

## La recaída de la psoriasis: mecanismos y misterios

danning tian <sup>1</sup>, Yuping Lai <sup>1 2</sup>

Durante las últimas décadas, se ha logrado un gran éxito en el tratamiento de la psoriasis utilizando productos biológicos, como anticuerpos neutralizantes contra TNF/TNFR, IL-23 e IL-17A/IL-17RA. Aunque las lesiones cutáneas psoriásicas parecen resolverse después del tratamiento con estos productos biológicos, las lesiones a menudo reaparecen después de suspender la terapia o durante la terapia. Las células T de memoria que residen en la piel se han considerado como el principal impulsor de la recaída de la psoriasis. Sin embargo, si las células estructurales de la piel, como los queratinocitos y los fibroblastos están involucrados en la recaída de la psoriasis se desconoce. En esta revisión, describimos la justificación terapéutica de los productos biológicos utilizados en el tratamiento de la psoriasis, resumimos las diferentes características clínicas de la recaída de la psoriasis sobre la base de datos preclínicos y clínicos, y discutimos específicamente cómo las células T de memoria y las células estructurales de la piel están involucradas en recaída de la psoriasis. Finalmente, se comentan los retos de futuro en la investigación básica o clínica sobre la psoriasis.

### abreviaturas

EpSC célula madre epitelial; FDA, Administración de Alimentos y Medicamentos; H3K27, histona 3 lisina; 27H3K27, acetilación de histona 3 lisina; 27H3K4, me3histona 3 lisina 4 trimetilación hbb beta-defensina humana LC3 célula linfocitoide innata 3IMQ iquimod KC queratinocitos mDC célula dendrítica mieloides pDC célula dendrítica plasmacitoide PGA Evaluación global del médico STAT3 transductor de señal y activador de la transcripción 3elayudante TLR receptor tipo toll Treg célula T reguladora T RM célula T de memoria residente

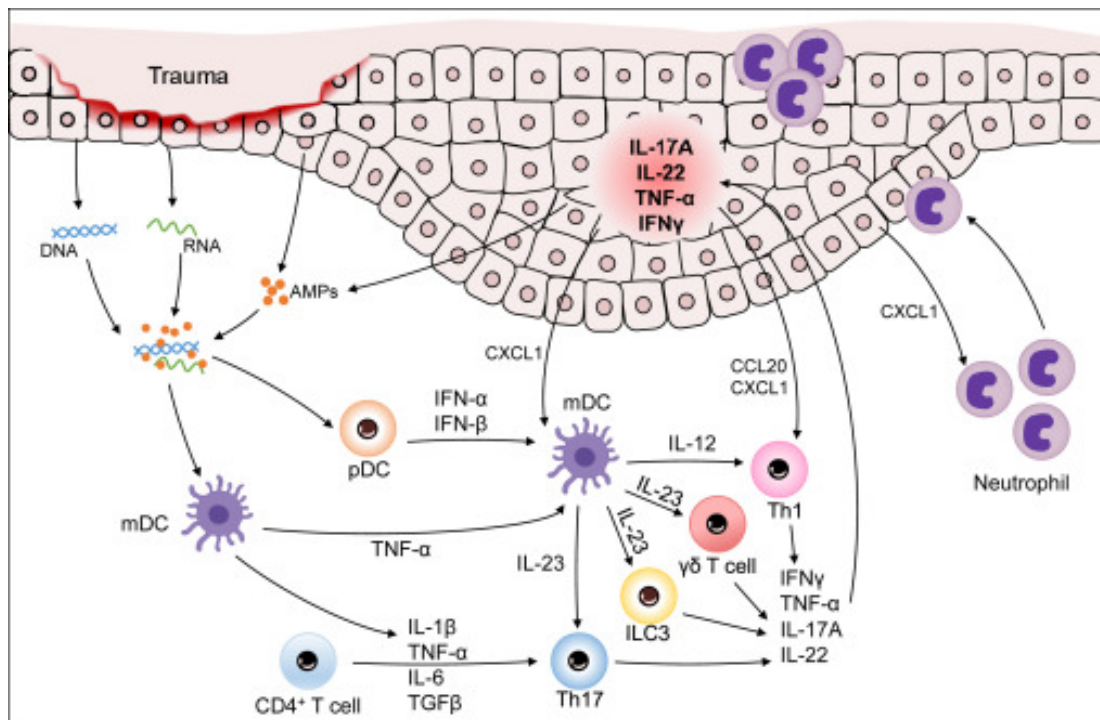
### Introducción

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica de la piel caracterizada por hiperproliferación epidérmica e inflamación cutánea sostenida ( [Billi et al., 2019](#) ; [Owczarek et al., 2021](#) ). En las últimas dos décadas, se ha logrado un enorme progreso en la comprensión de la patogenia de la psoriasis y luego se ha traducido con éxito en terapias altamente efectivas para el tratamiento de la psoriasis, que se ejemplifica mejor con el descubrimiento y la traducción de la IL-23/IL-17 ejes ( [Hawkes et al., 2017](#) ). Aunque la psoriasis se puede tratar con éxito con productos biológicos, las lesiones cutáneas psoriásicas a menudo recurren después de la interrupción de la terapia ( [Carey et al., 2006](#) ; [Owczarek et al., 2021](#) ). Por lo tanto, la recaída de la psoriasis se está convirtiendo en el mayor desafío de las terapias actuales. En esta revisión, describimos los tratamientos más efectivos para la psoriasis, incluidos los productos biológicos dirigidos a TNF/TNFR, IL-23 e IL-17A/IL-17RA, resumimos diferentes características clínicas de la recaída de la psoriasis y nos enfocamos en discutir los posibles mecanismos involucrados en recaída de la psoriasis. Hasta el final,

proporcionaremos información sobre las direcciones futuras y/o los desafíos en la investigación básica o clínica sobre la psoriasis.

La histología de la placa de psoriasis muestra que los queratinocitos epidérmicos (KC) son hiperproliferativos o aberrantemente diferenciados, y un exceso de células inmunitarias se infiltra en la dermis y la epidermis ( [Lowes et al., 2014](#) ; [Ni and Lai, 2020](#) ; [Rendon and Schäkel, 2019](#) ). Por lo tanto, la hiperplasia epidérmica y la inflamación sostenida se han considerado como las características distintivas de la psoriasis ( [Lowes et al., 2014](#) ; [Ni and Lai, 2020](#) ; [Rendon and Schäkel, 2019](#) ). Se han propuesto varias teorías y modelos para elaborar esta de psoriasis ( [Nestlé et al., 2009](#) ; [Nickoloff y Nestlé, 2004](#) ). Entre estos, la teoría más popular y aceptable es un mecanismo de avance ( [Hawkes et al., 2017](#) ). En este mecanismo, la diafonía entre los KC y las células inmunitarias juega un papel clave en la configuración y el mantenimiento del entorno inflamatorio, lo que lleva a una proliferación/diferenciación descontrolada de KC y una inflamación sostenida en la psoriasis (Ni y Lai, 2021 ). El detalle de este mecanismo feed-forward es el siguiente.

