



UNIVERSIDADE  
ESTADUAL DE LONDRINA

---

CÁSSIO RAFAEL MOREIRA

**ASSOCIAÇÃO DE VARIANTES DO GENE *IL36G* COM  
SUSCETIBILIDADE, ACOMETIMENTO ARTICULAR E  
GRAVIDADE DA PSORÍASE**

---

Londrina  
2021

CÁSSIO RAFAEL MOREIRA

**ASSOCIAÇÃO DE VARIANTES DO GENE *IL36G* COM  
SUSCETIBILIDADE, ACOMETIMENTO ARTICULAR E  
GRAVIDADE DA PSORÍASE**

Dissertação de Mestrado 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 Mestre.

Orientadora: Profa. Dra. Andréa Name Colado Simão

Londrina  
2021

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

Moreira, Cássio Rafael.

Associação de Variantes do Gene IL36G com a Susceptibilidade, Acometimento Articular e Gravidade da Psoríase / Cássio Rafael Moreira. - Londrina, 2021.  
78 f. : il.

Orientador: Andréa Name Colado Simão.

Dissertação (Mestrado em Fisiopatologia Clínica e Laboratorial) - Universidade Estadual de Londrina, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Fisiopatologia Clínica e Laboratorial, 2021.

Inclui bibliografia.

1. Psoríase - Tese. 2. Interleucina 36 - Tese. 3. Variantes Genéticas - Tese. 4. IL36G - Tese. I. Simão, Andréa Name Colado. II. Universidade Estadual de Londrina. Centro de Ciências da Saúde. Programa de Pós-Graduação em Fisiopatologia Clínica e Laboratorial. III. Título.

CDU 61

CÁSSIO RAFAEL MOREIRA

**ASSOCIAÇÃO DE VARIANTES DO GENE *IL36G* COM  
SUSCETIBILIDADE, ACOMETIMENTO ARTICULAR E  
GRAVIDADE DA PSORÍASE**

Dissertação de Mestrado 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 Mestre.

**BANCA EXAMINADORA**

---

Orientadora: Profa. Dra. Andréa Name Colado  
Simão  
Universidade Estadual de Londrina – UEL

---

Prof. Dra. Edna Maria Vissoci Reiche  
Universidade Estadual de Londrina – UEL

---

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

Londrina, 14 de julho de 2021.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus pais, Natalina e Airton, pelo constante incentivo em minha jornada nos estudos.

À professora Dra. Andréa Name Colado Simão pela orientação e pelo exemplo de profissionalismo, competência e dedicação.

À professora Dra. Tamires Flauzino e à doutoranda Camila Cataldi pela colaboração no desenvolvimento deste trabalho.

À professora Ma. Ligia Marcia Mario Martin pelo estímulo a seguir os estudos em psoríase.

Aos colegas do Laboratório de Pesquisa em Imunologia Aplicada que colaboraram na realização deste trabalho.

Finalmente, agradeço e dedico este trabalho aos pacientes que participaram desta pesquisa.

MOREIRA, Cássio Rafael. **Associação de Variantes do Gene *IL36G* com a Susceptibilidade, Acometimento Articular e Gravidade da Psoríase**. 2021. 75 f. Dissertação (Mestrado em Fisiopatologia Clínica e Laboratorial) – Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2021.

## RESUMO

**INTRODUÇÃO:** A psoríase (PsO) é uma doença inflamatória crônica relativamente frequente na população que acomete a pele e, potencialmente, as articulações. Sua fisiopatologia ainda não é totalmente conhecida, mas é sabido que a interleucina (IL)-36, especialmente a isoforma IL-36 $\gamma$ , atua na interação entre a resposta imune inata e adaptativa, com consequente ativação do eixo IL-23/célula T *helper* 17 (Th17), o qual tem papel de destaque no processo fisiopatogênico da doença. Variações genéticas de componentes da resposta inflamatória da PsO podem determinar alterações na susceptibilidade e expressão fenotípica da doença. Entretanto, poucos estudos avaliam essas alterações e as variantes genéticas do *IL36G*, o qual codifica a citocina IL-36 $\gamma$ . **OBJETIVOS:** Avaliar as variantes *IL36G* C>T (rs13392494) na região intrônica e *IL36G* A>T (rs7584409) na região 3' não transcrita (3'UTR) e a suas associações com a susceptibilidade, acometimento articular e gravidade da PsO. **SUJEITOS E MÉTODOS:** Foi realizado um estudo caso-controle com 308 indivíduos de ambos os sexos, com idade entre 18 a 69 anos, sendo 154 pacientes com PsO atendidos pelo Ambulatório de Dermatologia do Hospital Universitário de Londrina e 154 indivíduos saudáveis, recrutados do Hemocentro Regional de Londrina. A gravidade da doença foi avaliada usando o Índice de Área e Gravidade de Psoríase (PASI). As variantes do gene *IL36G* (rs13392494 e rs7584409) foram determinadas por ensaio de discriminação alélica *TaqMan* pelo sistema de reação em cadeia de polimerase em tempo real (qPCR). **RESULTADOS:** Não houve associação entre a variante rs13392494 do *IL36G* e a susceptibilidade à PsO. No entanto, a presença do alelo G (modelo dominante) da variante rs7584409 do *IL36G* foi associada à proteção para PsO [*odds ratio* (OR): 0,525, intervalo de confiança (IC) 95%: 0,283–0,975, p=0,041]. A combinação haplotípica C/A (modelo recessivo) das variantes rs13392494/rs7584409 foi associada a, aproximadamente, 2 vezes mais chance de desenvolver PsO (OR: 1,995, IC 95%: 1,050 – 3,788, p=0,035), enquanto o haplótipo C/G (modelo dominante) foi associado à proteção (OR: 0,525, IC 95% 0,283 – 0,975, p=0,041). Com relação à gravidade da doença avaliada pelo PASI, houve associação entre a presença do alelo G (modelo dominante) da variante rs7584409 e PASI>10 (OR: 2,311, IC 95%: 1,079–4,951, p=0,031), assim como associação da mesma variante com a presença de artrite psoriásica (OR: 5,187, IC 95% 1,403–19,182, p=0,014). **CONCLUSÃO:** Estes dados sugerem que a presença do alelo G da variante rs7584409 do *IL36G* está associada a cerca de 48% de proteção para desenvolvimento de PsO; no entanto, este mesmo alelo foi associado a maior gravidade da doença (PASI>10) e a chance de acometimento articular que o alelo A, sugerindo que esta variável genética pode ser utilizada como um biomarcador para prever gravidade da PsO e acometimento articular

**Palavras-chave:** psoríase; interleucina 36; variantes genéticas; *IL36G*; PASI; artrite psoriásica.

MOREIRA, Cássio Rafael. **Association of *IL36G* Gene Variants with Psoriasis Susceptibility, Joint Involvement and Severity**. 2021. 75 p. Dissertation (Master in Clinical and Laboratory Phisiopathology) – State University of Londrina, Londrina, 2021.

## ABSTRACT

**BACKGROUND:** Psoriasis (PsO) is a chronic inflammatory disease relatively common in the population that affects the skin and potentially the joints. Its pathophysiology is not fully known, but the interleukin (IL)-36, especially the IL-36 $\gamma$  isoform, acts in the interaction between the innate and adaptive immune response and consequent activation of the IL-23/T helper 17 cell (Th17) axis, which plays an important role in the pathophysiological process of the disease. Genetic variations of components of the PsO inflammatory response can cause alterations in the susceptibility and phenotypic expression of the disease; however, few studies have evaluated these alterations and genetic variants of *IL36G*, which encodes the IL-36 $\gamma$ . **OBJECTIVE:** To evaluate the intron C>T (rs13392494) and 3' untranslated region (3'UTR) (rs7584409) of the *IL36G* and their associations with susceptibility, joint involvement and severity of PsO. **SUBJECTS AND METHODS:** A case-control study was performed with 308 individuals of both sexes, aged between 18 and 69 years old, 154 of whom had PsO attended at Outpatient Dermatology Clinic of the University Hospital of Londrina and 154 healthy individuals, recruited from the Blood Center of Londrina. The severity of the disease was assessed using the Psoriasis Area and Severity Index (PASI). The *IL36G* gene variants (rs13392494 and rs7584409) were determined using the TaqMan allelic discrimination assay by the real-time polymerase chain reaction (qPCR) system. **RESULTS:** There was no association between the rs36392494 variant of *IL36G* and susceptibility to PsO. However, the presence of the G allele (dominant model) of the rs7584409 variant was associated with protection for PsO [odds ratio (OR): 0.525, 95% confidence interval (CI): 0.283 - 0.975,  $p = 0.041$ ]. The C/A haplotype (recessive model) of the rs13392494 / rs7584409 variants was associated with approximately 2 times more chance of developing PsO (OR: 1.995, 95% CI: 1.050 - 3.788,  $p = 0.035$ ), while the C/G haplotype (dominant model) was associated with protection (OR: 0.525, 95% CI 0.283 - 0.975,  $p = 0.041$ ). Regarding the severity of the disease assessed by PASI, there was an association between the presence of the G allele (dominate model) of the rs7584409 variant and PASI > 10 (OR: 2.311, 95% CI: 1.079 - 4.951,  $p = 0.031$ ), as well as association of same variant with the presence of psoriatic arthritis (OR: 5.187, 95% CI 1.403 - 19.182,  $p = 0.014$ ). **CONCLUSION:** These data suggest that the presence of the G allele of the rs3684409 variant of *IL36G* is associated with protection about 48% for the development of PsO; however, this same allele was associated with greater disease severity (PASI > 10) and joint involvement than the A allele, suggesting that this variant could be used as a biomarker to predict severity and joint involvement of the PsO.

**Key words:** plaque psoriasis; interleukin 36G; genetic variants; *IL36G*; PASI; psoriatic arthritis.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> -	Manifestações clínicas da psoríase.....	12
<b>Figura 2</b> -	Histopatologia da psoríase.....	16
<b>Figura 3</b> -	Participação da IL-36 na via inflamatória da psoríase.....	21
<b>Figura 4</b> -	Vias inflamatórias envolvidas na fisiopatologia da psoríase.....	22
<b>Figura 5</b> -	IL-36 e o ciclo inflamatório da psoríase.....	24
<b>Figura 6</b> -	Ilustração esquemática do grupo de genes da família IL-1 no cromossomo 2q14.....	26

## LISTA DE ABREVIações E SIGLAS

A	Adenina
ADAMTSL5	Proteína similar à ADAMTS5
AEHU	Ambulatório de Especialidades do Hospital Universitário
AMP	Peptídeos Antimicrobianos
APC	Célula Apresentadora de Antígeno
BSA	Área da Superfície Corporal
C	Citosina
CCL20	Quimiocina C-C Ligante 20
CL	Célula de Langerhans
CXCL1	Quimiocina C-X-C Ligante 1
CXCL8	Quimiocina C-X-C Ligante 8
DITRA	Deficiência de IL-36-Ra
DLQI	Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
Fc	Fragmento Cristalizável
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
G	Guanina
GWAS	<i>Genome Wide Association Studies</i>
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
HLA	Antígeno Leucocitário Humano
IC	Intervalo de Confiança
IFN- $\gamma$	Interferon gama
IL	Interleucina
ILC3	Células Linfoides Inatas do tipo 3
KC	Queratinócito
LPS	Lipopolissacarídeo
LL37	Peptídeo Catiônico Antimicrobiano 37
MHC	Complexo Principal de Histocompatibilidade
mDC	Célula Dendrítica Mielóide
OR	Razão de Chance
PASI	Índice da Área e Gravidade da Psoríase
PCR	Proteína C Reativa

pDC	Célula Dendrítica Plasmocitóide
PPG	Psoríase Pustulosa Generalizada
PsA	Artrite Psoriásica
PsO	Psoríase
PSORS	<i>Psoriasis Susceptibility</i>
qPCR	Reação em Cadeia da Polimerase em tempo real
RNA	Ácido Ribonucleico
SBD	Sociedade Brasileira de Dermatologia
SUS	Sistema Único de Saúde
SNV	Variante de Nucleotídeo Único
T	Timina
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
Th	Célula T <i>helper</i>
TNF- $\alpha$	Fator de Necrose Tumoral Alfa
UEL	Universidade Estadual de Londrina
UVA	Ultravioleta A
UVB	Ultravioleta B
VHS	Velocidade de Hemossedimentação

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	11
1.1	MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS .....	12
1.1.1	Diagnóstico da Psoríase e Métodos de Quantificação da Gravidade .....	15
1.2	A PELE NORMAL E O SISTEMA IMUNE.....	17
1.3	FISIOPATOLOGIA DA PSORÍASE .....	18
1.3.1	A Interleucina 36 na Psoríase.....	23
1.4	ASPECTOS GENÉTICOS DA PSORÍASE .....	25
1.5	TRATAMENTO DA PSORÍASE .....	27
<b>2</b>	<b>JUSTIFICATIVA</b> .....	32
<b>3</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	33
3.1	OBJETIVO GERAL .....	33
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	33
<b>4</b>	<b>SUJEITOS E MÉTODOS</b> .....	34
4.1	DELINEAMENTO DO ESTUDO E ASPECTOS ÉTICOS .....	34
4.2	DADOS CLÍNICOS, DEMOGRÁFICOS, EPIDEMIOLÓGICOS E ANTROPOMÉTRICOS .....	34
4.3	EXTRAÇÃO DO DNA .....	35
4.4	ANÁLISE DAS VARIANTES DO GENE IL36G.....	35
4.5	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	36
<b>5</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	37
5.1	ARTIGO .....	38
<b>6</b>	<b>CONCLUSÕES</b> .....	56
<b>7</b>	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	57
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	58

<b>APÊNDICES</b> .....	68
APÊNDICE A – Termo de consentimento livre e esclarecido .....	68
APÊNDICE B – Ficha de avaliação .....	70
<b>ANEXOS</b> .....	71
ANEXO A – Índice de área e gravidade da psoríase (PASI) .....	71
ANEXO B - Documento de aprovação do comitê de ética da UEL.....	72

## 1 1 INTRODUÇÃO

2 A psoríase (PsO) é definida pela Organização Mundial da Saúde como  
3 uma doença crônica, dolorosa, desfigurante, potencialmente incapacitante,  
4 para a qual não há cura definitiva e que impacta negativamente na qualidade  
5 de vida do portador. Acomete pele, unhas, articulações e está associada a  
6 numerosas comorbidades (WHO, 2016).

7 A PsO é uma doença relativamente comum que ocorre universalmente  
8 em adultos e crianças, embora a prevalência varie de acordo com a população  
9 estudada. A prevalência da PsO no leste asiático é de 0,1%, ao passo que no  
10 oeste europeu é de 1,5% (GRIFFITHS et al., 2021). No Brasil, Romiti e  
11 colaboradores, em 2017, publicaram um estudo epidemiológico evidenciando  
12 que a prevalência da PsO varia entre 0,92 e 1,88% de acordo com a região  
13 demográfica, composição étnica e acesso aos serviços de dermatologia  
14 (ROMITI et al., 2017). Entretanto, admite-se que a real prevalência dessa  
15 doença seja difícil de estimar, uma vez que não é uma doença de notificação  
16 compulsória, o que compromete a confiabilidade dos índices epidemiológicos.

17 Não há predileção clara quanto ao sexo para a ocorrência da PsO  
18 (PARISI et al., 2013; RACHAKONDA et al., 2014) e o quadro clínico pode  
19 iniciar em qualquer idade; todavia é mais comum em adultos. Picos de  
20 incidência ocorrem entre 30 e 39 anos e entre 50 e 69 anos (RACHAKONDA et  
21 al.,2014).

22 Embora a etiologia da PsO não esteja totalmente elucidada, tem-se  
23 demonstrado que fatores de risco extrínsecos ao paciente (estresse mecânico,  
24 poluição ambiental, drogas, vacinação, infecção, tabagismo, etilismo) e  
25 intrínsecos (síndrome metabólica, obesidade, diabetes melito, dislipidemia,  
26 hipertensão arterial sistêmica, estresse psíquico) associados à predisposição  
27 genética (KAMIJA et al, 2019) e fatores epigenéticos (CAPUTO et al, 2020)  
28 poderiam deflagrar ou exacerbar o quadro de PsO.

29

30

31

## 1 1.1 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

2 Reportam-se cinco tipos clínicos de psoríase: em placas, invertida,  
3 gutata, pustulosa e eritrodérmica (Figura1), podendo ocorrer em todos os tipos,  
4 acometimento articular, conhecido como artrite psoriásica (PsA) (BOEHNCKE  
5 et al., 2015).

6 **Figura 1 - Manifestações clínicas da psoríase.**

7

1 Típica placa eritematosa com descamação prateada (A e B), acometendo grandes áreas (C) e  
2 toda a superfície corpórea (D – psoríase eritrodérmica). Acometimento do couro cabeludo (E).  
3 Edema de articulação interfalangeana distal na artrite psoriásica (F). Acometimento ungueal  
4 com *pittings* (G) e distrofia total da placa ungueal (H). Acometimento de placa pouco  
5 descamativa em região inguinal (I – psoríase invertida). Psoríase pustulosa generalizada (J e  
6 K) e localizada (L e M). Em crianças, psoríase gutata pós infecção estreptocócica (N, O, P e Q).  
7 **Fonte:** Adaptado de Boehncke et al. (2017).

8 A PsO em placas, também chamada de PsO vulgar, é a forma clínica  
9 mais comum, representando cerca de 90,0% dos casos. Tipicamente, as  
10 lesões são placas eritematosas com descamação lamelar prateada, infiltradas,  
11 monomorfas que ocorrem preferencialmente em regiões extensoras dos  
12 membros, periumbilical, retroauricular e no couro cabeludo (BOEHNCKE et al.,  
13 2015). O couro cabeludo pode estar afetado em 75,0 a 90,0% dos pacientes  
14 com PsO e até mesmo causar alopecia não cicatricial (ORTONNE et al.,2009).

15 O acometimento ungueal é visto em 50,0% dos pacientes ao diagnóstico  
16 da PsO e os achados mais comuns são os *pittings* ungueais (depressões  
17 cupuliformes na superfície da placa ungueal decorrentes de focos de  
18 paraceratose na matriz ungueal), onicólise, hiperkeratose subungueal,  
19 xantoníquia e distrofia da placa ungueal (REICH, 2009). A PsO invertida é uma  
20 variante da PsO em placas que acomete as flexuras e áreas intertriginosas.  
21 Geralmente é menos descamativa devido à fricção e à umidade características  
22 dessas regiões (KHOSRAVI et al., 2017). Acometimento da pele dos genitais  
23 ocorre em 63,0% dos pacientes ao longo da evolução da doença e em mais de  
24 79,0% naqueles com PsO invertida (BECK et al., 2018). Ademais, devido à  
25 inadequada avaliação médica e constrangimento do paciente, o envolvimento  
26 da doença nessa região permanece subdiagnosticado (BECK et al., 2018).

