



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA

**Conexiones Moleculares y su implicación en Psoriasis:
Variaciones en la expresión génica y proteica a nivel de los
queratinocitos de pacientes con psoriasis de moderada a severa
que fueron tratados con anticuerpos monoclonales**

Leidy Johanna Carreño Jiménez

Universidad Nacional de Colombia
Medicina, Departamento de microbiología, Maestría en Inmunología
Bogotá D.C, Colombia
2023

**Conexiones Moleculares y su implicación en Psoriasis:
Variaciones en la expresión génica y proteica a nivel de los
queratinocitos de pacientes con psoriasis de moderada a severa
que fueron tratados con anticuerpos monoclonales**

Leidy Johanna Carreño Jiménez

* Revisión sistemática de la literatura presentada como requisito para optar al título de:

Magister en Inmunología

Director:

Milton Josué Crosby, M.Sc., PhD.

Codirector:

Maria Del Pilar Montilla, M.D., M.Sc.

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Medicina, Departamento de Microbiología, Maestría en Inmunología

Bogotá D.C, Colombia

2023

Declaración de obra original

Yo declaro lo siguiente:

He leído el Acuerdo 035 de 2003 del Consejo Académico de la Universidad Nacional. «Reglamento sobre propiedad intelectual» y la Normatividad Nacional relacionada al respeto de los derechos de autor. Esta disertación representa mi trabajo original, excepto donde he reconocido las ideas, las palabras, o materiales de otros autores.

Cuando se han presentado ideas o palabras de otros autores en esta disertación, he realizado su respectivo reconocimiento aplicando correctamente los esquemas de citas y referencias bibliográficas en el estilo requerido.

He obtenido el permiso del autor o editor para incluir cualquier material con derechos de autor (por ejemplo, tablas, figuras, instrumentos de encuesta o grandes porciones de texto).

Por último, he sometido esta disertación a la herramienta de integridad académica, definida por la universidad.

Johanna Carreño Jiménez

Johanna Carreño Jiménez (Apr 24, 2023 18:47 CDT)

Leidy Johanna Carreño Jiménez

Fecha 30/01/2023

Agradecimientos

A Felipe, mi hijo, participe de este proyecto desde su gestación y mi motivación principal.

A mis padres, Luz Amparo Jiménez Rodríguez, Luis Eduardo Carreño Gil y a mis hermanos, Erika y Eduardo, a quienes agradezco todo lo que soy.

A mi esposo Andrés Felipe, por ser un apoyo incondicional en todos mis proyectos personales y de vida.

A los profesores de la maestría por compartir su conocimiento, y en especial a Maria Del Pilar Montilla y Milton Josué Crosby por dirigir esta revisión.

Contenido

	Pág.
Lista de Símbolos y abreviaturas.....	3
1. Resumen Ejecutivo	5
1.1 Introducción.....	5
1.2 Objetivo.....	6
1.3 Métodos	6
1.4 Resultados principales	6
Executive Summary	9
Introduction.....	9
Objective.....	10
Methods.....	10
Main results	10
2. Problema de investigación y justificación.....	13
2.1 Marco Teórico	13
2.1.1 Generalidades de la psoriasis.....	13
2.1.2 Mediadores inflamatorios de la psoriasis	15
2.1.3 Perfiles de expresión de citocinas y queratinocitos en piel psoriásica antes del tratamiento	17
2.2 Descripción de la intervención.....	21
2.2.1 Antagonistas del TNF- α	21
2.2.2 Inhibidores IL-12/IL-23p40	21
2.2.3 Terapias anti- IL-23 y anti IL-17	21
2.3 Porque es importante realizar esta revisión.....	22
3. Objetivos.....	23
3.1 Objetivo primario	23
3.2 Objetivos Secundarios	23
4. Métodos	24
4.1 Criterios para considerar los estudios para esta revisión.....	24
4.1.1 Tipo de estudios	24
4.1.2 Tipo de participantes	24
4.1.3 Tipo de intervención	24
4.1.4 Tipo de medidas	25
4.2 Métodos de búsqueda para la identificación de los estudios	25
4.3 Recolección de datos y análisis.....	26
4.3.1 Selección de los estudios	26

4.3.2	Extracción de los datos y manejo:	26
4.3.3	Manejo de los duplicados y publicaciones acompañantes	26
4.4	Evaluación del riesgo de sesgo	26
4.5	Medidas de efecto	27
4.6	Unidad de análisis	27
4.7	Manejo de los datos perdidos	27
4.8	Evaluación del sesgo de reporte	28
4.9	Síntesis de los datos:	28
4.10	Análisis de subgrupos e investigación de heterogeneidad	28
4.11	Análisis de sensibilidad:	28
4.12	Consideraciones éticas:	29
5.	Resultados	30
5.1	Resultados de la búsqueda	30
5.2	Estudios incluidos	31
5.2.1	Adalimumab	31
5.3	Ustekinumab	32
5.4	Etanercept	32
5.5	Brodalumab	33
5.6	Risankizumab	33
5.7	Bimekizumab	33
5.8	Guselkumab	34
5.9	Secukinumab	34
5.10	Adalimumab, Etanercept, Ustekinumab y Metotrexato	34
5.11	Etanercept e Infliximab	36
5.12	Etanercept, Brodalumab e Ixekizumab	36
5.13	Riesgo de sesgo de los estudios incluidos	1
5.14	Efecto de las intervenciones	3
5.14.1	Comparaciones	3
5.15	Resultados secundarios	12
6.	Discusión	16
6.1	Citocinas polarizantes Th17: IL-23A, TGF- β , IL-1 β , IL-6 luego de la intervención farmacológica	16
6.2	Citocinas Th17: IL-17, IL-22, OSM luego de la intervención farmacológica	18
6.3	Citocinas polarizantes Th1: IL-12, TNF- α , IFN- γ , IFN- α , luego de la intervención farmacológica	20
6.4	Expresión de mediadores inducidos por citocinas polarizantes en queratinocitos.	22
6.5	Otras Moléculas de interés	29
6.6	Perfiles de expresión de citocinas y queratinocitos en respondedores y no respondedores al tratamiento	31
6.7	Perfiles de expresión de citocinas y queratinocitos en lesiones residuales después del tratamiento.	33
6.8	Correlaciones	34
6.9	Aplicabilidad	35
6.10	Calidad de la evidencia	37
6.11	Limitaciones	37
6.12	Conclusiones	37
6.12.1	Piel lesional con psoriasis sin intervención farmacológica:	37

6.12.2 Genes de citocinas polarizantes de TH17 luego de la intervención farmacológica:	38
6.12.3 Genes de citocinas TH17 luego de la intervención farmacológica:	38
6.12.4 Genes de citocinas TH1 luego de la intervención farmacológica	39
6.12.5 Genes de mediadores inducidos por citocinas polarizantes en queratinocitos luego de la intervención farmacológica:.....	39
6.12.6 Perfiles de expresión de citocinas en respondedores y no respondedores: ...	41
6.12.7 Perfiles de expresión de citocinas en placas refractarias al tratamiento:.....	41
6.12.8 Correlaciones:	42
7. Referencias	43
7.1 Referencias de los artículos incluidos en esta revisión	43
8. Anexos	54
8.1 Anexo 1	54
8.2 Anexo 2	58

Lista de Símbolos y abreviaturas

IL: Interleucina

TNF: Factor de necrosis tumoral

INF: interferón

RNAm: Ácido ribonucleico, mensajero

ILC3: células linfoides innatas tipo 3

FC: Fracción constante

PASI: Índice de la severidad del área de Psoriasis

BSA: Porcentaje del área de superficie corporal comprometida (BSA).

DMS: Medias estandarizada

PGA: Evaluación global por investigador

ADNc: Ácido Desoxirribonucleico complementario

TLR: *Receptor Toll Like*

AMP: Péptido antimicrobiano

CD: Célula Dendrítica

FCT- β : Factor de crecimiento transformante β

OSM: Oncostatina-M

APC: Célula presentadora de Antígeno

IHC: Inmunohistoquímica

GM-CSF: factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF)

1. Resumen Ejecutivo

1.1 Introducción

Debido a al efecto pleiotrópico de algunas citocinas involucradas en el desarrollo de la respuesta inmune inflamatoria, el potencial efecto deletéreo en la fisiología celular inducido por la inflamación crónica y el moderado éxito de las terapias convencionales existentes (terapia alopática), la comprensión de los mecanismos inmunológicos en psoriasis y su efecto fisiopatológico se han convertido en la piedra angular para el desarrollo de nuevos y mejores medicamentos. Con la introducción de anticuerpos monoclonales y proteínas de fusión, sumado a las terapias químicas y físicas existentes, se ha incrementado el arsenal terapéutico disponible. Como consecuencia de la complejidad inmunológica de la enfermedad y su asociación con otras enfermedades ligadas a la respuesta inmune inflamatoria, surge la necesidad de ampliar el conocimiento acerca de la fisiopatología de la enfermedad y los mecanismos inmunológicos y moleculares de acción de los medicamentos empleados con el objeto de proporcionar la mejor asistencia a los pacientes.

En la literatura se encuentra disponible abundante información respecto a datos clínicos de seguridad y eficacia de cada uno de los medicamentos utilizados en el tratamiento de la enfermedad, sin embargo, la información encontrada en la literatura respecto a las modificaciones en la expresión génica se encuentra fraccionada, situación que lleva a una pérdida de datos, que impide vislumbrar las implicaciones moleculares y bioquímicas de los diferentes tratamientos en el espectro de la enfermedad. Realizar una integración de esta información, permitirá una mejor comprensión de su rol en el manejo de la psoriasis y posibilitará el análisis de los aspectos diferenciales a nivel molecular de los múltiples mecanismos de acción de las terapias biológicas indicadas en esta patología.

1.2 Objetivo

Identificar las respuestas transcripcionales y de expresión proteica según los mecanismos de acción de los anticuerpos monoclonales que tienen como blanco directo e indirecto el eje IL-23/TH17 en tratamiento de la psoriasis.

1.3 Métodos

El protocolo fue presentado y registrado en la plataforma de revisiones sistemáticas PROSPERO, con el registro: CRD42020222010. Se utilizaron las bases de datos de PUBMED/MEDLINE, Embase, LILACS y CENTRAL, para los idiomas español inglés, desde el 01/05/2005 hasta 20/08/2022. Se seleccionaron artículos originales observacionales de cohorte, casos y controles y ensayos clínicos con comparaciones antes y después, en los que se habían administrado anticuerpos monoclonales tipo anti-IL-23, anti-IL-17, anti-TNF- α y anti IL-12/23. Acorde con la metodología Cochrane, se sintetizaron los datos a través de descripciones cualitativas (narrativa) y cuantitativa a través de mapas de calor (*Lasagna plot*), *forest plot* y metaanálisis de efectos aleatorios debido a la heterogeneidad.

1.4 Resultados principales

Los estudios incluidos permitieron evaluar la respuesta transcripcional y proteica de los queratinocitos a los siguientes anticuerpos monoclonales: Adalimumab, Etanercept, Infliximab, Ustekinumab, Secukinumab, Brodalumab, Bimekizumab, Risankizumab, Guselkumab. Se incluyeron 25 referencias, de las cuales 21 correspondieron a ensayos clínicos y 4 fueron estudios de cohortes. 3 estudios permitieron realizar metaanálisis.

Las moléculas inflamatorias que se encontraron reportadas en niveles elevados desde el punto de vista transcripcional como proteico en queratinocitos, incluyen citocinas del eje IL-23/TH17, del eje TH1, a excepción del TNF- α que se encontró regulado negativamente en la línea de base, mientras que a nivel proteico se encontró regulado positivamente (1,1). Dentro de los mediadores producidos en queratinocitos, se encontraron alteraciones en la expresión de ARNm de quimiocinas, péptidos antimicrobianos, proteínas S100, lipocalinas (1-4), así como genes asociados a la diferenciación y proliferación epidérmica (4).

Entre los genes de citocinas polarizantes de TH17, el gen que codifica la IL-23 fue regulado negativamente por Adalimumab, Secukinumab (5,6), y por la dosis más alta de Brodalumab (4). En cuanto a los genes de las citocinas TH17, el gen de IL-17A redujo su expresión con Secukinumab y con la dosis más alta de Brodalumab (4,7,8). El ARNm de *IL-17C* tuvo una tendencia a disminuir con Ustekinumab, Secukinumab y Brodalumab (1,4,7). Para la *IL-17-F*, su expresión génica disminuyó con Brodalumab, Secukinumab y Guselkumab, mientras para Brodalumab, esta diferencia ocurrió con la dosis más alta (4,7-9). El gen de la IL-22, solo se afectó con la dosis más alta de Brodalumab (1,4,10). Respecto al eje TH1, Ustekinumab, disminuyó el ARNm de la subunidad *P40* de la IL-12 (1,11), y Adalimumab, incrementó la expresión del gen que codifica para el TNF- α (5). No se encontraron diferencias en la expresión de este gen con Ustekinumab o Secukinumab (1,8,11). El ARNm de *IFN- γ* se redujo significativamente con Adalimumab, Secukinumab y Brodalumab, independientemente de la dosis (4,5,8,10). No hubo cambios significativos para Guselkumab (9).

En cuanto a los mediadores inflamatorios inducidos a nivel queratinocitos, Secukinumab, disminuyó a *DEFB4A* (5,7), aunque en menor proporción que Adalimumab (5). Adalimumab, reguló negativamente el gen que codifica para *LL37* (CAMP) (3), y a nivel proteico, un estudio mostró que Etanercept, Ixekizumab y Brodalumab disminuyen su expresión en la piel lesionada (12). Los niveles de ARNm de *PI3*, relacionados con la gravedad y con inflamación sistémica (13), fueron disminuidos por Adalimumab y principalmente por Secukinumab (5,7). A nivel proteico, también hay una disminución con Adalimumab (5). El gen de *S100A7* se afecta negativamente por Guselkumab en pacientes respondedores (9), mientras que para Adalimumab tuvo un efecto intermedio en comparación a Guselkumab y Bimekizumab (2). A nivel proteico, Adalimumab, Etanercept, Infliximab y Ustekinumab, disminuyen la expresión de este péptido, especialmente en pacientes con mayor mejoría PASI (14). Para los genes de *S100A7A*, *LCN2* y *CXCL8* Guselkumab también fue la terapia biológica que mayor modulación negativa produjo (4,9). *KRT16* (15), fue modulado a nivel transcripcional por Adalimumab (5), Guselkumab y Bimekizumab (9,15). En cuanto a *CCL20*, fue Brodalumab el medicamento que más disminuyó su expresión génica (4).

Respecto a las diferencias entre respondedores y no respondedores, los niveles de ARNm de *interferón-γ* y de *IL-22* tuvieron una mayor reducción en el grupo de respondedores a Adalimumab (10). La *IL-17A* se encontró diferencialmente expresada en pacientes respondedores a Ustekinumab (1) y Secukinumab (7), mientras que no hubo diferencias entre respondedores y no respondedores a Adalimumab (10). En las lesiones refractarias a Adalimumab se encontraron elevados los niveles de ARNm de *IL-17A*, *IL-22*, *IFN-γ*, *IL-10*, *BD2*, *S100A7*, y *LL37* en comparación a la piel normal, así como niveles no normalizados de *IL-23p19*, *OSM*, y de *CXCL8* (3). En las placas refractarias a Ustekinumab, los niveles de ARNm de *IL-23*, *IL-17A*, *hBD2* e *IFN-γ*, se encontraron significativamente más elevados ($p < 0.05$) en comparación a la piel no lesional (16).

IL-7 se correlacionó positivamente con la reducción del PASI luego de la intervención con Anti-TNFs ($r=0.71$, $p=0.036$) (17). Los niveles de ARNm en la línea de base de *TNF-α* se correlacionaron ($r=0.56$, $p=0.016$) con la mejoría PASI después del tratamiento con Ustekinumab (11). La reducción de los niveles proteicos de S100A8/A9 también se correlacionaron con una mejoría clínica ($r=-0.42$, $p=0.04$), luego de la intervención con Adalimumab, Ustekinumab y Etanercept (18). Para *IL-8*, hay una correlación negativa significativa ($r=-0.83$, $p=0.008$) con la respuesta a los inhibidores del *TNF-α* (17). Por último, se encontró una correlación positiva entre el PASI y los niveles de expresión de *IL-23p19* ($r=0.45$, $p=0.01$), *IL-17A* ($r=0.57$, $p=0.001$), *IL-22* ($r=0.53$, $p=0.001$), *IFN-γ* ($r=0.58$, $p=0.001$), *IL-1β* ($r=0.6$, $p=0.001$), *OSM* ($r=0.44$, $p=0.01$), *hBD2* ($r=0.65$, $p=0.01$), *S100A7* ($r=0.56$, $p=0.001$), *LL37* ($r=0.52$, $p=0.001$), *CXCL8* ($r=0.65$, $p=0.001$) y *CCL20* ($r=0.42$, $p=0.01$). Se observó también una correlación negativa entre el PASI y la expresión de *IL-12p35*. No se observó ninguna correlación entre la expresión de *TNF-α*, *IL-10* y *CK10* y el PASI (3).

Palabras Clave: Psoriasis, anticuerpo monoclonal, expresión génica, expresión proteica, correlación, respondedores, no respondedores.

Executive Summary

Title: Molecular Connections and their implication in Psoriasis: Variations in gene and protein expression at the level of the keratinocytes from patients with moderate to severe psoriasis who were treated with monoclonal antibodies.

Introduction

Due to the pleiotropic effect of some cytokines involved in the development of the inflammatory immune response, the potential deleterious effect on cell physiology induced by chronic inflammation and the moderate success of existing conventional therapies (allopathic therapy), understanding the mechanisms Immunological agents in psoriasis and their pathophysiological effect have become the cornerstone for the development of new and better medicines. With the introduction of monoclonal antibodies and fusion proteins, added to existing chemical and physical therapies, the available therapeutic arsenal has increased. Because of the immunological complexity of the disease and its association with other diseases linked to the inflammatory immune response, there is a need to broaden the knowledge about the pathophysiology of the disease and the immunological and molecular mechanisms of action of the medicines used to provide the best care to patients.

Abundant information is available in the literature regarding clinical data on safety and efficacy of each of the medicines used in the treatment of the disease, however, the information found in the literature regarding the modifications in gene expression is fragmented, a situation that leads to a loss of data, which prevents a glimpse of the molecular and biochemical implications of the different treatments in the spectrum of the disease. Carrying out an integration of this information will allow a better understanding of

its role in the management of psoriasis and will enable the analysis of the differential aspects at the molecular level of the multiple mechanisms of action of the biological therapies indicated in this pathology.

Objective

To identify the transcriptional responses and protein expression according to the mechanisms of action of monoclonal antibodies that have the IL-23/T17 axis as a direct and indirect target in the treatment of psoriasis.

Methods

The protocol was submitted and registered on the PROSPERO systematic review platform, with the registry: CRD42020222010. The PUBMED/MEDLINE, Embase, LILACS and CENTRAL databases were used for the Spanish English languages, from 05/01/2005 to 08/20/2022. Original observational cohort, case-control articles and clinical trials with before and after comparisons were selected, in which anti-IL-23, anti-IL-17, anti-TNF- α and anti-IL-type monoclonal antibodies had been administered. 12/23. In accordance with the Cochrane methodology, the data were synthesized through qualitative (narrative) and quantitative descriptions through heat maps (Lasagna plot), forest plot and meta-analysis of random effects due to heterogeneity.

Main results

The included studies allowed the evaluation of the transcriptional and protein response of keratinocytes to the following monoclonal antibodies: Adalimumab, Etanercept, Infliximab, Ustekinumab, Secukinumab, Brodalumab, Bimekizumab, Risankizumab, Guselkumab. Twenty-five references were included, of which 21 corresponded to clinical trials and 4 were cohort studies. 3 studies allowed meta-analysis. Inflammatory molecules that were reported at high levels from the transcriptional point of view as protein in keratinocytes include cytokines of the IL-23/TH17 axis, of the TH1 axis, with the exception of TNF- α , which was

found to be negatively regulated in the line of base, while at the protein level it was found to be positively regulated (1,1). Among the mediators produced in keratinocytes, alterations were found in the mRNA expression of chemokines, antimicrobial peptides, S100 proteins, lipocalins (1–4), as well as genes associated with epidermal differentiation and proliferation (4). Among the TH17 polarizing cytokine genes, the gene encoding IL-23 was downregulated by Adalimumab, Secukinumab (5,6), and by the highest dose of Brodalumab (4). Regarding the TH17 cytokine genes, the IL-17A gene reduced its expression with Secukinumab and with the highest dose of Brodalumab (4,7,8). IL-17C mRNA tended to decrease with Ustekinumab, Secukinumab, and Brodalumab (1,4,7). For IL-17F, its gene expression was decreased by Brodalumab, Secukinumab, and Guselkumab, while for Brodalumab, this difference occurred at the highest dose (4,7–9). The IL-22 gene was only affected by the highest dose of Brodalumab (1,4,10). Regarding the TH1 axis, Ustekinumab decreased the mRNA of the P40 subunit of IL-12 (1,11), and Adalimumab increased the expression of the gene that codes for TNF- α (5). No differences were found in the expression of this gene with Ustekinumab or Secukinumab (1,8,11). IFN- γ mRNA was significantly reduced by Adalimumab, Secukinumab, and Brodalumab, regardless of dose (4,5,8,10). There were no significant changes for guselkumab (9). Regarding the inflammatory mediators induced at the keratinocyte level, Secukinumab decreased DEFB4A (5,7), although to a lesser extent than Adalimumab (5). Adalimumab negatively regulated the gene encoding LL37 (CAMP) (3), and at the protein level, a study showed that Etanercept, Ixekizumab and Brodalumab decreased their expression in damaged skin (12). PI3 mRNA levels, related to severity and systemic inflammation (13), were decreased by Adalimumab and mainly by Secukinumab (5,7). At the protein level, there is also a decrease with Adalimumab (5). The S100A7 gene is negatively affected by Guselkumab in responding patients (9), while for Adalimumab it had an intermediate effect compared to Guselkumab and Bimekizumab (2). At the protein level, Adalimumab, Etanercept, Infliximab and Ustekinumab decrease the expression of this peptide, especially in patients with greater PASI improvement (14). For the S100A7A, LCN2 and CXCL8 genes, Guselkumab was also the biological therapy that produced the greatest negative modulation (4,9). KRT16 (15) was modulated at the transcriptional level by Adalimumab (5), Guselkumab and Bimekizumab (9,15). Regarding CCL20, Brodalumab was the drug that most decreased its gene expression (4). Regarding the differences between responders and non-responders, the mRNA levels of interferon- γ and IL-22 had a greater reduction in the group of responders to Adalimumab (10). IL-17A was found to be

differentially expressed in patients who responded to Ustekinumab (1) and Secukinumab (7), while there were no differences between responders and non-responders to Adalimumab (10). In lesions refractory to Adalimumab, elevated IL-17A, IL-22, IFN- γ , IL 10, BD2, S100A7, and LL37 mRNA levels were found compared to normal skin, as well as non-normalized levels of IL- 23p19, OSM, and CXCL8 (3). In plaques refractory to Ustekinumab, the mRNA levels of IL-23, IL-17A, hBD2 and IFN- γ were found to be significantly higher ($p < 0.05$) compared to non-lesional skin (16). IL-7 was positively correlated with PASI reduction after the intervention with Anti-TNFs ($r=0.71$, $p=0.036$) (17). Baseline TNF- α mRNA levels were correlated ($r=0.56$, $p=0.016$) with PASI improvement after Ustekinumab treatment (11). The reduction in S100A8/A9 protein levels was also correlated with clinical improvement ($r=-0.42$, $p=0.04$) after intervention with Adalimumab, Ustekinumab, and Etanercept (18). For IL-8, there is a significant negative correlation ($r=-0.83$, $p=0.008$) with response to TNF- α inhibitors (17). Finally, a positive correlation was found between the PASI and the expression levels of IL 23p19($r=0.45$, $p=0.01$), IL-17A ($r=0.57$, $p=0.001$), IL-22 ($r=0.53$, $p=0.001$), IFN- γ ($r=0.58$, $p=0.001$), IL-1 β ($r=0.6$, $p=0.001$), OSM ($r=0.44$, $p=0.01$), hBD2 ($r=0.65$, $p= 0.01$), S100A7($r=0.56$, $p=0.001$), LL37 ($r=0.52$, $p=0.001$), CXCL8 ($r=0.65$, $p=0.001$) and CCL20 ($r=0.42$, $p=0.01$). A negative correlation was also observed between the PASI and the expression of IL-12p35. No correlation was observed between the expression of TNF- α , IL-10 and CK10 and PASI (3).

Key Words: Psoriasis, monoclonal antibody, gene expression, protein expression, correlation, responders, non-responders.

2. Problema de investigación y justificación

2.1 Marco Teórico

2.1.1 Generalidades de la psoriasis

La Psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica de la piel que afecta entre el 2-3% de la población mundial, con menor frecuencia de presentación en Asia y África y mayor frecuencia en poblaciones escandinavas y caucásicas (19,20). Dentro de los factores de riesgo, se han descrito factores genéticos y ambientales que inciden en la aparición de la enfermedad (21).

El tipo más común de psoriasis que afecta a la población es la psoriasis vulgar, con una prevalencia de 90% (19). Desde el punto de vista histológico las lesiones se distinguen por la hiperproliferación acelerada de los queratinocitos, cornificación incompleta de la piel, lo que conlleva a una epidermis engrosada. Hay infiltración de un número anormal de células dendríticas, macrófagos, células T(20), células T $\gamma\delta$, neutrófilos, células B, células linfoides innatas tipo 3 (ILC3) y mastocitos, tanto el sistema inmune innato como el adaptativo se encuentran involucrados en la patogénesis de la enfermedad (22).

Debido a la estimulación continua de la respuesta inmune inflamatoria inducida por el patrón de citocinas, la fisiopatología de la psoriasis no se limita exclusivamente a la afectación local de la piel, sino que induce una enfermedad sistémica que afecta múltiples órganos y está asociada al desarrollo progresivo de enfermedades psiquiátricas, metabólicas, cardiológicas y reumatológicas. (19,23). La enfermedad psoriásica puede ser exacerbada por factores intrínsecos o extrínsecos al paciente como: estrés, factores estacionales, infecciones, exposición solar y fármacos como los betabloqueadores. (21)

El diagnóstico de psoriasis es clínico, la biopsia es una herramienta de soporte. Es distintivo en la psoriasis la inflamación sostenida que conduce a la proliferación no controlada de queratinocitos y a la diferenciación no funcional. (19)

Existen varias herramientas de evaluación clínica de la severidad de la enfermedad, entre ellas el área de superficie corporal (BSA), por sus siglas en inglés, que emplea como medición la palma de la mano del paciente como equivalente al 1% de la totalidad de la superficie corporal del mismo. La psoriasis se considera leve cuando afecta menos del 3% de la superficie cutánea, moderada cuando afecta entre el 3 y el 8% y grave cuando afecta más del 10%. La evaluación global del médico (PGA), proporciona una evaluación subjetiva de la gravedad de la enfermedad, ya que valora intensidad, pero no la extensión ni sintomatología de las lesiones. Emplea una puntuación comprendida entre el 0 y el 6. 0 corresponde a una lesión Blanqueada, 1 Casi blanqueada, mínima, 2 Leve, 3 Leve a moderada (infiltración leve, eritema y descamación moderada), 4 Moderada, 5 Moderada a grave (infiltración, eritema o descamación marcada) y 6 Grave. La evaluación global del investigador (IGA) modificado es una variante del anterior en la que la evaluación se realiza en una escala del 0 al 5 que evaluaría la psoriasis como aclarada, mínima, ligera, moderada, intensa y grave. El área de psoriasis e índice de gravedad (PASI) es uno de los más utilizados. Este índice combina la valoración de cada lesión de psoriasis del 0 al 4 (0=ninguno, 1=leve, 2=moderado, 3=marcado, 4=muy marcado) en base a tres parámetros: eritema, infiltración y descamación, así como una evaluación ponderada del área que afecta dividido el cuerpo en partes, es decir, cabeza, tronco, extremidades superiores y extremidades inferiores. Las puntuaciones PASI consideran a la psoriasis leve entre 0-5; moderada de 5-10 y grave en los PASI mayores de 10. (24)

El abordaje terapéutico de la enfermedad depende de la gravedad de esta. En casos leves la medicación de uso tópico es el pilar del tratamiento con la utilización preferencialmente de corticosteroides tópicos y análogos de la vitamina D; para la psoriasis moderada a severa se utiliza la fototerapia y los medicamentos sistémicos sintéticos. (23) Los medicamentos sistémicos sintéticos incluyen Apremilast, Metotrexato, Ciclosporina y Acitretina. (25) Debido a la pérdida o a la eficacia insuficiente de los tratamientos convencionales, la elucidación de mecanismos inmunológicos puntuales involucrados en la patogénesis y desarrollo de la enfermedad, han sido desarrolladas terapias de mayor especificidad como lo es la inclusión de medicamentos biológicos, con especial referencia a anticuerpos monoclonales. Es así como la identificación de citocinas consideradas como

eje regulador en el desarrollo de la inflamación han sido utilizadas como blanco terapéutico de anticuerpos monoclonales (mAbs) para manejo de la psoriasis en placas de moderada a severa. Dentro de las citocinas blanco terapéutico de los mAbs se encuentra el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), la subunidad P40 de la interleucina 12 (IL-12) e interleucina 23 (IL23), la interleucina 17A (IL-17 A) o su receptor, así como medicamentos exclusivamente dirigidos a la IL- 23. (23) La terapia biológica está indicada en aquellos pacientes con psoriasis moderada-grave que han fallado, recaen o tienen contraindicaciones a la terapia convencional. (24) Actualmente y a pesar del amplio arsenal terapéutico disponible, hasta el 44% de los pacientes interrumpen las terapias biológicas de primera línea dentro del primer año, de estos el 56% lo hace debido a la falta de eficacia. (26–28)

2.1.2 Mediadores inflamatorios de la psoriasis

La homeostasis y la defensa cutánea están controladas por el intercambio permanente entre fibroblastos dérmicos, queratinocitos epidérmicos y células del sistema inmunológico que residen en la piel. Cuando la piel sufre una injuria, citocinas específicas desencadenan y transmiten una respuesta inflamatoria coordinada (3). El sistema inmunitario innato detecta los organismos invasores a través de receptores de reconocimiento de patrones, que reconocen patrones moleculares compartidos por grandes grupos de patógenos. Uno de estos receptores de grupo son los receptores Toll like (TLRs), capaces de activar la vía de señalización para inducir la migración del factor de transcripción NF- κ B desde el citoplasma al núcleo, donde se une a las regiones promotoras de una amplia gama de genes inmunitarios e inflamatorios (29). La piel, produce también péptidos antimicrobianos (AMPs), proporcionando así una respuesta rápida contra los patógenos invasores. Los AMPs son una parte crucial del sistema inmunitario innato natural e incluyen principalmente α y β -defensinas, catelicidinas, proteínas S100 y ribonucleasas (18). Una respuesta inmunológica desequilibrada frente a una agresión externa puede generar un círculo vicioso mediado por citocinas, promoviendo una inflamación crónica, como es el caso de la psoriasis. En este contexto, los queratinocitos son objetivos directos de numerosas citocinas proinflamatorias, lo que conduce a la posterior secreción de citocinas, quimiocinas, péptidos antimicrobianos, a alteración de la actividad de los TLRs en

queratinocitos y, en consecuencia, a la inhibición de la diferenciación y aumento de la migración (3,29).

