

<https://doi.org/10.24245/drm/bmu.v68i4.9933>

TYK2 y psoriasis: avances científicos y perspectivas terapéuticas

TYK2 and psoriasis: Scientific advances and therapeutic perspectives.

Tania Liliana Molina Huertas,¹ Margarita María Velásquez Lopera^{2,3}

Resumen

ANTECEDENTES: La psoriasis es una enfermedad inflamatoria inmunomediada crónica de la piel. Se caracteriza por aumento de las células inflamatorias, con participación de linfocitos T productores de IL-17, que conducen a proliferación y alteración de la diferenciación de los queratinocitos. La vía de señalización janus cinasa-transductor de señales y activador de la transcripción (JAK-STAT) está implicada en el eje IL-23/Th17 y es fundamental en la perpetuación de la enfermedad. TYK2 es un miembro de la familia JAK que transmite señales de diferentes citocinas extracelulares.

OBJETIVO: Revisar el papel de TYK2 en la psoriasis y el estado actual de los inhibidores de TYK2.

METODOLOGÍA: Revisión sistemática de la bibliografía en la base de datos de Medline a través del buscador PubMed con los términos *TYK2*, *tyrosine kinase 2*, *TYK2 inhibitor*, *psoriasis*, *pathogenesis*.

RESULTADOS: La patogénesis de la psoriasis implica la activación de la vía JAK-STAT, donde TYK2 juega un papel decisivo al mediar la señalización de citocinas proinflamatorias, lo que destaca la importancia de TYK2 como un blanco terapéutico. Los inhibidores de TYK2 muestran eficacia prometedora en ensayos clínicos para el tratamiento de la psoriasis, con buen perfil de seguridad.

CONCLUSIONES: La inhibición selectiva de TYK2 es un tratamiento promisorio con buen perfil de seguridad. Sin embargo, se requieren estudios adicionales a largo plazo y en diferentes poblaciones para evaluar su eficacia en la práctica clínica.

PALABRAS CLAVE: Psoriasis; janus cinasa; interleucina 12; interleucina 23; inhibidores JAK; vía JAK-STAT; deucravacitinib.

Abstract

BACKGROUND: Psoriasis is an immune-mediated chronic inflammatory skin disease characterized by an increase in inflammatory cells, involving IL-17-producing T lymphocytes, leading to proliferation and alteration of keratinocyte differentiation. The janus kinase-signal transducer and activator of transcription (JAK-STAT) signaling pathway is involved in the IL-23/Th17 axis and is crucial in the perpetuation of the disease. TYK2 is a member of the JAK family that transmits signals from various extracellular cytokine.

OBJECTIVE: To review the role of TYK2 in psoriasis and the status of TYK2 inhibitors.

METHODOLOGY: A systematic review was conducted in the Medline database using the PubMed search engine with the terms *TYK2*, *tyrosine kinase 2*, *TYK2 inhibitor*, *psoriasis*, and *pathogenesis*.

RESULTS: The pathogenesis of psoriasis involves the activation of the JAK-STAT pathway, where TYK2 plays a crucial role in mediating the signaling of proinflammatory cytokines, highlighting the importance of TYK2 as a therapeutic target. TYK2 inhibitors show promising efficacy in clinical trials for the treatment of psoriasis, with a good safety profile.

¹ Residente de Dermatología.

² Dermatóloga. PhD Inmunología. Profesora titular.

Sección de Dermatología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Colombia.

³ Grupo de investigaciones CIDERM, Centro de Investigaciones Dermatológicas.

Recibido: febrero 2024

Aceptado: marzo 2024

Correspondencia

Tania Liliana Molina Huertas
tliliana.molina@udea.edu.co

Este artículo debe citarse como: Molina-Huertas TL, Velásquez-Lopera MM. TYK2 y psoriasis: avances científicos y perspectivas terapéuticas. Dermatol Rev Mex 2024; 68 (4): 472-484.

CONCLUSIONS: Selective inhibition of TYK2 is a promising treatment with a good safety profile. However, additional long-term studies in different populations are needed to evaluate its efficacy in clinical practice.

KEYWORDS: Psoriasis; Janus kinase; Interleukin 12; Interleukin 23, Jak inhibitors; JAK-STAT pathway; Deucravacitinib.

ANTECEDENTES

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria inmunomediada, crónica, derivada de la interacción de múltiples predisponentes genéticos, vías inmunológicas y factores ambientales.^{1,2} Afecta seis dominios, con daño cutáneo, del esqueleto axial, las articulaciones periféricas, entesitis y dactilitis.

En la piel tiene diferentes formas clínicas, la más frecuente es la psoriasis en placas, caracterizada por placas eritematosas, bien delimitadas, adheridas, con descamación plateada en las superficies extensoras de las extremidades, la piel cabelluda y la zona sacra.^{1,3} La prevalencia mundial es del 0.5 al 11.4%, de acuerdo con la región geográfica, con una prevalencia promedio del 2%.^{4,5} A la histología se observa aumento de las células inflamatorias, principalmente en la dermis, que lleva a la hiperplasia de la misma, con proliferación y alteración de la diferenciación de los queratinocitos. La acantosis con atrofia suprapapilar, el infiltrado inflamatorio de neutrófilos en la epidermis y la dilatación de los capilares son característicos.⁶

La patogénesis es compleja y aún no está completamente esclarecida. Se considera que implica la interacción entre la inmunidad

innata y adaptativa, con la participación de múltiples células que producen mediadores inflamatorios.^{7,8,9} Entre los mecanismos patológicos resalta la importancia de los linfocitos T CD4+ ayudadores, linfocitos T CD8+ citotóxicos y células del sistema inmunitario innato, en el mantenimiento de la inflamación crónica, mediante la producción de IL-17 como respuesta a la IL-23. Las células T residentes de memoria se relacionan con la cronificación de la enfermedad.^{1,10,11} La vía de señalización janus cinasa-transductor de señales y activador de la transcripción (JAK-STAT) participa en el eje IL-23/Th17 y es fundamental en el inicio y la perpetuación de la enfermedad.^{12,13,14} TYK2 es un miembro de la familia JAK, que transmite señales de diferentes citocinas extracelulares que incluyen IL-12, IL-23 e interferones tipo I, implicadas en la patogénesis de la psoriasis.^{13,15} TYK2 se ha convertido en un importante blanco terapéutico para el tratamiento de la psoriasis.¹⁶

METODOLOGÍA

Revisión bibliográfica con la base de datos Medline a través del buscador PubMed, con los términos de búsqueda *TYK2*, *tyrosine kinase 2*, *TYK2 inhibitor*, *psoriasis* y *pathogenesis*, entre 2010 y agosto de 2023.

