

**Competiția națională pentru proiecte/granturi de  
cercetare științifică a  
Societății Române de Dermatologie**

- Solicitare de finanțare proiect 2017 -

---

**Titlu proiect:**

*Investigarea implicațiilor geneticii umane curente în  
psoriazisul vulgar și corelarea acestora cu factorii de risc  
identificați în mediu*

**Solicitant:** Șef lucrări dr. Maria-Magdalena Constantin

Medic primar dermatovenerologie

UMF Carol Davila București

Spitalul Clinic Colentina – Dermatologie II

Șef Lucrări Dr. Magda Constantin  
Medic primar dermato-venerologie  
Doctor în Medicină  
Cod 734400

25 mai 2017

## I. DESCRIEREA PROIECTULUI

### Contextul actual

Psoriazisul este o afecțiune cu un profil imunologic complex ce implica numeroși factori de mediu și survine pe un fundament genetic confirmat, dar într-o perpetua elucidare. Simpla genetică mendeliană nu explică pe deplin apariția acestei boli, dar astăzi se cunoaște faptul că interacțiunea dintre variantele genetice comune și factorii declanșatori din mediu poate conduce la dezvoltarea psoriazisului.

Recunoscută pentru prima dată în anii 1800 ca o afecțiune care se poate mosteni, cercetările cu privire la variațiile genetice care pot cauza psoriazis rămân la fel de intense și interesante ca oricând, susținute astăzi de progresele inevitabile ale noilor tehnologii extrem de avansate din acest domeniu.

Progresele recente în tehnica de genotipare au facilitat studiile de asociere la nivelul genomului (GWAS), identificând, într-o perioadă scurtă de timp numeroși markeri genetici asociați cu psoriazisul și evidențiind noi cai de mecanism.

Concomitent cu noile tehnici genomice dezvoltate în ultimii ani, au apărut și au luat un mare avânt terapiile biologice bazate pe clinică și ținând aceleași cai urmate de variațiile genetice.

În prezent, în România nu există date care să asocieze în mod specific riscul apariției bolii psoriazice în rândul populației cu factorii de mediu sau cu stilul de viață al acestora și sunt puține informații în ceea ce privește caracteristicile genetice ale pacienților.

Propunerea noastră proiect se dorește a fi un material pilot cu scopul major de a iniția și de a contribui la cunoașterea acestei afecțiuni prin prisma unei analize a profilului genetic al pacientului cu psoriazis și al implicării factorilor de mediu folosind metode de cercetare interdisciplinare avansate.

## **Caracterul interdisciplinar**

Proiectul isi propune sa utilizeze resursele oferite de noile tehnologii in cresterea calitatii vietii, a evolutiei cunostintelor din sfera genetica si sa integreze rezultatele obtinute prin aceasta abordare multidisciplinara in scopul tratarii precise si personalizate, dar si prin dezvoltarea de masuri de preventie.

Astfel, vor fi elaborate chestionare electronice, iar datele colectate se vor transmite in timp real direct intr-o baza de date. De asemenea, colectarea datelor parametrilor de mediu se vor analiza si stoca direct in baze de date specifice.

Utilizand metode specifice de analiza a datelor se va putea stabili un model relevant de raportare si prezentare a datelor colectate, astfel incat acestea sa poata fi utilizate de medicul dermatolog specialist in preventia si managementul bolii.

Studiile privind cauzele mostenite si de mediu ale bolilor complexe sunt in mod inerent multidisciplinare. In acest proiect vom incerca sa aducem contributia unei echipe heterogene si a unor parteneri care sa acopere atat zona cunostintelor clinice actuale in patologia psoriazisului, cat si arii privind epidemiologia, genetica, biostatistica si bioinformatica, toti partenerii jucand un rol indispensabil in obtinerea rezultatelor propuse.

Accentul va fi pus pe caracteristicile colaborarii interdisciplinare, pe definirea obiectivelor comune si intelegerea specifica a aspectelor studiate de toate partile implicate. Membrii echipei impreuna cu partenerii cu care vom derula acest proiect vor contribui, intr-un efort colectiv, la reducerea decalajului dintre medicina bazata pe dovezi si practica clinica medicala dar si la imbunatatirea conditiilor de viata prin cunoasterea factorilor de risc, genetici si din mediul inconjurator.

## II. OBIECTIVELE PROIECTULUI

Acest proiect isi propune sa contribuie la depasirea unor limitari legate de cauzele si riscurile asociate cu boala psoriazica printr-o evaluare sistematica a acestora.

