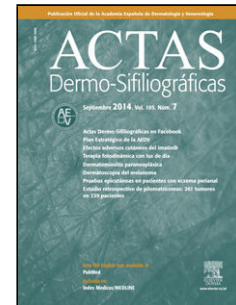


Journal Pre-proof

[[Artículo traducido]] Polimorfismos genéticos en psoriasis: estudio de variantes genéticas como predictores de respuesta a brodalumab en la práctica clínica real

B Butrón-Bris M Llamas-Velasco S Armesto A Sahuquillo-Torralba J Pujol-Montcusí R Ruiz-Villaverde A Martínez-López P de la Cueva A Romero-Maté G Roustan E Vilarrasa-Rull M Ferrán-Farrés MC Ovejero-Benito C Palomar-Moreno M Navares Jesús Novalbos F Abad-Santos E Daudén H de la Fuente



PII: S0001-7310(25)00442-9

DOI: <https://doi.org/doi:10.1016/j.ad.2025.06.003>

Reference: AD 4404

To appear in: *Actas dermosifiliograficas*

Received Date: 12 September 2024

Accepted Date: 26 March 2025

Please cite this article as: Butrón-Bris B, Llamas-Velasco M, Armesto S, Sahuquillo-Torralba A, Pujol-Montcusí J, Ruiz-Villaverde R, Martínez-López A, de la Cueva P, Romero-Maté A, Roustan G, Vilarrasa-Rull E, Ferrán-Farrés M, Ovejero-Benito M, Palomar-Moreno C, Navares M, Novalbos J, Abad-Santos F, Daudén E, de la Fuente H, [[Artículo traducido]] Polimorfismos genéticos en psoriasis: estudio de variantes genéticas como predictores de respuesta a brodalumab en la práctica clínica real, *Actas dermosifiliograficas* (2025), doi: <https://doi.org/10.1016/j.ad.2025.06.003>

This is a PDF file of an article that has undergone enhancements after acceptance, such as the addition of a cover page and metadata, and formatting for readability, but it is not yet the definitive version of record. This version will undergo additional copyediting, typesetting and review before it is published in its final form, but we are providing this version to give early visibility of the article. Please note that, during the production process, errors may be discovered which could affect the content, and all legal disclaimers that apply to the journal pertain.

© 2025 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U.

Refers to AD_4351

Original Article

Genetic Polymorphisms in Psoriasis: Investigating Genetic Variations for Precise Profiling of Response to Brodalumab in Real-Life Clinical Practice

[[Artículo traducido]] Polimorfismos genéticos en psoriasis: estudio de variantes genéticas como predictores de respuesta a brodalumab en la práctica clínica real

Authors: B Butrón-Bris¹, M Llamas-Velasco¹, S Armesto², A Sahuquillo-Torralba³, J Pujol-Montcusí⁴, R Ruiz-Villaverde⁵, A Martínez-López⁶, P de la Cueva⁷, A Romero-Maté⁸, G Roustan⁹, E Vilarrasa-Rull¹⁰, M Ferrán-Farrés¹¹, MC Ovejero-Benito¹², C Palomar-Moreno¹, M Navares¹³, Jesús Novalbos¹³, F Abad-Santos^{13*}, E Daudén^{1*}, and H de la Fuente^{1*}.

1. Department of Dermatology, Hospital Universitario de la Princesa, Instituto de Investigación Sanitaria La Princesa, Madrid, Spain.
2. Department of Dermatology, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, Spain.
3. Department of Dermatology, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, , Valencia, Spain.
4. Department of Dermatology. Hospital Universitario de Tarragona Joan XXIII. Tarragona, Spain.
5. Department of Dermatology, Hospital Universitario San Cecilio, Granada, Spain.
6. Department of Dermatology, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, Spain.

7. Department of Dermatology, Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid, Spain.
8. Department of Dermatology. Hospital Universitario de Fuenlabrada, Madrid, Spain.
9. Department of Dermatology, Hospital Universitario Puerta de Hierro. Majadahonda, Madrid, Spain.
10. Department of Dermatology. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona, Spain.
11. Department of Dermatology. Hospital del Mar. Barcelona, Spain
12. Department of Ciencias Farmacéuticas y de la Salud, Facultad de Farmacia, Universidad San Pablo-CEU, CEU, CEU Universities Madrid, Spain.
13. Clinical Pharmacology Department, Hospital Universitario de La Princesa, Instituto de Investigación Sanitaria La Princesa, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, Spain.

* These authors contributed equally to this work as senior authors.