27 A PsO gutata é reconhecida pelo surgimento abrupto de múltiplas e  
28 pequenas placas eritematodescamativas menores que 1 cm de diâmetro no  
29 tronco e extremidades proximais. É vista tipicamente em crianças e adultos  
30 jovens sem histórico de PsO pré-existente. Há uma forte associação entre  
31 infecção recente (geralmente faringite estreptocócica) e a forma gutata  
32 (PFINGSTLER et al., 2016).

1 A forma pustulosa apresenta-se com pústulas coalescentes de conteúdo  
2 não infeccioso sobrepostas às placas. Desenvolve-se associada ou  
3 independentemente à PsO pré-existente, podendo ter distribuição generalizada  
4 ou disseminada (VAN DE KERKHOF et al., 2012). As formas localizadas  
5 acometem primariamente palmas, plantas e extremidades dos dígitos (JIN et  
6 al., 2015).

7 Uma manifestação incomum da PsO é a forma eritrodérmica, a qual  
8 pode ser crônica ou aguda. É caracterizada por eritema e descamação  
9 envolvendo a maior parte ou toda a superfície corpórea (STINCO et al., 2015).  
10 Pacientes afetados estão sob alto risco de desenvolverem complicações  
11 relacionadas à perda da barreira cutânea, como infecções, distúrbios  
12 hidroeletrólíticos e desregulação térmica (BOYD et al., 1989).

13 Tradicionalmente, conhece-se que a PsO pode ser desencadeada por  
14 fatores não específicos como traumas físicos (escoriações, *piercings* e  
15 tatuagens, por exemplo), queimaduras solares ou químicas. Drogas sistêmicas  
16 como  $\beta$ -bloqueadores, lítio, antimaláricos e anti-inflamatórios não esteroides  
17 podem exacerbar a doença (BASAVARAJ et al., 2010). A infecção pelo vírus  
18 da imunodeficiência humana (HIV) ocasionalmente desencadeia a PsO, mas  
19 também é um fator agravante em pacientes com a dermatose já diagnosticada  
20 (FRY et al., 2007).

21 Múltiplas doenças ocorrem mais frequentemente em pacientes com PsO  
22 quando comparadas com a prevalência das mesmas na população geral. As  
23 doenças associadas à PsO incluem a PsA, doença de Crohn, câncer,  
24 depressão, doença hepática gordurosa não alcoólica, síndrome metabólica e  
25 desordens cardiovasculares, as quais contribuem substancialmente para a  
26 morbidade e a mortalidade desses pacientes (GRIFFITHS et al., 2007;  
27 HENSELER et al., 1995). Como as comorbidades necessitam ser tratadas, os  
28 números de medicamentos utilizados nesse grupo de pacientes, por  
29 conseguinte, são maiores que o da população geral (GERDES et al., 2008).

30 PsA pode ser vista de 30 a 40% nos pacientes com psoríase e  
31 manifestar-se em diferentes padrões, incluindo artrite periférica ou axial,  
32 dactililite e entesite (KISHIMOTO et al., 2021 ). A precoce detecção do

1 acometimento articular é importante para o prognóstico do paciente, uma vez  
2 que a doença pode levar a danos irreversíveis às articulações (GOTTLIEB;  
3 MEROLA, 2019).

4         Similarmente a outras doenças inflamatórias crônicas, a expectativa de  
5 vida dos pacientes com PsO é reduzida e as complicações cardiovasculares  
6 são as principais contribuintes para isso (ABUABARA et al., 2010). Vias  
7 fisiopatológicas comuns, incluindo a ativação inflamatória crônica mediada por  
8 células T *helper* (Th) do tipo 1 (Th1) e 17 (Th17) (WANG et al., 2010;  
9 ARMSTRONG et al., 2011), modulação neutrofílica e monocítica (DAVIDOVICI  
10 et al., 2010; MEHTA et al., 2012; NOELS, 2011), aumento do estresse oxidativo  
11 (ARMSTRONG et al., 2011), disfunção endotelial (ALEXANDROFF et al.,  
12 2009), hiperuricemia (ALEXANDROFF et al., 2009), aumento da angiogênese  
13 (ARMSTRONG et al., 2011) podem explicar o incremento do risco de doença  
14 cardiovascular nestes pacientes. Adicionalmente, processos fisiopatológicos  
15 persistentemente ativados na PsO, como hiperproliferação epidérmica e  
16 angiogênese, exercem efeitos pleiotrópicos adversos sobre o sistema  
17 cardiovascular que contribuem para a aterogênese (ROSE et al., 2014;  
18 CHEUNG et al., 2016).

19

#### 20 1.1.1 Diagnóstico da Psoríase e Métodos de Quantificação da Gravidade

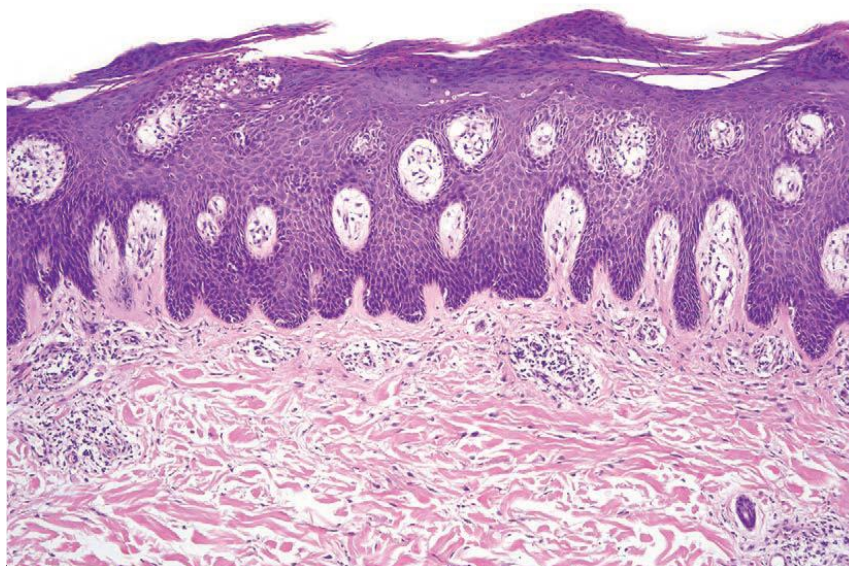
21         O diagnóstico da PsO tende a ser realizado com base nas  
22 características clínicas já mencionadas anteriormente. Dos métodos  
23 semiológicos que auxiliam na diagnose, destaca-se a curetagem metódica de  
24 Brocq (curetagem delicada das escamas da lesão de PsO), da qual obtêm-se  
25 dois achados clínicos clássicos: o “sinal da vela” (estratificação das escamas) e  
26 o “sinal do orvalho sangrante” ou sinal de Auspitz (pequenos pontos  
27 hemorrágicos que se formam após a remoção das escamas devido ao  
28 adelgaçamento da epiderme suprapapilar) (SAMPAIO; RIVITI, 2007). Outro  
29 sinal bastante característico, porém raramente observado, é o anel de  
30 Woronoff, descrito como uma zona clara ao redor da lesão (BOLOGNA et al,  
31 2012).

1 A biópsia da lesão para análise histopatológica pode ser realizada para  
2 corroborar o diagnóstico clínico e em casos duvidosos de PsO.  
3 Histologicamente, apresenta paraceratose confluyente, hiperkeratose,  
4 neutrófilos no estrato córneo (microabscessos de Munro) e na camada  
5 espinhosa (pústulas espongiformes de Kogoj), adelgaçamento suprapapilar  
6 (epiderme muito fina sobre as papilas dérmicas), acantose regular (cones  
7 epidérmicos do mesmo tamanho), capilares dilatados nas papilas dérmicas (o  
8 que causa pequenos pontos hemorrágicos se houver manipulação da lesão) e  
9 linfócitos perivascularres na derme (RAPINE, 2013) (Figura 2).

10

11

**Figura 2 - Histopatologia da psoríase**



12

13 Fotomicrografia de corte histológico de lesão de psoríase corado com Hematoxilina e Eosina  
14 (objetiva de 40x). Evidenciam-se hiperkeratose, paraceratose e agregados de neutrófilos na  
15 camada córnea. Acantose regular, adelgaçamento da epiderme suprapapilar, dilatações dos  
16 vasos papilares e infiltrado linfocitário perivascular.

17 **Fonte:** Rapine (2013).

18

19 Quantificar o grau de acometimento da doença é fase importante no  
20 atendimento do paciente com PsO, uma vez que isso norteia a terapêutica a  
21 ser utilizada. De maneira mais simples, pode-se estimar a área da superfície  
22 corporal acometida (BSA – sigla do inglês para *Body Surface Area*); porém, o  
23 Índice de Área e Gravidade da Psoríase (PASI – sigla em Inglês para *Psoriasis*

1 *Area and Severity Index*) é a ferramenta mais utilizada entre os dermatologistas  
2 e leva em consideração a intensidade do eritema, infiltração, descamação e  
3 extensão de acometimento das placas (SCHMITT et al., 2005). Adicionalmente,  
4 estimar o impacto da doença sob a perspectiva do paciente em relação à  
5 saúde física e mental, bem-estar, funcionalidade e interação social também é  
6 necessário. O Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia (DLQI – sigla em  
7 inglês para *Dermatology Life Quality Index*), a despeito de suas limitações, é  
8 atualmente o método mais utilizado para avaliar a qualidade de vida em  
9 pacientes com doenças dermatológicas (MATTEI et al., 2014).

## 10 1.2 A PELE NORMAL E O SISTEMA IMUNE

11 A arquitetura da pele normal inclui a epiderme, derme e tecido celular  
12 subcutâneo. As populações de células residentes de cada camada podem ser  
13 divididas em células imunes e não imunes; essas últimas são responsáveis  
14 pela primeira função de barreira contra agentes externos; entretanto, também  
15 participam da resposta inflamatória no tecido (RICHMOND et al., 2014).

16 Os queratinócitos, constituintes principais da epiderme, determinam uma  
17 barreira física importante por meio de firmes junções intercelulares e  
18 progressiva queratinização de suas células. Juntamente com os neutrófilos,  
19 criam a maior fonte de peptídeos antimicrobianos (AMP – sigla do inglês para  
20 *Antimicrobial Peptides*) que ativam a primeira linha de defesa imune  
21 (MATEJUK et al. 2010). A expressão de AMPs pode ser estimulada por  
22 citocinas pró-inflamatórias, como as interleucinas (IL)-17 e IL-22 (LIANG et al.  
23 2006). Estudos sobre a doença do enxerto *versus* o hospedeiro revelaram que  
24 os queratinócitos sob estímulo do interferon gama (IFN- $\gamma$ ) podem expressar  
25 moléculas do Complexo Principal de Histocompatibilidade (MHC) da classe II,  
26 atuando como células apresentadoras de antígenos (APC – sigla do inglês para  
27 *Antigen Presenting Cell*) para células T (NICKOLOFF AND TURKA 1994).  
28 Também na epiderme, há a presença das células dendríticas mielóides (mDC –  
29 sigla do inglês para *myeloid Dendritic Cell*) ou células de Langerhan (CL) que  
30 são conectadas aos queratinócitos por meio de processos dendríticos que se  
31 irradiam para toda a epiderme e atuam como APC (RICHMOND et al., 2014).

1 Já a derme é primariamente composta por proteínas da matriz  
2 extracelular produzidas pelos fibroblastos conferindo à pele sustentação e  
3 elasticidade. Diferentemente da epiderme, há vascularização e maior facilidade  
4 de migração de células imunes durante um processo infeccioso ou inflamatório  
5 (LAI-CHEONG; MCGRATH, 2017). Dessa forma, a derme abriga maior riqueza  
6 de células da imunidade inata (CL dérmicas e plasmocitóides, macrófagos,  
7 monócitos, granulócitos e células *Natural Killer*) e da imunidade adaptativa  
8 (linfócitos T e linfócitos B) e células  $T\gamma\delta$  (RICHMOND et al., 2014). Assim,  
9 entende-se a pele como um tecido imunocompetente que abriga componentes  
10 do sistema imune inato e adaptativo, formando uma complexa rede de proteção  
11 contra antígenos e danos causados ao tecido (EYERICH et al., 2018).

### 12 1.3 FISIOPATOLOGIA DA PSORÍASE

13 A PsO é considerada uma doença multifatorial na qual há associação  
14 entre susceptibilidade genética e fatores ambientais desencadeando disfunção  
15 imunológica (GRIFFITHS et al., 2021).

16 Tradicionalmente, uma doença autoinflamatória é distinta de uma  
17 doença autoimune clínica e imunologicamente. A primeira decorre da ativação  
18 do sistema imune inato por meio de mediadores metabólicos e/ou citocinas  
19 enquanto a segunda, do sistema imune adaptativo mediado por células T ou B.  
20 Entretanto, a PsO tem mostrado partilhar de ambos os espectros. Dentre os  
21 potenciais autoantígenos associados à indução da PsO, destacam-se a  
22 queratina 17 (homologicamente relacionada à proteína M estreptocócica), o  
23 AMP LL37 e a proteína ADAMTSL5 (LIANG et al, 2018).Entende-se que há  
24 ativação dos queratinócitos epidérmicos por agentes, tais como drogas,  
25 traumas ou infecções, culminando na produção de citocinas como o fator de  
26 necrose tumoral alfa ( $TNF-\alpha$ ),  $IFN-\gamma$ ,  $IL-1\beta$ ,  $IL-6$  e AMPs. Esses mediadores  
27 ativam e recrutam células imunes da própria pele e do sangue, deflagrando  
28 uma cascata inflamatória complexa, a qual envolve resposta imune inata e  
29 adaptativa, levando a um estado inflamatório sustentado e, conseqüentemente,  
30 hiperproliferação e disfunção queratinocítica (GRIFFITHS et al., 2021).

31 O  $TNF-\alpha$  e o  $IFN-\gamma$  são capazes tanto de estimular os próprios  
32 queratinócitos a produzirem citocinas pró-inflamatórias, como  $IL-1\beta$ ,  $IL-6$  e

1 quimiocinas (sinalização autócrina) (KENNEDY-CRISPIN et al, 2012), quanto  
2 de ativarem os macrófagos do tipo 1 (M1) e mDC (sinalização parácrina)  
3 (CHIRICOZZI et al., 2011). Dentre os AMPs, a catelicidina LL37 tem sido  
4 associada ao desenvolvimento da PsO, uma vez que é capaz de ativar tanto  
5 mDC quanto células dendríticas plasmocitóides (pDC) (LI et al., 2014). As mDC  
6 são essenciais durante a patogênese da PsO, pois possibilitam a diferenciação  
7 das células T virgens (Th0) em Th1 em um microambiente em que se tenha a  
8 presença de IL-12, ou em Th17 em um microambiente com IL-23, IL-6 e IL-1 $\beta$   
9 (KIM et al., 2014).

10 Por muitos anos, a PsO foi caracterizada primariamente como uma  
11 doença mediada por células Th1, baseada na produção aumentada de IFN- $\alpha$   
12 encontrada nos tecidos psoriásicos e comparada com a baixa produção de  
13 citocinas que definem a resposta mediada por células Th2 (IL-4, IL-5 e IL-13,  
14 por exemplo). Entretanto, após a descoberta de que a resposta por células  
15 Th17, caracterizada pela produção de IL-17, estava muito ativa na PsO, a  
16 mesma tornou-se crítica no entendimento da patogênese (HAWKES et al.,  
17 2017). Previamente, nosso grupo de pesquisa demonstrou que ocorre um  
18 desequilíbrio na complexa rede de citocinas envolvidas na fisiopatologia da  
19 PsO, com predomínio do perfil pró-inflamatório em detrimento do anti-  
20 inflamatório (CATALDI et al., 2019).

21 Os três maiores circuitos de citocinas associados à fisiopatologia da PsO  
22 envolvem o eixo IL23/IL-17, IFN- $\gamma$  e IL-36 que se autoalimentam e mantêm a  
23 resposta inflamatória, e podem ser responsáveis pelos diferentes fenótipos  
24 clínicos da doença (GRIFFITHS et al., 2021).

25 A IL-17 é uma família de citocinas composta por seis isoformas,  
26 denominadas de A a F. A maior fonte de IL-17 na PsO são as células linfoides  
27 inatas do tipo 3 (ILC3) e as células Th17 (GRIFFITHS et al., 2021). A IL-17A  
28 desempenha o papel mais importante na patogênese da PsO, destacando-se  
29 estímulo sobre a proliferação aberrante dos queratinócitos (LAI et al., 2012),  
30 contribuição na quebra da função de barreira da pele por meio da redução da  
31 expressão de moléculas envolvidas na diferenciação dos queratinócitos, como  
32 a filagrina (GUTOWSKA-OWSIK et al., 2012). Os efeitos da IL-17A não são

1 limitados apenas sobre os queratinócitos, mas atuam sobre outras células,  
2 como fibroblastos, condrócitos, células endoteliais e sinoviais, e são claramente  
3 relevantes no contexto da PsO associada à comorbidades (BOEHNCKE et al.,  
4 2018). Outro importante membro dessa família é a IL-17F, cuja estrutura é  
5 similar a da IL-17A, compartilhando 50,0% de homologia (MALAKOUTI et al.  
6 2015) e que também está associada a doenças autoimunes como a PsO  
7 (KUWABARA et al., 2017).