In acest context ne propunem sa studiem, pe de o parte care sunt genele identificate astazi la nivel international, cu o influenta specifica in evolutia psoriazisului, si, pe de alta parte sa evaluam datele obtinute in Romania, pe lotul de pacienti studiat, observand in ce masura sunt superpozabile analizei existente in acest moment la nivel global.

Un alt obiectiv al proiectului este acela de a defini riscurile asociate pentru pacientii cu psoriazis din lotul propus spre a fi studiat, riscuri pentru care pot fi elaborate strategii specifice si viabile de preventie. De asemenea, ne propunem sa examinam daca exista modificari ale riscului de aparitie si evolutie a bolii in functie de mediul in care acesti pacienti inrolati traiesc si isi desfasoara activitatea , cautand corelatii posibile gene/mediu, specifice pentru populatia din Romania.

**Obiectivele specifice** ale proiectului sunt urmatoarele:

- a) Colectarea unui numar de 150 probe biologice, care provin de la tot atatia pacienti diagnosticati cu psoriazis vulgar, probe care vor fi analizate din punct de vedere genetic;
- b) Colectarea de date asociate acestor probe, date demografice, epidemiologice, clinico-patologice si legate de stilul de viata ale acelorasi pacienti;
- c) Crearea unui chestionar specific relevant pentru scopul propus;
- d) Colectarea datelor pe baza chestionarului creat direct intr-o baza de date, folosind tablete;
- e) Monitorizarea unui numar de 20 de parametri diferiti de mediu, specifici pentru viata de zi cu zi si locul de munca ai pacientilor inrolati in acest studiu utilizand un dispozitiv de masurare specific

- f) Realizarea unei metaanalize bazate pe studiile relevante din literatura de specialitate existenta in acest moment, care sa includa analiza factorilor genetici si a factorilor de mediu asociati cu psoriazisul vulgar;
- g) Analizarea asocierilor posibile intre informatiile genetice si fenotipurile de boala in lotul studiat;
- h) Identificarea de mutatii cu grad ridicat de risc care stau la baza unor gene, cunoscute eventual, ca fiind responsabile de boala prin secventierea genetica a probelor colectate;
- i) Analizarea modalitatilor in care factorii de risc legati de mediu si stil de viata pot modifica susceptibilitatea genetica la aparitia psoriazisului;
- j) Diseminarea rezultatelor in randul specialistilor dermatologi;
- k) Publicarea rezultatelor in cel putin un articol in revista Societatii Romane de Dermatologie si a altui articol intr-o revista internationala cu mare vizibilitate.

### **III. METODOLOGIA CERCETARII**

#### **Importanta factorilor genetici in managementul psoriazisului vulgar**

Proiectul propus poate fi important din perspectiva initiativei noi in spatiul romanesc in ceea ce priveste definirea profilului genetic si a fenotipurilor asociate pacientului cu psoriazis.

Acest proiect-pilot, in opinia noastra, va contribui la o mai buna intelegere a susceptibilitatii genetice asociata cu aceasta boala, la identificarea unor riscuri ce o acompaniaza si ulterior la posibilitatea de a decide administrarea unui "tratament de precizie" adaptat profilului pacientului cu psoriazis. Totodata, credem ca acest proiect va deschide noi oportunitati de cercetare a aparitiei psoriazisului in populatia din Romania, de evaluare a riscurilor, contribuind la atragerea de fonduri suplimentare pentru cercetare in aceasta directie.

Pe termen lung, cercetarea privind cauzele genetice si contextul epidemiologic de aparitie a psoriazisului vulgar va fi utila poate pentru diversi factori de decizie, cu posibile efecte asupra strategiilor pentru reducerea costurilor de tratament prin preventie, toate contribuind de fapt la imbunatatirea starii de sanatate si a calitatii vietii populatiei din Romania.

Rolul testelor genetice in studiul bolilor complexe cum este si psoriazisul este foarte important, iar aplicarea acestora capata amploare. De la testarea genetica, care a servit un scop diagnostic clinic, ce indica prezenta unor boli monogenice, ne aflam acum in epoca genomica, cand aplicarea efectiva a acestor testari devine tot mai raspandita. Testele genetice pot fi in curand utilizate si in Romania pentru a indica predispozitii genetice pentru diverse boli si pentru a viza, in final, recomandarea unui tratament customizat, asa numitul tratament de precizie.

