



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS

Paola Borges Eckstein Canabrava

**AVALIAÇÃO DA EXPRESSÃO GÊNICA DA VIA DE SINALIZAÇÃO DA TIROSINA
QUINASE 2 NO SANGUE PERIFÉRICO DE PACIENTES COM PSORÍASE GRAVE
E PERDA DE RESPOSTA AO TRATAMENTO SISTÊMICO**

Brasília

2026

PAOLA BORGES ECKSTEIN CANABRAVA

**AVALIAÇÃO DA EXPRESSÃO GÊNICA DA VIA DE SINALIZAÇÃO DA TIROSINA
QUINASE 2 NO SANGUE PERIFÉRICO DE PACIENTES COM PSORÍASE GRAVE
E PERDA DE RESPOSTA AO TRATAMENTO SISTÊMICO**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília como requisito parcial para obtenção do título de Doutor.

Orientador: Prof. Dr. Ciro Martins Gomes

BRASÍLIA

2026

PAOLA BORGES ECKSTEIN CANABRAVA

**AVALIAÇÃO DA EXPRESSÃO GÊNICA DA VIA DE SINALIZAÇÃO DA TIROSINA
QUINASE 2 NO SANGUE PERIFÉRICO DE PACIENTES COM PSORÍASE GRAVE E
PERDA DE RESPOSTA AO TRATAMENTO SISTÊMICO**

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Ciro Martins Gomes (Presidente)

Professor orientador do programa de Pós-graduação em Ciências Médicas da Faculdade de
Medicina da Universidade de Brasília (UnB)

Dr.Kleyton de Carvalho Mesquita (Membro)

Médico do Tribunal Regional do Trabalho (10ª região)

Doutor em Ciências da Saúde pela Universidade de Brasília (UnB)

Dra.Mariana Vicente Cesetti (Membro)

Médica da Clínica Ette (DF)

Doutora em Ciências Médicas pela Universidade de Brasília (UnB)

Prof. Dr. Daniel Holanda Barroso

Professor orientador do programa de Pós-graduação em Ciências Médicas da Faculdade de
Medicina da Universidade de Brasília (UnB)

Dra.Sofia Sales Martins Spagnol Abraham (Suplente)

Médica da Clínica Derma Capelli (DF)

Doutora em Ciências Médicas pela Universidade de Brasília (UnB)

BRASÍLIA

2026

Dedico esta tese às pessoas que sempre estiveram ao meu lado, aos meus pais, Daniella Borges Silverio Ferreira e Antonio Francisco Eckstein Canabrava, que me apoiaram nessa jornada. Ao meu marido, Leandro Gabriel Albanaz Vargas, e ao meu filho, Arthur Eckstein Albanaz Vargas, pelo amor incondicional e apoio durante todo período. Aos meus irmãos, Ludmila Borges Eckstein Canabrava e Renato Borges Ferreira, pela parceria de sempre.

AGRADECIMENTOS

Agradeço, antes de tudo, a Deus por permitir a concretização de mais um sonho e por sua presença constante em minha vida, oferecendo força, direção e capacitação ao longo de toda esta jornada.

Aos meus pais, Daniella e Antônio, expresso minha gratidão pelo amor incondicional e por serem exemplos de dedicação, perseverança e coragem. O incentivo contínuo de vocês foi essencial para que eu seguisse adiante em cada etapa deste caminho.

Ao meu marido, Leandro, agradeço pelo apoio constante, pelo cuidado e pela parceria em todos os momentos. Sua presença foi essencial e tornou possível a realização deste sonho; sem você, nada disso teria se concretizado.

Ao meu filho, Arthur, agradeço por iluminar meus dias e por me motivar constantemente a buscar a realização dos meus projetos.

Aos meus irmãos, Ludmila e Renato, agradeço por celebrarem comigo cada conquista e pela certeza de que posso contar com vocês sempre que necessário.

Ao professor Ciro Gomes Martins, meu orientador, minha gratidão pela contribuição valiosa a este trabalho e ao meu crescimento acadêmico. Por todo apoio durante esse tempo e por todos conhecimentos compartilhados.

Agradeço aos amigos médicos que me auxiliaram durante todo esse período do doutorado e na coleta de dados, Bruna Côrtes Rodrigues, Andréa Monteiro de Araújo, Patrícia Shu Kurinzky, Samir de Figueiredo Azouz, Marcella Palhano Medeiros, Maria Stella Cochrane Feitosa e Débora Vilela Cunha.

À toda equipe de enfermagem do ambulatório de dermatologia do HUB, deixo meu sincero agradecimento pelo suporte prestado durante a execução e a coleta de dados.

À equipe do laboratório de dermatomicologia da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília, pelo apoio no processamento do material.

Por fim, agradeço à Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília pelo acolhimento.

RESUMO

Introdução: A psoríase é uma doença crônica recorrente inflamatória que afeta 2% a 3% da população mundial. Uma das principais características da psoríase é a complexa interação entre vias de citocinas extracelulares e moléculas de sinalização intracelulares que levam a uma cascata inflamatória, tanto de forma sistêmica, quanto nas lesões de pele. Estudos baseados em sequenciamento de RNA identificaram processos de transcrição que contribuem para o desenvolvimento da psoríase. Contudo, as associações desses processos com fenótipos clínicos específicos ainda necessitam de maior investigação. **Objetivo:** O objetivo primário do presente estudo consistiu na avaliação de perfis endotípicos específicos de células mononucleares periféricas (PBMCs) envolvidas na via de sinalização da tirosina quinase (TYK2) em pacientes com psoríase que experimentaram falha terapêutica, atendidos no ambulatório de dermatologia do HUB. **Métodos:** Estudo transversal, analítico e exploratório. Foram incluídos pacientes com diagnóstico confirmado de psoríase vulgar grave e que haviam alcançado remissão clínica sustentada por pelo menos um ano após o tratamento sistêmico. O desfecho principal foi definido como Índice de Área e Gravidade da Psoríase (PASI) > 10. Foram quantificados, em PBMCs, os níveis de expressão gênica de TYK2, Interleucina (IL)12A, IL12B, IL23A, Receptor de IL23 (IL23R), IL6, IL6R, IL17A e Fator de Necrose Tumoral (TNF), considerados como possíveis fatores de risco. Os resultados de expressão gênica foram submetidos a agrupamento hierárquico. **Resultados:** Foram incluídos 178 pacientes com psoríase (83 do sexo feminino e 95 do sexo masculino) e 20 controles saudáveis. Entre os pacientes com psoríase, 27 apresentaram PASI > 10 e outros 32 apresentaram DLQI > 10. Desses pacientes com atividade elevada de doença, 12 estavam no grupo de pacientes sem tratamento sistêmico e 47 estavam em uso atual de terapia sistêmica,

indicando perda de resposta terapêutica. A idade média entre os participantes foi de 50 anos, variando de 16 a 87 anos. A forma clínica mais comum foi a psoríase vulgar, 39% apresentaram acometimento do couro cabeludo, 27%, da região ungueal e 23%, da região genital. Observou-se regulação positiva da TYK2 nos PBMCs de pacientes com PASI > 10, embora sua distribuição apresentasse ampla variabilidade. Um subgrupo de 19 pacientes exibiu expressão aumentada da maioria dos mediadores dependentes da TYK2, com escores significativamente mais elevados de PASI ($p = 0,021$) e de Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia (DLQI) ($p = 0,034$).

Conclusão: Nos pacientes com psoríase que experimentaram falha terapêutica atendidos no ambulatório de dermatologia do HUB foi identificado um grupo com maior expressão gênica de mediadores da via de sinalização TYK2, como IL-12A, IL-12B, IL-23A, IL-23R, IL-6. Os resultados mostraram que, isoladamente, a quantificação relativa (RQ) de expressão gênica de TYK2 não pôde diferenciar pacientes com falha terapêutica (PASI maior que 10).

Palavras-chave: Psoríase; TYK2; Expressão gênica; Biomarcadores.

ABSTRACT

Introduction: Psoriasis is a chronic, recurrent inflammatory disease that affects 2% to 3% of the global population. One of the main features of psoriasis is the complex interplay between extracellular cytokine pathways and intracellular signalling molecules, which triggers an inflammatory cascade both systemically and within skin lesions. RNA sequencing-based studies have identified transcriptional processes that contribute to the development of psoriasis. However, the associations between these processes and specific clinical phenotypes still require further investigation. **Objective:** The primary aim of this study was to assess specific endotypic profiles of peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) involved in the tyrosine kinase (TYK2) signalling pathway in patients with psoriasis who experienced therapeutic failure and were treated at the dermatology outpatient clinic at HUB. **Methods:** This was a cross-sectional, analytical, and exploratory study. Patients included had a confirmed diagnosis of severe chronic plaque psoriasis and had achieved sustained clinical remission for at least one year following systemic treatment. The main outcome was defined as a Psoriasis Area and Severity Index (PASI) > 10. In PBMCs, gene expression levels of TYK2, Interleukin (IL)12A, IL12B, IL23A, IL23 Receptor (IL23R), IL6, IL6R, IL17A, and Tumour Necrosis Factor (TNF) were quantified and considered as possible risk factors. The gene expression results were subjected to hierarchical clustering. **Results:** A total of 178 patients with psoriasis (83 women and 95 men) and 20 healthy controls were included. Among the psoriasis patients, 27 had PASI > 10 and a further 32 had a Dermatology Life Quality Index (DLQI) > 10. Of those with high disease activity, 12 were in the group without systemic treatment and 47 were currently receiving systemic therapy, indicating a loss of therapeutic response. The average age among participants was 50 years, ranging from 16 to 87 years. The most common clinical form was chronic plaque psoriasis; 39% had scalp involvement, 27%

had nail involvement, and 23% had genital involvement. Positive regulation of TYK2 was observed in the PBMCs of patients with PASI > 10, although its distribution showed wide variability. A subgroup of 19 patients exhibited increased expression of the majority of TYK2-dependent mediators, with significantly higher PASI ($p = 0.021$) and DLQI ($p = 0.034$) scores. **Conclusion:** Among patients with psoriasis who experienced therapeutic failure and were seen at the dermatology outpatient clinic at HUB, a group was identified with higher gene expression of mediators in the TYK2 signalling pathway, such as IL-12A, IL-12B, IL-23A, IL-23R, and IL-6. The results showed that, in isolation, the relative quantification of TYK2 gene expression could not differentiate patients with therapeutic failure (PASI greater than 10).

