Pu YS, Huang CY, Hsueh YM. Polymorphism of nucleotide binding domain-like receptor protein 3 (NLRP3) increases susceptibility of total urinary arsenic to renal cell carcinoma. *Sci Rep.* 2020; 10(1):6640. doi: 10.1038/s41598-020-63469-8.

- 1 [37] Hsueh YM, Chen WJ, Lin YC, Huang YL, Shiue HS, Lin YF, Hsieh RL, Chen HH.
2 Combined effects of nucleotide-binding domain-like receptor protein 3 polymorphisms and
3 environmental metals exposure on chronic kidney disease. *Sci Rep.* 2022; 12(1):6307. doi:
4 10.1038/s41598-022-10098-y. Erratum in: *Sci Rep.* 2022; 12(1):22600. doi:
5 10.1038/s41598-022-27056-3.
- 6 [38] Maes M, Tedesco Junior WLD, Lozovoy MAB, Mori MTE, Danelli T, Almeida ERD,
7 Tejo AM, Tano ZN, Reiche EMV, Simão ANC. In COVID-19, NLRP3 inflammasome
8 genetic variants are associated with critical disease and these effects are partly mediated by
9 the sickness symptom complex: a nomothetic network approach. *Mol Psychiatry.* 2022;
10 27(4):1945-1955. doi: 10.1038/s41380-021-01431-4.
- 11 [39] Loft ND, Skov L, Rasmussen MK, Gniadecki R, Dam TN, Brandslund I, Hoffmann HJ,
12 Andersen MR, Dessau RB, Bergmann AC, Andersen NM, Abildtoft MK, Andersen PS,
13 Hetland ML, Glintborg B, Bank S, Vogel U, Andersen V. Genetic polymorphisms
14 associated with psoriasis and development of psoriatic arthritis in patients with psoriasis.
15 *PLoS One.* 2018; 13(2):e0192010. doi: 10.1371/journal.pone.0192010.
- 16 [40] Kamel FZ, Hoseiny HAM, Shahawy AAE, Boghdadi G, Shahawy AAE. NLRP3
17 (rs10754558) gene polymorphism and tumor necrosis factor alpha as predictors for disease
18 activity and response to methotrexate and adalimumab in psoriasis. *BMC Immunol.* 2024;
19 25(1):40. doi: 10.1186/s12865-024-00630-2.
- 20 [41] Farag A, Badr E, Elnaidany N, Gaafar N, Elmadbouh I. Association of NLRP1
21 (rs878329) and NLRP3 (rs10754558) genes polymorphism in psoriasis vulgaris patients
22 with dyslipidemia. *Hum Gene.* 2022; 33:201052. [https://doi.](https://doi.org/10.1016/j.humgen.2022.201052)
23 [org/10.1016/j.humgen.2022.201052](https://doi.org/10.1016/j.humgen.2022.201052)
- 24 [42] Finlay AY. Current severe psoriasis and the rule of tens. *Br J Dermatol.* 2005;
25 152(5):861-7. doi: 10.1111/j.1365-2133.2005.06502.x.

- 1 [43] Ritchlin CT, Colbert RA, Gladman DD. Psoriatic Arthritis. N Engl J Med. 2017 Mar
2 9;376(10):957-970. doi: 10.1056/NEJMra1505557. Erratum in: N Engl J Med. 2017;
3 25;376(21):2097. doi: 10.1056/NEJMx170005.
- 4 [44] Pena SD, Di Pietro G, Fuchshuber-Moraes M, Genro JP, Hutz MH, Kehdy Fde S,
5 Kohlrausch F, Magno LA, Montenegro RC, Moraes MO, de Moraes ME, de Moraes MR,
6 Ojopi EB, Perini JA, Racciopi C, Ribeiro-Dos-Santos AK, Rios-Santos F, Romano-Silva
7 MA, Sortica VA, Suarez-Kurtz G. The genomic ancestry of individuals from different
8 geographical regions of Brazil is more uniform than expected. PLoS One. 2011;
9 6(2):e17063. doi: 10.1371/journal.pone.0017063.
- 10 [45] Horita N, Kaneko T. Genetic model selection for a case-control study and a meta-
11 analysis. Meta Gene. 2015; 5:1-8. doi: 10.1016/j.mgene.2015.04.003.
- 12 [46] Solé X, Guinó E, Valls J, Iniesta R, Moreno V. SNPStats: a web tool for the analysis of
13 association studies. Bioinformatics. 2006; 22(15):1928-9. doi:
14 10.1093/bioinformatics/btl268.
- 15 [47] Comings D, MacMurray J. Molecular heterosis: a review. Mol Genet Metab. 2000;
16 71(1):19-31.
- 17 [48] Sadaghiani S, Ng B, Altmann A, Poline JB, Banaschewski T, Bokde ALW, et al.
18 Overdominant Effect of a *CHRNA4* Polymorphism on Cingulo-Opercular Network
19 Activity and Cognitive Control. J Neurosci. 2017; 37(40):9657-9666. doi:
20 10.1523/JNEUROSCI.0991-17.2017.
- 21 [49] Awni AA, Hamed ZO, Abdul-Hassan Abbas A, Abdulamir AS. Effect of NLRP3
22 inflammasome genes polymorphism on disease susceptibility and response to TNF- α
23 inhibitors in Iraqi patients with rheumatoid arthritis. Heliyon. 2023; 9(6):e16814.
- 24 [50] Cheng L, Liang X, Qian L, Luo C, Li D. NLRP3 gene polymorphisms and expression in
25 rheumatoid arthritis. Exp Ther Med. 2021; 22(4):1110. doi: 10.3892/etm.2021.10544.

- 1 [51] Babaie F, Omraninava M, Gorabi AM, Khosrojerdi A, Aslani S, Yazdchi A, Torkamandi
2 S, Mikaeili H, Sathyapalan T, Sahebkar A. Etiopathogenesis of Psoriasis from Genetic
3 Perspective: An updated Review. *Curr Genomics*. 2022; 23(3):163-174. doi:
4 10.2174/1389202923666220527111037.
- 5 [52] Cai Y, Xue F, Quan C, Qu M, Liu N, Zhang Y, Fleming C, Hu X, Zhang HG,
6 Weichselbaum R, Fu YX, Tieri D, Rouchka EC, Zheng J, Yan J. A Critical Role of the IL-
7 1 β -IL-1R Signaling Pathway in Skin Inflammation and Psoriasis Pathogenesis. *J Invest*
8 *Dermatol*. 2019; 139(1):146-156. doi: 10.1016/j.jid.2018.07.025.
- 9 [53] Yun M, Deng Z, Navetta-Modrov B, Xin B, Yang J, Nomani H, Aroniadis O, Gorevic
10 PD, Yao Q. Genetic variations in NLRP3 and NLRP12 genes in adult-onset patients with
11 autoinflammatory diseases: a comparative study. *Front Immunol*. 2024; 14:1321370. doi:
12 10.3389/fimmu.2023.1321370.
- 13 [54] Mulder MLM, van Hal TW, Wenink MH, Koenen HJPM, van den Hoogen FHJ, de Jong
14 EMGJ, van den Reek JMPA, Vriezekolk JE. Clinical, laboratory, and genetic markers for
15 the development or presence of psoriatic arthritis in psoriasis patients: a systematic review.
16 *Arthritis Res Ther*. 2021; 23(1):168. doi: 10.1186/s13075-021-02545-4.
- 17 [55] Chang YT, Chen TJ, Liu PC, Chen YC, Chen YJ, Huang YL, Jih JS, Chen CC, Lee DD,
18 Wang WJ, et al. Epidemiological study of psoriasis in the national health insurance
19 database in Taiwan. *Acta Derm. Venereol*. 2009; 89: 262–266.
- 20 [56] Gelfand JM, Stern RS, Nijsten T, Feldman SR, Thomas J, Kist J, Rolstad T, Margolis DJ.
21 The prevalence of psoriasis in African Americans: Results from a population-based study.
22 *J. Am. Acad. Dermatol*. 2005; 52:23–26
- 23 [57] Almenara-Blasco M, Gracia-Cazaña T, Poblador-Plou B, Laguna-Berna C, Carmona-
24 Pérez J, Navarro-Bielsa A, Prados-Torres A, Gimeno-Miguel A, Gilaberte Y.

Multimorbidity of Psoriasis: A Large-Scale Population Study of Its Associated Comorbidities. J Clin Med. 2024; 13(2):492. doi: 10.3390/jcm13020492.

[58] Schlander M, Schwarz O, Viapiano M, Bonauer N. PSS21 Administrative Prevalence of Psoriasis in Germany. Value Health 2008; 11: A615–A616.

[59] Alajmi RS, Alamoudi SM, Alabbasi AA. et al. Patterns of Comorbidities in Psoriasis Patients: A Cross-Sectional Study. Cureus 2021; 13: e14907. doi:10.7759/cureus.14907.

[60] Hassan SA, Waleed AA, Abdullah O, Rana O. Proportions of major comorbid medical conditions among psoriasis patients in a tertiary hospital. Riyadh. J Health Spec. 2017; 5:176-80.

Table 1 – Sociodemographic and clinical data of healthy controls and individuals with psoriasis

Variables	Control (n = 128)	Psoriasis (n = 128)	p value
Sex (M / F)	71 (55.5) / 57 (44.5)	65 (50.8) / 63 (49.2)	0.452
Ethnicity (W/NW)	105 (82.0) / 23 (18.0)	102 (79.7) / 26 (20.3)	0.634
Age (Years)	47 (43 - 54)	53 (45 - 62)	0.002
BMI (kg/m ²)	26.3 (24.1 - 29.2)	29 (25.9 - 33.1)	< 0.001
WC (cm)	95 (89 - 102)	100 (91 - 112)	0.001
Smoking (No / Yes)	109 (85.2) / 19 (14.8)	78 (60.9) / 25 (39.1)	< 0.001
SBP (mmHg)	120 (110 - 135)	120 (110 - 139)	0.523
DBP (mmHg)	80 (70 - 80)	80 (70 - 81)	0.565
CRP (mg/L)	1.7 (0.9 - 3.5)	3.4 (1.6 - 7.0)	< 0.001
Ferritin (ng/L)	108.9 (41.2 - 244.6)	167.9 (86.6 - 306.3)	0.004
PASI	-	5.1 (3.0 - 10.5)	-
PASI > 10	-	35 (27.3)	-
Plaque Psoriasis	-	122 (95.3)	-
Other Psoriasis Types*	-	6 (4.7)	-
Psoriatic Arthritis	-	20 (15.6)	-

*Categorical data were expressed as absolute number (percentage); continuous variables were expressed as median (25th – 75th percentile). M = Male; F = Female; W: white; NW: non-white; BMI = Body Mass Index; WC = Waist Circumference; SBP = Systolic Blood Pressure;

DBP = Diastolic Blood Pressure; PASI = Psoriasis Area and Severity Index. *Other psoriasis types: pustular (n=1), palmoplantar (n=4), erythrodermic (n=1).

Table 2 – Distribution of the *NLRP3* rs10157379 T>C and rs10754558 G>C variants among controls and individuals with psoriasis in different genetic models

Model	Genotype	Control	Psoriasis	OR (95%CI)	p value
rs101057379					
Allelic	T	154 (59.5)	153 (59.8)	Reference	
	C	103 (40.1)	104 (40.2)	1.01 (0.71-1.43)	0.971
Codominant	TT	51 (39.8)	47 (36.7)	Reference	
	TC	52 (40.6)	59 (46.1)	1.26 (0.72-2.20)	0.415
	CC	25 (19.5)	22 (17.2)	1.00 (0.49-2.06)	0.983
Dominant	TC + CC	77 (60.2)	81 (63.3)	Reference	
	TT	51 (39.8)	47 (36.7)	0.84 (0.50-1.42)	0.530
Recessive	TT + TC	103 (80.5)	106 (82.8)	Reference	
	CC	25 (19.5)	22 (17.2)	0.89 (0.46 - 1.71)	0.731
Ovderdominant	TT + CC	76 (59.4)	69 (53.9)	Reference	
	TC	52 (40.6)	59 (46.1)	1.26 (0.76 - 2.09)	0.376
rs10754558					
Allelic	C	163 (63.4)	159 (62.1)	Reference	
	G	94 (36.6)	97 (37.9)	1.06 (0.74 - 1.51)	0.758
Codominant	CC	50 (39.1)	50 (39.1)	Reference	
	CG	63 (49.2)	59 (46.1)	0.90 (0.52 - 1.56)	0.713
	GG	15 (11.7)	19 (14.8)	1.24 (0.56 - 2.74)	0.601
Dominant	CG + GG	78 (60.9)	78 (60.9)	Reference	
	CC	50 (39.1)	50 (39.1)	1.03 (0.61 – 1.73)	0.910
Recessive	CC + CG	113 (88.3)	109 (85.2)	Reference	

	GG	15 (11.7)	19 (14.8)	1.31 (0.62 - 2.74)	0.479
Overdominant	CC + GG	65 (50.8)	69 (53.9)	Reference	
	CG	63 (49.2)	59 (46.1)	0.85 (0.51 - 1.42)	0.545

Categorical data were expressed as absolute number (n) and percentage (%). Analyses were adjusted for sex, age, ethnicity, body mass index, and smoking status. OR = Odds Ratio; CI = Confidence Interval. For the *NLRP3* rs10157379 and rs10754558 variants, none of the models presented themselves as predictors for the odds of disease activity, with a Nagelkerke R² indicating weak correlation in all models (<0.20).