### **Monitorizarea factorilor de mediu**

Monitorizarea factorilor de mediu se va realiza pe o perioada de 2 saptamani, pentru un numar de 50 pacienti inclusi in studiu. Parametrii vizati sunt cei legati de calitatea apei, aerului, poluare electromagnetica, radiatii si zgomot.

### **Probleme de etica in derularea proiectului**

Rezultatele unui test genetic pot avea un impact considerabil asupra vietii unui pacient, de aceea este esentiala asigurarea calitatii testului, dar si o consiliere adecvata. Informatiile obtinute din testele genetice sunt de multe ori de natura probabilistica si de aceea, rezultatele testelor trebuie raportate de catre un profesionist care poate ajuta pacientii sa inteleaga mai bine care este semnificatia acestora.

Mai mult, proiectul nostru isi propune sa sprijine si medicii dermatologi in aprofundarea notiunilor pe care le implica testele genetice si a informatiilor pe care le genereaza, cu evidentierea implicatiilor etice, legale si sociale ce trebuie abordate atunci cand se recomanda un astfel de test.

In acest proiect se vor folosi teste de asociere genetica, se vor cerceta diferentele dintre cazuri si martori. Pacientii vor semna un consimtamant informat, care semnaleaza faptul ca probele si datele lor fi utilizate pentru cercetare genetica. Aceste formulare vor fi utilizate si pentru colectarea datelor suplimentare obtinute de la pacient. Consimtamantul informat este structurat in conformitate cu reglementarile nationale si internationale fiind necesara si informarea pacientilor cu privire la eventualitatea ca probele si datele lor sa fie folosite in studii de colaborare care vor include parteneri externi.

Toate probele si datele sunt criptate inainte de analiza si fluxul de informatii este strict directionat (de exemplu, nici o informatie genetica nu este asociata cu informatii de identificare personala a pacientului. Rezultatele obtinute vor fi prezentate doar pe grupuri si nu individual).

#### **IV. PROJECT MANAGEMENT**

##### **Activitatile propuse pentru atingerea obiectivelor formulate**

*Achizitia datelor fenotipice* presupune realizarea unui chestionar care va include informatii legate de datele fenotipice pentru un numar de 150 pacienti cu psoriazis vulgar.

Totodata se va stabili un protocol de colectare non-invaziva a probelor biologice asociate si se vor stabili criteriile de eligibilitate si recrutare pentru pacienti.

Colectarea materialelor biologice se va realiza pe baza consimtamantului informat al pacientului.

Monitorizarea factorilor de mediu se va realiza pe o perioada de 2 saptamani, pentru un lot care va cuprinde un numar de 50 pacienti inclusi in studiu.

Parametrii care vor fi monitorizati sunt urmatarii:

- 6 parametri pentru monitorizarea caracteristicilor apei care vor include alcalinitate, duritate, Ph, continut in clor, nitriti, nitrati;
- 5 parametri pentru aer: particule & fum, gaz metan, umiditate, temperatura, VOC (H<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>S, NH<sub>3</sub>, etanol, toluen, alcool);
- 3 parametri de poluare electromagnetica (de joasa frecventa, de inalta frecventa, numar de retele wireless);
- 1 parametru radiatie ionizanta (radiatii alfa, beta, gamma);
- 1 parametru de mediu (zgomot).

#### *Achizitie de date genotipice si secventiere de exom*

Probe ADN vor fi analizate folosind tehnici moderne pentru imputarea SNP-urilor negenotipate. Metodologia pentru genotipare a întregului genom si de imputare a fost descrisa pe larg în mai multe publicatii.

#### *Integrarea datelor si testarea pentru asocieri*

In aceasta etapa se vor construi bazele de date cu secventele exomice si datele de asociere fenotipice. Datele vor fi analizate cu scopul de a testa asocierea de variante de risc cunoscute pentru psoriazis cu cazurile selectate din populatia din România, dar si in scopul efectuarii unei analize care sa integreze studiile identificate la nivel international.

#### *Integrarea rezultatelor într-un raport stiintific, diseminarea lor in cadrul unui workshop si publicarea unui articol in revista Societatii Romane de Dermatologie.*

Rezultatele cercetarilor primare vor fi utilizate pentru a descrie asocierile gena-boala, interactiunile gena-mediul de viata si modele de predictie a riscului, iar rezultatele vor fi facute cunoscute in cadrul unui workshop si prin publicarea unor articole.

Obiectivul principal al acestei etape îl reprezintă identificarea problemelor cheie și a obstacolelor în transpunerea programelor de prevenție și screening în politica de sănătate publică.