RESULTADOS

Se incluyeron 52 artículos de los que se hizo una revisión completa.

Inmunopatogénesis de la psoriasis

El proceso inflamatorio en la psoriasis inicia con la liberación de péptidos antimicrobianos como la catelicidina (LL-37) y ADN por parte de los queratinocitos dañados, formando complejos. Estos complejos se unen a los receptores celulares para el reconocimiento de patrones de las células dendríticas plasmocitoides (pDC), lo que desencadena la producción de IFN- α . El IFN- α activa las células dendríticas dérmicas, que migran hacia los ganglios linfáticos y producen TNF- α , IL-12 e IL-23.^{1,8} Estas citocinas inducen la diferenciación y proliferación de linfocitos T1, T17 y T22. Los linfocitos efectorales migran hacia la piel, donde los linfocitos T1 producen IFN- γ y TNF- α , mientras que los linfocitos Th-17 generan IL-17, principal citocina implicada en la psoriasis.^{5,17} La IL-17, a través del eje IL-23/Th17, induce la proliferación y diferenciación alterada de los queratinocitos característica de la psoriasis.¹⁸ Estos queratinocitos producen más péptidos antimicrobianos, así como citocinas y quimiocinas, que promueven mayor activación de los linfocitos y el reclutamiento de otras células inflamatorias, como las células dendríticas, los neutrófilos y los macrófagos, lo que contribuye al mantenimiento de la inflamación mediante mecanismos de retroalimentación positiva.^{7,9}

Vía de señalización JAK-STAT

La vía JAK-STAT media la señalización de receptores de citocinas tipo I y II, como IL-4, IL-5, IL-6, IL-12, IL-22 e IL-23, así como de interferones (IFN) tipo I y II (IFN- α , IFN- β , IFN- γ) y algunos factores de crecimiento.^{19,20,21}

Las JAK son tirosinas cinasas asociadas con el dominio intracelular de diferentes receptores de

citocinas. Cada una tiene un residuo de tirosina, específico para la fosforilación dependiente de adenosín trifosfato (ATP). Cuando un ligando se une a la porción extracelular de un receptor asociado con JAK, el receptor sufre un cambio conformacional, que lleva a la activación de los dímeros de JAK, que se fosforilan a sí mismos y a la porción intracelular del receptor, creando así un sitio de unión para el factor de transcripción STAT. Con la unión de STAT, éste es fosforilado por JAK, que lleva a la formación de dímeros de STAT, que se translocan al núcleo y se unen al ADN, donde regulan la transcripción de genes.^{19,22,23}

La vía JAK-STAT está compuesta por 4 tirosinas cinasas (JAK1, JAK2, JAK3 y TYK2) y 7 proteínas STAT (STAT 1, STAT 2, STAT 3, STAT 4, STAT 5A, STAT 5B y STAT 6).¹⁹ Los miembros de la familia JAK se expresan de forma ubicua, a excepción de JAK3, que se expresa principalmente en las células hematopoyéticas.^{18,24} Se diferencian de otras tirosinas cinasas por la conformación estructural de sus dominios. Cada una tiene cuatro dominios: un dominio cuatro punto uno, ezrin, radixin, moesin (FERM) que interactúa con el receptor de citocinas, un dominio Scr homólogo 2 (SH2) que se une a residuos de fosfotirosina, un dominio pseudocinasa, con actividad reguladora, catalíticamente inactivo, y un dominio clásico de proteínas tirosina cinasas (PTK) con actividad catalítica. Existen 7 dominios homólogos JAK (JH), en el extremo C-terminal se encuentran JH1 y JH2, que corresponden al dominio catalítico y el dominio pseudocinasa, respectivamente, y en el extremo N-terminal se encuentran JH3-5 y JH5-7, que corresponden a los dominios SH2 y FERM, respectivamente.^{18,25} **Figura 1**

La vía JAK-STAT cumple un papel importante en la señalización intracelular, que regula la transcripción de genes relacionados con diferentes procesos biológicos, como la respuesta inmunitaria, la hematopoyesis, la granulopoyesis, la proliferación y la diferenciación celular y el metabolismo de los lípidos, entre otros.^{19,20,21}

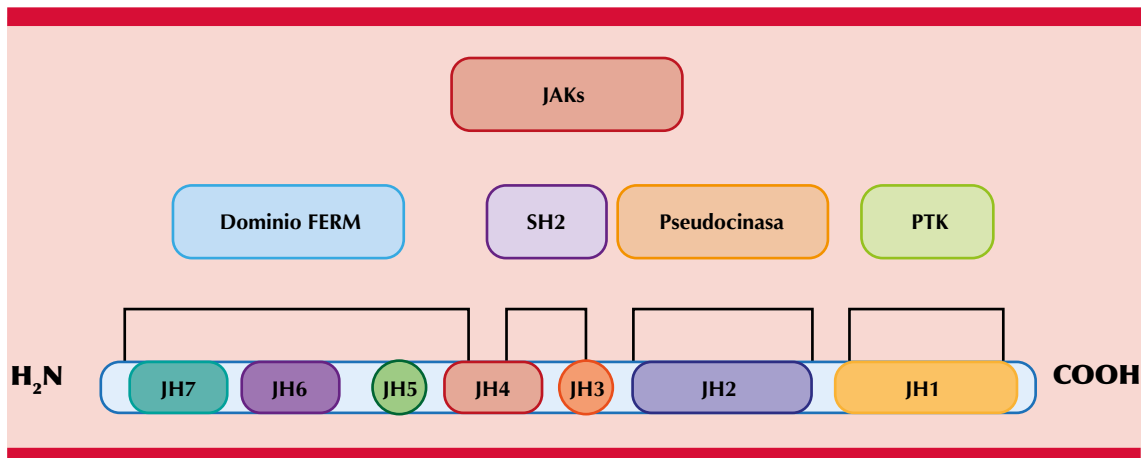


Figura 1. Dominios estructurales de JAK. Dominio cuatro punto uno, ezrin, radixin, moesin (FERM): interactúa con el receptor de citocinas. Dominio Scr homólogo 2 (SH2): unión a residuos de fosfotirosina. Dominio pseudocinasa: actividad reguladora, catalíticamente inactivo. Dominio clásico de proteínas tirosina cinasas (PTK) actividad catalítica. Existen 7 dominios homólogos JAK (JH), en el extremo C-terminal se encuentran JH1 y JH2, que corresponden al dominio catalítico y el dominio pseudocinasa respectivamente, y en el extremo N-terminal se encuentran JH3-5 y JH5-7 que corresponden a los dominios SH2 y FERM, respectivamente.

