

# **ASSOCIAÇÃO ENTRE VARIANTES GENÉTICAS DO *NLRP3* E O DESENVOLVIMENTO E GRAVIDADE DA PSORÍASE E ARTRITE PSORIÁSICA: ESTUDO CASO-CONTROLE**

Daniel Felipe Piva dos Santos<sup>1</sup>; Cássio Rafael Moreira<sup>2</sup>; Beatriz Rabello Espinosa<sup>3</sup>; Tainah Mendes Ahrens<sup>4</sup>; Andrea Name Colado Simão<sup>5</sup>; Edna Maria Vissoci Reiche<sup>6</sup>; Marcell Alysson Batisti Lozovoy<sup>7</sup>

1. Laboratório de Pesquisa em Imunologia Aplicada, Universidade Estadual de Londrina; ORCID 0009-0003-3140-3160
2. Ambulatório de Dermatologia do Hospital Universitário, Universidade Estadual de Londrina; ORCID 0000-0002-8781-1505
3. Laboratório de Pesquisa em Imunologia Aplicada, Universidade Estadual de Londrina; ORCID 0000-0002-1929-4163
4. Laboratório de Pesquisa em Imunologia Aplicada, Universidade Estadual de Londrina; ORCID 0000-0003-2851-6634
5. Laboratório de Pesquisa em Imunologia Aplicada, Universidade Estadual de Londrina; ORCID 0000-0002-2073-I
6. Laboratório de Pesquisa em Imunologia Aplicada, Universidade Estadual de Londrina; ORCID 0000-0001-6507-2839
7. Laboratório de Pesquisa em Imunologia Aplicada, Universidade Estadual de Londrina; ORCID 0000-0002-4023-9548

A psoríase (PSO) é uma doença inflamatória crônica do tecido cutâneo, com múltiplos fenótipos e associação com comorbidades, como a artrite psoriásica (APso)<sup>1</sup>. Sabe-se que a inflamação presente na PSO pode ser induzida pela ativação de receptores do tipo *Nod*, especialmente *NLRP3*<sup>2</sup>. Quando ativados, eles desencadeiam a formação do inflamassoma, que ativa as interleucinas (IL) 1 $\beta$  e 18, iniciando o processo inflamatório<sup>2</sup>. No entanto, o impacto de variantes genéticas do gene *NLRP3* na doença permanece incerto. Portanto, o objetivo deste estudo foi avaliar a influência dos polimorfismos rs10157379 e rs10754558 de *NLRP3* na suscetibilidade à PSO, bem como na gravidade da doença e no desenvolvimento da APso. Este é um estudo caso-controle, em que foram avaliados 143 pacientes com PSO e 115 controles saudáveis. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em

Pesquisa Envolvendo Seres Humanos (CAAE: 37420820.0.0000.5231, Número do Parecer: 4.304.205) e todos os participantes assinaram Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. O diagnóstico de PSO e APso foi feito por um médico dermatologista e a gravidade da doença foi avaliada por meio do Índice de Gravidade e Extensão da Psoríase (PASI). Os polimorfismos de *NLRP3* foram analisados por Reação em Cadeia da Polimerase. A associação e comparação entre os grupos foram feitas por regressão logística binária e as análises foram ajustadas por sexo, idade e etnia. A frequência e associações das variantes genéticas foram analisadas por meio dos modelos alélico, codominante, dominante, recessivo e overdominante. No que tange às principais características clínicas dos pacientes com PSO, eles eram predominantemente mais velhos e apresentavam valores superiores aos controles em índice de massa corporal, pressão arterial diastólica, circunferência abdominal e doses séricas de marcadores inflamatórios ( $p < 0,001$ ). A maioria (72%) apresentava doença leve ( $PASI \leq 10$  pontos), e 23 pacientes (16,1%) apresentavam APso (Tabela 1). Não foram encontradas associações significativas das variantes de *NLRP3* rs10157379 e rs10754558 com a suscetibilidade à psoríase ou com a gravidade da doença (Tabelas 2, 3, 4 e 5). Esses resultados contrastam com a literatura, uma vez que genótipos da variante rs10754558 já foram associados com maior suscetibilidade à PSO e outras doenças autoimunes<sup>3,4</sup>. Por outro lado, foi observado risco diminuído de artrite psoriásica entre pacientes heterozigotos (CG) para a variante rs10754558 (Tabela 6), quando comparados aos pacientes homozigotos (OR = 0,36; IC 95% 0,97 – 7,90;  $p = 0,046$ ). Uma explicação possível é o caráter modulador desse *locus* gênico sobre a ativação do inflamassoma, de modo que o genótipo heterozigoto se associe a uma expressão de *NLRP3* em níveis mais favoráveis à resolução do processo inflamatório, quando comparado às formas homozigotas<sup>5</sup>. Em conclusão: variantes genéticas do *NLRP3* não se associaram com risco ou proteção em relação à PSO ou à gravidade da doença, mas o genótipo CG da variante rs10754558 foi fator de proteção contra APso.