Keywords: Psoriasis; TYK2; Gene expression; Biomarkers.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – O papel inflamatório das células mononucleares periféricas na psoríase.....	18
Figura 2 – Psoríase em placas	19
Figura 3 – Psoríase em placas	19
Figura 4 – Psoríase ungueal	20
Figura 5 – Psoríase pustulosa plantar	21
Figura 6 – Separação das células mononucleares do sangue periférico por gradiente de densidade	31
Figura 7 – Fluxograma dos participantes com psoríase e falha terapêutica	36
Figura 8 – Gráfico de dispersão mostrando a associação de correlação da expressão gênica entre todos os mediadores avaliados no estudo	39
Figura 9 – Perfil de Expressão Gênica por Paciente	42

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Quadro 1 – Informação completa sobre as sondas TaqMan (Thermo Fisher Scientific, Waltham, EUA) utilizadas neste estudo.....	33
Tabela 1 – Características do tratamento dos pacientes com psoríase incluídos de acordo com a classificação do Índice de Gravidade da Área da Psoríase (PASI).....	37
Tabela 2 – Mediana da quantificação relativa da expressão gênica de todos os pacientes com psoríase versus controles saudáveis.....	40
Tabela 3 – Mediana da quantificação relativa da expressão gênica de mediadores de acordo com a classificação do Índice de Gravidade da Área da Psoríase (PASI).....	41
Tabela 4 – Mediana da quantificação relativa da expressão gênica de mediadores de acordo com 2 diferentes conjuntos endotípicos identificados neste estudo.....	43
Tabela 5 – Comparação das características demográficas e clínicas com os 2 diferentes conjuntos endotípicos identificados neste estudo.....	44

LISTA DE ABREVIATURAS

AMP – Peptídeos antimicrobianos

BSA – *Body Surface Area*

cDNA – DNA complementar

DLQI – *Dermatology Life Quality Index*

DNA – Ácido desoxirribonucleico

ERK – Quinase reguladora de sinal extracelular

FDR – Taxa de Falsos Descobrimientos

GAPDH – Gliceraldeído-3-fosfato desidrogenase

HLA – *Human Leukocyte Antigen*

HUB – Hospital Universitário de Brasília

IFN – Interferon

IKK – Quinase I-kappa B

IL – Interleucina

JAK – Janus quinase

MAPK – Proteínas quinases ativadas por mitógenos

NF- κ B – Fator nuclear kappa B

PASI – *Psoriasis Area and Severity Index*

PBMC – *Peripheral Blood Mononuclear Cells*

PCR – Reação em cadeia da polimerase

qRT-PCR – PCR quantitativo em tempo real

RNA – Ácido ribonucleico

RQ – Quantificação relativa

STAT – Transdutor de sinal e ativador de transcrição

TAK1 – Quinase 1 ativadora do TGF-beta

TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TNF – Fator de necrose tumoral

TYK2 – Tirosina quinase 2

UV – Ultravioleta

Sumário

1. INTRODUÇÃO	15
1. Etiopatogenia	15
1.1.1 Via TNF-IL23-IL17	15
1.1.2 Vias JAK-STAT e TYK 2	17
1.2 Aspectos Clínicos	18
1.3 Comorbidades	21
1.4 Medidores de Gravidade	22
1.5 Tratamento	23
1.5.1 Tratamento psoríase leve	23
1.5.2 Tratamento psoríase moderada a grave	24
1.6 Biomarcadores	25
2. JUSTIFICATIVA	27
3. OBJETIVOS	28
3.1) Objetivo primário	28
3.2) Objetivos secundários	28
4. MATERIAIS E MÉTODOS	29
4.1 População estudada	29
4.2 Avaliação inicial	30
4.3 Procedimento laboratorial	30
4.4 Procedimentos da separação	30
4.6 Armazenamento e processamento de amostras de sangue	32
4.7 Análise estatística	35
5. RESULTADOS	36
6. DISCUSSÃO	45
7. CONCLUSÃO	48
8 –REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	49
9 –ANEXOS	56
Apêndice A – Ficha de Atendimento Clínico	56
Anexo A - Índice de qualidade de vida em dermatologia – DLQI	59
Anexo B – Psoriasis Area Severity Index -PASI	60
Anexo C – Artigo publicado nos Anais Brasileiros de Dermatologia	61

1. INTRODUÇÃO

A psoríase é uma doença crônica recorrente inflamatória que afeta 2% a 3% da população mundial.(1) No Brasil, estudo de Romiti *et al* mostrou uma prevalência de 1,31%, (2) sendo as menores taxas no Norte (0,92%) e as maiores, no Sudeste (1,88%). (3) Essa patologia é marcada por hiperproliferação de queratinócitos e infiltrado de células inflamatórias.(4) Sua etiologia é complexa e ainda parcialmente elucidada, mas acredita-se ser uma doença multifatorial provocada por fatores genéticos e ambientais.(5)

1. 1 Etiopatogenia

Uma das principais características da psoríase é a complexa interação entre vias de citocinas extracelulares e moléculas de sinalização intracelulares que levam a uma cascata inflamatória, tanto de forma sistêmica quanto nas lesões de pele. (6,7)

1.1.1 Via TNF-IL23-IL17

Já é bem documentado o papel central da via de sinalização do fator de necrose tumoral α , interleucinas 23 e 17 (TNF α , IL23 e IL17.) O TNF α é produzido por uma ampla gama de células, como queratinócitos, neutrófilos, células dendríticas, mastócitos e células Th22 e Th17. Ele tem papel crucial na psoríase, promovendo a maturação de células dendríticas e facilitando a produção de IL23. Além disso, ele estimula a síntese de IL18 e IL12, potentes indutores de interferon γ (IFN γ), contribuindo com a regulação da resposta Th1. (4)

Finalmente, ao interagir com a IL17, ele auxilia na correção de genes de citocinas e queratinócitos, influenciando nas funções destes últimos. Essas observações indicam

que ele possui um papel central na regulação junto ao eixo IL23/IL17.(4) A IL23 é secretada principalmente por células dendríticas, que tendem a estar aumentadas na psoríase. Essa citocina age nas células T, especialmente Th17, promovendo liberação de IL17, que tem como alvo principal, na psoríase, o queratinócito.(4,8)

A família da IL17 inclui seis citocinas estruturalmente relacionadas: IL17A a IL17F. Dentre elas, a IL17A, IL17C e IL17F estão relacionadas à patogênese da psoríase, com altas taxas encontradas nas lesões psoriáticas. Embora sejam produzidas principalmente por células Th17, recentemente foi demonstrado que também podem ser liberadas por células do sistema imune inato, como neutrófilos e mastócitos.(8) A IL17 age diretamente sobre queratinócitos, estimulando a produção de algumas moléculas como citocinas, peptídeos antimicrobianos (AMPs), beta-defensinas, assim como quimiocinas, que vão atrair neutrófilos, macrófagos e linfócitos. A IL17A também hiper-regula a Galectina-8, responsável pela hiperproliferação de queratinócitos, e bloqueia a função supressiva de células T reguladoras. (8,9)

Além disso, há uma ativação de algumas quinases intracelulares pela interação do complexo receptor IL17 e a proteína adaptadora ACT1. Essas quinases intracelulares incluem a quinase reguladora de sinal extracelular (ERK), proteínas quinases ativadas por mitógenos (MAPK) p38, quinase 1 ativadora do TGF-beta (TAK1), quinase I-kappa B (IKK) e quinase 3 beta glicogênio sintetase, e todas elas ativam citocinas pró-inflamatórias, quimiocinas e peptídeos antimicrobianos. No meio intracelular, as citocinas Th1 e Th2 agem através da via janus quinase (JAK) e transdutor de sinal e ativador de transcrição (STAT), enquanto as respostas Th17 são mediadas pela ACT1 e NFkB. Alternativamente células T $\gamma\delta$ produzem IL17A, mesmo sem o estímulo da IL23. (9,10)

1.1.2 Vias JAK-STAT e TYK 2

Os transdutores e ativadores do sinal da janus quinase (JAK-STAT) possuem um papel importante na sinalização intracelular de citocinas de vários processos celulares. A família JAK é composta por 4 membros: JAK1, JAK2, JAK3 e a tirosina quinase 2 (TYK2). As JAKs se ligam aos receptores de citocinas do tipo I ou II a fim de transmitir sinais extracelulares, ativando os STATs, levando a respostas imunes celulares pró inflamatórias. As JAKs mediam a sinalização da IL12, IL23, IFN α , IFN β e IFN γ , IL6 e IL22. A TYK2, especificamente, é responsável por intermediar a sinalização da IL23, IL12 e do receptor do tipo I do IFN. (9,11)

As citocinas se ligam aos seus receptores, ativando receptores associados às JAKs. As JAKs ativadas fosforilam as proteínas STATs, dimerizando-as e translocando-as ao núcleo para regulação da transcrição gênica. A TYK2 liga-se ao receptor do IFN tipo 1 na superfície da célula na sua forma inativa, após a ligação do IFN α a seu receptor, as proteínas TYK2 e JAK1 são ativadas levando ao recrutamento e transcrição da STAT 1 e 2, que são reguladores maiores da expressão de vários genes estimulados pela IFN. (12)

A JAK1 está diretamente relacionada à gravidade da psoríase, e a deleção da TYK2 tem a capacidade de suprimir alguns fenótipos da psoríase, sugerindo um papel importante na terapêutica. A JAK1, JAK2 e TYK2 estão presentes em todos os tecidos, e são capazes de ativar a STAT3, levando a ativação e diferenciação das células Th17.(9) Na psoríase, a via da JAK-STAT relaciona-se também à sinalização pro inflamatória dos IFNs, IL12, IL19, IL20, IL22, IL23 e IL24. (13)

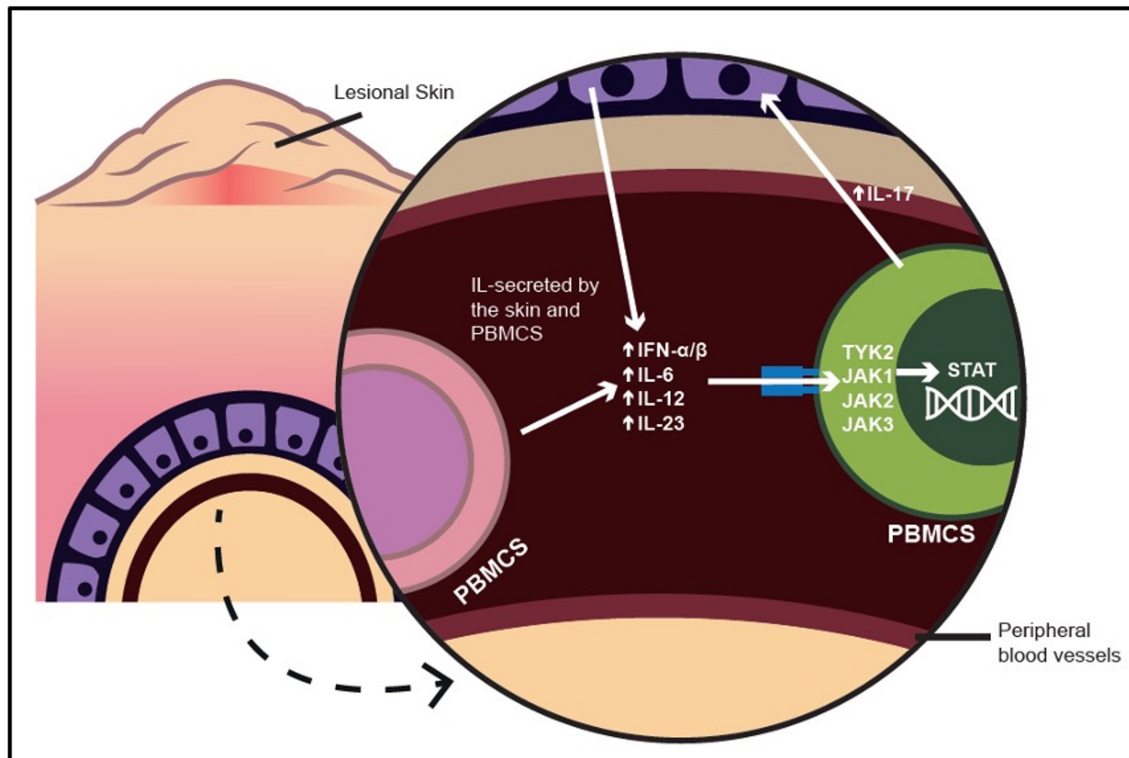


Figura 1 – O papel inflamatório das células mononucleares periféricas na psoríase (Adaptado de Canabrava *et al.*).(14)