Durante un traumatismo, lesión, infección o medicación , se liberan varios autoantígenos , como ácidos nucleicos , péptidos/proteínas antimicrobianos catiónicos (AMP), ADAMTSL-5 y PLA2G4D de las células estresadas o dañadas en la piel prepsoriásica ( [Hawkes et al., 2017](#) ). ; [Ni y Lai, 2020](#) ). Entre estos, los AMP catiónicos, incluidos LL-37, beta-defensina humana (hBD) 2 y hBD3, forman complejos con el ADN o el ARN para formar complejos multiméricos de AMP-ácido nucleico, que activan el receptor tipo toll (TLR) 7 u 8 para inducir la producción de IFN tipo I (IFN- $\alpha$  e IFN- $\beta$ ) en células dendríticas plasmocitoides (pDC) o aumentar las cantidades de IL-6 y TNF- $\alpha$  por células dendríticas mieloides (mDC) ( [Ganguly et al., 2009](#); [Lande et al., 2007](#) ). IL-6, junto con TGF $\beta$ , induce la diferenciación de células T vírgenes CD4<sup>+</sup> en células T auxiliares (Th) 17 ( [Harrington et al., 2005](#) ; [Park et al., 2005](#) ; [Yang et al., 2007](#) ), mientras que el tipo I Los IFN y TNF- $\alpha$  activan aún más las CDM para producir IL-12 e IL-23 ( [Lande et al., 2014](#) ; [Nakajima et al., 2010](#) ; [Sheibanie et al., 2004](#) ). Tanto la IL-12 como la IL-23 son esenciales en la cascada celular de la fisiopatología de la psoriasis . Porque la IL-12 induce la diferenciación de células T ingenuas CD4<sup>+</sup> en células Th1 e IL-23 promueve que las células Th17/T17 se vuelvan altamente patógenas o activa las células T  $\gamma\delta$  y la célula linfoide innata 3 (ILC3), todas estas células producen altos niveles de IFN- $\gamma$ , IL-17A/IL-17F, IL-22 y TNF- $\alpha$  ( [Aggarwal et al., 2003](#) ; [Bielecki et al., 2021](#) ; [Cai et al., 2011](#) ; [Tait Wojno et al., 2019](#) ). La IL-17A, junto con otras citoquinas inflamatorias, actúa sobre las KC u otras células inmunitarias innatas e induce a estas células a producir constantemente una variedad de citoquinas proinflamatorias ( [Cai et al., 1998](#) ; [Carrier et al., 2011](#) ; [Moos et al., 2019](#) ; [Teunissen et al., 1998](#) ), quimiocinas ( [Chiricozzi et al., 2011](#) ) y AMP ( [Hegyí et al., 2012](#) ; [Lai et al., 2012](#) ; [Liang et al., 2006](#) ). El AMP como REG3A inducido por IL-17A inhibe la diferenciación de KC para inducir hipoplasia epidérmica ( [Lai et al., 2012](#) ), mientras que las citocinas y quimiocinas inflamatorias inducidas por IL-17 a su vez promueven la expansión de las células productoras de IL-17 y reclutar más neutrófilos o células productoras de IL-17 en el sitio de la inflamación en la piel ( [Bielecki et al., 2021](#) ; [Cai et al., 2011](#); [Ha et al., 2014](#) ; [Tortola et al., 2012](#)), que comprende un bucle de avance para amplificar aún más las respuestas inflamatorias locales y la hiperplasia epidérmica ( [Figura 1](#) ). En conjunto, la disregulación del circuito inflamatorio impulsa el desarrollo de la psoriasis y mantiene la fisiopatología de la psoriasis.



1. [Descargar : Descargar imagen de alta resolución \(465KB\)](#)
2. [Descargar: Descargar imagen a tamaño completo](#)

Figura 1 . **Un bucle inflamatorio feed-forward en la psoriasis.** Cuando ocurre un trauma, los ácidos nucleicos , los AMP y otros factores se liberan de las células estresadas o dañadas. Entre estos, los AMP se complejan con el ADN o el ARN para formar complejos multiméricos de AMP-ácido nucleico, que activan TLR7/8 para inducir la producción de IFN tipo I en pDC o aumentar las cantidades de IL-6 y TNF- $\alpha$  por mDC . IL-6, junto con TGF $\beta$ , induce la diferenciación de células T vírgenes CD4<sup>+</sup> en células Th17 , y TNF- $\alpha$  e IL-1 $\beta$  mejoran aún más la diferenciación Th17, mientras que los IFN tipo I y TNF- $\alpha$  activan mDC para producir IL-12 e IL -23. IL-12 induce la diferenciación de células T ingenuas CD4<sup>+</sup> en Las células Th1 que pueden producir IFN- $\gamma$  e IL-23 promueven que las células Th17, las células T  $\gamma\delta$  y las ILC3 produzcan altos niveles de IL-17A, IL-22 y TNF- $\alpha$ . Todas estas citocinas actúan sobre los queratinocitos para inducir la hiperproliferación epidérmica o inducir a los queratinocitos a producir constantemente citocinas, quimiocinas y AMP proinflamatorias. Una vez más, los AMP forman complejos con ácidos nucleicos para activar pDC o mDC para expresar más IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-12, IL-23 e IFN tipo I para la expansión de las células productoras de IL-17. Las quimiocinas como CCL20 y CXCL1 reclutan más neutrófilos o células productoras de IL-17 en el sitio de la inflamación en la piel. Todos estos comprenden un circuito de alimentación hacia adelante para amplificar aún más las respuestas inflamatorias locales y la hiperplasia epidérmica. AMP, proteína antimicrobiana; mDC, célula dendrítica mielóide; pDC, célula dendrítica plasmacitoide; Th, T ayudante; TLR , receptor tipo toll.

### Productos biológicos utilizados para el tratamiento de la psoriasis

La comprensión profunda de las acciones complejas de las citoquinas y las redes de citoquinas en la patogenia de la psoriasis conduce al desarrollo de múltiples productos biológicos, como anticuerpos neutralizantes contra TNF/TNFR, IL-17A/IL-17RA e IL-23 ( [Tabla 1](#) ). Hasta la fecha, estos productos biológicos han revolucionado el manejo clínico de la psoriasis, con una gran mejora en seguridad y eficacia ( [Brownstone et al., 2021](#) ; [Hawkes et al., 2017](#) ; [Lai and Dong, 2016](#) ). En esta revisión, describimos la justificación y los posibles efectos adversos de 11 productos biológicos aprobados por

la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) para el tratamiento de la psoriasis en la clínica.

Tabla 1 . Productos biológicos dirigidos a TNF/TNFR, IL-17/IL-17RA o IL-23 utilizados

<b>Biológico</b>	<b>Mecanismo</b>	<b>Respuesta PASI 75</b>	<b>Tiempo medio de recaída</b>
<b>TNF</b>			
infliximab	Unión de mAb IgG1κ quimérico ratón-humano a formas solubles y transmembrana de TNF-α	80,4% (242 de 301) ( Reich et al., 2005 )	182 días ( Giunta et al., 2007 )
etanercept	Proteína recombinante que contiene el TNFR2 fusionado con el extremo constante del anticuerpo IgG1	47,3% (147 de 311) ( Tyring et al., 2006 )	51 días o 7,3 semanas (51,1 días) ( Griffiths et al., 2010 ; Ortonne et al., 2009 )
Adalimumab	mAb humano contra TNF-α	71,0% (578 de 814) ( Menter et al., 2008 )	141 días ( Papp et al., 2011 )
Certolizumab pegol	Fragmento de anticuerpo Fab TNF-α humanizado monovalente conjugado con un polietilenglicol	74,6% (44 de 59, 200 mg) o 82,8% (48 de 58, 400 mg) ( Reich et al., 2012 )	154 días (200 mg) o 140 días (400 mg) ( Reich et al., 2012 )
<b>IL-17/IL-17RA</b>			
secukinumab	mAb IgG1κ humanizado contra IL-17A	91,6% (471 de 514) ( Reich et al., 2019 )	140 días (150 mg por dosis) o 168 días (300 mg) ( Mrowietz et al., 2015 ) 196 días (300 mg) ( Blauvelt et al., 2017c )
Ixekizumab	mAb IgG4κ humanizado que se une selectivamente y neutraliza IL-17A	88,5% (651 de 736, cada 2 semanas) o 81,0% (594 de 733, cada 4 semanas) ( Gordon et al., 2016 )	142,8 días (cada 2 semanas) o 140,7 días (cada 4 semanas) ( Blauvelt et al., 2017b )
brodalumab	mAb IgG2 humanizado contra IL-17RA	83,3% (185 de 222, 210 mg) ( Papp et al., 2016 )	46 días ( Masson Regnault et al., 2017 )
<b>IL-23</b>			
ustekinumab	mAb IgG1κ humano que se une específicamente a la subunidad p40 de IL-12/IL-23	66,7% (273 de 409, 45 mg) o 75,7% (311 de 411, 90 mg) ( Papp et al., 2008 )	100,8 días (45 mg) o 126,7 días (90 mg) ( Griffiths et al., 2010 ) 201 días ( Chiu et al., 2019 )