Palavras-chave: Artrite Psoriásica; Imunogenética; Proteína NLRP3; Psoríase.

## Referências:

1. Greb JE, Goldminz AM, Elder JT, Lebwohl MG, Gladman DD, Wu JJ, et al. Psoriasis. Nature Reviews Disease Primers [Internet]. 2016 Nov 24.
2. Schroder K, Tschopp J. The Inflammasomes. Cell [Internet]. 2010 Mar;140(6):821–32
3. 6.ALrefai A, Dawood A, Shehata W, Elhelbawy M, Elhelbawy N. Evaluation of NLRP3 (rs10754558) and PTPN22 (1858C/T) (rs2476601) Functional Polymorphisms in Psoriasis Susceptibility in Egypt. The Application of Clinical Genetics [Internet]. 2021 Jul 26 [cited 2024 Mar 8];14:331–9.
4. Verma D, Lerm M, Blomgran Julinder R, Eriksson P, Söderkvist P, Särndahl E. Gene polymorphisms in the NALP3 inflammasome are associated with interleukin-1 production and severe inflammation: Relation to common inflammatory diseases? Arthritis & Rheumatism. 2008;58(3):888–94.
5. Comings DE, MacMurray JP. Molecular Heterosis: A Review. Molecular Genetics and Metabolism. 2000 Sep;71(1-2):19–31.

Gráficos, figuras e tabelas:

**Tabela 1** Dados sociodemográficos e clínicos de controles saudáveis e pacientes com psoríase

| Variáveis                         | Controle (n = 115)  | Psoríase (n = 143)    | P - valor |
|-----------------------------------|---------------------|-----------------------|-----------|
| Sexo (F / M)                      | 67 / 48             | 69 / 74               | 0,109     |
| Etnia (C / NC)                    | 89 / 26             | 114 / 29              | 0,650     |
| Idade (Anos)                      | 47 (43 - 52)        | 54 (44 - 63)          | < 0,001   |
| IMC (kg/m <sup>2</sup> )          | 26,72 (± 4,35)      | 29,85 (± 5,75)        | < 0,001   |
| Tabagismo (N / S)                 | 102 / 13            | 117 / 25              | 0,157     |
| PCR (mg/L)                        | 2,96 (± 3,61)       | 7,03 (± 19,91)        | < 0,001   |
| Ferritina (ng/L)                  | 79,98 (34,09 – 169) | 166,2 (88,2 – 288,96) | < 0,001   |
| PAS (mmHg)                        | 120 (110 – 130)     | 120 (112 – 140)       | < 0,001   |
| PAD (mmHg)                        | 76 (70 – 80)        | 80 (70 – 83)          | 0,205     |
| CA (cm)                           | 95 (88 – 102)       | 101 (92 – 112)        | < 0,001   |
| Comorbidades associadas           |                     |                       |           |
| Hipertensão Arterial (N / S)      | 76 / 23             | 93 / 50               | 0,051     |
| Diabetes Mellitus tipo II (N / S) | 83 / 18             | 117 / 26              | 0,953     |
| PASI                              |                     | 7,2 (± 5,7)           | -         |
| PASI > 10                         |                     | 40 (28%)              | -         |
| Psoríase em placas                |                     | 137 (95,8%)           | -         |
| Outros tipos de psoríase*         |                     | 6 (4,2%)              | -         |
| Artrite Psoriásica                |                     | 23 (16,1%)            | -         |
| Uso de medicações para psoríase   |                     |                       |           |
| Sistêmica                         |                     | 82 (57,3%)            | -         |
| Tópica                            |                     | 60 (42%)              | -         |