Hasta hace poco, la psoriasis se consideraba principalmente un proceso mediado por células T helper (Th) 1, pero hoy en día se ha redefinido como una enfermedad multifactorial compleja, con participación del sistema inmunológico adaptativo, e innato (5), con un significativo papel de las interrelaciones entre queratinocitos epidérmicos hiperplásicos y de los leucocitos infiltrantes, incluidos los linfocitos T de memoria, los neutrófilos, las células dendríticas (CDs) (11) y de la función de barrera cutánea de la epidermis (5). En la psoriasis se ha descrito una red compleja de citocinas proinflamatorias, como IL-23, IL-22, IL-17, IL-1, oncostatina M (OSM) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), producidas por células inmunes infiltradas, que juegan un papel central dentro de la cascada inflamatoria. La asociación entre IL-1 α , IL-17A, IL-22, OSM y TNF- α conduce a un efecto sinérgico sobre los queratinocitos al aumentar la expresión de moléculas de respuesta inflamatoria como las quimiocinas (CXCL8 y CCL20) y péptidos antimicrobianos (beta-defensina [BD] -2 y S100A7), y al inhibir la diferenciación (citoqueratina [CK] 10, loricrina e involucrina), esto ha permitido la generación de un modelo de inflamación de la piel que in vitro, imita las características de la psoriasis (3). Al inicio de la cascada inflamatoria, las células dendríticas mieloides activadas producen IL-23 e IL-12 e inducen la diferenciación de las células T CD4+ en células TH17, bajo la estimulación del TGF-Beta y la IL-6. Estas células diferenciadas, producen IL-17A, IL-17F, IL26 (7), IFN- γ , y TNF- α (16). Además, la IL-23 también induce la diferenciación de células TH22, fuente principal de IL-22 (30), citocinas que, a su vez, inducen la expresión génica y producción a nivel de los queratinocitos de péptidos y proteínas antimicrobianas (AMPs), incluidas RNAsas, b-defensinas, catelicidinas y miembros de la familia de proteínas S100, así como quimiocinas (IL-8 y CCL20) (16), que median el desarrollo de la hiperplasia epidérmica y la inflamación tisular inherentes a la psoriasis (30).

Entre las citocinas inductoras, la IL-23, es un complejo con puente disulfuro de una subunidad p19 única y la subunidad p40 de IL-12. IL-23 posee propiedades similares y distintas de las de IL-12, en especial su capacidad para inducir la proliferación de células Th1 de memoria y a diferencia de la IL-12. (11) Dentro de las citocinas efectoras, la IL-17^a origina efectos que pueden variar dependiendo del tipo de célula blanco. Por ejemplo, la IL-17A activa su propia síntesis en las células T, induce la expresión de IL-6 e IL-8/CXCL8 proinflamatorias en la dermis y promueve la síntesis de factores mitógenos, citocinas,

quimiocinas y proteínas antimicrobianas en los queratinocitos (7) como la β -defensina-2 humana (hBD2) (16), lo que lleva a la hiperplasia de los queratinocitos. El mecanismo por el cual esto sucede se ha representado en un modelo en donde la IL-17A e IL-17F derivadas de los linfocitos TH17 inducen una sobreproducción masiva de productos inflamatorios, como IL-17C, IL-36, IL-19, CCL20, quimiocinas CXCL y proteínas S100, en los queratinocitos psoriásicos, lo que a su vez altera la homeostasis de las células de la piel residentes que atraen más subconjuntos de leucocitos activados para mantener las placas. La IL-17C producida por queratinocitos amplifica aún más este circuito al activar las células TH17 para secretar más IL-17A, por esta razón se ha denominado el mecanismo de retroalimentación hacia adelante (7). Por su parte, la IL-22, promueve hallazgos característicos, como acantosis y desdiferenciación de queratinocitos. Se ha descrito que las mutaciones en el sitio del promotor de IL-22 conducen a la regulación positiva de la expresión de IL-22 mediada por células T y están asociadas con la aparición temprana de psoriasis. Además, el curso crónico de la psoriasis puede estar relacionado en parte con la expresión persistente de IL-22- que producen células T de memoria CD4+, residentes en tejidos, dentro de la epidermis psoriásica de apariencia normal (10). Dentro de las quimiocinas, la CCL20 es producida por múltiples líneas celulares, incluidos los queratinocitos, los neutrófilos y las células T, en particular los linfocitos TH17. Su receptor de quimiocinas, el receptor C-C 6 (CCR6), es fuertemente expresado por las células T y las células dendríticas inmaduras y, por lo tanto, promueve la migración y la entrada de células efectoras clave de la enfermedad psoriásica en los tejidos diana (10).

2.1.3 Perfiles de expresión de citocinas y queratinocitos en piel psoriásica antes del tratamiento

En la mayoría de los estudios revisados, los perfiles de expresión de RNAm fueron determinados en piel lesional y no lesional antes del tratamiento y comparados con los controles sanos. Balato y colaboradores encontraron que, en la línea de base, la expresión génica de citocinas polarizantes Th17 y Th1 (IL-23A, TGF- β 1, IL-1 β , IFN- α), citocinas Th17 (IL-17, IL-22), así como mediadores inducidos por TNF- α y Th17 en los queratinocitos (quimiocinas: IL-8, CCL-20; AMPs: HBD-2 y S100A7) se encontraban aumentados en la piel lesionada de pacientes psoriásicos en comparación con los controles de piel sana y

no lesionada (2). Esto ha sido confirmado por otro de los estudios incluidos, en donde IL-17A, IL-17F e IL-23A, junto con los genes que codifican sus principales receptores IL-17RA, IL-17RC, IL-23R e IL-12RB1, aumentaron en la piel lesionada no tratada en relación con los de la piel sana (8). El estudio de Russell y colaboradores, reporta niveles elevados de RNAm para KRT6A (queratina 6a), IL1F6 (IL-36a), la quimiocina CXCL6 y el gen del péptido antimicrobiano S100A7A en las muestras de piel lesional previo al inicio de la terapia biológica (4). El incremento significativo en el perfil de expresión de RNAm de citocinas inflamatorias como IL-23p19, IL-17A, IL-22, INF- γ , IL-1 β y OSM en piel lesional fueron observadas en piel lesional vs la piel normal o no lesional, por Buffiere-Morgado, así como elevaciones ligeramente superiores del RNAm IL-10. Estos mismos autores describen que la expresión de TNF- α , de IL-12p35 RNAm se encontraba disminuida en la piel lesional vs la piel sana (1), además Gedebjerg y colaboradores encontraron un aumento en el nivel de expresión de los genes estudiados en la piel psoriásica lesional (p19, IL-17A, IL-17C, IL-22, IL-1 β , IL-6, IL-8, hBD2, IRF-7, IL-23R e IL-12R β 1.) en comparación con la piel no lesionada, a excepción de la expresión génica de TNF- α y del IFN- α (1). Sólo en un estudio las lesiones psoriásicas mostraron una expresión elevada de RNAm para el TNF- α , en comparación con la piel psoriásica libre de lesiones y la piel normal, este mismo estudio encontró una expresión incrementada de otras citoquinas tipo 1 (IFN- γ , IL-2) (11). El estudio de Jack y colaboradores mostró que luego de analizar muestras de piel lesional vs no lesional, IL-22 se encontraba elevada significativamente en la piel con placas psoriásicas en relación con la piel de apariencia normal de los pacientes no tratados (16). Los análisis por inmunohistoquímica reportan que la expresión incrementada de citocinas, TNF- α , IL-23, IL-17A e IL-22 ocurre principalmente en la epidermis, las papilas dérmicas y la dermis superior, mientras que la IL-36 γ se expresa fuertemente en la epidermis, las papilas dérmicas y la dermis superior. Este estudio no reporta diferencias significativas en la expresión de citoquinas respecto a la gravedad de la psoriasis (31).

La vía Notch desempeña un papel importante en la determinación, proliferación y diferenciación del destino celular, así como en el desarrollo y la función de las células inmunitarias en psoriasis. El eje de señalización IL-23/TH17 se considera clave en la inmunopatología de la enfermedad, y la señalización de Notch juega un papel crítico en la secreción de IL-17 e IL-22, citoquinas esenciales para la expansión y supervivencia de las células Th17. Uno de los estudios revisados, tenía como propósito investigar los niveles

de expresión de proteína de NOTCH1, NOTCH2, JAGGED1 y HES1 en lesiones cutáneas de pacientes psoriásicos, el análisis de RT-PCR en tiempo real mostró que los niveles de RNAm de NOTCH1, NOTCH2, de su ligando, JAGGED1 aumentaron en la muestra de piel psoriásica no tratada en comparación con sujetos sanos normales ($p < 0,05$; $p < 0,01$; $p < 0,01$), al igual que los niveles de RNAm de la proteína HES1, inducida por NOTCH ($p < 0,01$). Esto fue congruente con el análisis proteico a través de Westernblot que evidenció que NOTCH1 y NOTCH2 aumentaron en la piel psoriásica no tratada en comparación con las muestras normales, que la expresión de la proteína del ligando JAGGED1 fue aproximadamente tres veces mayor que en las muestras de piel de los sujetos de control ($p < 0,01$), y que los niveles de expresión de HES 1 se encontraban aproximadamente 2,4 veces aumentados en comparación con sujetos de control sanos. Adicionalmente, el análisis inmunohistoquímico para detección citoplasmática de NOTCH1 y NOTCH2 mostró un aumento notablemente en todas las capas epidérmicas en pacientes con psoriasis no tratados en comparación a sujetos sanos en los cuales se localizó principalmente en el citoplasma de queratinocitos de las capas epidérmicas inferiores. Las muestras de pacientes psoriásicos no tratados mostraron una intensidad de tinción más alta y discreta de JAGGED1 a nivel citoplásmico y de membrana en comparación con sujetos normales. En cuanto a HES1, en muestras de piel psoriásicas no tratadas, su nivel de tinción aumentó aproximadamente al doble en comparación con el grupo de control ($p < 0,01$) (32).

Entre los genes regulados por citocinas, asociados con la diferenciación y la respuesta inmune de los queratinocitos en piel lesional, se encuentran regulados positivamente: LCN2 (Lipocalin-2), PI3K (7), hBD2/DEB4, S100A7, LL37, CXCL8 y CCL20 en comparación a la piel normal o no lesional, mientras que se encontró una expresión disminuida de CK10 (3), así como de IL-37 (7). En la piel no lesional, solo se detectó un aumento en la expresión de S100A7 y una disminución en la expresión de CK10 y CXCL8, en comparación con la piel normal (3). Otro péptido antimicrobiano involucrado en la fisiopatología de la psoriasis es S100A8/A9 (calprotectina), ausente o presente en un nivel muy bajo en biopsias de piel de sujetos sanos. En este contexto, D'Amico y colaboradores, encontraron un incremento anormal de este péptido en cada capa epidérmica de pacientes con psoriasis, localizada principalmente en los núcleos de los queratinocitos, lo que sugiere un papel de S100A8/A9 en la función nuclear de los queratinocitos (18). Otros genes involucrados en el desarrollo de la epidermis, desarrollo del ectodermo, diferenciación de

queratinocitos y otras células epidérmicas, también se encontraron diferencialmente expresados al comparar la piel sana de control y la piel psoriásica previa al tratamiento: Sox9 (logFC=2.4), TMEM56 (logFC=5.7), FADS2 (logFC=7.3), FOXC1 (logFC=3.1) y PLBD1 (logFC=-2.6) (33).

Dos estudios evaluaron la participación de IL-33 en la fisiopatología de la psoriasis, el trabajo de Vageli et al (2015), evaluó los niveles transcripcionales de IL-33, TLR-2 y TLR-9 en lesiones psoriásicas antes y después del tratamiento. La cuantificación de los datos de expresión de IL-33, TLR-2 y TLR-9 reveló que, en la línea de base, los niveles de RNAm de IL-33 y TLR-2 estaban elevados en todas las lesiones cutáneas psoriásicas, mientras que los de TLR-9 estaban elevados en la mayoría (76%) de los pacientes (34). Previamente, Balato et al (2014) analizó la piel lesional de pacientes con psoriasis vs la piel no lesional y encontró que la tinción por inmunofluorescencia para IL-33 mostró una intensidad sustancialmente mayor en la piel psoriásica en comparación con la piel normal (35), y la expresión cutánea en piel psoriásica de TLR1 y TLR2, aunque no de TLR9, también fue analizada en uno de los estudios revisados a través de inmunohistoquímica, mostrando una alta expresión de TLR1 y TLR2 en toda la epidermis, con una fuerte inmunorreactividad para en la epidermis superior y media de la piel lesionada (29). Otros estudios reportaron también a nivel proteico, que los niveles de citoquinas tisulares como IL-12p70, IL-17A, IL-18, IFN- γ , CXCL10 (IP-10), CCL2 (MCP-1), CCL3(MIP-1 α), CCL4 (MIP-1 β) y CCL5 (RANTES) fueron significativamente más altos en biopsias de piel lesional vs la piel no lesionada en el día 0 (36). Respecto a otros ejes quimiotácticos como CCR7/CCL19, Bosé et al (2013) destacó a través de inmunofluorescencia la colocalización de células CCR7+ con CCL19 formando agregados linfoides dentro de la dermis papilar inmediatamente debajo de las capas hiperproliferativas de la epidermis (37).

2.2 Descripción de la intervención

2.2.1 Antagonistas del TNF- α

A la fecha existen varios antagonistas del factor de necrosis tumoral (TNF) que han demostrado eficacia en psoriasis de moderada a severa. Infliximab, anticuerpo monoclonal quimérico; Adalimumab, anticuerpo monoclonal IgG1 completamente humano; Etanercept, una proteína de fusión recombinante que comprende un dominio Fc de anticuerpo monoclonal IgG1 humano y un dominio de unión a ligando del receptor TNF- α (38).

La terapia anti-TNF- α se asocia con la regulación negativa de los genes involucrados en la diferenciación y la función de las células Th17 (38).

2.2.2 Inhibidores IL-12/IL-23p40

El éxito terapéutico del antagonismo IL-12 / 23 p40 en el tratamiento de la psoriasis en placa ha sido atribuido a la disminución de la interleucina 23 (IL-23) en lugar de interleucina 12 (IL-12), como lo demuestra el aumento de IL-12/23p40 e IL-23p19 en las placas psoriásicas, mas no de la IL-12p35 (39).

Ustekinumab ha demostrado seguridad y eficacia en el manejo de la psoriasis (40).

2.2.3 Terapias anti- IL-23 y anti IL-17

Secukinumab es un anticuerpo monoclonal IgG1, anti-IL-17A completamente humano que se une y neutraliza selectivamente a la interleucina 17 A (IL-17A); Ixekizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG4, anti-IL-17A, que al igual que Secukinumab neutraliza la IL-17A. Ambos pueden unirse a la IL-17A conformando homodímeros o heterodímeros (41).

La familia de receptores de la IL-17 comprende cinco subunidades de receptores IL-17RA-IL-17RE. Brodalumab es un anticuerpo monoclonal IgG2, anti-IL-17RA completamente humano y bloquea a los miembros de la familia IL-17 que actúan a través de IL-17RA, incluidos IL-17A, IL-17A/F, IL-17F, IL-17-C e IL-17E. La capacidad de

Brodalumab para bloquear los efectos de citocinas de tipo IL-17 involucradas en la psoriasis podría contribuir a una mayor eficacia (41).

Tildrakizumab, Risankizumab y Guselkumab son anticuerpos monoclonales que se dirigen exclusivamente a la subunidad p19 de la interleucina 23 (IL-23) (41).

2.3 Porque es importante realizar esta revisión

Dada la dispersión de la evidencia científica respecto a los criterios de selección de un mecanismo de acción u otro en los diferentes contextos clínicos de la psoriasis, la necesidad de diferenciar los diversos medicamentos biológicos existentes para el manejo de la patología y la ausencia de consenso respecto a biomarcadores relacionados con respuesta clínica, la comprensión e integración de la bioquímica y activación inmunológica implicada en la enfermedad, así como la de los mecanismos moleculares de acción de los medicamentos biológicos empleados para su tratamiento, proporcionará herramientas conceptuales sólidas que permitirán identificar los patrones de expresión génica asociados a respuesta clínica y los patrones de expresión asociados a pérdida de la eficacia del tratamiento. Permitirá establecer si existen diferencias a nivel de mecanismo molecular entre anticuerpos monoclonales y recopilará la evidencia existente que podría fundamentar el desarrollo de futuros estudios para la evaluación de candidatos a biomarcadores de respuesta terapéutica a anticuerpos monoclonales, lo cual, podría contribuir a mejores desenlaces clínicos, optimización de costos y un enfoque personalizado de la patología.

3. Objetivos

3.1 Objetivo primario

Identificar las respuestas transcripcionales y de expresión proteica según los mecanismos de acción de los anticuerpos monoclonales que tienen como blanco directo e indirecto el eje IL-23/TH17 en el tratamiento de la psoriasis.

3.2 Objetivos Secundarios

Evaluar la respuesta transcripcional entre pacientes respondedores y no respondedores al tratamiento con los anticuerpos monoclonales.

Evaluar la aplicación clínica a través de la correlación entre la expresión génica (ARNm) y proteica con el puntaje PASI y la reducción del puntaje PASI.

4. Métodos

4.1 Criterios para considerar los estudios para esta revisión

4.1.1 Tipo de estudios

Se seleccionaron artículos originales observacionales de cohorte, casos y controles y ensayos clínicos con comparaciones antes y después, en los que se habían administrado anticuerpos monoclonales tipo anti-IL-23, anti-IL-17, anti-TNF- α y anti IL-12/23. Se descartaron revisiones de la literatura, artículos de ciencias básicas, mecanicistas, reportes de casos, comentarios y cartas al editor. Se excluyeron estudios con desenlaces clínicos y que evaluaron exclusivamente seguridad y eficacia del medicamento.

4.1.2 Tipo de participantes

Pacientes con diagnóstico de psoriasis moderado-severo medido a través del Índice de la severidad del área de Psoriasis PASI o con porcentaje del área de superficie corporal comprometida (BSA).

4.1.3 Tipo de intervención

Intervención: Administración de anticuerpos monoclonales tipo anti-IL-23, anti-IL-17, anti-IL-12/23 y anti-TNF- α .

Comparador: placebo, sin ninguna intervención, estado basal previo a la administración del anticuerpo monoclonal, otros anticuerpos monoclonales.

4.1.4 Tipo de medidas

Resultados primarios: Cambios en el transcriptoma, citoquinas, quimiocinas, péptidos antimicrobianos y otras moléculas de interés (TLR9; TLR2; P19; NOTCH1; NOTCH2; JAGGED1; IL33; IL18; IL10; HES1), antes y después de la intervención farmacológica o entre medicamentos, cuantificados a través de la diferencia de medias, desviaciones standard y error standard de la media.

Resultados secundarios: Cambios en el transcriptoma, citoquinas, quimiocinas, péptidos antimicrobianos y otras moléculas de interés (TLR9; TLR2; P19; NOTCH1; NOTCH2; JAGGED1; IL33; IL18; IL10; HES1), en respondedores y no respondedores, cuantificados a través de la diferencia de medias, desviaciones standard y error standard de la media. Correlación clínica entre la expresión génica (ARNm) y proteica con el puntaje PASI y porcentaje de reducción del PASI.

Método y tiempo de medición de los resultados: Microarrays, RT-qPCR, RNA seq, Northern Blot, inmunohistoquímica, citometría de flujo, técnicas ELISA, y Westernblot.

4.2 Métodos de búsqueda para la identificación de los estudios

La búsqueda electrónica fue realizada en las bases de datos PUBMED/MEDLINE, Embase, LILACS y CENTRAL, filtrada para los idiomas inglés-español, desde el 01-01-2005 hasta el 20-08-2022. Se realizaron ecuaciones de búsqueda con términos acordes con cada base de datos. Los términos base y las ecuaciones de búsqueda se encuentran en el anexo 1.

4.3 Recolección de datos y análisis

4.3.1 Selección de los estudios

Se condujo el proceso de selección a través de la herramienta Rayyan (35), la cual permitió realizar la revisión inicial por título y resumen, a través de una revisión por pares. La selección fue realizada según los criterios de inclusión y exclusión de manera independiente. Dos autores revisaron el texto completo de los artículos de la selección inicial para determinar la elección. Las discusiones por desacuerdos fueron manejadas por consenso. En el anexo 2 se referencian los artículos excluidos y la razón primaria de exclusión.

4.3.2 Extracción de los datos y manejo:

Dos revisores extrajeron los datos de los artículos publicados a través de un formato estandarizado de Google Docs, el cual fue probado a través de una prueba piloto con 5 artículos seleccionados. Se extrajeron los datos de la tabla 1 de características de los estudios incluidos y los datos necesarios para la realización de los metaanálisis y síntesis narrativa.

4.3.3 Manejo de los duplicados y publicaciones acompañantes

Se buscaron los anexos y el protocolo de cada una de las publicaciones incluidas si se encontraba disponible. Los documentos duplicados fueron evaluados para complementar datos faltantes.

4.4 Evaluación del riesgo de sesgo

Para evaluar la calidad de la evidencia en el caso de ensayos clínicos en seres humanos se utilizó la herramienta de riesgo de sesgo de Cochrane (RoB2), la cual está estructurada en un conjunto fijo de dominios de sesgo, centrándose en diferentes aspectos del diseño, ejecución e informe del ensayo. Se implementó la herramienta ROBINS-I, desarrollada para evaluar el riesgo de sesgo en estudios observacionales la cual evaluó sesgos de confusión, selección de participantes en el estudio antes de la intervención y la clasificación

en la intervención. Dos autores realizaron evaluación independientemente. Las discusiones fueron resueltas por un tercer autor. Para resumir la calidad de la evidencia e interpretar los resultados, se clasificó el riesgo de sesgo en bajo, alto o no claro.

4.5 Medidas de efecto

Para cada par de comparación se utilizó la diferencia de medias estandarizada (DMS) con un intervalo de confianza del 95%.

4.6 Unidad de análisis

La unidad de análisis fue el queratinocito de los pacientes con diagnóstico de psoriasis (moderada-severa, y que fue analizado a través de biopsias de piel (lesional o no lesional), antes y después de la administración de los inmunomoduladores. Para este efecto se utilizaron estudios de intervención antes y después de ensayos clínicos fase II o cohortes retrospectivas en donde la biopsia fue única al final del tratamiento, pero que fue comparada con piel no lesionada, con o sin medicamentos.

4.7 Manejo de los datos perdidos

Los datos se extrajeron de múltiples fuentes que incluyeron artículos originales, documentos anexos y registros de protocolos. En caso de datos agregados en graficas se utilizó el gestor Graph Grabber v2.0.2, a través del cual se dibujaron los ejes y se extrajeron los datos cuantitativos de cada uno de los gráficos para el análisis. Se intentó hacer contacto con los autores de los artículos a través de mail para solicitar la información no disponible. Evaluación de la heterogeneidad: Se realizo metaanálisis de los artículos que se consideraron similares en los participantes, intervenciones, comparaciones y resultados. La heterogeneidad fue evaluada a través de la visualización de los forest plot y la utilización del estadístico I^2 , el cual se interpretó de la siguiente forma, 0-40%: heterogeneidad no importante, 30-60%: heterogeneidad moderada, 50-90%: heterogeneidad sustancial y 75-100%: heterogeneidad considerable. Las fuentes de heterogeneidad no fueron evaluadas debido a que el número de estudios no fue suficientemente grande para evaluar esta posibilidad. Sin embargo, se realizó el análisis

de subgrupos según el medicamento administrado debido a que la diferencia en su mecanismo de acción puede estar asociado a la heterogeneidad en la respuesta clínica.

4.8 Evaluación del sesgo de reporte

Esta evaluación no pudo ser realizada debido al número bajo de estudios que permitieron realizar el metaanálisis.

4.9 Síntesis de los datos:

Los datos fueron sintetizados a través de *forest plot* y se graficaron las diferencias de medias estandarizadas de los estudios y según el cálculo de heterogeneidad (menor de 75%), se realizó metaanálisis en tres estudios con el método estadístico de varianza inversa y el modelo de efectos aleatorios por el alto riesgo de heterogeneidad de base de estos pacientes. El análisis de la correlación de la expresión génica y el puntaje PASI fue realizado a través de la extracción del coeficiente de correlación de Spearman y se presentó con un gráfico de barras. Se calculó la ratio entre la expresión génica antes y después de la administración del medicamento, y se graficó a través de *lasagna plot*. Se consideró que los valores por encima de 1 correspondían a valores elevados de la expresión génica después del tratamiento, y menores de 1, cuando el medicamento inducía una disminución de esta expresión. Se realizó una síntesis narrativa de los hallazgos de los estudios analizados.

4.10 Análisis de subgrupos e investigación de heterogeneidad

Debido a que los diferentes medicamentos estudiados pueden tener acción en diferentes vías y son fuente de heterogeneidad, la presentación de los resultados se realizó según el subgrupo de medicamento.

4.11 Análisis de sensibilidad:

No fue posible realizarla debido al bajo número de estudios incluidos para metaanálisis.

4.12 Consideraciones éticas:

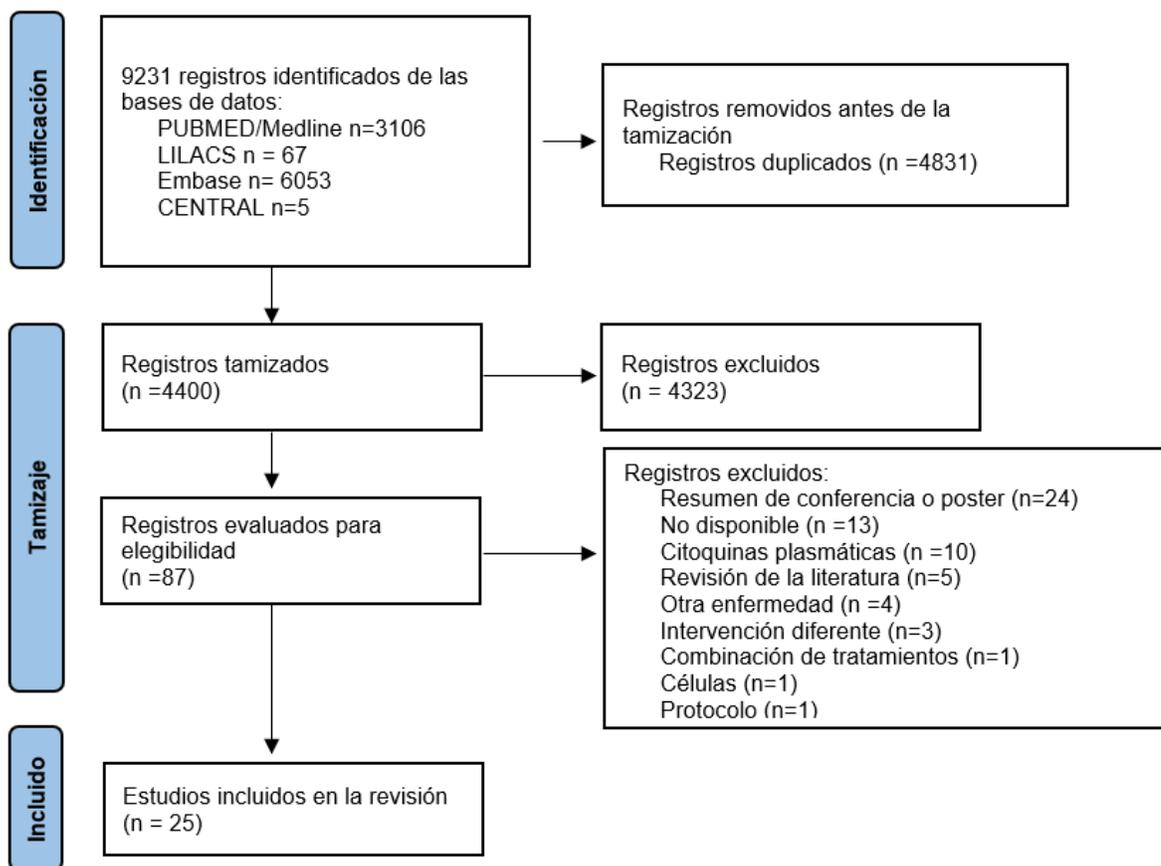
Este trabajo se ajustó a la declaración de Helsinki y a las pautas éticas para la investigación biomédica preparadas por el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS), y a las normas establecidas en la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia, que lo clasificó como “Sin riesgo”. No se requirió de consentimiento informado por tratarse de un estudio de fuentes secundarias. El estudio fue evaluado y aprobado por la facultad de medicina, maestría en inmunología.