Biológico	Mecanismo	Respuesta PASI 75	Tiempo medio de recaída
tildrakizumab	IgG1κ humanizado, mAb dirigido a la subunidad IL-23 p19	63,8% (197 de 309, 100 mg) o 62,3% (192 de 308, 200 mg) ( Reich et al., 2017 )	168 días (100 mg o 200 mg) ( Kimball et al., 2020 )
guselkumab	mAb IgG1λ humano que bloquea selectivamente IL-23 al unirse a su subunidad p19	89,3% (477 de 534) ( Reich et al., 2019 )	282 días ( Rivera et al., 2021 )
risankizumab	mAb IgG1 humanizado que inhibe la IL-23 dirigiéndose específicamente a la subunidad p19	88,7% (361 de 407) ( Blauvelt et al., 2020 )	295 días (como PGA ≥ 3) ( Blauvelt et al., 2020 )

Abreviatura: PGA, Evaluación global del médico.

### Productos biológicos dirigidos a TNF/TNFR

El aumento del nivel de TNF-α en la piel lesionada de pacientes con psoriasis ha sido bien caracterizado. Por lo tanto, se han desarrollado y utilizado múltiples antagonistas de TNF o TNFR para el tratamiento de la psoriasis. Actualmente, la FDA ha aprobado cuatro anticuerpos anti-TNF-α y un inhibidor de TNFR, incluidos infliximab, etanercept, adalimumab, certolizumab pegol y golimumab ( Li et al., 2019 ). Cuatro de ellos, incluidos infliximab, etanercept, adalimumab y certolizumab pegol ( *Tabla 1* ), han sido aprobados para el tratamiento de la psoriasis ( *Brownstone et al., 2021 ; Gerriets et al., 2021*).). Excepto etanercept que se dirige a TNFR2, un receptor que se expresa predominantemente en las células T reguladoras (Tregs) y que solo reconoce una forma de TNF-α unida a la membrana ( *Yang et al., 2018* ), otros tres productos biológicos de TNF se dirigen a formas de TNF tanto solubles como unidas a la membrana. TNF-α y mostró una buena eficacia en el tratamiento de la psoriasis sobre la base de PASI. Por ejemplo, el 80,4 % de los pacientes lograron una reducción del 75 % en PASI (es decir, PASI 75) después de 10 semanas de tratamiento con infliximab ( *Reich et al., 2005* ), el 82,8 % de los pacientes lograron una respuesta PASI 75 después de 12 semanas con 400 mg. del tratamiento con certolizumab pegol ( *Reich et al., 2012* ), y el 71,0 % de los pacientes lograron una respuesta PASI 75 después de 16 semanas de tratamiento con adalimumab ( *Menter et al., 2008*).), mientras que se observó una respuesta PASI 75 en solo el 47,3% de los pacientes tratados con etanercept durante 12 semanas ( *Papp et al., 2005 ; Tying et al., 2006* ) ( *Tabla 1* ). A pesar de los efectos positivos significativos del bloqueo del TNF-α y su señalización en la psoriasis, el porcentaje de pacientes con mejoría notable en sus lesiones cutáneas es menor que el porcentaje de aquellos tratados con anti-IL-17A, anti-IL-17RA y anti-IL-17RA. algunos de los anticuerpos anti-IL-23 ( *Hawkes et al., 2017* ). Esta menor eficacia de los productos biológicos del TNF en el tratamiento de la psoriasis indica que el TNF-α, como citoquina inflamatoria de liberación temprana, se encuentra en pasos clave del desarrollo de la enfermedad, pero puede no ser fundamental para la patogenia de la enfermedad (Lai y Dong, 2016 ). Paradójicamente, se ha informado que algunos anticuerpos anti-TNF provocan erupciones psoriásicas o empeoran la enfermedad cutánea psoriásica preexistente durante el tratamiento de pacientes con psoriasis ( *Conrad et al., 2018*).; *Li et al., 2019* ). Por ejemplo, infliximab provocó psoriasis de novo en diferentes localizaciones o con una morfología diferente de la psoriasis inicial durante el tratamiento ( *Joyau et al., 2012* ). Una especulación de

estos efectos secundarios paradójicos de infliximab y otros productos biológicos anti-TNF- $\alpha$  es que la inhibición de TNF- $\alpha$  anula el efecto inhibitor de TNF- $\alpha$  sobre la producción de IFN tipo I por parte de las pDC de la piel (Conrad et al., 2018 ; Nestlé et al., 2005 ; Psarras et al., 2021 ), aumentando así el número de células Th1 secretoras de IFN- $\gamma$  y T17 secretoras de IL-17 ( Sherlock et al., 2013 ; Tillack et al., 2014). La otra especulación es que los pacientes que reciben terapia anti-TNF- $\alpha$  tienen un mayor riesgo de infección, que se sabe que desencadena o manifiesta psoriasis ( Fry y Baker, 2007 ). Por lo tanto, comprender cómo los productos biológicos anti-TNF/TNFR ejercen sus efectos pleiotrópicos es clave para evitar sus efectos indeseables y seleccionar la terapia más adecuada para los pacientes que han fracasado o son intolerantes a los productos biológicos anti-TNF/TNFR.

### **Productos biológicos dirigidos a IL-17A/IL-17RA**

La importancia del eje IL-23/IL-17 en la patogénesis de la psoriasis sugiere que este eje es un buen objetivo para desarrollar nuevos agentes en el tratamiento de la psoriasis. Como citocina efectora clave producida por Th17 patogénicos, células  $\gamma\delta T$  e ILC3 , la IL-17A y su receptor IL-17RA se han considerado como uno de los mejores objetivos en el tratamiento de la psoriasis ( Tse, 2013 ). Por lo tanto, se han desarrollado varios mAbs dirigidos a IL-17A e IL-17RA. Hasta la fecha, la FDA de los Estados Unidos ha desarrollado y aprobado tres anticuerpos dirigidos contra IL-17A/IL-17RA, incluidos secukinumab , ixekizumab y brodalumab , para el tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave ( [Tabla 1](#) ). Cada producto biológico es altamente efectivo y ayudó a más del 80 % de los pacientes tratados a lograr una respuesta PASI 75 ( [Tabla 1](#) ). Entre estos tres productos biológicos, se había especulado que brodalumab era superior a otros dos ( [Bartlett and Million, 2015](#) ) porque IL-17RA es la subunidad de señalización más común en la vía de IL-17 y forma complejos de receptores heterodiméricos con varios otros receptores de IL-17, incluidos IL-17RB, IL-17RC, IL-17RD e IL-17RE, que transducen Señales IL-17A, IL-17C, IL-17E e IL-17F. Las revisiones recientes de varios ensayos controlados aleatorios doble ciego multicéntricos confirmaron parcialmente esta especulación y muestran que brodalumab fue superior a ixekizumab y secukinumab solo para la respuesta PASI 90 a largo plazo, pero tuvo una probabilidad similar de respuesta PASI 90 a corto plazo a otros dos en la base de la efectividad del tratamiento ( [Armstrong et al., 2021](#) ; [Wade et al., 2019](#) ). Aunque dirigirse a IL-17A/IL-17RA tiene éxito en el tratamiento de la psoriasis, en ensayos clínicos se han informado varios efectos adversos, como infecciones mucocutáneas *por Candida albicans* , infecciones del tracto respiratorio superior , dolor de cabeza, diarrea y trastornos gastrointestinales . Las infecciones y los trastornos gastrointestinales causados por el bloqueo de IL-17 probablemente se deban a un papel crucial de IL-17A en el control de hongos e infecciones bacterianas extracelulares pero no intracelulares ( [Dubin y Kolls, 2008](#) ). Por lo tanto, estos efectos adversos deben considerarse cuidadosamente cuando se usan productos biológicos anti-IL-17A/IL-17RA para tratar pacientes con psoriasis con algunas infecciones bacterianas o enfermedad inflamatoria intestinal . Además, se informaron eventos de ideación y comportamiento suicida en varios pacientes participantes en los ensayos AMAGINE para brodalumab, aunque nunca se demostró una relación causal ( [Hawkes et al., 2017](#) ). Para evitar estos efectos adversos, bloquear las respuestas de las células productoras de IL-17, pero no la señalización universal de citoquinas de IL-17 , podría ser más seguro y optimista, y una alternativa podría ser centrarse en los factores de transcripción clave que determinan el compromiso de linaje de las células productoras de IL-17. opción.