En la patogénesis de la psoriasis destaca el papel de la vía de señalización JAK-STAT al mediar la señalización del eje IL-23/IL-17, importante para la diferenciación a linfocitos T CD4+ Th17, productores de IL-17, que es fundamental en la patogénesis de la enfermedad.^{11,12,13}

Vía de señalización TYK2

La tirosina cinasa 2 (TYK2) forma parte de la familia de cinasas JAK, que media la señalización a través de los receptores de IL-6, IL-12, IL-23, IFN tipo I. Estas citocinas están implicadas en la diferenciación al fenotipo de linfocitos T CD4+ ayudadores Th17.^{15,26} TYK2 tiene un papel importante en la psoriasis al transmitir señales mediadas por los receptores de IL-12 e IL-23, mismos que, al unirse al ligando, llevan a la fosforilación y dimerización de TYK2 con JAK2, lo que fosforila STAT3 y STAT4, que posteriormente, ya sea como homodímeros de STAT4 en el caso de IL-12 o heterodímeros STAT3/STAT4 en el caso de IL-23, se translocan al núcleo para la activación de la transcripción de genes que estimulan

la proliferación, diferenciación y supervivencia de células Th17 productoras de IL-17A/F, IL-22 e IFN- γ , así como la diferenciación de células Th1 productoras de IFN- γ y TNF- α .

TYK2 también se dimeriza con JAK1 en respuesta a la unión de IFN tipo I con su receptor, llevando a la activación de STAT1 y STAT2, con la transcripción de genes para la producción de IFN- γ .^{9,19,27,28,29} La importancia de TYK2 en la aparición de psoriasis se ha evidenciado con la identificación de variantes con pérdida de la función de TYK2 y variantes con deficiencia de TYK2, en los que hay ausencia de activación de TYK2 mediada por receptores, lo que confiere un efecto protector contra la psoriasis, entre otras enfermedades inmunomediadas.^{13,15,30,31,32}

Figura 2

Inhibición de TYK2

La inhibición de TYK2 como blanco terapéutico surgió a partir de los estudios de asociación de genoma completo (GWAS), donde se identifica

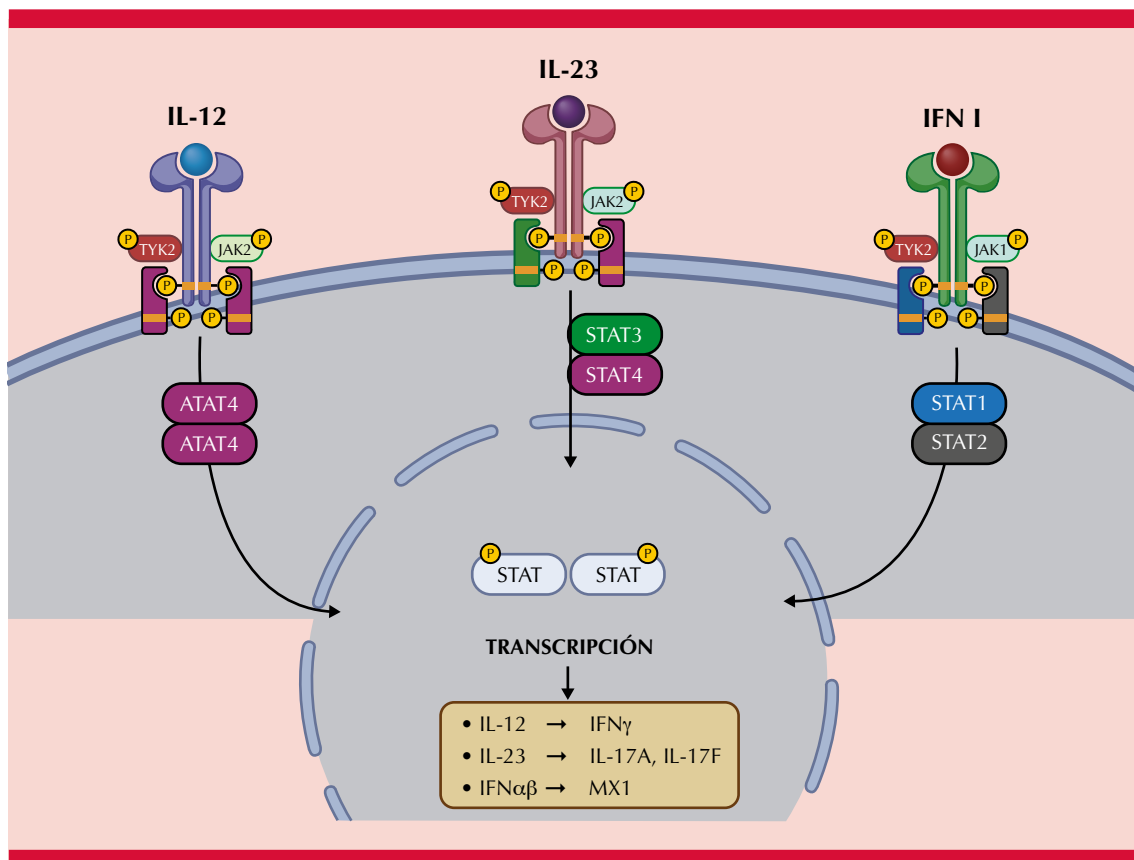


Figura 2. TYK2 media la señalización inducida por IL-23, IL-12 e IFN tipo I. IFN: interferón; IL: interleucina; JAK: janus cinasa; MX: proteína de resistencia a mixovirus; P: fosforilación; STAT: transductor de señales y activador de la transcripción; TYK2: tirosina cinasa 2.