5. Resultados

5.1 Resultados de la búsqueda

Se condujo una revisión sistemática de la literatura, que incluyó artículos publicados desde el 01 de enero de 2005 hasta el 20 de agosto de 2022 con la identificación de 9232 artículos. Se eliminaron 4831 duplicados y se tamizaron por título y resumen 4400, quedando 87 artículos para evaluación de elegibilidad por texto completo. Se excluyeron 61 artículos en la revisión de texto completo los cuales se encuentran en el Anexo 2. Las razones fueron 24 resúmenes de congreso, 13 por no disponibilidad, 10 evaluaron las citoquinas en plasma, pero no en biopsia de piel, 5 fueron revisiones de la literatura, 4 tuvo enfermedades concomitantes o describían otras condiciones, 3 utilizaron intervenciones diferentes en las células in vitro, 1 combinó tratamientos en un solo resultado y 1 utilizó el análisis de células inflamatorias y no de citoquinas. Ver **Anexo 2** y **figura 1**.

Se incluyeron 25 referencias utilizadas para esta revisión, de las cuales 21 correspondieron a ensayos clínicos y 4 fueron estudios de cohortes. Se incluyeron 658 participantes. 3 artículos permitieron realizar metaanálisis. El resumen de proceso se resume en el diagrama de flujo de la **figura 1**.

Figura 1. Diagrama de flujo del estudio

5.2 Estudios incluidos

5.2.1 Adalimumab

Se encontraron siete estudios publicados entre 2011-2017, que evaluaron la respuesta de Adalimumab en pacientes con Psoriasis moderada-severa. Cinco fueron ensayos clínicos y dos cohortes que realizaron análisis de las biopsias antes y después del tratamiento (2,3,5,29,33,35,43). Dos estudios incluyeron pacientes con BSA mayor de 10% (3,33) y los otros no especificaron la selección de los pacientes. Tres estudios incluyeron en la comparación pacientes sanos (2,33,35).

Se incluyeron 142 pacientes de los cuales 106 tuvieron la enfermedad y 36 sanos. La edad osciló entre 18 y 75 años. Cuatro estudios describieron una proporción de masculinos entre el 50 y el 83,3%. El rango de la media PASI basal estuvo entre 15,5-21 y tres estudios reportaron un porcentaje de BSA basal entre 25-39 (2,5,35).

La dosis de Adalimumab fue de 80mg en dosis inicial y continuo a 40mg cada 2 semanas durante el tiempo del estudio, con excepción del estudio de De Pita O y colaboradores en el que no se incluyó la dosis inicial. El tiempo de tratamiento tuvo un rango de 4 semanas a 6 meses. La medición de los resultados se realizó por PCR-RT en tiempo real (2,3,5,35), Hi Seq 2500 (33), Microarray (43), inmunohistoquímica (29) y Westernblot (35). En **la tabla 1A** se especifican el RNAm y proteínas medidas.

5.3 Ustekinumab

Cuatro estudios publicados entre 2006-2021, evaluaron la respuesta de Ustekinumab. Se incluyeron dos ensayos clínicos y dos estudios observacionales de cohorte retrospectiva con un total de 126 participantes con la enfermedad, 10 personas sanas y 4 con quistes epidérmicos. Los pacientes fueron incluidos con un puntaje BSA (superficie corporal afectada) mayor a 3 (11), no se especificó la gravedad de la psoriasis en dos de los estudios (1,31) y en otro fue reportado un puntaje PASI (área de psoriasis e índice de gravedad) mayor a 12 y un PGA (evaluación global por investigador) entre 3 y 4 (16). El rango promedio de edad fue de 27 a 67 años. El porcentaje de pacientes masculinos tuvo un rango entre 50-100%, con un puntaje PASI basal entre 5.8 a 18.2. El estudio de Toichi y colaboradores (11) describió el porcentaje de BSA basal con un rango entre 9.4 a 11.6% y el tiempo de enfermedad entre 13.6-19,7 años. Los otros dos estudios no incluyeron esta información. En la tabla 1B se encuentran las dosis empleadas administradas por vía intravascular o subcutánea. El tiempo de intervención osciló entre 120 minutos y 122 días. Todos realizaron mediciones de RNAm a través de qrt-PCR. **En la Tabla 1B** se especifican las mediciones realizadas.

5.4 Etanercept

El estudio realizado por Johnson y colaboradores (36) en 2014 fue un ensayo clínico que incluyó 20 pacientes con un BSA mayor a 10% antes y después del tratamiento con Etanercept por 12 semanas. La dosis de tratamiento fue de 50mg 2 veces por semana y

se tomaron cinco biopsias durante 2 semanas. Se evaluó la expresión de ARNm que se especifica en la **tabla 1C**.

5.5 Brodalumab

El estudio de Russel en 2014 (4) evaluó la respuesta al tratamiento con Brodalumab, realizando comparaciones antes y después del tratamiento en el que se incluyeron 25 pacientes con diagnóstico de psoriasis en placa con una clasificación BSA >10% y PASI >10. La edad promedio tuvo un rango entre 33.5 a 47 años. El sexo masculino estuvo representado por el 60 al 75% de los participantes. No hubo datos sobre el porcentaje de BSA basal y tiempo de enfermedad. Las dosis administradas de manera subcutánea estuvieron entre 140mg a 700mg y placebo. Solo se administró una dosis, y se realizaron biopsias basales a las 2 y 6 semanas. Se realizó la cuantificación de la expresión de ARNm a través de microarray. En la **Tabla 1D** se especifican las mediciones realizadas.

5.6 Risankizumab

El estudio de Krueger y colaboradores (30) publicado en 2015, evaluó la respuesta de Risankizumab en pacientes con psoriasis y un PASI>12, un BSA mayor a 10% y un Static Physician Global Assessment (sPGA) mayor a 3 a través de un ensayo clínico fase 1 en el que se compararon 39 pacientes distribuidos en tres grupos: dos con dosis de Risankizumab diferentes y uno con placebo. El rango de edad promedio fue de 41.8-50.6 años, con un puntaje PASI basal entre 17.2 a 19.35 y una duración de enfermedad entre 17.2 a 23.3 años. El tratamiento duró 50 minutos, se tomaron biopsias basales y a las 8 semanas. Se realizaron mediciones a través del método Hi-Seq 2000. En la **tabla 1E** se especifican las mediciones de ARNm realizadas.

5.7 Bimekizumab

El estudio de Oliver et al (15), fue un ensayo clínico que comparó la administración de Bimekizumab (32 pacientes) vs placebo (17 pacientes) durante la semana 0, 4 y 16 en pacientes con psoriasis moderada-severa. La edad promedio fue de 41,8 años. Se midió RNA a través de RT2 arrays. Las mediciones se observan en la **tabla 1F**.

5.8 Guselkumab

El estudio publicado por Sofen en 2014 (9) fue un ensayo clínico en pacientes con Psoriasis en placa moderada a severa, sin especificar criterios de clasificación. Las comparaciones se realizaron en 24 pacientes antes y después de la administración de Guselkumab en dosis única subcutánea entre 10mg, 300mg y placebo. Las biopsias basales se tomaron a las 1 y 12 semanas. Se midió la expresión de ARNm a través de microarray. En la **tabla 1G** se especifican las mediciones realizadas.

5.9 Secukinumab

Han sido reportados dos estudios con 39 pacientes con psoriasis moderada-severa. El primer estudio realizado por Krueger (7) correspondió a un ensayo clínico fase 2 en donde realizaron biopsias antes y después de la administración de Secukinumab o placebo. Se incluyeron 36 pacientes con psoriasis moderada-severa con mal control con otros tratamientos sin otra especificación. La proporción de hombres en el grupo del medicamento fue de 71% y de 50% en el grupo placebo. La edad promedio fue de 17,9 años. Los pacientes tuvieron un % BSA mayor de 10. El tiempo de enfermedad no fue especificado. El tratamiento tuvo una duración de 12 semanas. Las biopsias basales se tomaron a las semanas 1, 4, y 12. Se midió ARNm a través de Microarray. En la **tabla 1H** se especifica el ARNm medido.

El segundo estudio de Liu (8), correspondió a un ensayo clínico con mediciones antes y después en pacientes con psoriasis moderada-severa. La mediana de edad fue de 37 años y el PASI basal fue de 20,8. Estos pacientes tenían un promedio de enfermedad de 15 años. Se tomaron 4 biopsias. Se realizó secuenciación de ARNm.

5.10 Adalimumab, Etanercept, Ustekinumab y Metotrexato

En la **tabla 1I** se encuentran comparaciones entre Adalimumab, Etanercept, Infliximab, Ustekinumab y Metotrexato. Los datos de este último medicamento no se utilizaron para los análisis.

El estudio realizado por Bose en 2013 (17) correspondió a un ensayo clínico en el que comparó Etanercept, Infliximab y Adalimumab en 9 pacientes. El rango de edad promedio fue 26-67.8 años. El porcentaje de masculinos fue de 66 a 100%. El rango de media de PASI basal fue de 16-19.3. El tiempo de tratamiento fue de 4 a 8 semanas.

El Estudio realizado por Skarmoutsou en 2014 (44) comparó la respuesta con Adalimumab, Etanercept, Ustekinumab, ningún tratamiento y pacientes sanos en 34 personas. El rango de edad fue de 25- 47.67 años. El porcentaje de población masculina tuvo un rango entre 50 a 80%. El PASI basal tuvo un rango entre 30-35, y el tiempo de enfermedad tuvo un rango promedio entre 28.6 a 31.5 años. El tiempo de tratamiento fue aproximadamente entre 12.5 a 36.7 semanas. Se realizó medición de expresión de proteínas y ARNm.

D'Amico y Colaboradores (18) realizaron un estudio de casos y controles en donde compararon 22 pacientes con psoriasis en placa con PASI >15 y 6 pacientes sanos. La edad de los pacientes tuvo un rango de medias entre 44.75 a 51.33 años. El sexo masculino estuvo entre el 50 y el 83.3%. El tiempo de enfermedad tuvo un rango promedio entre 10.8 a 18.3 años. Se analizaron biopsias archivadas de los pacientes con la patología y sanos a través de inmunohistoquímica evaluando el porcentaje de intensidad en la expresión de S100A8/A9 en queratinocitos.

El estudio realizado por Goldsminz y colaboradores (10) correspondió a un ensayo clínico con comparaciones antes y después en 30 pacientes con psoriasis clasificados a través del porcentaje BSA mayor a 3. El tiempo promedio de enfermedad fue de 17.3 años (1-45 años). Se analizaron los datos de 15 pacientes que recibieron Adalimumab por 16 semanas. Las biopsias fueron tomadas en 5 tiempos desde el momento basal y la semana 16. El análisis se realizó a través de la cuantificación de la expresión de ARNm a través de Microarray.

El estudio realizado por D'Amico y colaboradores (14) correspondió a un estudio de cohorte con comparación antes y después en 18 pacientes con psoriasis en placa tratados con Ustekinumab, Adalimumab y Etanercept, 10 no tratados y 6 pacientes sanos. El tratamiento tuvo una duración de 12 semanas. Las biopsias se tomaron de manera basal y al finalizar el tiempo de tratamiento y fueron procesadas a través de inmunohistoquímica. Las proteínas y ARNm medidos se especifican en la tabla 1H.

5.11 Etanercept e Infliximab

La **tabla 1J**, consigna los resultados del estudio de Vageli et al (34), en el que se comparó Etanercept e Infliximab. A través de un ensayo clínico con análisis antes y después de la intervención se tomaron biopsias luego de 3 meses de intervención, en pacientes con psoriasis moderada-severa, con PASI basal de 20,3 (rango 10-45,5). En la metodología no se logró definir cuál fue la dosis y vía de administración de los medicamentos, ni como se distribuyeron los grupos de estudio. La edad promedio de los pacientes incluidos fue 46,9 años. Se midió ARNm y ADNc de IL-33, TLR-2 y TLR-9.

5.12 Etanercept, Brodalumab e Ixekizumab

La **tabla 1K** correspondió al estudio de Fuentes-Duculan y colaboradores (12). Este comparó Etanercept, Brodalumab e Ixekizumab a través de un ensayo clínico antes y después en pacientes con BSA mayor de 10%. No se describieron las características basales, ni el PASI basal de los pacientes. Tampoco hay descripción de la dosis y vía de administración de los tratamientos. Se realizó medición de ADAMSL5 e IL-37.

Tabla 1. Estudios incluidos

1A. Adalimumab

Características				Sujetos							Intervención					Medición resultados			
Autor	Año	Tipo de estudio	Comparación	Tipo	n	Edad (media/DS)		Masculinos %	PASI basal (media/DS)		% BSA basal (media/rango)		Medicamento	Dosis	Vía	Tiempo	Biopsias	Método	Mediciones
De Pita O (29)	2011	Ensayo clínico	Antes y después	Psoriasis sin artritis	10	18-75	-	-	18	3,3	-	-	Adalimumab	b	SC	6 meses	0-6m	inmunohistoquímica	Proteínas
					3				17,2	4			Metotrexato	10mg/s	IM				
					2								Acitretina	35mg/d	-				
					Mediciones: TLR1, TLR2														
Balato (2)	2013	Ensayo Clínico	Antes-Después	Moderada-Severa	20	-	-	-	17	-	39	-	Adalimumab	a	SC	16 semanas	0, 16 semanas	qrt-PCR	ARNm
				Sanos	10				NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA			
				Mediciones: IL-23A, TFG-B1, IL-1B, IL-17A, IL-22, TNF- α , IL-18, CCL-20, HBD2, S100A7															
Balato (35)	2014	Ensayo Clínico	Antes-Después	Psoriasis moderada-severa	20	-	-	-	17,5	-	35	-	Adalimumab	a	SC	16 semanas	0, 16	qrt-PCR, westernblot	ARNm, proteínas
				Sanos	10				-	NA	NA	NA	NA						
				Mediciones: IL-33, 18S															
Hendriks (5)	2014	Ensayo clínico	Antes-después	PASI mayor 8-10	5	55	42-73	50	16,9	9,7-38,4*	25	5,6-76	Adalimumab	a		16 semanas	0, 10d y 16 semanas	qrt-PCR	ARNm
				Mediciones: CCL5, CXCL8, CXCL10, DEFB4, DPP4, ELANE, IFNG, IL-17A, IL-23A, KRT16, MKI167, PI3, S100A7, TBX21, TNF- α															
Raaby (43)	2015	Ensayo Clínico	Antes-después	Psoriasis	10	50,6	35-65	70	21	12,8-38,6*	-	-	Adalimumab	a	SC	4-15 semanas	D0, 1, 14, 42, 84 d	Microarray	ARNm
Mediciones: IL-18																			
Show (33)	2016	Cohorte	Antes-Después	BSA>10%	18	36,6	9,7	67,7	15,5	4,5	-	-	Adalimumab	-	-	4 semanas	0,30 días	Hi-Seq 2500	ARNm
				Sanos	16	-	-	-	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA		
				Mediciones: KRT6C, KRT6B, KRT15, SLC6A14, LONRF1															
Buffiere-Morgado (3)	2017	Ensayo clínico	Antes-Después	PASI >10, BSA 10%	18	51,7	12,14	83,3	17,9	9,55	-	-	Adalimumab	a	SC	16 semanas	0, 4, 16 semanas	RT-PCR	ARNm
Mediciones: IL-23p19, IL-17A, IL-22, IL-12p35, IFNG, TNF- α , IL-16, OSM, IL-10, BD2, S100A7, LL37, CXCL8, CCL20, CK10																			

^a80mg D0, 40mg cada 2 semanas, ^b 40mg cada 2 semanas

*Rango SC: Subcutáneo, NA: No aplica, - No dato

DS: Desviación estándar

1B. Ustekinumab

Características estudio				Sujetos										Intervención				Medición resultados		
Autor	Año	Tipo	Comparación	Tipo	n	Edad		Masculinos	PASI basal		% BSA basal		Años enfermedad		Dosis	Vía	Tiempo	Biopsias	Método	Mediciones
Toichi (11)	2006	Ensayo clínico	Antes-después	BSA>3 %	4	^a 37,5	^b 23-51	100%	^a 11	^b 5,8-13,1	^a 10,9	^b 6,5-15	^a 13,6	^b 3,4-20,2	0.1mg/kg	IV	120 min	A: 24-48h y 2S	qrt-PCR	ARNm
		4			^a 40	^b 30-52	50%	^a 18,2	^b 8,8-34,8	^a 15	^b 7,0-20,0	^a 16,9	^b 1,5-25,2	0.3mg/kg						
		5			^a 42,8	^b 32-54	100%	^a 14,7	^b 7,4-15,8	^a 9,4	^b 4,0-16,0	^a 16,6	^b 7,6-30,8	1.0mg/kg						
		5			^a 42,8	^b 31-55	60%	^a 13,6	^b 5,6-27,8	^a 11,6	^b 3,0-35,0	^a 19,7	^b 9,0-42,0	5.0mg/kg						
Mediciones: CD2, IFNG, IL-8, IL-12P40, IL-23P19, IL-12P35, IL-10, IFNG, TNF-A, IL-8, IP-10, RANTES, MCP-1, IL-18 40, IL-12P40, IL-23P19, IL-10																				
Gedebjerg (1)	2013	Ensayo Clínico	Antes-después	Psoriasis moderada/severa	18	-	-	-	^a 14,4	^b 10,2-26,4	-	-	-	-	*	SC	D0, 28 y 122 días	4, 28, 112 d	qrt-PCR	ARNm
Mediciones: IL-20, IL-21, p40, p19, IL-17A, IL-17C, IL-22, IL1-B, IL-6, IL-8, TNF- α , hBD2, IRF7, IL-23R, IL-12RB1																				
Jack (16)	2017	Observacional	Cohorte retrospectiva	PASI >12, PGA 3-4	10	^a 51,8	^c 89,4	70%	^a 5,8	^c 2,7	-	-	-	-	*	SC	12 S	0	qrt-PCR	ARNm
				Sanos	10	^a 57	^c 87,8	60%	^a 5,8	^c 1,8	-	-	-	-	NA	NA	NA			
				Sanos	10	^a 37,7	^c 12,2	50%	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA			
Mediciones: IL-17A, IFNG, hBD2																				
Kim (31)	2021	Observacional	Cohorte retrospectiva	Psoriasis sin tratamiento	40	^a 43,3	^c 14	75%	7,89	6,45	-	-	-	-	No tratamiento	-	-	-	Inmunohist química	Intensidad de la señal
				Psoriasis sin tratamiento	40	^a 43,8	^c 13,3	57%	2,02	1,09	-	-	-	-	-	-	11 tratamientos			
				Quiistes epidérmicos	4	^a 55	^c 12,2	50%	-	-	NA	NA	-	-	No tratamiento	-	-			
Mediciones: TNF- α , IL-23, IL-17A, IL-22, IL36g																				

^a Media, ^b Rango, ^c Desviación estándar

IV: Intravascular, SC: Subcutáneo, NA: No aplica, - No dato

* 45mg para menores de 100kg y 90mg para mayores de 100kg

1C. Etanercept

Características				Sujetos								Intervención					Medición resultados		
Autor	Año	Tipo de estudio	Comparación	Tipo	n	Edad (/Rango)		% Masculinos	PASI basal (media/DS)		% BSA basal (mediana/RIC)		Medicamento	Dosis	Vía	Tiempo	Biopsias	Método	Mediciones
Johnston (36)	2014	Ensayo clínico	Antes y después	BSA >10%	20	-	18-75	-	-	-	29,6	19,4-46	Etanercept	50mg 2 veces por semana	SC	12 semanas	0,1,3,7,14 días	Microarray	ARNm*
Medicaciones: IL-17A, IL-22, IL-17RA, IL-17RC, IL-10RB, IL-17RC, IL-10RB, IL-22RA1																			

SC: Subcutáneo, NA: No aplica, - No dato, DS: Desviación estándar

1D. Brodalumab

Características				Sujetos										Intervención					Medición resultados		
Autor	Año	Tipo de estudio	Comparación	Tipo	n	Edad (media/DS)		Masculinos	PASI basal (media/DS)		% BSA basal		Años enfermedad		Medicamento	Dosis	Vía	Tiempo	Biopsias	Método	Mediciones
Russell (4)	2014	Ensayo clínico	Antes-después	BSA ≥10%	4	33,5	24-47	75%	12,3	2,2	-	-	-	-	Brodalumab	140mg	SC	Dosis única	0, 2, 6 semanas	Microarray	*ARNm
				PASI ≥10	8	43,5	19-54	75%	13,7	3,8	-	-	-	-		350mg					
					8	46	25-55	88%	13,7	2,3	-	-	-	-		700 mg					
					5	47	38-54	60%	16,7	5,8	-	-	-	-		Placebo					
Medicaciones: IL-17A, IL-17F, IL-17C, IL-12A, IL-12B, IL-22, IFNG, IL-23																					

SC: Subcutáneo, - No dato, DS: Desviación estándar

1E. Risankizumab

Características				Sujetos										Intervención					Medición resultados		
Autor	Año	Tipo de estudio	Comparación	Tipo	n	Edad (media/DS)		Masculinos	PASI basal (media/DS)		% BSA basal		Años enfermedad (media/DS)		Medicamento	Dosis	Vía	Tiempo	Biopsias	Método	Mediciones
Krueger (30)	2015	Ensayo clínico Fase I	Aleatorizado Doble ciego Controlado con placebo	BSA >10%	13	41,8	DS 4,7	83,4%	17,2	2,6	-	-	23,33	2,0	Risankizumab	0.01-5mg/kg	IV	50 min	Basal y 8 semanas	Hi-Seq 2000	ARNm
				PASI score 12 sPGA >3	18	43,05	DS 1,3	76,2%	19,35	0,2	-	-	17,2	3,5		0.25-1mg/kg	SC				
					8	50,6	-	75%	17,4	-	-	-	26,3	-		Placebo	-				
Medicaciones: IL-23A, IL-17F, IL-19, IL20, LCN2, CXCL1, CCL20, IL-22RA1, IL36A, IL36-γ, HBEGF, AREG, TNF-α, CXCL10, IL-4R, MX1, FoxP3, IFNγ																					

IV: Intravascular, SC: Subcutáneo, - No dato, DS: Desviación estándar

1F. Bimekizumab

Características				Sujetos									Intervención					Medición resultados			
Autor	Año	Tipo de estudio	Comparación	Tipo	n	Edad (media/DS)		% Masculinos	PASI basal (media/DS)		%BSA (Media/DS)		Tiempo de enfermedad (Media/DS)		Medicamento	Dosis	Vía	Tiempo	Biopsias	Método	Mediciones
Oliver (15)	2022	Ensayo clínico fase IIa	Antes y después comparado con placebo	Psoriasis moderada-severa PASI >12	32	41,8	14,1	47	18,3	6,7	22	12,4	13,5	12,3	Bimekizumab	320mg	SC	0-4 semanas, placebo 16	0,8, 16,28	RT2 arrays (Qiagen)	RNA
					17	45,9	10,4	65	23,4	10,1	34,8	21,5	14,9	10,5				0-4-16 semanas			
Mediciones: CXCL18, CXCL1, CCL20, S100A7, IL-23A, IL-12B, IL-17A, IL-17F, KRT16, IL36G, IL36A, IL-17C																					

DS: Desviación estándar, SC: Subcutáneo

1G. Guselkumab

Características				Sujetos										Intervención					Medición resultados		
Autor	Año	Tipo de estudio	Comparación	Tipo	n	Edad (Mediana)		Masculinos	PASI basal (Mediana-RIC)		% BSA basal (Mediana-RIC)		Años enfermedad (Mediana-RIC)		Medicamento	Dosis	Vía	Tiempo	Biopsias	Método	Mediciones
Sofen (9)	2014	Ensayo clínico	Antes-después	Psoriasis moderada-severa	5	43	-	60%	15,2	21	19	63	22	36	Guselkumab	10mg	SC	Dosis única	1-12 semanas	Microarray	*ARNm
					5	39	-	40%	16,7	13	31	57	12,5	24		30mg					
					5	43	-	80%	15,8	9	16	30	17	27		100mg					
					5	37	-	60%	16,6	22	17	38	16	12		300mg					
					4	46,5	-	75%	13,2	1	14	5	18	23		Placebo					
Mediciones: KRT 16, IFNG, IL-17F, Lipocalina 2, S100A7A, IL-18, LCN2, CXCL1, RORC, KRT16, STAT 3, NOS2, MX1, GBP1, STAT5A, MUC7, IL-17A																					

RIC: Rango intercuartílico, SC: Subcutáneo, - No dato

1H. Secukinumab

Características				Sujetos										Intervención					Medición resultados	
Autor	Año	Tipo de estudio	Comparación	Tipo	n	Edad		masculinos %	PASI basal (media/DS)		% BSA basal	Años enfermedad (media/DS)		Medicamento	Dosis	Vía	Tiempo	Biopsias	Método	Mediciones
Krueger (7)	2019	Ensayo clínico fase 2	Antes-Después	Psoriasis moderada-severa	24	^a 47,5	^c 14	71	17,9	7,5	Mayor 10%	-	-	Secukinumab	300mg	SC	12 semanas	D0,1,4 y 12	Microarrray	ARNm
					12	^a 50,3	^c 13,8	50	16,4	3,6		-	-	Placebo						
					Medicaciones: DEFB4A, S100A7A, SERPINB4, S100A12, LCN2, SERPINB3, SPRR2C, PI3, RHCG, TCN1, KLK6, IL36G, S100A9, AKR1B10, KLK13, TMPRSS11D, KYNU, OASL, ATP12A, PRSS27, HOTS, H19, BTC, THRSP, IGF2, GSTA3, IL37, MSMB, TPPP, GXLYT2, ELN, ASPN, MUC7, SAPCD1, ADAMTS2, KRT77, C5orf46, CERCAM, LPL, CIDEA, IL-17A, IL-17F, IL-17C, IL36A, IL36B, IL36G															
Liu (8)	2022	Ensayo clínico	Antes-Después	Psoriasis moderada-severa PASI >12	15	^b 37	-	60	20,8	13,4	-	15	10	Secukinumab	300mg	SC	0, 1,2,3,4 semanas y luego cada 4 por 48 semanas	0,2,4,12	RNA-seq	ARNm
Medicaciones: IL-17A, IL-17F, IL-23A, TNF, IFNG, ILRA, IL-17RC, IL-23R, IL-12RB1																				

SC: Subcutáneo, - No dato

DS: Desviación estándar

^a Media, ^b Mediana, ^c Desviación estándar

1I. Adalimumab, Etanercept, Infliximab, Ustekinumab, metotrexato

Características				Sujetos										Intervención					Medición resultados	
Autor	Año	Tipo de estudio	Comparación	Tipo	n	Edad (media/DS)		Mascu- linos %	PASI basal		Años enfermedad		Medicamento	Dosis	Vía	Tiempo	Biopsias	Método	Mediciones	
						(media/DS)	(media/DS)		(media/DS)	(media/DS)										
Bosé (17)	2013	Ensayo Clínico	Antes y después	PASI >8	6	67,8	9,5	66	18,4	7,0	-	-	Etanercept	25mg 2 veces a la semana	SC	4 semanas	0,4 semanas	RT-PCR	F ARNm	
					1	26	NA	100	16	NA	-	-	Infliximab	5mg/kg 0,2,5 y 8 semanas	IV	8 semanas				
					2	54	18,4	100	19,3	1,4	-	-	Adalimumab	a	SC	4 semanas				
Medicaciones: CCR7, CCL19, CD86, CD80, IL24A, ICOS, CTLA4, GZMB, IL8, CCL3, VEGF, BAX, IL7, SKI, CD34, CD40, CD86, ICOS, IL2RA, CCR7, PTPRC, CD28, CCL3, LRP2, CD80, SKI, CD40, IL7, TNFRSF18																				
Skarmoutsou (44)	2014	Ensayo clínico	Antes y después	PASI mayor a 15	6	40,4	4,2	60	33	1,22	31,2	5,19	Adalimumab	a	SC	27,25 (12,57)	1	Westernblot, RT-PCR	Proteínas, ARNm	
					6	47,67	4,67	80	31,6	1,67	31	2,31	Etanercept	b	SC	36,67 (6,4)				
					6	47	7,8	50	35	2,04	28,5	9,08	Ustekinumab	d	SC	14,25 (3,27)				
					10	46,75	8,6	50	30	5,4	31,5	6,09	Ninguno	NA	NA	NA				
					6	*25-65		60	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA				
Medicaciones: NOTCH1, NOTCH2, JAGGED 1																				

