



ARTIGO ORIGINAL

Avaliação da expressão gênica da via de sinalização da *Tirosina Quinase-2 (TYK2)* e da presença do polimorfismo de nucleotídeo único rs12720356 no sangue periférico de pacientes com psoríase grave e perda de resposta ao tratamento sistêmico^{☆,☆☆}



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},
Licia Maria Henrique da Mota ^{ID a,b} e Ciro Martins Gomes ^{ID a,b,*}

^a Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Faculdade de Medicina, Universidade de Brasília, Brasília, DF, Brasil

^b Programa de Pós-Graduação em Patologia Molecular, Faculdade de Medicina, Universidade de Brasília, Brasília, DF, Brasil

^c Faculdade de Medicina, Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, PA, Brasil

Recebido em 13 de outubro de 2024; aceito em 11 de fevereiro de 2025

PALAVRAS-CHAVE

Biomarcadores;
Epidemiologia
molecular;
Psoríase;
Terapêutica;
TYK2 quinase

Resumo

Fundamentos: Estudos baseados em sequenciamento de RNA identificaram os processos de transcrição que contribuem para o desenvolvimento da psoríase, mas as associações desses processos com fenótipos específicos precisam ser investigadas mais a fundo.

Objetivo: Determinar as associações de perfis endotípicos específicos de células mononucleares do sangue periférico (CMSP) com a perda de resposta ao tratamento em pacientes com psoríase.

Métodos: O *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI) > 10 foi o principal desfecho. A expressão gênica de *Tirosina Quinase-2 (TYK2)*, *Interleucina (IL)-12A*, *IL-12B*, *IL-23A*, receptor de *IL-23 (IL-23R)*, *IL-6*, *IL-6R*, *IL-17A* e *Fator de Necrose Tumoral (TNF)* em CMSP foi quantificada como possíveis fatores de risco. Os polimorfismos de nucleotídeo único (SNP) foram rastreados usando técnica de genotipagem. Foi realizado o agrupamento hierárquico dos resultados da expressão gênica.

DOI referente ao artigo:

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

☆ Como citar este artigo: Canabrava PB, Beauge RS, Azouz SF, Timbó RV, Martins LP, 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;100:501165.

☆☆ Trabalho realizado na Universidade de Brasília, Brasília, DF, Brasil.

* Autor para correspondência.

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

Resultados: Foram incluídos 178 pacientes com psoríase. A *TYK2* apresentou expressão aumentada nas CMSP de pacientes com escore PASI > 10, mas sua distribuição foi amplamente variável. Um grupo de 19 pacientes apresentou expressão aumentada da maioria dos mediadores dependentes de *TYK2* e aumento nos escores PASI ($p=0,021$) e do *Dermatology Life Quality Index* (DLQI; $p=0,034$). Três pacientes apresentaram a variante *TYK2*1684S.

Limitações do estudo: A utilidade do uso de marcadores únicos para o diagnóstico de psoríase é limitada em virtude da ampla variabilidade dos resultados, mas a utilidade da avaliação simultânea de um conjunto de marcadores é promissora.

Conclusões: O presente estudo sugere associação entre múltiplos marcadores da via *TYK2* e perda de resposta ao tratamento sistêmico.

© 2025 Sociedade Brasileira de Dermatologia. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Introdução

A fisiopatologia exata da psoríase ainda é desconhecida e envolve a combinação de fatores genéticos e ambientais.¹ Uma das principais características da psoríase é a produção anormal de citocinas, tanto sistemicamente quanto em lesões cutâneas.² Estudos anteriores identificaram genes associados ao risco de psoríase, como polimorfismos nos genes que codificam as subunidades *P19* e *p40* da *IL-23* e *IL-12/IL-23*, respectivamente.³⁻⁵

Técnicas de sequenciamento de RNA (RNA-seq) e *microarray* têm sido utilizadas para identificar vários genes envolvidos em processos de doenças mediadas por transcrição.^{6,7} Entretanto, essas técnicas podem não ser eficazes na detecção de grandes variações na expressão gênica.⁸ Portanto, mais investigações são necessárias, pois a relação direta entre os achados genéticos e clínicos em pacientes com psoríase ainda é desconhecida.^{9,10}

Embora novos medicamentos que têm como alvo as citocinas envolvidas na psoríase estejam disponíveis, as escolhas de tratamento dependem quase exclusivamente da avaliação clínica da doença.¹¹⁻¹³ Biomarcadores são sinais mensuráveis que podem indicar a presença ou a gravidade de uma doença.¹⁴ Em Dermatologia, a maioria desses marcadores é medida em amostras de pele, mas a coleta de biópsias cutâneas sequenciais pode ser inviável.¹⁵⁻¹⁷ Em pacientes com psoríase, muitos marcadores sanguíneos tradicionais, particularmente aqueles usados para detectar inflamação (proteína C-reativa e hemossedimentação), têm sido testados, mas os resultados foram inconclusivos.¹⁸

O objetivo principal do presente estudo foi identificar perfis endotípicos específicos de células mononucleares do sangue periférico (CMSP) envolvidas na via de sinalização da *Tirosina Quinase-2* (*TYK2*) e a frequência do polimorfismo de nucleotídeo único (SNP, do inglês *single-nucleotide polymorphism*) rs12720356 protetor relacionado à psoríase, bem como sua relação com a perda de resposta ao tratamento sistêmico em pacientes com psoríase.