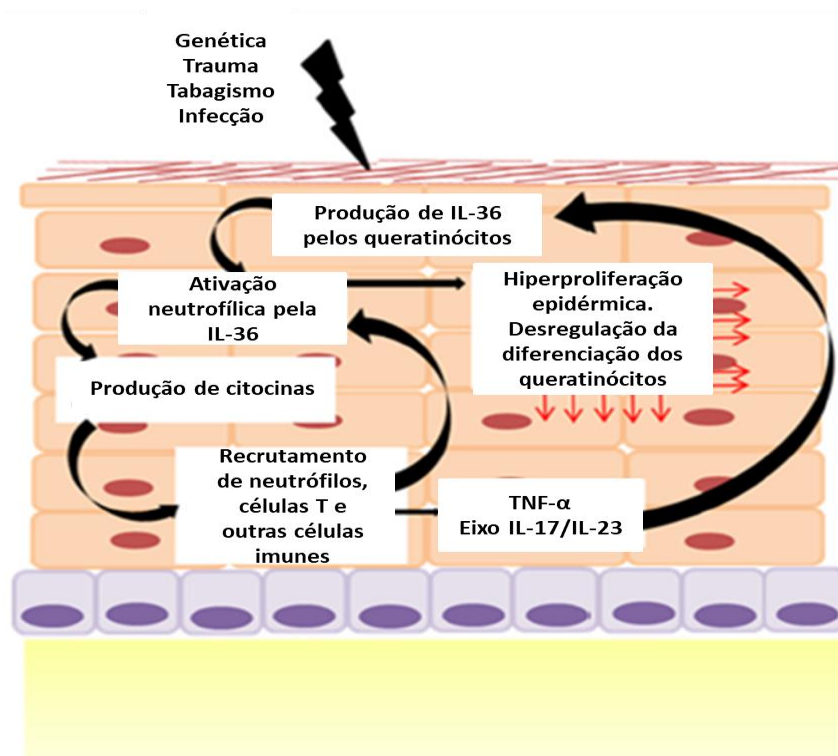
8 Outra citocina que ganha crescente interesse no entendimento da  
9 fisiopatologia da PsO é a IL-36, a qual é um membro da superfamília da IL-1  
10 (KUMAR et al., 2000). Pode ser subdividida em isoformas (IL-36 $\alpha$ , IL-36 $\beta$  e IL-  
11 36 $\gamma$ ) que atuam como mediadores pró-inflamatórios (TOWNE, et al., 2004), e  
12 antagonista do receptor da IL-36 (IL-36 Ra), que atua como mediador anti-  
13 inflamatório (DEBETS, et al., 2001). Embora ainda não tenha sido totalmente  
14 elucidado o papel individual das isoformas da IL-36, as isoformas IL-36 $\alpha$  e IL-  
15 36 $\gamma$  possuem maior similaridade em sua sequência que a IL-36 $\beta$ , sugerindo  
16 que as duas primeiras apresentem mais funções que sejam compartilhadas  
17 (ZHOU; TODOROVIC, 2019) As principais funções da IL-36 são encontradas,  
18 provavelmente, em tecidos com função de barreira no organismo, como pele,  
19 pulmões e intestinos. Isso indica a importância da IL-36 em termos de proteção  
20 na interface com o ambiente, pois resulta na ativação de vias pró-inflamatórias  
21 com alta atividade antimicrobiana, incluindo aumento na relação  
22 maturação/diferenciação de células mielóides, aumento na depuração de  
23 bactérias por macrófagos em modelos murinos de sepse e aumento de  
24 produção de AMPs por queratinócitos humanos (QUEEN et al., 2019).

25 A IL-36 $\gamma$  pode ser induzida em células epiteliais sob diferentes  
26 estímulos; porém, destaca-se o papel dos agentes infecciosos, como, por  
27 exemplo, os fungos *Candida albicans* e *Trichophyton mentagrophytes*  
28 (BRAEGELMANN et al., 2018) e infecções bacterianas (LIU et al., 2017) nos  
29 queratinócitos e no epitélio vaginal pelo *Herpes Vírus do tipo 2* (GARDNER;  
30 HERBST-KRALOVETZ, 2018); todavia, é expressa constitucionalmente em CL  
31 (BACHMANN et al., 2012). Notavelmente, lipopolissacarídeos (LPS) podem  
32 efetivamente estimular a expressão de IL-36 $\gamma$  em monócitos de modelo de

1 células leucêmicas humanas, destacando o papel dessa citocina na imunidade  
2 inata (BARKSBY et al., 2009).

3 Acredita-se que a IL-36 seja regulada via eixo IL-17/IL-23 durante o  
4 curso da PsO (CARRIER et al, 2011). Pfaff e colaboradores (2017)  
5 demonstraram que a expressão da IL-36 é induzida pela IL-17 resultando em  
6 inibição da diferenciação da maturação dos queratinócitos em uma regulação  
7 autócrina (PFAFF et al., 2017) (Figura 3). Corroborando com essa hipótese,  
8 mostrou-se que a injeção intradérmica de IL-36 $\alpha$  em ratos levou ao aumento da  
9 própria IL-36 $\alpha$ , IL-17A, IL-23, TNF- $\alpha$  e IFN- $\gamma$  (BLUMBERG et al., 2010). Em  
10 contrapartida, a injeção de TNF- $\alpha$ , IL-17A, IL-23, IFN- $\gamma$  e IL-22 induziu a  
11 produção de IL-36 $\alpha$ , IL-36 $\beta$  e IL-36 $\gamma$  (BLUMBERG et al., 2010). A figura 3  
12 ilustra o envolvimento da IL-36 na fisiopatologia da inflamação na PsO.

13 **Figura 3** - Participação da IL-36 na via inflamatória da psoríase



14

15 Fatores desencadeantes como trauma, infecção e tabagismo associados a fatores genéticos  
16 desencadeiam a produção de interleucina (IL)-36 pelos queratinócitos, a qual leva à ativação  
17 neutrofílica, produção de outras citocinas e quimiocinas, recrutamento de células T e,  
18 consequentemente, produção de fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), IL-17 e IL-23. O eixo  
19 IL-17/IL-23 estimula retrogradamente a produção de IL-36 e, em conjunto com ela, levam à

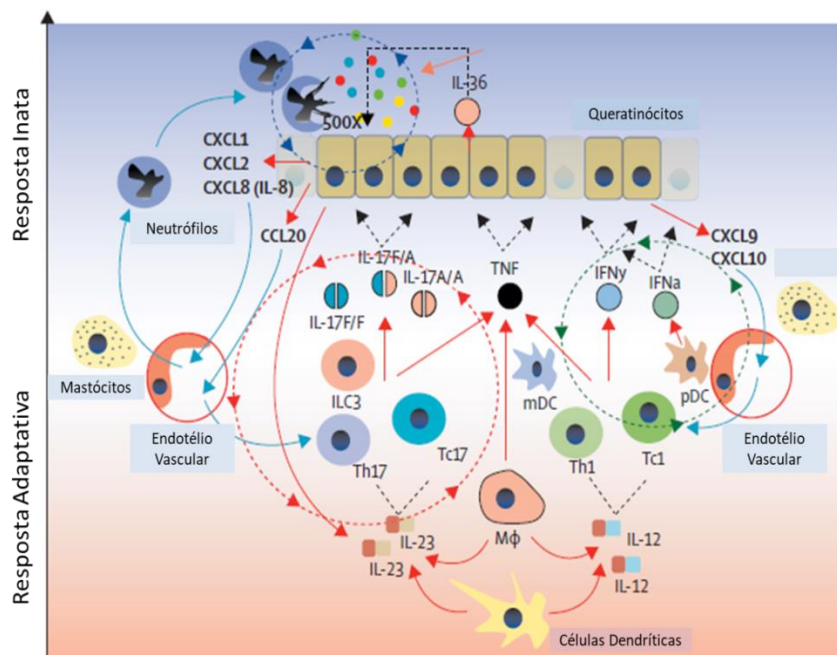
1 hiperproliferação e disfunção na maturação dos queratinócitos. **Fonte:** Adaptado de Buhl et al.  
2 (2019).

3 Finalmente, destacam-se também as células Th22 no processo  
4 patológico da PsO, uma vez que a IL-22 produzida é capaz de induzir a  
5 hiperplasia dos queratinócitos e aumentar a taxa de renovação celular  
6 (EYERICH et al., 2018). A figura 4 ilustra o envolvimento das diferentes  
7 citocinas no processo inflamatório em pacientes com PsO.

8

9

10 **Figura 4 - Vias inflamatórias envolvidas na fisiopatologia da psoríase**



11

12 Resposta inflamatória da psoríase envolve tanto componentes da resposta imune adaptativa,  
13 quanto da resposta imune inata. Três maiores e interligados circuitos inflamatórios estão  
14 presentes na psoríase: 1) células Th17 e Tc17 – produtoras de IL-17 – estimuladas pela IL-23,  
15 CCL20 e pela própria IL-17 (linhas pontilhadas vermelhas); 2) células dendríticas  
16 plasmocitóides, células Th1 e Tc1 – produtoras de interferon – estimuladas por CXCL9 e  
17 CXCL10 (linhas pontilhadas verdes); 3) eixo entre a IL-36 (cuja atividade está cerca de 500  
18 vezes aumentada) e neutrófilos estimulado pelas quimiocinas CXCL1, CXCL2 e CXCL8 (linhas  
19 azuis pontilhadas). Proteases neutrofílicas mostradas em verde (catepsina G), azul (elastase  
20 neutrofílica) e vermelha (proteínase 3). **Legenda:** Interleucina (IL), Interferon- $\gamma/a$  (IFN- $\gamma/a$ ),  
21 Célula T *helper* 1 e 17 (Th1/Th17), Células T citotóxica 1/17 (Tc1/17), Quimiocina C-C Ligante  
22 20 (CCL20), Quimiocina C-X-C Ligante 1/2/8/10 (CXCL1/2/8/10), Célula Dendrítica mielóide  
23 (mDC), Célula Dendrítica plasmocitóide (pDC), macrófago (M $\phi$ ), célula linfóide inata (ILC).  
24 **Fonte:** Adaptado de Griffiths et al. (2021).

### 1 1.3.1 A Interleucina 36 na psoríase

2 Trabalho realizado do D'Erme e colaboradores (2015) evidenciou que a  
3 expressão proteica da IL-36 $\gamma$  estava aumentada nas placas de PsO em quase  
4 três vezes se comparada com a expressão em outras doenças inflamatórias da  
5 pele como líquen plano, eczema de contato, pitiríase liquenóide e lúpus  
6 eritematoso subagudo. Também, que os níveis séricos da IL-36 $\gamma$   
7 correlacionaram-se positivamente com a gravidade da doença avaliada pelo  
8 PASI e diminuíram durante o tratamento com inibidores de TNF- $\alpha$ . Esses  
9 resultados indicam que a IL-36 $\gamma$  é um potencial biomarcador para identificação  
10 da gravidade da PsO e monitorização do curso da doença (D'ERME et al.,  
11 2015).

12 A expressão dos genes associados à IL-36 estava aumentada nos  
13 tecidos de lesões de PsO e que também estava associada positivamente com  
14 os níveis de citocinas da resposta Th17 (CARRIER et al, 2011).  
15 Posteriormente, Keermann e colaboradores (2015), utilizando a análise total do  
16 transcriptoma em tecido com e sem lesão de PsO, observaram que havia uma  
17 regulação positiva sobre a expressão dos genes *IL36G* e *IL36RN* no tecido  
18 com lesão, o que a nível proteico, foi compatível com taxas significativamente  
19 maiores de IL-36 $\gamma$  (KEERMANN et al, 2015). A Figura 5 ilustra o papel da IL-36  
20 na fisiopatologia da PsO.

21

22

23

24

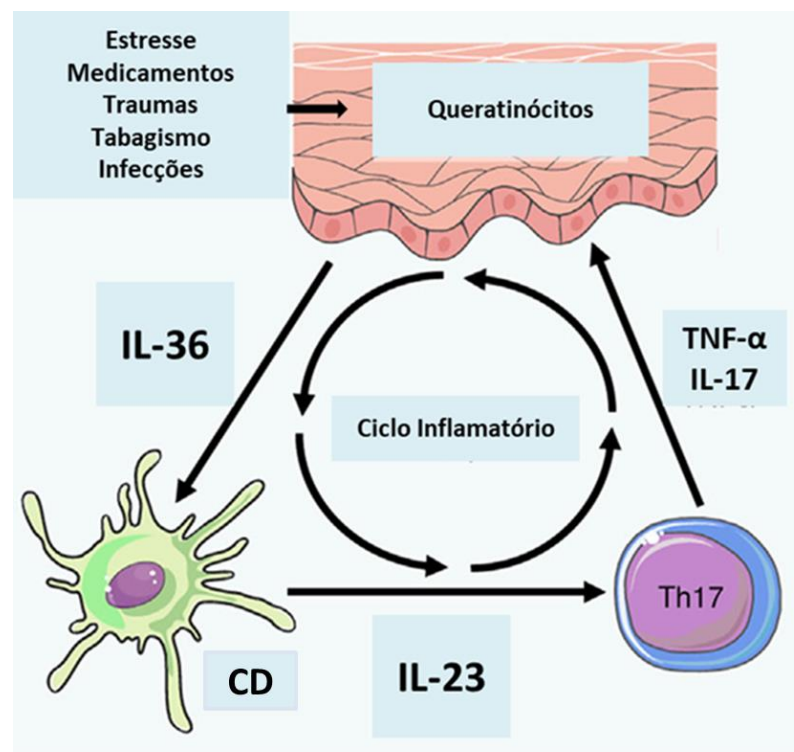
25

26

27

28

1

**Figura 5 – IL-36 e o ciclo inflamatório da psoríase**

2

3 Queratinócitos epidérmicos são induzidos a produzir interleucina (IL)-36 sobre fatores externos  
 4 (estresse, medicamentos, traumas físicos, tabagismo e infecções). A IL-36 age nas células  
 5 dendríticas (CD) estimulando a expressão de IL-23, a qual determina a maturação e  
 6 proliferação de células T *helper* 17 (Th17) com consequente produção de IL-17 e fator de  
 7 necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ). IL-17 e TNF- $\alpha$  levam a hiperproliferação e alteração da  
 8 diferenciação queratinocítica, assim como estímulo para a produção de mais IL-36 por essas  
 9 células. **Fonte:** Adaptado de Schön e Erpenbeck (2018).

10

11 Sehat e colaboradores (2018) constataram que os níveis séricos de IL-  
 12 36 e IL-37 estavam aumentados em pacientes com PsO em comparação com  
 13 controles saudáveis e que também estavam positivamente associados à maior  
 14 gravidade da doença avaliada pelo PASI (SEHAT et al., 2018).

15 Estudo multicêntrico conduzido por Frey e colaboradores em 2013,  
 16 demonstrou que culturas de células sinoviais de pacientes com PsA  
 17 expressavam maior quantidade de IL-36 $\alpha$  quando comparadas com culturas de  
 18 células sinoviais de pacientes controle, o que aponta a possível participação da  
 19 IL-36 nesta doença frequentemente associada à PsO (FREY et al., 2013).

20

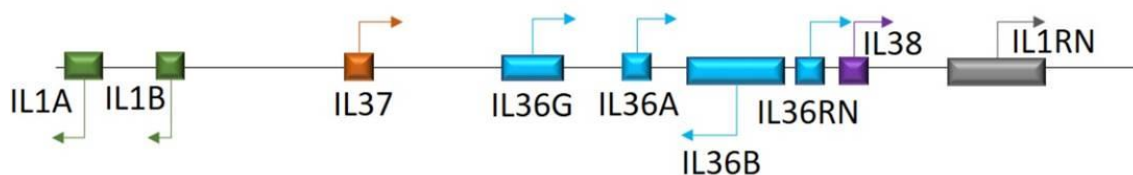
21

#### 1 1.4 ASPECTOS GENÉTICOS DA PSORÍASE

2 Embora exista predisposição familiar, a PsO não se mostra como uma  
3 doença de herança mendeliana clássica (ALLIONE et al., 2015). História  
4 familiar positiva aumenta o risco relativo entre os parentes de primeiro e  
5 segundo grau quando comparados com a população geral (FABER; NALL,  
6 1974). Pesquisas genéticas indicam que o Antígeno Leucocitário Humano  
7 (HLA)-Cw6 explica, em parte, a hereditariedade da PsO (PARK et al., 2010). O  
8 estudo de associação genômica ampla (GWAS – sigla do inglês para *Genome*  
9 *Wide Association Studies*) tem confirmado a forte associação entre os *loci* de  
10 suscetibilidade para PsO (PSORS – sigla do inglês para *Psoriasis*  
11 *Susceptibility*) e a PsO, onde já foram identificados de mais de 12 *loci* (PSORS  
12 1-12) (GRIFFITHS, 2021). Destes, o maior determinante genético é o PSORS1,  
13 que provavelmente seja responsável por 35-50% da hereditariedade da PsO  
14 (GRIFFITHS, 2021). PSORS1 está localizado no cromossomo humano 6, na  
15 região MHC. Forte associação foi observada entre as variantes nos genes  
16 HLA-Cw6 (PARK et al., 2010). A presença de pelo menos um alelo HLA-Cw6  
17 foi associado a PsO de início antes dos 40 anos em 85% dos casos comparado  
18 com 15% de pacientes que abriram o quando de PsO após essa idade  
19 (HENSELER; CRISTOPHER; 1985).

20 A literatura científica aponta que a família de citocinas da IL-36 tem um  
21 importante papel na resposta inflamatória em tecidos de barreira e sua  
22 desregulação pode ser fundamental em doenças como a PsO (QUEEN et al,  
23 2019). Os genes da IL-36 são localizados no cromossomo 2q14 em um *locus*  
24 da IL-1 (SMITH et al., 2000), identificando-se como *IL36A*, *IL36B*, *IL36G* e  
25 *IL36RN* os genes das isoformas IL-36 $\alpha$ , IL-36 $\beta$ , IL-36 $\gamma$  e IL-36Ra,  
26 respectivamente (KEERMAN et al., 2015) (Figura 6). Variações genéticas que  
27 resultem na perda da função do gene *IL36RN*, o qual codifica o antagonista do  
28 receptor da IL-36 (IL-36Ra), já foram identificadas e associadas à PsO  
29 pustulosa generalizada (PPG) (MARRAKCHI et al., 2011). Utilizando-se de  
30 análises transcriptômicas, foi identificada regulação positiva dos genes *IL36A*,  
31 *IL36G* e *IL36RN* na PsO em placas; porém, com maior relevância para o gene  
32 *IL36G* (KEERMAN et al., 2015), estudos têm sido realizados para investigação  
33 de possíveis variantes genéticas envolvidas nessa forma da doença.

1 **Figura 6** - Ilustração esquemática do grupo de genes da família IL-1 no  
 2 cromossomo 2q14



3

4 Localização e organização cromossômica dos genes membros da família da interleucina 1 (IL-  
 5 1) humana. Setas indicam a direção da transcrição. **Fonte:** Adaptado de Queen et al. (2019).