1.2 Aspectos Clínicos

A apresentação clínica da psoríase varia conforme a forma da doença, podendo manifestar-se como psoríase em placas, psoríase gutata ou psoríase pustulosa. Geralmente, uma das variantes predomina, embora possam coexistir. Apresentam em comum o eritema, espessamento, descamação e distribuição simétrica. (5,15) A psoríase em placas, também chamada de vulgar, representa 80 a 90% de todos os casos. São placas de diferentes tamanhos, bem delimitadas, eritematosas e descamativas, afetam mais frequentemente o couro cabeludo, tronco, dobra glútea e superfícies extensoras, como cotovelos e joelhos. (5)



Figura 2 – Psoríase em placas (arquivo pessoal)



Figura 3 – Psoríase em placas (arquivo pessoal)

As lesões eventualmente apresentam o sinal de Auspitz, que consiste em pequenos pontos de sangramento após a remoção das escamas. Pode ocorrer também o anel de Woronoff, que é a presença de um halo esbranquiçado ao redor das placas eritematosas,

é especialmente observado durante o uso de terapias tópicas ou fototerapia. Ainda, alguns pacientes desenvolvem lesões nos locais de trauma, sendo denominado fenômeno de Kobner. (16)

A psoríase em placas pode ter um impacto importante na qualidade de vida quando acomete áreas especiais como o couro cabeludo, palmas e plantas, unhas ou regiões intertriginosas (conhecida como psoríase inversa). O acometimento palmo plantar limita a funcionalidade das mãos e pés e pode causar dor. O envolvimento ungueal pode ocorrer, especialmente associado a artrite psoriática, na unha é comum a presença de pitting, onicólise e disfrofia. (5)



Figura 4 – Psoríase ungueal (arquivo pessoal)

A psoríase inversa acomete áreas intertriginosas como axilas, região infra mamária, sulco interglúteo, genitais, dobras abdominais e inguinais. As lesões se diferenciam na morfologia da forma clássica, apresentam-se como placas eritematosas brilhantes, ou como placas finas, sem descamação importante. Faz diagnóstico diferencial com infecções bacterianas e fúngicas. (16)

Ocasionalmente, a psoríase pode acometer a mucosa oral ou língua, na língua ocorre manchas vermelhas, bem delimitadas, que podem assumir padrões anulares, sendo denominada “língua geográfica”. (17) A forma eritrodérmica é um subtipo grave, caracterizado pelo envolvimento maior que 90% da superfície corporal, pode ocorrer pela progressão da psoríase vulgar ou ser desencadeado por infecção, reação a medicamentos ou redução do corticoide. (15) A psoríase gutata representa 2% dos casos e é caracterizada pelo aparecimento súbito de numerosas pequenas placas, menores que 1 cm, em formato de gota. É mais comum em adultos jovens e crianças, tipicamente se manifesta após uma infecção estreptocócica. Se localiza mais comumente no tronco. (15,16)

A psoríase pustulosa é uma forma rara da doença e pode ser dividida em três variantes clínicas principais: pustulose palmoplantar, acrodermatite continua de Hallopeau e psoríase pustulosa generalizada, sendo essa a forma mais grave. Caracteriza-se por um curso variável com episódios de exacerbação e remissão, é uma condição potencialmente grave e com risco de vida. (18)



Figura 5 – Psoríase pustulosa plantar (arquivo pessoal)

1.3 Comorbidades

A psoríase vai além do envolvimento cutâneo. A artrite psoriática afeta um percentual significativo de pacientes com psoríase, com variação nos estudos, estima-se que a frequência média seja de 15 a 20%. Tem potencial para destruição grave das articulações sem tratamento adequado. (16) Ocorre maior incidência de fatores de risco cardiovasculares nesses pacientes, como dislipidemia, hipertensão arterial sistêmica, diabetes melitus, obesidade, tabagismo. Além disso, evidências sugerem que a psoríase é um fator de risco independente para infarto do miocárdio. (16)

1.4 Medidores de Gravidade

A avaliação da gravidade da psoríase é feita por meio de escores, o mais comumente utilizado é o *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI), nele as placas são analisadas de acordo com o eritema, infiltração e descamação e o corpo é dividido em quatro regiões, cabeça, membros superiores, membros inferiores e tronco, sendo avaliado a superfície total acometida por cada área. (19) Apresenta algumas vantagens, como ser sensível a variações do quadro clínico, refletindo de forma fidedigna a melhora ou piora na doença. (20) Outro escore utilizado é o *Body Surface Area* (BSA), o qual avalia a área corporal total acometida pela psoríase, considerando o tamanho da palma da mão equivalente a 1%. (19) Uma crítica a esse método é não considerar a intensidade das lesões, porém, por ser mais objetivo, é utilizado em pesquisas. (21) O *Dermatology Life Quality Index* (DLQI) avalia o impacto na qualidade de vida e a gravidade de diferentes doenças dermatológicas, contem 10 questões relacionadas a experiências enfrentadas pelo paciente na última semana. (19) O PASI e o DLQI avaliam diferentes aspectos da psoríase,

e a inclusão desse escore contribui para uma avaliação mais abrangente nas pesquisas.
(20)

A “regra dos dez” considera a psoríase como grave quando o PASI, BSA ou DLQI são maiores que 10. (20)

1.5 Tratamento

Ao longo dos anos, as abordagens terapêuticas mostraram desenvolvimento significativo, passando dos tratamentos tópicos convencionais e fototerapia para intervenções sistêmicas mais sofisticadas como biológicos e pequenas moléculas.(4) As estratégias atuais têm como objetivos principais o alívio dos sintomas, melhora da qualidade de vida e prevenção da progressão da doença. Apesar dos avanços no tratamento, ainda persistem desafios como efeitos adversos, resistência terapêutica, altos custos de algumas terapias e variabilidade na resposta ao tratamento entre os pacientes.
(22)

1.5.1 Tratamento psoríase leve

Existem várias opções como corticoides tópicos, análogos da vitamina D, inibidores da calcineurina, queratolíticos e fototerapia. A escolha depende da localização, gravidade, presença de comorbidades e preferências individuais. (22) Os corticoides tópicos são o pilar do tratamento, exercem efeito anti-inflamatório, antiproliferativo e efeitos vasoconstritores locais com a regulação de genes que codificam citocinas pró-inflamatórias. (5)

1.5.2 Tratamento psoríase moderada a grave

Tratamentos sistêmicos são a primeira escolha para as formas moderadas a graves, e podem ser usados em doenças localizadas quando a terapia tópica é ineficaz. É recomendado o uso de fototerapia, tratamentos sistêmicos orais e imunobiológicos. (22) A fototerapia de preferência para psoríase é a UV-B por ter um perfil de segurança mais favorável e ser eficaz. Seu uso reduz a síntese do DNA, levando a apoptose de queratinócitos e redução de citocinas pró-inflamatórias pelas células T. (5) Tratamentos sistêmicos orais mais utilizados são o metotrexato, acitretina, ciclosporina e apremilast. Com exceção da ciclosporina, a eficácia desses tratamentos geralmente é menor que a dos biológicos. (5)

Os biológicos revolucionaram o tratamento da psoríase em pacientes com a forma moderada a grave. (22) As classes mais utilizadas são inibidores de TNF-alfa (etanercepte, infliximabe, adalimumabe, certolizumabe), inibidores de IL-12/IL-23 (ustequinumabe), inibidores da IL-17 (secuquinumabe, ixequizumabe, brodalumabe, bimequizumabe) e inibidores da IL-23 (guselcumabe, tildraquizumabe, risanquizumabe). (23,24)

A via JAK-STAT desempenha papel central na investigação de novos compostos orais para tratamento da psoríase. (4) O deucravacitinibe tem o mecanismo de ação pela inibição seletiva da tirosina quinase 2 (TYK2), devido ao seu baixo peso molecular, pertence ao grupo denominado “pequenas moléculas”, com relevância crescente no arsenal terapêutico da psoríase, pela maior facilidade na síntese e menor custo comparado aos biológicos. (19)

O desenvolvimento de novas estratégias de tratamento que bloqueiam a atividade de mediadores específicos do ciclo inflamatório da psoríase revolucionaram a assistência

dermatológica para psoríase. Esse ciclo representa uma sequência de eventos inflamatórios interconectados que pode ser interrompida por um medicamento alvo, interrompendo a progressão da doença, ao mesmo tempo em que preserva a resposta normal de outros mediadores inflamatórios aos estímulos fisiológicos. (25) Atualmente, medicamentos orais e parenterais eficazes estão disponíveis e seu uso é cada vez mais comum. (26–29)

Apesar das novas medicações serem citocina alvo específicas, a escolha do tratamento é, em geral, direcionada ao quadro clínico da doença, levando em consideração sua gravidade e o envolvimento de áreas corporais específicas como couro cabeludo, unhas e áreas inguinais. (23,30,31)

1.6 Biomarcadores

(32) Na psoríase, alguns biomarcadores promissores incluem citocinas como o fator de necrose tumoral (TNF), interleucinas (IL)-17, IL-23 e IL-12; quimiocinas como CCL20; biomarcadores relacionados aos queratinócitos, como queratina 16 e queratina 17; marcadores de angiogênese como o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), e marcadores genéticos como a variação do gene HLA-C. (33–35) A maioria desses biomarcadores foi medida em amostras de pele, mas a coleta sistemática de biópsias pode tornar inviável o monitoramento da doença.