Materiais e métodos

Desenho e recrutamento do estudo

Este relato está em conformidade com as diretrizes do programa STROBE-ME (*Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology – Molecular*

Epidemiology).¹⁴ O estudo foi conduzido em um centro terciário de tratamento de pacientes com psoríase no Hospital Universitário de Brasília, localizado em Brasília, Brasil. Esse centro atende uma população de mais de um milhão de pessoas, e os pacientes são encaminhados de instituições secundárias.

De 1º de novembro de 2022 a 1º de dezembro de 2023, foram incluídos pacientes consecutivos atendidos no Ambulatório de Psoríase. Para formar o grupo principal de análise, foram incluídos pacientes acompanhados regularmente no Hospital Universitário de Brasília e que tinham história confirmada de psoríase vulgar grave (Classificação Internacional de Doenças 10ª Revisão [CID10 = L40.0], *Psoriasis Area and Severity Index* [PASI > 10] ou *Dermatology Life Quality Index* [DLQI > 10]) e que posteriormente alcançaram remissão da doença (PASI ou DLQI < 5) por pelo menos um ano após o uso de metotrexato ou biológicos. Pacientes consecutivos com psoríase que foram encaminhados a esse centro dermatológico especializado durante o mesmo período e que não estavam recebendo tratamento sistêmico também foram incluídos para formar um grupo de comparação. Vinte controles saudáveis pareados por sexo e idade aos pacientes com psoríase também foram incluídos (amostragem de conveniência) para comparação. Foram excluídos pacientes com quaisquer outras condições autoimunes (exceto artrite psoriásica), gestantes ou indivíduos de etnia indígena. Todos os testes de mutação e expressão gênica foram realizados em todos os pacientes.

Após assinarem o termo de consentimento livre e esclarecido, todos os pacientes preencheram questionário abrangente com o objetivo de coletar informações clínicas detalhadas. As informações solicitadas incluíam idade, sexo, tempo de diagnóstico de psoríase e medicamentos utilizados anteriormente para o tratamento da doença. Todos os pacientes também foram examinados por dois dermatologistas certificados, que coletaram dados relacionados ao tipo e à gravidade da psoríase (escores PASI e DLQI).

Definição de perda de resposta ao tratamento sistêmico

No grupo de análise principal, todos os pacientes com psoríase foram acompanhados regularmente por mais de um ano e já haviam alcançado resposta clínica satisfatória ao tratamento sistêmico. Após a inclusão no estudo, os pacientes foram divididos em dois grupos principais: 1) aqueles que desenvolveram perda de resposta ao tratamento sis-

têmico (definida como a recorrência de um ou ambos os seguintes escores – PASI > 10 ou DLQI > 10 – após tratamento previamente eficaz); e 2) aqueles que continuaram a apresentar resposta eficaz e sustentada ao tratamento sistêmico. Embora o grupo de pacientes que não recebeu nenhum tratamento sistêmico também tenha sido dividido em pacientes com PASI ou DLQI > 10 ou não, o termo “perda de resposta ao tratamento sistêmico” não foi utilizado para esse grupo.

Amostras clínicas

Foram coletados 20 mL de sangue total dos participantes do estudo em dois tubos de heparina. Imediatamente após a coleta, as CMSP foram isoladas usando um gradiente Ficoll Paque Plus (Merck KGaA, Darmstadt, Alemanha). As amostras foram armazenadas em RNA Later (Thermo Fisher Scientific, Waltham, EUA) a -80°C até a extração do RNA, que foi realizada até um mês após a coleta da amostra. Sangue total e plasma também foram armazenados a -80°C .

Análise da expressão gênica

O RNA total das CMSP foi extraído usando o *kit* mirVana™ PARIS™ RNA and Native Protein Purification (Thermo Fisher Scientific, Waltham, EUA). O RNA purificado foi quantificado com um espectrofotômetro UV-Vis NanoDrop One/OneC (Thermo Fisher Scientific). As amostras foram tratadas com DNase I livre de RNase (1 U/ μL ; Thermo Fisher Scientific). O DNA complementar (cDNA) foi gerado utilizando *kit* de transcrição reversa de cDNA de alta capacidade (Thermo Fisher Scientific) em termociclador T100 (Bio-Rad, Hercules, EUA), de acordo com as instruções do fabricante.

A análise da expressão do RNA mensageiro (mRNA) foi realizada utilizando sondas fabricadas com TaqMan (Thermo Fisher Scientific) marcadas com sondas 5'fluoresceína amidita (FAM) e 3'minor groove binder (MGB). A expressão dos genes *TYK2*, *IL-12A*, *IL-12B*, *IL-23A*, receptor de *IL-23*, *IL-6*, *IL-6R*, *IL-17A* e fator de necrose tumoral (*TNF*) foi medida usando sondas que abrangem junções de éxon. Apesar de o objetivo principal deste estudo ser a avaliação de citocinas no eixo *IL-23* e outros ativadores dos receptores *TYK2*, citocinas efetoras como *TNF* e *IL-17A* foram adicionalmente medidas para avaliar e comparar a ativação de toda a via de estimulação *Th1* e *Th17*. Três candidatos a alvo, a saber, *gliceraldeído-3-fosfato desidrogenase (GAPDH)*, *rRNA 18S eucariótico* e *beta-actina*, foram rastreados para uso como controles endógenos, e *GAPDH* foi selecionado. Para cada ensaio, os genes analisados são detalhados na [tabela suplementar 1](#).