6

7

8 As diferentes variantes clínicas da PsO podem ter modificadores  
 9 genéticos adicionais. Uma variante grave da doença e potencialmente  
 10 ameaçadora à vida, conhecida como PPG, é caracterizada por episódios  
 11 recorrentes de erupções eritematopustulosas disseminadas (NAVARINI et al.,  
 12 2017). Em alguns pacientes com essa forma familiar da doença são  
 13 observadas variações genéticas que levam à perda de função do gene *IL36RN*  
 14 o qual codifica a IL-36Ra (síndrome DITRA – deficiência de IL-36Ra),  
 15 (MARRAKCHI et al., 2011; ONOUFRIADIS et al., 2011), sugerindo que a via da  
 16 IL-36 está envolvida na patogênese dessa desordem (JOHNSTON et al.,  
 17 2017). Não apenas a deficiência na expressão do IL-36Ra, como é vista na  
 18 PPG, leva ao distúrbio nesse equilíbrio, mas também a ativação do receptor  
 19 agonista, dada pela superexpressão da IL-36 $\alpha$ , leva a fenótipos de PsO em  
 20 ratos transgênicos (BLUMBERG, et al., 2007).

21 Até o presente momento, apenas um estudo avaliou as variantes  
 22 genéticas do *IL36G* em pacientes com PsO (TRAKS et al., 2019). Os autores  
 23 avaliaram 11 variantes de nucleotídeo único (SNV – sigla do inglês para *Single-*  
 24 *nucleotide variant*) do *IL36G* (rs28947205, rs12328178, rs28947206,  
 25 rs28947207, rs17042686, rs6707930, rs13410389, rs34216066, rs28947211,  
 26 rs13392494, rs7584409) em 728 pacientes da Estônia com PsO e em 320  
 27 controles saudáveis e demonstraram a associação das variantes rs28947206,  
 28 rs28947207 e rs28947211 à PsO em placas via desregulação da expressão de  
 29 IL-36 $\gamma$  (TRAKS et al., 2019).

## 1 1.5 TRATAMENTO DA PSORÍASE

2 Numerosas terapias tópicas e sistêmicas são atualmente disponíveis  
3 para o tratamento das manifestações cutâneas da PsO. A modalidade de  
4 tratamento é escolhida baseada na gravidade, comorbidades, preferências do  
5 paciente (incluindo acesso e custos), eficácia e resposta individual ao  
6 medicamento (MENTER, et al., 2007). Embora a segurança do medicamento  
7 exerça papel importante na seleção da terapia, ela deve ser balanceada em  
8 relação ao risco de não se tratar eficazmente a PsO, o que leva a inadequados  
9 resultados clínicos e insatisfação do paciente (ARMSTRONG et al., 2013).

10 Os resultados desejados com o tratamento diferem individualmente em  
11 cada paciente e dependem de expectativas e tolerância à terapêutica. Um  
12 objetivo razoável é o mínimo ou nenhum acometimento cutâneo alcançado por  
13 um regime de tratamento bem tolerado. Em 2016, um painel de especialistas  
14 convocados pela instituição Norte-Americana *National Psoriasis Foundation*  
15 identificou como resposta aceitável ao tratamento da PsO em placas menos  
16 que 3,0% de acometimento do BSA ou diminuição de 75,0% do BSA em  
17 relação à linha de base inicial após três meses de tratamento, e como alvo de  
18 tratamento o acometimento de menos de 1,0% do BSA após seis meses de  
19 tratamento (ARMSTRONG et al., 2017). Entretanto, existe também um  
20 consenso cada vez maior de que os valores absolutos de PASI inferiores a 3  
21 ou 5 poderiam proporcionar melhor referência de êxito terapêutico  
22 (ARMSTRONG et al., 2017).

23 Para formas limitadas e leves de PsO, o tratamento com medicamentos  
24 tópicos pode aliviar os sintomas e evitar o uso de terapias sistêmicas.  
25 Entretanto, mesmo em pacientes em uso de medicamentos sistêmicos, os  
26 tópicos podem ser adjuvantes. Dentre as opções, destacam-se os  
27 corticosteroides pela ação antiproliferativa, imunossupressora, antipruriginosa,  
28 anti-inflamatória e vasoconstritora (WITMAN, 2001); os análogos da vitamina  
29 D3, pela propriedade antiproliferativa sobre os queratinócitos e modulação  
30 imune local (WOLLINA et al., 2019); queratolíticos, por permitirem a maior  
31 penetração de outros ativos e melhorarem a hidratação da pele (PAN et al.,  
32 2013); alcatrão, pela ação antiproliferativa (ROMITI, 2013) e

1 imunomoduladores inibidores da calcineurina, por diminuírem a produção de  
2 mediadores pró-inflamatórios (MARSLAND, 2002).

3 O tratamento com terapias sistêmicas está indicado para pacientes que  
4 apresentam manifestações moderadas a graves, refratários aos medicamentos  
5 tópicos ou que sejam impactados muito negativamente pela doença.  
6 Objetivamente, podem-se utilizar as ferramentas de avaliação de gravidade,  
7 onde PASI>10, BSA>10 e/ou DLQI> 10 classificariam o paciente como  
8 portador de PsO grave e subsequente necessidade de tratamento sistêmico  
9 (FINLAY, 2005).

10 Sendo a PsO caracterizada pelo aumento de citocinas inflamatórias  
11 incluindo IL-17, IL-23 e TNF- $\alpha$  (HAWKES, et al., 2017), responsáveis pela  
12 hiperproliferação dos queratinócitos, aumento da vascularização e infiltrado  
13 inflamatório nas placas da doença (HEIDENREICH, et al., 2009), as terapias  
14 sistêmicas utilizadas no tratamento, em sua maioria, visam suprimir as  
15 respostas inflamatórias descritas.

16 A fototerapia é uma modalidade de tratamento que utiliza de fontes de  
17 radiação ultravioleta (UV) A (UVA) ou B (UVB). É indicada de modo isolado ou  
18 associada a outros tratamentos. Estudos propõem mudança do eixo da  
19 resposta inflamatória Th1/Th17 para Th2 em pacientes submetidos à radiação  
20 ultravioleta e aumento da expressão da IL-10 produzidas pelas células T  
21 regulatórias (SØYLAND et al., 2011).

22 O metotrexato foi aprovado pela agência *Food and Drug Administration*  
23 (FDA) em 1972 e tem sido usado no tratamento da PsO há mais de quatro  
24 décadas. Atua como inibidor competitivo da diidrofolato redutase, reduzindo  
25 cofatores do folato requeridos para a síntese de ácidos nucleicos  
26 (MATTHEWS, et al., 1977). Baixas dosagens de metotrexato (menos de 25 mg  
27 por semana) diminuem a proliferação de células linfoides e esse efeito  
28 imunossupressor é considerado o mecanismo pelo qual essa droga melhora  
29 quadros de PsO (JEFFES et al., 1995; SAPORITO et al., 2004).

30 A ciclosporina é um potente imunossupressor inibidor da calcineurina  
31 reservado para situações clínicas particulares, como doença recalcitrante,

1 exacerbações agudas e eritrodermia (MUELLER et al., 1979; GOTTLIEB et al.,  
2 1992; PRENS et al., 1995). Todavia, não é utilizada por longos períodos devido  
3 aos efeitos adversos potenciais (MENTER et al., 2020).

4 A acitretina é um derivado da vitamina A utilizado no tratamento da PsO  
5 devido a suas propriedades moduladora da proliferação epidérmica, anti-  
6 inflamatória e imunomoduladora (MENTER et al., 2020).

7 Outros medicamentos ainda não são rotineiramente utilizados pelos  
8 dermatologistas; entretanto, têm mostrado benefícios, como o tofacitinibe e os  
9 ésteres de ácido fumárico. O tofacitinibe é um inibidor oral da Janus quinase  
10 utilizado para o tratamento de artrite reumatoide, PsA e colite ulcerativa que  
11 mostra efeitos benéficos na PsO (SINGH et al., 2019). Os ésteres de ácido  
12 fumárico (monometil fumarato e dimetil fumarato) são utilizados no tratamento  
13 da PsO nos países europeus, principalmente (MROWIETZ et al., 2018).  
14 Inicialmente, acreditava-se que o mecanismo de ação era associado às  
15 propriedades imunomoduladoras; no entanto, tem sido descritos efeitos  
16 antiangiogênicos e antioxidantes (MROWIETZ et al., 2018).

17 Produtos biológicos são utilizados para diagnóstico, prevenção e  
18 tratamento de várias condições médicas. É uma categoria diversa de moléculas  
19 geralmente grandes e complexas. Há vários biológicos aprovados para o  
20 tratamento da PsO, como proteínas de fusão e anticorpos monoclonais.  
21 Diferente das terapias sistêmicas descritas anteriormente, os biológicos atuam  
22 em alvos específicos das vias inflamatórias da PsO, destacando-se o eixo IL-  
23 23/Th17 e a sinalização via TNF- $\alpha$  (RENDON; SCHÄKEL, 2019).

24 Os inibidores do TNF- $\alpha$  são considerados a primeira geração de  
25 biológicos eficazes no tratamento da PsO e PsA. O etanercepte é uma proteína  
26 de fusão humana recombinante composta por porção extracelular do receptor  
27 do TNF- $\alpha$  ligada à porção constante (Fc) da imunoglobulina G1 humana,  
28 impedindo a ligação do TNF- $\alpha$  ao seu receptor por inibição competitiva  
29 (KIVELEVITCH et al., 2014). Infliximabe, adalimumabe e certolizumabe são  
30 anticorpos monoclonais que inibem a ação do TNF- $\alpha$  ligando-se a ele na forma  
31 solúvel ou ligado às membranas celulares (RENDON; SCHÄKEL, 2019).

1 O ustequinumabe é um anticorpo monoclonal que se liga à subunidade  
2 p40 que compõe tanto a IL-23 quanto a IL-12; assim, bloqueia de duas  
3 maneiras diferentes a ativação de células T. Guselcumabe, tiltraquizumabe e  
4 risanquizumabe são anticorpos monoclonais que atuam por meio da ligação  
5 na subunidade p19 da IL-23. Por fim, o secuquinumabe e ixequizumabe são  
6 anticorpos monoclonais inibidores da IL-17, já o bradalumumabe bloqueia  
7 diretamente o receptor da IL-17 (MENTER, et al., 2019).

8 O Sistema Único de Saúde (SUS) do Brasil , atualmente, garante acesso  
9 a amplo rol de medicamentos para o tratamento da PsO mediante correta  
10 indicação clínica. Medicamentos tópicos (corticoesteroides, calcipotriol, alcatrão  
11 mineral e ácido salicílico), sistêmicos não biológicos (metotrexate, acitretina e  
12 ciclosporina) e biológicos (adalimumabe, etanercepte, ustequinumabe e  
13 secuquinumabe) estão incluídos na lista (CONSENSO BRASILEIRO DE  
14 PSORÍASE, 2020).

15 Recentes estudos têm mostrado que o uso tópico de corticoesteroides e  
16 análogos da vitamina D3 influenciam a interrelação da IL-36 $\alpha$  e IL-36 $\gamma$  com o  
17 eixo IL-23/IL-17 (GÉRMAN et al., 2019). Isso já foi demonstrado em modelos  
18 murinos de PsO, onde o calcipotriol inibiu a expressão de IL-36 $\alpha$  e IL-36 $\gamma$  em  
19 queratinócitos via receptores da vitamina D, o que diminuiu a infiltração de  
20 neutrófilos, e conseqüentemente, a resposta inflamatória nas lesões (SAND;  
21 THOMSEN, 2015. TSAI; TSAI, 2017).

22 Como mencionado anteriormente, a IL-36 faz parte da superfamília da  
23 IL-1. Há casos relatados de tratamento de pacientes com a forma grave de  
24 PPG com Anankira, um antagonista recombinante do receptor da IL-1; porém,  
25 essa aplicação terapêutica ainda é individualizada e não padronizada  
26 (HÜFFMEIER et al., 2014; SKENDROS et a., 2017).

27 O uso de anticorpos contra o receptor da IL-36 levou a redução da  
28 resposta inflamatória, a qual foi demonstrada *in vitro* pela redução da produção  
29 de IL-17 por queratinócitos e, *in vivo*, pela redução da espessura das orelhas  
30 de ratos (MAHIL et al., 2017; GANESAN et al., 2017). Outra estratégia  
31 terapêutica visa reduzir a ação pró-inflamatória dos receptores da IL-36 pela

1 inibição da atividade das proteases catepsina G e elastase, uma vez que essas  
2 enzimas ativam a IL-36 (SULLIVAN et al., 2018).

3 Dessa forma, evidenciam-se possíveis vias para o desenvolvimento de  
4 terapias-alvo específicas para a inibição da IL-36. Entretanto, estudos  
5 adicionais são necessários para que se tornem seguras e eficientes no  
6 tratamento de pacientes com doenças nas quais essa interleucina esteja  
7 envolvida na fisiopatologia, estacando-se aqui a PsO (TAUBER et al. 2014).

8 Atualmente, existem dois anticorpos monoclonais inibitórios do receptor  
9 da IL-36 em estudos clínicos com foco nas formas pustulosas da PsO.  
10 Spesolimab (BI655130, Boehringer Ingelheim) demonstrou eficácia na Fase I  
11 do estudo clínico para pacientes com PPG virgens de tratamento com  
12 biológicos; as Fases II e III dos estudos clínicos estão sendo realizadas até a  
13 presente data (IZNARDO; PUIG, 2021). A resposta molecular foi caracterizada  
14 por rápida regulação negativa de genes envolvidos na resposta imune inata,  
15 inflamação mediada por células Th17/Th1 e neutrófilos, tanto na pele, quanto  
16 no plasma dos pacientes tratados (BACHELEZ et al., 2019). Imsidolimab  
17 (ANB019, AnaptysBio) demonstrou perfil de efeitos colaterais favorável na Fase  
18 I do estudo clínico; as Fases II e III estão sendo realizadas para verificar a  
19 eficiência e segurança da molécula para PPG e PsO palmoplantar pustulosa  
20 (IZNARDO; PUIG, 2021).

21

22

23

24

25

26

27

28

29

30

## 1 2 JUSTIFICATIVA

2

3 A fisiopatologia da PsO não está totalmente elucidada e estudos  
4 apontam novos componentes na complexa rede imunogenética que deflagra a  
5 resposta inflamatória da doença, destacando-se neste trabalho a IL-36. Até a  
6 presente data, os dados sobre o envolvimento de variantes genéticas do *IL36G*  
7 e sua relação com a PsO são bastante escassos. Apenas um estudo avaliou  
8 variantes genéticas do *IL36G* em Estonianos, uma população bastante  
9 homogênea e não geneticamente relacionada à população brasileira. Além do  
10 mais, não há dados sobre a frequência destas variantes na população  
11 brasileira.

12 A busca de biomarcadores genéticos que possam predizer a  
13 susceptibilidade do indivíduo a PsO, assim como à gravidade de acometimento  
14 é um campo de pesquisa bastante promissor que pode possibilitar mudanças  
15 não só na abordagem diagnóstica, monitoramento e tratamento  
16 medicamentoso dos pacientes, como também na identificação de potenciais  
17 novos alvos terapêuticos.

18

19

20

21

22

23

24

25

26

27

### 1 3 OBJETIVOS

#### 2 3.1 OBJETIVO GERAL

3 Avaliar a associação das variantes do gene *IL36G* íntron C>T (rs13392494) e  
4 3'UTR A>G (rs7584409), individualmente ou em haplótipos, com a  
5 suscetibilidade, acometimento articular e gravidade da PsO.

6

#### 7 3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 8 • Comparar a frequência das variantes genéticas rs13392494 e rs7584409  
9 do gene *IL36G* em pacientes com PsO e em indivíduos controles;
- 10 • Avaliar a associação das variantes genéticas rs13392494 e rs7584409  
11 do *IL36G* e a gravidade de acometimento em pacientes com PsO;
- 12 • Associar as variantes genéticas do *IL36G* com o acometimento articular  
13 em pacientes com PsO;
- 14 • Avaliar se a combinação haplotípica das variantes do *IL36G* pode alterar  
15 a suscetibilidade à PsO assim como sua gravidade.

16

17

18

19

20

21

22

23

24

25

26

## 1 **4 SUJEITOS E MÉTODOS**

### 2 4.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO E ASPECTOS ÉTICOS

3 Este é um estudo caso-controle que incluiu 154 pacientes de ambos os  
4 sexos, com idade entre 18 e 70 anos, com diagnóstico de PsO atendidos no  
5 Ambulatório de Dermatologia do Ambulatório de Especialidades do Hospital  
6 Universitário (AEHU) da Universidade Estadual de Londrina / Paraná (UEL) ou  
7 no Ambulatório de Dermatologia da Autarquia Municipal de Saúde de  
8 Apucarana / Paraná. Foram selecionados 154 indivíduos saudáveis (grupo  
9 controle) entre doadores de sangue do Hemocentro Regional de Londrina. Os  
10 critérios de exclusão foram o paciente apresentar doenças tireoidianas, renais,  
11 adrenais, hepáticas, gastrointestinais, infecciosas, oncológicas e outras  
12 doenças autoimunes.

13 O diagnóstico de PsO foi realizado pelo médico dermatologista de  
14 acordo com os critérios propostos pelo Consenso Brasileiro de Psoríase,  
15 elaborado pela Sociedade Brasileira de Dermatologia (SBD) em 2012 (MAIA;  
16 TAKAHASHI; ROMITI, 2012). A gravidade da doença foi definida utilizando o  
17 PASI (ANEXO A) (FREDRIKSSON; PETTERSSON, 1978) e o diagnóstico de  
18 PsA foi realizado de acordo com os Critérios para Classificação de Artrite  
19 Psoriásica (CASPAR) (RITCHLIN et al., 2017).

20 A realização dessa pesquisa seguiu as normas de boas práticas clínicas  
21 e foi conduzida de acordo com os princípios expressos na Declaração de  
22 Helsinki (1964) e suas alterações posteriores. O Comitê de Ética em Pesquisa  
23 Envolvendo Seres Humanos da UEL aprovou o estudo conforme o número  
24 CAAE: 37420820.0.0000.5231, Número do Parecer: 4.304.205 (ANEXO B). O  
25 termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) foi obtido de todos os  
26 indivíduos que aceitaram participar do estudo (APÊNDICE A).

27

### 28 4.2 DADOS CLÍNICOS, DEMOGRÁFICOS, EPIDEMIOLÓGICOS E ANTROPOMÉTRICOS

29 Os dados clínicos, demográficos, epidemiológicos e antropométricos  
30 foram obtidos em uma consulta clínica realizada pelo médico dermatologista de

1 acordo com uma ficha de avaliação (APÊNDICE B) estabelecida pelos  
2 pesquisadores.

3

#### 4 4.3 EXTRAÇÃO DO DNA

5 O DNA genômico foi extraído com o emprego de colunas de resina  
6 Biopur (Biometrix Diagnóstica, Curitiba, Paraná) de acordo com instruções do  
7 fabricante, com algumas modificações, como o volume de *buffy coat* utilizado  
8 (200 µL) e a temperatura do tampão de eluição (70°C) a partir de amostra de  
9 sangue periférico. A presença e integridade do DNA extraído foram avaliadas  
10 por meio de eletroforese em gel de agarose a 1%, corado com brometo de  
11 etídio e visualizado na presença de luz UV, comparando a um DNA padrão.