Table 3 – Association between the *NLRP3* rs10157379 T > C and rs10754558 C > G genetic variants and the psoriasis severity, expressed as PASI ≤10 and PASI >10

Genetic Model	Genotype	PASI ≤ 10 (n = 93)	PASI > 10 (n = 35)	OR (95% CI)	p value
rs10157379					
Allelic	T	113 (60.8)	40 (57.1)	Reference	
	C	73 (39.2)	30 (42.9)	1.16 (0.66 - 2.03)	0.600
Codominant	TT	35 (37.6)	12 (34.3)	Reference	
	TC	43 (46.2)	16 (45.7)	1.09 (0.44 - 2.68)	0.851
	CC	15 (16.1)	7 (20.0)	1.22 (0.39 - 3.80)	0.727
Dominant	TC + CC	58 (62.4)	23 (65.7)	Reference	
	TT	35 (37.6)	12 (34.3)	0.88 (0.38 - 2.03)	0.775
Recessive	TT + TC	78 (83.9)	28 (80.0)	Reference	
	CC	15 (16.1)	7 (20.0)	1.17 (0.42 - 3.27)	0.765
Overdominant	TT + CC	50 (53.8)	19 (54.3)	Reference	
	TC	43 (46.2)	16 (45.7)	1.02 (0.45 - 2.31)	0.961
rs10754558					
Allelic	C	115 (61.8)	44 (62.9)	Reference	
	G	71 (38.2)	26 (37.1)	0.96 (0.54 - 1.69)	0.880
Codominant	CC	37 (39.8)	13 (37.1)	Reference	
	CG	41 (44.1)	18 (51.4)	1.31 (0.55 - 3.12)	0.545

Genetic Model	Genotype	PASI ≤ 10 (n = 93)	PASI > 10 (n = 35)	OR (95% CI)	p value
Dominant	GG	15 (16.1)	4 (11.4)	0.78 (0.21 - 2.89)	0.714
	CG + GG	56 (60.2)	22 (62.9)	Reference	
	CC	37 (39.8)	13 (37.1)	0.85 (0.37 - 1.97)	0.712
Recessive	CC + CG	78 (83.9)	31 (88.6)	Reference	
	GG	15 (16.1)	4 (11.4)	0.67 (0.20 - 2.23)	0.515
Overdominant	CC + GG	52 (55.9)	17 (48.6)	Reference	
	CG	41 (44.1)	18 (51.4)	1.40 (0.63 - 3.11)	0.411

Categorical data were expressed as absolute number (n) and percentage (%). Analyses were adjusted for sex, age, ethnicity, body mass index, and smoking status. OR = Odds Ratio; CI = Confidence Interval. PASI: Psoriasis Area and Severity Index. For the *NLRP3* rs10157379 and rs10754558 variants, none of the models presented themselves as predictors for the odds of disease activity, with a Nagelkerke R² indicating weak correlation in all models (<0.20).

Table 4 – Association between *NLRP3* T > C (rs10157379) and C > G (rs10754558) variants and the absence or presence of psoriatic arthritis (PsA)

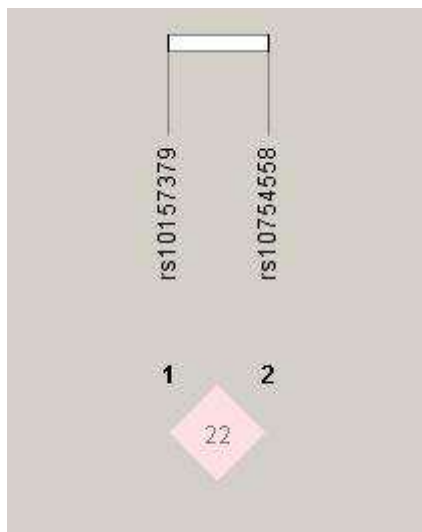
Model	Genotype	No PsA (n = 108)	PsA (n = 20)	OR (95% CI)	<i>p</i> value
rs10157379					
Allelic	T	131 (60.6)	22 (55.0)	Reference	
	C	85 (39.4)	18 (45.0)	1.26 (0.64 - 2.49)	0.504
Codominant	TT	41 (38.0)	6 (30.0)	Reference	
	TC	49 (45.4)	10 (50.0)	1.41 (0.46 - 4.31)	0.541
	CC	18 (16.7)	4 (20.0)	1.60 (0.39 - 6.46)	0.512
Dominant	TC + CC	67 (62.0)	14 (70.0)	Reference	
	TT	41 (38.0)	6 (30.0)	0.68 (0.24 - 1.94)	0.473
Recessive	TT + TC	90 (83.3)	16 (80.0)	Reference	
	CC	18 (16.7)	4 (20.0)	1.32 (0.38 - 4.53)	0.663
Overdominant	TT + CC	59 (54.6)	10 (50.0)	Reference	
	TC	49 (45.4)	10 (50.0)	1.21 (0.45 - 3.23)	0.704
rs10754558					
Allelic	C	136 (63.0)	23 (57.5)	Reference	
	G	80 (37.0)	17 (42.5)	1.26 (0.63 - 2.49)	0.514

Model	Genotype	No PsA (n = 108)	PsA (n = 20)	OR (95% CI)	p value
Codominant	CC	41 (38.0)	9 (45.0)	Reference	
	CG	54 (50.0)	5 (25.0)	0.40 (0.12 - 1.34)	0.138
	GG	13 (12.0)	6 (30.0)	2.12 (0.61 - 7.41)	0.237
Dominant	CG + GG	67 (62.0)	11 (55.0)	Reference	
	CC	41 (38.0)	9 (45.0)	1.38 (0.51 - 3.70)	0.525
Recessive	CC + CG	95 (88.0)	14 (70.0)	Reference	
	GG	13 (12.0)	6 (30.0)	3.26 (1.03 - 10.32)	0.044
Overdominant	CC + GG	54 (50.0)	15 (75.0)	Reference	
	CG	54 (50.0)	5 (25.0)	0.32 (0.10 - 0.95)	0.041

Categorical data were expressed as absolute number (n) and percentage (%). Analyses were adjusted for sex, age, ethnicity, body mass index, and smoking status. OR = Odds Ratio; CI = Confidence Interval. PsA: psoriatic arthritis

Caption of the Supplementary Figure

S1. Lewontin's D' of the *NLRP3* rs10157379 and rs10754558: $D' = 0.22$ (No or low linkage disequilibrium), $r^2 = 0.04$.



Carta ao Editor

Psoríase e variantes genéticas de *IL18*: evidências de um estudo caso-controle brasileiro

Cássio Rafael Moreira^a, Marcell Alysson Batisti Lozovoy^{b,c}, Andréa Name Colado Simão^{b,c}, Edna Maria Vissoci Reiche^{b,d}

^a Departamento de Clínica Médica, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Estadual de Londrina, Londrina, Paraná, Brasil

^b Programa de Pós-Graduação em Fisiopatologia Clínica e Laboratorial, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Estadual de Londrina, Londrina, Paraná, Brasil;

^c Departamento de Patologia, Análises Clínicas e Toxicologia, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Estadual de Londrina, Londrina, PR, Brasil

^d Universidade Católica do Paraná (PUCPR), Campus Londrina, Escola de Medicina, Londrina, Paraná, Brasil;

Autor Correspondente: Cássio Rafael Moreira; cassiorafamoreira@gmail.com, +55-43-999852287. Departamento de Clínica Médica, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Estadual de Londrina - UEL · Rua Robert Koch, 60. Vila Operária. CEP: 86038-350.

Prezado editor,

A psoríase (PsO) é uma doença cutânea inflamatória crônica de origem imunomediada, com prevalência estimada entre 1,0% e 3,0% nas populações ocidentais e sua fisiopatologia envolve uma interação complexa entre fatores genéticos, ambientais e os componentes dos sistemas imune inato e adaptativo (Rendon; Schäkel, 2019). Diversas hipóteses foram formuladas para elucidar os mecanismos subjacentes à patogênese da PsO; entretanto, a teoria predominante propõe que um evento inicial desencadeador é seguido por uma fase inflamatória crônica sustentada, regulada por um ciclo de retroalimentação positiva, no qual a ativação e proliferação dos queratinócitos é mediada por citocinas pró-inflamatórias (Ni; Lai, 2021).

Estudos têm destacado a relevância da interleucina (IL)-18 na fisiopatologia da PsO. Pacientes com PsO apresentam níveis significativamente elevados de IL-18 tanto nas lesões cutâneas quanto no soro, em comparação com indivíduos saudáveis (Arican *et al.*, 2005). Investigações posteriores demonstraram correlação entre a concentração plasmática de IL-18 e a gravidade da doença, mensurada pelo Índice de Área e Gravidade da Psoríase (PASI), sugerindo que a IL-18 pode atuar como um biomarcador potencial da PsO (Forouzandeh *et al.*, 2020).

Variações em genes que codificam citocinas relevantes na PsO podem estar associadas a diferentes processos biológicos e influenciar a suscetibilidade à doença. Variantes de nucleotídeo único (SNVs) nos genes *IL17A* e *IL17F* (Villalpando-Vargas *et al.*, 2021) e *IL36G* (Moreira *et al.*, 2023) já foram associadas à predisposição à PsO. Porém, dados sobre variantes genéticas de *IL18* em pacientes com PsO são escassos na literatura médica, sendo que, até o momento, apenas um estudo aborda a variante *IL18* C>G (rs187238) e PsO e nenhum aborda a relação da variante *IL18* G>A (rs360717) com a doença.

Diante deste cenário, o objetivo deste estudo foi investigar a associação entre as variantes do *IL18* C>G (rs187238) e *IL18* G>A (rs360717) com a suscetibilidade e gravidade da PsO. Foi realizado um estudo caso-controle que incluiu 308 indivíduos (128 pacientes com PsO e 128 controles saudáveis), de ambos os sexos, com idades entre 18 e 69 anos. Os pacientes com PsO eram acompanhados no Serviço

de Dermatologia do Ambulatório de Especialidades do Hospital Universitário (AEHU) da Universidade Estadual de Londrina (UEL) e os controles foram selecionados entre os doadores de sangue fidelizados do Hemocentro Regional de Londrina, Paraná, Brasil.

Os critérios de exclusão abrangeram doenças tireoidianas, renais, adrenais, hepáticas, gastrointestinais, infecciosas, oncológicas, bem como outras doenças autoimunes. A gravidade da PsO foi determinada por meio do PASI. Os pacientes foram categorizados conforme a gravidade da doença de acordo com o PASI (≤ 10 ou >10) ao diagnóstico inicial. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da UEL sob CAAE nº 37420820.0.0000.5231. Todos os participantes assinaram Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O DNA genômico foi extraído da camada leucocitária do sangue periférico por meio de procedimento com colunas de resina. As variantes do gene *IL18* C>G (rs187238) e G>A (rs360717) foram determinadas por meio do ensaio de discriminação alélica TaqMan® utilizando a reação em cadeia da polimerase em tempo real. O equilíbrio de Hardy-Weinberg foi avaliado e as frequências e associações das variantes do gene *IL18* foram analisadas segundo os modelos genéticos alélico, dominante, codominante, recessivo e sobredominante (Horita; Kaneko, 2015), utilizando a ferramenta online SNPStats (<https://www.snptest.net/start.htm>).

Para avaliar o efeito das SNVs nos grupos estudados, foi realizada regressão logística binária, com os resultados expressos como *odds ratio* (OR) e intervalo de confiança de 95% (IC95%). Os valores de *p* foram ajustados para possíveis variáveis de confusão, sendo considerada significância estatística quando $p < 0,05$.

Conforme demonstrado na Tabela 1, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas nas frequências alélicas ou genotípicas entre os pacientes com PsO e os controles saudáveis nos diferentes modelos genéticos. Também não foram identificadas diferenças significativas entre os diferentes genótipos e alelos quanto a gravidade da PsO, avaliada pelo PASI (Tabela 2).

O presente estudo não encontrou diferenças significativas entre as variantes do gene *IL18* e suscetibilidade ou gravidade da PsO. Contrariamente, um estudo conduzido na população japonesa identificou uma frequência significativamente maior do genótipo GG da variante rs187238 em indivíduos com PsO, sugerindo que esse genótipo pode estar associado a uma maior atividade funcional na indução da produção de IL-18 (Kato *et al.*, 2009). Pelo que sabemos, até o momento, não foram

descritos estudos que explorem a associação entre a variante *IL18* G>A (rs360717) e PsO.

Investigações semelhantes têm sido conduzidas em outras doenças dermatológicas. Uma meta-análise sugeriu que a variante rs187238 do gene *IL18* pode influenciar o risco de desenvolvimento de dermatite atópica na população geral (Shi *et al.*, 2023).

Além disto, foi demonstrado que a IL-18 favorece a diferenciação e manutenção de células T *helper* (Th)-17 e que o uso de anticorpo neutralizante contra IL-18 foi capaz de inibir a resposta imune Th17 em modelo murino de PsO (Shimoura *et al.*, 2017). Esses achados sugerem que a resposta imune mediada por IL-18 pode desempenhar um papel relevante na patogênese da PsO, sendo sua inibição considerada uma potencial estratégia terapêutica.

Em conclusão, pelo que sabemos, este é o primeiro estudo a investigar a possível associação entre as variantes *IL18* (C>G) rs187238 e G>A (rs360717) e a PsO na população brasileira. Embora os resultados não tenham demonstrado associação significativa entre essas variantes genéticas e a suscetibilidade ou gravidade da doença, os dados contribuem de forma inédita para o entendimento da base genética da PsO. Esses achados reforçam a importância de novos estudos para melhor esclarecer o papel da IL-18 na fisiopatologia da PsO e seu potencial como biomarcador.

Referências

ARICAN, O. *et al.* Serum levels of TNF- α , IFN- γ , IL-6, IL-8, IL-12, IL-17, and IL-18 in patients with active psoriasis and correlation with disease severity. **Mediators of Inflammation**, v. 2005, n. 5, p. 273–279, 2005. doi: 10.1155/MI.2005.273.

FOROUZANDEH, M. *et al.* The Inflammasome Signaling Proteins ASC and IL-18 as Biomarkers of Psoriasis. **Frontiers in Pharmacology**, v. 11, p. 1238, 2020. doi: 10.3389/fphar.2020.01238.

HORITA, N.; KANEKO, T. Genetic model selection for a case–control study and a meta-analysis. **Meta Gene**, v. 5, n. 22, p. 1–8, 2015. doi: 10.1016/j.mgene.2015.04.003.