### **Productos biológicos dirigidos a IL-23**

IL-23 es una citocina heterodimérica compuesta por las subunidades p19 y p40 y comparte la subunidad p40 con IL-12. Dado el papel clave de la IL-23 en la conducción de las células patógenas Th17,  $\gamma\delta$ T e ILC3 para producir altos niveles de IL-17A, la IL-23 definitivamente es un objetivo superior para desarrollar productos biológicos para el tratamiento de la psoriasis. A principios de 1998, la IL-12 se consideró una citoquina clave en la patogénesis de la psoriasis debido a la observación de ARNm de *IL12p40* mejorado en la piel lesionada de pacientes con psoriasis ( [Yawalkar et al., 1998](#) ). Por lo tanto, ustekinumab ( [Tabla 1](#) ), un anticuerpo IgG1 monoclonal humano dirigido a la subunidad p40, se desarrolló por primera vez para el tratamiento de pacientes con psoriasis de moderada a grave ( [Benson et al., 2011](#) ). Sin embargo, estudios posteriores mostraron que la IL-23, pero no la IL-12, estaba elevada en la piel lesionada de pacientes con psoriasis porque el ARNm de *IL23p19* , no el ARNm de *IL12p35* , estaba aumentado en la piel lesionada de pacientes con psoriasis ( [Lee et al., 2004](#) ). Además, la inyección de IL-23 en la piel murina indujo un fenotipo similar a la psoriasis, mientras que la IL-12 no promovió la misma patología ( [Lee et al., 2004](#) ; [Tonel et al., 2010](#) ). La evidencia sugiere que dirigirse a la IL-12p40 de hecho inhibe la IL-23. Por lo tanto, varios anticuerpos específicos de IL-23 que antagonizan la subunidad p19, incluidos tildrakizumab , guselkumab , risankizumab , LY2525623, AMG139 y LY3074828 ( [Teng et al., 2015](#) ). Actualmente, la FDA también ha aprobado Abs dirigidos a la subunidad IL-23p19, incluidos guselkumab, tildrakizumab y risankizumab ( [Tabla 1](#) [Crowley et al., 2019](#); [Ghazawi et al., 2021](#) ). Entre estos, guselkumab y risankizumab fueron muy eficaces en el tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave porque casi el 90 % de los pacientes lograron una respuesta PASI 75 después de 16 semanas de guselkumab ( [Reich et al., 2019](#) ) o risankizumab ( [Blauvelt et al., 2017a](#) ) tratamiento. En particular, también se observaron respuestas al tratamiento relativamente a largo plazo en algunos pacientes con una sola dosis de tratamiento con guselkumab o risankizumab ( [Krueger et al., 2015](#) ; [Sofen et al., 2014](#) ). Esta impresionante respuesta clínica rápida podría deberse a la transdiferenciación de células Th17 en Treg después de la inhibición de IL-23 ( [Gagliani et al., 2015](#) ; [Hawkes et al., 2017](#) ).

Aunque la IL-23 no es tan importante como la IL-17A en la defensa del huésped, se informaron infecciones del tracto respiratorio superior y abscesos de tejidos blandos en ensayos de fase 3 con guselkumab ( [Hawkes et al., 2017](#) ). Estos efectos adversos probablemente se deban a que la IL-23 es necesaria para la producción de IL-17A e IL-17F por parte de las células productoras de IL-17 y porque la IL-17A/F juega un papel clave en la protección de los huéspedes contra las infecciones por *Mycobacterium* y *Candida* ( [Khader et al., 2005](#) ; [Lai y Dong, 2016](#) ; [Puel et al., 2012](#) ). Además, algunos pacientes corrían el riesgo de una falla en la vigilancia del tumor y tenían cánceres de piel no melanoma en ensayos de fase 3 con guselkumab ( [Hawkes et al., 2017](#) ).) debido a la jerarquía de dominancia entre la supresión tumoral de IL-12 y la promoción tumoral de IL-23 ( [Dunn et al., 2006](#) ; [Ngiow et al., 2013](#) ). Por lo tanto, se requiere más investigación para evaluar los perfiles de seguridad y eficacia a largo plazo de los productos biológicos IL-23.

### **Definiciones y características clínicas de la recaída de la psoriasis**

Aunque las lesiones cutáneas psoriásicas parecen resolverse con el tratamiento con los productos biológicos antes mencionados, las lesiones recurren a menudo en los mismos lugares después de suspender la terapia. Múltiples factores, como el tipo de biológico, la ingenuidad biológica, el PASI inicial y los pacientes con o sin comorbilidades, influyen en el tiempo hasta la recaída. Para estandarizar la definición de recaída de psoriasis, el

Consejo Asesor Médico de la Fundación Nacional de Psoriasis define la recaída de psoriasis como una pérdida del 50 % de la mejora PASI desde el inicio. Además, la FDA sugiere usar la Evaluación Global del Médico (PGA)  $\geq 3$  como otro estándar de recaída de psoriasis ( [Gordon et al., 2005](#)). Por lo tanto, el tiempo hasta la recaída se puede definir como el tiempo en el que los pacientes pierden el 50% de la mejoría del puntaje PASI o logran PGA  $\geq 3$  una vez que se suspende el tratamiento. La evidencia acumulada de los ensayos preclínicos y clínicos muestra que el tiempo de recaída en pacientes con psoriasis varía de unos pocos meses a más de un año después de suspender el tratamiento biológico ( [Mu et al., 2019](#) ; [Owczarek et al., 2021](#) ; [Umezawa et al. , 2019](#) ).