12

#### 13 4.4 ANÁLISE DAS VARIANTES DO GENE *IL36G*

14 A variante *IL36G* íntron C>T (**rs13392494**) do gene *IL36G* foi avaliada  
15 por PCR em tempo real (qPCR) pelo método de TaqMan®. Foi utilizado um  
16 ensaio validado (C\_32060205\_10, Life Technologies Corporation, Carlsbad,  
17 CA, USA) com *primers* específicos e sondas fluorescentes para determinação  
18 dos possíveis genótipos (**[VIC/FAM]** GGC AAA CAA TAA ATG TAATAG TAG  
19 G**[C/T]**A AAT TTG TGC TAT GTT AGA GGT CTT). Os níveis de fluorescência  
20 dos produtos de qPCR foram avaliados pelo termociclador StepOne (Applied  
21 Biosystems, Foster City, CA, USA).

22 A variante *IL36G* 3'UTR A>G (**rs7584409**) do gene *IL36G* foi avaliada  
23 por qPCR pelo método de TaqMan®. Foi utilizado um ensaio validado  
24 (C\_2146458\_10, Life Technologies Corporation, Carlsbad, CA, USA) com  
25 *primers* específicos e sondas fluorescentes para determinação dos possíveis  
26 genótipos (**[VIC/FAM]**ATT TTC ACG CTG GTG CTG AGA CAG G **[A/G]**G CAA  
27 GGC TGC TGC TAT CAT CTC ATT). Os níveis de fluorescência dos produtos  
28 de qPCR foram avaliados pelo termociclador StepOne (Applied Biosystems,  
29 Foster City, CA, USA).

30

#### 1 4.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

2 O tamanho amostral para o estudo foi calculado utilizando o software R  
3 (2021) como descrito por Gail e Haneuse (2019) utilizando o *package*  
4 *samplesizelogisticcasecontrol* (GAIL; HANEUSE, 2019). Assumindo um poder  
5 de 0,9 e intervalo de confiança de 95% (IC 95%), o tamanho de amostra  
6 necessário para o estudo foi de 154 participantes em cada grupo.

7 Dados categóricos foram avaliados pelo teste do qui-quadrado ( $\chi^2$ ) e  
8 expressos em números absolutos (n) e porcentagem (%). A *Odds ratio* (OR) e  
9 IC 95% foram calculados. Dados contínuos foram analisados pelo teste de  
10 Mann-Whitney e expressos como mediana e percentis (25-75%). A associação  
11 entre as variantes genéticas do *IL36* e dados clínicos foram avaliados usando-  
12 se o teste de regressão logística binária controlado pela idade, sexo e etnia.

13 A inferência dos locais de recombinação entre os alelos do gene *IL36G*  
14 foram determinadas usando-se o *software* PHASE versão 2.1.1 atribuindo cada  
15 haplótipo com probabilidade máxima (STEPHENS et al. 2001; STEPHENS;  
16 SCHEET, 2005).

17 Para todos os testes estatísticos, foi considerado nível de significância  
18 quando  $p < 0,05$ . Análises estatísticas foram realizadas usando SPSS IBM  
19 Windows versão 24 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA).

20

21

22

23

24

25

26

27

28

29

## 1 5 RESULTADOS

2

3 Os resultados desta dissertação foram demonstrados na forma de um  
4 artigo científico intitulado "***IL36G genetic variant is independently associated***  
5 ***with susceptibility, severity and joint involvement in psoriasis***" que foi  
6 submetido ao periódico científico "**Immunology Letters**".

7

8

9

10

11

12

13

14

15

16

17

18

19

20

21

22

23

24

## 1 5.1 ARTIGO

2

3 ***IL36G* genetic variant is independently associated with susceptibility,**  
4 **severity and joint involvement in psoriasis**5 Cássio Rafael Moreira<sup>1</sup>, Camila Cataldi de Alcântara<sup>2</sup>, Tamires Flauzino<sup>2</sup>, Ligia  
6 Marcia Mario Martin<sup>1</sup>, Marcell Alysson Batisti Lozovoy<sup>2,3</sup>, Edna Maria Vissoci  
7 Reiche<sup>3</sup>, Andréa Name Colado Simão<sup>2,3</sup>.8 <sup>1</sup> Outpatient Clinic of Dermatology, University Hospital, State University of  
9 Londrina, Londrina, PR, Brazil10 <sup>2</sup> Laboratory of Research in Applied Immunology, State University of Londrina,  
11 Londrina, PR, Brazil12 <sup>3</sup> Department of Pathology, Clinical Analysis and Toxicology, Health Sciences  
13 Center, State University of Londrina, Londrina, PR, Brazil

14

15 \* Corresponding author: Andréa Name Colado Simão. Postal address:  
16 Department of Pathology, Clinical Analysis and Toxicology, Health Sciences  
17 Center, University Hospital, State University of Londrina, Av. Robert Koch 60,  
18 Londrina, Paraná, Brazil. CEP: 86038-440. Tel/Fax: +55-43-3371-2619.

19

20

21

22

23

24

25

26

27

28

29

## ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Psoriasis (PsO) is a chronic, immune-mediated, inflammatory, polygenic dermatosis and may be associated with psoriatic arthritis (PsA). Interleukin 36 (IL-36) has gained considerable importance in PsO pathophysiology because its emergent role in to make the interaction between the innate and adaptive immune response. Variants in genes encoding cytokines can modulate the susceptibility as well as the symptoms and severity.

**OBJECTIVE:** This study aims to assess the frequency of *IL36G* intron C>T (rs13392494) and *IL36G* 3'UTR A>G (rs7584409) variants of *IL36G* gene and their association with the susceptibility, joint involvement and severity of PsO in Brazilian patients. **SUBJECTS AND METHODS:** The study included 154 patients with PsO and 154 healthy individuals. The rs13392494 and rs7584409 of the *IL36G* gene were genotyped by the TaqMan allelic discrimination assay using the real-time polymerase chain reaction (qPCR). The severity of the disease was assessed using the Psoriasis Area and Severity Index (PASI).

**RESULTS:** The rs7584409 variant showed a protective effect in PsO whereas the rs13392494 variant was not associated with susceptibility to PsO. We demonstrated that the G allele of *IL36G* rs7584409 (dominant model) was associated with 2.3 more chance to PASI>10, as well as that patients with the GG genotype of the rs7584409 *IL36G* variant showed about 5.0 times more chance of PsA than those with the AA genotype. **CONCLUSION:** The presence of the G allele of rs7584409 *IL36G* variant was associated with protection to PsO, higher PASI and the presence of PsA than the A allele, suggesting that this variant could be used as a genetic biomarker to predict diagnosis, severity and joint involvement of the PsO.

## 1 INTRODUCTION

Psoriasis (PsO) is a chronic, immune-mediated, inflammatory and polygenic dermatosis that is associated with both physical and psychological burden (BOEHNCK; SCHÖN, 2015) and can be triggered by injury, trauma, infections and medications (OGAWA et al., 2018). Although the etiology of PsO is not fully elucidated, genetic, epigenetic and environmental factors are involved (CAPUTO et al., 2020). It is not a rare skin disease affecting approximately 2.0% of the population; males and females being equally affected (BOEHNCK; SCHÖN, 2015). Because to systemic and chronic inflammatory response, organs other than the skin can be affected, mainly joints, nails and cardiovascular system (TAKESHITA et al., 2017). In addition, almost 30.0% of PsO patients can develop psoriatic arthritis (PsA) characterized by the presence of spondylitis enthesitis or peripheral arthritis (RITCHLIN et al., 2017)

PsO shows traces of autoimmune and autoinflammatory disease, with both innate and adaptive immune response overlapping and even potentiating each other (RENDON; SCHAKEL, 2019). Previous studies have demonstrated that the activation of interferon gamma (IFN- $\gamma$ ), interleukin (IL)-36, and IL-23/IL-17 axis are pivotal events in the pathophysiology of PsO (BOEHNCKE; SCHÖN, 2015; GRIFFTING et al., 2021). In addition, our group showed that there is an imbalance between inflammatory and anti-inflammatory cytokine profiles, with predominantly from the first one (CATALDI et al., 2019). IL-36 has gained considerable importance in PsO pathology because its emergent role in the interaction between the innate and adaptive immune response. It composes the IL-1 family of cytokines that includes IL-36 $\alpha$ , IL-36 $\beta$ , IL-36 $\gamma$  and IL-36 receptor antagonist (IL36Ra), which are transcribed by the *IL36A*, *IL36B*, *IL36G* and *IL36RN* genes, respectively. IL-36 family members play important roles in inflammatory responses in barrier tissues and their deregulation has a pivotal role in PsO (ZHOU; TODOROVIC, 2021). Furthermore, previous studies have reported upregulation of IL-36 family members in PsO and PsA (ZHOU; TODOROVIC, 2021, FREY et al., 2013).

Genetic variants associated to PsO can be involved in different biological processes, including those in genes encoding cytokines and its susceptibility.

1 Single nucleotide variants (SNV) in genes encoding important components of  
2 the inflammatory pathway, such as IL-23 receptor and in untranslated region  
3 (UTR) of IL-12B, had previously been associated to PsO susceptibility (CAPON  
4 et al., 2007; CARGIL et al., 2007). However, until now, only one previous study  
5 has evaluated *IL36* genetic variants in PsO (TRAKS et al., 2019). Thus, this  
6 study aims to assess the frequency of the rs13392494 intron C>T and  
7 rs7584409 3'UTR A>G variants of *IL36G* gene and their association with the  
8 susceptibility, severity of PsO and the presence of PsA in Brazilian patients.

## 11 2 SUBJECTS AND METHODS

13 The study included 308 individuals, 154 patients with PsO, consecutively  
14 recruited from Dermatology Outpatient of the State University of Londrina,  
15 Londrina, Paraná, South Brazil, and 154 healthy individuals selected among  
16 blood donors of the Regional Blood Bank of Londrina. The individuals were both  
17 sexes and aged between 18 and 70 years old and from the same geographic  
18 region. The diagnosis of PsO was established clinically by a dermatologist and  
19 histopathological analysis. The disease severity was measured using Psoriasis  
20 Activity Severity Index (PASI) (SCHMITT; WOZEL, 2005). None of the  
21 participants in the study presented other autoimmune diseases, acute or  
22 chronic infectious diseases, heart, kidney, hepatic or oncologic diseases. The  
23 ethnicity was self-reported as Caucasian and non-Caucasian (BRAZIL, IBGE,  
24 2011; SUAREZ-KURTZ et al., 2012). PsA was classified according to the  
25 Classification Criteria for Psoriatic Arthritis (CASPAR) (RITCHLIN et al., 2017).

26 Demographic, epidemiological and anthropometric data of the  
27 participants, as well as clinical history, symptoms, and the treatment of PsO  
28 were obtained using a standard questionnaire. Body mass index (BMI) was  
29 calculated as weight (kg) divided by height (m) squared.

### 30 2.1 Blood collection and Inflammatory Parameters

31 After fasting for 12 h, venous blood samples were obtained with  
32 anticoagulant ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA), centrifuged at 3000 rpm

1 for 15 min; further, serum, plasma, and buffy-coats were separated and divided  
2 into aliquots and stored at  $-80^{\circ}\text{C}$  until analysis.

3

#### 4 *2.2 IL36G genetic variants genotyping*

5 Two SNV of the *IL36G* gene located on chromosome 2q14.1 were  
6 genotyped: intron C>T (rs13392494) at position 112982098 and 3'UTR A>G  
7 (rs7584409) at position 112985157 according to the international single  
8 nucleotide polymorphism (SNP) database (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>).  
9 Genomic DNA was extracted from peripheral blood cells using a resin column  
10 procedure (PureLink Genomic DNA, Invitrogen by Life Technologies,  
11 Carlsbad, CA, USA), following the manufacturer's recommendations. DNA  
12 samples were quantified using a NanoDrop 2000c™ spectrophotometer  
13 (ThermoScientific, Waltman, MA, USA) at 260 nm and purity was assessed by  
14 measuring the 260/280 nm ratio. The rs13392494 and rs7584409 *IL36G*  
15 variants were genotyped by TaqMan allelic discrimination assay on real-time  
16 polymerase chain reaction (qPCR) system (StepOne, Applied Biosystems by  
17 Life Technologies, Carlsbad, CA, USA) and performed using 0.5  $\mu\text{L}$  TaqMan  
18 SNP Genotyping Assay (C\_\_32060205\_10 and C\_\_2146458\_10, Applied  
19 Biosystems, Foster City, CA, USA) containing two sequence-specific primes  
20 and two allele-specific TaqMan® MGB probes with a reporter dye at its 5' end  
21 (VIC® or FAM™), 5  $\mu\text{L}$  TaqMan Universal Genotyping Master Mix (Applied  
22 Biosystems, Foster City, CA, USA), and 5 ng of genomic DNA.

23

#### 24 *2.3 Statistical Analysis*

25 The sample size for the study was calculated in the R software (2021) as  
26 described in Gail and Haneuse (2019), using the package  
27 *samplesizelogisticcasecontrol* (GAIL; HANEUSE, 2019). Assuming power = 0.9  
28 and 95% of confidence, the sample size necessary for the study was 154  
29 subjects in each group.

1 Categorical variables were expressed as absolute number (n) and  
2 percentage (%) and continuous variables were expressed as median and  
3 interquartile range 25%-75% (IQR). Analysis of contingency tables ( $\chi^2$  or  
4 Fisher's exact test) were employed to check the associations between  
5 categorical variables and diagnostic groups. We assessed the differences in  
6 continuous variables between groups using the Mann-Whitney test.

7 The association between the genetic variants of *IL36G* and the study  
8 variables was analyzed in allelic, dominant, codominant, overdominant and  
9 recessive models. Inference of recombination sites between *IL36* alleles were  
10 determined using the PHASE software version 2.1.1 by assigning each  
11 haplotype with maximum probability (STEPHENS; SMITH; DONNELLY, 2001;  
12 STEPHENS; SCHEET, 2005). Binary or multinomial logistic regression analysis  
13 was performed to assess the effect of the genetic variants in the study group  
14 and related odds ratio (OR) and 95% confidence interval (CI) were determined.  
15 For all statistical tests  $p < 0.05$  was considered for significance level. Statistical  
16 analyses were performed using IBM SPSS windows version 24 (SPSS, Inc.,  
17 Chicago, IL, USA).

18

### 19 **3 RESULTS**

20

21 **Table 1** shows the sociodemographic and clinical data of the PsO  
22 patients and controls. Patients with PsO were older ( $p < 0.001$ ) and had higher  
23 BMI ( $p < 0.001$ ) than controls. As expected, there were no significant differences  
24 in sex ( $p = 0.013$ ) and ethnicity ( $p < 0.781$ ) between both study groups; 95.8% of  
25 the patients had plaque PsO and 16.1% had PsA; 43 patients (27.9%) had  
26 PASI  $> 10$  with median of 5.1 (11.1-29.3). In relation to treatment, 55.8% were  
27 under systemic treatment while 40.3% were using topical therapy.

28 **Table 2** shows the two SNVs of *IL36G* (rs13392494 and rs7584409)  
29 divided into four genetic models (dominant, codominant, overdominant, and  
30 recessive) to assess their association with PsO susceptibility. The HWE of  
31 rs13392494 and rs7584409 were observed among the PsO patients and  
32 controls and were consistent with the expected ( $p > 0.05$ ). Regarding the *IL36G*

1 rs1339294 variant, no significant association was found between the allele  
2 frequencies (OR 0.938, 95% CI 0.625 – 1.404,  $p=0.758$ ) and the PsO. In  
3 addition, the frequency of the CC, CT, and TT genotypes (codominant,  
4 dominant, recessive, and overdominant genetic models) also did not differ  
5 between PsO patients and controls ( $p>0.05$ ). Regarding the rs7584409 variant,  
6 no significant association was found between the allele frequencies (OR 0.887,  
7 95% CI 0.617 – 1.271,  $p=0.517$ ) (Table 2) and the PsO. However, the  
8 frequency of AA, AG, and GG genotypes differed between PsO patients and  
9 controls in the dominant genetic model. The AG+GG genotypes were  
10 associated with PsO diagnosis (OR 0.525, 95% CI 0.283 – 0.975,  $p=0.041$ ).  
11 When the overdominant and recessive genetics models were evaluated, no  
12 significant association were observed ( $p>0.05$ ). All data showed in the Table 2  
13 were adjusted by age, sex, ethnicity, and BMI.

14 Four possible haplotype combinations with rs1339294 (C>T) and  
15 rs7584409 (A>G) variants were investigated in our study: C/A, C/G, T/A, and  
16 T/G. The predominant haplotype was C/A (dominant model, 79.2%) while no  
17 individual with T/G haplotype was found. In the association study of the *IL36G*  
18 haplotypes, the following genetic models were analyzed: C/A dominant (C/A  
19 carriers *versus* C/G and T/A carriers), C/A recessive (CACA *versus* C/G and  
20 T/A carriers), C/G dominant (C/G carriers *versus* C/A and T/A carriers), C/G  
21 recessive (CGCG carriers *versus* C/A and T/A carriers), T/A dominant (T/A  
22 carriers *versus* C/A and C/G carriers), and T/A recessive (TATA carriers *versus*  
23 C/A and C/G carriers). **Table 3** shows the distribution of *IL36G* rs13392494 and  
24 rs7584409 haplotypes among PsO patients and controls. We found an  
25 association between the CACA haplotype (recessive model) with PsO (OR  
26 1.995, 95% CI 1.050–3.788,  $p=0.035$ ) adjusted by age, sex, ethnicity, and BMI.  
27 On the other hand, we found a protective effect of the C/G haplotype (dominant  
28 genetic model) with PsO (OR 0.525, 95% CI 0.283–0.975,  $p=0.041$ ) adjusted by  
29 age, sex, ethnicity, and BMI.

30 We used different regression analyses models to delineate whether  
31 *IL36G* variants were independently associated with PASI score and the  
32 presence of PsA. **Table 4** shows the results of binary logistic regression  
33 analysis with moderate to severe disease (PASI>10) as dependent variable and

1 those in remission or mild severity ( $PASI \leq 10$ ) as reference group. The presence  
2 of G allele of *IL36G* rs7584409, in heterozygosis and homozygosis (AG+GG  
3 group), was associated with  $PASI > 10$  (OR 2.311, 95% CI 1.079–4.951,  
4  $p=0.031$ ), independently of sex, ethnicity, and age (regression #1). On the other  
5 hand, CACA haplotype was inversely associated with  $PASI$  score (OR 0.418,  
6 95% CI 0.182–0.962,  $p=0.040$ ), independently of sex, ethnicity, and age  
7 (regression #2).