KATO, T. *et al.* Interferon-18 gene polymorphism -137 G/C is associated with susceptibility to psoriasis vulgaris but not with atopic dermatitis in Japanese patients. **Journal of Dermatological Science**, v. 53, n. 2, p. 162–163, 2009. doi: 10.1016/j.jdermsci.2008.08.016.

1 MOREIRA, C. R. *et al.* IL36G genetic variant is independently associated with
2 susceptibility, severity and joint involvement in psoriasis. **Molecular Immunology**, v.
3 159, p. 69–75, 2023. doi: 10.1016/j.molimm.2023.05.010.

4
5 NI X, LAI Y. Crosstalk between keratinocytes and immune cells in inflammatory skin
6 diseases. **Exploration of Immunology**, v. 1, p. 418-431, 2021. doi:
7 10.1016/j.immuni.2007.05.024

8
9 RENDON, A.; SCHÄKEL, K. Psoriasis pathogenesis and treatment. **International**
10 **Journal of Molecular Sciences**, v. 20, n. 6, 1475, 2019.
11 doi: 10.3390/ijms20061475.

12
13 SHI, J. *et al.* Association of IL-4 and IL-18 genetic polymorphisms with atopic
14 dermatitis in Chinese children. **Frontiers in Pediatrics**, v. 11, p.1202100, 2023. doi:
15 10.3389/fped.2023.1202100

16
17 SHIMOURA, N. *et al.* Interleukin (IL)-18, cooperatively with IL-23, induces prominent
18 inflammation and enhances psoriasis-like epidermal hyperplasia. **Archives of**
19 **Dermatological Research**, v. 309, n. 4, p. 315–321, 2017. doi: 10.1007/s00403-
20 017-1735-2.

21
22 VILLALPANDO-VARGAS, F. V. *et al.* Association between IL-17A, IL-17F and IL-
23 17RA gene polymorphisms and susceptibility to psoriasis and psoriatic arthritis: a
24 meta-analysis. **Inflammation research**, v. 70, n. 10-12, p. 1201–1210,
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42

Tabela 1 - Distribuição das frequências alélicas e genotípicas das variantes *IL18* C>G (rs187238) e *IL18* G>A (rs360717) em indivíduos saudáveis e em indivíduos com psoríase

Modelo	Genótipo	Controle n (%)	Psoríase n (%)	OR (IC 95%)	Valor de p
<i>IL18</i> C>G (rs187238)					
Alélico	C	188 (73,4)	192 (75,0)	Referência	
	G	68 (26,6)	64 (25,0)	1,02 (0,61-1,35)	0,837
Codominante	CC	71 (55,5)	72 (56,3)	Referência	
	CG	46 (35,9)	48 (37,5)	1,01 (0,59-1,72)	0,981
	GG	11 (8,6)	8 (6,3)	0,77 (0,29– 2,06)	0,604
Dominante	CC	71 (55,5)	72 (56,3)	Referência	
	CG+GG	57 (44,5)	56 (43,8)	0,96 (0,57-1,58)	0,882
Recessivo	GG	11 (8,6)	8 (6,3)	Referência	
	CG+CC	117 (91,4)	120 (93,8)	1,29 (0,49-3,44)	0,591
Overdominante	CC+GG	82 (64,1)	80 (62,5)	Referência	
	CG	46 (35,9)	48 (37,5)	1,04 (0,62-1,75)	0,886
<i>IL18</i> G>A (rs360717)					
Alélico	G	190 (74,2)	191 (74,6)	Referência	
	A	66 (25,8)	65 (25,4)	1,04-1,43	0,879
Codominante	GG	71 (55,5)	71 (55,5)	Referência	
	GA	48 (37,5)	47 (36,7)	0,92 (0,54-1,57)	0,767
	AA	9 (7,0)	10 (7,8)	1,20 (0,45-3,17)	0,717

Dominante	GG	71 (55,5)	71 (55,5)	Referência	
	GA+AA	57 (44,5)	57 (44,5)	0,96 (0,57-1,58)	0,887
Recessivo	AA	9 (7,0)	10 (7,8)	Referência	
	GA+GG	119 (93,0)	118 (92,2)	0,80 (0,31-2,08)	0,661
Overdominante	GG+AA	80 (62,5)	81 (63,3)	Referência	
	GA	48 (37,5)	47 (36,7)	0,90 (0,54-1,52)	0,699

Fonte: o próprio autor.

Dados expressos em números absolutos e porcentagens. Análises ajustadas por sexo, idade e etnia. OR: *Odds Ratio*; IC 95% = Intervalo de Confiança de 95%.

Tabela 2 - Associação entre as variantes *IL18 C>G* (rs187238) e *IL18 G>A* (rs360717) e a gravidade da psoríase, avaliada pelo PASI ≤ 10 e PASI > 10

Modelo	Genótipo	PASI ≤ 10 n (%)	PASI > 10 n (%)	OR (IC 95%)	Valor de p
<i>IL18 C>G</i> (rs187238)					
Alélico	C	136 (73,1)	56 (80,0)	Referência	
	G	50 (26,9)	15 (20,0)	0,68 (0,35-1,33)	0,259
Codominante	CC	50 (53,8)	22 (62,9)	Referência	
	CG	36 (38,7)	12 (34,3)	0,77 (0,33-1,79)	0,546
Dominante	GG	7 (7,5)	1 (2,9)	0,29 (0,33-2,52)	0,261
	CC	50 (53,8)	22 (62,9)	Referência	
	CG+GG	43 (46,2)	13 (37,1)	0,68 (0,30-1,53)	0,360
Recessivo	GG	7 (7,5)	1 (2,9)	Referência	
	CG+CC	86 (92,5)	34 (97,1)	3,10 (0,36-00)	0,296
Overdominante	CC+GG	57 (61,3)	23 (65,7)	Referência	
	CG	36 (38,7)	12 (34,3)	0,71 (0,85-1,96)	0,706
<i>IL18 G>A</i> (rs360717)					
Alélico	G	136 (73,1)	53 (75,7)	Referência	
	A	50 (26,9)	17 (24,3)	0,87 (0,46-1,65)	0,674
Codominante	GG	51 (54,8)	20 (57,1)	Referência	
	GA	34 (36,6)	13 (37,1)	1,05 (0,45-2,43)	0,913

Dominante	AA	8 (8,6)	2 (5,7)	0,57 (0,11-3,00)	0,511
	GG	51 (54,8)	20 (57,1)	Referência	
	GA+AA	42 (45,2)	15 (42,9)	0,94 (0,42-2,12)	0,892
Recessivo	AA	8 (8,6)	2 (5,7)	Referência	
	GA+GG	85 (91,4)	33 (94,3)	1,78 (0,35-9,09)	0,489
Overdominante	GG+AA	59 (63,4)	22 (62,9)	Referência	
	GA	34 (36,6)	13 (37,1)	1,12 (0,49-2,55)	0,793

1

2 **Fonte:** o próprio autor.3 Dados expressos em números absolutos e porcentagens. Análises ajustadas por
4 sexo, idade e etnia. OR: *Odds Ratio*; IC 95% = Intervalo de Confiança de 95%.

5

6

6 CONCLUSÃO

- Não foi identificada associação significativa entre as variantes genéticas *NLRP3* T>C (rs10157379), *NLRP3* C>G (rs10754558), *IL18* C>G (rs187238) e *IL18* G>A (rs360717) e a suscetibilidade e a gravidade da PsO na população brasileira estudada.
- A variante *NLRP3* C>G (rs10754558) foi associada com o acometimento articular: o genótipo CG foi associado a efeito protetor para o desenvolvimento de PsA, enquanto o genótipo GG conferiu maior chance de acometimento articular.
- Embora as variantes avaliadas não sejam determinantes primários para o início da PsO, os achados sugerem que a variante *NLRP3* C>G (rs10754558) pode contribuir para a heterogeneidade da doença e para o surgimento de fenótipos clínicos específicos como a PsA, possivelmente por meio da modulação do inflamassoma e da produção de IL-1 β e IL-18.
- Apesar da importância imunológica da IL-18, suas variantes analisadas não se associaram à suscetibilidade e à gravidade da PsO, diferindo de resultados observados em outras populações.
- Este é o primeiro estudo a investigar as variantes dos genes *NLRP3* e *IL18* em PsO e PsA em uma coorte brasileira, contribuindo de maneira inédita para o conhecimento da base genética da doença na população local.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS FUTURAS

Este estudo apresenta limitações que devem ser consideradas. A principal refere-se ao delineamento caso-controle, que não permite estabelecer relações de causalidade. Além disso, a etnia dos participantes foi autodeclarada, fator que, em uma população brasileira caracterizada por elevada miscigenação, pode introduzir vieses e influenciar a interpretação das análises genéticas.

Entre os pontos fortes, destaca-se o controle rigoroso de potenciais variáveis de confusão, como sexo, idade e etnia, o que confere maior robustez e confiabilidade aos resultados obtidos.

Trata-se do primeiro estudo a investigar, em uma amostra da população brasileira, a associação entre as variantes *NLRP3* T>C (rs10157379), *NLRP3* C>G (rs10754558), *IL18* C>G (rs187238) e *IL18* G>A (rs360717) e PsO. Os achados sugerem que o genótipo GG da variante *NLRP3* C>G (rs10754558) pode atuar como biomarcador preditivo de envolvimento articular em pacientes com PsO.

Investigações futuras, com amostras mais amplas e incluindo a análise de outros genes potencialmente em desequilíbrio de ligação com *NLRP3* e *IL18*, poderão contribuir para o aprofundamento do conhecimento acerca da fisiopatologia da PsO, de seus diferentes fenótipos clínicos e de sua gravidade, bem como para a validação das variantes avaliadas em diferentes populações.

Por fim, uma compreensão mais detalhada do papel do inflamassoma *NLRP3* e da citocina pró-inflamatória IL-18 na patogênese da PsO poderá revelar novos alvos terapêuticos e orientar estratégias mais eficazes para o manejo da doença.

REFERÊNCIAS

- ABBOUD, E. *et al.* Skin hepcidin initiates psoriasiform skin inflammation via Fe-driven hyperproliferation and neutrophil recruitment. **Nature Communications**, v.15, p.6718, 2024. doi: 10.1038/s41467-024-50993-8.
- AHMAD, A. *et al.* Curcumin Nanogel Preparations: A Promising Alternative for Psoriasis Treatment. **Current Drug Metabolism**, v. 25, n. 3, p. 179–187, 2024. doi: 10.2174/0113892002312605240508042634.
- ALCOCER-GÓMEZ, E.; CASTEJÓN-VEGA, B.; CORDERO, M. D. Stress-Induced NLRP3 Inflammasome in Human Diseases. **Advances in Protein Chemistry and Structural Biology**, v. 108, p. 127–162, 2017. doi: 10.1016/bs.apcsb.2017.02.002.
- ALI, N.; ROSENBLUM, M. D. Regulatory T cells in skin. **Immunology**, v. 152, n. 3, p. 372–381, 2017. doi: 10.1111/imm.12791.
- ALINAGHI, F. *et al.* Prevalence of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: A systematic review and meta-analysis of observational and clinical studies. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 80, n. 1, p. 251–265, 2019. doi: 10.1016/j.jaad.2018.06.027.
- ALLEN, M. H. *et al.* The major psoriasis susceptibility locus PSORS1 is not a risk factor for late-onset psoriasis. **Journal of Investigative Dermatology**, v. 124, n. 1, 2005. doi: 10.1111/j.0022-202X.2004.23511.x.
- AMOR, K. T.; RYAN, C.; MENTER, A. The use of cyclosporine in dermatology: Part I. **Journal of The American Academy of Dermatology**, v. 63, n. 6, p. 925–946, 2010. doi.org/10.1016/j.jaad.2010.02.063.
- ANDERSEN, L. K.; AZULAY-ABULAFIA, L.; DAVIS, M. D. P. **Zika virus**: skin is commonly involved. **International Journal of Dermatology**, v. 56, n. 4, p. 84–86, 2017. doi: 10.1111/ijd.13509.
- ANTIGA, E. *et al.* Oral Curcumin (Meriva) Is Effective as an Adjuvant Treatment and Is Able to Reduce IL-22 Serum Levels in Patients with Psoriasis Vulgaris. **BioMed Research International**, v. 2015, p. 283634, 2015. doi: 10.1155/2015/283634.
- ARAUJO, K. M.; BRESSAN, A. L.; AZULAY-ABULAFIA, L. Zika, chikungunya, and dengue infections as exacerbating factors of psoriasis in patients receiving biological therapy. **International Journal of Dermatology**, v. 59, n. 6, p. 209–211, 2020. doi: 10.1111/ijd.14785.
- AREND, W. P.; PALMER, G.; GABAY, C. IL-1, IL-18, and IL-33 families of cytokines. **Immunological Reviews**, v. 223, n. 1, p. 20–38, 2008. doi: 10.1111/j.1600-065X.2008.00624.x.
- ARICAN, O. *et al.* Serum levels of TNF- α , IFN- γ , IL-6, IL-8, IL-12, IL-17, and IL-18 in patients with active psoriasis and correlation with disease severity. **Mediators of Inflammation**, v. 2005, n. 5, p. 273–279, 2005. doi: 10.1155/MI.2005.273.