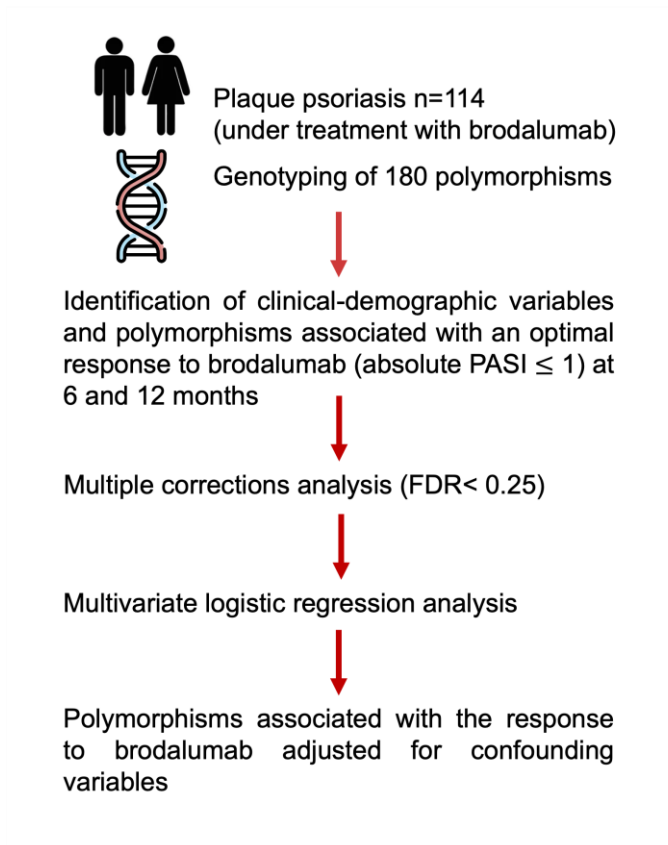
Corresponding author:

Hortensia de la Fuente

E-mail address: hortensia.fuente@salud.madrid.org

Graphical abstract

fx1



ABSTRACT

Background. Numerous studies have investigated the association that exists between genetic variants and the efficacy profile of biologic therapies for the management of psoriasis. However, as far as we know, data on this association for brodalumab are lacking in the currently available scientific literature. Objectives. To analyze the association of 180 polymorphisms with an optimal response to brodalumab in real-world clinical practice. Methods. A total of 119 patients with plaque psoriasis on a 24-regimen of brodalumab recruited from 11 Spanish hospitals were genotyped for 180 polymorphisms. Optimal response was evaluated as absolute (PASI) ≤ 1 at 6 and 12 months. Polymorphisms with false discovery rates < 0.25 were included in a multiple regression model. Results. A total of 68% and 62% of patients achieved PASI ≤ 1 at 6 and 12 months, respectively. Patient weight, history of biological therapy, disease-modifying anti-rheumatic drugs, and psoriatic

arthritis were identified as risk factors for failing to achieve PASI ≤ 1 . At 12 months, polymorphisms rs495337 (SPATA2), rs6311 (HTR2A), and rs4085613 (LCE3D) were associated with achieving a PASI ≤ 1 regardless of previous use of biologics and DMARDs, psoriatic arthritis, or weight. The genotypes CT-TT for rs6311 (HTR2A) and GT for rs4085613 (LCE3D) were identified as risk factors for lack of optimal response at 12 months, while genotypes AG-AA for rs495337 (SPATA2) increase the probability of response. No polymorphism was associated to brodalumab response at 6 months. Conclusions. This study identified genetic variations associated with the ability to achieve an optimal response to brodalumab, providing potential insights into its efficacy profile for treating plaque psoriasis.

KEYWORDS: Psoriasis, polymorphism, SNPs, brodalumab, biomarkers, treatment response.

RESUMEN

Antecedentes: No existen estudios sobre el uso de polimorfismos en psoriasis para predecir la respuesta a brodalumab. **Objetivos:** Analizar la relación de 180 polimorfismos con una respuesta óptima a brodalumab en la práctica clínica real. **Métodos:** Se incluyeron pacientes con psoriasis en placas tratados con brodalumab durante al menos 24 semanas. Se genotiparon 180 polimorfismos de genes relacionados con la inmunopatogenia de la psoriasis. La respuesta óptima (PASI absoluto ≤ 1) al tratamiento se evaluó a los 6 y 12 meses. En el análisis multivariante se incluyeron los polimorfismos con False Discovery Rate ≤ 0.25 . **Resultados:** El estudio incluyó 119 pacientes, 68% y 62% alcanzaron un PASI ≤ 1 a los 6 y 12 meses, respectivamente. Se identificaron como factores de riesgo para no lograr un PASI ≤ 1 : el uso previo de biológicos y fármacos antirreumáticos modificadores de

la enfermedad (DMARDs), diagnóstico de artritis psoriásica y el peso. El análisis de asociación a los 12 meses reveló que los polimorfismos rs495337 (SPATA), rs6311 (HTR2A) y rs4085613 (LCE3D) se asocian con alcanzar un PASI ≤ 1 independientemente del uso previo de biológicos, artritis psoriásica o el peso. Los genotipos CT-TT para rs6311 y GT para rs4085613 fueron identificados como factores de riesgo para no alcanzar PASI ≤ 1 , mientras que AG-AA para rs495337 aumentaron la probabilidad de lograr respuesta óptima. Ningún polimorfismo se asoció con la respuesta a los 6 meses. Conclusiones: Este estudio identificó variaciones genéticas que podrían predecir la respuesta a brodalumab, permitiendo optimizar su uso en el tratamiento de la psoriasis.