ron nuevos locus de susceptibilidad genética en psoriasis que contienen genes implicados en la función inmunitaria, entre éstos está TYK2.³³ Se documentó la variante P1104A en TYK2, en la que hay una sustitución del residuo de prolina por alanina en la posición 1104 del dominio catalítico de TYK2. Esto lleva a la disminución en la transmisión de señales mediada por TYK2.^{31,34} Además, se evidenció que los homocigotos para el alelo menor de esta variante no implicaban mayor riesgo de infecciones por micobacterias, hongos o virus, lo que indica que esta variante permite una mínima señalización de citocinas mediada por TYK2, que genera un efecto protector contra diferentes enfermedades

autoinmunitarias, pero sin llegar a un estado de inmunodeficiencia.³⁵

En la actualidad están en investigación principalmente tres inhibidores de TYK2 para el tratamiento de la psoriasis moderada a severa.^{19,36}

Cuadro 1

Deucravacitinib (BMS- 986165)

Deucravacitinib es un inhibidor altamente selectivo de TYK2, cuyo mecanismo de acción consiste en la unión al sitio catalítico del dominio pseudocinasa de TYK2, lo que lleva a la inhibición alostérica del dominio catalítico de

Cuadro 1. Estudios clínicos de inhibidores TYK2 en psoriasis tipo placas (continúa en la siguiente página)

Medicamento	Mecanismo de acción	Estudio clínico	Tipo de estudio	Metodología	Desenlace primario	Resultados
Deucravacitinib BMS-986165	Inhibidor selectivo TYK2 Unión al dominio regulador pseudocinasa de TYK2 (inhibición alostérica)	NCT02931838 (oral)	Fase 2, doble ciego, con distribución al azar, controlado con placebo	267 pacientes con psoriasis recibieron BMS-986165 3 mg en días alternos, 3 mg QD, 3 mg BID, 6 mg BID, 12 mg QD o placebo durante 12 semanas	PASI75 a la semana 12	El porcentaje de pacientes que lograron un PASI75 a la semana 12 fue significativamente mayor en el grupo que recibió BMS-986165. La puntuación PASI fue del 9% (3 mg en días alternos), 39% (3 mg QD), 9% (3 mg BID), 67% (6 mg BID), 75% (12 mg QD) y 7% (placebo)
		NCT03624127 (oral)	Fase 3, doble ciego, con distribución al azar, controlado con placebo y comparado con tratamiento estándar	666 pacientes con psoriasis recibieron BMS-986165 6 mg QD o apremilast 30 mg BID o placebo durante 52 semanas	sPGA 0/1 en la semana 16 y PASI75 a la semana 16	Los pacientes que recibieron BMS-986165 lograron mejores porcentajes de respuesta comparado con apremilast y placebo para PASI75 a las 16 semanas (58.4 vs 35.1 y 12.7%) y sPGA 0/1 a las 16 semanas (53.6 vs 32.1 y 7.2%)
		NCT03611751 (oral)	Fase 3, doble ciego, con distribución al azar, controlado con placebo y comparado con tratamiento estándar	1020 pacientes con psoriasis recibieron BMS-986165 6 mg QD o apremilast 30 mg BID o placebo durante 16 semanas	sPGA 0/1 en la semana 16 y PASI75 a la semana 16	Los pacientes que recibieron BMS-986165 lograron mejores porcentajes de respuesta comparado con apremilast y placebo para PASI75 a las 16 semanas (53 vs 9.4 y 39.8%) y para sPGA 0/1 a las 16 semanas (49.5 vs 8.6 y 33.9%)
Deucravacitinib BMS-986165	Inhibidor selectivo TYK2 Unión al dominio regulador pseudocinasa de TYK2 (inhibición alostérica)	NCT04167462 (oral)	Fase 3, doble ciego, con distribución al azar, controlado con placebo	220 pacientes con psoriasis recibieron BMS-986165 o placebo	sPGA 0/1 en la semana 16 y PASI75 a la semana 16	Pendiente
		NCT03924427 (oral)	Fase 3, estudio abierto, de un solo brazo	74 pacientes con psoriasis recibieron BMS-986165 durante 16 semanas	sPGA 0/1 en la semana 16 y PASI75 a la semana 16	Pendiente
		NCT04036435 (oral)	Fase 3, estudio abierto, extensión a largo plazo	1470 pacientes con psoriasis recibieron BMS-986165	Incidencia de efectos adversos hasta las 244 semanas	Pendiente

Cuadro 1. Estudios clínicos de inhibidores TYK2 en psoriasis tipo placas (continuación)

Medicamento	Mecanismo de acción	Estudio clínico	Tipo de estudio	Metodología	Desenlace primario	Resultados
Brepocitinib PF-06700841	Inhibidor dual TYK2/JAK1. Unión al sitio activo en el dominio catalítico de TYK2	NCT02969018 (oral)	Fase 2a, doble ciego, con distribución al azar, controlado con placebo	212 pacientes fueron distribuidos al azar para recibir PF-06700841 30 mg QD, 60 mg QD, o placebo (fase inducción 4 semanas), luego 10 mg QD, 30 mg QD, 100 mg QW, o placebo (fase mantenimiento 8 semanas).	Cambio respecto al PASI basal en la semana 12	Una mayor cantidad de pacientes alcanzó un cambio en el PASI de base comparado con placebo
Ropsacitinib PF-06826647	Inhibidor TYK2. Unión al sitio activo en el dominio catalítico de TYK2	NCT03850483 (tópico) NCT03895372 (oral)	Fase 2b, doble ciego, con distribución al azar Fase 2, doble ciego, con distribución al azar, controlado con placebo	240 pacientes recibieron PF-06700841 crema 0.1% QD, 0.3% QD, 1% QD, 3% QD, 0.3% BID, 1% BID, 3% BID o placebo 178 pacientes con psoriasis moderada a grave recibieron PF-06826647 50 mg QD, 100 mg QD, 200 mg QD, 400 mg QD o placebo durante 16 semanas	Cambio respecto al PASI basal en la semana 12 PASI90 a la semana 12	PF-06700841 no produjo cambios estadísticamente significativos en comparación con el placebo cuando se administró a las dosis evaluadas Una mayor proporción de pacientes alcanzó PASI90 en los grupos de 200 y 400 mg de PF-06826647 (33 y 46.5%, respectivamente) vs placebo en la semana 16

TYK2.^{15,37,38,39} Ese mecanismo de acción permite la inhibición de las vías de señalización mediadas por IL-23, IL-12 e IFN tipo I, con mínima actividad sobre otras JAK (JAK 1-3).^{37,40,41,42}