- ARMSTRONG, A. W. *et al.* From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation: Treatment targets for plaque psoriasis. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 76, n. 2, p. 290–298, 2017. doi: 10.1016/j.jaad.2016.10.017.
- ARMSTRONG, A. W. *et al.* Psoriasis Prevalence in Adults in the United States. **JAMA Dermatology**, v. 157, n. 8, 2021. doi: 10.1001/jamadermatol.2021.2007.
- ARMSTRONG, A. W. *et al.* Psoriasis. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 11, n. 1, p. 45, 2025. doi: 10.1038/s41572-025-00630-5.
- ARMSTRONG, A. W. *et al.* Undertreatment, treatment trends, and treatment dissatisfaction among patients with psoriasis and psoriatic arthritis in the United States: findings from the National Psoriasis Foundation surveys, 2003–2011. **JAMA Dermatology**, v. 149, n. 10, p. 1180–1185, 2013. doi: 10.1001/jamadermatol.2013.5264. Erratum in: **JAMA Dermatology**, v. 150, n. 1, p. 103, 2014. Erratum in: **JAMA Dermatology**, v. 150, n. 3, p. 337, 2014.
- ARMSTRONG, A. W.; READ, C. Pathophysiology, Clinical Presentation, and Treatment of Psoriasis: A Review. **JAMA**, v. 323, n. 19, p. 1945–1960, 2020. doi: 10.1001/jama.2020.4006.
- AUGUSTIN, M. *et al.* Complete Skin Clearance is Associated with the Greatest Benefits to Health-Related Quality of Life and Perceived Symptoms for Patients with Psoriasis. **Dermatology and Therapy**, v. 14, n. 10, p. 2841–2857, 2024. doi: 10.1007/s13555-024-01261-6.
- BABAIE, F. *et al.* Etiopathogenesis of Psoriasis from Genetic Perspective: An updated Review. **Current Genomics**, v. 23, n. 3, p. 163–174, 2022. doi: 10.1111/jocd.12513.
- BAHRAINI, P. *et al.* Turmeric tonic as a treatment in scalp psoriasis: A randomized placebo-control clinical trial. **Journal of Cosmetic Dermatology**, v. 17, n. 3, p. 461–466, 2018. doi: 10.1111/jocd.12513.
- BARBI, J.; PARDOLL, D.; PAN, F. Treg functional stability and its responsiveness to the microenvironment. **Immunological Reviews**, v. 259, n. 1, p. 115–139, 2014. doi: 10.1111/imr.12172.
- BASAVARAJ, K. H. *et al.* The role of drugs in the induction and/or exacerbation of psoriasis. **International Journal of Dermatology**, v. 49, n. 12, p. 1351–1361, 2010. doi: 10.1111/j.1365-4632.2010.04570.x.
- BATYCKA-BARAN, A. *et al.* The effect of phototherapy on systemic inflammatory process in patients with plaque psoriasis. **Journal of Photochemistry and Photobiology B Biology**, v. 161, p. 396–401, 2016. doi: 10.1016/j.jphotobiol.2016.05.023.
- BAUERNFEIND, F. G. *et al.* Cutting edge: NF-kappaB activating pattern recognition

- and cytokine receptors license NLRP3 inflammasome activation by regulating NLRP3 expression. **Journal of Immunology**, v. 183, n. 2, p. 787–791, 2009. doi: 10.4049/jimmunol.0901363.
- BECK, K. M. *et al.* Treatment of Genital Psoriasis: A Systematic Review. **Dermatology and Therapy**, v. 8, n. 4, p. 509–525, 2018. doi: 10.1007/s13555-018-0257-y.
- BENHADOU, F. *et al.* Epidermal autonomous VEGFA/Flt1/Nrp1 functions mediate psoriasis-like disease. **Science Advances**, v. 6, n. 2, 2020. doi:10.1126/sciadv.aax5849.
- BERNARDO, D.; THAÇI, D.; TORRES, T. Spesolimab for the Treatment of Generalized Pustular Psoriasis. **Drugs**, v. 84, n. 1, p. 45–58, 2024. doi: 10.1007/s40265-023-01988-0.
- BERNHARD, J. D. Clinical pearl: Auspitz sign in psoriasis scale. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 36, n. 4, p. 621, 1997. doi: 10.1016/s0190-9622(97)70252-4.
- BILIA, A. R. *et al.* Curcumin nanoparticles potentiate therapeutic effectiveness of acitrein in moderate-to-severe psoriasis patients and control serum cholesterol levels. **The Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 70, n. 7, p. 919–928, 2018. doi: 10.1111/jphp.12910.
- BOEHNCKE, W.; BREMBILLA, N. C. Unmet Needs in the Field of Psoriasis: Pathogenesis and Treatment. **Clinical Reviews in Allergy & Immunology**, v. 55, n. 3, p. 295–311, 2017. doi: 10.1007/s12016-017-8634-3.
- BOEHNCKE, W. H.; SCHÖN, M. P. Psoriasis. **The Lancet**, v. 386, n. 9997, p. 983–994, 2015. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61909-7.
- BOLTJES, A.; VAN WIJK, F. Human dendritic cell functional specialization in steady-state and inflammation. **Frontiers in Immunology**, v. 5, n. 131, 2014. doi: 10.3389/fimmu.2014.00131.
- BREMBILLA, N. C.; BOEHNCKE, W. H. Revisiting the interleukin 17 family of cytokines in psoriasis: pathogenesis and potential targets for innovative therapies. **Frontiers in Immunology**, v. 14, p. 1186455, 2023. doi: 10.3389/fimmu.2023.1186455.
- BUGAUT, H.; ARACTINGI, S. Major Role of the IL17/23 Axis in Psoriasis Supports the Development of New Targeted Therapies. **Frontiers in Immunology**, v. 12, p. 621956, 2021. doi: 10.3389/fimmu.2021.621956.
- BYRD, A. L.; BELKAID, Y.; SEGRE, J. A. The human skin microbiome. **Nature Reviews Microbiology**, v. 16, n. 16, p. 143–155, 2018. doi: 10.1038/nrmicro.2017.157.
- CAI, Y.; FLEMING, C.; YAN, J. Dermal $\gamma\delta$ T cells — A new player in the

- pathogenesis of psoriasis. **International Immunopharmacology**, v. 16, n. 3, p. 388–391, 2013. doi: 10.1016/j.intimp.2013.02.018.
- CALONJE, E. **McKee's pathology of the skin**: with clinical correlations. Edinburgh: Elsevier Saunders, 2012.
- CAMPANATI, A. *et al.* Safety update of etanercept treatment for moderate to severe plaque psoriasis. **Expert Opinion on Drug Safety**, v. 19, n. 4, p. 439–448, 2020. doi: 10.1080/14740338.2020.1740204.
- CAPON, F. The Genetic Basis of Psoriasis. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 18, n. 12, 2017. doi: 10.3390/ijms18122526.
- CAPUTO, V. *et al.* Overview of the molecular determinants contributing to the expression of Psoriasis and Psoriatic Arthritis phenotypes. **Journal of Cellular and Molecular Medicine**, v. 24, n. 23, p. 13554–13563, 2020. doi: 10.1111/jcmm.15742.
- CARLSTRÖM, M. *et al.* Genetic support for the role of the NLRP3 inflammasome in psoriasis susceptibility. **Experimental Dermatology**, v. 21, n. 12, p. 932–937, 2012. doi: 10.1111/exd.12049.
- CARRETERO, G. *et al.* Guidelines for the Use of Acitretin in Psoriasis. **Actas Dermo-Sifiliográficas**, v. 104, n. 7, p. 598–616, 2013. doi: 10.1016/j.adengl.2013.01.001.
- CATALDI, C. *et al.* Proinflammatory and anti-inflammatory cytokine profiles in psoriasis: use as laboratory biomarkers and disease predictors. **Inflammation Research**, v. 68, n. 7, p. 557–567, 2019. doi: 10.1007/s00011-019-01238-8.
- CHAN, E. S. L; CRONSTEIN, B. N. Molecular action of methotrexate in inflammatory diseases. **Arthritis Research**, v. 4, n. 4, p. 266, 2002. doi: 10.1186/ar419.
- CHEN, X. *et al.* Bortezomib inhibits NLRP3 inflammasome activation and NF-κB pathway to reduce psoriatic inflammation. **Biochemical Pharmacology**, v. 206, p. 115326, 2022. doi: 10.1016/j.bcp.2022.115326.
- CHEN, Y. *et al.* Chlorquinaldol inhibits the activation of nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor family pyrin domain-containing protein 3 inflammasome and ameliorates imiquimod-induced psoriasis-like dermatitis in mice. **Chemico-biological Interactions**, v. 365, p. 110122, 2022. doi: 10.1016/j.cbi.2022.110122.
- CHEN, X. *et al.* Targeting the NLRP3 inflammasome in psoriasis. **International Journal of Dermatology**, v. 63, n. 7, p. 844–851, 2024. doi: 10.1111/ijd.17073.
- CHEUK, S. *et al.* Epidermal Th22 and Tc17 Cells Form a Localized Disease Memory in Clinically Healed Psoriasis. **The Journal of Immunology**, v. 192, n. 7, p. 3111–3120, 2014. doi: 10.4049/jimmunol.1302313.
- CHEUNG, L. *et al.* Psoriasis Skin Inflammation-Induced microRNA-26b Targets

- NCEH1 in Underlying Subcutaneous Adipose Tissue. **Journal of Investigative Dermatology**, v. 136, n. 3, p. 640–648, 2016. doi: 10.1016/j.jid.2015.12.008.
- CHIANG, C. C. *et al.* Neutrophils in Psoriasis. **Frontiers in Immunology**, v. 10, p. 2376, 2019. doi: 10.3389/fimmu.2019.02376.
- CHODOSKA G, *et al.* C- reactive protein and alpha2 macrogloulin plasma activity in medium – severe and severe psoriasis. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v.18, p.180-183, 2004. doi: 10.1111/j.1468-3083.2004.00863.x.
- COLL, R. C. *et al.* A small-molecule inhibitor of the NLRP3 inflammasome for the treatment of inflammatory diseases. **Nature Medicine**, v. 21, n. 3, p. 248–255, 2015. doi: 10.1038/nm.3806.
- COUDERC, E. *et al.* Interleukin- 17 induced production of acute serum amyloid A by keratocytes contributes to psoriasis pathogenesis. **PLoS One**, v. 12, p. e0181486, 2017. doi: 10.1371/journal.pone.0181486.
- COWDEN, A.; VAN VOORHEES, A. S. Introduction: History of psoriasis and psoriasis therapy. **Treatment of Psoriasis**, p. 1–9, 2008. doi:10.1007/978-3-7643-7724-3_1.
- CRUZ, C. J. G.; YANG, C. C. Clinical application of serum biomarkers for detecting and monitoring of chronic plaque psoriasis. **Frontiers in Molecular Biosciences**, v. 10, p. 1196323, 2023. doi: 10.3389/fmolb.2023.1196323.
- DAI, X. *et al.* Epidermal keratinocytes sense dsRNA via the NLRP3 inflammasome, mediating interleukin (IL)-1 β and IL-18 release. **Experimental Dermatology**, v. 26, n. 10, p. 904–911, 2017. doi: 10.1111/exd.13334.
- DASCĂLU, R. C. *et al.* Review: A Contemporary, Multifaced Insight into Psoriasis Pathogenesis. **Journal of Personalized Medicine**, v. 14, n. 5, 2024. doi: 10.3390/jpm14050535.
- DE SÁ, D. C.; FESTA NETO, C. Inflammasomes and dermatology. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 91, n. 5, p. 566–578, 2016. doi: 10.1590/abd1806-4841.20165577.
- DEBEER, S. *et al.* Comparative histology and immunohistochemistry of porcine versus human skin. **European Journal of Dermatology**, v. 23, n. 4, p. 456–466, 2013. doi: 10.1684/ejd.2013.2060.
- DIANI, M.; ALTOMARE, G.; REALI, E. T cell responses in psoriasis and psoriatic arthritis. **Autoimmunity Reviews**, v. 14, n. 4, p. 286–292, 2015. doi: 10.1016/j.autrev.2014.11.012.
- DOPYTALSKA, K. *et al.* The Role of Epigenetic Factors in Psoriasis. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 17, p. 9294, 2021. doi:

10.3390/ijms22179294.

DUPIRE, G. *et al.* Antistreptococcal interventions for guttate and chronic plaque psoriasis. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 3, n. 3, 2019. doi: 10.1002/14651858.cd011571.pub2.

EGAWA, G.; KABASHIMA, K. Barrier dysfunction in the skin allergy. **Allergology International: Official Journal of the Japanese Society of Allergology**, v. 67, n. 1, p. 3–11, 2018. doi: 10.1016/j.alit.2017.10.002.

EGEBERG, A.; ANDERSEN, Y. M. F.; THYSSEN, J. P. Prevalence and characteristics of psoriasis in Denmark: Findings from the Danish skin cohort. **BMJ Open**, v. 9, n. 3, p. 28116, 2019. doi: 10.1136/bmjopen-2018-028116.

EKMAN, A. K. *et al.* Genetic variations of NLRP1: Susceptibility in psoriasis. **British Journal of Dermatology**, v. 171, n. 6, p. 1517–1520, 2014. doi: 10.1111/bjd.13178.

EKMAN, A. K. *et al.* IL-17 and IL-22 Promote Keratinocyte Stemness in the Germinative Compartment in Psoriasis. **Journal of Investigative Dermatology**, v. 139, n. 7, p. 1564-1573.e8, 2019. doi: 10.1016/j.jid.2019.01.014.

ELIAS, P. M.; WAKEFIELD, J. S. Mechanisms of abnormal lamellar body secretion and the dysfunctional skin barrier in patients with atopic dermatitis. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 134, n. 4, p. 781-791, 2014. doi: 10.1016/j.jaci.2014.05.048.

ESTEVINHO, T.; LÉ, A. M.; TORRES, T. Deucravacitinib in the treatment of psoriasis. **The Journal of Dermatological Treatment**, v. 34, n. 1, 2023. doi: 10.1080/09546634.2022.2154122.

FANG, H. *et al.* The social value of a PASI 90 or PASI 100 response in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis in Spain. **Frontiers in Public Health**, v. 11, p. 1000776, 2023. doi: 10.3389/fpubh.2023.1000776.

FINLAY, A. Y. Current severe psoriasis and the Rule of Tens. **British Journal of Dermatology**, v. 152, n. 5, p. 861–867, 2005. doi: 10.1111/j.1365-2133.2005.06502.x.