As reações foram realizadas em um termociclador QuantStudio 5 (Thermo Fisher Scientific). A reação foi iniciada a 50°C por dois minutos, seguida por 95°C por dez minutos (ativação da polimerase) e 40 ciclos de PCR de 95°C por 15 segundos e 60°C por 60 segundos. As reações foram realizadas em volume final de $15\mu\text{L}$ contendo $1\times$ TaqMan™ Gene Expression Master Mix (Thermo Fisher Scientific, Waltham, EUA), $1\times$ sondas baseadas em TaqMan, $2\mu\text{L}$ de amostra de cDNA de cada paciente e água ultrapura. Todas as amostras foram testadas em triplicata. Para normalização, foi utilizada amostra de referência (calibrador) formada a partir de um *pool* de RNA total extraído das

CMSP dos 20 controles saudáveis incluídos. Controles sem modelo também foram utilizados para comparação.

O método Ct comparativo ($\Delta\Delta\text{Ct}$) foi utilizado para análise dos dados. Os resultados individuais são relatados como quantificação relativa (QR) da expressão gênica (variação de dobra). Os cálculos foram realizados com o *software* de Análise Applied Biosystems™ (Thermo Fisher Scientific). Os valores de cada expressão considerados imprecisos são suprimidos pelo *software* de análise.

Análises de variantes do gene *TYK2*

Um ensaio robusto fabricado que detecta com precisão o SNP protetor relacionado à psoríase rs12720356.19 foi escolhido. Esse SNP foi o único SNP no gene *TYK2* que se mostrou relacionado à psoríase e que foi reproduzido em mais de um artigo científico, de acordo com revisão sistemática anterior da literatura e metanálise.¹⁹ O *kit* utiliza qPCR multiplex com sondas [VIC/FAM] para detectar a seguinte mutação no gene *TYK2*: GTGCTCCACGTACTCTGT-CACCATG[A/C]TATCTGTAAAGACAGCTGCTCTG, localizada no cromossomo 19:10359299 na construção GRCh38. Os transcritos dessa região são semelhantes aos do alvo testado para a expressão do gene *TYK2*.

O DNA genômico do sangue total foi extraído utilizando o PureLink™ Genomic DNA Mini Kit (Thermo Fisher Scientific). A mistura para genotipagem incluiu $1\times$ TaqPath™ ProAmp™ Master Mix (Thermo Fisher Scientific), $1\times$ TaqMan™ SNP Genotyping (Thermo Fisher Scientific, Waltham, EUA; CN: C_34042925_10, 4351379), 20 ng de DNA genômico e água ultrapura em volume final de $25\mu\text{L}$. As reações foram realizadas em termociclador QuantStudio 5 (Thermo Fisher Scientific). As condições de ciclagem compreenderam etapa de pré-leitura de 30 s a 60°C , seguida por etapa inicial de desnaturação/ativação enzimática de cinco minutos a 95°C ; 40 ciclos de desnaturação (15 s a 95°C) e anelamento/extensão (60 s a 60°C); e uma etapa de pós-leitura de 30 s a 60°C .

Ensaio de matriz de esferas citométricas

Os níveis plasmáticos de *TNF- α* , *IL-10*, *IL-1 β* , *IL-8*, *IL-6* e *IL-12p70* nos primeiros 80 pacientes incluídos foram medidos utilizando o *kit* Human Inflammatory Cytokine Cytometric Bead Array (CBA)-I (RUO; Becton Dickinson, Franklin Lakes, EUA) e um citômetro de fluxo FACSVerse (Becton Dickinson).

Análise estatística

Para a análise estatística inicial, o escore PASI foi considerado como o desfecho principal e os pacientes foram divididos em dois grupos: aqueles com PASI > 10 e aqueles com PASI $\leq$ 10. Outro desfecho importante foi a perda de resposta ao tratamento sistêmico, definida por escore PASI ou DLQI > 10.

Foram exploradas as diferenças nas QRs de expressão gênica e características clínicas. Posteriormente, foram aplicadas técnicas de agrupamento hierárquico e mapas de calor para encontrar grupos de pacientes que pudessem representar um perfil endotípico diferente de indivíduos

com perda de resposta ao tratamento sistêmico. Os pressupostos para a análise multivariada não foram atendidos, e essa análise foi considerada não confiável.

A relevância clínica das alterações na expressão gênica foi definida como uma diferença mínima de $2\times$ na expressão gênica (QR) entre os grupos.^{20,21} Valor de $p < 0,05$ indicou significância estatística. Sempre que a significância estatística foi alcançada para QR, foi aplicado o ajuste da taxa de falsa descoberta (FDR, do inglês *false discovery rate*) de Benjamini-Hochberg. A análise estatística foi realizada utilizando o programa R versão 4.1.2 (R Core Team [2021]). R: linguagem e ambiente para computação estatística. R Foundation for Statistical Computing, Viena, Áustria. URL <https://www.R-project.org/>.

Ética

Todos os pacientes foram incluídos após a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido. Este estudo está em conformidade com a Declaração de Helsinque e foi aprovado pelo Comitê de Ética da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília, Brasil (CAAE: 68068323.3.1001.5558).

Resultados

Perfil clínico dos participantes incluídos

Foram recrutados 198 participantes no estudo, incluindo 162 pacientes com psoríase que haviam alcançado remissão da doença previamente com o uso de medicamentos sistêmicos, 16 pacientes com psoríase que não estavam recebendo nenhum tratamento sistêmico e 20 controles saudáveis. Vinte e sete pacientes com psoríase apresentaram escore PASI > 10 (a principal variável dependente), e outros 32 pacientes apresentaram escores DLQI > 10. Os dados da [tabela suplementar 2](#) mostram que sexo, idade e duração da doença não diferiram entre pacientes com escores PASI > 10 e aqueles com escores PASI ≤ 10.