Figura 3

Los ensayos clínicos fase 3 POETYK PSO-1 y POETYK PSO-2 demostraron eficacia superior del deucravacitinib comparado con placebo y apremilast.^{43,44} POETYK PSO-2 es un estudio fase 3, doble ciego, de 52 semanas que incluyó 1020 pacientes en proporción 2:1:1 para recibir

tratamiento con deucravacitinib 6 mg al día, placebo o apremilast 30 mg dos veces al día. A la semana 16 una cantidad significativamente mayor de pacientes con psoriasis moderada a severa alcanzaron un PASI75 (desenlace primario) en el grupo que recibió tratamiento con deucravacitinib (53%) comparado con el grupo placebo (9%) y apremilast (38%). La eficacia del tratamiento con deucravacitinib se mantuvo durante las 52 semanas del estudio. Los efectos adversos más comunes fueron infecciones de las vías respiratorias superiores, cefalea, diarrea y

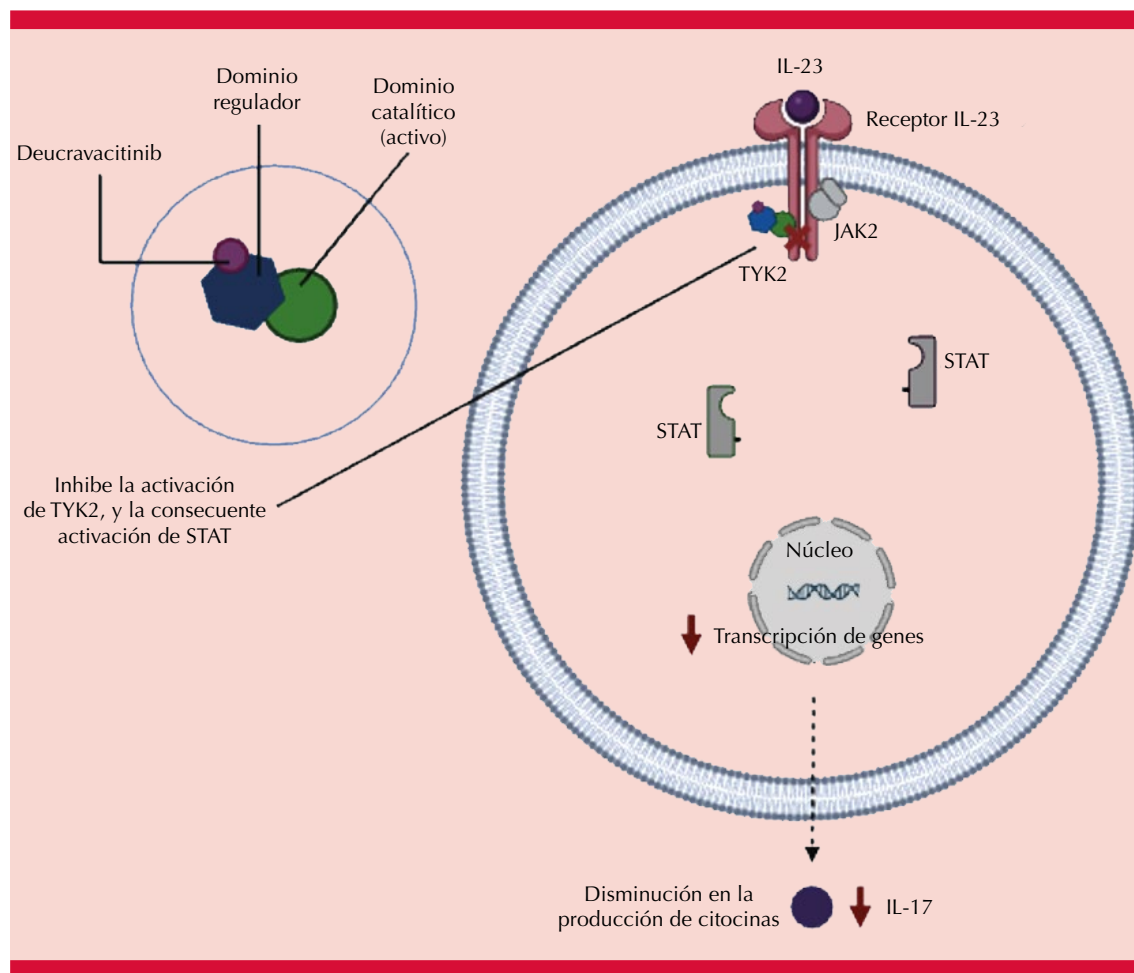


Figura 3. Mecanismo de acción de deucravacitinib.

IL: interleucina; JAK: janus cinasa; STAT: transductor de señales y activador de la transcripción; TYK2: tirosina cinasa 2.

náuseas.⁴⁴ Los ensayos clínicos proporcionaron información de la seguridad y eficacia de deucravacitinib por lo que fue aprobado en 2022 por la FDA para el tratamiento de psoriasis en placas moderada a grave.⁴³⁻⁴⁶

Brepocitinib (PF- 06700841)

El brepocitinib es un inhibidor dual TYK2/JAK1 cuyo mecanismo de acción es la unión al dominio catalítico de TYK2, JAK1, llevando a la supresión de la producción de las citocinas dependientes de estas vías de señalización.⁴⁷

En un estudio fase 2a se distribuyeron al azar 212 pacientes para recibir diferentes dosis de brepocitinib comparado con placebo; el estudio evidenció como desenlace primario una disminución estadísticamente significativa del puntaje PASI a las 12 semanas en el grupo de tratamiento activo. No obstante, se suspendió el desarrollo de brepocitinib oral para el tratamiento de la psoriasis, aunque se continúa el estudio para el tratamiento de otras enfermedades inmuno-mediadas, entre éstas la artropatía psoriásica.⁴⁸

También se evaluó la eficacia del brepocitinib tópico comparado con placebo en un estudio fase 2b en pacientes con psoriasis tipo placas leve a moderada; sin embargo, no se evidenciaron cambios estadísticamente significativos entre los dos grupos de tratamiento.⁴⁹

Ropsacitinib (PF- 06826647)

El ropsacitinib es un inhibidor selectivo de TYK2 que actúa mediante la inhibición del dominio catalítico de TYK2.⁵⁰ Hasta ahora se han realizado múltiples estudios fase 1 para evaluar la seguridad en sujetos sanos que han documentado un adecuado perfil, con efectos adversos leves, principalmente infecciones de las vías respiratorias superiores.⁵¹ En un estudio clínico

fase 2 distribuyeron al azar 178 pacientes con psoriasis moderada a grave para recibir diferentes dosis de ropsacitinib (50 mg, 100 mg, 200 mg y 400 mg QD) o placebo. Se evaluó como desenlace primario la reducción del 90% del puntaje PASI respecto al basal; se evidenció que en el grupo de tratamiento activo con dosis de 200 y 400 mg un mayor porcentaje de pacientes alcanzó un PASI90 a las 12 semanas de seguimiento en comparación con el placebo.⁵²