FLAUZINO, T. *et al.* The rs3761548 FOXP3 variant is associated with multiple sclerosis and transforming growth factor β 1 levels in female patients. **Inflammation Research**, v. 68, n. 11, p. 933–943, 2019. doi: 10.1007/s00011-019-01275-3.

FOROUZANDEH, M. *et al.* The Inflammasome Signaling Proteins ASC and IL-18 as Biomarkers of Psoriasis. **Frontiers in Pharmacology**, v. 11, p. 1238, 2020. doi: 10.3389/fphar.2020.01238.

FORTIN, C. F.; EAR, T.; MCDONALD, P. P. Autocrine role of endogenous interleukin-18 on inflammatory cytokine generation by human neutrophils. **FASEB Journal**, v. 23, n. 1, p. 194–203, 2009. doi: 10.1096/fj.08-110213.

- 1 FOTIADOU, C. *et al.* IL-17A, IL-22, and IL-23 as markers of psoriasis activity: a
2 cross-sectional, hospital-based study. **Journal of Cutaneous Medicine and**
3 **Surgery**, v.19, n.6, p. 550-560, 2015. doi: 10.1177/1203475415584503.
- 4
- 5 FRY, L.; BAKER, B. S. Triggering psoriasis: the role of infections and medications.
6 **Clinics in Dermatology**, v. 25, n. 6, p. 606–615, 2007. doi:
7 10.1016/j.clindermatol.2007.08.015.
- 8
- 9 FUJIMURA, T. *et al.* Profiles of Foxp3+ regulatory T cells in eczematous dermatitis,
10 psoriasis vulgaris and mycosis fungoides. **British Journal of Dermatology**, v. 158,
11 n. 6, p. 1256–1263, 2008. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.08504.x.
- 12
- 13 FURUE, K. *et al.* Psoriasis and the TNF/IL23/IL17 axis. **Giornale Italiano di**
14 **Dermatologia e Venereologia**, v. 154, n. 4, p. 418–424, 2019. doi: 10.23736/S0392-
15 0488.18.06202-8.
- 16
- 17 GAIL, M. H.; HANEUSE, S. Power and sample size for multivariate logistic modeling
18 of unmatched case-control studies. **Statistical Methods in Medical Research**, v. 28,
19 n. 3, p. 822–834, 2019. doi: 10.1177/0962280217737157.
- 20
- 21 GANGWAR, R. S.; GUDJONSSON, J. E.; WARD, N. L. Mouse Models of Psoriasis:
22 A Comprehensive Review. **The Journal of Investigative Dermatology**, v. 142, n. 3,
23 p. 884–897, 2022. doi: 10.1016/j.jid.2021.06.019.
- 24
- 25 GARSHICK, M. S. *et al.* Cardiovascular Risk in Patients With Psoriasis: JACC
26 Review Topic of the Week. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 77,
27 n. 13, p. 1670–1680, 2021. doi: 10.1016/j.jacc.2021.02.009.
- 28
- 29 GERDES, S. *et al.* Comedication related to comorbidities: a study in 1203
30 hospitalized patients with severe psoriasis. **The British Journal of Dermatology**, v.
31 159, n. 5, p. 1116–1123, 2008. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.08786.x.
- 32
- 33 GILLIET, M.; LANDE, R. Antimicrobial peptides and self-DNA in autoimmune skin
34 inflammation. **Current Opinion in Immunology**, v. 20, n. 4, p. 401–40, 2008. doi:
35 10.1016/j.coi.2008.06.008.
- 36
- 37 GONCALVES, H. *et al.* **Consenso Brasileiro de Psoríase 2024**: algoritmo de
38 tratamento da Sociedade Brasileira de Dermatologia. 4. ed. Rio de Janeiro:
39 Sociedade Brasileira de Dermatologia, 2024.
- 40
- 41 GONÇALVES, B. P. *et al.* IL6 genetic variants haplotype is associated with
42 susceptibility and disease activity but not with therapy response in patients with
43 inflammatory bowel disease. **International Journal of Colorectal Disease**, v. 36, n.
44 2, p. 383–393, 2021. doi: 10.1007/s00384-020-03743-3.
- 45
- 46 GORDON, K. B. *et al.* Phase 3 Trials of Ixekizumab in Moderate-to-Severe Plaque
47 Psoriasis. **New England Journal of Medicine**, v. 375, n. 4, p. 345–356, 2016. doi:
48 10.1056/nejmoa1512711.
- 49
- 50 GOSSEC, L. *et al.* EULAR recommendations for the management of psoriatic

- arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 79, n. 6, p. 700–712, 2020. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217159.
- GREB, J. E. *et al.* Psoriasis. **Nature reviews. Disease primers**, v. 2, p. 16082, 2016. doi: 10.1038/nrdp.2016.82.
- GRIFFITHS, C. E. M. *et al.* Psoriasis. **The Lancet**, v. 397, n. 10281, p. 1301–1315, 2021. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32549-6.
- GRIFFITHS, C. E.; BARKER, J. N. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. **The Lancet**, v. 370, n. 9583, p. 263–271. 2007. doi: 10.1016/s0140-6736(07)61128-3.
- GUDJONSSON, J. E. *et al.* Distinct clinical differences between HLA-Cw*0602 positive and negative psoriasis patients-an analysis of 1019 HLA-C- and HLA-B-typed patients. **The Journal of Investigative Dermatology**, v. 126, n. 4, p. 740–745, 2006. doi: 10.1038/sj.jid.5700118.
- GUENTHER, L. C. *et al.* Acitretin Use in Dermatology. **Journal of Cutaneous Medicine and Surgery**, v. 21, n. 3, 2017. doi: 10.1177/1203475417733414.
- GURUNG, P. *et al.* FADD and Caspase-8 Mediate Priming and Activation of the Canonical and Noncanonical Nlrp3 Inflammasomes. **The Journal of Immunology**, v. 192, n. 4, p. 1835–1846, 2014. doi: 10.4049/jimmunol.1302839.
- HAO, Y. *et al.* Metabolic Syndrome and Psoriasis: Mechanisms and Future Directions. **Frontiers in Immunology**, v. 12, p. 711060, 2021. doi: 10.3389/fimmu.2021.711060.
- HAROON, M.; KIRBY, B.; FITZGERALD, O. High prevalence of psoriatic arthritis in patients with severe psoriasis with suboptimal performance of screening questionnaires. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 72, n. 5, 2013. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201706
- HAWKES, J. E.; CHAN, T. C.; KRUEGER, J. G. Psoriasis pathogenesis and the development of novel targeted immune therapies. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 140, n. 3, p. 645–653, 2017. doi: 10.1016/j.jaci.2017.07.004.
- HENES, J. C. *et al.* High prevalence of psoriatic arthritis in dermatological patients with psoriasis: A cross-sectional study. **Rheumatology International**, v. 34, n. 2, 2014. doi: 10.1007/s00296-013-2876-z.
- HOEGLER, K. M. *et al.* Generalized pustular psoriasis: a review and update on treatment. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 32, n. 10, p. 1645–1651, 2018. doi: 10.1111/jdv.14949.
- HORITA, N.; KANEKO, T. Genetic model selection for a case–control study and a meta-analysis. **Meta Gene**, v. 5, p. 1–8, 2015. doi: 10.1016/j.mgene.2015.04.003.
- HU, J. *et al.* Expression of NLRP3 inflammasome in BALB/c mice with imiquimod-

- 1 induced psoriasis-like inflammation and therapeutic effect of mustard seed (*Sinapis*
2 *Alba* Linn), **Journal of Southern Medical University**, v. 33, n. 9, p. 1394–1398,
3 2013.
- 4
- 5 HU, P. *et al.* The Role of Helper T Cells in Psoriasis. **Frontiers in Immunology**, v.
6 12, p. 788940, 2021. doi: 10.3389/fimmu.2021.788940.
- 7
- 8 HUANG, Y. H. *et al.* Familial aggregation of psoriasis and co-aggregation of
9 autoimmune diseases in affected families. **Journal of Clinical Medicine**, v. 8, n. 1,
10 2019. doi: 10.3390/jcm8010115.
- 11
- 12 HUANG, Z. *et al.* The efficacy of metformin for the treatment of psoriasis: a meta-
13 analysis study. **Advances in Dermatology and Allergology**, v. 40, n. 5, p. 606,
14 2023. doi: 10.5114/ada.2023.130524.
- 15
- 16 IBRAHIM, G. H. *et al.* Evaluation of an existing screening tool for psoriatic arthritis in
17 people with psoriasis and the development of a new instrument: The Psoriasis
18 Epidemiology Screening Tool (PEST) questionnaire. **Clinical and Experimental**
19 **Rheumatology**, v. 27, n. 3, 2009. doi: 19604440
- 20
- 21 INOUE, C. J. *et al.* FOXP3 variants are independently associated with transforming
22 growth factor B1 plasma levels in female patients with inflammatory bowel disease.
23 **Clinics (São Paulo, Brazil)**, v. 77, p. 100084, 2022. doi:
24 10.1016/j.clinsp.2022.100084.
- 25
- 26 JEFFES, E. W. B. *et al.* Methotrexate therapy of psoriasis: Differential sensitivity of
27 proliferating lymphoid and epithelial cells to the cytotoxic and growth-inhibitory effects
28 of methotrexate. **Journal of Investigative Dermatology**, v. 104, n. 2, 1995. doi:
29 10.1111/1523-1747.ep12612745.
- 30
- 31 KAMATA, M.; TADA, Y. Dendritic Cells and Macrophages in the Pathogenesis of
32 Psoriasis. **Frontiers in Immunology**, v. 13, p. 941071, 2022. doi:
33 10.3389/fimmu.2022.941071.
- 34
- 35 KAMIYA, K. *et al.* Risk Factors for the Development of Psoriasis. **International**
36 **Journal of Molecular Sciences**, v. 20, n. 18, 2019. doi: 10.3390/ijms20184347.
- 37
- 38 KATO, T. *et al.* Interferon-18 gene polymorphism -137 G/C is associated with
39 susceptibility to psoriasis vulgaris but not with atopic dermatitis in Japanese patients.
40 **Journal of Dermatological Science**, v. 53, n. 2, p. 162–163, 2009. doi:
41 10.1016/j.jdermsci.2008.08.016.
- 42
- 43 KIM, T.-G.; KIM, S.; LEE, M.-G. The origin of skin dendritic cell network and its role in
44 psoriasis. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 19, n. 1, p. 42, 2018.
45 doi: 10.3390/ijms19010042.
- 46
- 47 KLEINewietfeld, M.; HAFLER, D. A. The plasticity of human Treg and Th17 cells
48 and its role in autoimmunity. **Seminars in Immunology**, v. 25, n. 4, p. 305–312, nov.
49 2013. doi: 0.1016/j.smim.2013.10.009.
- 50

- 1 KOCAAGA, A.; KOCAAGA, M. Psoriasis: An Immunogenetic Perspective. **Global**
- 2 **Medical Genetics**, v. 9, n. 2, p. 82-89. 2022. doi: 10.1055/s-0042-1743259.
- 3
- 4 KOURIS, A. *et al.* Psychological parameters of psoriasis. **Psychiatrike**, v. 28, n. 1, p.
- 5 54–59, 2017. doi: 10.22365/jpsych.2017.281.54.
- 6
- 7 KYRIAKOU, A. *et al.* Serum levels of TNF- α , IL-12/23p40, and IL-17 in plaque
- 8 psoriasis and their correlation with disease severity. **Journal of Immunology**
- 9 **Research**, n. 2014, p. 467541, 2014. doi: 10.1155/2014/467541.
- 10 JISHNA, P.; DOMINIC, S. Acute Phase Reactants: Relevance in Dermatology.
- 11 **Indian Dermatology Online Journal**, v. 14, n. 1, p. 1-8, 2022. doi:
- 12 10.4103/idoj.idoj_174_21.
- 13
- 14 LAI, Y.; GALLO, R. Toll-Like Receptors in Skin Infections and Inflammatory
- 15 Diseases. **Infectious Disorders - Drug Targets**, v. 8, n. 3, 2012. doi:
- 16 10.2174/1871526510808030144.
- 17
- 18 LANGLEY, R. G.; ELLIS, C. N. Evaluating psoriasis with psoriasis area and severity
- 19 index, psoriasis global assessment, and lattice system physician's global
- 20 assessment. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 51, n. 4, 2004.
- 21 doi: 10.1016/j.jaad.2004.04.012.
- 22
- 23 LI, B. *et al.* The role of Th17 cells in psoriasis. **Immunologic Research**, v. 68, n. 5,
- 24 p. 296–309, 2020. doi: 10.1007/s12026-020-09149-1.
- 25
- 26 LI, L. *et al.* Immune cells in the epithelial immune microenvironment of psoriasis:
- 27 emerging therapeutic targets. **Frontiers in Immunology**, v. 14, p. 1340677, 2024.
- 28 doi: 10.3389/fimmu.2023.1340677.
- 29
- 30 Li, M. *et al.* Beyond the dichotomy: understanding the overlap between atopic
- 31 dermatitis and psoriasis. **Frontiers of Immunology**, v.16, p. 1541776, 2025.doi:
- 32 10.3389/fimmu.2025.1541776.
- 33
- 34 LIANG, S. *et al.* Ciclopirox inhibits NLRP3 inflammasome activation via protecting
- 35 mitochondria and ameliorates imiquimod-induced psoriatic inflammation in mice.
- 36 **European Journal of Pharmacology**, v. 930, p. 175156, 2022. doi:
- 37 10.1016/j.ejphar.2022.175156.
- 38
- 39 LIANG, Y. *et al.* Psoriasis: a mixed autoimmune and autoinflammatory disease.
- 40 **Current Opinion in Immunology**, v. 49, p. 1–8, 2017. doi:
- 41 10.1016/j.coi.2017.07.007.
- 42
- 43 LIU, T. *et al.* The IL-23/IL-17 Pathway in Inflammatory Skin Diseases: From Bench to
- 44 Bedside. **Frontiers in Immunology**, v. 11, p. 594735, 2020. doi:
- 45 10.3389/fimmu.2020.594735.
- 46
- 47 LOFT, N. D. *et al.* Genetic polymorphisms associated with psoriasis and
- 48 development of psoriatic arthritis in patients with psoriasis. **PloS one**, v. 13, n. 2,
- 49 2018. doi: 10.1371/journal.pone.0192010..