Em relação à medicação utilizada por cada paciente no recrutamento, 21 utilizavam metotrexato, 83 utilizavam agentes biológicos anti-TNF (cinco etanercepte, sete infliximabe e 71 adalimumabe), 17 utilizavam agentes biológicos anti-IL-12/23 (ustequinumabe), sete utilizavam agentes biológicos anti-IL-23 (cinco risanquizumabe e dois guselcumabe), 34 utilizavam agentes biológicos anti-IL-17 (secuquinumabe) e 16 não utilizavam nenhum tratamento sistêmico. Não foi detectado PASI > 10 em pacientes tratados com agentes biológicos anti-IL-23 ($n = 7$; [tabela suplementar 3](#)).

A porcentagem de pacientes que apresentaram perda de resposta ao tratamento sistêmico (escore PASI ou DLQI > 10) não diferiu entre aqueles que receberam diferentes tratamentos sistêmicos ($p > 0,05$). O número de pacientes com escore PASI ou DLQI > 10 foi maior entre aqueles que não receberam tratamento sistêmico do que entre os pacientes que receberam agentes biológicos anti-TNF, agentes biológicos anti-IL-17, agentes biológicos anti-IL12/23 ou agentes biológicos anti-IL-23 ($p < 0,05$; [tabela suplementar 3](#)).

Análise da expressão gênica revelou regulação positiva dos genes da via TYK2 em pacientes com escores PASI > 10

Correlação positiva foi encontrada entre a expressão do gene *TYK2* (QR) e a expressão de *IL-12A*, *IL-23A* ou *IL-23R* ($p < 0,05$; [figura 1](#) suplementar). Em comparação com as CMSP de controles saudáveis, a expressão do gene QR da maioria dos mediadores foi semelhante ou reduzida nas CMSP de pacientes com psoríase. Resultados semelhantes foram encontrados por meio da análise de ACB ([tabelas suplementares 4, 5, 6, 7 e 8](#)).

A expressão do gene *TYK2* em CMSP estava aumentada em pacientes com PASI > 10 ([tabela 1](#)). A correção por FDR revelou que, isoladamente, a expressão do gene QR de *TYK2* não conseguiu diferenciar pacientes com PASI > 10 daqueles com PASI ≤ 10. Esse resultado provavelmente se deve à ampla variação da expressão do gene QR ([figura suplementar 2](#)). Além disso, não foi encontrada nenhuma relação entre a expressão do gene *TYK2* e outras características demográficas ou clínicas ([tabela suplementar 9](#)).

Agrupamento hierárquico detectou subgrupo de genes da via de sinalização TYK2 com expressão aumentada

Para a análise de agrupamento hierárquico, foram incluídos apenas pacientes com valores de QR < 2 desvios-padrão para todos os mediadores testados ([fig. 1](#)). Foram incluídos 55 pacientes nessa análise ([tabelas 2 e 3](#)), e um grupo de 19 pacientes foi identificado com expressão aumentada de mediadores da via de sinalização *TYK2*. *IL-12A*, *IL-12B*, *IL-23A*, *IL-23R* e *IL-6* estavam com expressão positiva nesse grupo ([tabela 2](#)). Esse grupo de pacientes também apresentou escores PASI ($p = 0,021$) e DLQI ($p = 0,034$) mais elevados do que aqueles com menor expressão do mediador *TYK2* ([tabela 3](#)). Pacientes nesse grupo que apresentaram aumento da expressão de mediadores da via de sinalização *TYK2* e também perda de resposta ao tratamento sistêmico estavam em uso de metotrexato, agentes anti-TNF e biológicos anti-IL-17, mas não de biológicos anti-IL-12/23 ou anti-IL-23 ([tabela suplementar 10](#)). Os pacientes restantes não apresentaram padrão de expressão gênica em CMSP que os diferenciasse de outros pacientes ($n = 36$; [fig. 1](#)).

Genotipagem do gene *TYK2*

Três pacientes (1,69%) eram heterozigotos para o SNP rs12720356 identificado no gene *TYK2* ([fig. suplementar 3](#)). Essa mutação também é conhecida como variante *TYK2* I684S.²² Dos três pacientes portadores da variante *TYK2* I684S, dois eram mulheres, dois apresentavam psoríase ungueal associada e um apresentava lesões palmoplantares. Todos os três pacientes apresentaram valor de PASI < 10. Como a frequência desse SNP foi baixa, não foi possível relacionar esses achados à expressão gênica medida. Nenhuma mutação foi encontrada em controles saudáveis.