CONCLUSIONES

Los avances en el conocimiento de la inmunopatogénesis de la psoriasis han permitido el desarrollo de nuevos blancos terapéuticos, cada vez más específicos y efectivos. Los tratamientos sistémicos prescritos para el tratamiento de las formas moderadas a graves se han basado en la administración de inmunosupresores orales convencionales, como metotrexato y ciclosporina, terapia biológica anti-TNF-alfa, anti-IL12/23, anti-IL17 y anti-IL-23 y moléculas pequeñas orales como apremilast. Aunque las alternativas son amplias, hay necesidades insatisfechas, aún hay pacientes que no alcanzan metas terapéuticas y la administración parenteral no siempre es fácil. Los medicamentos biológicos, si bien son sumamente eficaces, tienen potenciales inconvenientes relacionados con las vías de administración parenteral y potencial inmunogénico.

TYK2 cumple un papel central en la vía de señalización de IL-23, IL-12, IFN tipo I, fundamentales en la patogénesis de la psoriasis. La inhibición selectiva de TYK2 aparece como una alternativa promisoriosa y con buen perfil de seguridad. Si bien hasta ahora algunos inhibidores selectivos de TYK2 como deucravacitinib han mostrado resultados satisfactorios en los ensayos clínicos se requieren estudios a largo plazo, en vida real y en poblaciones de distintas regiones del mundo.

REFERENCIAS

1. Vičić M, Kaštelan M, Brajac I, Sotošek V, Massari LP. Current concepts of psoriasis immunopathogenesis. *Int J Mol Sci* 2021; 22 (21). DOI: 10.3390/ijms222111574
2. Dand N, Mahil SK, Capon F, Smith CH, et al. Psoriasis and genetics. *Acta Derm Venereol* 2020; 100 (3): 5647. DOI: 10.2340/00015555-3384
3. Dhabale A, Nagpure S. Types of psoriasis and their effects on the immune system. *Cureus* 2022; 14 (9): e29536. DOI: 10.7759/cureus.29536
4. Michalek IM, Loring B, John SM. A systematic review of worldwide epidemiology of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017; 31 (2): 205-12. DOI: 10.1111/jdv.13854
5. Rendon A, Schäkel K. Psoriasis pathogenesis and treatment. *Int J Mol Sci* 2019; 20 (6): 1475. DOI: 10.3390/ijms20061475
6. Tokuyama M, Mabuchi T. New treatment addressing the pathogenesis of psoriasis. *Int J Mol Sci* 2020; 21 (20): 7488. DOI: 10.3390/ijms21207488
7. Ma F, Plazyo O, Billi AC, Tsoi LC, et al. Single cell and spatial sequencing define processes by which keratinocytes and fibroblasts amplify inflammatory responses in psoriasis. *Nat Commun* 2023; 14 (1): 3455. DOI: 10.1038/s41467-023-39020-4
8. Mahil SK, Capon F, Barker JN. Update on psoriasis immunopathogenesis and targeted immunotherapy. *Semin Immunopathol* 2016; 38: 11-27. DOI: 10.1007/s00281-015-0539-8
9. Zhou X, Chen Y, Cui L, Shi Y, Guo C. Advances in the pathogenesis of psoriasis: from keratinocyte perspective. *Cell Death Dis* 2022; 13 (1):1-13. DOI: 10.1038/s41419-022-04523-3
10. Hawkes JE, Chan TC, Krueger JG. Psoriasis pathogenesis and the development of novel targeted immune therapies. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 140 (3): 645-53. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.07.004
11. Petit RG, Cano A, Ortiz A, Espina M, et al. Psoriasis: From pathogenesis to pharmacological and nano-technological-based therapeutics. *Int J Mol Sci* 2021; 22 (9): 4983. DOI: 10.3390/ijms22094983
12. Blauvelt A, Chiricozzi A. The immunologic role of IL-17 in psoriasis and psoriatic arthritis pathogenesis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2018; 55 (3): 379-90. DOI: 10.1007/s12016-018-8702-3
13. Ishizaki M, Akimoto T, Muromoto R, Yokoyama M, Ohshiro Y, Sekine Y, et al. Involvement of tyrosine kinase-2 in both the IL-12/Th1 and IL-23/Th17 axes in vivo. *J Immunol* 2011; 187 (1): 181-9. DOI: 10.4049/jimmunol.1003244
14. 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 (6): 1605-13. DOI: 10.4049/jimmunol.1800013
15. Burke JR, Cheng L, Gillooly KM, Strnad J, et al. Autoimmune pathways in mice and humans are blocked by pharmacological stabilization of the TYK2 pseudokinase domain. *Sci Transl Med* 2019; 11 (502): eaaw1736. DOI: 10.1126/scitranslmed.aaw1736
16. Gonzalez Lopez de Turiso F, Guckian K. Selective TYK2 inhibitors as potential therapeutic agents: a patent review (2019-2021). *Expert Opin Ther Patents* 2022; 32 (4): 365-79. DOI: 10.1080/13543776.2022.2026927
17. Qu Y, Li D, Xiong H, Shi D. Transcriptional regulation on effector T cells in the pathogenesis of psoriasis. *Eur J Med Res* 2023; 28 (1): 1-8. DOI: 10.1186/s40001-023-01144-0
18. Xin P, Xu X, Deng C, Liu S, et al. The role of JAK/STAT signaling pathway and its inhibitors in diseases. *Int Immunopharmacol* 2020; 80: 106210. DOI: 10.1016/j.intimp.2020.106210
19. Nogueira M, Puig L, Torres T. JAK inhibitors for treatment of psoriasis: focus on selective TYK2 inhibitors. *Drugs* 2020; 80 (4): 341-52. DOI: 10.1007/s40265-020-01261-8
20. Arnold KA, Peterson LF, Beck LA, Brewer MG. JAK signaling is critically important in cytokine-induced viral susceptibility of keratinocytes. *Int J Mol Sci* 2023; 24 (11). DOI: 10.3390/ijms24119243
21. Ciechanowicz P, Rakowska A, Sikora M, Rudnicka L. JAK-inhibitors in dermatology: current evidence and future applications. *J Dermatolog Treat* 2019; 30 (7): 648-58. DOI: 10.1080/09546634.2018.1546043
22. Miot HA, Criado PR, de Castro CCS, Ianhez M, et al. JAK-STAT pathway inhibitors in dermatology. *Anais Bras Dermatol* 2023; 98 (5): 656-77. DOI: 10.1016/j.abd.2023.03.001
23. O'Shea JJ, Schwartz DM, Villarino AV, Gadina M, et al. The JAK-STAT pathway: impact on human disease and therapeutic intervention. *Annu Rev Med* 2015; 66: 311-28. DOI: 10.1146/annurev-med-051113-024537
24. Howell MD, Kuo FI, Smith PA. Targeting the janus kinase family in autoimmune skin diseases. *Front Immunol* 2019; 10: 2342. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02342
25. Cai B, Cai J Ping, Luo Y long, Chen C, Zhang S. The specific roles of JAK/STAT signaling pathway in sepsis. *Inflammation* 2015; 38 (4): 1599-608. DOI: 10.1007/s10753-015-0135-z
26. Leit S, Greenwood JR, Mondal S, Carriero S, et al. Potent and selective TYK2-JH1 inhibitors highly efficacious in rodent model of psoriasis. *Bioorg Med Chem Lett* 2022; 73: 128891. DOI: 10.1016/j.bmcl.2022.128891
27. Loo WJ, Turchin I, Prajapati VH, Gooderham MJ, et al. Clinical implications of targeting the JAK-STAT pathway in psoriatic disease: Emphasis on the TYK2 pathway. *J Cutan Med Surg* 2023; 27 (1_suppl): 3S-24S. DOI: 10.1177/12034754221141680
28. Deng L, Wan L, Liao T, Wang L, et al. Recent progress on tyrosine kinase 2 JH2 inhibitors. *Int Immunopharmacol* 2023; 121: 110434. DOI: 10.1016/j.intimp.2023.110434
29. Sohn SJ, Barrett K, Van Abbema A, Chang C, et al. A Restricted role for TYK2 catalytic activity in human cytokine responses revealed by novel TYK2-selective inhibitors. *J Immunol* 2013; 191 (5): 2205-16. DOI: 10.4049/jimmunol.1202859