- 1
- 2 LØNNBERG, A. S. *et al.* Heritability of psoriasis in a large twin sample. **British**
- 3 **Journal of Dermatology**, v. 169, n. 2, 2013. doi: 10.1111/bjd.12375.
- 4
- 5 LORTHOIS, I. *et al.* Contribution of in vivo and organotypic 3d models to
- 6 understanding the role of macrophages and neutrophils in the pathogenesis of
- 7 psoriasis. **Mediators of Inflammation**, v. 2017, p. 1–13, 2017. doi:
- 8 10.1155/2017/7215072.
- 9
- 10 LOWES, M. A.; SUÁREZ-FARIÑAS, M.; KRUEGER, J. G. Immunology of Psoriasis.
- 11 **Annual Review of Immunology**, v. 32, n. 1, p. 227–255, 2014. doi:
- 12 10.1146/annurev-immunol-032713-120225.
- 13
- 14 LUAN, L. *et al.* An increased proportion of circulating Th22 and Tc22 cells in
- 15 psoriasis. **Cellular Immunology**, v. 290, n. 2, 2014. doi:
- 16 10.1016/j.cellimm.2014.06.007.
- 17
- 18 LUCARIELLO, R. J. Robert Willan-Dermatologist and Humanist Extraordinaire.
- 19 **JAMA Dermatology**, v. 153, n. 1, 2017. doi: 10.1001/jamadermatol.2016.0100.
- 20
- 21 LUO, Q. *et al.* Silencing of miR-155 suppresses inflammatory responses in psoriasis
- 22 through inflammasome NLRP3 regulation. **International Journal of Molecular**
- 23 **Medicine**, v. 42, n. 2, p. 1086–1095, 2018. doi: 10.3892/ijmm.2018.3677.
- 24
- 25 MALIK, A.; KANNEGANTI, T. D. Inflammasome activation and assembly at a glance.
- 26 **Journal of Cell Science**, v. 130, n. 23, p. 3955–3963, 2017. doi:
- 27 10.1242/jcs.207365.
- 28
- 29 MALLBRIS, L. *et al.* Psoriasis phenotype at disease onset: clinical characterization of
- 30 400 adult cases. **The Journal of Investigative Dermatology**, v. 124, n. 3, p. 499–
- 31 504, 2005. doi: 10.1111/j.0022-202X.2004.23611.x.
- 32
- 33 MANTSOUNGA, C. S. *et al.* Macrophage IL-1 β promotes arteriogenesis by autocrine
- 34 STAT3- and NF- κ B-mediated transcription of pro-angiogenic VEGF-A. **Cell Reports**,
- 35 v. 38, n. 5, 2022. doi: 10.1016/j.celrep.2022.110309.
- 36
- 37 MAO, J. *et al.* Ginsenoside Rg1 ameliorates psoriasis-like skin lesions by
- 38 suppressing proliferation and NLRP3 inflammasomes in keratinocytes. **Journal of**
- 39 **Food Biochemistry**, v. 46, n. 5, 2022. doi: 10.1111/jfbc.14053.
- 40
- 41 MARTIN, B. A. How Great Is the Risk of Further Psoriasis Following a Single Episode
- 42 of Acute Guttate Psoriasis? **Archives of Dermatology**, v. 132, n. 6, p. 717, 1996.
- 43 doi: 10.1001/archderm.1996.03890300147032.
- 44
- 45 MATTEI, P. L.; COREY, K. C.; KIMBALL, A. B. Psoriasis Area Severity Index (PASI)
- 46 and the Dermatology Life Quality Index (DLQI): The correlation between disease
- 47 severity and psychological burden in patients treated with biological therapies.
- 48 **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 28, n. 3,
- 49 2014. doi: 10.1111/jdv.12106.
- 50

- 1 MATTHEWS, D. A. *et al.* Dihydrofolate reductase: X-ray structure of the binary
2 complex with methotrexate. **Science**, v. 197, n. 4302, 1977. doi:
3 10.1126/science.17920.
- 4
- 5 MEHTA, N. N.; REILLY, M. P. Monocyte mayhem: do subtypes modulate distinct
6 atherosclerosis phenotypes? **Circulation: Cardiovascular Genetics**, v. 5, n. 1, p. 7–
7 9, 2012. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.111.962647.
- 8
- 9 MENTER, A. *et al.* Joint American Academy of Dermatology–National Psoriasis
10 Foundation guidelines of care for the management of psoriasis with systemic
11 nonbiologic therapies. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 82,
12 n. 6, p. 1445–1486, 2020. doi: 10.1016/j.jaad.2020.02.044.
- 13
- 14 MONTESINOS, M. C. *et al.* Adenosine A2A or A3 receptors are required for inhibition
15 of inflammation by methotrexate and its analog MX-68. **Arthritis and Rheumatism**,
16 v. 48, n. 1, 2003. doi: 10.1002/art.10712.
- 17
- 18 MOREIRA, C. R. *et al.* IL36G genetic variant is independently associated with
19 susceptibility, severity and joint involvement in psoriasis. **Molecular Immunology**, v.
20 159, p. 69–75, 2023. doi: 10.1016/j.molimm.2023.05.010.
- 21
- 22 NATHAN, C. Neutrophils and immunity: Challenges and opportunities. **Nature**
23 **Reviews Immunology**, v. 6, n. 3, p. 173–182, 2006. doi: 10.1038/nri1785.
- 24
- 25 NAVARRO-COMPÁN, V. *et al.* The paradigm of IL-23-independent production of IL-
26 17F and IL-17A and their role in chronic inflammatory diseases. **Frontiers in**
27 **Immunology**, v. 14, p. 1191782, 2023. doi: 10.3389/fimmu.2023.1191782.
- 28
- 29 NESTLE, F. O. *et al.* Skin immune sentinels in health and disease. **Nature Reviews**
30 **Immunology**, v. 9, n. 10, p. 679–691, 2009. doi: 10.1038/nri2622.
- 31
- 32 NIEBUHR, M. *et al.* Impaired NLRP3 inflammasome expression and function in
33 atopic dermatitis due to Th2 milieu. **Allergy: European Journal of Allergy and**
34 **Clinical Immunology**, v. 69, n. 8, 2014. doi: 10.1111/all.12428.
- 35
- 36 NIU, X. L. *et al.* Interleukin-18 exacerbates skin inflammation and affects
37 microabscesses and scale formation in a mouse model of imiquimod-induced
38 psoriasis. **Chinese Medical Journal**, v. 132, n. 6, p. 690–698, 2019. doi:
39 10.1097/CM9.000000000000140.
- 40
- 41 NUSSBAUM, L.; CHEN, Y. L.; OGG, G. S. Role of regulatory T cells in psoriasis
42 pathogenesis and treatment. **British Journal of Dermatology**, v. 184, n. 1, p. 14–
43 24, 2021. doi: 10.1111/bjd.19380.
- 44
- 45 OWCZARCZYK-SACZONEK, A.; CZERWIŃSKA, J.; PLACEK, W. The role of
46 regulatory T cells and anti-inflammatory cytokines in psoriasis. **Acta**
47 **Dermatovenerologica Alpina, Pannonica et Adriatica**, v. 27, n. 1, 2018.
- 48
- 49 PAN, Y. *et al.* The Role of T Helper 22 Cells in Dermatological Disorders. **Frontiers**
50 **in Immunology**, v. 13, p. 911546, 2022. doi: 10.3389/fimmu.2022.911546.

- PANIZ MONDOLFI, A. E. *et al.* Generalized pustular psoriasis triggered by Zika virus infection. **Clinical and Experimental Dermatology**, v. 43, n. 2, 2018. doi: 10.1111/ced.13294.
- PARISI, R. *et al.* Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence on behalf of the Identification and Management of Psoriasis and Associated Comorbidity (IMPACT) project team. **Journal of Investigative Dermatology**, v. 133, n. 2, p. 377–385, 2013. doi: 10.1038/jid.2012.339.
- PARISI, R. *et al.* National, regional, and worldwide epidemiology of psoriasis: Systematic analysis and modelling study. **The British Medical Journal**, v. 369, p. 1590, 2020. doi: 10.1136/bmj.m1590.
- PIASERICO, S. *et al.* Coronary Microvascular Dysfunction in Asymptomatic Patients with Severe Psoriasis. **The Journal of Investigative Dermatology**, v. 143, n. 10, p. 1929–1936, 2023. doi: 10.1016/j.jid.2023.02.037.
- PLATNICH, J. M.; MURUVE, D. A. NOD-like receptors and inflammasomes: A review of their canonical and non-canonical signaling pathways. **Archives of biochemistry and biophysics**, v. 670, p. 4–14, 2019. doi: 10.1016/j.abb.2019.02.008.
- PRINZ, J. C. The Woronoff Ring in Psoriasis and the Mechanisms of Postinflammatory Hypopigmentation. **Acta dermato-venereologica**, v. 100, n. 3, p. 65–68, 2020. doi: 10.2340/00015555-3385.
- PUIG, L. Cardiometabolic Comorbidities in Psoriasis and Psoriatic Arthritis. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 19, n. 1, 2017. doi: 10.3390/ijms19010058.
- PUZENAT, E. *et al.* What are the best outcome measures for assessing plaque psoriasis severity? A systematic review of the literature. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 24, n. 2, p. 10–16, 2010. doi: 1111/j.1468-3083.2009.03562.x.
- QI, C. *et al.* Gamma Delta T cells and their pathogenic role in psoriasis. **Frontiers in Immunology**, v. 12, p. 627139, 2021. doi: 10.3389/fimmu.2021.627139.
- QIAO, P. *et al.* Quinolinic acid, a tryptophan metabolite of the skin microbiota, negatively regulates NLRP3 inflammasome through AhR in psoriasis. **Journal of Investigative Dermatology**, v. 142, n. 8, p. 2184–2193, 2022. doi: 10.1016/j.jid.2022.01.010.
- QUEEN, D.; EDIRIWEERA, C.; LIU, L. Function and Regulation of IL-36 Signaling in Inflammatory Diseases and Cancer Development. **Frontiers in Cell and Developmental Biology**, v. 7, p. 317, 2019. doi: 10.3389/fcell.2019.00317.
- QUIMBY, S. R.; MARKOWITZ, H.; WINKELMANN, R. K. Antideoxyribonuclease B titers in psoriasis. **Acta Dermato-Venereologica**, v. 60, n. 6, 1980. doi: 10.2340/0001555560348351.

- 1
2 RACHAKONDA, T. D. *et al.* Effect of tonsillectomy on psoriasis: A systematic review.
3 **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 72, n. 2, 2015. doi:
4 10.1016/j.jaad.2014.10.013.
5
6 RAKKHIT, T. *et al.* Plaque thickness and morphology in psoriasis vulgaris associated
7 with therapeutic response. **British Journal of Dermatology**, v. 160, n. 5, 2009. doi:
8 10.1111/j.1365-2133.2009.09030.x.
9
10 REICH, K. Approach to managing patients with nail psoriasis. **Journal of the**
11 **European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 23, suppl. 1, p. 15–21,
12 2009. doi: 10.1111/j.1468-3083.2009.03364.x.
13
14 RITCHLIN, C. T.; COLBERT, R. A.; GLADMAN, D. D. Psoriatic Arthritis. **The New**
15 **England Journal of Medicine**, v. 376, n. 10, p. 957–970, 2017. doi:
16 10.1056/NEJMr1505557.
17
18 ROBERTSON, S. E. *et al.* Expression and alternative processing of IL-18 in human
19 neutrophils. **European Journal of Immunology**, v. 36, n. 3, p. 722–731, 2006. doi:
20 10.1002/eji.200535402.
21
22 ROBINSON, A.; KARDOS, M.; KIMBALL, A. B. Physician Global Assessment (PGA)
23 and Psoriasis Area and Severity Index (PASI): Why do both? A systematic analysis
24 of randomized controlled trials of biologic agents for moderate to severe plaque
25 psoriasis. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 66, n. 3, 2012.
26 doi: 10.1016/j.jaad.2011.01.022.
27
28 RODRÍGUEZ-FERNÁNDEZ, K. *et al.* Impact of Pharmacokinetic and
29 Pharmacodynamic Properties of Monoclonal Antibodies in the Management of
30 Psoriasis. **Pharmaceutics**, v. 14, n. 3, p. 654, 2022. doi:
31 10.3390/pharmaceutics14030654.
32
33 ROMITI, R. *et al.* Psoríase na infância e na adolescência. **Anais Brasileiros de**
34 **Dermatologia**, v. 84, n. 1, p. 9-20, 2009. doi: 10.1590/S0365-05962009000100002.
35
36 ROSALES, C. *et al.* Neutrophils: Their Role in Innate and Adaptive Immunity 2017.
37 **Journal of Immunology Research**, v. 2017, p. 9748345, 2017. doi:
38 10.1155/2017/9748345.
39
40 SACHEN, K. L.; ARNOLD GREVING, C. N.; TOWNE, J. E. Role of IL-36 cytokines in
41 psoriasis and other inflammatory skin conditions. **Cytokine**, v. 156, p. 155897, 2022.
42 doi: 10.1016/j.cyto.2022.155897.
43
44 ŠAHMATOVA, L. *et al.* Signs of innate immune activation and premature
45 immunosenescence in psoriasis patients. **Scientific Reports**, v. 7, n. 7553, 2017.
46 doi: 10.1038/s41598-017-07975-2.
47
48 SAPORITO, F. C.; MENTER, M. ALAN. Methotrexate and psoriasis in the era of new
49 biologic agents. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 50, n. 2, p.
50 301–309, 2004. doi: 10.1016/s0190-9622(03)00803-x.