PALABRAS CLAVE: Psoriasis, polimorfismo, SNPs, brodalumab, biomarcadores, respuesta terapéutica.

Introducción

La psoriasis es una enfermedad multifactorial en la que influyen la predisposición genética, los cambios epigenéticos y los desencadenantes ambientales. El desarrollo de lesiones de psoriasis es el resultado de la intrincada interacción de estos factores.¹ La interleucina (IL)-17 es un mediador clave en este proceso que promueve la inflamación y el daño tisular. Aunque la producción de IL-17 se atribuyó inicialmente a las células T helper(Th)17 dependientes de IL-23, cada vez hay más pruebas de que las células inmunitarias innatas son una fuente de IL-17 independientemente de la IL-23.²

La aprobación de terapias biológicas dirigidas al eje IL-23/IL-17 ha proporcionado tratamientos con un perfil de eficacia impresionante en un número considerable de pacientes con psoriasis.³ Entre estas terapias novedosas destaca el brodalumab, un anticuerpo monoclonal totalmente humano. Al unirse a la subunidad A del receptor de la IL-17 (IL-17RA), el brodalumab inhibe la actividad de múltiples citocinas proinflamatorias de la familia de la IL-17, además de la IL-17A. El brodalumab está indicado para la psoriasis de moderada a grave en adultos susceptibles de recibir tratamiento sistémico. Los ensayos clínicos con este fármaco han demostrado unos resultados de seguridad y eficacia muy favorables que conducen a un rápido control de la enfermedad.⁴ Sin embargo, los índices de eficacia en la práctica clínica real pueden variar,⁵ lo que subraya la importancia de identificar marcadores predictivos de la respuesta al tratamiento. Los marcadores genéticos, en particular los polimorfismos de nucleótido único (SNP), son candidatos prometedores⁶.

Numerosos estudios, centrados principalmente en los bloqueantes del factor de necrosis antitumoral (TNF) y el anticuerpo monoclonal anti-IL-17 ustekinumab, han estudiado la asociación de las variaciones genéticas

y la eficacia de las terapias biológicas en el tratamiento de la psoriasis.^{7,8} Además, recientemente identificamos la asociación de ciertas variantes con el perfil de eficacia del secukinumab.⁹ Sin embargo, esta asociación queda por explorar en el caso del brodalumab.

Se estudió la asociación de 180 polimorfismos en genes relevantes para la psoriasis con la respuesta de pacientes con psoriasis tratados con brodalumab a los 12 meses en entornos clínicos reales. El estudio se centró en la asociación con pacientes con respuesta óptima (superrespondedores) definidos en este manuscrito como aquellos con puntuaciones absolutas del índice de área y gravedad de la psoriasis (PASI) ≤ 1 .

Métodos

Sujetos

Realizamos este estudio retrospectivo-prospectivo en 11 centros dermatológicos de España. El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario de La Princesa (Madrid, España). Se incluyeron 119 pacientes adultos con psoriasis crónica en placas de moderada a grave que habían recibido tratamiento previo con brodalumab en entornos de práctica clínica habitual durante, al menos, 24 semanas. Los pacientes se reclutaron entre septiembre de 2020 y septiembre de 2022 y siguieron la posología y el régimen terapéutico recomendados en el resumen de las características del producto (210 mg por vía subcutánea en las semanas 0, 1 y 2, seguidos de dosis cada 2 semanas). Se recogieron datos clínicos, la edad, el sexo, el peso, la duración de la enfermedad, los antecedentes médicos de terapias sistémicas convencionales y biológicas, y la presencia de artritis psoriásica (APs). El perfil de eficacia del brodalumab se evaluó a los 6 y 12 meses y, posteriormente, se categorizó mediante puntuaciones absolutas PASI ≤ 3 , ≤ 2 y ≤ 1 .

Procesamiento de muestras y genotipado

La extracción de ADN se realizó utilizando 1 mL de sangre periférica con el sistema MagNA Pure LC 2.0 (Roche, Suiza) y se cuantificó utilizando un espectrofotómetro NanoDrop® ND-1000 (Wilmington, Estados Unidos). Se diseñó una micromatriz personalizada que contenía 180 polimorfismos en genes relevantes para la psoriasis, basándose en una extensa revisión bibliográfica (Apéndice BS Tabla suplementaria 1).⁹ El genotipado se realizó utilizando un instrumento de qPCR QuantStudio 12K Flex con un bloque térmico OpenArray (Applied Biosystems, Thermofisher, Estados Unidos).