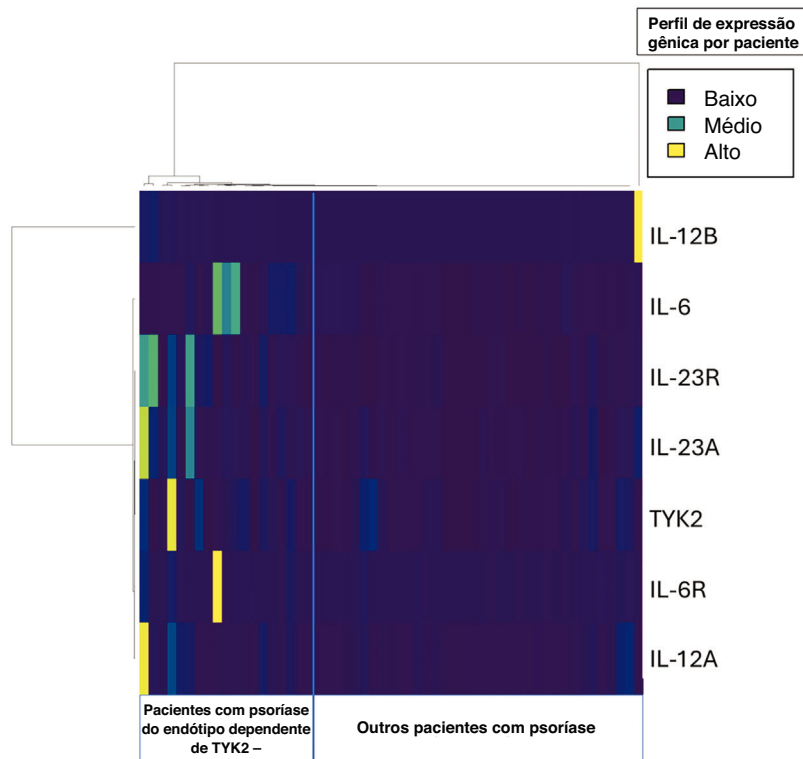


Figura 1 A imagem exibe mapa de calor da expressão gênica de mediadores pertencentes à via de sinalização *TYK2*. Os dados são derivados de 55 pacientes com psoríase que realizaram todas as medições necessárias em suas células mononucleares periféricas e cujos resultados replicados estavam dentro de dois desvios-padrão. Este gráfico foi gerado usando o programa R versão 4.1.2 (R Core Team (2021)). R: linguagem e ambiente para computação estatística. R Foundation for Statistical Computing, Viena, Áustria. URL <https://www.R-project.org/>. *TYK2*, tirosina quinase-2; *IL*, interleucina; *R*, receptor.

Tabela 1 Quantificação relativa mediana da expressão gênica (variação de dobra) de mediadores de acordo com a classificação do índice de gravidade da psoríase

Direção da associação (relevância clínica)	PASI > 10 × PASI < 10 em pacientes com psoríase				PASI > 10 × PASI < 10 pacientes com psoríase × controles saudáveis	
	PASI > 10	PASI ≤ 10	p-valor	Correção por FDR	Controles saudáveis	p-valor ^b
	Mediana (IIQ)	Mediana (IIQ)				
TYK2 +	29,23 (66,82)	9,85 (27,92)	0,027 ^a	0,243	34,86 (302,45)	0,292
IL-12A -	26,20 (94,14)	15,58 (40,47)	0,282	0,635	28,63 (160,45)	0,770
IL-12B +	390,30 (2290,73)	116,29 (1275,15)	0,129	0,438	326,67 (574,00)	0,345
IL-23A -	12,54 (17,71)	11,66 (19,88)	0,741	0,953	36,17 (19,73)	0,838
IL-23R -	18,14 (25,03)	9,83 (18,67)	0,366	0,659	27,46 (168,96)	0,310
IL-6 -	35,096 (229,57)	66,19 (155,49)	0,959	0,959	30,23 (567,87)	0,698
IL-6R -	2,62 (29,65)	1,37 (9,96)	0,146	0,438	1,43 (2,22)	0,165
TNF-α -	100,41 (337,33)	73,07 (267,18)	0,900	959	203,35 (513,91)	0,911
IL17-A -	142,92 (1647,96)	77,45 (952,37)	0,465	0,698	137,69 (201,50)	0,345

TYK2, tirosina quinase-2; IL, interleucina; R, receptor; PASI, Psoriasis Area Severity Index; FDR, taxa de falsas descobertas controlada pelo método de Benjamini-Hochberg; IIQ, intervalo interquartil; +, regulação positiva clinicamente relevante de acordo com a quantificação relativa apresentando associação positiva mínima de 2×; -, regulação negativa clinicamente relevante de acordo com a quantificação relativa apresentando associação negativa mínima de 2×; -, sem associação.

^a p < 0,05.

^b Não foi observada diferença significativa entre os níveis de expressão gênica de controles saudáveis em comparação aos subgrupos de psoríase divididos pelo valor do PASI.

Tabela 2 Quantificação relativa mediana da expressão gênica (variação de dobra) de mediadores entre dois grupos endotípicos diferentes de pacientes com psoríase identificados neste estudo e controles saudáveis

Endótipo dependente de TYK2 × outros pacientes com psoríase						Endótipo dependente de TYK2 × outros pacientes com psoríase × controles saudáveis	
	Direção da associação	Endótipo dependente de TYK2	Outros	p-valor	Correção por FDR		
	(Relevância clínica)	Mediana (IIQ)	Mediana (IIQ)			Controles saudáveis	p-valor ^b
TYK2	+	25,19 (61,98)	10,12 (22,64)	0,150	0,150	34,86 (302,45)	0,241
IL-12A	+	23,34 (104,99)	11,44 (20,36)	0,005 ^a	0,008 ^a	28,63 (160,45)	0,259
IL-12B	+	1185,79 (5021,12)	59,25 (216,01)	< 0,001 ^a	0,002 ^a	326,67 (574,00)	0,312
IL-23A	+	21,29 (23,0510)	6,52 (8,68)	< 0,001 ^a	0,002 ^a	36,17 (19,73)	0,141
IL-23R	+	32,25 (64,88)	6,83 (12,79)	< 0,001 ^a	0,002 ^a	27,46 (168,96)	0,063
IL-6	+	163,85 (559,28)	42,52 (115,48)	0,002 ^a	0,003 ^a	30,23 (567,87)	0,150
IL-6R	-	2,45 (9,70)	1,31 (2,98)	0,141	0,150	1,43 (2,22)	0,347
TNF-α	+	193,09 (457,85)	39,06 (112,66)	0,091	0,117	203,35 (513,91)	0,199
IL17-A		1153,41 (5288,85)	47,47 (228,30)	< 0,001	0,002	137,69 (201,50)	0,094