- 1 SCHMITT, J.; WOZEL, G. The psoriasis area and severity index is the adequate
2 criterion to define severity in chronic plaque-type psoriasis. **Dermatology**, v. 210, n.
3 3, p. 194–199, 2005. doi: 10.1159/000083509.
- 4
5 SEETHARAM, K. A.; SRIDEVI, K. Chikungunya infection: a new trigger for psoriasis.
6 **The Journal of Dermatology**, v. 38, n. 10, p. 1033–1034, 2011. doi: 10.1111/j.1346-
7 8138.2011.01200.x .
- 8
9 SHAHI, A. *et al.* Potential roles of inflammasomes in the pathophysiology of
10 Psoriasis: A comprehensive review. **Molecular Immunology**, v. 161, p. 44–60, 2023.
11 doi: 10.1016/j.molimm.2023.06.007.
- 12
13 SHAO, B. Z. *et al.* NLRP3 inflammasome and its inhibitors: a review. **Frontiers in**
14 **Pharmacology**, v. 6, p. 262, 2015. doi: 10.3389/fphar.2015.00262.
- 15
16 SHAO, S. *et al.* Targeted treatment for erythrodermic psoriasis: rationale and recent
17 advances. **Drugs**, v. 80, n. 6, p. 525–534, 2020. doi: 10.1007/s40265-020-01283-2.
- 18
19 SHIMOURA, N. *et al.* Interleukin (IL)-18, cooperatively with IL-23, induces prominent
20 inflammation and enhances psoriasis-like epidermal hyperplasia. **Archives of**
21 **Dermatological Research**, v. 309, n. 4, p. 315–321, 2017. doi: 10.1007/s00403-
22 017-1735-2.
- 23
24 SIEGEL, E. L.; ORBAI, A.-M.; RITCHLIN, C. T. Targeting extra-articular
25 manifestations in PsA. **Current Opinion in Rheumatology**, v. 27, n. 2, p. 111–117,
26 2015. doi: 10.1097/BOR.0000000000000155.
- 27
28 SILVA, M. F. P. Da *et al.* Psoriasis: correlation between severity index (PASI) and
29 quality of life index (DLQI) in patients assessed before and after systemic treatment.
30 **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 88, n. 5, p. 760–766, 2013. doi:
31 10.1590/abd1806-4841.20132052.
- 32
33 SINGH, T. P. *et al.* IL-23- and Imiquimod-Induced Models of Experimental Psoriasis
34 in Mice. **Current Protocols in Immunology**, v. 125, n. 1, 2019. doi:
35 10.1002/cpim.71.
- 36
37 SOLÉ, X. *et al.* SNPStats: a web tool for the analysis of association studies.
38 **Bioinformatics**, v. 22, n. 15, p. 1928–1929, 2006. doi: 10.1093/bioinformatics/btl268.
- 39
40 SPULS, P. I. *et al.* How Good Are Clinical Severity and Outcome Measures for
41 Psoriasis?: Quantitative Evaluation in a Systematic Review. **Journal of Investigative**
42 **Dermatology**, v. 130, n. 4, p. 933–943, 2010. doi: 10.1038/jid.2009.391.
- 43
44 STINCO, G.; ERRICHETTI, E. Erythrodermic psoriasis: Current and future role of
45 biologicals. **BioDrugs**, v. 29, n. 2, p. 91–101, 2015. doi: 10.1007/s40259-015-0119-4.
- 46
47 STROBER, B. *et al.* Treatment of plaque psoriasis with deucravacitinib (POETYK
48 PSO-2 study): a plain language summary. **Immunotherapy**, v. 15, n. 11, p. 787–797,
49 2023. doi: 10.2217/imt-2023-0061.
- 50

- 1
- 2 STUART, P. E. *et al.* Genome-wide Association Analysis of Psoriatic Arthritis and
- 3 Cutaneous Psoriasis Reveals Differences in Their Genetic Architecture. **American**
- 4 **Journal of Human Genetics**, v. 97, n. 6, p. 963-973, 2015. doi: 10.2217/imt-2023-
- 5 0061.
- 6
- 7 SU, F. *et al.* Expression of NLRP3 in psoriasis is associated with enhancement of
- 8 interleukin-1 β and Caspase-1. **Medical Science Monitor**, v. 24, p. 7909-7913, 2018.
- 9 doi: 10.12659/MSM.911347.
- 10
- 11 SUN, L.; LIU, W.; ZHANG, L. J. The Role of Toll-Like Receptors in Skin Host
- 12 Defense, Psoriasis, and Atopic Dermatitis. **Journal of Immunology Research**, v.
- 13 2019, p. 1824624, 2019. doi: 10.1155/2019/1824624.
- 14
- 15 SWANSON, K. V.; DENG, M.; TING, J. P. Y. The NLRP3 inflammasome: molecular
- 16 activation and regulation to therapeutics. **Nature Reviews. Immunology**, v. 19, n. 8,
- 17 p. 477–489, 2019. doi: 10.1038/s41577-019-0165-0.
- 18
- 19 SZEKANECZ, Z. *et al.* Autoinflammation and autoimmunity across rheumatic and
- 20 musculoskeletal diseases. **Nature Reviews Rheumatology**, v. 17, n. 10, p. 585–
- 21 595, 2021. doi: 10.1038/s41584-021-00652-9.
- 22
- 23 TANG, L.; ZHOU, F. Inflammasomes in Common Immune-Related Skin Diseases.
- 24 **Frontiers in Immunology**, v. 11, p. 882, 2020. doi: 10.3389/fimmu.2020.00882.
- 25
- 26 TAYLOR, W. *et al.* Classification criteria for psoriatic arthritis: Development of new
- 27 criteria from a large international study. **Arthritis and Rheumatism**, v. 54, n. 8, p.
- 28 2665-73, 2006. doi: 10.1002/art.21972.
- 29
- 30 TERVANIEMI, M. H. *et al.* NOD-like receptor signaling and inflammasome-related
- 31 pathways are highlighted in psoriatic epidermis. **Scientific Reports**, v. 6, p. 22745,
- 32 2016. doi: 10.1038/srep22745.
- 33
- 34 ȚIBURCĂ, L. *et al.* The Treatment with Interleukin 17 Inhibitors and Immune-
- 35 Mediated Inflammatory Diseases. **Current Issues in Molecular Biology**, v. 44, n. 5,
- 36 p. 1851-1866, 2022. doi: 10.3390/cimb44050127.
- 37
- 38 TINAZZI, I. *et al.* The early psoriatic arthritis screening questionnaire: A simple and
- 39 fast method for the identification of arthritis in patients with psoriasis. **Rheumatology**,
- 40 v. 51, n. 11 p. 2058-2063, 2012. doi: 0.1093/rheumatology/kes187..
- 41
- 42 TOKUYAMA, M.; MABUCHI, T. New Treatment Addressing the Pathogenesis of
- 43 Psoriasis. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 20, p. 1–16, 2020.
- 44 doi: 10.3390/ijms21207488.
- 45
- 46 TSUJI, G. *et al.* Metformin inhibits IL-1 β secretion via impairment of NLRP3
- 47 inflammasome in keratinocytes: implications for preventing the development of
- 48 psoriasis. **Cell Death Discovery**, v. 6, n. 11, 2020. doi: 10.1038/s41420-020-0245-8.
- 49
- 50 TWELVES, S. *et al.* Clinical and genetic differences between pustular psoriasis

- subtypes. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 143, n. 3 p. 1021–1026, 2019. doi: 10.1016/j.jaci.2018.06.038.
- VAN BELLE, A. B. *et al.* IL-22 Is Required for Imiquimod-Induced Psoriasiform Skin Inflammation in Mice. **The Journal of Immunology**, v. 188, n. 1, p. 462–469, 2012. doi: 10.4049/jimmunol.1102224.
- VANDERPUYE-ORGLE, J. *et al.* Evaluating the economic burden of psoriasis in the United States. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 72, n. 6, p. 961–967, 2015. doi: 10.1016/j.jaad.2015.02.1099.
- VERMA, D. *et al.* Enhanced inflammasome activity in patients with psoriasis promotes systemic inflammation. **Journal of Investigative Dermatology**, v. 141, n. 3, p. 586–595, 2021. doi: 10.1016/j.jid.2020.07.012.
- WANG, B. *et al.* Contribution of Langerhans Cell-Derived IL-18 to Contact Hypersensitivity. **The Journal of Immunology**, v. 168, n. 7, p. 3303–3308, 2002. doi: 10.4049/jimmunol.168.7.3303.
- WOO, Y. R. *et al.* The Risk of Systemic Diseases in Those with Psoriasis and Psoriatic Arthritis: From Mechanisms to Clinic. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 19, p. 7041, 2020. doi: 10.3390/ijms21197041.
- WORKS, M. G. *et al.* Inhibition of TYK2 and JAK1 Ameliorates Imiquimod-Induced Psoriasis-like Dermatitis by Inhibiting IL-22 and the IL-23/IL-17 Axis. **The Journal of Immunology**, v. 193, n. 7, p. 3278–3287, 2014. doi: 10.4049/jimmunol.1400205.
- YAMAZAKI, F. Psoriasis: Comorbidities. **The Journal of dermatology**, v. 48, n. 6, p. 732–740, 2021. doi: 10.1111/1346-8138.15840.
- YANG, X. O. *et al.* T helper 17 lineage differentiation is programmed by orphan nuclear receptors ROR alpha and ROR gamma. **Immunity**, v. 28, n. 1, p. 29–39, 2008. doi: 10.1016/j.immuni.2007.11.016.
- YIU, Z. Z. N.; WARREN, R. B. Ustekinumab for the treatment of psoriasis: an evidence update. **Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery**, v. 37, n. 3, p. 143–147, 2018. doi: 10.12788/j.sder.2018.040.
- YU, P. *et al.* A New Risk Polymorphism rs10403848 of CARD8 Significantly Associated with Psoriasis Vulgaris in Northeastern China. **BioMed Research International**, v. 2020, p. 2867505, 2020. doi: 10.1155/2020/2867505.
- YU, P. *et al.* Association of NLRP1 and NLRP3 polymorphisms with psoriasis vulgaris risk in the Chinese han population. **BioMed Research International**, v. 2018, p. 4714836, 2018. doi: 10.1155/2018/4714836.
- YUN, W. J. *et al.* Role of CD4CD25FOXP3 Regulatory T Cells in Psoriasis. **Annals of Dermatology**, v. 22, n. 4, p. 397–403, 2010. doi: 10.5021/ad.2010.22.4.397.

- 1 ZABA, L. C. *et al.* Amelioration of epidermal hyperplasia by TNF inhibition is
2 associated with reduced Th17 responses. **Journal of Experimental Medicine**, v.
3 204, n. 13, 2007. doi: 10.1084/jem.20071094.
- 4
5 ZENG, F. *et al.* An Autocrine Circuit of IL-33 in Keratinocytes Is Involved in the
6 Progression of Psoriasis. **Journal of Investigative Dermatology**, v. 141, n. 3, 2021.
7 doi: 10.1016/j.jid.2020.07.027.
- 8
9 ZHANG, W. *et al.* Proinflammatory effect of high-mobility group protein B1
10 on keratinocytes: an autocrine mechanism underlying psoriasis development.
11 **Journal of Pathology**, v. 241, n. 3, p. 392–404, 2017. doi: 10.1002/path.4848.
- 12
13 ZHANG, J.; MA, Y.; LI, W. Curcumin reduces inflammation in mice with the psoriasis
14 model by inhibiting NLRP3 inflammatory bodies. **Cellular and Molecular Biology**, v.
15 67, n. 6, p. 48–54, 2022. doi: 10.14715/cmb/2021.67.6.7
- 16
17 ZHANG, P.; WU, M. X. A clinical review of phototherapy for psoriasis. **Lasers in**
18 **Medical Science**, v. 33, n. 1, p. 173–180, 2018. doi: 10.1007/s10103-017-2360-1.
- 19
20 ZHENG, Y. *et al.* Interleukin-22, a T(H)17 cytokine, mediates IL-23-induced dermal
21 inflammation and acanthosis. **Nature**, v. 445, n. 7128, p. 648–651, 2007. doi:
22 10.1038/nature05505.
- 23
24 ZHOU, X. *et al.* Advances in the pathogenesis of psoriasis: from keratinocyte
25 perspective. **Cell Death & Disease**, v. 13, n. 1, p.81, 2022. doi: 10.1038/s41419-
26 022-04523-3.
- 27
28 ZHOU, M. W. *et al.* Rosmarinic acid inhibits poly(I:C)-induced inflammatory reaction
29 of epidermal keratinocytes. **Life Sciences**, v. 155, p. 189–194, 2016. doi:
30 10.1016/j.lfs.2016.05.023.
- 31
32 ZHOU, L.; TODOROVIC, V. Interleukin-36: Structure, Signaling and Function.
33 **Advances in Experimental Medicine and Biology**, v. 21, p. 191-210, 2020.
34 10.1007/5584_2020_488.
- 35
36 ZUO, X. *et al.* Whole-exome SNP array identifies 15 new susceptibility loci for
37 psoriasis. **Nature Communications**, v. 6, p.6793, 2015. doi: 10.1038/ncomms7793.
- 38
39
40
41
42
43

1

APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

“AVALIAÇÃO DAS VARIANTES DE GENES DE CITOCINAS PRÓ E ANTI-INFLAMATÓRIAS NA SUSCETIBILIDADE À PSORÍASE: ASSOCIAÇÃO COM CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, GRAVIDADE DA DOENÇA E RESPOSTA TERAPÊUTICA AO USO DE INIBIDORES DO FATOR DE NECROSE TUMORAL ALFA”

Prezado(a) Senhor(a):

Gostaríamos de convidá-lo (a) para participar da pesquisa **“Avaliação Das Variantes De Genes De Citocinas Pró E Anti-Inflamatórias Na Suscetibilidade À Psoríase: Associação Com Características Clínicas, Gravidade Da Doença E Resposta Terapêutica Ao Uso De Inibidores Do Fator De Necrose Tumoral Alfa”**, a ser realizada no Ambulatório de Dermatologia do Ambulatório de Especialidade do Hospital Universitário (AEHU). O objetivo da pesquisa é estudar os mecanismos imunológicos e genéticos envolvidos na psoríase. Sua participação é muito importante e ela se daria da seguinte forma: realização de uma avaliação clínica pelo médico dermatologista e uma coleta de sangue.