Estadísticas

Se excluyeron del análisis de asociación los polimorfismos con >5% de genotipos perdidos y los individuos con >5% de datos perdidos. La regresión logística univariable evaluó la asociación de variables sociodemográficas y clínicas (la edad, el sexo, la APs, la duración de la enfermedad y la puntuación PASI basal) con la eficacia del tratamiento. La asociación entre cada polimorfismo y la respuesta clínica se ajustó para las covariables identificadas como significativas en el análisis univariable utilizando el Criterio de Información de Akaike (AIC) para la selección del modelo y el paquete SNPAssoc R para fines analíticos. El método Last Observation Carried Forward se empleó en el análisis estadístico para imputar los datos que faltaban de los pacientes que abandonaron, principalmente debido a una eficacia insuficiente.

Para el modelo de regresión logística multivariable a los 12 meses, se seleccionaron las variantes con una tasa de falsos descubrimientos (FDR) $< 0,25$. Para la construcción del modelo se utilizó el método de selección paso a paso hacia atrás. Se utilizó el análisis de la curva ROC (Receiver Operating Characteristic) para evaluar la capacidad de los modelos para distinguir entre respondedores y no respondedores en función del PASI absoluto. El análisis estadístico se realizó con RStudio versión 2023.09.0 + 463.

Resultados

Datos sociodemográficos basales y perfil de eficacia

Se analizó una cohorte de 119 pacientes (52% hombres con una edad media de $51,1 \pm 13$ años y un peso medio de $84,5 \pm 20,4$ kg). Entre ellos, el 22% no había recibido tratamiento con agentes biológicos y el 24% tenía un diagnóstico confirmado de APs. Las características clínicas y sociodemográficas de los pacientes se muestran en la Tabla 1. No se notificaron acontecimientos adversos graves.

A los seis meses de tratamiento, el 87%, el 76% y el 68% de los pacientes alcanzaron PASI ≤ 3 , ≤ 2 y ≤ 1 , respectivamente. Estas respuestas favorables se mantuvieron a los 12 meses; el 87% de los pacientes mantuvieron PASI ≤ 3 ; el 77%, PASI ≤ 2 ; y el 62%, PASI ≤ 1 .

Estudio de asociación

Para el análisis de asociación, se excluyó a un total de 5 pacientes debido a fallos en el genotipado. En el análisis univariante, el uso previo de fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD), el uso previo de terapias biológicas, la APs y el peso del paciente mostraron una asociación significativa con la respuesta óptima al brodalumab (PASI ≤ 1 , superrespondedores) (valor-p $< 0,5$). No se encontró ninguna asociación entre el sexo, la edad, la duración de la enfermedad o el PASI basal y la respuesta al tratamiento.

A los 6 meses, varios polimorfismos mostraron una asociación significativa ($p < 0,05$) tras ajustarse por peso, el uso de DMARD, el tratamiento biológico previo y la APs. Sin embargo, ninguno de ellos alcanzó el punto de corte para correcciones múltiples (FDR $< 0,25$).

El análisis de 12 meses de tratamiento reveló que los polimorfismos rs495337 (SPATA2), rs6311 (HTR2A) y rs4085613 (LCE3D) se asociaron con un PASI ≤ 1 absoluto independientemente de los antecedentes médicos de uso de agentes biológicos y DMARDs, APs o el peso. Los genotipos CT-TT para rs6311 (HTR2A) y GT para rs4085613 (LCE3D) se identificaron como factores de riesgo de no alcanzar un PASI ≤ 1 absoluto a los 12 meses, mientras que los genotipos AG-AA para rs495337 (SPATA2) fueron protectores (Tabla 2 y Fig. 1 Fig. 1A, B). El análisis de la curva ROC reveló que el modelo que incluía la combinación de polimorfismos para SPATA2, HTR2A y LCE3D, junto con el peso, el tratamiento biológico y con los DMARD previos, y la presencia de APs, un área bajo la curva de 0,83 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,75-0,91), con unos índices de sensibilidad y especificidad de 0,69 y 0,91, respectivamente, para discriminar entre superrespondedores y no respondedores (Fig. 1C).

Discusión

Aunque el brodalumab fue aprobado por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) para el tratamiento de la psoriasis en placas en 2017, hacen falta estudios exhaustivos que evalúen los polimorfismos como predictores de respuesta al tratamiento.⁴ El presente estudio suple este vacío ya que ha identificado un conjunto de polimorfismos que se correlacionan con la respuesta al brodalumab. El análisis colectivo de estos polimorfismos podría proporcionar una herramienta valiosa para identificar a los pacientes con probabilidades de alcanzar un PASI ≤ 1 absoluto a los 12 meses en entornos de la práctica clínica diaria.¹⁰

El uso del brodalumab está aprobado para el tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave en los Estados Unidos, la Unión Europea, Canadá y algunos países asiáticos. Aunque los ensayos clínicos de fase II y III y los datos obtenidos en la práctica clínica habitual confirman su eficacia para el tratamiento de la APs,^{11,12} su aprobación para esta enfermedad está actualmente restringida a Japón. Cabe destacar que, en nuestro estudio, la presencia de artritis psoriásica se identificó como factor de riesgo de no alcanzar el PASI ≤ 1 a los 12 meses. La evidencia actual apoya una asociación significativa del peso y la terapia biológica previa con una menor respuesta a la terapia biológica. Por lo tanto, los estudios han mostrado sistemáticamente una correlación entre un mayor índice de masa corporal y una menor capacidad de respuesta a los agentes biológicos, en particular al adalimumab y al ustekinumab.¹³

Además, el riesgo de falta de respuesta aumenta en los pacientes con psoriasis que han experimentado previamente un fracaso terapéutico con >1 terapia biológica previa o múltiples DMARDs.¹⁴ Basándonos en estos informes, nuestro estudio ha descrito la asociación del peso y los antecedentes de tratamientos previos con la falta de respuesta al brodalumab en pacientes con diagnóstico de psoriasis en la práctica clínica habitual.