### **Recaída dentro de los 3 meses o menos después del control completo y la suspensión de la terapia**

Aunque todos los productos biológicos antes mencionados son eficaces para los pacientes con psoriasis y por lo general logran una eficacia satisfactoria, la recaída de la psoriasis se produce unos meses después de la interrupción de algunos productos biológicos. Por ejemplo, todos los pacientes que tuvieron un tratamiento exitoso con brodalumab experimentaron una recaída después de suspender el tratamiento. La duración entre la suspensión de brodalumab y la recaída de la psoriasis en algunos pacientes fue de alrededor de 2 semanas en un estudio retrospectivo monocéntrico de 139 pacientes, y la gravedad de la psoriasis de estos pacientes con recaída fue mayor que la gravedad inicial (Khemis et al., 2018) ). En otro estudio de 77 pacientes que recibieron un tratamiento exitoso con brodalumab, algunos pacientes experimentaron una recaída a los pocos días, aproximadamente la mitad de los pacientes experimentaron una recaída dentro de los 50 días posteriores a la suspensión del brodalumab y la mediana de tiempo hasta la recaída fue de 46 días (Masson [Regnault et al., 2017](#) ) ( [Tabla 1](#) ). Además, en un ensayo con etanercept , algunos pacientes lograron PGA  $\geq 3$  en <2 meses (51 días) después de la pausa del tratamiento con 50 mg de etanercept dos veces por semana ( [Ortonne et al., 2009](#) ). En otro ensayo sobre etanercept en el que 347 pacientes con psoriasis también recibieron 50 mg de etanercept dos veces por semana, la mediana de tiempo hasta la recaída para los pacientes con éxito en el tratamiento fue de 7,3 semanas (Griffiths et al., 2010) ) ( [Tabla 1](#) ).

### **Recaída en > 3 meses después de la finalización del control y retiro**

A excepción de brodalumab y etanercept, la mediana de tiempo hasta la recaída de otros productos biológicos generalmente es mayor a 3 meses después de suspender la terapia ( [Tabla 1](#) ). En particular, los productos biológicos dirigidos a la subunidad IL-23p19 exhiben una excelente durabilidad. Por ejemplo, la mediana del tiempo hasta la recaída en un estudio de fase 3 en pacientes que se consideró que respondieron a 150 mg de risankizumab fue de 42 semanas (295 días, 54 semanas desde la última dosis), lo que muestra una durabilidad superior de la respuesta de risankizumab después de la suspensión ( [Blauvelt et al. , 2020](#) ). En un ensayo reSURFACE 1, la mediana del tiempo hasta la pérdida de PASI 75 fue de 142 días con 100 mg de tildrakizumab o de 172 días con 200 mg de tildrakizumab ( [Warren et al., 2021](#) ), mientras que en otro ensayo sobre tildrakizumab, la mediana del tiempo hasta la pérdida de PASI 50 fue de 6 meses (24 semanas), independientemente de las dosis ( [Kimball et al., 2020](#) ), lo que sugiere que la duración podría no depender de la dosis. Los ensayos con guselkumab mostraron que el 30,6 % de los pacientes experimentaron una pérdida de PASI 50 en la semana 52, el 49,1 % en la semana 60 y el 67,6 % en la semana 72, mientras que el 32,4 % de los pacientes no perdieron la respuesta en la semana 72 (Gordon et al. , 2019 ) ; la mediana de tiempo hasta la recaída es de 282 días ( [Rivera et al., 2021](#) ). Además de los tres productos biológicos mencionados anteriormente que se

dirigen específicamente a IL-23p19, ustekinumab, un producto biológico dirigido específicamente a IL-12/IL-23p40, mostró su buena durabilidad y la mediana de tiempo hasta la recaída para los pacientes que recibieron 45 o 90 mg de ustekinumab fue de 14,4 o 18,1 semanas, respectivamente (Griffiths et al., 2010). Más recientemente, un ensayo sobre ustekinumab indicó que el tiempo de recaída fue de  $6,7 \pm 4,1$  meses (rango = 3 a 30,8 meses) (Chiu et al., 2019).

Los productos biológicos dirigidos a IL-17A o TNF- $\alpha$  también muestran una excelente durabilidad. En un ensayo sobre secukinumab, la mediana del tiempo hasta la recaída fue de 5 meses (20 semanas) para los pacientes que recibieron 150 mg de secukinumab inicialmente o de 6 meses (24 semanas) para los que recibieron 300 mg de secukinumab inicialmente (Mrowietz et al., 2015). y la mediana del tiempo de recaída de 7 meses (28,0 semanas) también se observó en otro ensayo de 300 mg de secukinumab (Blauvelt et al., 2017c). Un ensayo con ixekizumab mostró que el tiempo de recaída fue de 20,4 o 20,1 semanas para pacientes que recibieron medicamentos cada 2 o 4 semanas, respectivamente (Blauvelt et al.,b). Varios ensayos también muestran que los productos biológicos que se dirigen al TNF- $\alpha$  tienen una excelente durabilidad. La mediana de tiempo hasta la recaída fue de 6,07 meses (182 días) para infliximab (Giunta et al., 2007), 4,7 meses (141 días, rango intercuartílico = 93-202 días) para adalimumab (Papp et al., 2011) y 5,1 meses (154 días) para 200 mg de certolizumab pegol o 4,7 meses (140 días) para 400 mg de certolizumab pegol (Reich et al., 2012).

#### **Recaída con control de la enfermedad y en terapia**

Los ensayos clínicos indican que pueden ocurrir recaídas durante el tratamiento. En un ensayo multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo, 249 pacientes con psoriasis en placas grave fueron asignados al azar para recibir infusiones intravenosas de 3 o 5 mg/kg de infliximab o placebo en las semanas 0, 2 y 6. En la semana 10, la respuesta máxima se observó para ambos grupos de tratamiento con infliximab. Un total del 72 % de los pacientes tratados con 3 mg/kg de infliximab y el 88 % de los pacientes tratados con 5 mg/kg de infliximab lograron una mejora de  $\geq 75$  % desde el inicio en la puntuación PASI. Sin embargo, este alto nivel de respuesta comenzó a disminuir en la semana 14 y algunos pacientes experimentaron una recaída alrededor de la semana 22, aunque todavía recibían tratamiento con infliximab (Gottlieb et al., 2004).

Además, se han observado algunos casos especiales de recaída, que incluyen, entre otros, el registro continuo de la recaída, el cambio de medicación en caso de respuesta discreta a la terapia inicial, etc. Por ejemplo, un paciente de 28 años afectado por psoriasis en placas de moderada a grave que previamente no había respondido a una terapia tradicional recibió tratamiento con brodalumab. En solo 4 semanas, el paciente logró una mejoría clínica impresionante. Sin embargo, medio año después, el paciente omitió su medicación debido a compromisos laborales y luego experimentó una recaída dentro de 1 mes en forma de placa guttata que afectaba principalmente a la cara. Sorprendentemente, los pacientes no presentaron mejoría después de la administración de brodalumab durante 3 meses debido a razones desconocidas (Burlando et al., 2020). Otro caso intrigante ocurrió en un paciente de 33 años que tampoco respondió a los tratamientos convencionales. Este paciente recibió 300 mg de sekukinumab subcutáneo como dosis de inducción y sus placas de psoriasis desaparecieron por completo después del tratamiento con cuatro dosis. Sin embargo, cuando recibió la quinta dosis, la forma de lesiones eritematosas escamosas de estilo guttato se produjo a una distancia de la superficie extensora de la extremidad superior izquierda del paciente, y luego las lesiones se convirtieron en un carácter lineal a lo largo de la línea de Blaschko después de esteroides tópicos y una combinación.

de calcipotriol y corticoides ( [Demirbaş et al., 2020](#) ). Estos dos casos especiales indican que la inhibición de IL-17A/IL-17RA por parte de los productos biológicos hace que algunos pacientes sean más susceptibles a los *estreptococos del grupo A*. infección que se ha demostrado que desencadena la psoriasis guttata ( [Dileepan et al., 2011](#) ; [Rendon and Schäkel, 2019](#) ; [Telfer et al., 1992](#) ).