Média (± Desvio Padrão); Mediana (Percentil 25% - Percentil 75%); IMC = Índice de Massa Corporal; PCR = Proteína C Reativa; N = Não, S = Sim; C = Caucasiana; NC = Não Caucasiana; F = Feminino; M = Masculino; PASI = *Psoriasis Activity and Severity Index*; \*Psoríase pustular (1), Psoríase palmoplantar (4), Psoríase eritrodermica (1).

**Tabela 2** Associação entre grupos Controle e Psoríase e *NLRP3* T > C rs10157379

| Modelo        | Genótipo | Controle    | Psoríase    | OR (IC 95%)        | P - valor |
|---------------|----------|-------------|-------------|--------------------|-----------|
| Alélico       | T        | 134 (58,3%) | 172 (60,1%) | Referência         |           |
|               | C        | 96 (41,7%)  | 114 (39,9%) | 0,92 (0,65 – 1,31) | 0,666     |
| Codominante   | TT       | 45 (39,1%)  | 53 (37,1%)  | Referência         |           |
|               | TC       | 44 (38,3%)  | 66 (46,2%)  | 1,31 (0,74 – 2,34) | 0,346     |
|               | CC       | 26 (22,6%)  | 24 (16,8%)  | 0,90 (0,44 – 1,84) | 0,784     |
| Dominante     | TC + CC  | 70 (60,9%)  | 90 (62,9%)  | Referência         |           |
|               | TT       | 45 (39,1%)  | 53 (37,1%)  | 0,85 (0,50 – 1,45) | 0,559     |
| Recessivo     | TT + TC  | 89 (77,4%)  | 119 (83,2%) | Referência         |           |
|               | CC       | 26 (22,6%)  | 24 (16,8%)  | 0,78 (0,41 – 1,49) | 0,455     |
| Overdominante | TT + CC  | 71 (61,7%)  | 77 (53,2%)  | Referência         |           |
|               | TC       | 44 (38,3%)  | 66 (46,2%)  | 1,36 (0,81 – 2,29) | 0,243     |

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

**Tabela 3** Associação entre grupos Controle e Psoríase e *NLRP3* C > G rs10754558

| Modelo        | Genótipo | Controle    | Psoríase    | OR (IC 95%)        | P - valor |
|---------------|----------|-------------|-------------|--------------------|-----------|
| Alélico       | C        | 139 (60,4%) | 175 (61,2%) | Referência         |           |
|               | G        | 91 (39,6%)  | 111 (38,8%) | 0,97 (0,68 – 1,38) | 0,862     |
| Codominante   | CC       | 39 (33,9%)  | 55 (38,5%)  | Referência         |           |
|               | CG       | 61 (53,0%)  | 65 (45,5%)  | 0,78 (0,44 – 1,38) | 0,399     |
|               | GG       | 15 (13,0%)  | 23 (16,1%)  | 0,92 (0,41 – 2,06) | 0,848     |
| Dominante     | CG + GG  | 76 (66,1%)  | 88 (61,5%)  | Referência         |           |
|               | CC       | 39 (33,9%)  | 55 (38,5%)  | 1,23 (0,72 – 2,10) | 0,455     |
| Recessivo     | CC + CG  | 100 (87,0%) | 120 (83,9%) | Referência         |           |
|               | GG       | 15 (13,0%)  | 23 (16,1%)  | 1,06 (0,51 – 2,21) | 0,878     |
| Overdominante | CC + GG  | 54 (47,0%)  | 78 (54,5%)  | Referência         |           |
|               | CG       | 61 (53,0%)  | 65 (45,5%)  | 0,80 (0,48 – 1,35) | 0,403     |