Mediante el análisis de polimorfismos relevantes para la psoriasis construimos un modelo que incluye polimorfismos en los genes HTR2A, LCE3D y SPATA2, ajustados por el peso, los tratamientos biológicos o los DMARD previos y presencia de APs capaz de predecir la respuesta óptima al brodalumab (PASI ≤ 1) a los 12 meses. Este modelo puede representar una herramienta con buenas capacidades para diferenciar entre los fenotipos respondedores y no respondedores en la práctica clínica habitual.

SPATA2 (gen 2 asociado a la espermatogénesis) se ha identificado recientemente como un factor que contribuye a la señalización del TNF, regulando la actividad de NF- κ B y la inducción de la muerte celular.¹⁵ Además, SPATA2 es un factor de riesgo de psoriasis tanto en poblaciones occidentales como indias.¹⁶

Nuestros datos sugieren que el genotipo AG-AA para rs495337 (SPATA2) es protector, es decir, que los individuos que albergan este genotipo pueden tener más probabilidades de alcanzar PASI ≤ 1 a los 12 meses.

HTR2A codifica uno de los receptores responsables de la señalización de la serotonina. La serotonina desempeña un papel crucial en la modulación de diversos procesos inmunológicos, como la quimiotaxis, la activación leucocitaria, la proliferación y la secreción de citocinas. En el presente estudio, encontramos que

existe una asociación entre la presencia del genotipo HTR2A CT-TT y el fracaso en alcanzar una respuesta óptima al brodalumab a los 12 meses. Este resultado concuerda con nuestros resultados previos que muestran una asociación entre los polimorfismos HTR2A y una respuesta inadecuada a los fármacos anti-TNF y ustekinumab.^{17,18}

El clúster del gen de la envoltura cornificada tardía (LCE), en particular el clúster 3, es un locus de susceptibilidad para la psoriasis y la APs,¹⁹ así como para otras enfermedades inflamatorias como la dermatitis atópica.²⁰ Nuestros datos sugieren que albergar el genotipo GT para rs4085613 (LCE3D) podría ser útil para identificar en la práctica clínica a los pacientes con menos probabilidades de alcanzar una respuesta óptima al brodalumab a los 12 meses.

En conclusión, este estudio identifica variaciones genéticas asociadas con la respuesta al brodalumab, proporcionando información potencial para la identificación de posibles respondedores óptimos que pueden facilitar la elección de un tratamiento personalizado. Aunque la investigación farmacogenética en enfermedades inmunomediadas está avanzando, la terapia personalizada mediante marcadores genéticos sigue siendo poco frecuente en la práctica clínica. A pesar de limitaciones como el pequeño tamaño de la cohorte, este estudio representa la primera exploración farmacogenética de la respuesta al brodalumab en la psoriasis en la práctica clínica habitual. Se justifica la realización de nuevas investigaciones para mejorar nuestra comprensión de los factores determinantes de la respuesta al tratamiento.

Financiación

Este estudio fue financiado por el <ce:grant-sponsor id=«gs1»>Instituto de Salud Carlos III (ISCIII)</ce:grant-sponsor> a través de la subvención <ce:grant-number refid=«gs1»>PI21/01583</ce:grant-number> a HF y EDT y fue cofinanciado por el <ce:grant-sponsor id=«gs2»>European Regional Development</ce:grant-sponsor>. Este estudio iniciado por el investigador contó con el apoyo de una subvención de LEO Pharma. LEO Pharma no participó en la planificación, reclutamiento o realización del estudio, ni en el proceso de redacción del manuscrito.