D'Amico (14)	2015	Cohorte	Antes-Después, comparados con no tratados y sanos	Placa crónica	6	*20-70	-	64,2	> 15	-	-	-	Adalimumab	a	SC	12 semanas	0-3 meses	inmunohistoquímica	Intensidad de la tinción		
					6	-	-	-		-	-	-	Etanercept	b.							
					6	-	-	-		-	-	-	Ustekinumab	c							
				No tratados	10	-	-	-		-	-	-	NA	NA							
				Sanos	6	-	-	-		NA	NA	NA	NA	NA							
Mediciones: S100A7																					
Goldminz (10)	2015	Ensayo clínico	Aleatorizado, antes-después	BSA mayor a 3	15	50,5	22-69	73,3	16,8	-	17,3	ene-45	Adalimumab	a	SC	16 semanas	0, 1,2,4 y 16 semanas	Microarray	ARNm		
					15	50,3	22-69	86,6	15,9	-	21,5	0-47	Metotrexato	7,5mg semana						VO	
Mediciones: CAMP, CCL20, CXCL1, DEFB4A, IL-17F, IL-17A, IL-23A, IL-22, IFNG, MX1, CCL20, IL-22, IFNG																					
D'Amico (18)	2018	Analítico	Casos y controles	Psoriasis PASI mayor a 15	6	44,75	3,27	66,6	34,2	3,75	10,8	8,3	Adalimumab	a	SC	27,25 meses	Biopsias archivadas	Inmunohistoquímica	% intensidad inmunohistoquímica		
					6	51,33	3,63	83,3	35	2,81	12	7,2	Etanercept	b							
					6	45,67	10,52	50	37,5	7,89	18,3	14,7	Ustekinumab	c							
					4	46,75	8,6	50	30	10,8	15,3	24,5	No tratados	NA						NA	NA
					Sanos	6	-	-	-	NA	NA	NA	NA	NA						NA	NA
Mediciones: S100A8/A9																					

*Rango, VO: Vía oral, SC: Subcutáneo, NA: No aplica, - No dato

^a80mg D0, 40mg cada 2 semanas

^b50mg cada dos semanas (0-12 semanas), 50mg cada semana,

^c 45mg día 0, semana 4, semana 12 y cada 12 semanas

^d 50mg cada dos semanas

1J. Etanercept, Infliximab

Características				Sujetos								Intervención				Medición resultados			
Autor	Año	Tipo de estudio	Comparación	Tipo	n	Edad (media, DS)		% Masculinos	PASI basal (mediana/Rango)		% BSA basal (mediana/RIC)		Medicamento	Dosis	Vía	Tiempo	Biopsias	Método	Mediciones
Vageli (34)	2015	Ensayo clínico	Antes y después	Psoriasis moderada a severa	13	46,9	9,6	76	20,3	10-45,5	-	-	Etanercept	-	-	3 meses	Basal-12 semanas	RNAeasy	RNA, ADNc
													Infliximab						
Mediciones: IL-33, TLR-2 y TLR-9																			

- No dato, DS: Desviación estándar

1K. Etanercept, Brodalumab, Ixekizumab

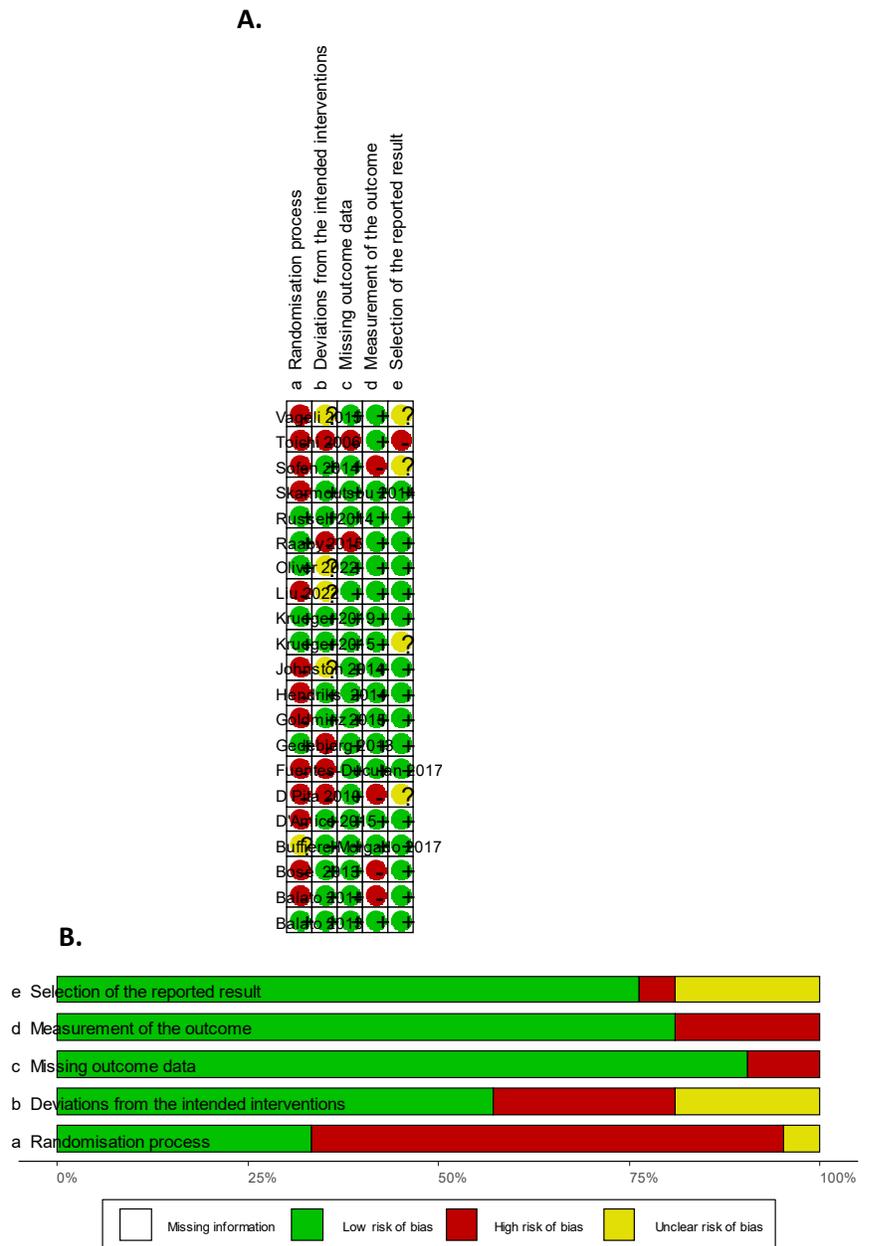
Características				Sujetos								Intervención					Medición resultados		
Autor	Año	Tipo de estudio	Comparación	Tipo	n	Edad (/Rango)		% Masculinos	PASI basal (media/DS)		% BSA basal (mediana/RIC)		Medicamento	Dosis	Vía	Tiempo	Biopsias	Método	Mediciones
Fuentes-Duculan (12)	2017	Ensayo clínico	Antes y después	BSA >10%	10	-	-	-	-	-	-	-	Etanercept			6 semanas	Basal y postratamiento	Inmunohistoquímica, Inmunofluorescencia, qRT-PCR	ARNm*
													Brodalumab			3 meses			
													Ixekizumab			6 semanas			
Mediciones: ADAMSL5- IL-37																			

- No dato, DS: Desviación estándar

5.13 Riesgo de sesgo de los estudios incluidos

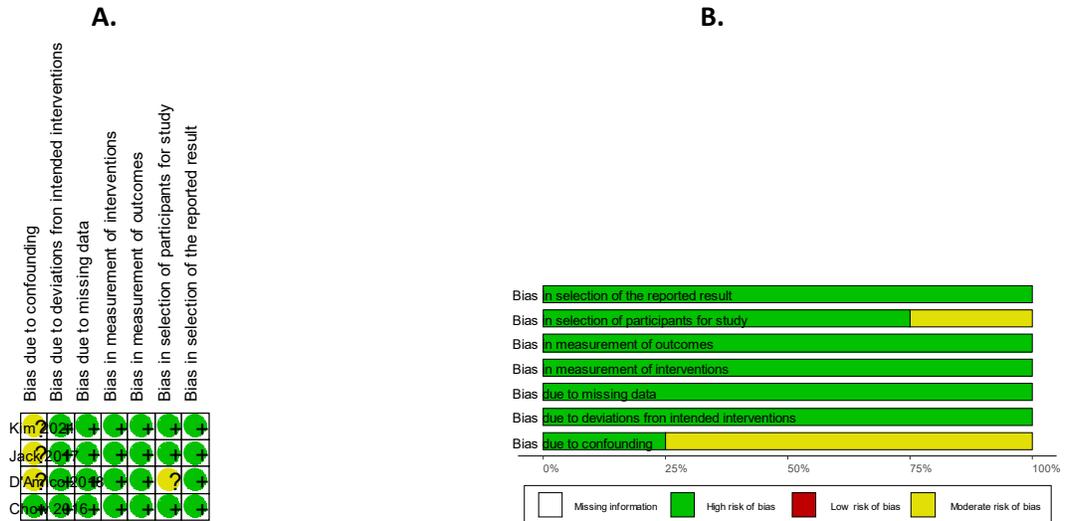
En la **figura 2** se observa que el 61,9% de los ensayos clínicos incluidos tuvieron alto riesgo de sesgo en el proceso de aleatorización. Se detectaron desviaciones de las intervenciones en el 23,8% de los estudios. Uno de los estudios con mayor preocupación de sesgos fue el de Toichi et al (11).

Figura 2. Riesgo de sesgo en estudios experimentales. A. Riesgo en estudios individuales. B. Riesgo global



En la **figura 3** se observa la evaluación del riesgo de sesgo en los estudios observacionales. Se encontró poca claridad en el sesgo de confusión (75%). En general los 4 estudios tuvieron bajo riesgo de sesgo.

Figura 3. Riesgo de sesgo en estudios observacionales. A. Riesgo en estudios individuales. B. Riesgo global



5.14 Efecto de las intervenciones

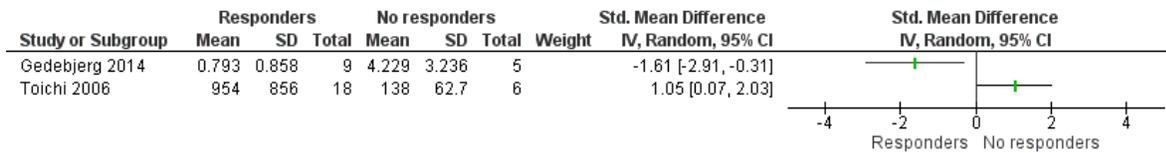
5.14.1 Comparaciones

Resultados primarios

Expresión de ARNm

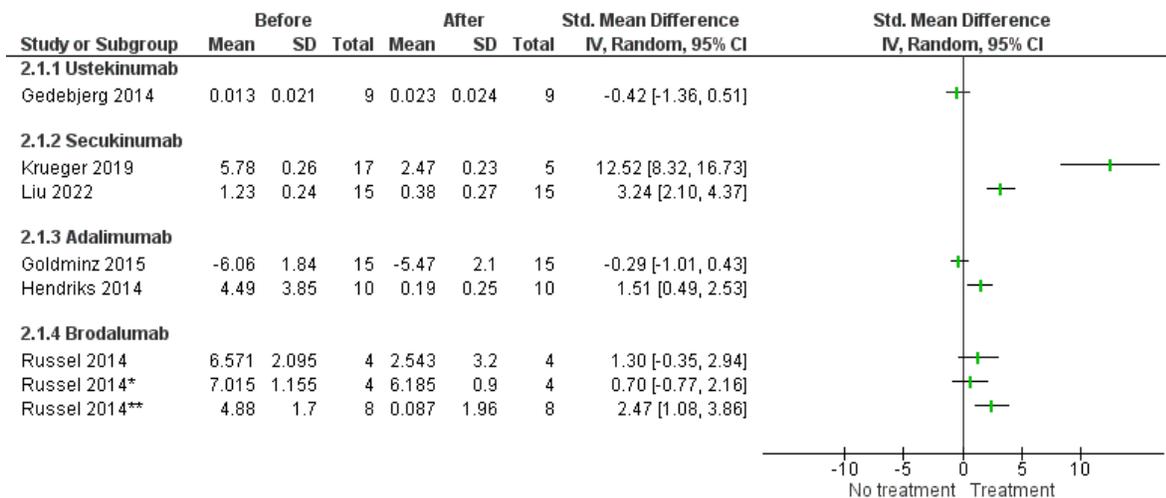
- **IL-18:** En la figura 4 se observa la comparación de Ustekinumab en pacientes respondedores, no respondedores y la expresión de *IL-18*. En este caso la expresión de *IL-18* fue muy heterogénea sin posibilidad de realizar metaanálisis. No se encontraron diferencias significativas en su utilización en este grupo de pacientes.

Figura 4. Forest plot de la expresión de *IL-18* en pacientes respondedores y no respondedores a Ustekinumab



- IL-17A:** En la figura 5 se observan la expresión de *IL-17A* antes y después de la administración de Ustekinumab, Secukinumab, Adalimumab o Brodalumab. La tendencia es hacia la disminución luego del tratamiento, con diferencias estadísticamente significativas para la dosis más alta de Brodalumab y para Secukinumab. La heterogeneidad considerable mayor de 90% impidió realizar metaanálisis.

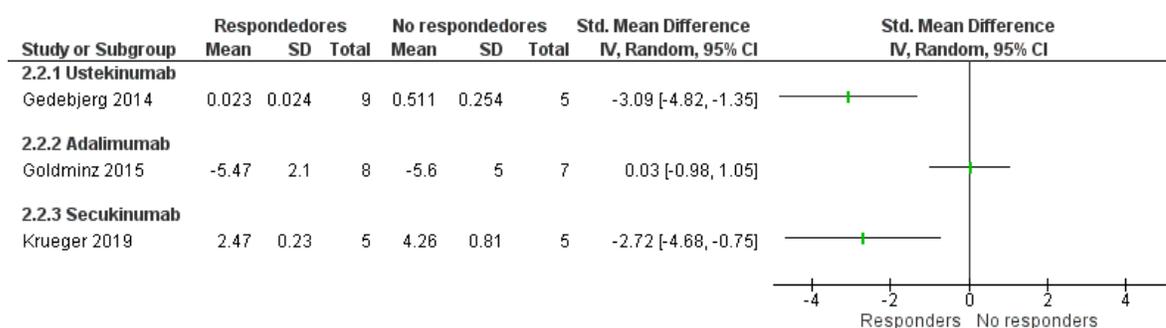
Figura 5. Forest plot de la expresión de *IL-17A* en pacientes antes y después de la administración de Ustekinumab, Secukinumab, Adalimumab o Brodalumab



Dosis de Brodalumab, Russel 2014: 350mg, *140mg, *700mg

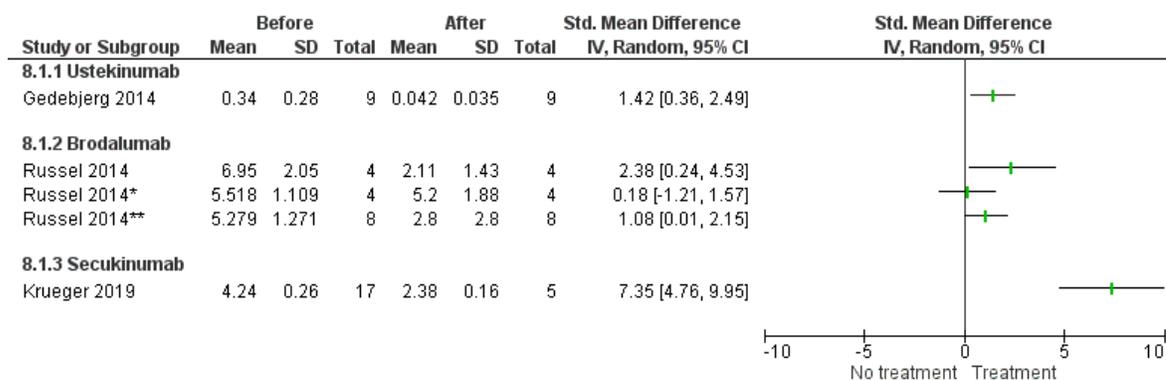
En la **figura 6** se observa la expresión de *IL-17A* en pacientes respondedores y no respondedores a Ustekinumab, Secukinumab o Adalimumab. Hay un efecto de disminución luego de la administración de Ustekinumab y Secukinumab. No se encontraron cambios en la administración de Adalimumab.

Figura 6. Forest plot del nivel de *IL-17A* en pacientes respondedores y no respondedores a Ustekinumab o Adalimumab



- **IL-17C:** En la figura 7 se observa la expresión de *IL-17C* antes y después de la administración de Ustekinumab, Secukinumab o Brodalumab. La tendencia es la disminución de los niveles luego del tratamiento. La heterogeneidad considerable mayor de 88% impidió realizar metaanálisis.

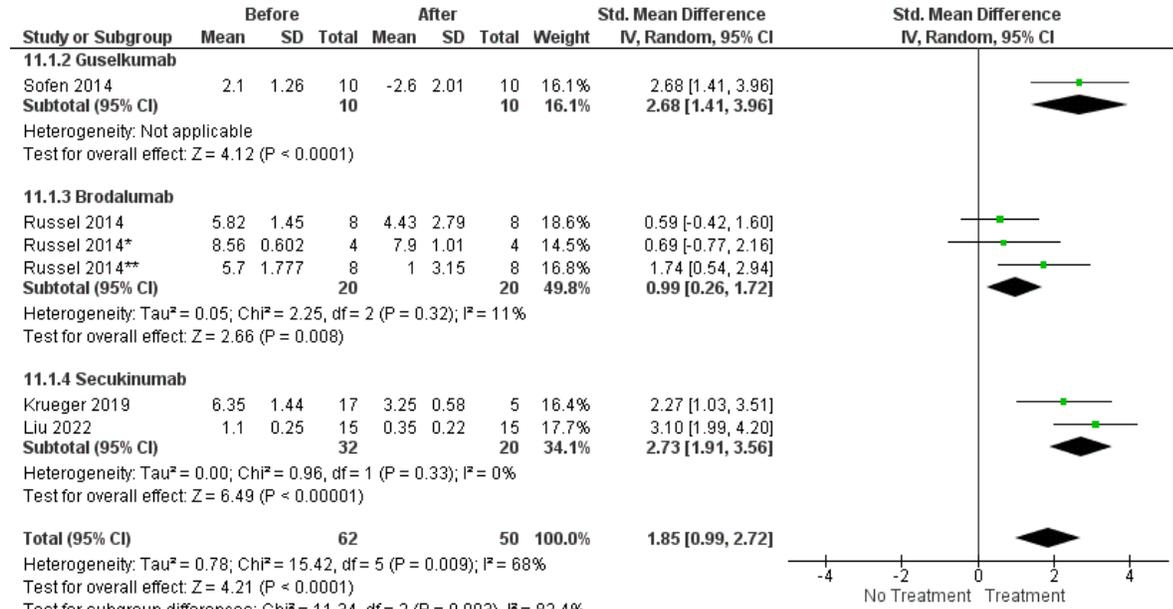
Figura 7. Forest plot de la expresión de *IL-17C* antes y después de la administración de Ustekinumab, Secukinumab o Brodalumab



Dosis de Brodalumab, Russel 2014: 350mg, *140mg, *700mg

En la figura 8 se observa que la expresión de *IL-17F* disminuye con la administración de Guselkumab y Brodalumab en dosis altas. Para Secukinumab se observó una disminución estadísticamente significativa en el metaanálisis realizado, que favorece el tratamiento.

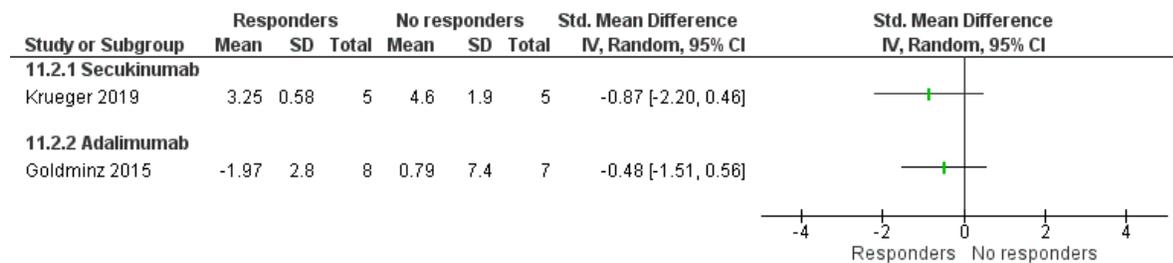
Figura 8. Forest plot de la expresión de *IL-17F* antes y después de la administración de Guselkumab, Brodalumab o Secukinumab



Dosis de Brodalumab, Russel 2014: 350mg, *140mg, *700mg

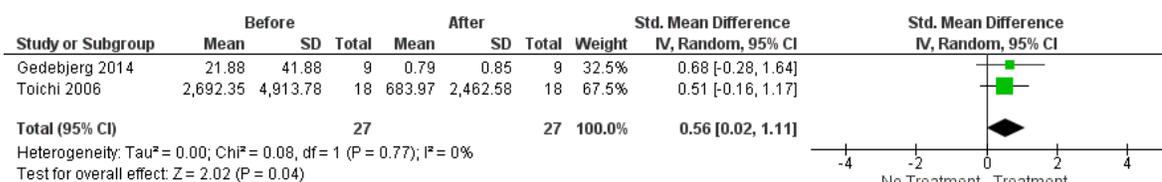
- **IL7F:** En la figura 9 se observa que la expresión de *IL-17F* no tuvo diferencia en respondedores y no respondedores a la administración de Secukinumab y Adalimumab.

Figura 9. Forest plot de la expresión de *IL-17F* en pacientes respondedores y no respondedores al tratamiento con Secukinumab o Adalimumab.



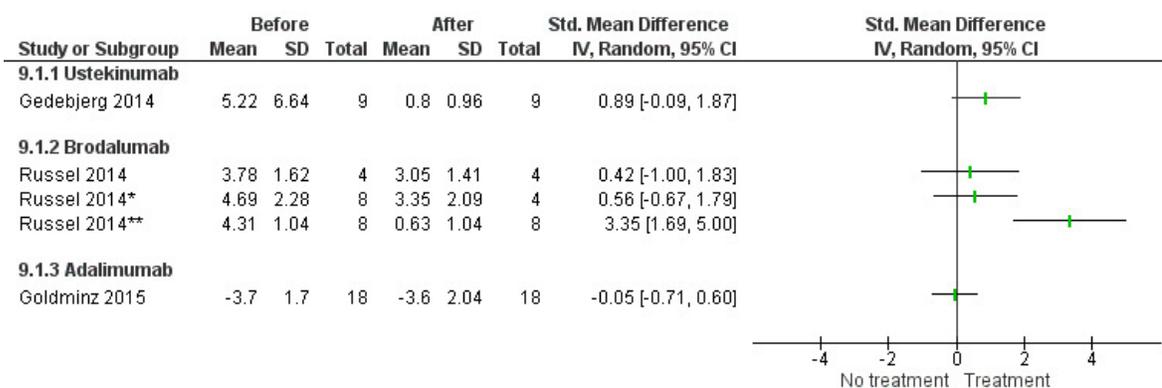
IL-18: En la figura 10 se observan diferencias estadísticamente significativas ($p=0,04$) con la disminución de la expresión de *IL-18* y la administración de Ustekinumab.

Figura 10. Forest plot de la expresión de *IL-18* antes y después de la administración de Ustekinumab



- **IL-22:** En la figura 11 se observa que el único que reduce de forma significativa la expresión de *IL-22* es la dosis de 700mg de Brodalumab.

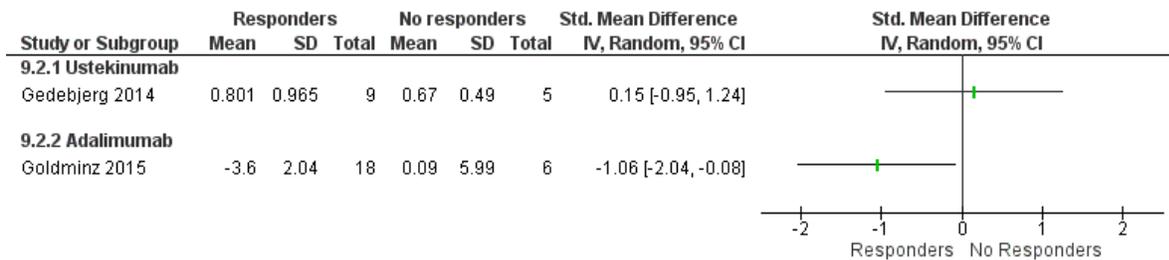
Figura 11. Forest plot de la expresión de *IL-22* antes y después de la administración de Ustekinumab



Dosis de Brodalumab, Russel 2014: 350mg, *140mg, **700mg

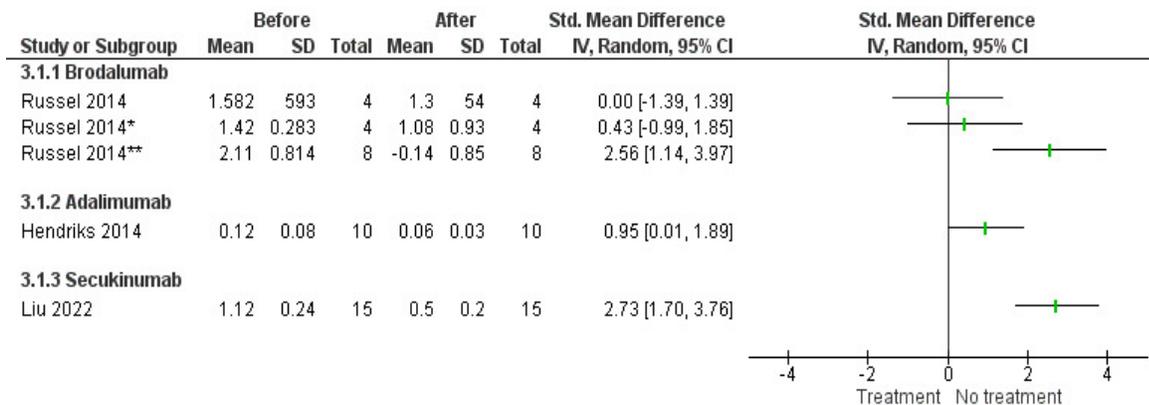
En la figura 12 se observa que no hubo diferencias en la expresión de *IL-22* y la administración de Ustekinumab. En el caso de la administración de Adalimumab la expresión de *IL-22* fue menor en los respondedores que en los no respondedores con diferencias significativas en el estudio individual.

Figura 12. Forest plot de la expresión de *IL-22* en respondedores y no respondedores al tratamiento con Ustekinumab o Adalimumab



- **IL-23:** En la figura 13 se observa que hubo diferencias significativas en la expresión de *IL-23* con la administración de Adalimumab y Secukinumab, pero no con Brodalumab, excepto para la dosis más alta.

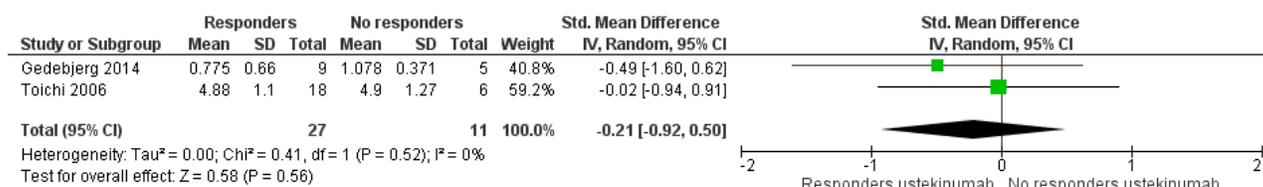
Figura 13. Forest plot de la expresión de *IL-23* antes y después de la administración de Brodalumab, Adalimumab o Secukinumab



Dosis de Brodalumab, Russel 2014: 350mg, *140mg, *700mg

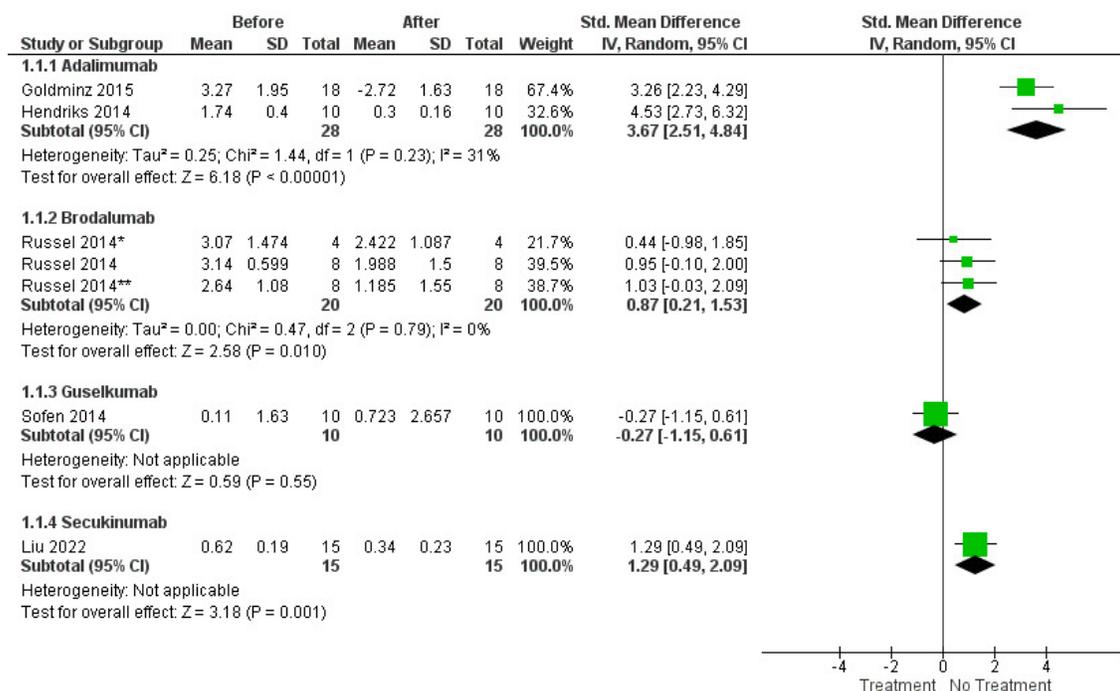
En la figura 14 se observa que no hubo diferencias en la expresión de *IL-23p19* en pacientes respondedores y no respondedores al tratamiento con Ustekinumab.