8 **Table 5** shows the results of binary logistic regression analysis with PsA  
9 as dependent variable and genotypes, sex, ethnicity and age as covariates.  
10 Regression #1 shows that *IL36G* rs7584409 GG genotype was independently  
11 associated with the presence of PsA (OR 5.187, 95% CI 1.403–19.182,  
12  $p=0.014$ ), while C/A dominant haplotype has a protective effect on PsA  
13 diagnosis (OR 0.324, 95% CI 0.123–0.857,  $p=0.023$ ).

14

#### 15 **4 DISCUSSION**

16 The main findings of the present study are that the *IL36G* 3'UTR A>G  
17 (rs7584409) variant shows a protective effect in PsO. Patients carrying the G  
18 allele (AG+GG) showed about 48% of protection to PsO whereas *IL36G* intron  
19 C>T (rs13392494) variant was not associated with susceptibility to PsO.  
20 Regarding the haplotype distribution of the intron C>T and 3'UTR A>G, the C/G  
21 haplotype (dominant genetic model) also shows a protective effect,  
22 corroborated with the finding that patients with CACA haplotype (recessive  
23 genetic model) have 2 times more chance to PsO diagnosis. Furthermore, the  
24 G allele (AG+GG) of the rs7584409 variant was associated with moderate to  
25 severe disease and PsA.

26 It is well established in previous study that the IL-36 family of cytokines has  
27 an important role in the inflammatory response in barrier tissues and its  
28 deregulation may be fundamental in PsO (GRIFFITHS et al., 2021).  
29 Keratinocytes express primarily IL-36 and can be induced by other  
30 proinflammatory cytokines, such as IL-17, TNF- $\alpha$ , and IL-36 itself (JOHNSTON  
31 et al., 2011). IL-36 cytokines act synergistically with IL-23/Th-17 axis (PFAFF et  
32 al., 2017) in a feed-forward amplification in PsO, promoting continuous

1 increased inflammatory activity and influx of other immune cells on injured skin  
2 (HENRY et al., 2016; TORTOLA et al., 2012). Therefore, D'Erme et al. (2015)  
3 showed that IL-36 $\gamma$  is a valuable biomarker to diagnosis and measurement of  
4 disease activity during the clinical course of PsO.

5 In last decades, different genes and proteins have been highlighted as  
6 potential biomarkers for PsO. Thus, then, due to the evidence of the  
7 involvement of IL-36 in the pathophysiology of PsO and PsA, we target genetic  
8 variants that could interfere in the regulation of the synthesis of this cytokine. In  
9 the present study, we demonstrated that rs7584409 *IL36G* variant, but not  
10 rs13392494 variant, was associated with PsO susceptibility. The presence of  
11 the G allele (dominant model) of rs7584409 variant was associated with  
12 approximately 48% of protection from PsO. Until now, there is only one study  
13 that investigated those SNVs in PsO and found no association between both  
14 studied variants (TRAKS et al., 2019). We hypothesized two possibilities for this  
15 disagreement. First, genetic differences between the studied populations. Traks  
16 et al. (2019) evaluated the population of Estonia that is more homogeneous  
17 than the Brazilian population, which is highly miscegenate. Second, *IL36G*  
18 could be in linkage disequilibrium with another gene associated with high  
19 association to PsO development. Since the several genes associated with  
20 inflammation are closely to the same region of chromosome 2 (IL-1 family), we  
21 can have the presence of the *IL36G* variant indirectly associated with PsO. In  
22 fact, the gene that would be next to the *IL36G* gene is that it would lead to high  
23 or low chance of having the disease or more disease activity.

24 Regarding the haplotypic distribution of the rs13392494/rs7584409  
25 *IL36G* variants, the presence of the haplotype C/A (dominant model) was  
26 associated with about 2 times more chance of presenting PsO while that of the  
27 haplotype C/G was associated with approximately 48% of protection. These  
28 data suggest that possibly protection and risk are linked to rs7584409, as the  
29 combination with the other variant (rs13392494) did not increase the  
30 percentage of protection already obtained by itself.

31 In the present study, we demonstrated that the G allele of the *IL36G*  
32 rs7584409 (dominant model) was associated with 2.3 more chance to PASI>10.  
33 Our data are in disagreement with a previous study that did not find any

1 association between that variant and PASI (TRAKs et al., 2019). The rs7584409  
2 *IL36G* A>G variant occurs in a untranscribed region of the *IL36G* (3'UTR), and  
3 this change could affect the regulation of gene expression of molecules or  
4 transcription factors involved in the inflammatory response of PsO (SCHÖN;  
5 ERPENBECK, 2018) and could explain high severity in patients with the  
6 rs7584409 variant.

7 The frequency of PsA was observed in 16.1% of the PsO patients, which  
8 is in agreement with previous data (GRIFFITHS et al., 2021). Therefore, we  
9 also demonstrated that patients with the GG genotype of the rs7584409 *IL36G*  
10 variant had about 5 times more chance of PsA than those with the AA  
11 genotype. Inflammatory joint diseases, such as rheumatoid arthritis and PsA  
12 also show high expression of cytokines of the IL-36 family, with increased  
13 expression of IL-36 $\alpha$  in synovial tissue of patients with PsA as well as  
14 expression of IL36R in fibroblasts (FREY et al., 2013). Although the individual  
15 role of IL-36 isoforms has not yet been fully elucidated, IL-36 $\alpha$  and IL-36 $\gamma$  have  
16 greater similarity in their sequence than IL-36 $\beta$ , suggesting that the first two  
17 cytokines have more functions to be shared (ZHOU; TODOROVIC, 2021).

18 Some limitations of this study should be considered. This is a case-  
19 control design, which does not allow inferences on causal relationship, as well  
20 as the limited number of participants with PsA, and the lack of serum  
21 quantification of IL-36 $\gamma$ . However, this study has some strengths, such as the  
22 statistical analysis, adjusting for some confounding variables including age,  
23 ethnicity, and BMI. In addition, this is the first study to investigate the *IL36G*  
24 variants, individually and in haplotypes, in Brazilian PsO patients.

25 In conclusion, our study demonstrated that the presence of the G allele of  
26 rs7584409 *IL36G* variant was associated with protection to PsO, high PASI and  
27 the presence of PsA. Thus, our data suggested that this variant could be used  
28 as a possible genetic biomarker to predict severity and joint involvement of  
29 PsO. Further studies are needed to elucidate the genetic and epigenetic  
30 mechanisms involved in these associations.

## 1 REFERENCES

2  
3 BOEHNCKE, W.H.; SCHÖN, M.P. Psoriasis. **Lancet**. v. 386, n. 9997, p. 983-  
4 94, 2015.

5  
6 BRAZIL. IBGE (2011) Brazilian Institute of Geography and Statistics  
7 Characteristics of the population and households: results of the universe.  
8 [https://ww2.ibge.gov.br/english/estatistica/populacao/censo2010/caracteristicas](https://ww2.ibge.gov.br/english/estatistica/populacao/censo2010/caracteristicas_da_populacao/default_caracteristicas_da_populacao.shtm)  
9 [\\_da\\_populacao/default\\_caracteristicas\\_da\\_populacao.shtm](https://ww2.ibge.gov.br/english/estatistica/populacao/censo2010/caracteristicas_da_populacao/default_caracteristicas_da_populacao.shtm)

10  
11 CAPON, F., et al. Sequence variants in the genes for the interleukin-23 receptor  
12 (IL23R) and its ligand (IL12B) confer protection against psoriasis. **Human**  
13 **Genetics**. v. 122, n. 2, p. 201–06, 2007

14  
15 CARGILL, M., et al. A large-scale genetic association study confirms IL12B and  
16 leads to the identification of IL23R as psoriasis-risk genes. **American Journal**  
17 **of Human Genetics**. v. 80, n. 2, p. 273–90, 2007.

18  
19 CAPUTO, V., et al. Overview of the molecular determinants contributing to the  
20 expression of Psoriasis and Psoriatic Arthritis phenotypes. **Journal of Cellular**  
21 **and Molecular Medicine**. v. 24, n. 23, p. 13554-63, 2020.

22  
23 CATALDI, C., et al. Proinflammatory and anti-inflammatory cytokine profiles in  
24 psoriasis: use as laboratory biomarkers and disease predictors. **Inflammation**  
25 **Research**. v. 68, n. 7, p. 557-567, 2019

26  
27 D'ERME, A.M. et al. IL-36 $\gamma$ . (IL-1F9) is a biomarker for psoriasis skin  
28 lesions. **Journal of Investigative Dermatology**. v. 135, n. 4, p.1025–32, 2015.

29  
30 FREY S et al. The novel cytokine interleukin-36alpha is expressed in psoriatic  
31 and rheumatoid arthritis synovium. **Annals of the Rheumatic Diseases**. n. 72,  
32 v. 9, p. 1569–1574, 2013.

33  
34 GRIFFITHS, C.E.M., et al. Psoriasis. **Lancet**. v.397, n. 10281, p. 1301-1315,  
35 2021

36  
37 HENRY, C.M., et al. Neutrophil-derived proteases escalate inflammation  
38 through activation of IL-36 family cytokines. **Cell Reports**. v. 14, n. 4, p. 708–  
39 22, 2016.

40  
41 JOHNSTON, A., et al. IL-1F5, -F6, -F8, and -F9: a novel IL-1 family signaling  
42 system that is active in psoriasis and promotes keratinocyte antimicrobial  
43 peptide expression. **The Journal of Immunology**. v. 186, p. 2613–22, 2011.

44  
45 OGAWA, E., et al. Pathogenesis of psoriasis and development of treatment.  
46 **The Journal of Dermatology**. v. 45, n. 3. p. 264–72, 2018

47  
48 PFAFF, C.M. et al. The psoriasis-associated IL-17A induces and cooperates  
49 with IL-36 cytokines to control keratinocyte differentiation and  
50 function. **Scientific Reports**. v. 7, n. 1, p. 15631, 2017.

- 1  
2 RENDON, A.; SCHÄKEL, K. Psoriasis Pathogenesis and Treatment.  
3 **International Journal of Molecular Sciences**. v. 20, n. 6, p. 1475, 2019.  
4
- 5 RITCHLIN, C.T., et al. Psoriatic Arthritis. **New England Journal of Medicine**. v.  
6 376, n. 21, p. 2095-6, 2017  
7
- 8 SCHMITT, J.; WOZEL, G. The psoriasis area and severity index is the  
9 adequate criterion to define severity in chronic plaque-type  
10 psoriasis. **Dermatology**. v. 210, n. 3, p. 194-199, 2005.  
11
- 12 SCHÖN, M. P.; ERPENBECK, L. The Interleukin-23/Interleukin-17 Axis Links  
13 Adaptive and Innate Immunity in Psoriasis. **Frontiers in Immunology**. v. 9, p.  
14 1323, 2018.
- 15 STEPHENS. M.; SCHEET. P. Accounting for decay of linkage disequilibrium in  
16 haplotype inference and missing-data imputation. **American Journal of Human**  
17 **Genetics**, v. 76, p. 449–462, 2005.
- 18 STEPHENS. M.; SMITH. N.J.; DONNELLY. P. A new statistical method for haplotype  
19 reconstruction from population data. **American Journal of Human Genetics**, v. 68,  
20 p.978–989, 2001.
- 21 SUAREZ-KURTZ, G. et al. Pharmacogenomic diversity among Brazilians:  
22 influence of ancestry, self-reported color, and geographical origin. **Frontiers in**  
23 **Pharmacology**. v. 3, n. 191, p. 1–7, 2012.  
24
- 25 TAKESHITA, J., et al. Psoriasis and comorbid diseases: Epidemiology. **Journal**  
26 **of American Academy of Dermatology**. v. 76, n. 3, p. 377-90, 2017.  
27
- 28 TORTOLA, L., et al. Psoriasiform dermatitis is driven by IL-36-mediated DC-  
29 keratinocyte crosstalk. **Journal of Clinical Investigation**. v. 122, n. 11, p.  
30 3965–76, 2012.  
31
- 32 TRAKS, T., et al. Polymorphisms in IL36G gene are associated with plaque  
33 psoriasis. **BMC Medical Genetics**. v. 20, n. 1, p. 10, 2019
- 34 ZHOU, L.; TODOROVIC, V. Interleukin-36: Structure, Signaling and Function.  
35 **Advances in Experimental Medicine and Biology**. v. 21, p. 191-210, 2021.

1

2 **Table 1** Sociodemographic and clinical data of patients with psoriasis and controls

	<b>Controls (n=154)</b>	<b>Psoriasis (n = 154)</b>	<b>p-value*</b>
Age (Years)	36 (29 – 44)	54 (44 – 63)	<b>&lt;0.001</b>
Sex (Female/Male)	87 (56.5)/ 67 (43.5)	74 (48.1)/ 80 (51.9)	0.138
Ethnicity (Caucasian/Non-Caucasian)	120 (77.9)/ 34 (22.1)	122 (79.2)/ 32 (20.8)	0.781
Body mass index (Kg/cm <sup>2</sup> )	25.17 (22.27 – 28.58)	29.88 (26.22 – 33.02)	<b>&lt;0.001</b>
Plaque psoriasis	-	137 (95.8)	-
Psoriatic arthritis	-	23 (16.1)	-
PASI Score	-	5.1 (11.1 – 29.3)	-
PASI ≥10	-	43 (27.9)	-
Systemic treatment	-	86 (55.8)	-
Topic treatment	-	62 (40.3)	-

3  $\chi^2$  test. Data were expressed by absolute number (%). Mann-Whitney test. Data were expressed as median and  
4 percentile (25%–75%). PASI: Psoriasis Area and Severity Index.

5

6

1

2 **Table 2** Distribution of genotypes and allele frequencies of *IL36G* variants among patients with psoriasis and controls

Model		Controls (n=154)	Psoriasis (n=154)	OR (95% CI)	p-value
<b>rs13392494</b>					
Allelic	C	248 (80.52)	251 (81.49)	Reference	-
	T	60 (19.48)	57 (18.51)	0.938 (0.625 – 1.404)	0.758
Codominant	CC	98 (63.6)	103 (66.9)	Reference	-
	CT	52 (33.8)	45 (29.2)	0.938 (0.501 – 1.755)	0.841
	TT	4 (2.6)	6 (3.9)	1.413 (0.273 – 7.315)	0.680
Dominant	CC	98 (63.6)	103 (66.9)	Reference	-
	CT+TT	56 (36.4)	51 (33.1)	0.973 (0.529 – 1.788)	0.929
Recessive	CC+CT	150 (97.4)	148 (96.1)	Reference	-
	TT	4 (2.6)	6 (3.9)	1.447 (0.284 – 7.369)	0.657
Overdominant	CC+TT	102 (66.2)	109 (70.8)	Reference	-
	CT	52 (33.8)	45 (29.2)	0.921 (0.495 – 1.712)	0.794

cont.

		Controls (n=154)	Psoriasis (n=154)	OR (95% CI)	p-value
<b>rs7584409</b>					
Allelic model	A	226 (73.38)	233 (75.65)	Reference	-
	G	82 (26.62)	75 (24.35)	0.887 (0.617 – 1.271)	0.517
Codominant	AA	86 (55.8)	91 (59.1)	Reference	-
	AG	54 (35.1)	51 (33.1)	0.575 (0.296 – 1.116)	0.102
	GG	14 (9.1)	12 (7.8)	0.375 (0.123 – 1.140)	0.084
Dominant	AA	86 (55.8)	91 (59.1)	Reference	-
	AG+GG	68 (44.2)	63 (40.9)	0.525 (0.283 – 0.975)	<b>0.041</b>
Recessive	AA+AG	140 (90.9)	142 (92.2)	Reference	-
	GG	14 (9.1)	12 (7.8)	0.458 (0.157 – 1.342)	0.155
Overdominant	AA+GG	100 (64.9)	103 (66.9)	Reference	-
	AG	54 (35.1)	51 (33.1)	0.654 (0.344 – 1.244)	0.195

1  $\chi^2$ : results of analyses of contingency tables. Data were expressed as absolute number (n) and percentage (%).

2 OR: odds ratio; CI: confidence interval. Results of logistic regression analysis adjusted by age, sex, ethnicity, and body mass index.

1 **Table 3** Distribution of the rs13392494 and rs7584409 *IL36G* haplotypes among Brazilian patients with psoriasis and controls

Haplotypes rs13392494/rs7584409	Controls n (%)	Psoriasis n (%)	OR (95% CI)	p
C/A dominant	122 (79.2)	122 (79.2)	1.417 (0.683 – 2.942)	0.349
C/A recessive	44 (28.6)	54 (35.1)	<b>1.995 (1.050 – 3.788)</b>	<b>0.035</b>
C/G dominant	68 (44.2)	63 (40.9)	<b>0.525 (0.283 – 0.975)</b>	<b>0.041</b>
C/G recessive	14 (9.1)	12 (7.8)	0.458 (0.157 – 1.342)	0.155
T/A dominant	56 (36.4)	51 (33.1)	0.973 (0.529 – 1.788)	0.929
T/A recessive	4 (2.6)	6 (3.9)	1.447 (0.284 – 7.369)	0.657

2 Bold values represent statistically significant values; OR (odds ratio) and CI (confidence interval) 95% estimated by  
 3 binary logistic regression controlling by age, sex, ethnicity, and body mass index.

4

5

6

7

- 1 **Table 4** Result of binary logistic regression analysis with an increased PASI score (>10) as dependent variable and those with lower  
 2 PASI score (≤10) as reference group

Regression	Explanatory Variables	Wald	df	p value	OR	95% CI
#1	Age	3.292	1	0.070	0.975	0.948 – 1.002
	Sex	0.044	1	0.833	1.083	0.515 – 2.280
	Ethnicity	0.002	1	0.963	1.022	0.402 – 2.599
	<i>IL36G</i> rs7584409 A>G	4.646	1	<b>0.031</b>	<b>2.311</b>	<b>1.079 – 4.951</b>
#2	Age	2.888	1	0.089	0.977	0.951 – 1.004
	Sex	0.140	1	0.709	1.152	0.549 – 2.418
	Ethnicity	0.164	1	0.685	0.825	0.326 – 2.087
	CACA haplotype	4.208	1	<b>0.040</b>	<b>0.418</b>	<b>0.182 – 0.962</b>

3 *IL36G* rs7584409 A>G: AA vs AG+GG (dominant model).  
 4  
 5

1 **Table 5** Result of binary logistic regression analysis and psoriatic arthritis as dependent variable

2

Regress ion	Explanatory Variables	Wald	df	p value	OR	95% CI
#1	Age	0.132	1	0.716	1.006	0.972 – 1.042
	Sex	0.085	1	0.770	0.870	0.341 – 2.217
	Ethnicity	0.030	1	0.863	0.899	0.267 – 3.028
	<i>IL36G</i> rs7584409 A>G	6.086	1	<b>0.014</b>	<b>5.187</b>	<b>1.403 – 19.182</b>
#2	Age	0.279	1	0.597	1.009	0.975 – 1.045
	Sex	0.133	1	0.715	0.841	0.332 – 2.132
	Ethnicity	0.151	1	0.697	0.788	0.237 – 2.619
	C/A dominant haplotype	5.158	1	<b>0.023</b>	<b>0.324</b>	<b>0.123 – 0.857</b>

3 *IL36G* rs7584409 A>G: AA+AG vs GG (recessive model).