Conflictos de intereses

H de la F declaró haber recibido una subvención del Instituto de Salud Carlos III, durante el estudio; EDT declaró haber recibido una subvención de Almirall durante el estudio, y pagos de Janssen-Cilag, Leo-Pharma, Almirall, Novartis, Lilly, UCB, Boehringer-Ingelheim y Bristol-Myers no relacionados con este trabajo. AST declaró haber recibido pagos de AbbVie, Janssen-Cilag, Leo Pharma, Lilly, Almirall, Amgen, BMS, Novartis y Pfizer y apoyo no financiero de Janssen-Cilag, Leo Pharma y Novartis no relacionado con este trabajo. MC Ovejero-Benito declaró no tener ningún conflicto de intereses potencial (apoyo a la investigación) con Leo Pharma no relacionado con este trabajo. P de la C declaró haber recibido honorarios por consultoría/ponencia y/o gastos de viaje y/o haber participado en ensayos clínicos patrocinados por Abbvie, Almirall, Amgen, BMS, Boehringer, Celgene, Johnson&Johnson, LEO Pharma, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, Sanofi, UCB no relacionados con el trabajo presentado. MLV declaró haber recibido pagos de Abbvie, Almirall, Amgene, Boehringer, Celgene, Janssen, Leo Pharma, Lilly, Kyowa kirin, Novartis y UCB no relacionados con el trabajo presentado. GR declaró haber recibido pagos y apoyo no financiero de Abbvie, Almirall, Amgen, Celgene, Janssen, Leo Pharma, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, Sanofi y UCB no relacionados con el trabajo presentado. FAS ha sido consultor o investigador en ensayos clínicos patrocinados por las

siguientes compañías farmacéuticas: Abbott, Alter, Aptatargets, Chemo, Cinfa, FAES, Farmalíder, Ferrer, GlaxoSmithKline, Galenicum, Gilead, Italfarmaco, Janssen-Cilag, Kern, Moderna, MSD, Normon, Novartis, Servier, Silver Pharma, Teva y Zambon, sin relación con este trabajo.

El resto de los autores declararon no tener ningún conflicto de intereses.

Appendix A Apéndice A Datos suplementarios

Los datos suplementarios asociados a este artículo pueden encontrarse, en la versión en línea, en doi:10.1016/j.ad.2025.03.030.

Appendix B Apéndice B [(Apéndice A)] Datos suplementarios

Los siguientes son los datos complementarios de este artículo:

mmc1

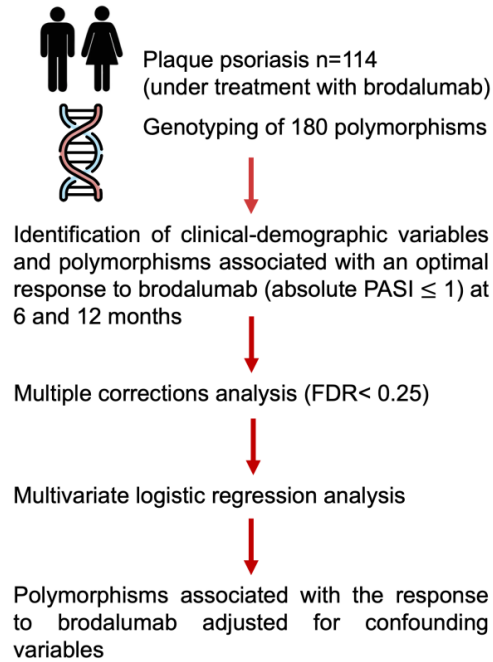
Referencias

1. Ghoreschi K, Balato A, Enerbäck C, Sabat R. Therapeutics targeting the IL-23 and IL-17 pathway in psoriasis. *Lancet Lond Engl*. 2021; 397:754-66.
2. Singh R, Koppu S, Perche PO, Feldman SR. The Cytokine Mediated Molecular Pathophysiology of Psoriasis and Its Clinical Implications. *Int J Mol Sci*. 2021; 22:12793.
3. Hawkes JE, Yan BY, Chan TC, Krueger JG. Discovery of the IL-23/IL-17 Signaling Pathway and the Treatment of Psoriasis. *J Immunol*. 2018; 201:1605-1613.
4. Foulkes AC, Warren RB. Brodalumab in psoriasis: evidence to date and clinical potential. *Drugs Context*. 2019; 8:212570.
5. Rompoti N, Politou M, Stefanaki I, Vavouli C, Papoutsaki M, Neofotistou A, et al. Brodalumab in plaque psoriasis: Real-world data on effectiveness, safety and clinical predictive factors of initial response and drug survival over a period of 104 weeks. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2023; 37:689-97.
6. Tavakolpour S, Darvishi M, Ghasemiadl M. Pharmacogenetics: A strategy for personalized medicine for autoimmune diseases. *Clin Genet*. 2018; 93:481-97.
7. Ovejero-Benito MC, Muñoz-Aceituno E, Reolid A, Saiz-Rodríguez M, Abad-Santos F, Daudén E. Pharmacogenetics and Pharmacogenomics in Moderate-to-Severe Psoriasis. *Am J Clin Dermatol*. 2018; 19:209-22.
8. Talamonti M, Botti E, Galluzzo M, Teoli M, Spallone G, Bavetta M, et al. Pharmacogenetics