Figura 14. Forest plot de la expresión de *IL-23p19* en respondedores y no respondedores al tratamiento con Ustekinumab



- **INFG:** En la figura 15 se observa que la expresión de *INFG* disminuyó significativamente con el tratamiento con Adalimumab ($p < 0,0001$). Brodalumab también indujo una disminución, independiente de la dosis y no hubo cambios significativos para Guselkumab. El estudio individual de Liu para Secukinumab, mostró diferencias que son estadísticamente significativas.

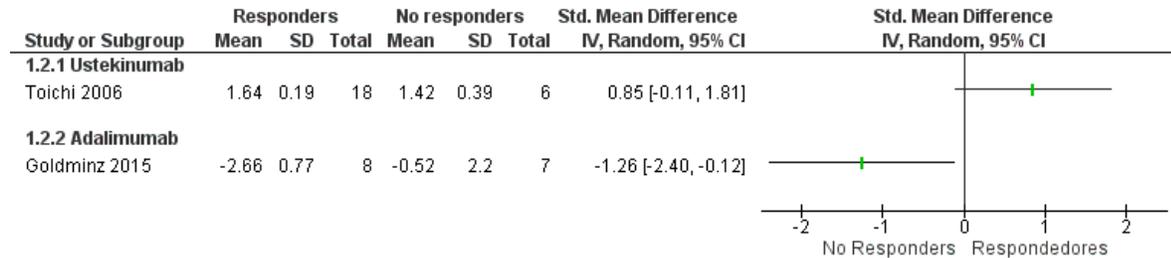
Figura 15. Forest plot de la expresión de *INFG* antes y después de la administración de Adalimumab, Brodalumab, Guselkumab o Secukinumab



Dosis de Brodalumab, Russel 2014: 350mg, *140mg, *700mg

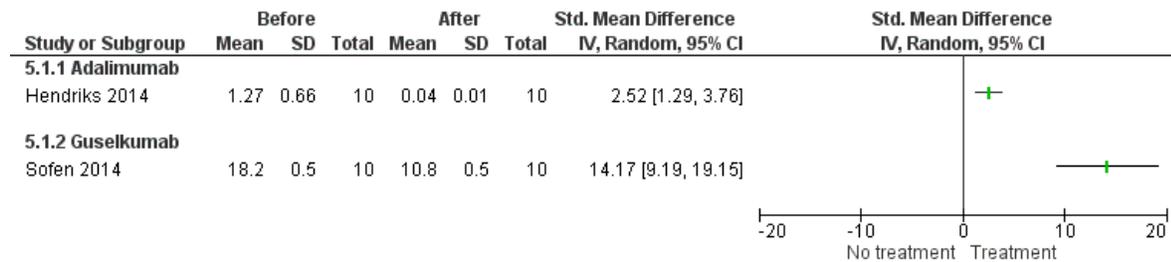
En la figura 16 se observan diferencias significativas entre respondedores y no respondedores al tratamiento con Adalimumab, siendo la expresión de *INFG* menor en respondedores. No hubo diferencias con el tratamiento con Ustekinumab.

Figura 16. Forest plot de la expresión de *INFG* en respondedores y no respondedores al tratamiento con Ustekinumab o Adalimumab



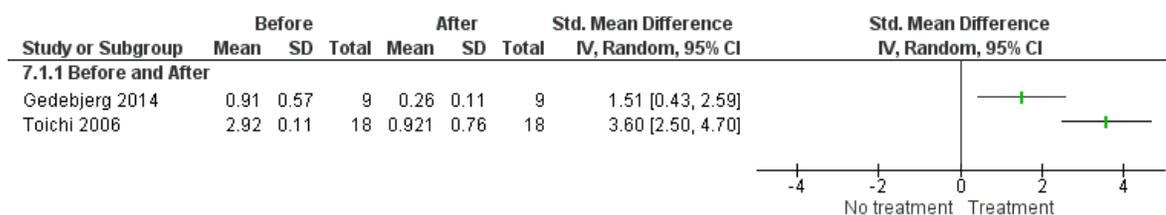
- **KRT16:** En la figura 17 se observa disminución significativa en la expresión de *KRT16* en los pacientes de estudios individuales tratados con Adalimumab y Guselkumab.

Figura 17. Forest plot de la expresión de *KRT16* antes y después de la administración de Adalimumab y Guselkumab.



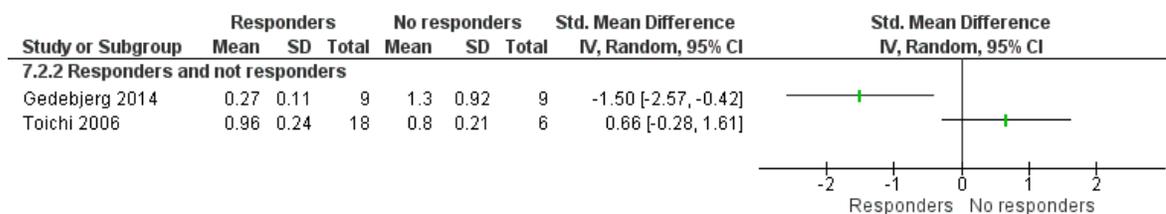
- **P40:** En la figura 18 se observa que hubo disminución de la expresión de *P40* con la administración de Ustekinumab con diferencias estadísticamente significativas ($p=0,01$), sin embargo, la heterogeneidad fue muy alta, por lo que no se realizó metaanálisis ($I^2=86\%$).

Figura 18. Forest plot de la expresión de *P40* antes y después de la administración de Ustekinumab



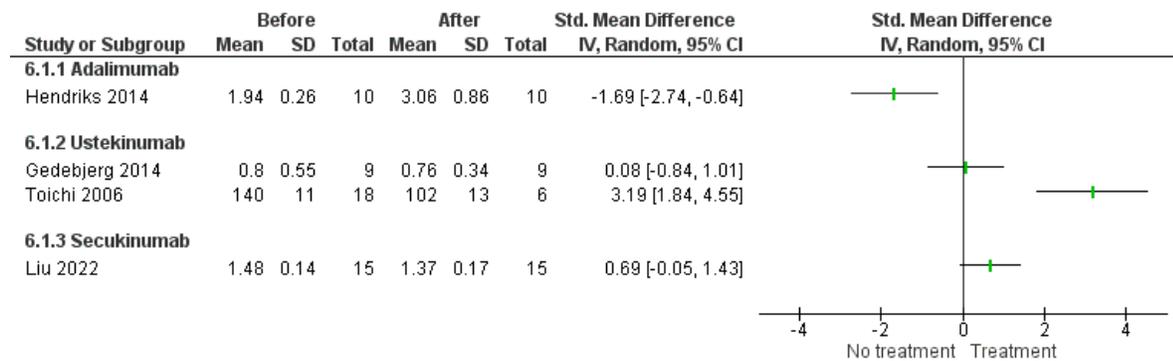
En la figura 19, no se observaron cambios en la expresión de *P40* en respondedores y no respondedores.

Figura 19. Forest plot de la expresión de *P40* en respondedores y no respondedores al tratamiento con Ustekinumab



En la figura 20 se observa que el tratamiento con Adalimumab aumentó la expresión de *TNF- α* . No hubo diferencias en la administración de Ustekinumab o Secukinumab. La heterogeneidad para la comparación en Ustekinumab tuvo un $I^2=96\%$, por lo que no se realizó metaanálisis.

Figura 20. Forest plot de la expresión de *TNF- α* antes y después de la administración de Adalimumab, Ustekinumab y Secukinumab



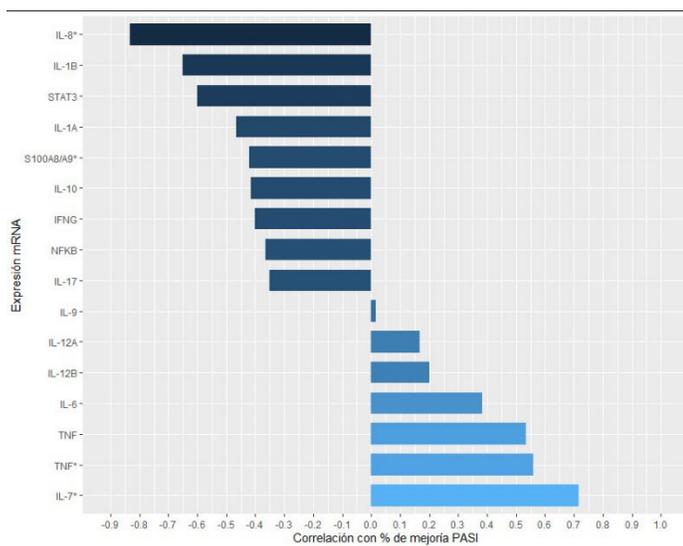
5.15 Resultados secundarios

En la **figura 21A**, se observa la correlación del ARNm de los genes estudiados, de las proteínas y porcentaje de reducción del PASI, solo 3 genes y una proteína tuvieron una correlación estadísticamente significativa (*IL-7*, *TNF- α* tuvieron una correlación positiva y *S100A8/A9* e *IL-8* tuvieron una correlación negativa).

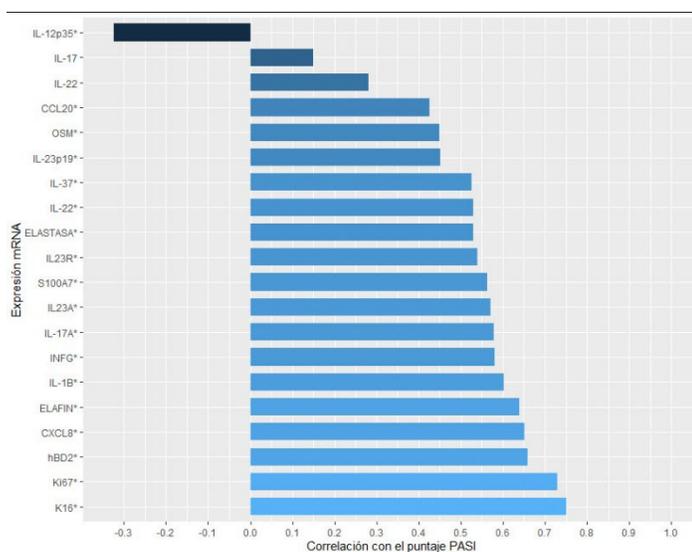
En la **figura 21B**, se observa la correlación del ARNm de los genes estudiados y el puntaje PASI, se encontró correlación estadísticamente significativa en 24 genes, de los cuales sólo *IL-12p35* fue negativa (-0,32)

Figura 21. Correlación del ARNm de los genes estudiados y porcentaje de reducción del PASI (A), y el puntaje PASI (B).

A.

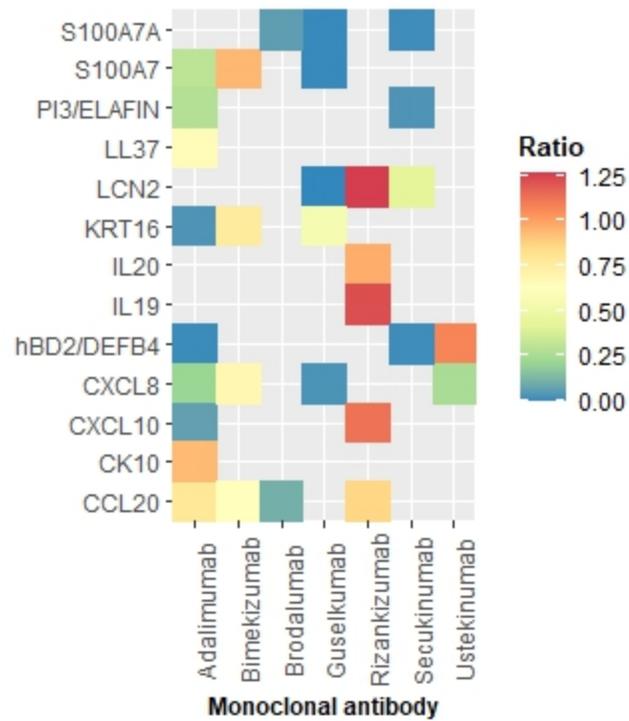


B.



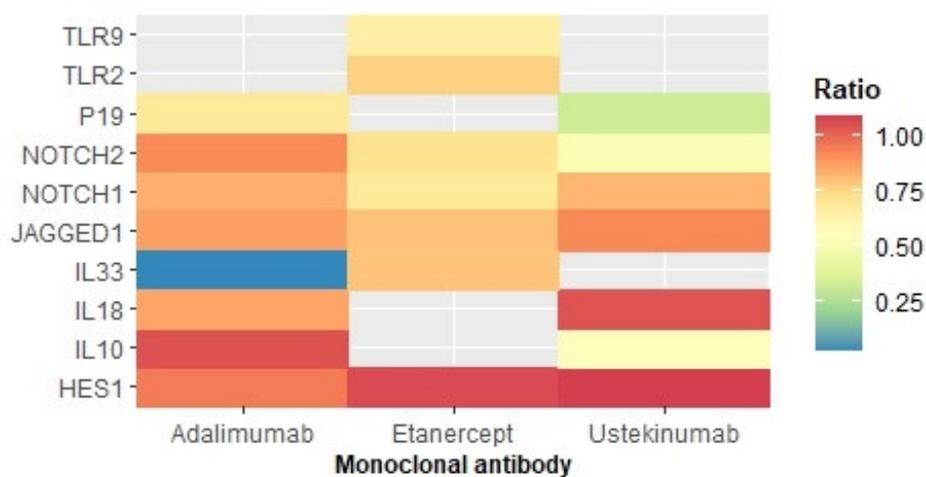
En la **figura 22**, se observa que las ratios que fueron mayores de 1 se presentaron en los genes *LCN2*, *CXCL10*, *IL-19* e *IL-20* con Risankizumab, *hBD2/DEFB4* con Ustekinumab.

Figura 22. Razones de la expresión génica antes y después de la administración del anticuerpo monoclonal en mediadores inducidos por citocinas polarizantes en queratinocitos.



En la **figura 23** se observa que las ratios que fueron mayores de 1 se presentaron en los genes *HES1* con Etanercept y con Ustekinumab, *IL-10* con Adalimumab, e *IL-18* con Ustekinumab.

Figura 23 Razones de la expresión génica antes y después de la administración del anticuerpo monoclonal en otras moléculas de interés.



6. Discusión

6.1 Citocinas polarizantes Th17: IL-23A, TGF- β , IL-1 β , IL-6 luego de la intervención farmacológica.

Las células Th17 se diferencian de las células T CD4+ vírgenes bajo la estimulación de la interleucina-1 β (IL-1b), la IL-6 y el factor de crecimiento transformante (TGF- β), pero su mantenimiento depende de la participación de IL-23A (2). En la figura 13 se puede observar que hubo diferencias significativas en la expresión de IL-23 con la administración de Adalimumab y Secukinumab. En el caso de Brodalumab, el cambio significativo en la expresión génica de la citocina dependerá de la dosis utilizada (4,5,8). Debido a la alta heterogeneidad de los estudios no fue posible realizar comparaciones directas respecto al cambio de expresión de otras citocinas polarizantes TH17 diferentes a IL-23. No se encontró información en la revisión sistemática en relación con el factor de crecimiento transformante beta (TGF- β). Dado el mecanismo de acción de Secukinumab y Brodalumab, podría inferirse que debido a que la IL-17A induce la expresión de CCL20 en los queratinocitos, quimiocina que atrae a las células dendríticas, (45) esto afectaría la producción de IL-23 A por parte de estas células, de forma similar podría ocurrir con Adalimumab, el TNF- α tiene un rol potencial en la promoción de la maduración de las células dendríticas (46), las cuales expresan un alto nivel de IL23 y que es vital en la diferenciación de las células TH17 (47). Los resultados de la comparación directa son coherentes con lo reportado por otros autores, como Balato y colaboradores que evaluaron los efectos moleculares de Adalimumab sobre la expresión de RNAm de citoquinas polarizantes Th17 antes y después de 16 semanas de tratamiento, encontrando una disminución en la expresión de estas citocinas polarizantes en la piel de los sujetos respondedores al medicamento, en comparación a la semana 0 (2). Otro estudio, describe que la expresión de RNAm de IL-23p19 disminuyó rápidamente después de un mes de

tratamiento con Adalimumab, pero no hubo un cambio adicional entre uno y cuatro meses post tratamiento, lo que dio como resultado una expresión ligeramente aumentada o normalizada en las lesiones curadas en comparación con la piel normal (3). Así podría ser inferido, que el bloqueo del TNF- α si afecta de forma indirecta al eje IL23/TH17. En cuanto a Secukinumab, Krueger describe que la modulación del RNAm de IL-23, es evidente en la semana 12 de tratamiento, reduciendo ambas subunidades de IL-23 (IL-23A/p19 e IL-12B/p40) de 2,3 a 3,5 veces y las subunidades del receptor de IL-23 aproximadamente 2 veces (7). Este resultado es soportado por el trabajo de Liu y colaboradores quienes coinciden en la modulación de los genes que codifican los principales receptores de la IL-23 (IL-23R e IL-12RB1), también desde la semana 12 de tratamiento (8).

Otros mecanismos de acción, como Ustekinumab, reducen también los niveles de RNAm de IL-23p19, especialmente en los pacientes respondedores al tratamiento, y tan pronto como desde la semana 2 después de la intervención (11), este afecta de forma similar la expresión de RNAm en piel lesional del receptor de la interleucina 23 (IL-23R), desde el día 28 en el grupo de sujetos con psoriasis respondedores al tratamiento (mejoría PASI > 70%). Esta regulación negativa fue aún más importante luego de 112 días de tratamiento, alcanzando los niveles de piel no lesional (1). A nivel proteico, en pacientes psoriásicos tratados con Ustekinumab, la intensidad de expresión y el área porcentual de expresión de IL-23 en lesiones cutáneas disminuyeron significativamente en comparación al grupo con psoriasis sin tratamiento (31). Por su lado, Risankizumab, también redujo de forma significativa en comparación a placebo (>2 veces; $P < 0,005$) la expresión de genes asociados con el eje IL-23/TH17: IL-23A, IL-23R, a las 8 semanas post tratamiento (30). La inhibición dual de IL-17A e IL-17F con Bimekizumab normalizó el transcriptoma psoriásico asociado con la biología aberrante de los queratinocitos en la piel psoriásica, lo que llevó a la resolución molecular, luego de 8 semanas de tratamiento, en este estudio, los transcritos de IL-23, se normalizaron a niveles no lesionales (15).

Respecto a los cambios post intervención del RNAm de otras citocinas polarizantes TH17, luego de la administración de Adalimumab vs la línea de base, un estudio reportó que la disminución de la expresión génica de IL-1 β en respondedores ocurre tan temprano como al mes de tratamiento con Adalimumab y que continúa disminuyendo entre el mes y los cuatro meses posteriores a la medicación (3). Ocurre de forma similar con Ustekinumab,

que regula de forma negativa la expresión de RNAm de IL-1 β en piel lesional desde el día 28 en el grupo de sujetos con psoriasis respondedores al tratamiento (mejoría PASI > 70%). Esta regulación negativa fue aún más importante luego de 112 días de tratamiento, alcanzando los niveles de piel no lesional (1). La expresión de RNAm de IL-6, fue analizada por un solo estudio, luego de la intervención con Ustekinumab, hubo una disminución tan pronto como desde el día 28 en el grupo de sujetos con psoriasis respondedores al tratamiento (mejoría PASI > 70%). No se evidenció una reducción adicional a los 112 días de tratamiento (1).

6.2 Citocinas Th17: IL-17, IL-22, OSM luego de la intervención farmacológica

Las células Th17 producen principalmente IL-17, IL-22 y TNF- α (48), además, se ha demostrado que IL-22 e IL-17 inducen la expresión génica de péptidos antimicrobianos (AMP) en los queratinocitos (7). En el marco teórico se amplía el rol de estas citocinas efectoras dentro la fisiopatología de la psoriasis.

Dentro de las comparaciones directas, en la figura 5, se puede observar que el gen que codifica para la IL-17A tiende a reducir su expresión luego de la administración de Ustekinumab y Adalimumab, sin embargo, la diferencia estadísticamente significativa se encontró para la dosis más alta de Brodalumab y para Secukinumab (1,4,5,7,8,10). Lo cual es coherente con el mecanismo de acción directo contra la IL-17A de estos anticuerpos monoclonales y permite inferir un efecto dosis dependiente en el caso de Brodalumab. Esto fue observado para otros genes de citocinas descritos en otras secciones de esta revisión. La heterogeneidad considerable mayor de 90% impidió realizar metaanálisis. En cuanto a la diferencia en la expresión de RNAm de IL-17-C el análisis directo se hizo comparando los resultados de la intervención de Ustekinumab, Secukinumab y Brodalumab, en 3 estudios. La tendencia es hacia la disminución de los niveles luego del tratamiento, con diferencias estadísticamente significativas, aún para la dosis más baja de Brodalumab, aunque llama la atención que no se observa para la dosis intermedia (1,4,7). La heterogeneidad considerable mayor de 88% impidió realizar metaanálisis (Figura 7). Para la IL-17-F, su expresión génica disminuye de forma significativa con la administración de

Brodalumab, Secukinumab y Guselkumab, para Brodalumab, esta diferencia solo se apreció con las dosis más altas (4,7–9) (Figura 8).

En la figura 11, se encuentran los resultados de la comparación directa entre 3 estudios que evalúan el cambio en la expresión génica de IL-22 luego de la intervención con Ustekinumab, Brodalumab y Adalimumab. No se encontraron diferencias en la expresión de este gen luego de la administración de los anticuerpos, excepto para la dosis más alta estudiada de Brodalumab (1,4,10). Dado que es conocido que en los estudios pivótales de Brodalumab hay mayores tasas de aclaramiento de la piel en comparación a medicamentos como Adalimumab, (49) Esto podría estar explicado por el efecto sinérgico de IL-17 e IL-22 sobre los queratinocitos, que en conjunto, aumentan la expresión de CXCL8 y CCL20 y de péptidos antimicrobianos (beta-defensina [BD] -2 y S100A7),(3) lo cual desencadenaría una respuesta inflamatoria, migración de células dendríticas productoras de IL23 que a su vez inducen la generación de células TH17 productoras de IL-22. Al bloquear la IL-17 se bloquearía este círculo inflamatorio. Aunque no incluidos dentro de las comparaciones directas por razones metodológicas, otros biológicos evaluados en los artículos revisados, también describieron un efecto a nivel transcripcional sobre estas citocinas efectoras y sus receptores. Johnston y colaboradores analizaron la expresión de RNAm de citocinas mediante QRT-PCR en los 18 pacientes que respondieron al manejo con Etanercept. En las primeras 2 semanas de tratamiento, tanto los niveles de RNAm de IL-17A como de IL-22 permanecieron significativamente elevados en comparación con la piel no afectada, y la IL-17A disminuyó significativamente solo en el día 14 ($p < 0,05$). La expresión de la subunidad del receptor IL-17A, IL-17RA permaneció sin cambios, sin embargo, la expresión de IL-17RC disminuyó rápidamente desde el día 1. Esto precedió a cualquier cambio en la infiltración de células T o la expresión de β -defensina 2 humana. Por el contrario, ninguna de las subunidades del receptor para IL-22 se alteró en la expresión (36). Entre los anticuerpos monoclonales específicos de la IL-23, Risankizumab resultó en reducciones significativas relativas a placebo (>2 veces; $P < 0,005$) en la expresión de genes asociados con el eje IL-23/TH17 como: IL-22, IL-22RA1, IL-22RA2, IL-21, IL-17A, IL-17F, IL-17RA e IL-17RC (30).

Bimekizumab, aún en investigación, también logró disminuir la expresión de los transcritos de IL-17A, IL-17 C e IL-17F, los cuales se normalizaron a niveles no lesionales (15).

Otro biomarcador evaluado, la Oncostatina-M ha sido encontrada en las lesiones de los pacientes con psoriasis y asociada a la fisiopatología de esta patología debido a los múltiples genes regulados por esta proteína y que se encuentran relacionados a funciones de diferenciación epidérmica, destino celular, inflamación e inmunidad, transducción de señales, proteólisis y metabolismo (50). Solo un estudio evaluó el impacto transcripcional de OSM, luego de la intervención con Adalimumab, los niveles de RNAm de OSM también disminuyeron rápidamente al mes de tratamiento, sin embargo, no continuaron disminuyendo entre el mes uno y cuatro de intervención con Adalimumab (3).

En cuanto a las proteínas de unión de la IL-22 (IL-22RA1 e IL-22RA2), no se encontraron diferencias significativas en los niveles de RNAm entre la piel lesional vs no lesional tanto en pacientes tratados con Ustekinumab como en los pacientes con psoriasis no tratados (16). Uno de los estudios incluidos, describe a nivel proteico, que las expresiones de IL-17 e IL-22 no se vieron afectadas por la inhibición de IL-23 por Ustekinumab. lo que sugiere la presencia de una vía independiente de IL-23 que produce IL-17 o IL-22 (31).

6.3 Citocinas polarizantes Th1: IL-12, TNF- α , IFN- γ , IFN- α , luego de la intervención farmacológica

La IL-12 es un heterodímero formado a partir de las subunidades p40 y p35, una citoquina clave en la diferenciación y proliferación de Th1. Producida por células presentadoras de antígenos (APC) activadas (macrófagos y CD, incluidas las células de Langerhans epidérmicas humanas), promueve la diferenciación de las células T vírgenes en células Th1 productoras de IFN- γ (11). En la figura 18, se observa que Ustekinumab, disminuye la expresión del gen que codifica para la subunidad P40 de la interleucina 12, esto puede ocurrir tan temprano como dos semanas después de la intervención (1,11). No fue posible realizar comparaciones directas con otros medicamentos biológicos, ni con la subunidad p35, dada la alta heterogeneidad de los estudios, sin embargo, otros autores cuyos trabajos fueron incluidos en esta revisión, describen que tanto Ustekinumab (11) como otros mecanismos de acción como Adalimumab afectan la expresión de IL-12p35, aumentando los niveles de RNAm de esta subunidad luego de la administración de los medicamentos en comparación a la línea de base en donde se encontraban disminuidos versus los controles sanos, alcanzando los niveles detectados en la piel normal (3). En cuanto al receptor de IL-12 (IL-12R β 1), la expresión de RNAm en piel lesional, luego de la

intervención con Ustekinumab a dosis descritas en el inserto del producto, disminuyó respecto a la línea de base tan pronto como desde el día 28 en el grupo de sujetos con psoriasis respondedores al tratamiento (mejoría PASI > 70%). Esta regulación a la baja fue aún más importante luego de 112 días de tratamiento, alcanzando los niveles de piel no lesional (1).

El factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), una citocina de tipo 1 e inflamatoria, está aumentada en las lesiones cutáneas psoriásicas, es producido por varios tipos de células, incluidas las células Th1, los mastocitos, los macrófagos, las CD4 y los queratinocitos. El TNF- α aumenta la migración de CD4, promueve la activación y migración de células T, aumenta la proliferación de queratinocitos y conduce a mayores niveles de NF- κ B (factor nuclear kappa Beta) en casi todos los tipos de células (11). En cuanto a los interferones (IFNs), son citocinas que desempeñan un papel central y complejo en la defensa del huésped frente a los patógenos. El IFN de tipo I (IFN- α/β) es secretado por células infectadas por virus y es necesario para montar una respuesta antiviral eficaz. El IFN tipo II (IFN- γ) es producido por las células T activadas y las células asesinas naturales, y está implicado principalmente en la regulación de las respuestas inmunitarias adaptativas. Es plausible un papel del IFN tipo I en la patogenia de la psoriasis, se han informado asociaciones entre las infecciones virales crónicas y el desarrollo de la psoriasis y, además, se ha observado que la psoriasis puede ser inducida o exacerbada por el tratamiento con IFN- α (51). Al igual que el TNF- α , se ha demostrado que la expresión de RNAm de IFN- γ está elevada en las lesiones cutáneas psoriásicas y estas lesiones, están infiltradas por numerosas células T productoras de IFN- γ . Ambas citocinas, estimulan la producción de quimiocinas por varios tipos de células (11). En las comparaciones directas, Figura 20, contrario a lo esperado, luego de la administración de Adalimumab, hubo un incremento en la expresión del gen que codifica para el TNF- α (5), mientras que no se encontraron diferencias en la expresión de este gen luego de la administración de Ustekinumab o Secukinumab (1,8,11). La conclusión de los autores es que estos hallazgos son explicados por que la expresión de TNF- α en la piel psoriásica lesionada está regulada post transcripcionalmente (5,16). A esta misma conclusión llegó Buffiere-Morgado y colaboradores, luego de analizar el cambio en los niveles de RNAm de TNF- α , los cuales no cambiaron luego de la intervención por cuatro meses con Adalimumab, permaneciendo

disminuidos respecto a los niveles en piel normal (3). A nivel proteico, Kim y colaboradores encontraron una disminución significativa en la inmunotinción de esta citocina luego de la intervención con Ustekinumab (31). En la figura 15 se observa que hubo una reducción estadísticamente significativa en la expresión del gen que codifica para el IFN- γ luego de la administración de Adalimumab, Secukinumab y Brodalumab (4,5,8,10), para este último medicamento la modulación transcripcional fue independiente de la dosis y el cambio ocurrió tempranamente, desde la semana 6 (4). No hubo cambios significativos para Guselkumab (9). Estos resultados son congruentes con los reportados por otros autores no incluidos en las comparaciones directas, como Buffiere- Morgado, que reporta una disminución en los niveles de RNAm de IFN- γ luego de un mes de tratamiento con Adalimumab respecto a la línea basal, aunque no cambió entre uno y cuatro meses después, lo que dio como resultado una expresión ligeramente aumentada o normalizada en las lesiones curadas en comparación con la piel normal (3), o como Toichi que describe que esta reducción ocurre tan pronto como dos semanas después de la administración de Ustekinumab (11). Al igual que Guselkumab, otro anti IL-23p19, Risankizumab, tampoco redujo los niveles de RNAm de IFN- γ , lo cual era esperado dado su mecanismo de acción sobre el eje IL-23/17 (30). A nivel proteico, en uno de los estudios con Etanercept, se observó que el IFN- γ ($p = 0,078$, día 7 post tratamiento) sufrió una disminución sustancial en su expresión durante la primera semana de tratamiento. Gedebjerg y colaboradores, evaluaron la respuesta molecular a Ustekinumab en pacientes con psoriasis en placas, entre los pacientes que respondieron al tratamiento, el nivel de IFN- α en la piel psoriásica lesional no cambió durante el tratamiento con Ustekinumab. Sin embargo, encontraron una reducción en el nivel de expresión del RNAm de IRF-7, un gen inducible de IFN- α , durante el tratamiento con Ustekinumab (1).