4

5

## 6 CONCLUSÕES

- A variante rs13392494 do *IL36G* não foi associada à suscetibilidade à PsO enquanto a presença do alelo G (modelo dominante) da variante rs7584409 do *IL36G* foi associada à PsO.
- Em relação à distribuição haplotípica das variantes rs13392494/rs7584409 do *IL36G*, a presença do haplótipo C/A (modelo recessivo) foi associada a cerca de 2 vezes mais chance de apresentar PsO enquanto a do haplótipo C/G (modelo dominante) foi associada a aproximadamente 48% de proteção. Esses dados sugerem que, possivelmente, a proteção e o risco à PsO estejam ligados a rs7584409, pois a combinação com a outra variante não aumentou a porcentagem de proteção já obtida pela variante isoladamente.
- A presença do alelo G (modelo dominante: AG+GG) da variante rs7584409 foi associada positivamente com a maior gravidade da PsO avaliada pelo PASI>10, independentemente do sexo, idade e etnia do paciente. Corroborando com este dado, o haplótipo CACA foi associado a menor gravidade da doença independentemente dos mesmos fatores confundidores.
- Pacientes com os genótipos AG+GG da variante rs7584409 apresentaram cerca de 5 vezes mais chance de PsA do que aqueles portadores do genótipo AA.
- O estudo sugere que a variante rs7584409 do gene *IL36G* é um potencial biomarcador para prever diagnóstico, gravidade e acometimento articular em pacientes com PsO.

## 1 7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

2

3 Este estudo apresenta algumas limitações que devem ser consideradas.  
4 A principal delas é que se trata de um estudo de caso- controle, o que não  
5 permite inferências sobre relações causais. Além disso, a etnia dos pacientes  
6 foi autodeclarada, e a população brasileira é altamente miscigenada, o que  
7 poderia influenciar as análises.

8 No entanto, o estudo apresenta alguns pontos fortes, como por exemplo,  
9 a avaliação em haplótipos das duas variantes do gene *IL36G* e o controle dos  
10 resultados obtidos pelos vários fatores confundidores que poderiam prejudicar  
11 a interpretação dos dados obtidos.

12 Este é o primeiro estudo a avaliar as variantes rs7584409 e rs13392494  
13 do gene *IL36G* na população brasileira. Nossos dados sugerem que a variante  
14 rs7584409 A>G do gene *IL36G* pode ser um importante biomarcador preditor  
15 de suscetibilidade e gravidade da PsO, assim como de comprometimento  
16 articular.

17 Estudos com maior número de indivíduos e análise de outros genes  
18 envolvidos na PsO que possam estar em desequilíbrio de ligação com o *IL36G*  
19 poderão contribuir para melhor entendimento da fisiopatologia da PsO, suas  
20 formas clínicas e gravidade, assim como a validação destas variantes  
21 avaliadas neste estudo em outras populações.

22 Por fim, uma melhor compreensão do papel da IL-36 $\gamma$  na fisiopatologia  
23 da PsO poderá apontar novos possíveis alvos terapêuticos no tratamento de  
24 pacientes com PsO.

25

26

27

28



- 1 BLUMBERG, H. et al. IL-1RL2 and its ligands contribute to the cytokine network  
2 in psoriasis. **Journal Immunology**. v. 185, n. 7, p. 4354–62, 2010.  
3
- 4 BLUMBERG, H. et al. Opposing activities of two novel members of the IL-1  
5 ligand family regulate skin inflammation. **Journal Experimental Medicine**. v.  
6 204, n. 11, p. 2603–14, 2007.  
7
- 8 BOEHNCKE, W.H.; SCHÖN, M.P. Psoriasis. **Lancet**, v. 386, n. 9997, p. 983-  
9 994, 2015.
- 10 BOEHNCKE, W-H. Systemic Inflammation and Cardiovascular Comorbidity in  
11 Psoriasis Patients: Causes and Consequences. **Frontiers in Immunology**. v.  
12 9, n. 579, 2018.  
13
- 14 BOS, J.D. et al. Immunocompetent cells in psoriasis. In situ  
15 immunophenotyping by monoclonal antibodies. **Archives of Dermatological**  
16 **Research**. v. 275, n.3, p. 181–9, 1983.  
17
- 18 BOS, J.D. et al. Predominance of “memory” T cells (CD4+, CDw29+) over  
19 “naive” T cells (CD4+, CD45R+) in both normal and diseased human skin.  
20 **Archives of Dermatological Research**. v. 281, n. 1, p. 24–30, 1989.  
21
- 22 BOYD, A.S.; MENTER, A. Erythrodermic psoriasis. Precipitating factors,  
23 course, and prognosis in 50 patients. **Journal of the American Academy of**  
24 **Dermatology**. v. 21, n. 5, p. 985-991, 1989.
- 25 BRAEGELMANN, J. et al. Candida induces the expression of IL-36 $\gamma$  in human  
26 keratinocytes: implications for a pathogen-driven exacerbation of psoriasis?  
27 **Journal of the European Academy of Dermatology Venereology**. n. 32, v.  
28 11, p. 403-6, 2018.
- 29 BROOKES, A.J. The essence of SNPs. **Gene**. v. 234, n. 2, p. 177-86, 1999.  
30
- 31 BUHL, A.L.; WENZEL, J. Interleukin-36 in Infectious and Inflammatory Skin  
32 Diseases. **Frontiers in Immunology**. v. 10, n. 1162, 2019.  
33
- 34 CARRIER, Y., et al. Inter-regulation of Th17 cytokines and the IL-36  
35 cytokines *in vitro* and *in vivo*: implications in psoriasis pathogenesis. **Journal of**  
36 **Investigative Dermatology**. v. 131, n. 12, p. 2428–37, 2011.  
37
- 38 CATALDI, C., et al. Proinflammatory and anti-inflammatory cytokine profiles in  
39 psoriasis: use as laboratory biomarkers and disease predictors. **Inflammation**  
40 **Research**. v. 68, n. 7, p. 557-567, 2019  
41
- 42 CAPUTO, V., et al. Overview of the molecular determinants contributing to the  
43 expression of Psoriasis and Psoriatic Arthritis phenotypes. **Journal of Cellular**  
44 **and Molecular Medicine**. v. 24, n. 23, p. 13554-63, 2020.  
45

- 1 CHEUNG, L. et al. Psoriasis Skin Inflammation-Induced microRNA-26b Targets  
2 NCEH1 in Underlying Subcutaneous Adipose Tissue. **Journal of Investigative**  
3 **Dermatology**. v. 136, n. 3, p. 640-648, 2016.
- 4 CHIRICOZZI, A. et al. Integrative responses to IL-17 and TNF- $\alpha$  in human  
5 keratinocytes account for key inflammatory pathogenic circuits in psoriasis.  
6 **Journal of investigative Dermatology**, v. 131, n. 3, p. 677–87, 2011.
- 7  
8 CONSENSO BRASILEIRO DE PSORÍASE 2020: ALGORITMO DE  
9 TRATAMENTO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA /  
10 coordenação geral Sérgio Palma; editores Ricardo Romiti, André Vicente E. de  
11 Carvalho, Gleison V. Duarte, revisão geral Hélio Amante Miot. - 3. ed. - Rio de  
12 Janeiro: Sociedade Brasileira de Dermatologia, 2020.
- 13  
14 DAVIDOVICI, B.B. et al. Psoriasis and systemic inflammatory diseases:  
15 potential mechanistic links between skin disease and co-morbid conditions.  
16 **Journal of Investigative Dermatology**. v. 130, n. 7, p. 1785-1796, 2010.
- 17  
18 D'ERME, A.M. et al. IL-36 $\gamma$ . (IL-1F9) is a biomarker for psoriasis skin  
19 lesions. **Journal of Investigative Dermatology**. v. 135, n.4 , p.1025–32, 2015.
- 20  
21 EEDY, D.J. et al. Clearance of severe psoriasis after allogenic bone marrow  
22 transplantation. **British Medical Journal**. v. 300, n.6729, p. 908, 1990.
- 23  
24 EYERICH, S. et al. Cutaneous Barriers and Skin Immunity: Differentiating A  
25 Connected Network. **Trends in immunology**, v. 39, n. 4, p. 315–327, 2018.
- 26 FARBER, E.M.; NALL, M.L. The natural history of psoriasis in 5, 600 patients.  
27 **Dermatology**. v. 146, n. 1, p. 1-8, 1974.
- 28  
29 FINLAY AY. Current severe psoriasis and the rule of tens. **British Journal of**  
30 **Dermatology**. v. 152, n. 5, p. 861-867, 2005.
- 31  
32 FREDRIKSSON, T.; PETTERSSON, U. Severe psoriasis--oral therapy with a  
33 new retinoid. **Dermatologica**, v. 157, n. 4, p. 238–44, 1978.
- 34  
35 FREY S et al. The novel cytokine interleukin-36 $\alpha$  is expressed in psoriatic  
36 and rheumatoid arthritis synovium. **Annals of the Rheumatic Diseases**. v. 72,  
37 n. 9, p. 1569–1574, 2013.
- 38  
39 FRY. L; BAKER, B.S. Triggering psoriasis: the role of infections and  
40 medications. **Clinics in Dermatology**. v. 25, n. 6, p. 606-615, 2007.
- 41 GANESAN, R. et al. Generation and functional characterization of anti-human  
42 and anti-mouse IL-36R antagonist monoclonal antibodies. **MAbs**. v. 9, n.7  
43 p.1143–54, 2017.
- 44 GARDNER, J. K.; HERBST-KRALOVETZ, M. M. IL-36 $\gamma$  induces a transient  
45 HSV-2 resistant environment that protects against genital disease and  
46 pathogenesis. **Cytokine**. v. 111, p. 63-71, 2018.

- 1 GERDES, S. et al. Comedication related to comorbidities: a study in 1203  
2 hospitalized patients with severe psoriasis. **British Journal of Dermatology**. v.  
3 159, n. 5, p. 1116-1123, 2008.  
4
- 5 GERMÁN, B. et al. Disrupting the IL-36 and IL-23/IL-17 loop underlies the  
6 efficacy of calcipotriol and corticosteroid therapy for psoriasis. **Journal of**  
7 **Clinical Investigation Insight**. v. 4, n. 2, 2019.  
8
- 9 GISONDI, P.; BELLINATO, F.; GIROLOMONI, G. Topographic Differential  
10 Diagnosis of Chronic Plaque Psoriasis: Challenges and Tricks. **Journal of**  
11 **Clinical Medicine**. v. 9, n. 11, 2020.  
12
- 13 GOTTLIEB, A. B. et al. Studies of the effect of cyclosporine in psoriasis in vivo:  
14 combined effects on activated T lymphocytes and epidermal regenerative  
15 maturation. **Journal of Investigative Dermatology**. v. 98, n. 3, p. 302-309,  
16 1992.  
17
- 18 GOTTLIEB, A., MEROLA, J.F. Psoriatic arthritis for dermatologists. **Journal of**  
19 **Dermatological Treatment**. n.31, v. 7, p.662-79, 2020.  
20
- 21 GRIFFITHS, C.E.M.; BARKER, J.N. Pathogenesis and clinical features of  
22 psoriasis. **Lancet**. n. 370, v. 9583, p. 263-271, 2007.
- 23 GRIFFITHS, C.E.M., et al. Psoriasis. **Lancet**. v.397, n. 10281, p. 1301-1315,  
24 2021  
25
- 26 GUTOWSKA-OWSIAK, D. et al. IL-17 downregulates filaggrin and affects  
27 keratinocyte expression of genes associated with cellular adhesion.  
28 **Experimental Dermatology**. v. 21, n. 2, p. 104-110, 2012.  
29
- 30 HAWKES, J.E.; CHAN, T.C.; KRUEGER, J.G. Psoriasis pathogenesis and the  
31 development of novel targeted immune therapies. **Journal of Allergy and**  
32 **Clinical Immunology**. v. 140, n. 3, p. 645-653, 2017.
- 33 HEIDENREICH, R.; RÖCKEN, M.; GHORESCHI K. Angiogenesis drives  
34 psoriasis pathogenesis. **International Journal of Experimental Pathology**. v.  
35 90, n. 3, p. 232-248, 2009.
- 36 HENSELER, T.; CHRISTOPHERS, E. Disease concomitance in psoriasis  
37 **Journal of the American Academy of Dermatology**. v. 32, n. 6, p. 982-986,  
38 1995.  
39
- 40 HÜFFMEIER U. et al. Successful therapy with anakinra in a patient with  
41 generalized pustular psoriasis carrying IL36RN mutations. **British Journal of**  
42 **Dermatology**. v. 170, n. 1, p. 202–4, 2014.  
43
- 44 IZNARDO, H.; PUIG, L. Exploring the Role of IL-36 Cytokines as a New Target  
45 in Psoriatic Disease. **International Journal of Molecular Sciences**. v. 22, n. 9,  
46 2021.

- 1 JEFFES, E.W. et al. Methotrexate therapy of psoriasis: differential sensitivity of  
2 proliferating lymphoid and epithelial cells to the cytotoxic and growth-inhibitory  
3 effects of methotrexate. **Journal of Investigative Dermatology**. v. 104, n. 2,  
4 p.183-188, 1995.
- 5 JIN, H. et al. Clinical features and course of generalized pustular psoriasis in  
6 Korea. **Journal of Dermatology**. v. 42, n. 7, p. 674-678, 2015.
- 7 JOHNSTON, A. et al. IL-1 and IL-36 are dominant cytokines in generalized  
8 pustular psoriasis. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**. v. 140, n. 1,  
9 p. 109-120, 2017.
- 10
- 11 KAMIYA, K. et al. Risk Factors for the Development of Psoriasis. **International**  
12 **Journal of Molecular Sciences**. n. 20, v. 18, 2019.
- 13 KEERMANN, M. et al. Transcriptional landscape of psoriasis identifies the  
14 involvement of IL36 and IL36RN. **BMC Genomics**. v.16, n.1, p. 322, 2015.
- 15
- 16 KEERMANN, M. et al. Expression of IL-36 family cytokines and IL-37 but not IL-  
17 38 is altered in psoriatic skin. **Journal of Dermatological Science**. v. 80, n. 2,  
18 p.150-2, 2015
- 19
- 20 KENNEDY-CRISPIN, M. et al., Human keratinocytes' response to injury  
21 upregulates CCL20 and other genes linking innate and adaptive immunity.  
22 **Journal of Investigative Dermatology**. v. 132, n. 1, p. 105–113, 2012.
- 23
- 24 KHOSRAVI, H. Treatment of Inverse/Intertriginous Psoriasis: Updated  
25 Guidelines from the Medical Board of the National Psoriasis  
26 Foundation. **Journal of Drugs in Dermatology**. v. 16, n. 8, p. 760-766.
- 27 KIM, T.G. et al. The pathophysiological role of dendritic cell subsets in psoriasis.  
28 **BMB reports**, v. 47, n. 2, p. 60–8, 2014.
- 29 KISHIMOTO, M. Clinical features of psoriatic arthritis. **Best Practice &**  
30 **Research Clinical Rheumatology**. n.35, v. 2, 2021.
- 31 KIVELEVITCH, D.; MANSOURI, B.; MENTER, A. Long term efficacy and safety  
32 of etanercept in the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis. **Biologicals**. v.  
33 8, p. 169-82, 2014.
- 34
- 35 KUMAR, S. et al. Identification and initial characterization of four novel  
36 members of the interleukin-1 family. **Journal of Biological Chemistry**. v. 275,  
37 n. 14 , p. 10308–14, 2000.
- 38
- 39 KUWABARA, T. The Role of IL-17 and Related Cytokines in Inflammatory  
40 Autoimmune Diseases. **Mediators of Inflammation**. v. 2017, 2017.
- 41
- 42 LAI, Y. et al. The antimicrobial protein REG3A regulates keratinocyte  
43 proliferation and differentiation after skin injury. **Immunity**. v. 37, n. 1, p. 74-84,  
44 2012.
- 45

- 1 LAI-CHEONG, J. E.; MCGRATH, J. A. Structure and function of skin, hair and  
2 nails. **Medicine**, v. 45, n. 6, p. 347–351, 2017.
- 3 LI, N. et al. Alarmin function of cathelicidin antimicrobial peptide LL37 through  
4 IL-36 $\gamma$  Induction in Human Epidermal Keratinocytes. **The Journal of**  
5 **Immunology**, n. 193, v.10, p. 5140-48, 2014.  
6
- 7 LIANG, S.C. et al. Interleukin (IL)-22 and IL-17 are coexpressed by Th17 cells  
8 and cooperatively enhance expression of antimicrobial peptides. **Journal of**  
9 **Experimental Medicine**. v. 203, n. 10, p. 2271-2279, 2006.
- 10 LIU, H. et al. *Staphylococcus aureus* epicutaneous exposure drives skin  
11 inflammation via IL-36-mediated T cell responses. **Cell Host & Microbe**. v. 22,  
12 n. 5, p. 653–666, 2017.  
13
- 14 LOWES, M.A.; Suárez-Fariñas, M.; Krueger, J.G. Immunology of psoriasis.  
15 **Annual Review of Immunology**. v. 32, p. 227-255, 2014
- 16
- 17 MAIA, C.; TAKAHASHI, M.; ROMITI, R. **Consenso Brasileiro de Psoríase -**  
18 **Guias de avaliação e tratamento Sociedade Brasileira de Dermatologia.**  
19 [s.l: s.n.].2012.
- 20 MAHIL, S.K. et al. An analysis of IL-36 signature genes and individuals with  
21 IL1RL2 knockout mutations validates IL-36 as a psoriasis therapeutic target.  
22 **Science Translational Medicine**, v. 9, n. 441, 2017
- 23 MALAKOUTI, M. et al. The role of IL-17 in psoriasis. **Journal of Dermatology**  
24 **Treatment**. v. 26, n. 1, p. 41-4, 2015.  
25
- 26 MARRAKCHI, S. et al. Interleukin-36–receptor antagonist deficiency and  
27 generalized pustular psoriasis. **New England Journal of Medicine**. v. 365, n.  
28 7, p. 620-628, 2011.  
29
- 30 MARSLAND, A.M.; GRIFFITHS, C.E. The macrolide immunosuppressants in  
31 dermatology: mechanisms of action. **European Journal of Dermatol.** v. 12, n.  
32 6, p. 618-622, 2002.
- 33 MATEJUK. A; LENG, Q.; BEGUM, M.D. et al. Peptide-based Antifungal  
34 Therapies against Emerging Infections. **Drugs of the Future**. v. 35, n. 3, p.  
35 197, 2010.
- 36 MATTEI, P.L.; COREY, K.C.; KIMBALL, A.B. Psoriasis Area Severity Index  
37 (PASI) and the Dermatology Life Quality Index (DLQI): the correlation between  
38 disease severity and psychological burden in patients treated with biological  
39 therapies. **Journal of European Academy of Dermatology and Venereology**.  
40 v. 28, n. 3, p. 333–337, 2014.
- 41 MATTHEWS, D.A. et al. Dihydrofolate reductase: x-ray structure of the binary  
42 complex with methotrexate. **Science**. v. 197, n. 4302, p. 452-455, 1977.