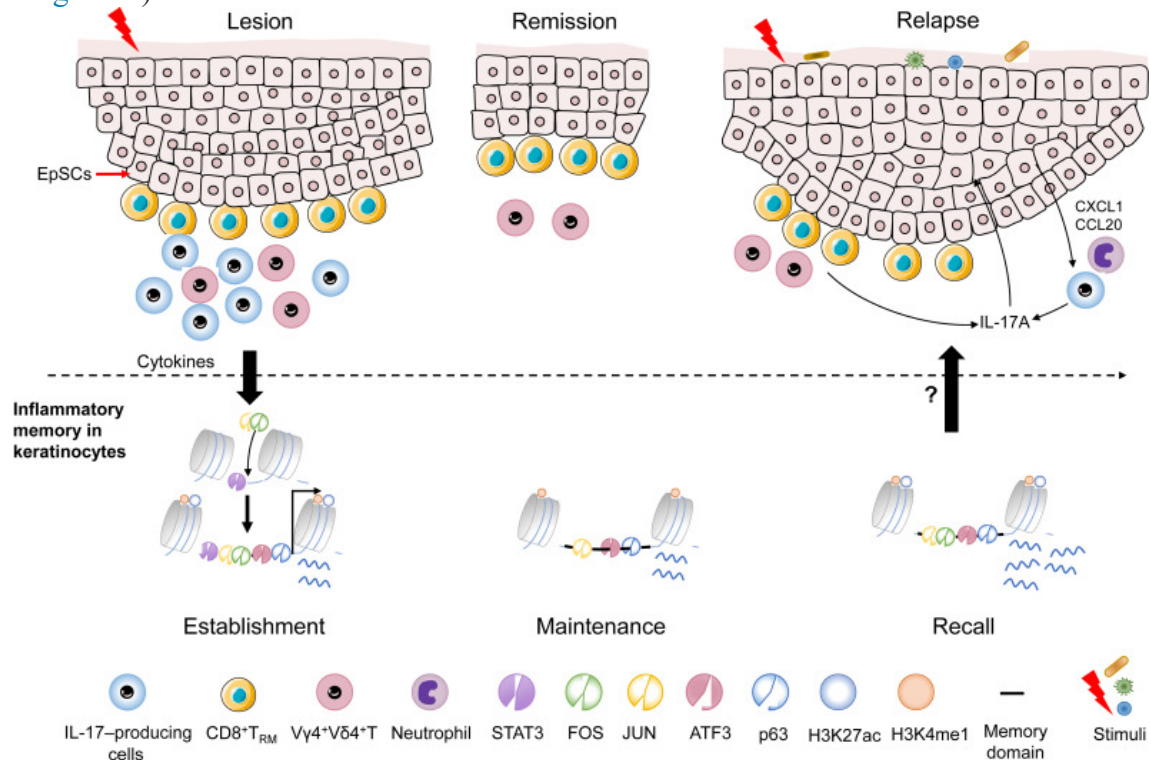
### **Los mecanismos subyacentes de la recaída de la psoriasis**

Debido a que la recaída después de la interrupción del tratamiento biológico es común, se ha prestado mucha atención a la exploración del mecanismo subyacente de la recaída de la psoriasis. En la actualidad, la noción más predominante es que todos los productos biológicos antes mencionados y otras terapias convencionales para el tratamiento de la psoriasis solo suprimen la actividad de las células inmunitarias patógenas pero no las erradican; la retirada de la terapia activa hace que estas células inmunes patógenas se reactiven y reinicien las lesiones inflamatorias ( [Behr et al., 2018](#) ; [Benezeder and Wolf, 2019](#) ; [Suárez-Fariñas et al., 2011](#) ). Entre estas células inmunitarias patógenas, las células T de memoria que residen en la piel se consideran un importante impulsor de la recaída de la psoriasis ( [Gallais Sérézal et al., 2018](#) ; [Matos et al., 2017](#) ; [Saczonek et al., 2020](#) ). Además de las células T de memoria residentes en la piel ( $T_{RM}$ ), las células  $\gamma\delta T$  similares a la memoria ( [Hartwig et al., 2015](#) ) y las células estructurales de la piel con memoria inflamatoria ( [Larsen et al., 2021](#) ; [Naik et al., 2017](#) ) tienen También se ha propuesto su implicación en la recaída de la psoriasis.

### **Células $T_{RM}$ en la recaída de la psoriasis**

La creciente evidencia muestra que las lesiones cutáneas psoriásicas resueltas contienen una población de células  $T_{RM}$  que son responsables de la recaída local de la psoriasis ( [Cheuk et al., 2014](#) ; [Di Meglio et al., 2016](#) ; [Gallais Sérézal et al., 2018](#) ; [Matos et al., 2017](#) ; [Saczonek et al., 2020](#) ; [Suárez-Fariñas et al., 2011](#) ). A principios de 2002, [Bhushan et al. \(2002\)](#) demostraron que los inhibidores de la selectina E no eran eficaces para prevenir la psoriasis, lo que indica que las células inmunitarias no migratorias pueden mediar en la enfermedad. Posteriormente, [Boyman et al. \(2004\)](#) demostraron que los ratones AGR129 inmunodeficientes injertados con piel humana prepsoriásica que contenía células T y otras células inmunitarias desarrollaron psoriasis espontáneamente, lo que sugiere que las células inmunitarias que residen en la piel son suficientes para inducir la psoriasis y que las células T residentes podrían ser las principales células T patógenas que inician/recaen la enfermedad. células en la psoriasis. Después de 7 años, se encontró que las células inmunitarias se retienen en lesiones resueltas en pacientes con psoriasis después de 3 meses de tratamiento con etanercept ( [Suárez-Fariñas et al., 2011](#) ), y las células epidérmicas  $CD8^+ T_{RM}$  se identificaron como una de las principales células inmunitarias. retenido en lesiones psoriásicas resueltas ( [Cheuk et al., 2014](#) ). Esta población de  $CD8^+ T_{RM}$  carece de CD49a pero expresa CD103, la integrina  $\alpha E\beta 7$  que interactúa con la E-cadherina expresada por los KC ( [Kurihara et al., 2019](#) ; [Milner and Goldrath, 2018](#) ) y es capaz de producir IL-17A ( [Cheuk et al., 2017](#) , [2014](#) ). Recientemente, utilizando la detección de alto rendimiento de la región CDR3 de TCR e inmunotinción , el grupo de Clark descubrió que las células  $\alpha\beta T$  productoras de IL-17 con receptores de antígenos específicos de psoriasis existen en lesiones cutáneas psoriásicas clínicamente resueltas y, en cierta medida, en piel no lesionada pero no en controles sanos ( [Matos et al., 2017](#) ). [Gallais Sérézal et al. \(2019, 2018\)](#) confirmaron a través del análisis de NanoString que estas células  $\alpha\beta T$  productoras de IL-17 patogénicas en lesiones psoriásicas resueltas eran células  $CD49a^- CD103^+ CD8^+ T_{RM}$  y eran capaces de desencadenar una respuesta tisular psoriasiforme. Todos estos hallazgos sugieren

que las células  $T_{RM} CD49a^{-} CD103^{+} CD8^{+}$  productoras de IL-17 son responsables de la recaída de la psoriasis (Figura 2).



1. [Descargar : Descargar imagen de alta resolución \(1003KB\)](#)
2. [Descargar: Descargar imagen a tamaño completo](#)

Figura 2 . **Células  $CD8^{+} T_{RM}$  y queratinocitos con memoria inflamatoria en la recaída de la psoriasis** .