6.4 Expresión de mediadores inducidos por citocinas polarizantes en queratinocitos.

La figura 22, muestra algunos de los marcadores encontrados en la revisión sistemática y que se encuentran asociados a la inflamación y proliferación epidérmica de los queratinocitos.

La literatura ha reportado que los péptidos antimicrobianos tienen funciones adicionales a su actividad antimicrobiana, funciones que incluyen la inducción de producción de citoquinas, de quimioquinas, funciones quimiotácticas, reguladores de la proliferación y diferenciación celular, moduladores de las respuestas de los TOLL-Like receptors (TLRs), factores angiogénicos e inhibidores de proteinasa. También se ha descrito un rol como puente entre los sistemas inmunitarios innato y adaptativo. La expresión anómala de AMPs ha sido observada en enfermedades inflamatorias de la piel, incluida la psoriasis, lo que podría empeorar la inflamación. Tres subclases de AMPs han sido principalmente involucrados en el desarrollo de la enfermedad: defensinas, catelicidinas y proteínas S100 (52). Los AMPs encontrados en la revisión sistemática incluyen: DEFB4 (Beta defensina 4 A), cuyo gen es conocido como hBD2, CAMP (LL37), el inhibidor de peptidasa 3 (PI3) y entre las proteínas S100: S100A8/A9 (Calprotectina), S100A7A y S100A7 (PSOR1). Las β -defensinas humanas tienen actividad antimicrobiana y funciones moduladoras del sistema inmune. HBD-1 se expresa constitutivamente en el epitelio, pero hBD-2-4 lo hace exclusivamente bajo estimulación de citocinas proinflamatorias como el TNF- α e IFN- γ , así como de productos microbianos. El TNF- α y la IL-17A actúan en sinergia promoviendo la secreción de hBD-2 (53). La proteína beta-defensina-2 ha sido considerada como un biomarcador sérico para la actividad de la enfermedad en la psoriasis (54), y se cree que actúa como ligando para el receptor de quimioquinas 6 (CCR6), conocido por inducir el fenotipo TH17 en las lesiones psoriásicas (53).

En uno de los estudios, la expresión de RNAm de hBD2 en piel lesional, luego de la intervención con Ustekinumab a dosis descritas en el inserto del producto, disminuyó respecto a la línea de base tan pronto como desde el día 28, pero esta regulación a la baja fue aún más importante luego de 112 días de tratamiento, alcanzando los niveles de piel no lesional (1). Jack, en cambio no encontró diferencias en la expresión de HBD2 en pacientes tratados con Ustekinumab vs los no tratados (16). Como se observa en la figura 22, este efecto parece ser mayor con otros medicamentos biológicos como Adalimumab, dos estudios reportaron la disminución de los niveles de RNAm de HBD2 después de un mes (3) y 16 semanas de tratamiento (2). A nivel proteico, hay congruencia con el impacto en los niveles de RNAm, luego de la intervención con Adalimumab, uno de los estudios reportó una disminución importante de este péptido antimicrobiano de la piel, a los 10 días post tratamiento y poca tinción en el área de superficie epidérmica a las 16 semanas (5).

Secukinumab, induce una rápida disminución de DEFB4A (desde la semana 1), pero con reducciones más importantes a la semana 4 y 12, aunque con una tendencia menor a la de Adalimumab (7). También se encontraron reducciones significativas en la expresión de DEFB4A después de 8 semanas del tratamiento con Risankizumab, sin embargo este dato no se encontraba cuantificado en el estudio original (30) y de forma similar, la inhibición dual de IL-17A e IL-17F con Bimekizumab llevó a la normalización de este péptido antimicrobiano, aunque por limitación de datos en el artículo original, no se incluyó en la figura 22 (15).

LL37, un péptido antimicrobiano derivado de queratinocitos sobre expresado en piel psoriásica, este péptido catiónico de 37 aminoácidos es producido a partir de la escisión extracelular del extremo C-terminal de la proteína hCAP18 de 18 kDa en queratinocitos y proteinasas. LL37 está regulado positivamente en las lesiones psoriásicas y contribuye a la patogenia de la psoriasis principalmente a través de la activación de las células dendríticas (DC), que posteriormente promueven la activación y expansión de las células T patógenas (12). Buffiere y Morgado estudiaron el perfil de expresión génica en piel lesional y no lesional un mes después de la terapia con Adalimumab, encontrando que la normalización de los niveles de RNAm de LL37 ocurrió al mes después del inicio del tratamiento, al igual que la normalización de HBD2 y antes de la de S100A7, lo que sugiere que este péptido antimicrobiano se induce posterior en la cascada inflamatoria. La expresión de RNAm de LL37 continuó disminuyendo entre el mes uno y cuatro luego del tratamiento (3). En la figura 22 de razones de la expresión génica antes y después de la administración del anticuerpo monoclonal podemos ver esta tendencia hacia la disminución. Esta observación es corroborada por Goldminz y colaboradores quienes reportaron una disminución de los niveles de RNAm de LL37 (CAMP) luego de la intervención con Adalimumab en respondedores al tratamiento (10) (dato no incluido en la figura 22). Para mostrar el efecto del tratamiento biológico sobre LL37, Fuentes-Duculan realizó tinción inmunohistoquímica (IHC) y análisis de expresión génica en piel lesional y no lesional posterior al tratamiento de pacientes con psoriasis moderada a severa tratados con Etanercept, Ixekizumab y Brodalumab, encontrando una expresión disminuida de LL37 en la piel lesionada posterior al tratamiento. Respecto a Brodalumab, luego del análisis con microarrays de pacientes tratados con este medicamento biológico, se observó una regulación a la baja significativa ($p < 0,05$) de LL37 después del tratamiento (Este dato no se incluyó en la figura 22 debido a que no se encontraban disponibles en el estudio

original). Aunque los hallazgos son congruentes con otros estudios analizados en esta revisión, este estudio tenía como limitación la ausencia de controles sanos, así como el lapso de tiempo entre la aplicación del biológico y la toma de la biopsia, el cuál varió entre los diferentes mecanismos de acción (12).

PI3/Elafin es el gen que codifica para la proteína Elafin, un inhibidor de la serina proteasa que es liberado por las células epiteliales y las células inmunitarias y desempeña un papel esencial en las funciones antimicrobianas e inmuno-reguladoras. El aumento de los niveles de elafina sérica en los casos de psoriasis se correlaciona con la gravedad de la lesión cutánea y con los hallazgos de laboratorio que reflejan inflamación, como los niveles de proteína C reactiva y las tasas de sedimentación de eritrocitos (13). Adalimumab y Secukinumab disminuyen los niveles de RNAm de manera importante luego de la intervención farmacológica (5,7). A nivel proteico, la disminución en los niveles de proteína es congruente con los de RNAm, al menos para Adalimumab, luego de 16 días de tratamiento (5).

Las proteínas S100 son una familia de proteínas que participan en la regulación de los factores de transcripción de la fosforilación de proteínas, la señalización de calcio intracelular, las actividades enzimáticas, la progresión del ciclo celular, la diferenciación y las respuestas inflamatorias. Se ha descrito que tienen efectos antimicrobianos y entre ellas S100A7 es una de las más conocidas, inducida por calcio, vitamina D, ácido retinoico, productos bacterianos, TNF- α , IL-17A e IL-22, y tiene un rol inflamatorio en la patología por su actividad quimiotáctica para neutrófilos y linfocitos T CD4+ (53). S100A7 es uno de los péptidos antimicrobianos que más se afecta por la terapia biológica, especialmente por Guselkumab (Figura 22). Sofen y colaboradores en un estudio fase I de Guselkumab (anti-IL-23) evaluaron la expresión génica de muestras de biopsias de piel luego de la exposición al medicamento. A la semana 12, la expresión de S100A7 en la piel lesional de los pacientes con psoriasis que respondieron al tratamiento (pacientes tratados con 100 y 300 mg de Guselkumab y que alcanzaron al menos un 50% de mejoría en la respuesta PASI) fue regulada negativamente y de forma significativa vs la línea de base (9). Adalimumab tuvo un efecto intermedio en comparación a Guselkumab y Bimekizumab luego de 16 semanas de tratamiento, mostrando de niveles de RNAm de S100A7 disminuidos significativamente en el grupo de respondedores (2). Otro estudio, después de un mes de

terapia con Adalimumab, no encontró cambios en la expresión génica de S100A7, sin embargo, hubo una disminución entre el mes 1 y 4 de tratamiento, lo que resultó en un nivel de expresión normalizado en la lesión curada en comparación con la piel normal (3). Hendriks encontró una reducción significativa de los niveles de RNAm epidérmico de S100A7 luego de la semana 16 de tratamiento con Adalimumab (5), mientras que Bimekizumab indujo pocos cambios en este péptido antimicrobiano (15). A nivel proteico, D'Amico comparó el cambio en la expresión respecto a la línea de base de S100A7 a través de inmunohistoquímica. Luego de la intervención con diferentes medicamentos biológicos (Adalimumab, Etanercept, Infliximab y Ustekinumab. En la piel lesional tratada, el patrón de tinción para S100A7 fue muy similar al de las muestras epidérmicas normales y el nivel de expresión más bajo se encontró asociado a los pacientes con mayor mejoría PASI. La mayor reducción ocurrió en los pacientes tratados con Adalimumab, seguido por Ustekinumab y la menor en los pacientes tratados con Etanercept (14). Se podría inferir, que la regulación de esta proteína a nivel génico y proteico podría estar asociada a la tasa de respuesta al medicamento y es una oportunidad determinar si esto asocia o no, a la modulación de la infiltración de células inflamatoria en la piel lesional de los pacientes con psoriasis.

En cuanto a otras proteínas S100 evaluadas en pacientes con psoriasis que recibieron terapia biológica, se incluye el gen que codifica para la proteína S100A7A, la cual, de acuerdo con UniProt, podría estar involucrada en la diferenciación epidérmica y la inflamación (55). Guselkumab fue la terapia biológica que mayor reducción respecto a la línea de base indujo en los niveles de RNAm de este gen (disminución de más de 15 veces a la semana 12 en el grupo de respondedores) (9). Otros biológicos con disminución importante, incluyeron Secukinumab, desde la semana 4 (7) y Brodalumab a dosis de 700mg, desde la semana 2(4), aunque en menor proporción que los demás biológicos. Respecto al complejo S100A8/A9 (calprotectina). La inmunotinción S100A8/A9 mostró una disminución en los pacientes tratados con Adalimumab en comparación con los pacientes no tratados, lo mismo sucedió con otro anti TNF, para el cual los pacientes tratados con Etanercept exhibieron una disminución de la expresión de calprotectina en comparación con los pacientes no tratados y ocurrió igual en aquellos tratados con Ustekinumab, este AMP se encontró principalmente en el núcleo de los queratinocitos, lo que sugiere un papel en la función nuclear de esta célula. S100A8/A9 puede inducir cambios epigenéticos en la

expresión génica al interactuar con las histonas (18). No se reportaron datos del cambio en los niveles de expresión génica de la calprotectina.

Las lipocalinas son adipoquinas que regulan el metabolismo lipídico celular y las respuestas inmunes, se ha descrito su rol en la modulación de la activación de los neutrófilos en psoriasis, y en un estudio reciente, el silenciamiento de su receptor 24p3R, mejoró la hiperqueratosis, la infiltración de células inflamatorias y la sobreexpresión de mediadores inflamatorios en un modelo de psoriasis inducida por Imiquimod en ratones. En este mismo estudio, in vitro, la expresión de factores proinflamatorios en queratinocitos primarios como IL-1 β , IL-23, CXCL1 y CXCL10, incrementó por la acción de LCN2, a través del factor de transcripción SREBP2 (56). LCN2 fue normalizada 12 semanas después de la intervención de Guselkumab (9). Como se observa en la figura 22, este fue el biológico que causó una mayor reducción de esta molécula vs la línea de base, seguido de Secukinumab (desde la semana 4)(7) y sin impacto importante para Risankizumab (30).

La Proteína KRT16, es un marcador de proliferación de queratinocitos (15) cuyo gen es modulado de forma negativa, principalmente luego de la administración de Adalimumab Guselkumab y Bimekizumab también tienden a disminuir la expresión génica, en un 50%, como se observa e al figura 22. (9,15) Estos resultados permiten inferir una asociación entre la molécula y la respuesta clínica, pero es necesario una comparación directa en futuros estudios. En la sección 6.8 de correlaciones, esta molécula estuvo asociada a la gravedad de la psoriasis, por lo que otra pregunta a estudiar es si en los pacientes en donde se sobre expresa podría existir o no una respuesta más lenta o refractaria al tratamiento. A nivel proteico, Hendriks, observó una rápida disminución de KRT16 al igual que de otras moléculas del sistema inmune innato (Elastasa, hBD2, ELAFIN, Ki67), en comparación a la disminución de otros marcadores de actividad del sistema inmune adaptativo como IL-17, que ocurren más lentamente luego de la administración del medicamento (5). El impacto en los niveles de RNAm de KRT16 luego de la administración de Adalimumab se observan en la figura 17. Otros biológicos como Ustekinumab tienen también un efecto modificador sobre la expresión de queratina 16, en este caso, la tinción con inmunofluorescencia de queratina 16 de las biopsias de piel de pacientes con psoriasis respaldaron las mejoras clínicas en el grupo de respondedores al tratamiento, en quienes se observó una reducción desde el día 28 y una normalización en la mayoría de los sujetos

vs el grupo que no respondió a los 3,6 meses de tratamiento (1). La expresión de RNAm de otras moléculas como CK10 fue evaluada en algunos de los estudios revisados, la expresión de CK10, involucrada en la formación de la barrera epidérmica, aumentó después de un mes en respuesta al tratamiento con Adalimumab, disminuyó entre uno y cuatro meses, para permanecer en un nivel más bajo en la lesión curada en relación con la piel normal (3).

La interleucina-20 (IL-20) y la interleucina-19 (IL-19) son miembros de la familia de citocinas IL-10, pero a diferencia de la IL-10 que tiene un rol antiinflamatorio, la IL-20 está involucrada en la proliferación, angiogénesis y quimiotaxis (57), mientras que ha sido descrito el rol de la IL-19 en la regulación positiva de los transcritos del factor de crecimiento de queratinocitos en células T CD8+ (58). Risankizumab no tuvo un impacto significativo a nivel del RNAm de estas citocinas proinflamatorias (30). Ustekinumab en cambio, logró reducir los niveles de RNAm de IL-20 pero a los 112 días de tratamiento y solo en piel no lesional (1) (datos no cuantificados en la figura 22, por limitación de datos).

Las moléculas quimioatrayentes como la IL-8, CCL20 y CXCL10 también fueron afectadas a nivel transcripcional por la terapia biológica. La IL-8, es producida por los queratinocitos activados, es un quimioatrayente principal para los neutrófilos en la epidermis (11), al igual que CXCL10 (59). El gen que codifica para IL-8 es el CXCL8. CCL20 es una quimiocina que atrae de forma selectiva las células dendríticas, los linfocitos T efectoras/de memoria y las células B vírgenes. En la psoriasis, la IL-17A, la IL-22 y el factor de necrosis tumoral α inducen la expresión de CCL20 en los queratinocitos, lo que aumenta la infiltración de células T (45). Guselkumab es el medicamento biológico que induce un mayor cambio en la expresión génica de CXCL8 (9), seguido por Adalimumab que induce cambios desde la semana 4 (3,5), e incluso uno de los estudios reporta disminución desde los 4 días post intervención (60) (data no incluida en la figura 22 por limitación de datos en el estudio original) y por Ustekinumab (1,11). Toichi reportó que los niveles de expresión de IL-8 en la línea de base fueron muy variables entre los pacientes que participaron en el estudio, sin embargo, su expresión se redujo en casi todos los pacientes a las 2 semanas después de la terapia anti-IL-12p40 ($p < 0,05$). Además, en los respondedores altos, se observaron grandes disminuciones en los niveles de IL-8 a las 48 horas, lo que sugiere una regulación negativa rápida del nivel de activación de los queratinocitos con Ustekinumab (11), y Gedebjerg, refiere que esta regulación a la baja fue aún más importante luego de 112 días

de tratamiento, alcanzando los niveles de la piel no lesional (1). Bimekizumab tiene una tendencia hacia la disminución (15). La expresión génica de IL8/CXCL8 también se modificó luego de la intervención con Secukinumab, siendo más evidente en el grupo de respondedores, tan pronto como desde la semana 1 (Dato no descrito en la figura 22, por limitación en la extracción de datos) (7). A nivel de proteínas también se ha evidenciado un cambio respecto a la línea de base en pacientes que han recibido intervención farmacológica, Hendriks y colaboradores describieron los cambios biológicos celulares importantes en la piel lesionada durante el tratamiento con Adalimumab. Después de 10 días y 16 semanas de tratamiento se tomaron biopsias para examinar la expresión génica a nivel de proteína y observaron que la disminución en la expresión de IL-8 fue significativa después de tan solo 10 días (5). En cuanto a CCL20, es Brodalumab el medicamento que más disminuye la expresión génica respecto a la línea de base (4). Bimekizumab tiene una tendencia hacia la disminución (15). Luego de 16 semanas de tratamiento con Adalimumab los autores reportaron que los niveles RNAm de CCL-20 solo se redujeron significativamente en el grupo de respondedores (2). CXCL10 solo es afectado por Adalimumab (5).

6.5 Otras Moléculas de interés

NOTCH1, NOTCH2, JAGGED1, HES1, IL-10, IL-33, TLR-2, TLR-9, P19 e IL-118

En la figura 23, se puede observar las razones de la expresión génica antes y después de la administración del anticuerpo monoclonal en otras moléculas de interés.

Uno de los estudios incluidos dentro de la revisión sistemática, tenía como propósito evaluar los niveles de expresión de NOTCH1, NOTCH2, JAGGED1 y HES1 en lesiones cutáneas de pacientes psoriásicos y detectar el efecto de diferentes terapias biológicas (Adalimumab, Etanercept o Ustekinumab) sobre los niveles de RNAm y proteicos.

Luego de la intervención con los medicamentos biológicos, hubo una tendencia hacia la disminución en el RNAm para NOTCH1, NOTCH2 y JAGGED1 con Etanercept y también con Ustekinumab para NOTCH2. Los niveles de HES1 no fueron modificados por ninguno

de los medicamentos biológicos. A nivel proteico, y analizado a través de Westernblot, el nivel de proteína de NOTCH1 y NOTCH2 se reguló negativamente y de forma significativa en muestras de piel de pacientes tratados con Adalimumab, Etanercept y Ustekinumab en comparación con los no tratados ($p < 0.05$ para cada tratamiento), restaurando la expresión de proteína al nivel normal. La expresión proteica de JAGGED1 se afectó en diferente medida en comparación con las muestras no tratadas, Adalimumab parece inducir la mayor reducción, alcanzando un valor cercano a la mitad del observado para el control sano. Los tratamientos con Etanercept y Ustekinumab también mostraron reducir el nivel de expresión de JAGGED1, aunque en menor proporción. HES1 solo fue reducida por Ustekinumab, los demás tratamientos biológicos parecieron fallar en la restauración de los valores normales de la proteína (32). Este estudio tiene como limitación que el tiempo de exposición al tratamiento entre los participantes varió de forma importante entre los diferentes medicamentos previo a la toma de la muestra.

La IL-10 es una citocina antiinflamatoria que suprime la producción de citocinas inflamatorias y la activación de células dendríticas (CDs) y monocitos/macrófagos. IL-10 también es una citocina de tipo 2 que suprime la respuesta de tipo 1. Después de la administración de Ustekinumab, la expresión de IL-10 no aumentó, sino que de hecho disminuyó, y esto fue cierto tanto para los pacientes categorizados como respondedores altos como para los que respondieron poco. Estos datos sugieren que la mejora de la psoriasis por anti-IL-12p40 no está mediada por un aumento absoluto o relativo de la citocina antiinflamatoria IL-10 (11). Adalimumab en cambio, indujo un aumento en la expresión de IL-10 (3).

Luego del tratamiento con Etanercept, IL-33, TLR-2 y TLR-9 exhibieron niveles transcripcionales más bajos en comparación con los de la línea de base (34). Balato et al, también investigó si la terapia con Adalimumab era capaz de reducir la IL-33, a nivel de genes y proteínas en la piel psoriásica lesional de 20 pacientes antes y después de 16 semanas de tratamiento. La terapia fue capaz de reducir significativamente la expresión del RNAm de IL-33 en todos los pacientes con psoriasis, y a través de inmunohistoquímica registró una reducción drástica de células positivas para IL-33 en la semana 16, lo que indica que la acción de Adalimumab en la piel psoriásica sobre IL-33, también ocurre a nivel de la proteína (35). Respecto a los TLRs, en la revisión, uno de los artículos analizó el cambio respecto a la línea de base de la expresión proteica de TLR1 y TLR2, luego de la intervención con Adalimumab, a los 3 y 6 meses post tratamiento, describiendo que en

la piel psoriásica de los pacientes tratados, hubo una reducción significativa de la expresión de TLR1 y TLR2 en los niveles superior y medio de la piel psoriásica, mientras que los queratinocitos basales expresaron ambos TLR, similar a lo encontrado en la piel sana (29).

La expresión de RNAm de p19 en piel lesional, luego de la intervención con Ustekinumab a dosis descritas en el inserto del producto, disminuyó respecto a la línea de base tan pronto como desde el día 28 en el grupo de sujetos con psoriasis respondedores al tratamiento (mejoría PASI > 70%). Esta regulación a la baja fue aún más importante luego de 112 días de tratamiento, alcanzando los niveles de piel no lesional (1). Adalimumab induce una tendencia hacia la disminución en esta subunidad (3).

6.6 Perfiles de expresión de citocinas y queratinocitos en respondedores y no respondedores al tratamiento

La interleucina-18 es un factor inductor del interferón- γ (IFN- γ), que suprime la IL-10, activa las células T para sintetizar interleucina 2 (IL-2), factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) y TNF- α . Se ha descrito la posibilidad de una asociación entre la concentración plasmática de IL-18 y la gravedad de la psoriasis (61), que podría estar explicado por una posible sinergia con la IL-23 para inducir una reacción inmunitaria T helper 1, a través de un aumento en la producción de interferón- γ , sin inhibir el eje IL-23/TH17 y, por lo tanto, agravar la inflamación psoriásica (62). Ustekinumab, induce una reducción estadísticamente significativa de IL-18 a nivel de queratinocitos, en comparación a la línea de base (1,11) (figura 10), sin embargo, cuando se compara el delta del RNAm de IL-18 en respondedores y no respondedores, no encontramos diferencias significativas en este grupo de pacientes (figura 4), esto permite apoyar la tendencia a descartar la relevancia de la vía Th1 dentro de la fisiopatología de la enfermedad y a cuestionar el rol de la IL-18 como predictor de respuesta al manejo con medicamentos anti-IL12p40, hacen falta más estudios con medicamentos anti-TNF, y otros biológicos dirigidos contra el eje IL-23/ TH17. Otra citocina inductora de la producción de interferón- γ es la IL-12 (61), cuya subunidad p40, no se afecta de forma diferencial en respondedores y no respondedores al tratamiento con Ustekinumab (1,11) (figura 19). Estos hallazgos apoyan

la relevancia de la subunidad P19, y no de la P40, reafirmando que es la vía IL-23/ TH17 la que tiene un rol fundamental en la fisiopatología de la enfermedad. En cuanto al interferón- γ , se reduce en mayor medida en el grupo de respondedores al tratamiento con Adalimumab (10), y no hay diferencia con Ustekinumab (11) (Figura 16), esto último también desestima el rol de la vía TH1 en la psoriasis y cuestiona si se justifica desde el punto de vista inmunológico el uso de medicamentos dirigidos a este eje.

Respecto al eje IL-23/TH17, en el grupo de respondedores hay una disminución importante de la IL-17A en pacientes tratados con Ustekinumab y Secukinumab (1,7), no se encontró ninguna diferencia respecto a Adalimumab (10) (Figura 6), podría inferirse que esto guarda relación con el mecanismo de acción del anti TNF- α , sin embargo, La IL-17F, también miembro de la familia IL-17, aunque descrita como biológicamente 30 veces menos activa que la IL-17A en los pacientes con psoriasis (63), su gen, tiene una tendencia hacia la disminución en respondedores que no es significativa en el grupo Adalimumab (10) (Figura 9), reafirmando su poca importancia biológica en el manejo de la psoriasis y permitiendo cuestionar el balance riesgo-beneficio de su bloqueo. Debido a que en la gráfica 8 se había descrito una disminución significativa de los niveles transcripcionales de esta citocina luego de la administración de Adalimumab y Secukinumab, su relevancia clínica deberá ser evaluada en futuros estudios al no reducirse de forma significativa en el grupo de respondedores de Secukinumab. En cambio, la IL-22, se reduce más en los pacientes respondedores tratados con Adalimumab de forma significativa (figura 12) (10), que puede ser explicado por el efecto sinérgico con el FTN- α sobre la expresión de quimiocinas y péptidos antimicrobianos en los queratinocitos. Para la subunidad P19 de la IL-23, contrario a lo esperado, no hubo diferencias significativas en el grupo de respondedores a Ustekinumab (1,11) (Figura 14), hace falta comparaciones directas con otros mecanismos de acción, especialmente aquellos que se dirigen específicamente contra esta citocina, y aquellos contra la IL-17, para poder obtener conclusiones robustas.

6.7 Perfiles de expresión de citocinas y queratinocitos en lesiones residuales después del tratamiento.

Posterior a la intervención con Adalimumab durante cuatro meses, Buffiere, Morgado y colaboradores encontraron que los niveles de expresión de RNAm de IL-17A, IL-22, IFN- γ , IL-10, BD2, S100A7, y LL37 estaban elevados en las lesiones residuales en comparación a la piel normal, y que estos niveles eran comparables a los de aquellos en la piel lesional antes del tratamiento. En cuanto a los niveles de IL-23p19, OSM, y de CXCL8 en lesiones residuales, estos se encontraban más bajos en comparación a las lesiones iniciales, pero permanecían significativamente más altos en comparación a los observados en la piel normal. Los niveles de IL-1 β y de CCL20 estaban más bajos en la piel residual versus las lesiones iniciales, incluso alcanzando niveles basales en comparación a la piel normal (3).

Jack y colaboradores, evaluaron placas refractarias al tratamiento con Ustekinumab en pacientes respondedores al tratamiento para dilucidar el perfil de citocinas y la naturaleza de esta inflamación cutánea continua a pesar del medicamento. Los niveles de RNAm de IL-17A e IFN- γ , se encontraron significativamente más elevados ($p < 0.05$) en la piel con placas refractarias al tratamiento en comparación a la piel no lesional. Los niveles de IL-23, se encontraron significativamente incrementados en la piel lesional refractaria en relación con la piel no lesional en pacientes tratados con Ustekinumab. Esto no ocurrió con los niveles de IL-23R. Respecto al factor de transcripción de dedos de zinc GATA 3, su expresión se mantuvo significativamente reducida en la piel con placas, refractaria al tratamiento en comparación a la piel no lesional (16). Este factor de transcripción se considera un regulador maestro de la diferenciación de las células T helper 2 (TH2), durante la cual controla la expresión de IL-4, IL-5 e IL-13. GATA-3 también contribuye a la inmunidad de tipo 2 mediante la regulación del desarrollo y la función de las células linfoides innatas del grupo 2 (ILC2) (64). De forma consecuente, en el estudio de Jack y colaboradores los niveles de RNAm de IL-4 e IL-13 no se incrementaron en la piel con placas (16). La expresión de IL-20 se encontró significativamente aumentada en las placas resistentes al tratamiento en comparación a la piel no lesional en pacientes tratados con Ustekinumab, lo cual sugiere que las placas resistentes en pacientes tratados con Ustekinumab pueden tener niveles más altos de expresión de RNAm de IL-20 y se correlaciona con los hallazgos en otros estudios que muestran que los niveles basales de

RNAm de IL-20 son más altos en los pacientes (2-7 veces) con respuesta parcial al tratamiento con Ustekinumab, lo cual podría ser utilizado como predictor de respuesta insuficiente (16). En el mismo estudio se observó que las placas activas en pacientes que responden a Ustekinumab tienen una expresión persistente y significativa de las citocinas proinflamatorias IL-17A, IL-22 y de genes de la vía de IL-17A como hBD2, a pesar del bloqueo sistémico de p40 (16).