- 1 MEHTA, N.N.; REILLY, M.P. Monocyte mayhem: do subtypes modulate distinct  
2 atherosclerosis phenotypes? **Circulation: Cardiovascular Genetics**. v. 5, n. 1,  
3 p. 7-9, 2012.
- 4 MENTER, A. et al. Joint American Academy of Dermatology-National Psoriasis  
5 Foundation guidelines of care for the management of psoriasis with systemic  
6 nonbiologic therapies. **Journal of American Academy of Dermatology**. v. 82,  
7 n. 6. p. 1445-1486, 2020.
- 8 MENTER, A.; GRIFFITHS, C.E. Current and future management of  
9 psoriasis. **Lancet**. v. 370, n. 9583, p. 272-284, 2007.
- 10 MROWIETZ, U. et al. Efficacy and safety of LAS41008 (dimethyl fumarate) in  
11 adults with moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: a randomized, double-  
12 blind, Fumaderm® - and placebo-controlled trial (BRIDGE). **British Journal of**  
13 **Dermatology**. v. 176, n. 3, p. 615-623, 2017.
- 14 MUELLER, W.; HERRMANN, B. Cyclosporin A for psoriasis. **New England**  
15 **Journal of Medicine**. v. 301, n. 10, p. 555, 1979.
- 16 MUTAMBA, S. et al. Expression of IL-1Rrp2 by human myelomonocytic cells is  
17 unique to DCs and facilitates DC maturation by IL-1F8 and IL-1F9. **European**  
18 **Journal of Immunology**. v. 42, n. 3, p. 607-17, 2012.
- 19
- 20 NAVARINI, A. A. ET AL. European consensus statement on phenotypes of  
21 pustular psoriasis. **Journal of European Academy of Dermatology and**  
22 **Venereology**. v. 31, n. 11, p. 1792-1799, 2017.
- 23
- 24 NICKOLOFF, B.J.; TURKA, L.A. Immunological functions of non-professional  
25 antigen-presenting cells: new insights from studies of T-cell interactions with  
26 keratinocytes. **Immunology Today**. v. 15, n. 10, p. 464-469, 1994.
- 27
- 28 NOELS, H.; WEBER, C. Catching up with important players in atherosclerosis:  
29 type I interferons and neutrophils. **Current Opinion in Lipidology**. v. 22, n. 2,  
30 p. 144-145, 2011.
- 31
- 32 ONOUFRIADIS, A. et al. Mutations in IL36RN/IL1F5 are associated with the  
33 severe episodic inflammatory skin disease known as generalized pustular  
34 psoriasis. **American Journal of Human Genetics**. v. 89, n. 3, p. 432-437,  
35 2011.
- 36
- 37 ORTONNE, J. et al. Scalp psoriasis: European consensus on grading and  
38 treatment algorithm. **Journal of European Academy of Dermatology and**  
39 **Venereology**. n. 23, v. 2, p. 1435-1444, 2009.
- 40 PAN M. et al. Urea: a comprehensive review of the clinical literature.  
41 **Dermatology Online Journal**. v. 19, n. 11, p. 20392, 2013.
- 42 PAPADAVID, E. et al. Increased levels of circulating platelet-derived  
43 microparticles in psoriasis: Possible implications for the associated  
44 cardiovascular risk. **World Journal of Cardiology**. v. 8, n. 11, p. 667-675,  
45 2016.

- 1 PARISI, R. et al. Identification and Management of Psoriasis and Associated  
2 Comorbidity (IMPACT) project team. Global epidemiology of psoriasis: a  
3 systematic review of incidence and prevalence. **Journal of Investigative**  
4 **Dermatology**, n. 133, v. 2, p. 377-385, 2013.
- 5 PARK, J.H. et al. Estimation of effect size distribution from genomewide  
6 association studies and implications for future discoveries. **Nature Genetics**. v.  
7 42, p. 570–575, 2010.
- 8
- 9 PFAFF, C.M. et al. The psoriasis-associated IL-17A induces and cooperates  
10 with IL-36 cytokines to control keratinocyte differentiation and  
11 function. **Scientific Reports**. v. 7, 2017.
- 12
- 13 PFINGSTLER, L.F.; MAROON, M.; MOWAD, C. Guttate psoriasis  
14 outcomes. **Cutis**. v. 97, n. 2, p. 140-144, 2016.
- 15 PRENS, E.P. et al. Effects of cyclosporine on cytokines and cytokine receptors  
16 in psoriasis. **Journal of American Academy of Dermatology**. v. 33, n. 6, p.  
17 947-953, 1995.
- 18 PUIG, J.G. et al. Uric acid metabolism in psoriasis. **Advances in Experimental**  
19 **Medicine Biology**. v. 195 p. 411-416, 1986.
- 20 QUEEN, D.; EDIRIWEERA, C.; LIU, L. Function and Regulation of IL-36  
21 Signaling in Inflammatory Diseases and Cancer Development. **Frontiers in Cell**  
22 **Developmental Biology**. v. 7, n. 317, 2019.
- 23
- 24 RACHAKONDA, T.D.; SCHUPP, C.W.; ARMSTRONG, A.W. Psoriasis  
25 prevalence among adults in the United States. **Journal of American Academy**  
26 **of Dermatology**, n. 70, v. 3, p. 512-516, 2014.
- 27 RAPINI, R.P. **Dermatopatologia Prática**. 2ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2013.
- 28 R Core Team. R: A Language and Environment for. Statistical Computing. R  
29 Foundation for Statistical. Computing, Vienna, Austria, 2021. Disponível em:  
30 <http://www.R-project/>.
- 31
- 32 REICH, K. Approach to managing patients with nail psoriasis. **Journal of**  
33 **European Academy of Dermatology and Venereology**. v. 23, n. 1, p. 15-21,  
34 2009.
- 35 RENDON, A.; SCHÄKEL, K. Psoriasis Pathogenesis and Treatment.  
36 **International Journal of Molecular Sciences**. v. 20, n. 6, p. 1475, 2019.
- 37
- 38 RICHMOND, J.M.; HARRIS, J.E. Immunology and skin in health and  
39 disease. **Cold Spring Harb Perspectives in Medicine**. v. 4, n. 12, 2014.
- 40 RITCHLIN, C.T., et al. Psoriatic Arthritis. **New England Journal of Medicine**. v.  
41 376, n. 21, p. 2095-6, 2017
- 42
- 43 ROMITI R. **Compendio de psoríase: tratamentos tópicos**. 2ª ed. Rio de  
44 Janeiro: Elsevier; 2013.

- 1  
2 ROMITI, R. et al. Prevalence of psoriasis in Brazil - a geographical  
3 survey. **International Journal of Dermatology**, v. 56, n. 8, p. 167-168, 2017.
- 4 ROSE, S. et al. Characterization of immune cells in psoriatic adipose  
5 tissue. **Journal of Translational Medicine**. v. 12, n. 258, 2014
- 6 SAPORITO, F.C.; MENTER, M.A. Methotrexate and psoriasis in the era of new  
7 biologic agents. **Journal of American Academy of Dermatology**. v. 50, v. 2,  
8 p. 301-309, 2004.
- 9 SAMPAIO, S.A.P.; RIVITTI, E.A. **Dermatologia**. 3 ed. São Paulo: Artes  
10 Médicas; p. 231- 41, 2007
- 11  
12 SAND, F.L.; THOMSEN, S.F. Off-label use of TNF-alpha inhibitors in a  
13 dermatological university department: retrospective evaluation of 118 patients.  
14 **Dermatologic Therapy**. v. 28, n. 3, p. 158–65, 2015.
- 15  
16 SCHMITT, J.; WOZEL, G. The psoriasis area and severity index is the  
17 adequate criterion to define severity in chronic plaque-type  
18 psoriasis. **Dermatology**. v. 210, n. 3, p. 194-199, 2005.
- 19  
20 SCHÖN, M. P.; ERPENBECK, L. The Interleukin-23/Interleukin-17 Axis Links  
21 Adaptive and Innate Immunity in Psoriasis. **Frontiers in Immunology**. v. 9, n.  
22 1323, 2018.
- 23 SEHAT, M. et al. Evaluating Serum Levels of IL-33, IL-36, IL-37 and Gene  
24 Expression of IL-37 in Patients with Psoriasis Vulgaris. **Iranian Journal of**  
25 **Allergy, Asthma and Immunology**. v. 17, n. 2, p.179-87, 2018.
- 26 SINGH, J.A. et al. American College of Rheumatology/National Psoriasis  
27 Foundation Guideline for the Treatment of Psoriatic Arthritis. **Arthritis &**  
28 **Rheumatology**. v. 71, n. 1, p. 5-32, 2019.
- 29 SKENDROS, P. et al. Successful response in a case of severe pustular  
30 psoriasis after interleukin-1 $\beta$  inhibition. **British Journal of Dermatology**. v.  
31 176, n. 1, p. 212–5, 2017.
- 32 SMITH, D. E et al. Four new members expand the interleukin-1  
33 superfamily. **Journal of Biological Chemistry**. v. 275, n. 2, p. 1169–1175,  
34 2000.
- 35  
36 SØYLAND, E. et al. Sun exposure induces rapid immunological changes in skin  
37 and peripheral blood in patients with psoriasis. **British Journal of**  
38 **Dermatology**. v. 164, n. 2, p. 344-355, 2011.
- 39  
40 SULLIVAN, G.P. et al. Suppressing IL-36-driven inflammation using peptide  
41 pseudosubstrates for neutrophil proteases. **Cell Death & Disease**. v. 9, n. 7,  
42 2018.
- 43

- 1 STEPHENS. M.; SCHEET. P. Accounting for decay of linkage disequilibrium in  
2 haplotype inference and missing-data imputation. **American Journal of Human**  
3 **Genetics**, v. 76, p. 449–462, 2005.  
4
- 5 STEPHENS. M.; SMITH. N.J.; DONNELLY. P. A new statistical method for haplotype  
6 reconstruction from population data. **American Journal of Human Genetics**, v. 68,  
7 p.978–989, 2001.
- 8 STINCO, G.; ERRICHETTI, E. Erythrodermic psoriasis: current and future role  
9 of biologicals. **BioDrugs**. v. 29, n. 2, p. 91-101, 2015.  
10
- 11 TAUBER, M. et al. Is it relevant to use an interleukin-1-inhibiting strategy for the  
12 treatment of patients with deficiency of interleukin-36 receptor antagonist?  
13 **British Journal of Dermatology**. v. 170, n. 4, p. 1198–9, 2014.  
14
- 15 TOWNE , J.E. et al. Interleukin (IL)-1F6, IL-1F8, and IL-1F9 signal through IL-  
16 1Rrp2 and IL-1RAcP to activate the pathway leading to NF-kappaB and  
17 MAPKs. **Journal of Biological Chemistry**. v. 279, n.14, p. 13677–88, 2004.  
18
- 19 TRAKS, T. Polymorphisms in IL36G gene are associated with plaque psoriasis.  
20 **BMC Medical Genetics**. v. 1, p.10, 2019.  
21
- 22 TSAI, Y-C.; TSAI, T-F. Anti-interleukin and interleukin therapies for psoriasis:  
23 current evidence and clinical usefulness. **Therapeutic Advances in**  
24 **Musculoskeletal Disease**. v. 9, n. 11, p. 277–94, 2017.  
25
- 26 WANG, Y. et al. Chronic skin-specific inflammation promotes vascular  
27 inflammation and thrombosis. **Journal of Investigative Dermatology**. v. 132,  
28 n. 8, p. 2067-2075, 2012
- 29 WITMAN, P.M. Topical therapies for localized psoriasis. **Mayo Clinic**  
30 **Proceedings**. v. 76, p. 943-949, 2001.
- 31 WOLLINA, U. Treatment of psoriasis: novel approaches to topical delivery.  
32 **Journal of Medical Sciences**. v. 7, n. 18, p. 3018-3025, 2019.  
33

34

35

36

37

38

39

40

## APÊNDICES

### 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.

1  
2  
3  
4

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**

RG: 6.226.736-4

Tel: 3371-2321 / 99627-8181

<p>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.</p> <p>Assinatura (ou impressão dactiloscópica): _____</p> <p>Data: _____</p>
--

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

## APÊNDICE B – Ficha de avaliação

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

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10

## ANEXOS

## ANEXO A – Índice de área e gravidade da psoríase (PASI)

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

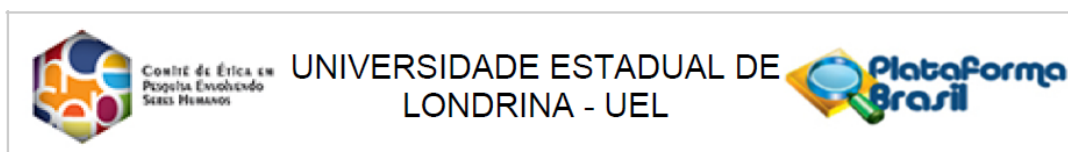
  

Região	PSC*	Extensão ** [E]	Índice de gravidade ** [IG]	Índice de PASI da região [PSC] x [E] x [IG]
Cabeça	0,1			
Tronco	0,2			
Membros superiores	0,3			
Membros inferiores	0,4			
PASI TOTAL (soma dos PASI das regiões)				

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

\*\* Baseado no Quadro 1.

## 1 ANEXO B - 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

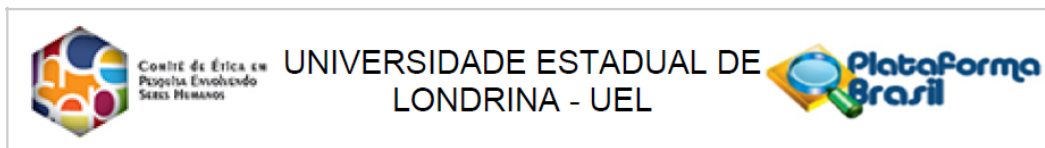
**UF:** PR

**Telefone:** (43)3371-5455

**Município:** LONDRINA

**CEP:** 86.057-970

**E-mail:** cep268@uel.br



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:

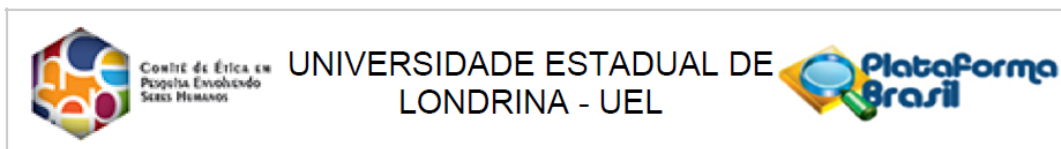
1. Quanto às pendências respondidas, a pesquisadora inseriu no TCLE bem como no projeto a necessidade de consulta ao prontuário do paciente
2. A pesquisadora esclareceu quanto ao volume de sangue dos pacientes que serão utilizados e acrescentou estas informações no TCLE e no corpo do projeto.
3. Atendendo a recomendação de dar preferência 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 apresentá-lo aos órgãos

<b>Endereço:</b> LABESC - Sala 14	<b>CEP:</b> 86.057-970
<b>Bairro:</b> Campus Universitário	
<b>UF:</b> PR	<b>Município:</b> LONDRINA
<b>Telefone:</b> (43)3371-5455	<b>E-mail:</b> 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:

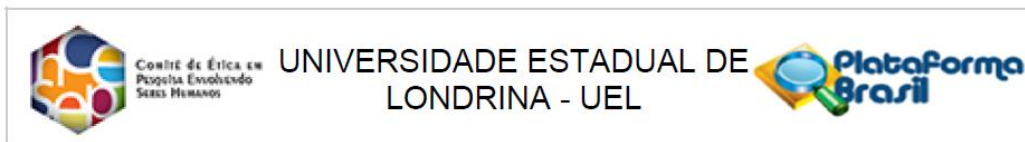
- conduzir o processo de Consentimento e de Assentimento Livre e Esclarecido;
- apresentar dados solicitados pelo sistema CEP/CONEP a qualquer momento;
- desenvolver o projeto conforme delineado, justificando, quando ocorridas, a sua mudança ou interrupção;
- elaborar e apresentar os relatórios parciais 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/UUEL.

**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_PSORRIASE.pdf	24/09/2020 12:16:35	CAMILA CATALDI DE ALCANTARA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_PSORRIASE_CEP_ALTERADO.pdf	24/09/2020 12:16:21	CAMILA CATALDI DE ALCANTARA	Aceito
Parecer Anterior	PB_PARECER_CONSUBSTANCIADO_CEP_4276625_PSORRIASE_LIGIA.pdf	24/09/2020 12:13:13	CAMILA CATALDI DE ALCANTARA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_PSORRIASE.pdf	05/09/2020 15:47:57	CAMILA CATALDI DE ALCANTARA	Aceito
Declaração de	PARACER_PROJETO_PSORRIASE_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



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 Apreciação da CONEP:**

Não

LONDRINA, 28 de Setembro de 2020

---

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

**Endereço:** LABESC - Sala 14

**Bairro:** Campus Universitário

**CEP:** 86.057-970

**UF:** PR

**Município:** LONDRINA

**Telefone:** (43)3371-5455

**E-mail:** cep268@uel.br