Esclarecemos que sua participação é totalmente voluntária, podendo você: recusar-se a participar, ou mesmo desistir a qualquer momento, sem que isto acarrete qualquer ônus ou prejuízo à sua pessoa. Esclarecemos, também, que suas informações serão utilizadas somente para os fins desta pesquisa e serão tratadas com o mais absoluto sigilo e confidencialidade, de modo a preservar a sua identidade. Todos os dados coletados, clínicos e laboratoriais, serão descartados após a publicação do estudo.

Esclarecemos ainda, que você não pagará e nem será remunerado(a) por sua participação. Garantimos, no entanto, que todas as despesas decorrentes da pesquisa serão ressarcidas, quando devidas e decorrentes especificamente de sua participação.

Os benefícios esperados são contribuir para o melhor entendimento dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos no desenvolvimento da doença. Quanto aos riscos, informamos que sua participação não acarretará qualquer risco à sua saúde nem alteração de qualquer um dos seus tratamentos. Serão coletados, ao total, 6 tubos de sangue ou, aproximadamente, 23mL. 3 tubos de EDTA e 3 tubos de SORO. A coleta de sangue pode ocasionar sinais decorrentes da punção venosa e consiste: dor no local da punção venosa ou pequeno hematoma e, muito raramente, vermelhidão ou infecção local. Mesmo sendo mínimos, caso ocorra algum tipo de desconforto o participante será prontamente atendido e

*Termo de Consentimento Livre Esclarecido apresentado conforme normas da Resolução 466/2012 de 12 de dezembro de 2012.

2

3

amparado pelos farmacêuticos responsáveis pela coleta de sangue e um dos pesquisadores deste estudo.

Além disso, os pesquisadores terão acesso ao seu prontuário para colher informações como tempo de diagnóstico, tipo de psoríase, gravidade da doença, histórico familiar, tratamentos anteriores e presença de comorbidades. Essas informações são importantes e necessárias para o entendimento da doença. No entanto, nenhuma informação do prontuário do paciente será divulgada ou enviada a terceiros. Nos comprometemos a manter sigilo das suas informações e utiliza-las tão somente para a pesquisa.

Caso você tenha dúvidas ou necessite de maiores esclarecimentos poderá nos contatar **(Andréa Name Colado Simão, Avenida Robert Koch 60, telefone: 3371-2321, 99627-8181, deianame@yahoo.com.br)**, ou procurar o Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da Universidade Estadual de Londrina, situado junto ao prédio do LABESC – Laboratório Escola, no Campus Universitário, telefone 3371-5455, e-mail: cep268@uel.br. Este termo deverá ser preenchido em duas vias de igual teor, sendo uma delas devidamente preenchida, assinada e entregue a você.

Londrina, ____ de _____ de 20__.

Pesquisador Responsável

Profa Dra. Andréa Name Colado Simão



Eu, _____ (colocar nome por extenso do participante da pesquisa), tendo sido devidamente esclarecido sobre os procedimentos da pesquisa, concordo em participar voluntariamente da pesquisa descrita acima.

Assinatura (ou impressão dactiloscópica): _____

Data: _____

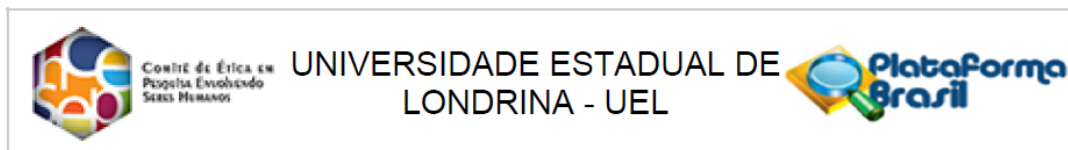
*Termo de Consentimento Livre Esclarecido apresentado conforme normas da Resolução 466/2012 de 12 de dezembro de 2012.

Página 1 de 2

APÊNDICE B – Ficha de Avaliação

Nome:		Prontuário:
Data:	Telefone:	
Idade:	Data de nascimento:	Data do diagnóstico:
Etnia	() Caucasiano	() Não Caucasiano () Oriental
Doença:	() Psoríase em placas () Psoríase gotada () Psoríase Eritrodérmica () Psoríase pustulosa	() Artrite Psoriásica () Outras Qual:
Outras Doenças:		
Tabagismo	() Não	() Sim Quantos/dia:
Diabetes	() Não	() Sim
HAS	() Não	() Sim
Alcoolismo	() Não	() Sim
Depressão	() Não	() Sim Psiquiatra?
Atividade Física	() Não	() Sim Frequência:
Peso:	Altura:	IMC:
PAS/PAD:	Circunferência abdominal:	
Uso de Medicamentos:		

ANEXO A – DOCUMENTO DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA DA UEL



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DAS VARIANTES DE GENES DE CITOCINAS PRÓ E ANTI-INFLAMATÓRIAS NA SUSCETIBILIDADE À PSORÍASE: ASSOCIAÇÃO COM CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, GRAVIDADE DA DOENÇA E RESPOSTA TERAPÊUTICA AO USO DE INIBIDORES DO FATOR DE NECROSE TUMORAL

Pesquisador: Andréa Name Colado Simão

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 37420820.0.0000.5231

Instituição Proponente: CCS - Departamento de Patologia, Análises Clínicas e Toxicologias

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.304.205

Apresentação do Projeto:

A psoríase é uma doença imunomediada que acomete a pele e apesar de etiologia desconhecida, sabe-se que fatores genéticos, epigenéticos e ambientais podem influenciar no desenvolvimento dessa doença. Poucos estudos sobre variantes genéticas disponíveis na literatura avaliam os níveis plasmáticos das citocinas codificadas pelos genes estudados e como essas variações influenciam na fisiopatologia e manejo terapêutico do paciente. A fim de preencher essa lacuna e aumentar o entendimento sobre como o fator genético pode interferir no fenótipo e na qualidade de vida do paciente, se faz necessário o estudo com variantes genéticas e níveis séricos das principais citocinas envolvidas na psoríase.

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar as variantes de genes de citocinas pró e anti-inflamatórias na psoríase, assim como sua associação com características clínicas, gravidade da doença e resposta terapêutica ao uso de inibidores do TNF.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Não acarretará qualquer risco à sua saúde nem alteração de qualquer um dos seus tratamentos. A coleta de sangue pode ocasionar sinais decorrentes da punção venosa e consiste: dor no local da

Endereço: LABESC - Sala 14

Bairro: Campus Universitário

CEP: 86.057-970

UF: PR

Município: LONDRINA

Telefone: (43)3371-5455

E-mail: cep268@uel.br



COMITÊ DE ÉTICA EM
PESQUISA ENVOLVENDO
SERES HUMANOS

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE
LONDRINA - UEL



Continuação do Parecer: 4.304.205

punção venosa ou pequeno hematoma e, muito raramente, vermelhidão ou infecção local. Mesmo sendo mínimos, caso ocorra algum tipo de desconforto o participante será prontamente atendido e amparado pelos farmacêuticos responsáveis pela coleta de sangue e um dos pesquisadores deste estudo.

Benefícios:

Os resultados contribuirão para o melhor entendimento dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos no desenvolvimento da doença.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa visa elucidar o papel de variantes genéticas e níveis plasmáticos das citocinas para estabelecer um paralelo em relação ao desenvolvimento da doença e a análise destes mediadores imunológicos.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

1. Folha de rosto adequadamente apresentada e assinada pela instituição proponente.
2. Carta do Hospital Universitário;
3. Apresentou TCLE em forma de convite e contém os riscos e benefícios claramente descritos;
4. Apresentou cronograma compatível;

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

1. Quanto às pendências respondidas, a pesquisadora inseriu no TCLE bem como no projeto a necessidade de consulta ao prontuário do paciente
2. A pesquisadora esclareceu quanto ao volume de sangue dos pacientes que serão utilizados e acrescentou estas informação no TCLE e no corpo do projeto.
3. Atendendo a recomendação de dar preferencia a assinatura do pesquisador no momento do convite ao paciente, a pesquisadora retirou a assinatura digitalizada e orienta a assinatura presencial.

Considerações Finais a critério do CEP:

Prezado(a) Pesquisador(a),

Este é seu parecer final de aprovação, vinculado ao Comitê de Ética em Pesquisas Envolvendo Seres Humanos da Universidade Estadual de Londrina. É sua responsabilidade apresenta-Lo aos órgãos

Endereço: LABESC - Sala 14

Bairro: Campus Universitário

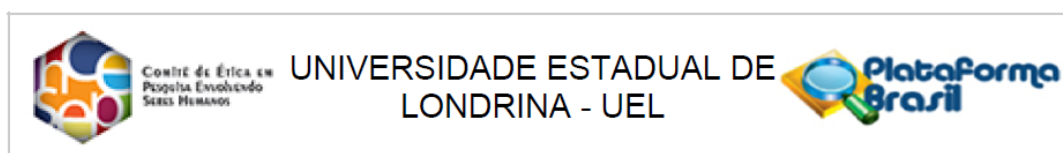
CEP: 86.057-970

UF: PR

Município: LONDRINA

Telefone: (43)3371-5455

E-mail: cep268@uel.br



Continuação do Parecer: 4.304.205

e/ou instituições pertinentes.

Ressaltamos, para início da pesquisa, as seguintes atribuições do pesquisador, conforme Resolução CNS 466/2012 e 510/2016:

A responsabilidade do pesquisador é indelegável e indeclinável e compreende os aspectos éticos e legais, cabendo-lhe:

- conduzir o processo de Consentimento e de Assentimento Livre e Esclarecido;
- apresentar dados solicitados pelo sistema CEP/CONEP a qualquer momento;
- desenvolver o projeto conforme delineado, justificando, quando ocorridas, a sua mudança ou interrupção;
- elaborar e apresentar os relatórios parciais e final;
- manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período mínimo de 5 (cinco) anos após o término da pesquisa;
- encaminhar os resultados da pesquisa para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores e pessoal técnico integrante do projeto;
- justificar fundamentadamente, perante o sistema CEP/CONEP, interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

Coordenação CEP/UEL.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1506761.pdf	24/09/2020 12:16:55		Aceito
Outros	CARTA_RESPOSTA_PSORIASSE.pdf	24/09/2020 12:16:35	CAMILA CATALDI DE ALCANTARA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_PSORIASSE_CEP_ALTERADO.pdf	24/09/2020 12:16:21	CAMILA CATALDI DE ALCANTARA	Aceito
Parecer Anterior	PB_PARECER_CONSUBSTANCIADO_CEP_4276625_PSORIASSE_LIGIA.pdf	24/09/2020 12:13:13	CAMILA CATALDI DE ALCANTARA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_PSORIASSE.pdf	05/09/2020 15:47:57	CAMILA CATALDI DE ALCANTARA	Aceito
Declaração de	PARACER_PROJETO_PSORIASSE_HU.	05/09/2020	CAMILA CATALDI	Aceito

Endereço: LABESC - Sala 14

Bairro: Campus Universitário

CEP: 86.057-970

UF: PR

Município: LONDRINA

Telefone: (43)3371-5455

E-mail: cep268@uel.br



Conselho de Ética em
Pesquisa Envolvendo
Serres Humanos

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE
LONDRINA - UEL



Continuação do Parecer: 4.304.205

Instituição e Infraestrutura	PARACER_PROJETO_PSORIASSE_HU.pdf	15:46:03	DE ALCANTARA	Aceito
Outros	CONFIDENCIALIDADE_E_SIGILO_PSORIASSE_ASSINADO.pdf	05/09/2020 15:44:16	CAMILA CATALDI DE ALCANTARA	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	BANCO_MATERIAL_BIOLOGICO_PSORIASSE_ASSINADO.pdf	05/09/2020 15:40:40	CAMILA CATALDI DE ALCANTARA	Aceito
Folha de Rosto	FOLHA_DE_ROSTO_PSORIASSE_CEP.pdf	05/09/2020 15:39:08	CAMILA CATALDI DE ALCANTARA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Avaliação da CONEP:

Não

LONDRINA, 28 de Setembro de 2020

Assinado por:
Adriana Lourenço Soares Russo
(Coordenador(a))

Endereço: LABESC - Sala 14

Bairro: Campus Universitário

UF: PR

Município: LONDRINA

CEP: 86.057-970

Telefone: (43)3371-5455

E-mail: cep268@uel.br

ANEXO B – ÍNDICE DE ÁREA E GRAVIDADE DA PSORÍASE (PASI)

EXTENSÃO	ÍNDICE DE GRAVIDADE (Soma dos escores de eritema, infiltração e descamação.)		
0 (ausente)			
1 (abaixo de 10%)	Eritema	Infiltração	Descamação
2 (10%-30%)	0 (ausente)	0 (ausente)	0 (ausente)
3 (30%-50%)	1 (leve)	1 (leve)	1 (leve)
4 (50%-70%)	2 (moderado)	2 (moderado)	2 (moderado)
5 (70%-90%)	3 (intenso)	3 (intenso)	3 (intenso)
6 (acima de 90%)	4 (muito intenso)	4 (muito intenso)	4 (muito intenso)

Região	PSC*	Extensão ** [E]	Índice de gravidade ** [IG]	Índice de PASI da região [PSC] x [E] x [IG]
Cabeça	0,1			
Tronco	0,2			
Membros superiores	0,3			
Membros inferiores	0,4			
PASI TOTAL (soma dos PASI das regiões)				

*Porcentagem da superfície corporal (0,1 = 10%; 0,2 = 20%; 0,3 = 30%; 0,4 = 40%)

** Baseado no Quadro 1.