6.8 Correlaciones

En la figura 21 A se encuentran las correlaciones entre los genes o expresión proteica y la reducción del PASI. La expresión de interleucina 7 (IL-7) se correlacionó positivamente ($r=0.71$, $p=0.036$) con la disminución de la puntuación PASI luego de la intervención con Anti-TNFs (Etanercept, Adalimumab e Infliximab). Este gen regulado al alza podría estar relacionado con procesos de regeneración de la piel y mediación de la homeostasis de las células T periféricas, por lo que los autores del estudio asocian este hallazgo a una homeostasis inmunológica restaurada en la piel (17). En cuanto al TNF- α , de acuerdo con Tochi et al, en todos los pacientes estudiados, los niveles de expresión de RNAm en la línea de base de TNF- α se correlacionaron significativamente ($r=0.56$, $p=0.016$) con el porcentaje de mejora en PASI a las 16 semanas después del tratamiento con Ustekinumab, lo que sugiere que el nivel inicial de RNAm de esta citocina puede ser predictivo de la capacidad de respuesta al tratamiento con anti-IL-12p40 (11). La reducción de la intensidad inmunohistoquímica de S100A8/A9 también se correlaciona con una mejoría clínica ($r=0.42$, $p=0.04$), dada por el aumento en el porcentaje de mejoría PASI, luego de la intervención con Adalimumab, Ustekinumab y Etanercept. Estos resultados sugieren que la calprotectina puede desempeñar un papel crucial como marcador significativo de inflamación en la psoriasis, y que su reducción de expresión puede considerarse un marcador de pronóstico favorable en la psoriasis (18). Ocurre de forma similar para IL-8, existe una correlación significativa ($r=-0.83$, $p=0.008$) entre la regulación a la baja de esta molécula y la respuesta clínica a los inhibidores del TNF- α , medida como disminución de la puntuación PASI (17).

En la figura 21B se encuentran las correlaciones entre los genes o proteínas y la puntuación PASI. Buffiere -Morgado (2017) describió una correlación positiva entre el PASI y los niveles de expresión de IL-23p19($r=0.45$, $p=0.01$), IL-17A ($r=0.57$, $p=0.001$), IL-22 ($r=0.53$,

p=0.001), IFN- γ (r=0.58, p=0.001), IL-1 β (r=0.6, p=0.001), OSM (r=0.44, p=0.01), BD2 (r=0.65, p=0.01), S100A7(r=0.56, p=0.001), LL37 (r=0.52, p=0.001), CXCL8 (r=0.65, p=0.001) y CCL20 (r=0.42, p=0.01). Se observó también una correlación negativa entre el PASI y la expresión de IL-12p35. No se observó ninguna correlación entre la expresión de TNF, IL-10 y CK10 y el PASI (3). Dentro de las citocinas inductoras claves en la fisiopatología de la enfermedad, se encuentra la IL-23, luego de analizar los cambios moleculares en el perfil de expresión génica de pacientes con psoriasis posterior a la intervención con Risankizumab, los autores determinaron que las reducciones en la expresión de IL-23A e IL-23R se correlacionaron significativamente con las puntuaciones PASI en la semana 8 (r= 0.57 y r= 0.54, P < .005) (30). Otros marcadores proteicos que tienen correlación positiva con la gravedad de la enfermedad fueron reportados por Hendriks y colaboradores, entre estos se encuentran Elafin (proteína de defensa del huésped), Elastasa (hidrólisis de proteínas en lisosomas de neutrófilos), K16 (diferenciación epidérmica anormal) y Ki67 (proliferación epidérmica) (5).

6.9 Aplicabilidad

Esta revisión sistemática resume la evidencia existente de los efectos moleculares de los anticuerpos monoclonales principalmente sobre la expresión génica de citocinas y moléculas inflamatorias involucradas en la fisiopatología de la psoriasis. Describe las diferencias en la expresión génica entre respondedores y no respondedores al tratamiento con medicamentos biológicos, las características moleculares de las lesiones residuales y algunas correlaciones entre los niveles de ARNm o proteicos con la gravedad de la enfermedad o la respuesta clínica al tratamiento.

Este material sirve como base para justificar futuros estudios del rol del sistema inmune innato en la fisiopatología de la enfermedad, dado que los hallazgos sugieren que el sistema inmune innato tiene un rol tan importante como el del sistema inmune adaptativo dentro de la fisiopatología de la psoriasis vulgar, así como para evaluar candidatos a probables blancos terapéuticos, como hBD2, que fue modificado por diferentes mecanismos de acción, entre ellos, anti TNFs, anti IL-17, y anti IL-23. Una posible pregunta

que surge de esta revisión es si al silenciar esta molécula pudiese disminuirse la diferenciación de los linfocitos hacia un fenotipo TH17 inducido por hBD2.

El gen que codifica para la proteína sérica (PI3), fue modulado negativamente por Adalimumab y Secukinumab, al conocerse su asociación con la inflamación sistémica de la psoriasis, podría interrogarse para futuros estudios si Adalimumab y Secukinumab tienen un efecto sistémico a través de la modulación de PI3. También surgen candidatos a biomarcadores de respuesta terapéutica, como la proteína S100A7, cuya expresión transcripcional, y proteica se afecta especialmente en respondedores al tratamiento, con diferentes mecanismos de acción. Dado el rol quimiotáctico de esta proteína sobre las células inflamatorias que infiltran la piel de los pacientes con psoriasis (53), otro posible cuestionamiento es si esta modulación transcripcional y proteica se correlaciona o no con la disminución en el conteo celular inflamatorio en biopsias de piel lesional luego de la administración de los medicamentos biológicos. Otros genes encontrados en esta revisión como posibles candidatos a biomarcadores de respuesta al tratamiento y que necesitan más estudios son el del interferón- γ y la IL-22 con Adalimumab (10), el gen de la IL-7 y de la IL-8 con Etanercept, Infliximab y Adalimumab (17), los niveles de RNAm de TNF- α con Ustekinumab y el gen de la IL-17A con Ustekinumab (1) y Secukinumab (7). Entre las proteínas, otro candidato es la calprotectina, S100A8/A9, cuya disminución se correlacionó con una mejoría clínica ($r=-0.42$, $p=0.04$), luego de la intervención con Adalimumab, Ustekinumab y Etanercept (18). Producto de esta revisión, se encontraron marcadores de proliferación de queratinocitos como KRT16 (15), modulados a nivel transcripcional principalmente por Adalimumab (5), y en menor medida por Guselkumab y Bimekizumab (9,15). Dado estos resultados, se podría inferir que probablemente este marcador no tendría relación con las tasas de respuesta clínica piel, ya que tanto Guselkumab, como Bimekizumab tienen mejores resultados en términos de respuesta PASI (65), y por ende, descartarse como candidato a biomarcador.

Dentro de los posibles candidatos a estudiar como biomarcadores de gravedad se identificó a los genes de IL-23p19, IL-17A, IL-22, IFN- γ , IL-1 β , OSM, hBD2, S100A7, LL37, CXCL8 y CCL20 (3).

6.10 Calidad de la evidencia

Adecuada debido a que la mayor parte de los estudios fueron ensayos clínicos, revisados dentro de la normatividad ética y la cantidad de evidencia analizada es amplia, las conclusiones están sustentadas en estudios con riesgo de sesgo bajo.

6.11 Limitaciones

- No se incluyeron todos los datos cuantitativos por limitación en la metodología y o figuras que no permitían extraer datos.
- Alta heterogeneidad de los estudios
- La intensidad inmunohistoquímica estaba cuantificada en escalas no estandarizadas que impidieron su cuantificación
- Variabilidad en los equipos de secuenciación de RNA.
- Algunos estudios no especificaban las características basales de los pacientes y datos demográficos como la edad
- Algunos estudios que comparaban los medicamentos biológicos analizaban los resultados en conjunto y no especificaban un resultado específico por molécula.
- Ausencia de datos sobre las dosis administradas
- No homogeneidad en las dosis empleadas por medicamento.

6.12 Conclusiones

6.12.1 Piel lesional con psoriasis sin intervención farmacológica:

- Hay una regulación positiva de genes que codifican citocinas del eje IL-23/ Th17: *IL-23A*, *IL-17A* (1–3,6), e *IL-22* (1–3,16). Respecto a la vía TH1, el gen del *INF- γ* se encontró regulado positivamente (3,11), en cambio, el *TNF- α* en, estuvo regulado negativamente a nivel transcripcional, mientras que a nivel proteico se

encontró regulado al alza, sugiriendo que la expresión de esta citocina podría estar regulada post transcripcionalmente en la piel psoriásica (1,1).

- Hay alteraciones en la expresión de ARNm de Quimiocinas (*IL-8*, *CCL20*, *CXCL6*, *CXCL8*) y péptidos antimicrobianos (*HBD-2*, proteínas S100, *LL37*, *LCN2*) (1–4), así como genes que codifican proteínas asociadas a la diferenciación y proliferación epidérmica (proteínas KRT) (4).

6.12.2 Genes de citocinas polarizantes de TH17 luego de la intervención farmacológica:

- El gen que codifica la IL-23 fue regulado negativamente de forma significativa por Adalimumab y Secukinumab (5,6), pero no con Brodalumab, excepto para la dosis más alta de 700mg (figura 13) (4).

6.12.3 Genes de citocinas TH17 luego de la intervención farmacológica:

- El gen que codifica para la IL-17A se reduce de forma estadísticamente significativa luego de la administración de la dosis más alta de Brodalumab (700mg) y de Secukinumab (4,7,8).
- El efecto sobre los niveles de ARNm de *IL-17C* es una disminución luego del tratamiento con Ustekinumab, Secukinumab y Brodalumab, con diferencias estadísticamente significativas, aún para la dosis más baja de Brodalumab, pero no para la dosis intermedia (1,4,7).
- Para la *IL-17-F*, su expresión génica disminuye de forma significativa con la administración de Brodalumab, Secukinumab y Guselkumab, para Brodalumab, esta diferencia solo se apreció con la dosis más alta (4,7–9).
- Hubo diferencias en la expresión génica de la IL-22 solo con la dosis más alta de Brodalumab (1,4,10).

6.12.4 Genes de citocinas TH1 luego de la intervención farmacológica

- Ustekinumab, disminuye la expresión del gen que codifica para la subunidad P40 de la interleucina 12 (1,11).
- Adalimumab, incrementa la expresión del gen que codifica para el TNF- α (5), mientras que no se encontraron diferencias en la expresión de este gen luego de la administración de Ustekinumab o Secukinumab (1,8,11).
- La expresión del gen del IFN- γ se redujo de forma estadísticamente significativa luego de la administración de Adalimumab, Secukinumab y Brodalumab (4,5,8,10), para este último medicamento la modulación transcripcional fue independiente de la dosis(4) No hubo cambios significativos para Guselkumab (9).

6.12.5 Genes de mediadores inducidos por citocinas polarizantes en queratinocitos luego de la intervención farmacológica:

- Secukinumab, induce una rápida disminución de *DEFB4A* (gen que codifica para hBD2), desde la semana 1, pero con reducciones más importantes a la semana 4 y 12 (5,7) aunque con una tendencia menor a la de Adalimumab (5).
- Luego de la administración de Adalimumab, hay una tendencia hacia la disminución de la expresión del gen que codifica para *LL37* (CAMP) (3). A nivel proteico, uno de los estudios reporta que en los pacientes tratados con Etanercept, Ixekizumab y Brodalumab, hay una expresión disminuida de *LL37* en la piel lesionada posterior al tratamiento en comparación a la piel no lesionada (12).
- Los niveles de elafina sérica (*PI3*), están relacionados con la gravedad de las lesiones y con la inflamación sistémica (13). Adalimumab y principalmente Secukinumab disminuyeron los niveles de ARNm de manera importante luego de

la intervención farmacológica (5,7). A nivel proteico, la disminución en los niveles de proteína es congruente con los de ARNm para Adalimumab (5).

- La expresión del gen de *S100A7* se afecta de forma negativa por Guselkumab en pacientes respondedores al tratamiento (9). Adalimumab tuvo un efecto intermedio en comparación a Guselkumab y Bimekizumab, con niveles de ARNm de *S100A7* disminuidos significativamente en el grupo de respondedores (2). Bimekizumab, indujo pocos cambios (15). A nivel proteico, en la piel lesional tratada de respondedores con Adalimumab, Etanercept, Infliximab y Ustekinumab, hay disminución de la expresión de *S100A7* (14). Esto sugiere que el nivel de expresión de *S100A7* se podría relacionar con la respuesta al tratamiento.
- Para *S100A7A*, Guselkumab fue la terapia biológica que mayor reducción respecto a la línea de base indujo en el gen que la codifica (9). Otros biológicos con disminución importante, aunque en menor medida, incluyeron Secukinumab (7), y Brodalumab a dosis de 700mg (4).
- El gen que codifica para *LCN2* fue normalizado 12 semanas después de la intervención de Guselkumab (9). Este fue el biológico que causó una mayor reducción de esta molécula vs la línea de base, seguido de Secukinumab (desde la semana 4) (7) y sin impacto importante para Risankizumab (30).
- Marcadores de proliferación de queratinocitos como *KRT16* (15), son modulados a nivel transcripcional principalmente por Adalimumab (5), Guselkumab y Bimekizumab, aunque estos dos últimos en menor medida (9,15).
- Entre las moléculas quimiotácticas, los genes que codifican a los miembros de la familia de citocinas IL-10 no fueron afectados por Risankizumab (30)
- Guselkumab induce un mayor cambio en la expresión génica de *CXCL8* (9), seguido por Adalimumab (3,5) y por Ustekinumab (1,11). A nivel de proteínas también hay regulación negativa con Adalimumab (5).

-
- Brodalumab es el medicamento que más disminuye la expresión génica de *CCL20* (4). Bimekizumab tiene una tendencia hacia la disminución (15).

6.12.6 Perfiles de expresión de citocinas en respondedores y no respondedores:

- La expresión génica de interferón- γ sufre una mayor reducción en el grupo de respondedores al tratamiento con medicamentos anti TNF como Adalimumab (10).
- La *IL-17A* se encontró diferencialmente expresada a nivel transcripcional en pacientes respondedores al tratamiento con Ustekinumab (1) y Secukinumab (7), no hay diferencias entre los pacientes respondedores y no respondedores a Adalimumab (10).
- La expresión génica de *IL-22*, se reduce más en los pacientes respondedores tratados con Adalimumab de forma significativa (10).

6.12.7 Perfiles de expresión de citocinas en placas refractarias al tratamiento:

- Se encontraron elevados los niveles de expresión de ARNm de *IL-17A*, *IL-22*, *IFN- γ* , *IL-10*, *BD2*, *S100A7*, y *LL37* en comparación a la piel normal, así como niveles no normalizados de *IL-23p19*, *OSM*, y de *CXCL8* en lesiones residuales a Adalimumab(3).
- En las placas refractarias a Ustekinumab, los niveles de ARNm de *IL-23*, *IL-17A*, *hBD2* e *IFN- γ* , se encontraron significativamente más elevados ($p < 0.05$) (16).

6.12.8 Correlaciones:

- El gen que codifica para IL-7 se correlaciona positivamente con la reducción del PASI luego de la intervención con Anti-TNFs ($r=0.71$, $p=0.036$) (17).
- El gen que codifica para TNF- α se correlaciona positivamente con la reducción del PASI luego de la intervención con Ustekinumab (11).
- La reducción de los niveles proteicos de S100A8/A9 también se correlacionan con una mejoría clínica ($r=-0.42$, $p=0.04$), luego de la intervención con Adalimumab, Ustekinumab y Etanercept (18).
- La reducción de la expresión del gen que codifica para IL-8, tiene correlación significativa ($r=-0.83$, $p=0.008$) con la respuesta clínica a los inhibidores del TNF- α (17).
- Hay una correlación positiva entre el PASI y los niveles de expresión de *IL-23p19* ($r=0.45$, $p=0.01$), *IL-17A* ($r=0.57$, $p=0.001$), *IL-22* ($r=0.53$, $p=0.001$), *IFN- γ* ($r=0.58$, $p=0.001$), *IL-1 β* ($r=0.6$, $p=0.001$), *OSM* ($r=0.44$, $p=0.01$), *hBD2* ($r=0.65$, $p=0.01$), *S100A7* ($r=0.56$, $p=0.001$), *LL37* ($r=0.52$, $p=0.001$), *CXCL8* ($r=0.65$, $p=0.001$) y *CCL20* ($r=0.42$, $p=0.01$) (3).
- Hay una correlación negativa entre el PASI y la expresión de *IL-12p35* (3).

En este análisis, las comparaciones directas fueron limitadas por la alta heterogeneidad de los estudios.

7. Referencias

7.1 Referencias de los artículos incluidos en esta revisión

1. Gedebjerg A, Johansen C, Kragballe K, Iversen L. IL-20, IL-21 and p40: potential biomarkers of treatment response for ustekinumab. *Acta Derm Venereol*. 2013;93(2):150-5.
2. Balato A, Schiattarella M, Di Caprio R, Lembo S, Mattii M, Balato N, et al. Effects of adalimumab therapy in adult subjects with moderate-to-severe psoriasis on Th17 pathway. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28(8):1016-24.
3. Buffiere-Morgado A, Couderc E, Delwail A, Favot L, Jegou JF, Solau E, et al. Characterization of skin Th17 transcriptional profiles in psoriatic patients under adalimumab biotherapy. *Eur J Dermatol*. 2017;27(6):579-89.
4. Russell CB, Rand H, Bigler J, Kerkof K, Timour M, Bautista E, et al. Gene expression profiles normalized in psoriatic skin by treatment with brodalumab, a human anti-IL-17 receptor monoclonal antibody. *J Immunol*. 2014;192(8):3828-36.
5. Hendriks AG, van der Velden HM, Wolberink EA, Seyger MM, Schalkwijk J, Zeeuwen PL, et al. The effect of adalimumab on key drivers in the pathogenesis of psoriasis. *Br J Dermatol*. 2014;170(3):571-80.
6. Liu X, Branigan PJ, Chen Y, DePrimo S, Campbell K, Munoz EJ. Guselkumab treatment results in more effective and durable inhibition of T helper (Th)17 and Th22 cells and downstream effectors compared with adalimumab. *Br J Dermatol*. 2017;177(5):e299.
7. Krueger JG, Wharton KA Jr, Schlitt T, Suprun M, Torene RI, Jiang X, et al. IL-17A inhibition by secukinumab induces early clinical, histopathologic, and molecular resolution of psoriasis. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;144(3):750-63.
8. Liu J, Chang HW, Grewal R, Cummins DD, Bui A, Beck KM, et al. Transcriptomic Profiling of

Plaque Psoriasis and Cutaneous T-Cell Subsets during Treatment with Secukinumab. *JID Innovations*. 1 de mayo de 2022;2(3):100094.

9. Sofen H, Smith S, Matheson RT, Leonardi CL, Calderon C, Brodmerkel C, et al. Guselkumab (an IL-23-specific mAb) demonstrates clinical and molecular response in patients with moderate-to-severe psoriasis. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(4):1032-40.

10. Goldminz AM, Suárez-Fariñas M, Wang AC, Dumont N, Krueger JG, Gottlieb AB. CCL20 and IL22 Messenger RNA Expression After Adalimumab vs Methotrexate Treatment of Psoriasis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol*. 2015;151(8):837-46.

11. Toichi E, Torres G, McCormick TS, Chang T, Mascelli MA, Kauffman CL, et al. An anti-IL-12p40 antibody down-regulates type 1 cytokines, chemokines, and IL-12/IL-23 in psoriasis. *J Immunol*. 2006;177(7):4917-26.

12. Fuentes-Duculan J, Bonifacio KM, Hawkes JE, Kunjraiva N, Cueto I, Li X, et al. Autoantigens ADAMTSL5 and LL37 are significantly upregulated in active Psoriasis and localized with keratinocytes, dendritic cells and other leukocytes. *Exp Dermatol*. 2017;26(11):1075-82.

13. Honma M, Nozaki H. Molecular Pathogenesis of Psoriasis and Biomarkers Reflecting Disease Activity. *J Clin Med*. 21 de julio de 2021;10(15):3199.

14. D'Amico F, Trovato C, Skarmoutsou E, Rossi GA, Granata M, Longo V, et al. Effects of adalimumab, etanercept and ustekinumab on the expression of psoriasin (S100A7) in psoriatic skin. *J Dermatol Sci*. 2015;80(1):38-44.

15. R O, Jg K, S G, P V, C M, M P, et al. Bimekizumab for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: efficacy, safety, pharmacokinetics, pharmacodynamics and transcriptomics from a phase IIa, randomized, double-blind multicentre study. *The British journal of dermatology* [Internet]. abril de 2022 [citado 27 de agosto de 2022];186(4). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34687214/>

16. Jack C, Mashiko S, Arbour N, Bissonnette R, Sarfati M. Persistence of interleukin (IL)-17A+ T lymphocytes and IL-17A expression in treatment-resistant psoriatic plaques despite ustekinumab therapy. *Br J Dermatol*. 2017;177(1):267-70.

17. Bose' F, Petti L, Molteni S, Diani M, Moscheni C, Altomare A, et al. Inhibition of CCR7/CCL19 axis in psoriatic plaques is an early critical event for the clinical response to anti-TNF Therapy in psoriasis patients. *Cytokine*. 2012;59(3):570.

18. D'Amico F, Granata M, Skarmoutsou E, Trovato C, Lovero G, Gangemi P, et al. Biological therapy downregulates the heterodimer S100A8/A9 (calprotectin) expression in psoriatic patients. *Inflamm Res*. 2018;67(7):609-16.

19. Rendon A, Schäkel K. Psoriasis Pathogenesis and Treatment. *Int J Mol Sci*. 23 de marzo de 2019;20(6):1475.

20. Frischknecht L, Vecellio M, Selmi C. The role of epigenetics and immunological imbalance in

the etiopathogenesis of psoriasis and psoriatic arthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2019;11:1759720X19886505.

21. Kamiya K, Kishimoto M, Sugai J, Komine M, Ohtsuki M. Risk Factors for the Development of Psoriasis. *Int J Mol Sci.* 5 de septiembre de 2019;20(18):4347.
22. Sakkas LI, Bogdanos DP. Are psoriasis and psoriatic arthritis the same disease? The IL-23/IL-17 axis data. *Autoimmun Rev.* enero de 2017;16(1):10-5.
23. Schadler ED, Ortel B, Mehlis SL. Biologics for the primary care physician: Review and treatment of psoriasis. *Dis Mon.* marzo de 2019;65(3):51-90.
24. Daudén E, Puig L, Ferrándiz C, Sánchez-Carazo JL, Hernanz-Hermosa JM, Spanish Psoriasis Group of the Spanish Academy of Dermatology and Venereology. Consensus document on the evaluation and treatment of moderate-to-severe psoriasis: Psoriasis Group of the Spanish Academy of Dermatology and Venereology. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* marzo de 2016;30 Suppl 2:1-18.
25. Carretero G, Ribera M, Belinchón I, Carrascosa JM, Puig L, Ferrandiz C, et al. Guidelines for the use of acitretin in psoriasis. Psoriasis Group of the Spanish Academy of Dermatology and Venereology. *Actas Dermosifiliogr.* septiembre de 2013;104(7):598-616.
26. Menter A, Papp KA, Gooderham M, Pariser DM, Augustin M, Kerdel FA, et al. Drug survival of biologic therapy in a large, disease-based registry of patients with psoriasis: results from the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). *J Eur Acad Dermatol Venereol.* julio de 2016;30(7):1148-58.
27. Georgakopoulos JR, Phung M, Ighani A, Yeung J. Efficacy and safety of switching to ixekizumab in secukinumab nonresponders with plaque psoriasis: A multicenter retrospective study of interleukin 17A antagonist therapies. *J Am Acad Dermatol.* julio de 2018;79(1):155-7.
28. Deza G, Notario J, Lopez-Ferrer A, Vilarrasa E, Ferran M, Del Alcazar E, et al. Initial results of ixekizumab efficacy and safety in real-world plaque psoriasis patients: a multicentre retrospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* marzo de 2019;33(3):553-9.
29. De Pita O, Nardis C, Lupi F, Luci CA, Frezzolini A, Pallotta S. Modulation of Toll-like receptors in psoriatic patients during therapy with adalimumab. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2011;24(1):185-8.
30. Krueger JG, Ferris LK, Menter A, Wagner F, White A, Visvanathan S, et al. Anti-IL-23A mAb BI 655066 for treatment of moderate-to-severe psoriasis: Safety, efficacy, pharmacokinetics, and biomarker results of a single-rising-dose, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136(1):116-124.e7.
31. Kim BR, Kim M, Yang S, Choi CW, Lee KS, Youn SW. Persistent expression of interleukin-17 and downstream effector cytokines in recalcitrant psoriatic lesions after ustekinumab

treatment. *J Dermatol.* 2021;48(6):876-82.

32. Skarmoutsou E, Trovato C, Granata M, Rossi GA, Mosca A, Longo V, et al. Biological therapy induces expression changes in Notch pathway in psoriasis. *Arch Dermatol Res.* diciembre de 2015;307(10):863-73.

33. Chow M, Lai K, Ahn R, Gupta R, Arron S, Liao W. Effect of Adalimumab on Gene Expression Profiles of Psoriatic Skin and Blood. *J Drugs Dermatol.* 2016;15(8):988-94.

34. Vageli DP, Exarchou A, Zafiriou E, Doukas PG, Doukas S, Roussaki-Schulze A. Effect of TNF- α inhibitors on transcriptional levels of pro-inflammatory interleukin-33 and Toll-like receptors-2 and -9 in psoriatic plaques. *Exp Ther Med.* 2015;10(4):1573-7.

35. Balato A, Di Caprio R, Canta L, Mattii M, Lembo S, Raimondo A, et al. IL-33 is regulated by TNF- α in normal and psoriatic skin. *Arch Dermatol Res.* 2014;306(3):299-304.

36. Johnston A, Guzman AM, Swindell WR, Wang F, Kang S, Gudjonsson JE. Early tissue responses in psoriasis to the antitumour necrosis factor- α biologic etanercept suggest reduced interleukin-17 receptor expression and signalling. *Br J Dermatol.* 2014;171(1):97-107.

37. Bosè F, Petti L, Diani M, Moscheni C, Molteni S, Altomare A, et al. Inhibition of CCR7/CCL19 axis in lesional skin is a critical event for clinical remission induced by TNF blockade in patients with psoriasis. *Am J Pathol.* 2013;183(2):413-21.

38. Mahil SK, Capon F, Barker JN. Update on psoriasis immunopathogenesis and targeted immunotherapy. *Semin Immunopathol.* enero de 2016;38(1):11-27.

39. Campa M, Mansouri B, Warren R, Menter A. A Review of Biologic Therapies Targeting IL-23 and IL-17 for Use in Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. *Dermatol Ther (Heidelb).* marzo de 2016;6(1):1-12.

40. Teng MWL, Bowman EP, McElwee JJ, Smyth MJ, Casanova JL, Cooper AM, et al. IL-12 and IL-23 cytokines: from discovery to targeted therapies for immune-mediated inflammatory diseases. *Nat Med.* julio de 2015;21(7):719-29.

41. Rønholt K, Iversen L. Old and New Biological Therapies for Psoriasis. *Int J Mol Sci.* 1 de noviembre de 2017;18(11):2297.

42. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Systematic reviews.* 2016;5(1):1-10.

43. Raaby L, Langkilde A, Kjellerup RB, Vinter H, Khatib SH, Hjuler KF, et al. Changes in mRNA expression precede changes in microRNA expression in lesional psoriatic skin during treatment with adalimumab. *Br J Dermatol.* agosto de 2015;173(2):436-47.

44. Skarmoutsou E, Trovato C, Granata M, Rossi GA, Mosca A, Longo V, et al. Biological therapy induces expression changes in Notch pathway in psoriasis. *Arch Dermatol Res.* diciembre de 2015;307(10):863-73.