Biomarcadores sanguíneos envolvem técnicas de coleta menos invasivas e são frequentemente usados em pesquisas médicas. Na psoríase, muitos marcadores tradicionais, particularmente aqueles usados para detectar inflamação (como a proteína C reativa e a velocidade de sedimentação de hemácias) e a presença da síndrome metabólica (incluindo o painel lipídico e níveis de glicose) são comumente utilizados. (36) A

identificação de marcadores moleculares atualmente representa um dos desenvolvimentos mais importantes na área médica. (37)

Pesquisar componentes genéticos em doenças multifatoriais, como a psoríase, é complexo e demorado. Estudos anteriores identificaram genes que podem aumentar o risco de desenvolver psoríase, como polimorfismos nos genes que codificam as subunidades p19 e p40 da IL-23 e IL-12/IL-23, respectivamente, assim como uma subunidade do receptor de IL-23. (37–39) Posteriormente, técnicas de sequenciamento de RNA (RNA-seq) e de microarray foram utilizadas para identificar vários genes envolvidos ativamente no processo de transcrição mediado pela doença. (40,41) Embora essas técnicas sejam altamente avançadas, envolvem uma grande quantidade de informação que pode ser difícil de interpretar e podem não ser eficazes na detecção de amplas variações na expressão gênica. (42)

Portanto, de acordo com os principais especialistas da área, são necessárias mais investigações que relacionem achados genéticos e fenótipos em diferentes populações, pois ainda existe uma lacuna de conhecimento quanto à relação direta entre os achados genéticos e clínicos na psoríase. (43,44)

2. JUSTIFICATIVA

Atualmente, poucos estudos avaliaram o perfil imunológico em pacientes com psoríase e perda de resposta ao tratamento sistêmico. O entendimento do perfil das citocinas e quimiocinas nesses pacientes pode ser útil para auxílio no diagnóstico de casos com características clínicas e histopatológicas semelhantes para correta escolha da terapia biológica. Além disso, esse conhecimento é importante para melhorar a compreensão dos mecanismos imunológicos envolvidos nessas doenças e na ação dos medicamentos imunomoduladores, auxiliando na escolha de tratamentos mais adequados para cada paciente.

3. OBJETIVOS

3.1) Objetivo primário

- Avaliar perfis endotípicos específicos de PBMCs envolvidas na via de sinalização da TYK2 em pacientes com psoríase que experimentaram falha terapêutica. atendidos no ambulatório de dermatologia do HUB.

3.2) Objetivos secundários

- Comparar os perfis de expressão gênica com as características demográficas e clínicas mais significativas dos pacientes com psoríase (sexo, idade, forma clínica, locais de acometimento);
- Descrever perfil clínico-epidemiológico dos pacientes com psoríase;
- Criar um biorrepositório de amostras de cDNA para realizar pesquisas laboratoriais destinadas a esclarecer aspectos patológicos e melhorar a qualidade de vida dos pacientes afetados.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

Estudo transversal, analítico e exploratório. O estudo faz parte do projeto de pesquisa de vida real aprovado em diversos hospitais da rede EBSEH, “Doenças autoimunes na vida real no Brasil: um estudo de coorte multicêntrico com base na avaliação da epidemiologia clínica e molecular”. O presente braço do estudo foi realizado nos pacientes atendidos no Hospital Universitário de Brasília (HUB) no período de novembro de 2022 a março de 2024.

Por se tratar de um estudo exploratório, não foi realizado cálculo prévio de tamanho amostral, sendo o número de participantes determinado pela disponibilidade daqueles que atendiam aos critérios de inclusão durante o período de coleta. Optou-se por amostragem por conveniência por se tratar de população clínica restrita.

4.1 População estudada

Foram incluídos pacientes com diagnóstico confirmado de psoríase vulgar grave (definido por PASI ou DLQI > 10) e que haviam alcançado remissão clínica sustentada (definida por PASI ou DLQI < 5) por pelo menos um ano após o tratamento sistêmico.

A partir dessa população, foram selecionados dois subgrupos: pacientes que permaneceram em remissão até o momento da coleta de dados e pacientes que tiveram perda de resposta ao tratamento sistêmico (PASI ou DLQ > 10 após o período de remissão). Para fins comparativos, foram também incluídos pacientes com psoríase que não haviam recebido tratamento sistêmico atendidos no mesmo período e indivíduos saudáveis. Foram excluídos pacientes com outras condições autoimunes, gestantes e indígenas.

4.2 Avaliação inicial

Todos os pacientes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Após a consulta médica, foram submetidos a um questionário com informações demográficas e clínicas (apêndice A) e, coletados vinte mililitros de sangue venoso por punção cubital. O processamento de amostras laboratoriais foi realizado no Laboratório de Dermatômica da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília (CAAE: 68068323.3.1001.5558).

4.3 Procedimento laboratorial

Após a coleta, o sangue venoso foi separado nas seguintes fases para avaliação de material genético: 1) plasma; 2) células mononucleares de sangue periférico (PBMC); 3) conjuntos de granulócitos e eritrócitos.

4.4 Procedimentos da separação

A separação das amostras foi realizada segundo protocolo publicado por Canabrava *et al.* (14) Inicialmente, os tubos de coleta foram centrifugados a 1.900g, a 22°C por 10 minutos.

Após centrifugação, o plasma heparinizado foi transferido com auxílio de pipeta sorológica de 10mL para 4 microtubos cônicos de 1,5mL (tipo eppendorf), previamente identificados, que foram armazenados a -80°C.

O sangue restante foi então diluído na proporção 1:1 em meio RPMI 1640 incompleto (Gibco®, Thermo Fisher Scientific, Waltham, EUA). Em seguida, o material foi homogeneizado e o sangue total mais RPMI incompleto foi aplicado à metade do

volume de uma solução de Ficoll-Hypaque à temperatura ambiente em tubo cônico de 15 ml. Os tubos foram centrifugados a 680g durante 40 minutos, a 22°C, com aceleração e desaceleração baixas (aceleração: 2 e desaceleração: <0).

Retirou-se o anel de células mononucleares com o auxílio de uma pipeta Pasteur e transferiu-o para tubos cônicos de 15mL. O volume foi completado para 14mL de RPMI incompleto, seguido de homogeneização por inversão e centrifugação a 400g por 7 minutos a 4°C, constituindo a primeira lavagem celular. Após a centrifugação, o sobrenadante foi removido por inversão e o pellet foi ressuspensão. O mesmo processo foi repetido. Em seguida foi adicionado 0,5mL ou 1mL ou 2mL de RPMI incompleto, após homogeneizado com 1:1 de solução estabilizadora RNAlater (Thermo Fisher Scientific, Waltham, EUA). A Figura 6 demonstra o processamento da separação.

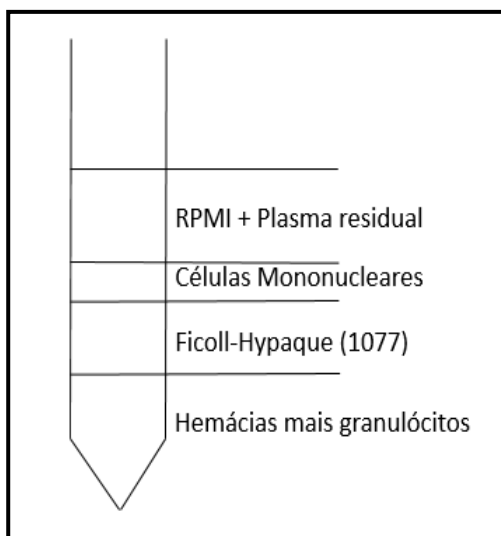


Figura 6 - Separação das células mononucleares do sangue periférico por gradiente de densidade (arquivo pessoal).

4.5 Extração do RNA

Foram utilizados 350 microlitros da solução de PBMC estocadas para extração com uso do Kit mirVana PARIS Kit (Thermo Fisher Scientific, Waltham, EUA) conforme orientação do fabricante.

4.6 Armazenamento e processamento de amostras de sangue

As amostras de RNA extraídas foram armazenadas no biorrepositório a -80°C e posteriormente transformadas em DNA complementar. Os níveis de expressão dos mediadores imunológicos foram avaliados por RT-PCR (qRT-PCR) quantitativo, utilizando-se sondas TaqMan pré-fabricadas (Applied Biosystems, Foster City, CA) para cada transcrição, com retrotranscrição configurada com $1\text{ ng} / \mu\text{L}$ de RNA de PBMCs. Como controle endógeno, foi usado gliceraldeído-3 - fosfato desidrogenase (GAPDH). Utilizamos o método Delta-Delta Ct para análise de dados. A Tabela 1 demonstra todas as especificidades das sondas TaqMan utilizadas neste estudo.

As reações foram realizadas em um termociclador QuantStudio 5 (Thermo Fisher Scientific, Waltham, EUA). A reação foi iniciada a 50°C por 2 minutos, seguida de 95°C por 10 minutos (ativação da polimerase) e 40 ciclos de PCR de 95°C por 15 segundos e 60°C por 60 segundos. As reações foram conduzidas em um volume final de $15\ \mu\text{l}$, contendo 1x TaqMan™ Gene Expression Master Mix (Thermo Fisher Scientific, Waltham, EUA), sondas baseadas em TaqMan 1x, $2\ \mu\text{l}$ da amostra de cDNA de cada paciente e água ultrapura. Todas as amostras foram testadas em triplicata. Para normalização, utilizamos uma amostra de referência (calibrador) formada por um pool de RNA total extraído dos PBMCs dos 20 controles saudáveis incluídos. Controles sem amostras também foram utilizados para comparação.

Quadro 1. Informação completa sobre as sondas TaqMan (Thermo Fisher Scientific, Waltham, EUA) utilizadas neste estudo.

Símbolo	Nome do gene	Catálogo	Nomenclatura alternativa	Localização no cromossomo humano
TYK2	tyrosino quinase 2	Hs00177464_m1	IMD35, JTK1	Chr.19: 10350528-10380572 on build GRCh38
IL-12A	interleucina 12A	Hs01073447_m1	CLMF, IL-12A, NFSK, NKSF1, P35	Chr.3: 159988836-159996019 on build GRCh38
IL-12B	interleucina 12B	Hs01011518_m1	CLMF, CLMF2, IL-12B, IMD28, IMD29, NKSF, NKSF2	Chr.5: 159314783-159330473 on build GRCh38
IL-23A	interleucina 23 subunidade alfa	Hs00372324_m1	IL-23, IL-23A, IL23P19, P19, SGRF	Chr.12: 56334159-56340410 on build GRCh38
IL-23R	receptor da interleucina 23	Hs00332759_m1	-	Chr.1: 67138638-67259979 on build GRCh38

IL-6	interleucina 6	Hs00174131_m1	BSF-2, BSF2, CDF, HGF, HSF, IFN-beta-2, IFNB2, IL-6	Chr.7: 22725889-22732002 on build GRCh38
IL-6R	receptor da interleucina 6	Hs01075664_m1	CD126, IL-6R-1, IL-6RA, IL6Q, IL6RA, IL6RQ, gp80	Chr.1: 154405193-154469450 on build GRCh38
TNF	fator de necrose tumoral	Hs00174128_m1	DIF, TNF-alpha, TNFA, TNFSF2, TNLG1F	Chr.6: 31575567 - 31578336 on build GRCh38
IL-17A	interleucina 17A	Hs00174383_m1	CTLA-8, CTLA8, IL-17, IL-17A, IL17	Chr.6: 52186387 - 52190638 on build GRCh38
GAPDH	Gliceraldeído-3-fosfato desidrogenase	Hs99999905_m1	G3PD, GAPD, HEL-S-162eP	Chr.12: 6534405 - 6538375 on Build GRCh38

4.7 Análise estatística

Para análise estatística, o PASI foi a principal variável dependente. A perda de resposta ao tratamento sistêmico foi definida pela ocorrência de PASI ou DLQI > 10. Foram utilizados o teste qui-quadrado para variáveis categóricas e para as variáveis numéricas o teste Wilcoxon. Os valores da expressão gênica relativa foram expressos como valores medianos e intervalos interquartis. A relevância clínica das alterações na expressão gênica foi definida como uma diferença mínima de duas vezes na expressão gênica relativa (RQ) entre grupos. Valor de $p < 0,05$ indicou significância estatística. Realizou-se ajuste de taxa de descoberta falsa de Benjamini–Hochberg. Utilizado o programa R versão 4.1.2 (2021).