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

**Tabela 4** Associação entre grupos PASI ≤ 10 e PASI > 10 e *NLRP3* C > G rs10754558

| Modelo        | Genótipo | PASI ≤ 10<br>(n = 103) | PASI > 10<br>(n = 40) | OR (IC 95%)        | P - valor |
|---------------|----------|------------------------|-----------------------|--------------------|-----------|
| Alélico       | C        | 126 (61,2%)            | 49 (61,3%)            | Referência         |           |
|               | G        | 80 (38,8%)             | 31 (38,7%)            | 1,00 (0,59 – 1,69) | 0,989     |
| Codominante   | CC       | 40 (38,8%)             | 15 (37,5%)            | Referência         |           |
|               | CG       | 46 (44,7%)             | 19 (47,5%)            | 1,15 (0,51 – 2,60) | 0,741     |
|               | GG       | 17 (16,5%)             | 6 (15,0%)             | 1,01 (0,33 – 3,13) | 0,981     |
| Dominante     | CG + GG  | 63 (61,2%)             | 25 (62,5%)            | Referência         |           |
|               | CC       | 40 (38,8%)             | 15 (37,5%)            | 0,90 (0,41 – 1,95) | 0,786     |
| Recessivo     | CC + CG  | 86 (83,5%)             | 34 (85,0%)            | Referência         |           |
|               | GG       | 17 (16,5%)             | 6 (15,0%)             | 0,94 (0,34 – 2,62) | 0,903     |
| Overdominante | CC + GG  | 57 (53,3%)             | 21 (52,5%)            | Referência         |           |
|               | CG       | 46 (44,7%)             | 19 (47,5%)            | 1,14 (0,54 – 2,41) | 0,725     |

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

**Tabela 5** Associação entre grupos PASI ≤ 10 e PASI > 10 e *NLRP3* T > C rs10157379

| Modelo        | Genótipo | PASI ≤ 10<br>(n = 103) | PASI > 10<br>(n = 40) | OR (IC 95%)        | P - valor |
|---------------|----------|------------------------|-----------------------|--------------------|-----------|
| Alélico       | T        | 128 (62,1%)            | 44 (55,0%)            | Referência         |           |
|               | C        | 78 (37,9%)             | 36 (45,0%)            | 1,34 (0,80 – 2,26) | 0,269     |
| Codominante   | TT       | 40 (38,8%)             | 13 (32,5%)            | Referência         |           |
|               | TC       | 48 (46,6%)             | 18 (45,0%)            | 1,13 (0,48 – 2,63) | 0,779     |
|               | CC       | 15 (14,6%)             | 9 (22,5%)             | 1,73 (0,61 – 4,96) | 0,303     |
| Dominante     | TC + CC  | 63 (61,2%)             | 27 (67,5%)            | Referência         |           |
|               | TT       | 40 (38,8%)             | 13 (32,5%)            | 0,78 (0,36 – 1,70) | 0,532     |
| Recessivo     | TT + TC  | 88 (85,4%)             | 31 (77,5%)            | Referência         |           |
|               | CC       | 15 (14,6%)             | 9 (22,5%)             | 1,62 (0,63 – 4,17) | 0,312     |
| Overdominante | TT + CC  | 55 (53,4%)             | 22 (55,0%)            | Referência         |           |
|               | TC       | 48 (46,6%)             | 18 (45,0%)            | 0,94 (0,44 – 2,00) | 0,871     |