TYK2, tirosina quinase-2; IL, interleucina; R, receptor; PASI, Psoriasis Area Severity Index; FDR, taxa de falsas descobertas controlada pelo método de Benjamini-Hochberg; IIQ, intervalo interquartil; +, regulação positiva clinicamente relevante de acordo com a quantificação relativa apresentando associação positiva mínima de 2×; -, regulação negativa clinicamente relevante de acordo com a quantificação relativa apresentando associação negativa mínima de 2×; -, sem associação.

^a p < 0,05.

^b Não foi observada diferença significativa entre os níveis de expressão gênica de controles saudáveis em comparação aos subgrupos de psoríase divididos pelo endótipo dependente de TYK2.

Tabela 3 Comparação das características demográficas e clínicas entre os dois diferentes grupos endotípicos de pacientes com psoríase identificados neste estudo

	Endótipo dependente de TYK2	Outros pacientes com psoríase	p-valor
Sexo (n)			0,623
Feminino	9	21	
Masculino	10	15	
Mediana de idade (IIQ)	55,00 (21,50)	46,50 (23,25)	0,190
Perda da resposta ao tratamento sistêmico (n)^a	9	10	0,087
PASI > 10 (n)	6	6	0,352
PASI > 5 (n)	10	7	0,026 ^a
Mediana do PASI (IIQ)	5,6 (8,65)	0,6 (2,50)	0,021 ^a
Mediana do DLQI (IIQ)	12,00 (15)	1,50 (8)	0,034 ^a
Envolvimento ungueal (n)	8	8	0,218
Envolvimento do couro cabeludo (n)	6	10	1,000
Envolvimento genital (n)	5	8	0,749
Envolvimento palmoplantar (n)	6	10	1,000
Artrite psoriásica (n)	4	13	0,360
Total (n)	19	36	

TYK2, tirosina quinase-2; n, número de pacientes; IIQ, intervalo interquartil; PASI, Psoriasis Area Severity Index.

^a p < 0,05.

Discussão

O gene *TYK2* recebeu recentemente atenção substancial por sua importância clínica e terapêutica na psoríase.^{3,4} *TYK2* é uma tirosina quinase que pertence à família JAK. O gene está localizado no cromossomo 19p13 e codifica uma quinase que promove a transcrição de *IL-17* via fosforilação de

STAT3, desempenhando papel crítico na resposta patogênica das células T CD4+. ²³ A [figura 2](#) mostra esquema da influência das células T CD4+ ou CD8+ circulantes no *loop* inflamatório na psoríase.

A expressão gênica de mediadores envolvidos na via *TYK2* foi quantificada e relacionada a um fenótipo específico da psoríase. Foi observado que, em comparação com controles

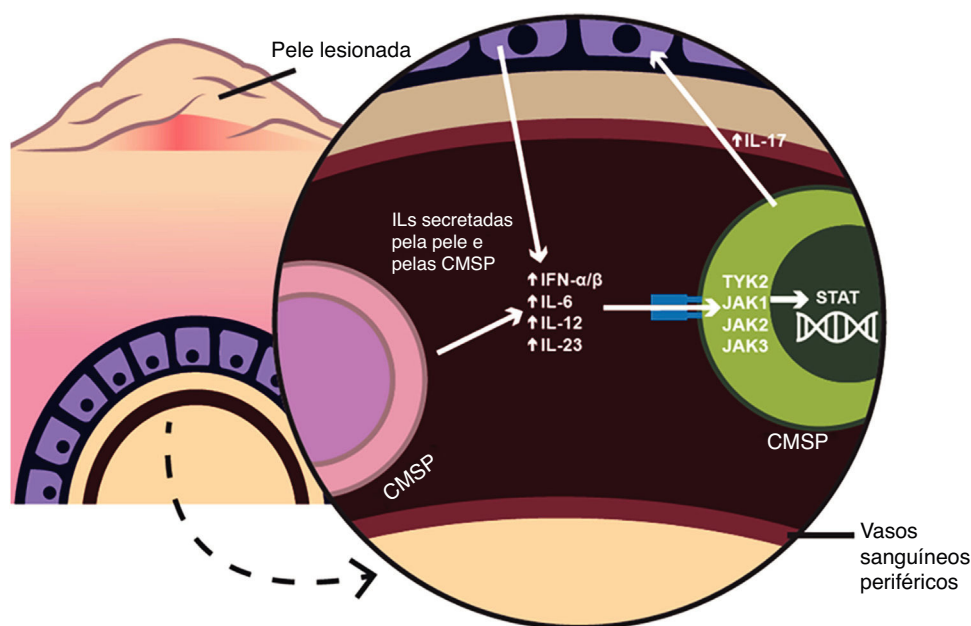


Figura 2 Este esquema apresenta a influência das células T CD4+ ou CD8+ nas células mononucleares do sangue periférico e sua influência no *loop* inflamatório em pacientes com psoríase. IL, interleucina; CMSP, células mononucleares do sangue periférico; IFN, interferon; TYK, tirosina quinase; JAK, Janus quinase; STAT, transdutor de sinal e ativador da transcrição.