30. Yuan S, Wang L, Zhang H, Xu F, et al. Mendelian randomization and clinical trial evidence supports TYK2 inhibition as a therapeutic target for autoimmune diseases. *EBioMedicine* 2023; 89: 104488. DOI: 10.1016/j.ebiom.2023.104488
31. Dendrou CA, Cortes A, Shipman L, Evans HG, et al, et al. Resolving TYK2 locus genotype-to-phenotype differences in autoimmunity. *Sci Transl Med* 2016; 8 (363): 363ra149. DOI: 10.1126/scitranslmed.aag1974
32. Maya YA, Soto-Ospina A, Villegas-Lanau A, Araque P, et al. Modelamiento molecular y análisis estructural de la variante I684S en la enzima TYK2 y su relación con la propensión a la psoriasis. *Revista de la Academia Colombiana de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales* 2023; 47 (182): 8-21. DOI: 10.18257/raccefyn.1694
33. Genetic Analysis of Psoriasis Consortium & the Wellcome Trust Case Control Consortium 2. A genome-wide association study identifies new psoriasis susceptibility loci and an interaction between HLA-C and ERAP1. *Nat Genet* 2010; 42 (11): 985-90. DOI: 10.1038/ng.694
34. Minegishi Y, Saito M, Morio T, Watanabe K, et al. Human tyrosine kinase 2 deficiency reveals its requisite roles in multiple cytokine signals involved in innate and acquired immunity. *Immunity* 2006; 25 (5): 745-55. DOI: 10.1016/j.immuni.2006.09.009
35. Kreins AY, Ciancanelli MJ, Okada S, Kong XF, et al. Human TYK2 deficiency: Mycobacterial and viral infections without hyper-IgE syndrome. *J Exp Med* 2015; 212 (10): 1641-62. DOI: 10.1084/jem.20140280
36. Bellinato F, Gisondi P, Girolomoni G. Latest advances for the treatment of chronic plaque psoriasis with biologics and oral small molecules. *Biologics* 2021; 15: 247-53. DOI: 10.2147/BTT.S290309
37. Catlett IM, Hu Y, Gao L, Banerjee S, et al. Molecular and clinical effects of selective tyrosine kinase 2 inhibition with deucravacitinib in psoriasis. *J Allergy Clin Immunol* 2022; 149 (6): 2010-2020.e8. DOI: 10.1016/j.jaci.2021.11.001
38. Zhou Y, Li X, Shen R, Wang X, et al. Novel small molecule tyrosine kinase 2 pseudokinase ligands block cytokine-induced TYK2-mediated signaling pathways. *Front Immunol* 2022; 13: 884399. DOI: 10.3389/fimmu.2022.884399
39. Wroblewski ST, Moslin R, Lin S, Zhang Y, et al. Highly selective inhibition of tyrosine kinase 2 (tyk2) for the treatment of autoimmune diseases: Discovery of the allosteric inhibitor BMS-986165. *J Med Chem* 2019; 62 (20): 8973-95. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.9b00444
40. Chimalakonda A, Burke J, Cheng L, Catlett I, et al. Selectivity profile of the tyrosine kinase 2 Inhibitor deucravacitinib compared with janus kinase 1/2/3 inhibitors. *Dermatol Ther (Heidelb)* 2021; 11 (5): 1763-76. DOI: 10.1007/s13555-021-00596-8
41. Imafuku S, Tada Y, Hippeli L, Banerjee S, Efficacy and safety of the selective TYK2 inhibitor, deucravacitinib, in Japanese patients with moderate to severe plaque psoriasis: Subgroup analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled, global phase 3 trial. *J Dermatol* 2023; 50 (5): 588-95. DOI: 10.1111/1346-8138.16740
42. Fitzgerald O, Gladman D, Mease P, Ritchlin C, et al. Biomarker changes with selective tyrosine kinase 2 inhibitor, deucravacitinib, in PsA: Effects on disease markers and tyrosine kinase 2– versus janus kinase 1/2/3–mediated pathways [abstract]. *Arthritis Rheumatol* 2021; 73.
43. Armstrong AW, Gooderham M, Warren RB, Papp KA, et al. Deucravacitinib versus placebo and apremilast in moderate to severe plaque psoriasis: Efficacy and safety results from the 52-week, randomized, double-blinded, placebo-controlled phase 3 POETYK PSO-1 trial. *J Am Acad Dermatol* 2023; 88 (1): 29-39. DOI: 10.1016/j.jaad.2022.07.002
44. Strober B, Thaçi D, Sofen H, Kircik L, et al. Deucravacitinib versus placebo and apremilast in moderate to severe plaque psoriasis: Efficacy and safety results from the 52-week, randomized, double-blinded, phase 3 Program fOr Evaluation of TYK2 inhibitor psoriasis second trial. *J Am Acad Dermatol* 2023; 88 (1): 40-51. DOI: 10.1016/j.jaad.2022.08.061
45. Papp K, Gordon K, Thaçi D, Morita A, et al. Phase 2 trial of selective tyrosine kinase 2 inhibition in psoriasis. *N Engl J Med* 2018; 379 (14): 1313-21. DOI: 10.1056/NEJMoa1806382
46. Catlett IM, Aras U, Hansen L, Liu Y, et al. First-in-human study of deucravacitinib: A selective, potent, allosteric small-molecule inhibitor of tyrosine kinase 2. *Clin Transl Sci* 2022; 16 (1): 151-64. DOI: 10.1111/cts.13435
47. Page KM, Suarez-Farinas M, Suprun M, Zhang W, et al. Molecular and cellular responses to the TYK2/JAK1 inhibitor PF-06700841 reveal reduction of skin inflammation in plaque psoriasis. *J Invest Dermatol* 2020; 140 (8): 1546-1555.e4. DOI: 10.1016/j.jid.2019.11.027
48. Forman SB, Pariser DM, Poulin Y, Vincent MS, et al. TYK2/JAK1 inhibitor PF-06700841 in patients with plaque psoriasis: Phase IIa, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Invest Dermatol* 2020; 140 (12): 2359-2370.e5. DOI: 10.1016/j.jid.2020.03.962
49. Landis MN, Smith SR, Berstein G, Fetterly G, et al. Efficacy and safety of topical brepocitinib cream for mild-to-moderate chronic plaque psoriasis: a phase IIIb randomized double-blind vehicle-controlled parallel-group study. *Br J Dermatol* 2023; 189(1): 33-41. DOI: 10.1093/bjd/ljad098
50. Gerstenberger BS, Ambler C, Arnold EP, Banker ME, et al. Discovery of Tyrosine Kinase 2 (TYK2) Inhibitor (PF-06826647) for the Treatment of Autoimmune Diseases. *J Med Chem* 2020; 63 (22): 13561-77. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.0c00948
51. Singh RSP, Pradhan V, Roberts ES, Scaramozza M, et al. Safety and pharmacokinetics of the oral TYK2 inhibitor PF-06826647: A phase I, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation study. *Clin Transl Sci* 2021; 14 (2): 671-82. DOI: 10.1111/cts.12929
52. Tehlirian C, Singh RSP, Pradhan V, Roberts ES, et al. Oral tyrosine kinase 2 inhibitor PF-06826647 demonstrates efficacy and an acceptable safety profile in participants with moderate-to-severe plaque psoriasis in a phase 2b, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Am Acad Dermatol* 2022; 87 (2): 333-42. DOI: 10.1016/j.jaad.2022.03.059