5. RESULTADOS

Foram incluídos 178 pacientes com psoríase (83 do sexo feminino e 95 do sexo masculino) e 20 controles saudáveis. Entre os pacientes com psoríase, 27 apresentaram PASI > 10 e outros 32 apresentaram somente o DLQI > 10. Desses pacientes com atividade elevada de doença, 12 estavam no grupo de pacientes sem tratamento sistêmico e 47 estavam em uso atual de terapia sistêmica, indicando perda de resposta terapêutica.

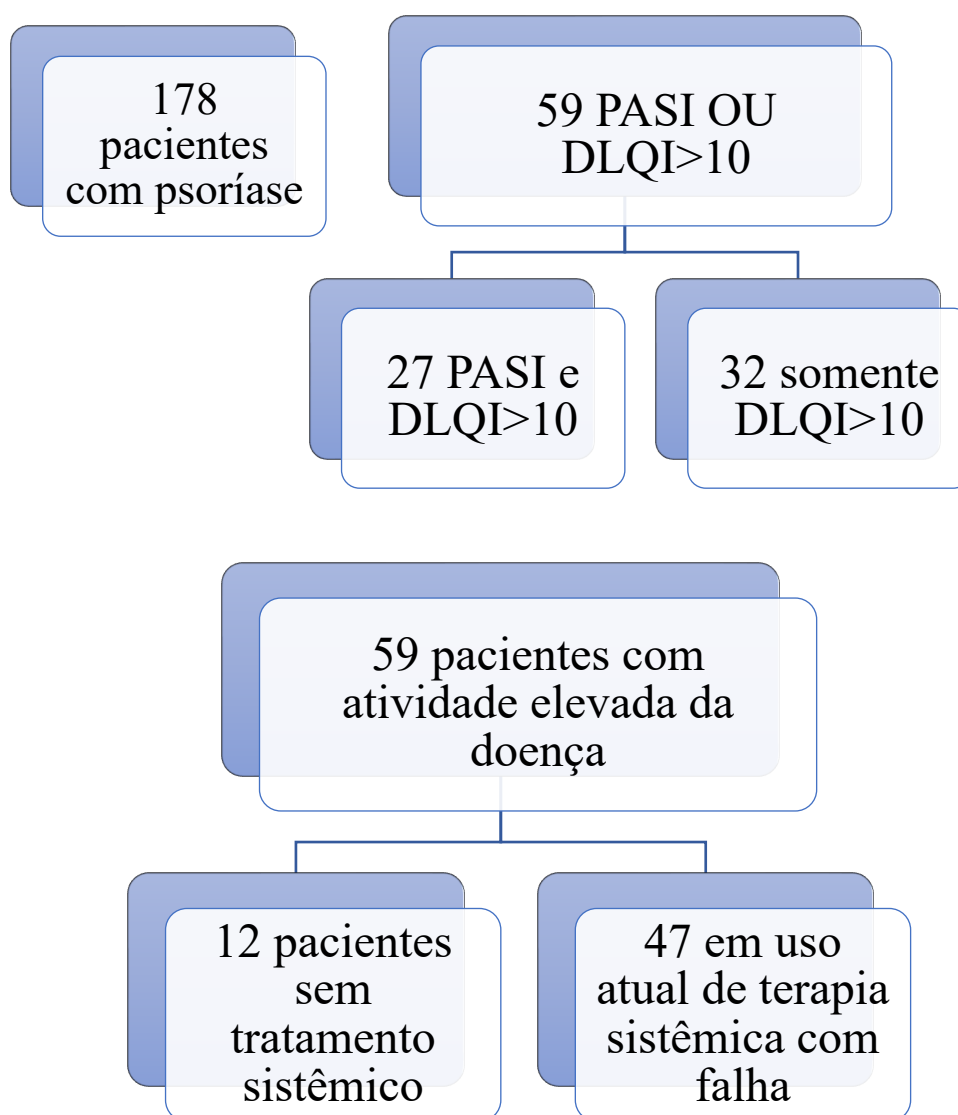


Figura 7 – Fluxograma dos participantes com psoríase e falha terapêutica

A idade média entre os participantes foi de 50 anos, variando de 16 a 87 anos. A forma clínica mais comum foi a psoríase vulgar, 39% apresentaram acometimento do couro cabeludo; 27%, da região ungueal e 23%, da região genital. Em relação à presença de prurido nas lesões, 52% dos pacientes relataram o sintoma em algum momento. Quanto aos hábitos de vida, 14% eram tabagistas; 18%, etilistas. A maioria dos pacientes (87%) referiu piora das lesões com alteração do humor e 36% relataram melhora das lesões com a exposição solar. História familiar positiva para psoríase estava presente em 44% dos casos.

Quanto à medicação, 21 usavam metotrexato, 83 biológicos anti-TNF (5 etanercept, 7 infliximabe e 71 adalimumabe), 17 biológicos anti-IL12/23 (ustequinumabe), 7 biológicos anti-IL-23 (5 rizanquizumabe e 2 guselcumabe), 34 biológicos anti-IL-17 (secuquinumabe) e 16 sem tratamento sistêmico. Não detectamos PASI > 10 em pacientes tratados com biológicos anti-IL-23 (Tabela 1).

Tabela 1 – Características do tratamento dos pacientes com psoríase incluídos de acordo com a classificação do Índice de Gravidade da Área da Psoríase (PASI).

	PASI >10	PASI ≤ 10	P valor	PASI ou DLQI >10	PASI ou DLQI ≤ 10	P valor
Tratamento: n			0.001			<0.001
Methotrexate	3	18		9	12	
Anti-TNF	7	76		17	66	
Anti-IL12/23	2	15		5	12	

Anti-IL23	0	7	3	4
Anti-IL17	6	28	13	21
Sem sistêmico	9	7	12	4
Total	27	151	59	119

A análise do gráfico de dispersão dos resultados do RQ de expressão gênica mostrou uma correlação positiva entre a expressão gênica de TYK2 e IL-12A, IL-23A ou IL-23R ($p < 0,05$). Em comparação com os controles saudáveis, o RQ de expressão gênica da maioria dos mediadores foi semelhante ou regulado para baixo em PBMCs de pacientes com psoríase (Tabela 2).

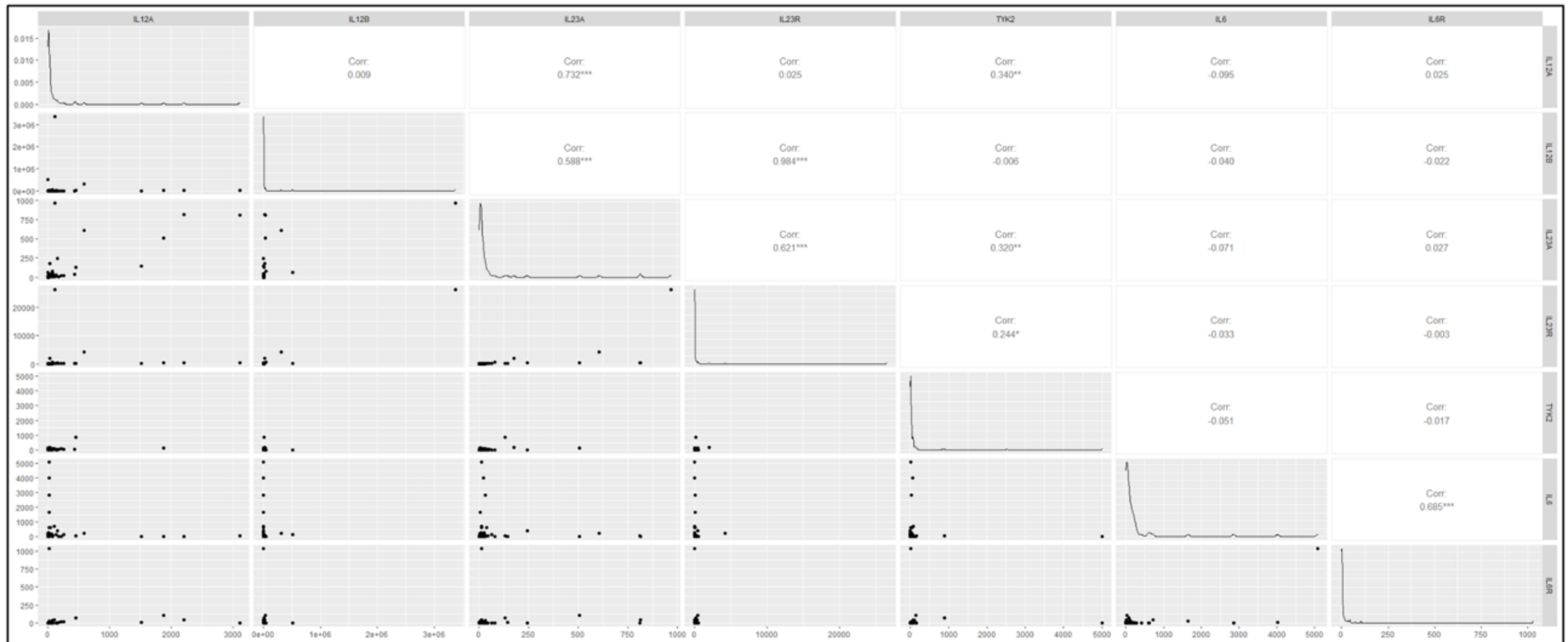


Figura 8 – Gráfico de dispersão mostrando a associação de correlação da expressão gênica entre todos os mediadores avaliados no estudo.

Tabela 2 – Mediana da quantificação relativa da expressão gênica de todos os pacientes com psoríase versus controles saudáveis.

	Direção associação	Pacientes	Controle	P valor	FDR correção
		psoríase	saudáveis		
		Mediana(IQR)	Mediana(IQR)		
TYK2	-	10.72(40.58)	34.86(302.45)	0.066	0.203
IL-12A	---	17.21(48.15)	28.63(160.45)	0.116	0.203
IL-12B	---	184.82(1705.10)	326.67(574.00)	0.463	0.648
IL-23A	-	11.76(21.08)	36.17(19.73)	0.109	0.203
IL-23R	-	11.50(27.06)	27.46(168.96)	0.031	0.203
IL-6	+	62.06(159.06)	30.23(567.87)	0.952	0.952
IL-6R	---	1.690(6.48)	1.43(2.22)	0.837	0.952

Considerando todos os pacientes incluídos, apenas a expressão gênica de TYK2 em PBMCs foi regulada para cima em pacientes com um PASI > 10. A correção de taxa de falsos descobrimentos (FDR) mostrou que, isoladamente, o RQ de expressão gênica de TYK2 não pôde diferenciar pacientes com um PASI maior que 10 (Tabela 3).