- of psoriasis: *HLA-Cw6* but not *LCE3B/3C* deletion nor *TNFAIP3* polymorphism predisposes to clinical response to interleukin 12/23 blocker ustekinumab. *Br J Dermatol.* 2013; 169:458-63.
9. Muñoz-Aceituno E, Butrón-Bris B, Ovejero-Benito MC, Sahuquillo-Torralba A, Baniandrés Rodríguez O, Herrera-Acosta E, et al. Pharmacogenetic biomarkers for secukinumab response in psoriasis patients in real-life clinical practice. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* 2024; 38:1783-90
 10. Mastorino L, Susca S, Cariti C, Verrone A, Stroppiana E, Ortoncelli M, et al. «Superresponders» at biologic treatment for psoriasis: A comparative study among IL17 and IL23 inhibitors. *Exp Dermatol.* 2023; 32:2187-8.
 11. Mease PJ, Helliwell PS, Hjuler KF, Raymond K, McInnes I. Brodalumab in psoriatic arthritis: results from the randomised phase III AMVISION-1 and AMVISION-2 trials. *Ann Rheum Dis.* 2021; 80:185-93.
 12. McInnes IB, Sawyer LM, Markus K, LeReun C, Sabry-Grant C, Helliwell PS. Targeted systemic therapies for psoriatic arthritis: a systematic review and comparative synthesis of short-term articular, dermatological, enthesitis and dactylitis outcomes. 2022;8: e002074.
 13. Warren RB, Marsden A, Tomenson B, Mason KJ, Soliman MM, Burden AD, et al. Identifying demographic, social and clinical predictors of biologic therapy effectiveness in psoriasis: a multicentre longitudinal cohort study. *Br J Dermatol.* 2019; 180:1069-76.
 14. Ruiz Salas V, Puig L, Alomar A. Ustekinumab in clinical practice: response depends on dose and previous treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012; 26:508-13.
 15. Masola V, Greco N, Tozzo P, Caenazzo L, Onisto M. The role of SPATA2 in TNF signaling, cancer, and spermatogenesis. *Cell Death Dis.* 2022; 13:977.
 16. Das S, Chandra A, Das A, Senapati S, Chatterjee G, Chatterjee R. Identifying the genetic associations among the psoriasis patients in eastern India. *J Hum Genet* 2024; 69:205-13
 17. Prieto-Pérez R, Solano-López G, Cabaleiro T, Román M, Ochoa D, Talegón M, et al. New polymorphisms associated with response to anti-TNF drugs in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *Pharmacogenomics J.* 2018; 18:70-5.
 18. Prieto-Pérez R, Llamas-Velasco M, Cabaleiro T, Solano-López G, Márquez B, Román M, et al. Pharmacogenetics of ustekinumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *Pharmacogenomics.* 2017; 18:157-64.
 19. Shen C, Gao J, Yin X, Sheng Y, Sun L, Cui Y, et al. Association of the Late Cornified Envelope-3 Genes with Psoriasis and Psoriatic Arthritis: A Systematic Review. *J Genet Genomics.* 2015; 42:49-56.
 20. Bergboer JGM, Zeeuwen PLJM, Irvine AD, Weidinger S, Giardina E, Novelli G, et al. Deletion of Late Cornified Envelope 3B and 3C Genes Is Not Associated with Atopic Dermatitis. *J Invest Dermatol.* 2010; 130:2057-61.

ART

FIGURE ABSTRACT



Plaque psoriasis n=114

(under treatment with brodalumab)

Genotyping of 180 polymorphisms

=

Psoriasis en placas n=114

(en tratamiento con brodalumab)

Genotipado de 180 polimorfismos

Identification of clinical-demographic variables and polymorphisms associated with an optimal response to brodalumab (absolute PASI < 1) at 6 and 12 months

=

Identificación de variables clínico-demográficas y polimorfismos asociados a una respuesta óptima a brodalumab (PASI absoluto < 1) a los 6 y 12 meses

Multiple corrections analysis (FDR < 0.25)

=

Análisis de correcciones múltiples (FDR < 0,25)

Multivariate logistic regression analysis

=

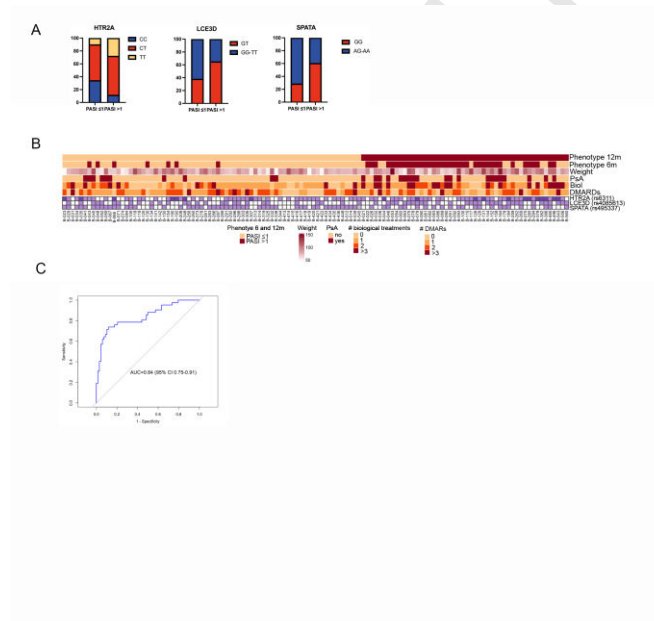
Análisis de regresión logística multivariante