saudáveis, os pacientes com psoríase apresentavam expressão gênica QR da via *TYK2* semelhante ou reduzida em suas CMSP, independentemente de terem sido submetidos a tratamento com medicamentos sistêmicos. Essa regulação negativa sistêmica já foi descrita em estudos de *microarray*, incluindo número limitado de pacientes.²⁴ Em pacientes tratados com medicamentos sistêmicos, espera-se supressão imunológica; entretanto, em pacientes sem tratamento sistêmico, a expressão diminuída de mediadores em CMSP pode ser resultado do aumento da adesão de células mononucleares efetoras circulantes à inflamação cutânea local, resultando na depleção dessas células.²⁵

Na segunda etapa, foi constatado que a expressão do gene *TYK2* estava regulado positivamente nas CMSP de pacientes com psoríase com PASI > 10. No entanto, a amplitude da expressão do gene *TYK2* QR era muito ampla, impedindo o uso desse marcador isoladamente para identificar a perda da resposta ao tratamento sistêmico. Em seguida, foi utilizada a técnica de agrupamento hierárquico para revelar que 19 dos 55 pacientes avaliados nessa etapa apresentaram regulação positiva clara dos genes envolvidos na via de sinalização dependente de *TYK2*. Esses pacientes apresentaram escores PASI e DLQI mais elevados (tabela 3). Embora o número de pacientes em uso de medicamentos anti-IL-23 tenha sido de apenas sete, é importante ressaltar que, na população total, nenhum paciente em uso de medicamentos biológicos anti-IL-23 apresentou PASI > 10, embora alguns deles apresentassem DLQI > 10. Esse resultado é consistente com ensaios clínicos anteriores, que demonstraram resposta dependente de PASI impressionante em pacientes em uso de bloqueadores de IL-23.^{26,27}

Foram encontrados três pacientes heterozigotos para SNP protetor relacionado à psoríase, também conhecido como variante *TYK2* I684S. Essa variante resulta na redução

nos níveis de (p)-STAT4 fosforilado após a indução de IL-12⁴ e na função de células T CD4+ e CD8+ em CMSP. A frequência da variante *TYK2* I684S varia de 1% a 9% na população.²⁸ A associação entre a regulação positiva de mediadores envolvidos na ativação canônica de *TYK2* (IL-12A, IL-12B, IL-23A, IL-23R, IL-6 e IL-6R) e fenótipos específicos foi avaliada, e foi identificado um grupo de pacientes com psoríase que não utilizava medicamentos anti-IL-12/23 ou anti-IL-23 e que apresentava escores PASI mais elevados. Marcadores individuais não foram úteis para a associação fenotípica com psoríase, mas a utilidade da avaliação simultânea de um conjunto de marcadores é promissora.²⁹ Outras limitações do estudo devem ser reconhecidas, incluindo o potencial para fatores de confusão, que são uma preocupação inevitável em qualquer estudo observacional. Embora tais fatores possam de fato causar preocupação, todas as análises de subgrupos conduzidas neste artigo indicaram regulação positiva significativa da via inflamatória dependente de *TYK2* em pacientes que apresentaram perda de resposta a tratamentos sistêmicos.

Embora este estudo seja um dos maiores do gênero a explorar a análise complexa da expressão gênica no sangue de pacientes com psoríase, o tamanho relativamente modesto da amostra, particularmente entre pacientes em uso de bloqueadores de IL-23, deve ser levado em consideração. No entanto, os achados aqui apresentados ressaltam a necessidade de futuros ensaios clínicos para investigar a eficácia da inibição do *TYK2* em pacientes com psoríase com experiência de biológicos, especialmente aqueles que atualmente utilizam os medicamentos biológicos mais eficazes disponíveis no mercado. Esses ensaios podem potencialmente abrir caminho para opções de tratamento mais personalizadas e eficazes, trazendo esperança renovada aos pacientes que enfrentam essa condição desafiadora.

Os desenvolvimentos recentes no tratamento da psoríase têm se concentrado na resposta imunológica dependente do *TYK2*. O deucravacitinibe é um inibidor oral, seletivo e alostérico do *TYK2*, licenciado para o tratamento da psoríase em placas em alguns países.³⁰ O presente estudo revelou que a atividade da via do *TYK2* pode ser regulada positivamente em pacientes que não respondem a medicamentos biológicos anti-TNF e anti-IL-17. Esse achado sugere que o deucravacitinibe pode ser opção promissora para pacientes que necessitam de tratamento de segunda ou terceira linha.

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

Editor

Luciana P. Fernandes Abbade.

Suporte financeiro

Nenhum.

Contribuição dos autores

Paola Borges Eckstein Canabrava: Concepção; investigação; elaboração e redação-revisão e edição.

Role Stanley Beauge: Investigação.

Samir de Figueiredo Azouz: Investigação.

Renata Vellozo Timbó: *Software*; validação; análise formal.

Luciana Pereira Freire Martins: *Software*; validação; análise formal.

Bruna Côrtes Rodrigues: *Software*; validação.

Naiara Daris dos Santos: Investigação.