Tabela 3 – Mediana da quantificação relativa da expressão gênica de mediadores de acordo com a classificação do Índice de Gravidade da Área da Psoríase (PASI).

	Direção associação	PASI		P value	FDR correção
		>10	≤ 10		
		Mediana(IQR)	Mediana(IQR)		
TYK2	+	29.23(66.82)	9.85(27.92)	0.027	0.189

IL-12A	---	26.20(94.14)	15.58(40.47)	0.282	0.494
IL-12B	+	390.30(2290.73)	116.29(1275.15)	0.129	0.341
IL-23A	---	12.54(17.71)	11.66(19.88)	0.741	0.865
IL-23R	---	18.14(25.03)	9.83(18.67)	0.366	0.512
IL-6	-	35.096(229.57)	66.19(155.49)	0.959	0.959
IL-6R	---	2.62(29.65)	1.37(9.96)	0.146	0.341

Considerando a expressão gênica de TYK2 como a variável dependente, a idade ($p = 0,598$), NAPSI ($p = 0,639$) e DLQI ($p = 0,246$) não estavam relacionadas com diferentes expressões. Além disso, não encontramos nenhuma relação entre a expressão gênica de TYK2 e outras características demográficas ou clínicas.

Para a análise de agrupamento hierárquico, incluímos apenas pacientes que apresentaram reações triplicadas adequadas para todos os mediadores testados e apresentaram valores de RQ dentro de 2 desvios padrão. Incluídos 55 pacientes, dos quais 22 com PASI>10. Foram identificados 19 pacientes com maior expressão de mediadores da via de sinalização TYK2. IL-12A, IL-12B, IL-23A, IL-23R, IL-6 foram regulados para cima neste grupo (Figura 9 e Tabela 4).

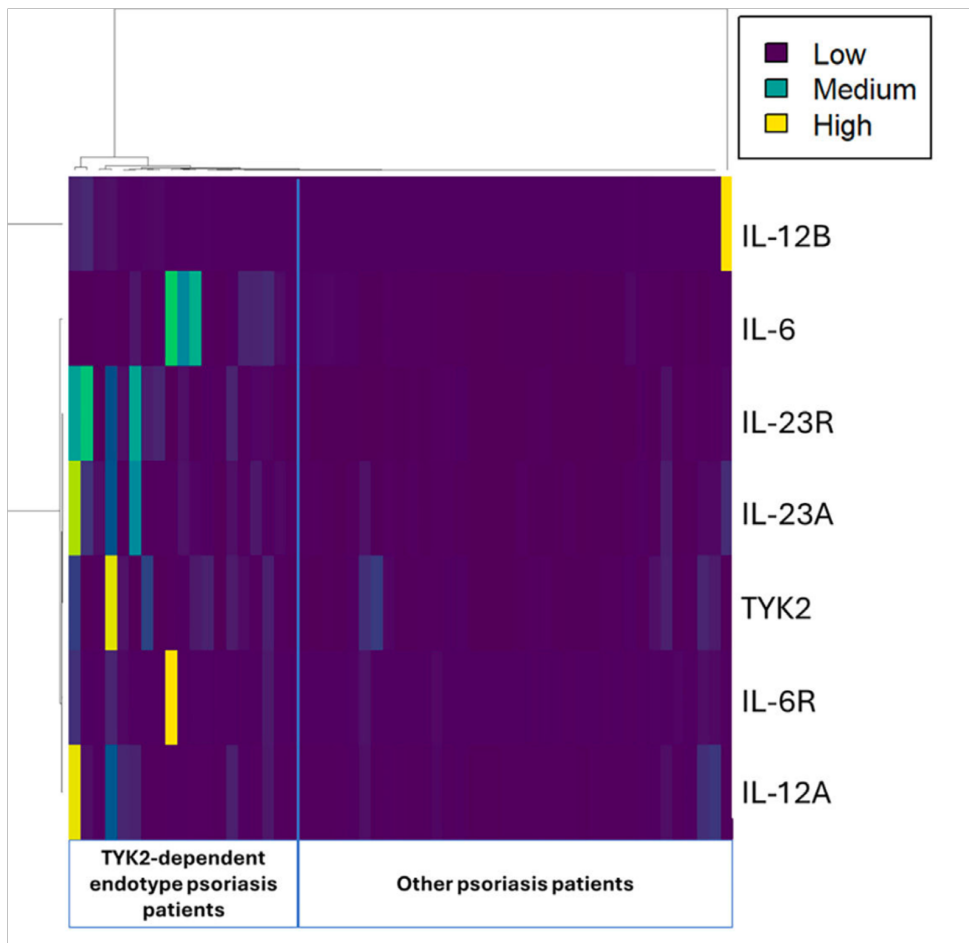


Figura 9 – Perfil de Expressão Gênica por Paciente (adaptado de Canabrava et al.)

Tabela 4 – Mediana da quantificação relativa da expressão gênica de mediadores de acordo com 2 diferentes conjuntos endotípicos identificados neste estudo.

	Direção associação	TYK2-	Outro	P valor	FDR correção
		dependente Mediana(IQR)	Mediana(IQR)		
TYK2	---	25.19(61.98)	20.12(22.64)	0.150	0.150
IL-12A	+	23.34(104.99)	11.44(20.36)	0.005	0.007
IL-12B	+	1185.79(5021.12)	59.25(216.01)	<0.001	<0.001
I-L23A	+	21.29(23.0510)	6.52(8.68)	<0.001	<0.001
IL-23R	+	32.25(64.88)	6.83(12.79)	<0.001	<0.001
IL-6	+	163.85(559.28)	42.52(115.48)	0.002	0.004
IL-6R	---	2.45(9.70)	1.31(2.98)	0.141	0.150

Este grupo de pacientes também apresentou valores mais altos de PASI ($p = 0,021$) e DLQI ($p = 0,024$) (Tabela 5).

Tabela 5 – Comparação das características demográficas e clínicas com os 2 diferentes conjuntos endotípicos identificados neste estudo.

	TYK2-dependente	Outro	P valor
Sexo: n			0.623
Feminino	9	21	
Masculino	10	15	
Idade Mediana(IQR)	55.00(21.50)	46.50(23.25)	0.190
Falha terapêutica n	11	11	0.093
PASI>10 n	6	6	0.352
PASI>5 n	10	7	0.026
PASI Mediana(IQR)	5.6(8.65)	0.6(2.50)	0.021
DLQI Mediana(IQR)	12.00(15)	1.50(8)	0.034
Envolvimento ungueal n	8	8	0.218
Envolvimento couro cabeludo n	6	10	1.000
Envolvimento genital n	5	8	0.749
Envolvimento palmoplantarn n	6	10	1.000
Artrite psoriática n	4	13	0.360
Total n	19	36	

6. DISCUSSÃO

A identificação dos perfis endotípicos específicos de PBMCs envolvidas na via de sinalização TYK2 é importante para o aprimoramento e desenvolvimento de tratamentos para a psoríase. O gene TYK2 recebeu recentemente destaque devido à sua importância clínica e terapêutica nessa patologia. (37,38)

Neste estudo, os pacientes com psoríase apresentaram expressão gênica nas PBMCs da via TYK2 semelhante ou regulada para baixo em comparação com controles saudáveis, independentemente de realizarem tratamento com medicamentos sistêmicos. Essa regulação negativa sistêmica já havia sido descrita em estudos de microarray. (45) Em pacientes tratados com medicamentos sistêmicos, já era esperado supressão imunológica. No entanto, em pacientes sem tratamento sistêmico, essa diminuição pode ser resultado do aumento da adesão de células mononucleares efectoras circulantes secundárias à inflamação cutânea local, resultando na depleção dessas células. (46)

Foi observado que a expressão do gene TYK2 estava regulada para cima nas PBMCs de pacientes com psoríase e PASI > 10. No entanto, a variação da expressão gênica RQ de TYK2 foi muito ampla, impedindo o uso deste marcador, isoladamente, para identificar perda de resposta ao tratamento sistêmico. Em seguida, foi realizado agrupamento hierárquico e foi verificado que 19 dos 55 pacientes apresentaram regulação positiva de genes envolvidos na via de sinalização dependente de TYK2, os quais também apresentaram maiores escores de PASI e DLQI.

Embora o número de pacientes utilizando medicamentos anti-IL-23 tenha sido apenas 7, é notável que, nenhum deles apresentou PASI maior que 10, embora alguns tivessem DLQI superior a 10. Este resultado é consistente com ensaios clínicos anteriores,

que demonstraram uma resposta dependente do PASI importante em pacientes que utilizam bloqueadores de IL-23. (47,48)

Na avaliação da associação entre a regulação positiva de mediadores envolvidos na ativação canônica do TYK2 (IL-12A, IL-12B, IL-23A, IL-23R, IL-6 e IL-6R) e fenótipos específicos, foi identificado um grupo de pacientes com psoríase que não utilizavam anti-IL-12/23 ou anti-IL-23 e que apresentavam maiores escores de PASI. Marcadores individuais não foram úteis para a associação com fenótipo da psoríase, mas a avaliação simultânea de um conjunto de marcadores é promissora.(49)

Algumas limitações do estudo devem ser consideradas, como possíveis fatores de confusão, que são inevitáveis em um estudo observacional. Embora tais fatores possam gerar preocupação, todas as análises de subgrupos indicaram uma regulação positiva significativa da via inflamatória dependente de TYK2 em pacientes que apresentaram perda de resposta a tratamentos sistêmicos.

Outra limitação do estudo refere-se ao seu delineamento transversal, avaliando os participantes em um único momento no tempo, o que pode não refletir com precisão o estágio de doença ou fase de tratamento em que o paciente se encontra. Dessa forma, os níveis de citocinas podem variar com a atividade inflamatória ou com o momento terapêutico. Estudos longitudinais futuros poderiam permitir a avaliação dinâmica dessas alterações ao longo do tempo.

Os achados do estudo indicam a necessidade de futuros ensaios clínicos para investigar a eficácia da inibição de TYK2 em pacientes com psoríase previamente tratados com biológicos. Esses ensaios poderiam potencialmente abrir caminho para opções de tratamento mais personalizadas e eficazes, trazendo nova esperança aos

pacientes que enfrentam essa condição desafiadora. Tratamentos recentemente desenvolvidos para psoríase têm se concentrado na resposta imunológica dependente de TYK2. Deucravacitinibe é um inibidor oral, seletivo e alostérico de TYK2, licenciado para o tratamento da psoríase em placa em alguns países.(28) O estudo sugere que a atividade da via TYK2 pode estar aumentada em pacientes que não apresentam resposta a biológicos anti-TNF e anti-IL-17. Dessa forma, o deucravacitinibe poderia ser uma opção promissora para pacientes que necessitam de tratamento de segunda ou terceira linha.