En las lesiones de la piel, las células productoras de IL-17, las células  $T_{RM} CD8^{+}$  y  $V\gamma4^{+} V\delta4^{+}$  se activan para producir múltiples citocinas, incluidas IL-23, IL-17A e IL-22, que activan STAT3 y factores de transcripción generales sensibles al estrés FOS y JUN en EpSC (también llamados queratinocitos basales). Además, varias citocinas inflamatorias promueven H3K27ac en los potenciadores distales o H3K4me3 en los promotores de los genes estimulados, lo que aumenta la accesibilidad a la cromatina en las EpSC. FOS se asocia con JUN, y luego STAT3 dirige FOS–JUN a MD, las regiones de cromatina que ganan accesibilidad durante la respuesta inflamatoria y permanecen así después de la resolución, para establecer la memoria inflamatoria en EpSC. Después de la resolución de la inflamación,  $CD8^{+} T_{RM}$  y  $V\gamma4^{+} V\delta4^{+}$  Las células T se retienen en la piel resuelta y STAT3 y FOS se liberan de los MD, pero H3K4me1, H3K4 monometilado derivado de H3K4me3 y JUN con otros factores transcripcionales homeostáticos como ATF3 y p63 permanecen en los MD para mantener la apertura de la cromatina en EpSC. En desafíos secundarios como heridas e infecciones, FOS se vuelve a reclutar rápidamente para los médicos y se acopla con JUN para reactivar la expresión génica en EpSC, y las células  $T_{RM} CD8^{+}$  y  $V\gamma4^{+} V\delta4^{+}$  producen IL-17A, reiniciando así los ciclos inflamatorios en la piel. y desencadenar la recaída de la psoriasis. El panel inferior está adaptado de [Larsen et al. \(2021\)](#) . EpSC, célula madre epitelial; H3K27ac, histona 3 lisina 27 acetilación; H3K4, histona 3 lisina 4; H3K4me3, histona 3 lisina 4 trimetilación; MD, dominio de memoria; STAT3, transductor de señal y activador de la transcripción 3; TRM , célula T de memoria residente .

Además de las células  $\alpha\beta T$ , las células  $\gamma\delta T$  se han encontrado en frecuencias bajas (1 %) pero detectables en lesiones psoriásicas resueltas ( [Laggner et al., 2011](#) ; [Matos et al., 2017](#) ). Esta población de células T  $\gamma\delta$  podría tener la capacidad de memoria y

desempeñar un papel importante en la recaída de la psoriasis. En 2015, las células T  $V\gamma 4^+ V\delta 4^+$ , una población de células T  $\gamma\delta$ , se identificaron como células T  $\gamma\delta$  de memoria de larga duración en piel murina inflamada inducida por imiquimod (IMQ) y produjeron IL-17A/F para mediar una respuesta inflamatoria secundaria exacerbada en ratones similares a la psoriasis ( [Figura 2](#) ) ( [Hartwig et al., 2015](#) ). Sin embargo, las células T  $\gamma\delta$  son la principal fuente de IL-17A en el modelo de ratón de dermatitis psoriasiforme inducida por IMQ pero no en pacientes con psoriasis, y las células T  $V\gamma 4^+ V\delta 4^+$  pueden viajar a través de la sangre a sitios distantes de la piel y ganglios linfáticos donde persisten como células similares a la memoria capaces de alterar el punto de ajuste para la inducción de la inflamación ( [Ramírez-Valle et al., 2015](#) ). Por lo tanto, si las células T  $V\gamma 4^+ V\delta 4^+$  desencadenarían una recaída de la psoriasis en áreas de la piel previamente afectadas de pacientes con psoriasis, justifica una mayor investigación.

### **KCs con memoria inflamatoria en la recaída de la psoriasis**

Aunque la memoria inflamatoria generalmente se limita a las células T y B, los hallazgos de inmunidad entrenada o memoria inmune innata dentro de los macrófagos, células NK, fibroblastos y KC con tallo sugieren que tanto las células inmunes innatas como algunas células no inmunes también pueden tener memoria inmune o memoria inflamatoria. memoria ( [Kamada et al., 2018](#) ; [Naik et al., 2017](#); [Netea, 2013](#) ; [Petit et al., 2019](#) ). Se ha demostrado que esta memoria de las células inmunes innatas está principalmente involucrada en la defensa del huésped al mejorar la capacidad de respuesta a los desencadenantes posteriores. Curiosamente, los avances recientes sugieren que la memoria inmunitaria de las células estructurales es potencialmente perjudicial para las enfermedades inflamatorias crónicas ( [Dakin et al., 2017](#) ; [Larsen et al., 2021](#) ; [Naik et al., 2017](#); [Netea et al., 2020](#) ). Por ejemplo, los fibroblastos estromales derivados de tendones parecían estar entrenados para generar respuestas inflamatorias mucho más fuertes a la inflamación que las células tendinosas sanas, que están involucradas en el desarrollo de inflamación crónica y tendinopatía recurrente ( [Dakin et al., 2017](#) ). La psoriasis también es una enfermedad inflamatoria crónica, y las lesiones de psoriasis reaparecen preferentemente en las mismas localizaciones anatómicas una vez que se interrumpe el tratamiento; Si las células estructurales de la piel en lesiones resueltas ganarán memoria para predisponer a la recurrencia de lesiones en los mismos lugares estaba bajo el velo. El progreso más reciente de que las células madre epiteliales de la piel (EpSC) tienen la capacidad de adquirir una memoria prolongada de la inflamación puede descubrir este velo misterioso y sugerir que las KC con memoria inflamatoria también contribuyen a la recurrencia de lesiones en las mismas ubicaciones anatómicas de pacientes con psoriasis ( [Larsen et al., 2021](#) ; [Naik et al., 2017](#) ). En esta revisión, discutimos cómo los KC con memoria inflamatoria están potencialmente involucrados en la recaída de la psoriasis.

Las EpSC son KC basales que residen en la capa más interna del epitelio de la piel y pueden autorrenovarse o someterse a un programa de diferenciación terminal para formar una barrera epitelial ( [Blanpain y Fuchs, 2014](#) ; [Bordon, 2017](#) ). Aunque la capacidad de la barrera epitelial frente a diferentes estímulos externos está bien definida ( [Larsen et al., 2020](#) ), aún se desconoce si las EpSC o las KC basales en el epitelio de la piel tienen la capacidad de recordar un evento inflamatorio y participar en la recaída de la psoriasis. Dos estudios realizados por el grupo de Elaine Fuchs han demostrado que las EpSC pueden adquirir memoria inflamatoria en el contexto de una inflamación de la piel similar a la psoriasis y generar respuestas inflamatorias sólidas en un segundo desafío, como heridas o infecciones ( [Larsen et al., 2021](#) ). ; [Naik et al., 2017](#) ). Usando el modelo de ratones reporteros de inflamación de la piel similar a la psoriasis inducida