Polymorphisms associated with the response to brodalumab adjusted for confounding variables

=

Polimorfismos asociados con la respuesta a brodalumab ajustada por variables de confusión

Figura 1 Los polimorfismos en HTR2A, LCE3D y SPATA se asocian con una respuesta óptima ($\text{PASI} \leq 1$) a brodalumab a los 12 meses. (A) Genotipos de HTR2A, LCE3D y SPATA ATG5 en pacientes que alcanzaron o no un $\text{PASI} \leq 1$ absoluto a los 12 meses (se muestran los porcentajes de pacientes con el genotipo indicado). (B) Datos individuales de pacientes correspondientes a polimorfismos en los genes HTR2A, LCE3D y SPATA, peso, APs, antecedentes de biológicos y DMARDs. Se muestra la presencia del alelo de riesgo para cada polimorfismo. Las barras superiores indican el fenotipo de los pacientes a los 12 y 6 meses; pacientes respondedores y no respondedores considerando el $\text{PASI} \leq 1$ absoluto como parámetro de eficacia. (C) Curva “receiver operating characteristic” para la predicción de alcanzar un $\text{PASI} \leq 1$ absoluto a los 12 meses en función de los polimorfismos HTR2A, LCE3D y SPATA, el peso, la APs, los antecedentes de biológicos y los antecedentes de DMARDs. gr1



A

HTR2A

$\text{PASI} \leq 1$

PASI > 1

CC

CT

TT

=

HTR2A

PASI ≤ 1

PASI > 1

CC

CT

TT

LCE3D

PASI ≤ 1

PASI > 1

GT

GG-TT

=

LCE3D

PASI ≤ 1

PASI > 1

GT

GG-TT

SPATA

PASI ≤ 1

PASI > 1

GG

AG-AA

=

SPATA

Journal Pre-proof

PASI \leq 1

PASI $>$ 1

GG

AG-AA

B

Phenotype 6 and 12 m

PASI \leq 1

PASI $>$ 1

Weight

PsA

No

Yes

=

Fenotipo 6 y 12 m

PASI \leq 1

PASI $>$ 1

Peso

PsA

No

Si

biological treatments

=

tratamientos biológicos

#DMARs

=

#DMARs

C

Sensitivity

AUC

1 – Specificity

=

Sensibilidad

AUC

1 – Especificidad

Journal Pre-proof

Tabla 1 Características fenotípicas de los pacientes (datos basales).

Característica	n = 119
Varones, n (%)	62 (52)
Edad (media \pm DE)	51,1 \pm 13
Peso (kg), media \pm DE	84,5 \pm 20,4
Artritis psoriásica, n, (%), si	29 (24)
Duración de la enfermedad (años), media \pm DE	19,6 \pm 14,5
PASI inicial	11,03 \pm 6,4
Sin tratamiento previo con cDMARDs, n (%), sí	36 (30,2)
[0,1-2]	
[0,1-2]Terapia biológica (%), si	
0	26 (22)
1	52 (44)
2	16 (13)
≥ 3	25 (21)

Abreviaturas: Los datos se muestran como media y desviación estándar o número; APs: artritis psoriásica; PASI: índice de área y gravedad de la psoriasis; cDMARDs: fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad convencionales.

Tabla 2 Modelo de regresión logística multivariable para PASI ≤ 1 a los 12 meses.

Parámetro de eficacia	[0,2-3]Variable	Gen	Modelo ^a	Fenotipo de riesgo %Resp/%NoResp	valor <i>p</i>	Odds ratio	[95% intervalo conf.]	
[8,0] PASI Absoluto ≤ 1 a los 12 meses	[0,2-3]rs495337	SPATA2	D	AG-AA (71,4/39,5)	0,021	0,29	0,10–0,82	
	[0,2-3]rs6311	HTR2A	A	CT-TT (65,7/88,4)	0,011	2,78	1,3–6,46	
	[0,2-3]rs4085613	LCE3D	O	GT (38/65,1)	0,007	3,97	1,5–11,41	
	[0,2-3]Peso	–	–	–	0,41	1,01	0,98–1,03	
	[0,2-3]PsA	–	–	–	0,08	3,23	0,86–12,88	
	[0,2-3]DMARDs	–	–	–	0,80	0,86	0,27–2,78	
	Terapia Biológica	1	–	–	–	0,36	1,93	0,48–8,94
		2	–	–	–	0,13	3,90	0,68–25,04
		≥ 3	–	–	–	0,02	7,36	1,42–45,18

Abreviaturas: IC: intervalo de confianza; OR: odds ratio; PASI: índice de área y gravedad de la psoriasis; APs: artritis psoriásica; DMARD: fármacos antirreumáticos modificadores de la medicación; Resp: respondedores; No resp: no respondedores,

^a Modelo de herencia; D: dominante; A: aditivo; O: sobredominante, Grupo comparativo: Pacientes que alcanzaron el PASI indicado.