A associação dos genótipos previamente descritos com os fenótipos clínicos de um grupo de pacientes com psoríase que experimentaram perda de resposta ao tratamento sistêmico reforça a importância da avaliação simultânea de múltiplos marcadores moleculares para o desenvolvimento de novas ferramentas de avaliação de pacientes com psoríase.

7. CONCLUSÃO

Nos pacientes com psoríase que experimentaram falha terapêutica atendidos no ambulatório de dermatologia do HUB foi identificado um grupo com maior expressão gênica de mediadores da via de sinalização TYK2, como IL-12A, IL-12B, IL-23A, IL-23R, IL-6. Os resultados mostraram que, isoladamente, o RQ de expressão gênica de TYK2 não pôde diferenciar pacientes com falha terapêutica (PASI maior que 10).

Não foi identificado nenhuma relação com significância estatística entre a expressão gênica de TYK 2 e características demográficas ou clínicas (sexo, idade, envolvimento ungueal, palmoplantarn, couro cabeludo ou genital).

No estudo observou-se predominância de pacientes do sexo masculino, com idade média de 50 anos, sendo a psoríase vulgar a forma mais comum; 39% com acometimento do couro cabeludo e 23% da região genital.

As amostras de cDNA foram armazenadas em um biorrepositório no laboratório Dermatologicologia da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília, disponíveis para realização de pesquisas laboratoriais futuras.

Os achados desse estudo reforçam a relevância da via TYK2 na fisiopatologia da psoríase, a qual mostrou-se promissora para identificar subgrupos específicos de pacientes com psoríase e falha terapêutica. A avaliação molecular pode auxiliar na estratificação de pacientes e na abordagem mais precisa no tratamento da doença.

8 –REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Parisi R, Iskandar IYK, Kontopantelis E, Augustin M, Griffiths CEM, Ashcroft DM. National, regional, and worldwide epidemiology of psoriasis: Systematic analysis and modelling study. *The BMJ*. 2020 May 28;369.
2. Romiti R, Amone M, Menter A, Miot HA. Prevalence of psoriasis in Brazil – a geographical survey. Vol. 56, *International Journal of Dermatology*. Blackwell Publishing Ltd; 2017. p. e167–8.
3. Silva JB da, Wright AK, Carvalho AVE, Griffiths CEM, Ashcroft DM. Experience of living with psoriasis in Brazil: a Global Psoriasis Atlas online survey. *Int J Dermatol*. 2025 Feb 1;64(2):325–32.
4. Ferrara F, Verduci C, Laconi E, Mangione A, Dondi C, Del Vecchio M, et al. Therapeutic Advances in Psoriasis: From Biologics to Emerging Oral Small Molecules. Vol. 13, *Antibodies*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2024.
5. Armstrong AW, Read C. Pathophysiology, Clinical Presentation, and Treatment of Psoriasis: A Review. Vol. 323, *JAMA - Journal of the American Medical Association*. American Medical Association; 2020. p. 1945–60.
6. Boehncke WH. Systemic inflammation and cardiovascular comorbidity in psoriasis patients: Causes and consequences. Vol. 9, *Frontiers in Immunology*. Frontiers Media S.A.; 2018.
7. Miao M, Yan J, Sun Y, Liu J, Guo S. Psoriasis: Unraveling Disease Mechanisms and Advancing Pharmacological and Nanotechnological Treatments. *Journal of Inflammation Research* . 2025;18:2045–72.

8. Grän F, Kerstan A, Serfling E, Goebeler M, Muhammad K. Current Developments in the Immunology of Psoriasis. Vol. 93, *Yale Journal of Biology and Medicine*. 2020.
9. Guo J, Zhang H, Lin W, Lu L, Su J, Chen X. Signaling pathways and targeted therapies for psoriasis. Vol. 8, *Signal Transduction and Targeted Therapy*. Springer Nature; 2023.
10. Gironés Petit R, Cano A, Ortiz A, Espina M, Prat J, Muñoz M, et al. Molecular Sciences Psoriasis: From Pathogenesis to Pharmacological and Nano-Technological-Based Therapeutics. *J Mol Sci* [Internet]. 2021;22. Available from: <https://doi.org/10.3390/ijms>
11. Xue C, Yao Q, Gu X, Shi Q, Yuan X, Chu Q, et al. Evolving cognition of the JAK-STAT signaling pathway: autoimmune disorders and cancer. Vol. 8, *Signal Transduction and Targeted Therapy*. Springer Nature; 2023.
12. Pellenz FM, Dieter C, Lemos NE, Bauer AC, de Souza BM, Crispim D. Association of tyk2 polymorphisms with autoimmune diseases: A comprehensive and updated systematic review with meta-analysis. *Genet Mol Biol*. 2021;44(2).
13. D'Urso DF, Chiricozzi A, Pirro F, Calabrese L, Caldarola G, Fossati B, et al. New JAK inhibitors for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis. Vol. 155, *Giornale Italiano di Dermatologia e Venereologia*. Edizioni Minerva Medica; 2020. p. 411–20.
14. Canabrava PBE, Beauge RS, Azouz S de F, Timbó RV, Martins LPF, Rodrigues BC, et al. Evaluation of Tyrosine Kinase-2 (TYK2) signaling pathway gene expression and the presence of the single-nucleotide polymorphism rs12720356 in the peripheral blood of patients with severe psoriasis and loss of systemic treatment response. *An Bras Dermatol*. 2025 Sep 1;100(5).

15. Geng RSQ, Sibbald RG. Cutaneous Psoriasis: Clinical Aspects and Treatments. *Adv Skin Wound Care*. 2025 May 1;38(4):176–82.
16. Meier M, Sheth PB. Clinical Spectrum and Severity of Psoriasis. Vol. 38, *Curr Probl Dermatol*. Basel, Karger. 2009.
17. Langley RGB, Krueger GG, Griffiths CEM. Psoriasis: Epidemiology, clinical features, and quality of life. In: *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2005.
18. Torres T, Antunes J, Tavares Bello R, Varela P, Henrique M, Marques Pinto G, et al. Update on Generalized Pustular Psoriasis. Vol. 38, *Acta Medica Portuguesa*. CELOM; 2025. p. 321–30.
19. De A, Da T, Brasileira S, *Dermatologia*. Consenso Brasileiro de Psoriase. 2024.
20. Finlay AY. Current severe psoriasis and the Rule of Tens. Vol. 152, *British Journal of Dermatology*. 2005. p. 861–7.
21. Naldi L. Scoring and monitoring the severity of psoriasis. What is the preferred method? What is the ideal method? Is PASI passé? facts and controversies. *Clin Dermatol*. 2010 Jan;28(1):67–72.
22. Lee HJ, Kim M. Challenges and Future Trends in the Treatment of Psoriasis. Vol. 24, *International Journal of Molecular Sciences*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2023.
23. Menter A, Strober BE, Kaplan DH, Kivelevitch D, Prater EF, Stoff B, et al. Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol*. 2019 Apr 1;80(4):1029–72.
24. Freitas E, Blauvelt A, Torres T. Bimekizumab for the Treatment of Psoriasis. Vol. 81, *Drugs*. Adis; 2021. p. 1751–62.

25. Ferrari D, Casciano F, Secchiero P, Reali E. Purinergic signaling and inflammasome activation in psoriasis pathogenesis. Vol. 22, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI; 2021.
26. Papp K, Reich K, Leonardi CL, Kircik L, Chimenti S, Langley RGB, et al. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor, in patients with moderate to severe plaque psoriasis: Results of a phase III, randomized, controlled trial (Efficacy and Safety Trial Evaluating the Effects of Apremilast in Psoriasis [ESTEEM] 1). *J Am Acad Dermatol*. 2015 Jul 1;73(1):37–49.
27. Catlett IM, Hu Y, Gao L, Banerjee S, Gordon K, Krueger JG. Molecular and clinical effects of selective tyrosine kinase 2 inhibition with deucravacitinib in psoriasis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2022 Jun 1;149(6):2010-2020.e8.
28. Strober B, Thaçi D, Sofen H, Kircik L, Gordon KB, Foley P, 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 Jan 1;88(1):40–51.
29. Mahil SK, Smith CH. Psoriasis biologics: a new era of choice. Vol. 394, *The Lancet*. Lancet Publishing Group; 2019. p. 807–8.
30. Smith CH, Yiu ZZN, Bale T, Burden AD, Coates LC, Edwards W, et al. British Association of Dermatologists guidelines for biologic therapy for psoriasis 2020: a rapid update. *British Journal of Dermatology*. 2020 Oct 1;183(4):628–37.
31. Menter A, Gelfand JM, Connor C, Armstrong AW, Cordoro KM, Davis DMR, et al. *Joint American Academy of Dermatology–National Psoriasis Foundation*

- guidelines of care for the management of psoriasis with systemic nonbiologic therapies. *J Am Acad Dermatol*. 2020 Jun 1;82(6):1445–86.
32. Gallo V, Egger M, McCormack V, Farmer PB, Ioannidis JPA, Kirsch-Volders M, et al. STrengthening the Reporting of OBservational studies in Epidemiology - Molecular Epidemiology STROBE-ME: An extension of the STROBE statement. *J Clin Epidemiol*. 2011 Dec;64(12):1350–63.
 33. Furue K, Ito T, Tsuji G, Nakahara T, Furue M. The CCL20 and CCR6 axis in psoriasis. Vol. 91, *Scandinavian Journal of Immunology*. Blackwell Publishing Ltd; 2020.
 34. Zhang X, Yin M, Zhang LJ. Keratin 6, 16 and 17—critical barrier alarmin molecules in skin wounds and psoriasis. Vol. 8, *Cells*. MDPI; 2019.
 35. Lee HJ, Hong YJ, Kim M. Angiogenesis in chronic inflammatory skin disorders. Vol. 22, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI; 2021.
 36. Takahashi H, Inuma S, Honma M, Iizuka H. Increased serum C-reactive protein level in Japanese patients of psoriasis with cardio- and cerebrovascular disease. *Journal of Dermatology*. 2014 Nov 1;41(11):981–5.
 37. Strange A, Capon F, Spencer CCA, Knight J, Weale ME, Allen MH, et al. A genome-wide association study identifies new psoriasis susceptibility loci and an interaction between HLA-C and ERAP1. *Nat Genet*. 2010 Nov;42(11):985–90.
 38. Enerbäck C, Sandin C, Lambert S, Zawistowski M, Stuart PE, Verma D, et al. The psoriasis-protective TYK2 I684S variant impairs IL-12 stimulated pSTAT4 response in skin-homing CD4⁺ and CD8⁺ memory T-cells. *Sci Rep*. 2018 Dec 1;8(1).
 39. Puig L, Julià A, Marsal S. Psoriasis: bases genéticas y patogénicas. *Actas Dermosifiliogr*. 2014 Jul;105(6):535–45.