De asemenea, în cadrul workshop-ului se vor aborda subiecte precum creșterea nivelului de cunoaștere referitoare la intervențiile bazate pe genomica și propunerea integrării acestora în programele și structurile existente prin stimularea adoptării lor pe scară largă de către părțile interesate.

### ***Rezultate și livrabile***

- Realizarea unui chestionar relevant pentru colectarea datelor
- Colectarea a 150 probe biologice prin recoltare non-invazivă din țesut bucal
- Realizarea unui raport privind analiza genetică a celor 150 de probe colectate
- Realizarea unui raport pe baza datelor de mediu analizate pentru lotul cu 50 probe
- Realizarea unor recomandări bazate pe analiză corelată a datelor existente în literatura de specialitate și a celor obținute prin prezentul proiect ce vor putea fi aplicate de către medicii specialiști
- Diseminarea rezultatelor proiectului în cadrul unui workshop
- Publicarea a cel puțin un articol în Revista Societății și a unui articol într-o revistă internațională cu impact.

## **V. DESCRIEREA ECHIPEI**

***Manager proiect*** : Maria Magdalena Constantin,  
Șef de lucrări UMF "Carol Davila",  
medic primar dermatovenerolog,  
Dermatologie II – Spitalul Clinic Colentina

***Membri in echipa de proiect :***

1. Prof. Dr. Maria Rotaru – ***Sibiu*** (Spitalul Clinic Judetean – UMF Lucian Blaga)
  2. Conf. Dr. Tatiana Țăranu – ***Iași*** (Spitalul Universitar CF Iasi)
  3. Dr. Mircea Ambros – ***Târgu Mureș*** (UMF Tg Mures)
  4. Dr. Rodica Olteanu – ***București*** (Spitalul Clinic Colentina)
  5. Dr. Irinel Nedelcu – ***Bucuresti*** (Spitalul Clinic Colentina)
  6. Dr. Carmen Curea - ***Bucuresti*** (Spitalul Clinic Colentina)
  7. As.univ. Dana Mihele – ***Bucuresti*** (Spitalul Victor Babes)
  8. Dr. Iuliana Nita – ***Bucuresti*** (Spitalul Clinic Colentina)
  9. Dr. Stefana Baetu - ***Bucuresti*** (Spitalul Clinic Colentina)
  10. SL. Dr.Traian Constantin – ***Bucuresti*** (Spitalul “Th Burghele”)
- (Echipa va fi completata cu doi medici specialisti in genetica medicala).

***Responsabil informatică și analiză date :*** Elena Poenaru, MEng, MBA.

**VI. STRUCTURA BUGETULUI**

<b>Obiective</b>	<b>Activități asociate</b>	<b>Suma alocata pe activități (EUR)</b>
1. Realizarea chestionarului	1.1.Realizarea chestionarului 1.2.Testarea chestionarului 1.3.Design structura baza de date 1.4.Testarea functionalitatii colectarii datelor din chestionar direct intr-o	<b>350</b>

	baza de date	
2. Cercetare privind existenta unor studii legate de genele specifice in literatura	2.1. Selectare literatura de specialitate 2.2. Raport privind informatiile relevante obtinute pe baza studiului efectuat	<b>150</b>
3. Colectarea datelor fenotipice si biologice	3.1. Realizarea modelului de consimtamant informat al pacientului 3.2. Colectarea datelor fenotipice 3.3. Monitorizarea factorilor de mediu si sintetizarea datelor obtinute (include achizitia/inchiriere echipamentelor de monitorizare) 3.4. Colectarea datelor fenotipice 3.5. Manipularea probelor	<b>1800</b>
4. Analiza genetica a probelor biologice, integrarea datelor genetice cu datele fenotipice	4.1. Analiza probelor genetice 4.2. Integrarea bazelor de date 4.3. Analiza datelor	<b>1050</b>
5. Analiza datelor si generarea rapoartelor	5.1. Analiza datelor 5.2. Realizarea raportarii rezultatelor 5.3. Realizarea unor articole stiintifice	<b>275</b>
6. Diseminarea rezultatelor	6.1. Realizarea unui workshop 6.2. Publicarea unor articole stiintifice	<b>350</b>
<b>Cost Total Proiect, EUR</b>		<b>3975</b>

**VII. Durata proiectului:** 12 luni

**Director proiect,**

SL Dr. Maria-Magdalena Constantin

25 mai 2017

Șef Lucrări Dr. Magda Constantin  
Medic primar dermato-venerologie  
Doctor în Medicină  
Cod 734400