EVALUACIÓN

- ¿Qué vía de señalización se considera fundamental en la patogénesis y perpetuación de la psoriasis?
 - vía MAPK
 - vía JAK-STAT
 - vía PI3K/Akt
 - vía de señalización Notch
- ¿Cuál es el papel de TYK2 en la patogénesis de la psoriasis?
 - TYK2 inhibe la producción de citocinas proinflamatorias
 - TYK2 activa la diferenciación de queratinocitos
 - TYK2 media la señalización de IL-12 e IL-23
 - TYK2 mejora la actividad de las células T reguladoras
- ¿Qué citocinas están implicadas en la diferenciación de las células T colaboradoras CD4+ en células Th17?
 - IL-1 e IL-10
 - IL-4 e IL-6
 - IL-12 e IL-23
 - IL-2 e IL-7
- ¿Cómo afecta la inhibición de TYK2 a las vías de señalización mediadas por IL-12 e IL-23?
 - mejora su actividad
 - no tiene efecto en su actividad
 - inhibe su actividad
 - acelera su degradación
- ¿Cuáles son los efectos adversos más comunes reportados en los ensayos clínicos de deucravacitinib?
 - sangrado gastrointestinal y trombocitopenia
 - insuficiencia renal e hipocalcemia
 - infecciones de las vías respiratorias superiores y dolor de cabeza
 - Toxicidad hepática y neuropatía periférica
- ¿Qué efecto tiene la activación de la vía JAK-STAT en la transcripción de genes relacionados con la respuesta inmunitaria?
 - aumenta la expresión de genes proinflamatorios
 - disminuye la expresión de genes antiinflamatorios
 - no tiene efecto en la expresión génica
 - regula la apoptosis celular
- ¿Cuál es el principal dominio estructural de las proteínas JAK que interactúa con el receptor de citocinas?
 - FERM
 - SH2
 - pseudocinasa
 - PTK
- ¿Cuál es el mecanismo de acción de deucravacitinib?
 - unión al dominio pseudocinasa de TYK2
 - inhibición de la vía de señalización de JAK1
 - activación de la señalización de IL-23
 - estimulación de la actividad de JAK2
- ¿Qué tipo de células producen IL-17 como respuesta a la IL-23 en la psoriasis?
 - linfocitos B
 - neutrófilos
 - linfocitos T CD4+ Th17
 - macrófagos

10. ¿Qué efecto tiene la IL-17 en los queratinocitos en la psoriasis?
- a) estimula la diferenciación de los queratinocitos
 - b) pérdida de adhesión entre los queratinocitos
 - c) apoptosis de los queratinocitos
 - d) induce la proliferación y alteración de la diferenciación de los queratinocitos

El Consejo Mexicano de Dermatología, A.C. otorgará dos puntos con validez para la recertificación a quienes envíen correctamente contestadas las evaluaciones que aparecen en cada número de *Dermatología Revista Mexicana*.

El lector deberá enviar todas las evaluaciones de 2024 a la siguiente dirección electrónica: articulos@nietoeditores.com.mx

Cada evaluación debe ser personalizada y única.

Fecha límite de recepción de evaluaciones: 15 de enero de 2025