Marcella Palhano Medeiros: Investigação; validação.

Andréa Monteiro de Araújo: Curadoria de dados.

Agenor de Castro Moreira dos Santos Júnior: Metodologia.

Carla Nunes de Araújo: Investigação; *software*; análise formal.

Otávio de Toledo Nóbrega: Investigação; *software*; análise formal.

Patrícia Shu Kurizky: Investigação; elaboração e redação-revisão e edição.

Licia Maria Henrique da Motta: Metodologia; recursos.

Ciro Martins Gomes: Investigação; supervisão; administração de projetos.

Disponibilidade de dados de pesquisa

Todo o conjunto de dados que dá suporte aos resultados deste estudo foi publicado no próprio artigo.

Conflito de interesses

Nenhum.

Agradecimentos

Os autores gostariam de expressar sua sincera gratidão à equipe do Hospital Universitário de Brasília pelo apoio inabalável à conclusão bem-sucedida desta pesquisa.

Apêndice. Material suplementar

Pode consultar o material suplementar para este artigo na sua versão eletrônica disponível em [doi:10.1016/j.abdp.2025.501165](https://doi.org/10.1016/j.abdp.2025.501165).

Referências

1. Armstrong AW, Read C. Pathophysiology, clinical presentation, and treatment of Psoriasis: a review. *JAMA*. 2020;323:1945–60.
2. Boehncke WH. Systemic inflammation and cardiovascular comorbidity in Psoriasis patients: causes and consequences. *Front Immunol*. 2018;9:579.
3. Genetic Analysis of Psoriasis Consortium & the Wellcome Trust Case Control Consortium 2; Strange A, Capon F, Spencer CC, Knight J, Weale ME, et al. Genome-wide association study identifies new psoriasis susceptibility loci and an interaction between HLA-C and ERAP1. *Nat Genet*. 2010;42:985–90.
4. 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;8:7043.
5. Puig L, Julià A, Marsal S. The pathogenesis and genetics of psoriasis. *Actas Dermosifiliogr*. 2014;105:535–45.
6. Krishnan VS, Köks S. Transcriptional basis of psoriasis from large scale gene expression studies: The importance of moving towards a precision medicine approach. *Int J Mol Sci*. 2022;23:6130.
7. 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*. 2021;31:300–8.
8. Segundo-Val IS, Sanz-Lozano CS. Introduction to the gene expression analysis. *Methods Mol Biol*. 2016;1434:29–43.
9. Ray-Jones H, Eyre S, Barton A, Warren RB. One SNP at a Time: Moving beyond GWAS in psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2016;136:567–73.
10. Tam V, Patel N, Turcotte M, Bossé Y, Paré G, Meyre D. Benefits and limitations of genome-wide association studies. *Nat Rev Genet*. 2019;20:467–84.
11. 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. *Br J Dermatol*. 2020;183:628–37.
12. 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;80:1029–72.
13. 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;82:1445–86.
14. 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;64:1350–63.
15. Furue K, Ito T, Tsuji G, Nakahara T, Furue M. The CCL20 and CCR6 axis in psoriasis. *Scand J Immunol*. 2020;91:e12846.

16. Zhang X, Yin M, Zhang LJ. Keratin 6, 16 and 17-critical barrier alarmin molecules in skin wounds and psoriasis. *Cells*. 2019;8:807.
17. Lee HJ, Hong YJ, Kim M. Angiogenesis in chronic inflammatory skin disorders. *Int J Mol Sci*. 2021;22:12035.
18. Takahashi H, Iinuma S, Honma M, Iizuka H. Increased serum C-reactive protein level in Japanese patients of psoriasis with cardio- and cerebrovascular disease. *J Dermatol*. 2014;41:981–5.
19. 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:e20200425.
20. 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. *J Allergy Clin Immunol*. 2022;149:2010–20.
21. Kim J, Oh CH, Jeon J, Baek Y, Ahn J, Kim DJ, et al. Molecular phenotyping small (Asian) versus large (Western) plaque psoriasis shows common activation of IL-17 pathway genes but different regulatory gene sets. *J Invest Dermatol*. 2016;136:161–72.
22. Li Z, Rotival M, Patin E, Michel F, Pellegrini S. Two common disease-associated TYK2 variants impact exon splicing and TYK2 dosage. *PLoS One*. 2020;15:e0225289.
23. Oyamada A, Ikebe H, Itsumi M, Saiwai H, Okada S, Shimoda K, et al. Tyrosine kinase 2 plays critical roles in the pathogenic CD4 T cell responses for the development of experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Immunol*. 2009;183:7539–46.
24. 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. *Ann Dermatol*. 2009;21:237–42.
25. Golden JB, Groft SG, Squeri MV, Debanne SM, Ward NL, McCormick TS, et al. Chronic psoriatic skin inflammation leads to increased monocyte adhesion and aggregation. *J Immunol*. 2015;195:2006–18.
26. 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. *Lancet*. 2019;394:831–9.
27. 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;12:561–75.
28. Sollis E, Mosaku A, Abid A, Buniello A, Cerezo M, Gil L, et al. The NHGRI-EBI GWAS catalog: knowledgebase and deposition resource. *Nucleic Acids Res*. 2023;51:D977–85.
29. Guo P, Luo Y, Mai G, Zhang M, Wang G, Zhao M, et al. Gene expression profile based classification models of psoriasis. *Genomics*. 2014;103:48–55.
30. 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;88:40–51.