-
45. Elnabawi YA, Garshick MS, Tawil M, Barrett TJ, Fisher EA, Lo Sicco K, et al. CCL20 in psoriasis: A potential biomarker of disease severity, inflammation, and impaired vascular health. *J Am Acad Dermatol*. abril de 2021;84(4):913-20.
46. Luan L, Han S, Wang H, Liu X. Down-regulation of the Th1, Th17, and Th22 pathways due to anti-TNF- α treatment in psoriasis. *Int Immunopharmacol*. 2015;29(2):278-84.
47. Kim TG, Kim SH, Lee MG. The Origin of Skin Dendritic Cell Network and Its Role in Psoriasis. *Int J Mol Sci*. 23 de diciembre de 2017;19(1):42.
48. Wilson NJ, Boniface K, Chan JR, McKenzie BS, Blumenschein WM, Mattson JD, et al. Development, cytokine profile and function of human interleukin 17-producing helper T cells. *Nat Immunol*. septiembre de 2007;8(9):950-7.
49. Foulkes AC, Warren RB. Brodalumab in psoriasis: evidence to date and clinical potential. *Drugs Context*. 2019;8:212570.
50. Gazel A, Rosdy M, Bertino B, Tornier C, Sahuc F, Blumenberg M. A characteristic subset of psoriasis-associated genes is induced by oncostatin-M in reconstituted epidermis. *J Invest Dermatol*. diciembre de 2006;126(12):2647-57.
51. van der Fits L, van der Wel LI, Laman JD, Prens EP, Verschuren MCM. In psoriasis lesional skin the type I interferon signaling pathway is activated, whereas interferon-alpha sensitivity is unaltered. *J Invest Dermatol*. enero de 2004;122(1):51-60.
52. Kurpet K, Chwatko G. S100 Proteins as Novel Therapeutic Targets in Psoriasis and Other Autoimmune Diseases. *Molecules*. 6 de octubre de 2022;27(19):6640.
53. Takahashi T, Yamasaki K. Psoriasis and Antimicrobial Peptides. *Int J Mol Sci*. 16 de septiembre de 2020;21(18):6791.
54. Jansen PAM, Rodijk-Olthuis D, Hollox EJ, Kamsteeg M, Tjabringa GS, de Jongh GJ, et al. Betadefensin-2 protein is a serum biomarker for disease activity in psoriasis and reaches biologically relevant concentrations in lesional skin. *PLoS One*. 2009;4(3):e4725.
55. The UniProt Consortium. UniProt: the Universal Protein Knowledgebase in 2023. *Nucleic Acids Research*. 6 de enero de 2023;51(D1):D523-31.
56. Ma J, Chen J, Xue K, Yu C, Dang E, Qiao H, et al. LCN2 Mediates Skin Inflammation in Psoriasis through the SREBP2–NLRC4 Axis. *J Invest Dermatol*. agosto de 2022;142(8):2194-2204.e11.
57. Stenderup K, Rosada C, Worsaae A, Clausen JT, Norman Dam T. Interleukin-20 as a target in psoriasis treatment. *Ann N Y Acad Sci*. septiembre de 2007;1110:368-81.
58. Leng RX, Pan HF, Tao JH, Ye DQ. IL-19, IL-20 and IL-24: potential therapeutic targets for autoimmune diseases. *Expert Opin Ther Targets*. febrero de 2011;15(2):119-26.

59. Ferrari SM, Ruffilli I, Colaci M, Antonelli A, Ferri C, Fallahi P. CXCL10 in psoriasis. *Adv Med Sci.* septiembre de 2015;60(2):349-54.
60. Raaby L, Langkilde A, Kjellerup R, Hjuler K, Vinter H, Johansen C, et al. Early changes in mRNA expression in psoriatic skin during adalimumab treatment are not microRNA driven. *Br J Dermatol.* 2014;171(6):e132.
61. Rasmy H, Mikhael N, Ismail S. Interleukin-18 expression and the response to treatment in patients with psoriasis. *Arch Med Sci.* agosto de 2011;7(4):713-9.
62. Shimoura N, Nagai H, Fujiwara S, Jimbo H, Yoshimoto T, Nishigori C. Interleukin (IL)-18, cooperatively with IL-23, induces prominent inflammation and enhances psoriasis-like epidermal hyperplasia. *Arch Dermatol Res.* mayo de 2017;309(4):315-21.
63. Blauvelt A, Chiricozzi A. The Immunologic Role of IL-17 in Psoriasis and Psoriatic Arthritis Pathogenesis. *Clin Rev Allergy Immunol.* diciembre de 2018;55(3):379-90.
64. Tindemans I, Serafini N, Di Santo JP, Hendriks RW. GATA-3 function in innate and adaptive immunity. *Immunity.* 21 de agosto de 2014;41(2):191-206.
65. Lee EB, Amin M, Bhutani T, Wu JJ. Emerging therapies in psoriasis: a systematic review. *Cutis.* marzo de 2018;101(3S):5-9.
66. Ogilvie AL, Lüftl M, Antoni C, Schuler G, Kalden JR, Lorenz HM. Leukocyte infiltration and mRNA expression of IL-20, IL-8 and TNF-R P60 in psoriatic skin is driven by TNF-alpha. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2006;19(2):271-8.
67. Markham T, Mathews C, Rogers S, Mullan R, Bresnihan B, Fitzgerald O, et al. Downregulation of the inhibitor of apoptosis protein survivin in keratinocytes and endothelial cells in psoriasis skin following infliximab therapy. *Br J Dermatol.* 2006;155(6):1191-6.
68. Haider AS, Cohen J, Fei J, Zaba LC, Cardinale I, Toyoko K, et al. Insights into gene modulation by therapeutic TNF and IFNgamma antibodies: TNF regulates IFNgamma production by T cells and TNF-regulated genes linked to psoriasis transcriptome. *J Invest Dermatol.* 2008;655-66.
69. Krueger J, Kikuchi T, Fidelus-Gort R, Khatcherian A, Novitskaya I, Brodmerkel C. The immune phenotype of therapeutic IL-12/IL-23 blockade in psoriasis patients treated with ustekinumab. *J Invest Dermatol.* 2009;129:S27.
70. Brodmerkel C, Kikuchi T, Fidelus-Gort R, Khatcherian A, Novitskaya I, Baribaud F, et al. Systemic profile of psoriasis: The effects of ustekinumab and etanercept following 12 weeks of treatment. *J Invest Dermatol.* 2009;129:S26.
71. Kagami S, Rizzo H, Lee J, Koguchi Y, Blauvelt A. NF- κ B-and STAT3-dependent cytokine production by circulating CCR6+CD4+ Th17 cells is increased in psoriasis, and decreases with effective therapy. *J Invest Dermatol.* 2009;129:S47.
72. Soegaard-Madsen L, Johansen C, Iversen L, Kragballe K. Adalimumab therapy rapidly inhibits

p38 mitogen-activated protein kinase activity in lesional psoriatic skin preceding clinical improvement. *Br J Dermatol.* 2010;162(6):1216-23.

73. Bonnekoh B, Bockelmann R, Hofmeister H, Pommer A, Gollnick H. Topo-proteome analysis of psoriasis under infliximab treatment revealing crucial involvement of, both, CD4-and CD8-positive CD45Ro-T-cells in the resolution of the psoriatic plaque. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010;24:4.

74. Krueger J, Li K, Baribaud F, Suarez-Farinas M, Brodmerkel C. Determining the extent to which clinically effective treatment, ustekinumab or etanercept, reverses the molecular disease profile of psoriatic skin: Comparisons of lesional, non-lesional and normal skin. *J Invest Dermatol.* 2010;130:S50.

75. Krueger J, Fretzin S, Farinas M, Haslett P, Phipps K, Cameron G, et al. Interleukin-17A is an essential cytokine to sustain pathogenic cell activation and inflammatory gene circuits in psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol.* 2011;165(6):e6.

76. Krueger J, Li K, Baribaud F, Suarez-Farinas M, Brodmerkel C. The molecular profile of psoriatic skin in responders to ustekinumab or etanercept following twelve weeks of treatment: Results from the ACCEPT trial. *Exp Dermatol.* 2011;20(2):179-80.

77. Hoffman R, Krueger J, Fretzin S, Dow E, Nantz E, Komocsar W, et al. Predictive biomarkers for high responsiveness to treatment, and biomarkers associated with clinical response to treatment, in psoriasis patients treated with the anti-IL-17A monoclonal antibody, ixekizumab. *Dermatol Ther.* 2012;2:S52.

78. Campanati A, Orciani M, Gorbi S, Regoli F, Di Primio R, Offidani A. Effect of biologic therapies targeting tumour necrosis factor- α on cutaneous mesenchymal stem cells in psoriasis. *Br J Dermatol.* 2012;167(1):68-76.

79. Chiricozzi A, Krueger JG. IL-17 targeted therapies for psoriasis. *Expert Opin Investig Drugs.* 2013;22(8):993-1005.

80. Wang C, Suarez-Farinas M, Nogales K, Abrantes Mimoso C, Shrom D, Dow E, et al. IL-17A induces inflammation-associated gene products in blood monocytes and treatment with ixekizumab reduces their expression in psoriasis patient blood. *Exp Dermatol.* 2014;23:1.

81. Kivelevitch D, Sharma M, Mansouri B, Patel M, Ryan C, Menter A, et al. Immune signatures of psoriasis: Comparison of genetic expression profiles in psoriasis patients after therapy with biologic agents. *J Am Acad Dermatol.* 2015;72(5):AB31.

82. Kolbinger F, Bruin G, Valentin MA, Peters TR, Khokhlovich E, Jiang X, et al. Treatment with secukinumab rapidly leads to positive proteomic and transcriptional changes in psoriatic skin. *Exp Dermatol.* 2014;23:11.

83. Raaby L, Langkilde A, Vinter H, Kjellerup RB, Johansen C, Iversen L. The expression of miR-23b

- increases during adalimumab treatment despite unaltered expression in untreated psoriatic skin. *J Invest Dermatol.* 2014;134:S15.
84. Jack C, Sarfati M, Arbour N, Bissonnette R. Persistent expression of IL-17A in active psoriatic plaques of patients treated with ustekinumab. *J Invest Dermatol.* 2014;134:S101.
85. Loesche C, Polus F, Sinner F, Bruin G, Valentin MA. Novel microperfusion method confirms that psoriasis lesional skin contains higher protein levels of IL-17A and b-defensin-2 compared to nonlesional skin. *J Am Acad Dermatol.* 2014;70(5):AB177.
86. Bigler J, Kerkof K, Timour M, Kricorian G, Klekotka P, Patterson S, et al. Network analysis of psoriasis cytokine pathways after treatment with four different biological therapeutics or candidates. *Br J Dermatol.* 2014;171(6):e149.
87. Russell CB, Bigler J, Kerkof K, Duculan JF, Hu X, Marty T, et al. Approaching zero-long-term blockade of IL-17RA with brodalumab substantially abates psoriasis “residual disease expression” signature. *Journal of Investigative Dermatology.* 2015;135:S48.
88. Brunner PM, Koszik F, Kalb ML, Reiningner B, Stingl G. CD11c+ inflammatory dendritic cells and CD163+ macrophages are the main source of TNF-alpha in chronic plaque-type psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2012;132:S14.
89. Russell CB, Zhang Y, Kerkof K, Timour M, Klekotka P, Martin DA, et al. Three IL-17 ligands contribute to psoriasis: Blockade of IL-17RA signalling with brodalumab. *Australas J Dermatol.* 2015;56:51.
90. Langkilde A, Raaby L, Hjuler KF, Johansen C, Iversen L. IL-37-a protective cytokine in psoriasis? *J Invest Dermatol.* 2015;135:S78.
91. Russell CB, Bigler J, Kerkof K, Boedigheimer M, Marty T, Bonifacio KM, et al. Correlation of molecular, cellular, and clinical responses to IL-17RA blockade by brodalumab. *J Invest Dermatol.* 2015;135(8):S5.
92. Chadha P, Kolbinger F, Bruin G, Valentin MA, Peters TR, Khokhlovich E, et al. Secukinumab treatment leads to proteomic and transcriptional changes in psoriatic skin. *Australas J Dermatol.* 2015;56:24.
93. Onderdijk AJ, Ijpma AS, Menting SP, Baerveldt EM, Prens EP. Potential serum biomarkers of treatment response to ustekinumab in patients with psoriasis: A pilot study. *Br J Dermatol.* 2015;173(6):1536-9.
94. Visvanathan S, Baum P, Vinisko R, Schmid R, Flack M, Fuentes-Duculan J, et al. IL-23 pathway inhibition by risankizumab differentially modulates the molecular and histopathological profile in psoriatic skin compared with ustekinumab. *Exp Dermatol.* 2016;25:25.
95. Loesche C, Kolbinger F, Valentin MA, Jarvis P, Cheng Y, Bruin G, et al. β -defensin-2 (BD-2) responds to a single dose of anti-IL-17A secukinumab in different skin layers of psoriatic patients within days. *Exp Dermatol.* 2016;25:37-8.

-
96. Hennze R, Schlitt T, Peters T, Koroleva I, Torene R, Jiang X, et al. The anti-IL-17a antibody secukinumab (Cosentyx[®], AIN457) diminishes the expression of the NFκB pathway modulator Iκbζ. *Arthritis Rheum.* 2016;68:1215-6.
97. Koga A, Kajihara I, Yamada S, Makino K, Ichihara A, Aoi J, et al. Enhanced CCR9 expression levels in psoriatic skin are associated with poor clinical outcome to infliximab treatment. *J Dermatol.* 2016;43(5):522-5.
98. Krueger JG, Wharton K, Schlitt T, Torene R, Jiang X, Wang CQ, et al. Secukinumab, a new anti-IL17A biologic therapy, induces rapid and durable clinical, histological, and molecular resolution of psoriasis plaques over 1 year of administration. *Exp Dermatol.* 2016;25:26.
99. Chow M, Lai K, Ahn R, Gupta R, Arron S, Liao W. Psoriasis skin and blood gene expression before and after treatment with adalimumab. *J Am Acad Dermatol.* 2016;74(5):AB265.
100. Branigan PJ, Liu X, Chen Y, Ma K, Scott B, McGovern P, et al. Guselkumab attenuates disease- and mechanism-related biomarkers in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2017;137(5):S51.
101. Grine L, De Medeiros AK, Van Gele M, Spuls P, Speeckaert R, Lambert J. Identification of biomarkers to predict therapeutic response to biologics in psoriasis. *J Invest Dermatol Symp Proc.* 2017;137(10):S267.
102. Furfaro F, Gilardi D, Allocca M, Cicerone C, Correale C, Fiorino G, et al. IL-23 Blockade for Crohn's disease: next generation of anti-cytokine therapy. *Expert Rev Clin Immunol.* 2017;13(5):457-67.
103. Muramatsu S, Kubo R, Nishida E, Morita A. Serum interleukin-6 levels in response to biologic treatment in patients with psoriasis. *Mod Rheumatol.* 2017;27(1):137-41.
104. Prieto-Pérez R, Llamas-Velasco M, Cabaleiro T, Solano-López G, Márquez B, Román M, et al. Pharmacogenetics of ustekinumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *Pharmacogenomics.* 2017;18(2):157-64.
105. Li K, Campbell K, Garcet S, Brodmerkel C, Krueger J. Comparative evaluation of cellular and molecular changes associated with response to selective IL-23 blockade vs dual IL-12/23 blockade in psoriasis skin. *Ann Rheum Dis.* 2018;77:133-4.
106. Maroof A, Smallie T, Archer S, Simpson C, Griffiths M, Baeten D, et al. Dual interleukin-17A and interleukin-17F neutralisation with bimekizumab provides evidence for interleukin-17F contribution to immune-mediated inflammatory skin response. *J Invest Dermatol Symp Proc.* 2017;137(10):S265.
107. Bertelsen T, Ljungberg C, Iversen L, Johansen C. Exploring molecular transformation in psoriatic patients during 84 days of anti-IL-17A treatment. *J Invest Dermatol.* 2018;138(5):S76.

108. Rider A, Smith G, Foulkes A, Watson D. 399 Distinct gene expression signatures differentiate clinical response to ustekinumab compared to adalimumab in psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2019;139(9):S283.
109. Banaszczyk K. Risankizumab in the treatment of psoriasis - literature review. *Reumatologia.* 2019;57(3):158-62.
110. Krueger JG, Pariser D, Tying SK, Bagel J, Alexis AF, Soung J, et al. 15340 Long-term treatment with secukinumab led to sustained clinical improvement and normalization of inflammatory markers in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83(6):AB37.
111. Suarez-Farinas M, Tomalin L, Kolbinger F, Suprun M, Letzkus M, Hartmann N, et al. 17731 Evolving resolution of clinical, cellular, and transcriptomic inflammatory markers during 1-year IL-17A inhibition by secukinumab. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83(6):AB85.
112. Zdanowska N, Owczarczyk-Saczonek A, Czerwińska J, Nowakowski JJ, Kozera-Żywczyk A, Owczarek W, et al. Adalimumab and methotrexate affect the concentrations of regulatory cytokines (interleukin-10, transforming growth factor- β 1, and interleukin-35) in patients with plaque psoriasis. *Dermatol Ther [Internet].* 2020;33(6). Disponible en: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2006151539&from=export U2 - L2006151539>
113. Wcisło-Dziadecka D, Grabarek B, Kruszniewska-Rajs C, Swinarew A, Jasik K, Rozwadowska B, et al. Analysis of molecular and clinical parameters of 4-year adalimumab therapy in psoriatic patients. *Postepy Dermatol Alergol.* 2020;37(5):736-45.
114. Morita A, Tani Y, Matsumoto K, Yamaguchi M, Teshima R, Ohtsuki M. Assessment of serum biomarkers in patients with plaque psoriasis on secukinumab. *J Dermatol.* 2020;47(5):452-7.
115. Green L, Weinberg JM, Menter A, Soung J, Lain E, Jacobson A. Clinical and Molecular Effects of Interleukin-17 Pathway Blockade in Psoriasis. *J Drugs Dermatol.* 2020;19(2):138-43.
116. Zhou J, Shen JY, Liu LF, Chen JS, Dou TT, Zheng M, et al. Indirect Regulation and Equilibrium of p35 and p40 Subunits of Interleukin (IL)-12/23 by Ustekinumab in Psoriasis Treatment. *Med Sci Monit.* 2020;26:e920371.
117. Olejniczak-Staruch I, Narbutt J, Bednarski I, Woźniacka A, Sieniawska J, Kraska-Gacka M, et al. Interleukin 22 and 6 serum concentrations decrease under long-term biologic therapy in psoriasis. *Postepy Dermatol Alergol.* 2020;37(5):705-11.
118. Tollenaere MAX, Hebsgaard J, Ewald DA, Lovato P, Garcet S, Li X, et al. Signalling of multiple interleukin (IL)-17 family cytokines via IL-17 receptor A drives psoriasis-related inflammatory pathways. *Br J Dermatol.* 2021;185(3):585-94.
119. Tachibana K, Tang N, Urakami H, Kajita A, Kobashi M, Nomura H, et al. Multifaceted Analysis of IL-23A- and/or EBI3-Including Cytokines Produced by Psoriatic Keratinocytes. *Int J Mol Sci [Internet].* 2021 [citado 1 de enero de 11d. C.];22(23). Disponible en:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34884474/>

120. Mehta H, Mashiko S, Angsana J, Rubio M, Hsieh YM, Maari C, et al. Differential Changes in Inflammatory Mononuclear Phagocyte and T-Cell Profiles within Psoriatic Skin during Treatment with Guselkumab vs. Secukinumab. *J Invest Dermatol.* 2021;141(7):1707-1718.e9.

121. Eyerich K, Weisenseel P, Pinter A, Schäkel K, Asadullah K, Wegner S, et al. IL-23 blockade with guselkumab potentially modifies psoriasis pathogenesis: rationale and study protocol of a phase 3b, randomised, double-blind, multicentre study in participants with moderate-to-severe plaque-type psoriasis (GUIDE). *BMJ Open.* 2021;11(9):e049822.

122. Grabarek BO, Dąbala M, Kasela T, Gralewski M, Gładysz D. Changes in the Expression Pattern of DUSP1-7 and miRNA Regulating their Expression in the Keratinocytes Treated with LPS and Adalimumab. *Curr Pharm Biotechnol.* 2022;23(6):873-81.

8. Anexos

8.1 Anexo 1

Estrategia de búsqueda

- **Base de datos:**
- **Fecha de publicación:** 01-01-2005 a 20-08-2022
- **Lenguaje:** español-Ingles
- **Términos MeSH utilizados**

Población	Intervención	
Queratinocitos Keratinocyte* Piel Skin Psoriasis Psoriasis Psoriasis Pustulosis of Palms and Soles Pustulosis Palmaris et Plantaris Palmoplantaris Pustulosis Pustular Psoriasis of Palms and Soles	Anticuerpos monoclonales Antibodies, Monoclonal* Monoclonal Antibod* Antibody, Monoclonal Antibodies, Humanized Humanized Antibodies Anti-IL-23 Briakinumab A-796874.0 BSF-415977 BSF 415977 WAY-165772 LU-415977 LU 415977 J-695 J695 ABT-874 ABT-874 antibody, human Risankizumab ABBV-066 skyrizi BI 655066 BI-655066 IL-12/23	IL-17 secukinumab Cosentyx AIN 457 AIN457 AIN-457 Ixekizumab Taltz LY2439821 LY-2439821 Brodalumab Siliq KHK-4827 KHK4827 AMG-827 AMG 827 Anti-TNF GP1111 Infliximab* Monoclonal Antibody cA2 cA2, Monoclonal Antibody MAb cA2 Renflexis

	Ustekinumab Stelara CNTO 1275 CNTO-1275	Inflectra Remicade Adalimumab Humira Amjevita Cyltezo D2E7 Antibody Antibody, D2E7 DMS5540 isotriptyoquivaline F
--	--------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

- **Términos Emtree**

Población	Intervención			
psoriasis	monoclonal antibody antibodies, monoclonal antibodies, monoclonal, humanized antibodies, monoclonal, murine derived antibodies, monoclonal, murine-derived antibody, monoclonal clonal antibody hybridoma antibody monoclonal antibodies briakinumab abt 874 abt874 monoclonal antibody abt 874 monoclonal antibody abt874 risankizumab abbv 066 abbv066 bi 655066 bi655066 risankizumab raza risankizumab-rzaa skyrizi secukinumab	kyntheum siliq Ustekinumab cnto 1275 cnto1275 monoclonal antibody cnto 1275 stelara infliximab abp 710 abp710 avakine avsoia flixabi gp 1111 gp1111 inflectra infliximab abda infliximab axxq infliximab dyyb infliximab qbtx infliximab-abda infliximab-axxq infliximab-dyyb infliximab-qbtx ixifi pf 06438179 pf 6438179 pf06438179 pf6438179 remicade remsima renflexis revellex ta 650	adaly amgevita amjevita amsparity avt 02 avt02 bat 1406 bat1406 bax 2923 bax 923 bax2923 bax923 bi 695501 bi695501 chs 1420 chs1420 cinnora ct p17 ctp17 cyltezo da 3113 da3113 dmb 3113 dmb3113 exemptia fkb 327 fkb327 fyzoclad gp 2017 Adalimumab abp 501 abp501 abrilada abt d2e7 abtd2e7	Adalimumab-atto Adalimumab-bwwd gp2017 hadlima halimatoz hefiya hlx 03 hlx03 hulio humira hyrimoz ibi 303 ibi303 idacio imraldi kromeya lu 200134 lu200134 m 923 m923 mabura monoclonal antibody D2E7 msb 11022 msb11022 ons 3010 ons3010 pf 06410293 pf 6410293 pf06410293 pf6410293 raheara sb 5 sb5

AND raza) OR 'risankizumab rzaa' OR skyrizi OR secukinumab OR (ain AND 457) OR ain457 OR cosentyx OR ixekizumab OR (ly AND 2439821) OR ly2439821 OR taltz OR brodalumab OR (amg AND 827) OR amg827 OR kyntheum OR siliq OR Ustekinumab OR (cnto AND 1275) OR cnto1275 OR (monoclonal AND antibody AND cnto AND 1275) OR stelara OR infliximab OR (abp AND 710) OR abp710 OR avakine OR avsola OR flixabi OR (gp AND 1111) OR gp1111 OR inflectra OR (infliximab AND abda) OR (infliximab AND axxq) OR (infliximab AND dyyb) OR (infliximab AND qbtx) OR 'infliximab abda' OR 'infliximab axxq' OR 'infliximab dyyb' OR 'infliximab qbtx' OR (pf AND 6438179) OR pf06438179 OR pf6438179 OR remicade OR remsima OR renflexis OR (ta AND 650) OR ta650 OR zessly OR (ixifi AND pf AND 06438179) OR Adalimumab OR (abp AND 501) OR abp501 OR abrilada OR (abt AND d2e7) OR abtd2e7 OR (Adalimumab AND adaz) OR (Adalimumab AND adbm) OR (Adalimumab AND afzb) OR (Adalimumab AND atto) OR (Adalimumab AND beta) OR (Adalimumab AND bwwd) OR 'Adalimumab adaz' OR 'Adalimumab adbm' OR 'Adalimumab afzb' OR 'Adalimumab atto' OR 'Adalimumab bwwd' OR adaly OR amgevita OR amjevita OR amsparity OR (avt AND 02) OR avt02 OR (bat AND 1406) OR bat1406 OR (bax AND 2923) OR (bax AND 923) OR bax2923 OR bax923 OR (bi AND 695501) OR bi695501 OR (chs AND 1420) OR chs1420 OR cinnora OR (ct AND p17) OR ctp17 OR cyltezo OR (da AND 3113) OR da3113 OR (dmb AND 3113) OR dmb3113 OR exemptia OR (fkb AND 327) OR fkb327 OR fyzoclad OR (gp AND 2017) OR gp2017 OR hadlima OR halimatoz OR hefiya OR (hlx AND 03) OR hlx03 OR hulio OR humira OR hyrimoz OR (ibi AND 303) OR ibi303 OR idacio OR imraldi OR kromeya OR (lu AND 200134) OR lu200134 OR (m AND 923) OR m923 OR mabura OR (monoclonal AND antibody AND d2e7) OR (msb AND 11022) OR msb11022 OR (ons AND 3010) OR ons3010 OR (pf AND 06410293) OR (pf AND 6410293) OR pf06410293 OR pf6410293 OR raheara OR (sb AND 5) OR sb5 OR solymbic OR trudexa OR (zrc AND 3197) OR zrc3197

#3 ([english]/lim OR [spanish]/lim) AND [2005-2022]/py

Lilacs-CENTRAL

(psoriasis) AND (monoclonal antibody) AND (transcriptome)

8.2 Anexo 2

Tabla A1. Artículos excluidos

ID	Autor/año/referencia	Razón para la exclusión
1	Ogilvi 2006 (68)	Otra enfermedad (artritis psoriásica)
2	Markham 2006 (69)	Otra enfermedad (artritis psoriásica)
3	Haider 2008 (70)	Revisión de la literatura
4	Krueger 2009 (71)	No disponible
5	Brodmerkel 2009 (72)	No disponible
6	Kagami 2009 (73)	No disponible
7	Madsen 2010 (74)	Resumen de conferencia o poster
8	Bonnekoh 2010 (75)	No disponible
9	Krueger 2011 (76)	Resumen de conferencia o poster
10	Krueger 2011 (77)	Resumen de conferencia o poster
11	Krueger 2011 (78)	No disponible
12	Hoffman 2012 (79)	Resumen de conferencia o poster
13	Campanati 2012 (80)	Citocinas plasmáticas
14	Chiricozzi 2013 (81)	Revisión de la literatura
15	Bosé 2013 (46)	Resumen de conferencia o poster
16	Raaby 2014 (62)	Resumen de conferencia o poster
17	Wang 2014 (82)	Revisión de la literatura
18	Kivelevitch 2014 (83)	Resumen de conferencia o poster
19	Kolbinger 2014 (84)	No disponible
20	Raaby 2014 (85)	No disponible
21	Jack 2014 (86)	Resumen de conferencia o poster
22	Loesche 2014 (87)	Resumen de conferencia o poster
23	Bigler 2014 (88)	No disponible
24	Russell 2015 (89)	Resumen de conferencia o poster
25	Brunner 2015 (90)	No disponible
26	Russell 2015 (91)	No disponible
27	Luan 2015 (48)	Citocinas plasmáticas
28	Langkilde 2015 (92)	Resumen de conferencia o poster
29	Russell 2015 (93)	No disponible
30	Chadha 2015 (94)	Resumen de conferencia o poster
31	Onderdijk 2015 (95)	Citocinas plasmáticas
32	Visvanathan 2016 (96)	Resumen de conferencia o poster
33	Loesche 2016 (97)	No disponible
34	Hennze 2016 (98)	Resumen de conferencia o poster

35	Koga 2016 (99)	Otras enfermedades (artritis psoriásica)
36	Krueger 2016 (100)	Resumen de conferencia o poster
37	Chow 2016 (101)	Resumen de conferencia o poster
38	Branigan 2017 (102)	Resumen de conferencia o poster
39	Grine 2017 (103)	Resumen de conferencia o poster
40	Furfaro 2017 (104)	Otra enfermedad (Enfermedad de crohn)
41	Muramatsu 2017 (105)	Citocinas plasmáticas
42	Prieto-Perez 2017 (106)	Citocinas plasmáticas
43	Li 2018 (107)	Resumen de conferencia o poster
44	Maroof 2018 (108)	Resumen de conferencia o poster
45	Bertelsen 2018 (109)	Resumen de conferencia o poster
46	Liu 2018 (6)	No disponible
47	Rider 2019 (110)	Resumen de conferencia o poster
48	Banaszczyk 2019 (111)	Revisión de la literatura
49	Krueger 2020 (112)	Resumen de conferencia o poster
50	Suarez 2020 (113)	Resumen de conferencia o poster
51	Zdanowska 2020 (114)	Citocinas plasmáticas
52	Wcislo-Dziadecka 2020 (115)	Citocinas plasmáticas
53	Morita 2020 (116)	Citocinas plasmáticas
54	Green 2020 (117)	Revisión de la literatura
55	Zhou 2020 (118)	Citocinas plasmáticas
56	Olejniczak-Staruch 2020 (119)	Citocinas plasmáticas
57	Tollenaere 2021 (120)	Intervención diferente
58	Tachibana 2021 (121)	Intervención diferente
59	Mehta 2021(122)	Células
60	Eyerich 2021(123)	Protocolo
61	Grabarek 2022(124)	Intervención diferente