40. Krishnan VS, Kõks S. Transcriptional Basis of Psoriasis from Large Scale Gene Expression Studies: The Importance of Moving towards a Precision Medicine Approach. Vol. 23, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI; 2022.
41. Zhu D, Yao S, Wu H, Ke X, Zhou X, Geng S, et al. A transcriptome-wide association study identifies novel susceptibility genes for psoriasis. *Hum Mol Genet*. 2022 Jan 15;31(2):300–8.
42. Enerbäck C, Sandin C, Lambert S, Zawistowski M, Stuart PE, Verma D, et al. The psoriasis-protective TYK2 I684S variant impairs IL-12 stimulated pSTAT4 response in skin-homing CD4⁺ and CD8⁺ memory T-cells. *Sci Rep*. 2018 Dec 1;8(1).
43. Ray-Jones H, Eyre S, Barton A, Warren RB. One SNP at a Time: Moving beyond GWAS in Psoriasis. Vol. 136, *Journal of Investigative Dermatology*. Elsevier B.V.; 2016. p. 567–73.
44. Tam V, Patel N, Turcotte M, Bossé Y, Paré G, Meyre D. Benefits and limitations of genome-wide association studies. Vol. 20, *Nature Reviews Genetics*. Nature Publishing Group; 2019. p. 467–84.
45. Lee SK, Jeon EK, Kim YJ, Seo SH, Kim CD, Lim JS, et al. A Global Gene Expression Analysis of the Peripheral Blood Mononuclear Cells Reveals the Gene Expression Signature in Psoriasis [Internet]. Vol. 21, *Ann Dermatol*. 2009.
46. Golden JB, Graft SG, Squeri M V., Debanne SM, Ward NL, McCormick TS, et al. Chronic Psoriatic Skin Inflammation Leads to Increased Monocyte Adhesion and Aggregation. *The Journal of Immunology*. 2015 Sep 1;195(5):2006–18.
47. Reich K, Armstrong AW, Langley RG, Flavin S, Randazzo B, Li S, et al. Guselkumab versus secukinumab for the treatment of moderate-to-severe psoriasis

- (ECLIPSE): results from a phase 3, randomised controlled trial. *The Lancet*. 2019 Sep 7;394(10201):831–9.
48. Crowley JJ, Langley RG, Gordon KB, Pinter A, Ferris LK, Rubant S, et al. Efficacy of Risankizumab versus Secukinumab in Patients with Moderate-to-Severe Psoriasis: Subgroup Analysis from the IMMerge Study. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2022 Feb 1;12(2):561–75.
49. Guo P, Luo Y, Mai G, Zhang M, Wang G, Zhao M, et al. Gene expression profile based classification models of psoriasis. *Genomics*. 2014;103(1):48–55.

9 –ANEXOS**Apêndice A – Ficha de Atendimento Clínico****Ficha Clínica**

Número do prontuário: _____ Data ___ / ___ / ___

Nome:

Sexo: 1. () Masc 2. () Fem

Data de nascimento: ___ / ___ / ___ idade atual : _____

Telefone: _____

Endereço: _____

Cor da pele: 1. () branca 2. () preta 3. () parda 4. () amarela 5. () outra

Data diagnóstico de psoríase:

Forma clínica: 1. () vulgar (em placas) 2. () gutata 3. () palmoplantar 4. () pustulosa

5. () eritrodérmica 6. () ungueal

BSA: PASI: DLQI:

Circunferência abdominal: Peso: Altura:

Onicopatia: 0. () Não 1. () Sim NAPSÍ:

Acometimento couro cabeludo: 0. () Não 1. () Sim

Acometimento genital: 0. () Não 1. () Sim

Tabagismo: 0. () Não 1. () Sim

Etilismo: 0. () Não 1. () Sim

Prurido: 0. () Não 1. () Sim

Melhora com sol: 0. () Não 1. () Sim

Piora com alteração do humor: 0. () Não 1. () Sim

História familiar de psoríase: 0. () Não 1. () Sim

Tratamento para psoríase:

1. () Fototerapia

2. () Tópicos: _____

3. () Metotrexato: () VO () Parenteral – Dose: _____

4. () Acitretina

5. () Ciclosporina

6. () Imunobiológico: () infliximabe () adalimumabe () etanercepte () ustekinumabe () secuquinumabe

7. outros: _____

Dose:

Início do tratamento atual:

Tratamentos _____ prévio:

Comorbidades: _____

Toma _____ algum _____ medicamento?

Sintomas articulares: 0. () Não 1. () Sim. Qual? a) dedo em salsicha b) artralgia c) dor tendão de Aquiles

Início dos sintomas articulares:

Classificação reumatológica:

1. () só psoríase 2. () Psoríase e artrose 3. () Psoríase e FM 4. () Artrite psoriásica 5. ()

Indefinido

Anexo A - Índice de qualidade de vida em dermatologia – DLQI

Nome do paciente: _____

Este questionário visa medir o quanto o problema de pele que você tem afetou sua vida durante a semana que passou.Escolha apenas uma resposta para cada pergunta e marque com um **X** em cima da alternativa selecionada.

1. O quanto sua pele foi afetada durante a semana que passou por causa de coceira, inflamação, dor ou queimação?

3 realmente muito	2 bastante	1 um pouco	0 nada
-------------------	------------	------------	--------

2. Quanto constrangimento ou outro tipo de limitação foi causado por sua pele durante a semana que passou?

3 realmente muito	2 bastante	1 um pouco	0 nada
-------------------	------------	------------	--------

3. O quanto sua pele interferiu nas suas atividades de compras ou passeios, em casa ou locais públicos, durante a semana que passou?

3 realmente muito	2 bastante	1 um pouco	0 nada/sem relevância
-------------------	------------	------------	-----------------------

4. Até que ponto sua pele interferiu na semana que passou com relação às roupas que você normalmente usa?

3 realmente muito	2 bastante	1 um pouco	0 nada/sem relevância
-------------------	------------	------------	-----------------------

5. O quanto sua pele afetou qualquer uma das suas atividades sociais ou de lazer na semana que passou?

3 realmente muito	2 bastante	1 um pouco	0 nada/sem relevância
-------------------	------------	------------	-----------------------

6. Quão difícil foi para você praticar esportes durante a semana que passou?

3 realmente muito	2 bastante	1 um pouco	0 nada/sem relevância
-------------------	------------	------------	-----------------------

7. Sua pele impediu que você fosse trabalhar ou estudar durante a semana que passou?

3 sim	0 não	0 sem relevância
-------	-------	------------------

Em caso negativo, sua pele já foi problema para você no trabalho ou na vida escolar?

2 bastante	1 um pouco	0 nada
------------	------------	--------

8. Quão problemática se tornou sua relação com o(a) parceiro(a), amigos próximos ou parentes, por causa de sua pele?

3 realmente muito	2 bastante	1 um pouco	0 nada/sem relevância
-------------------	------------	------------	-----------------------

9. Até que ponto sua pele criou dificuldades na sua vida sexual na semana que passou?

3 realmente muito	2 bastante	1 um pouco	0 nada/sem relevância
-------------------	------------	------------	-----------------------

10. Até que ponto seu tratamento dermatológico criou problemas para você na semana que passou?

3 realmente muito	2 bastante	1 um pouco	0 nada/sem relevância
-------------------	------------	------------	-----------------------

Data: _____/_____/_____

Anexo B – Psoriasis Area Severity Index -PASI

Quadro 1 – Índice de Gravidade e Extensão das Lesões Psoriásicas utilizadas para cálculo do PASI
(adaptado de Feldman SR e Krueger GG)

Extensão das lesões - E		
0 (ausente)		
1 (abaixo de 10%)		
2 (10% - 30%)		
3 (30% - 50%)		
4 (50% - 70%)		
5 (70% - 90%)		
6 (acima de 90%)		
Índice de Gravidade - IG (Soma das pontuações de eritema, infiltração e descamação).		
Eritema	Infiltração	Descamação
0 (ausente)	0 (ausente)	0 (ausente)
1 (leve)	1 (leve)	1 (leve)
2 (moderado)	2 (moderado)	2 (moderado)
3 (intenso)	3 (intenso)	3 (intenso)
4 (muito intenso)	4 (muito intenso)	4 (muito intenso)

Quadro 2 – Cálculo do Psoriasis Area and Severity Index (PASI)
(adaptado de Feldman SR e Krueger GG)

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

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

** Baseado no Quadro 1

Data: _____ / _____ / _____



ORIGINAL ARTICLE

Evaluation of *Tyrosine Kinase-2 (TYK2)* signaling pathway gene expression and the presence of the single-nucleotide polymorphism rs12720356 in the peripheral blood of patients with severe psoriasis and loss of systemic treatment response*



Paola Borges Eckstein Canabrava ^{id a}, Roll Stanley Beauge ^{id b},
 Samir de Figueiredo Azouz ^{id a,c}, Renata Velozo Timbó ^{id a},
 Luciana Pereira Freire Martins ^{id b}, Bruna Côrtes Rodrigues ^{id a},
 Naiara Daris dos Santos ^{id a}, Marcella Palhano Medeiros ^{id a},
 Andréa Monteiro de Araújo ^{id a}, Agenor de Castro Moreira dos Santos Júnior ^{id a},
 Carla Nunes de Araújo ^{id a}, Otávio de Toledo Nóbrega ^{id a}, Patrícia Shu Kurizky ^{id a},
 Lícia Maria Henrique da Mota ^{id a,b}, **Ciro Martins Gomes** ^{id a,b,*}

^a Graduate Program in Medical Sciences, School of Medicine, University of Brasília, Brasília, DF, Brazil

^b Graduate Program in Molecular Pathology, School of Medicine, University of Brasília, Brasília, DF, Brazil

^c School of Medicine, Federal University of Paraíba, João Pessoa, PA, Brazil

Received 13 October 2024; accepted 11 February 2025

KEYWORDS

Biomarkers;
 Molecular epidemiology;
 Psoriasis;
 Therapeutics;
 TYK2 kinase

Abstract

Background: RNA sequencing-based studies have identified the transcription processes that contribute to psoriasis development, but the associations of these processes with specific phenotypes need further investigation.

Objective: The authors aimed to determine the associations of specific Peripheral Blood Mononuclear Cell (PBMC) endotypic profiles with loss of treatment response in psoriasis patients.

Methods: A Psoriasis Area and Severity Index (PASI) > 10 was the main outcome. The gene expression of *Tyrosine Kinase-2 (TYK)*, *Interleukin (IL)-12A*, *IL-12B*, *IL-23A*, *IL-23 Receptor (IL-23R)*, *IL-6*, *IL-6R*, *IL-17A* and *Tumor Necrosis Factor (TNF)* in PBMCs was quantified as possible risk factors. Single-Nucleotide Polymorphisms (SNP) were screened using a genotyping technique. Hierarchical clustering of the gene expression results was performed.

* Study conducted at the Universidade de Brasília, Brasília, DF, Brazil.

* Corresponding author.

E-mail: cirogomes@unb.br (C.M. Gomes).

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2025.501165>

0365-0596/© 2025 Sociedade Brasileira de Dermatologia. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).