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

**Tabela 6** Associação entre grupos com e sem APso e *NLRP3* C > G rs10754558

| <b>Artrite psoriásica (APso)</b> |                 |                      |                     |                    |                  |
|----------------------------------|-----------------|----------------------|---------------------|--------------------|------------------|
| <b>Modelo</b>                    | <b>Genótipo</b> | <b>Não (n = 120)</b> | <b>Sim (n = 23)</b> | <b>OR (IC 95%)</b> | <b>P - valor</b> |
| Alélico                          | C               | 149 (62,1%)          | 26 (56,5%)          | Referência         | 0,478            |
|                                  | G               | 91 (37,9%)           | 20 (43,5%)          | 1,26 (0,66 – 2,38) |                  |
| Codominante                      | CC              | 45 (37,5%)           | 10 (43,5%)          | Referência         | 0,151            |
|                                  | CG              | 59 (49,2%)           | 6 (26,1%)           | 0,44 (0,18 – 1,34) |                  |
|                                  | GG              | 16 (13,3%)           | 7 (30,4%)           | 1,87 (0,59 – 5,90) |                  |
| Dominante                        | CG + GG         | 75 (62,5%)           | 13 (56,5%)          | Referência         | 0,551            |
|                                  | CC              | 45 (37,5%)           | 10 (43,5%)          | 1,32 (0,52 – 3,34) |                  |
| Recessivo                        | CC + CG         | 104 (86,7%)          | 16 (69,6%)          | Referência         | 0,057            |
|                                  | GG              | 16 (13,3%)           | 7 (30,4%)           | 2,77 (0,97 – 7,90) |                  |
| Overdominante                    | CC + GG         | 61 (50,8%)           | 17 (73,9%)          | Referência         | 0,046            |
|                                  | CG              | 59 (44,7%)           | 6 (26,1%)           | 0,36 (0,13 – 0,98) |                  |

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

**Tabela 7** Associação entre grupos com e sem APso e *NLRP3* T > C rs10157379

| <b>Artrite psoriásica (APso)</b> |                 |                      |                     |                    |                  |
|----------------------------------|-----------------|----------------------|---------------------|--------------------|------------------|
| <b>Modelo</b>                    | <b>Genótipo</b> | <b>Não (n = 120)</b> | <b>Sim (n = 23)</b> | <b>OR (IC 95%)</b> | <b>P - valor</b> |
| Alélico                          | T               | 145 (60,4%)          | 27 (58,7%)          | Referência         | 0,827            |
|                                  | C               | 95 (39,6%)           | 19 (41,3%)          | 1,07 (0,57 – 2,04) |                  |
| Codominante                      | TT              | 45 (37,5%)           | 8 (34,8%)           | Referência         | 0,776            |
|                                  | TC              | 55 (45,8%)           | 11 (47,8%)          | 1,16 (0,42 – 3,18) |                  |
|                                  | CC              | 20 (16,7%)           | 4 (17,4%)           | 1,19 (0,32 – 4,49) |                  |
| Dominante                        | TC + CC         | 75 (62,5%)           | 15 (65,2%)          | Referência         | 0,749            |
|                                  | TT              | 45 (37,5%)           | 8 (34,8%)           | 0,86 (0,33 – 2,21) |                  |
| Recessivo                        | TT + TC         | 100 (83,3%)          | 19 (82,6%)          | Referência         | 0,877            |
|                                  | CC              | 20 (16,7%)           | 4 (17,4%)           | 1,10 (0,33 – 3,66) |                  |
| Overdominante                    | TT + CC         | 65 (54,2%)           | 12 (52,2%)          | Referência         | 0,843            |
|                                  | TC              | 55 (45,8%)           | 11 (47,8%)          | 1,10 (0,44 – 2,74) |                  |

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

---