por IMQ, Fuchs et al. (2017) rastrearon las EpSC durante un máximo de 180 días y descubrieron que las EpSC vivían durante mucho tiempo en la piel inflamada después de la resolución de la inflamación en ratones con psoriasis. Durante la herida, estos ratones similares a la psoriasis con inflamación de la piel resuelta pudieron curar la herida más rápido que los ratones de control, independientemente de las células inmunitarias, como las células T residentes y los macrófagos ( Naik et al., 2017 ), lo que sugiere que las EpSC son células clave sensibilizadas directamente por estímulos inflamatorios y posteriormente controlar la respuesta más rápida a la herida. Dado el papel de la modificación epigenética en la memoria inmune innata ( Netea et al., 2016), los autores luego probaron la accesibilidad cromosómica en las EpSC utilizando la cromatina accesible transposasa con secuenciación de alto rendimiento y encontraron que la exposición a IMQ aumentó la accesibilidad en los genes relacionados con la inflamación y la hiperproliferación en las EpSC. La investigación adicional reveló que la respuesta más rápida adquirida a las heridas se basó particularmente en el inflamasa AIM2 y sus componentes posteriores en EpSC porque los ratones deficientes en AIM2 perdieron la capacidad de recordar la inflamación y no aceleraron la reparación de heridas en la piel previamente inflamada, mientras que la expresión inducida de AIM2 epidérmico promovió reparación de heridas en ausencia de provocación previa con IMQ ( Bordon, 2017; Naik et al., 2017). Más recientemente, Fuchs et al. (2021) han revelado además los mecanismos moleculares que guían el establecimiento, el mantenimiento y la recuperación de la memoria inflamatoria EpSC utilizando una serie de elegantes técnicas transcriptómicas y de perfiles de cromatina junto con la genética del ratón ( Larsen et al., 2021 ). También utilizaron un modelo de ratón con inflamación de la piel similar a la psoriasis inducida por IMQ para demostrar que más de 1000 regiones de ADN en las EpSC adquirieron accesibilidad en el vértice de la inflamación durante la psoriasis. Entre estos genes, el factor de transcripción general sensible al estrés FOS se asocia con JUN y el transductor de señal y activador de la transcripción 3 (STAT3), un factor de transcripción clave activado por IL-23, IL-17A e IL-22 en la psoriasis ( Nakajima et al. al., 2019; Sano et al., 2005 ; van der Fits et al., 2009 ; Zheng et al., 2007 ), dirige FOS-JUN a los dominios de la memoria, las regiones de cromatina que ganan accesibilidad durante la respuesta inflamatoria y permanecen así después de la resolución, para establecer la memoria inflamatoria. Después de la resolución de la condición inflamatoria, STAT3 y FOS fueron liberados de los dominios de memoria, mientras que JUN con otros factores transcripcionales como ATF3 y p63 permanecieron en los dominios de memoria, que son suficientes para mantener la cromatina abierta en los dominios de memoria y facilitar el rápido reclutamiento de FOS. y reactivación de genes en desafíos secundarios como heridas e infecciones ( Figura 2 ) ( Larsen et al., 2021 ; Nguyen y Aragona, 2021). En conjunto, estos dos hallazgos muestran que las EpSC o las KC basales con tallo ganan memoria epigenética a largo plazo durante la psoriasis, y esta memoria inflamatoria permite que las EpSC respondan de manera más sólida a una amplia gama de factores estresantes, como infecciones y heridas, lo que potencialmente contribuye a la recurrencia. de la inflamación de la piel en la psoriasis. Durante el establecimiento de la memoria inflamatoria, se requiere un estado de cromatina abierta para que los factores de transcripción específicos del estímulo, como STAT3, y los factores de transcripción genéricos sensibles al estrés, como FOS-JUN, tengan acceso a los dominios de la memoria. Dos marcadores epigenéticos clave están involucrados en la accesibilidad de la cromatina. Una es la adquisición de la acetilación de la histona 3 lisina 27 (H3K27ac) en los potenciadores distales porque la adición del grupo acetilo neutraliza la carga positiva de la histona 3 lisina 27 (H3K27) y

da como resultado interacciones más débiles entre la histona y el ADN y luego la apertura de la cromatina ( Zeng et al., 2021 ). El otro es la consolidación de la trimetilación de la histona 3 lisina 4 (H3K4me3) en los promotores de los genes estimulados ( Netea et al., 2020 ) porque H3K4me3 puede asociarse con el factor de remodelación del nucleosoma para mediar en la remodelación de la cromatina dependiente del trifosfato de adenosina ( Wysocka et al., 2006 ). Larsen et al. descubrió que los dominios de memoria en las EpSC estaban marcados por H3K27ac en el vértice de la inflamación (día 6) y retenían la marca de monometilación de histona 3 lisina 4 el día 30 cuando la piel recuperaba la homeostasis ( Figura 2 ) ( Larsen et al., 2021 ), los cuales impulsan o mantienen la apertura de los dominios de memoria específicos. Sin embargo, la causa de estas modificaciones epigenéticas en las EpSC sigue sin abordarse. Se ha demostrado que múltiples metabolitos participan en las modificaciones de las histonas sirviendo como cosustratos o modulando la actividad de las enzimas modificadoras de la cromatina ( Dai et al., 2020 ; Donohoe y Bultman, 2012 ). Por ejemplo, el  $\alpha$ -cetoglutarato generado a partir de la glutaminólisis promovió la desmetilación dependiente de JMJD3 de la trimetilación de H3K27 e indujo la activación antiinflamatoria de los macrófagos ( Liu et al., 2017 ), mientras que la acumulación de fumarato aumentó la metilación de la histona 3 lisina 4 al inhibir KDM5 ( Arts et al., 2016 ). La psoriasis se asocia con múltiples síndromes metabólicos, como la obesidad, la diabetes tipo 2, etc. ( Boehncke y Schön, 2015 ; Gisoni et al., 2018 ). Se ha observado un perfil metabólico diferente o una expresión aumentada de puntos de control metabólicos como MYC y HIF en lesiones cutáneas de pacientes con psoriasis en comparación con la piel de control sana y/o psoriásica sin síntomas (Cibrian et al., 2020 ). Entre estos metabolitos, el ácido glutámico, la colina, la valina, la glucosa y el mioinositol parecen estar asociados con los KC hiperproliferativos ( Dutkiewicz et al., 2016 ); Kim et al., 1989 ). En particular, se ha demostrado que el metabolismo de la glucosa participa selectivamente en la hiperproliferación de KC en la piel lesionada de personas con psoriasis ( Zhang et al., 2018 ). Nosotros (datos no publicados) y otros grupos también encontramos que la vía de la glucólisis y la actividad metabólica de los aminoácidos estaban reguladas al alza en la piel lesionada y el suero de pacientes con psoriasis y que el ácido láctico es un metabolito glucolítico principal elevado en las lesiones psoriásicas (Cibrian et al., 2020 ; Kang et al., 2017 ; Liu et al., 2021 ). Se ha demostrado que el ácido láctico promueve la acetilación de los residuos de histona lisina al inhibir las histona desacetilasas y estimular transcripción de genes a partir de la cromatina ( Latham et al., 2012 ). También hemos descubierto que varias citoquinas inflamatorias aumentaron el ácido láctico en los KC y en la piel con lesiones psoriásicas y luego promovieron H3K27ac en los KC e indujeron KC de manera más sólida en respuesta a diferentes estímulos secundarios (datos no publicados), lo que sugiere que los KC pueden obtener su memoria inflamatoria a través de acetilación de histonas. Sin embargo, se requieren más investigaciones para determinar si las KC y los fibroblastos, otras células estructurales de la piel, pueden adquirir memoria inflamatoria a través de la acetilación de histonas u otras modificaciones de histonas. Además, si los KC o los fibroblastos con memoria inflamatoria participarían en la recaída de la psoriasis justifica una mayor investigación.

### **Perspectivas**

La apreciación y el reconocimiento de la importancia de los circuitos inflamatorios en la patogénesis de la psoriasis condujo al desarrollo de múltiples productos biológicos utilizados con éxito en el tratamiento de la psoriasis. Aunque estos productos biológicos han revolucionado el tratamiento clínico de la psoriasis, la recaída de la psoriasis después de la retirada del tratamiento biológico sigue siendo un enigma. La importancia

de las células  $T_{RM}CD8^+$  epidérmicas de la piel en la recaída de la psoriasis ha sido apreciada durante mucho tiempo; el descubrimiento reciente de KC basales con memoria inflamatoria también mejora nuestra comprensión de los fundamentos de la recaída de la psoriasis. Sin embargo, se desconoce por completo si estos hallazgos finalmente conducirán a la erradicación de la recaída de la psoriasis porque las siguientes preguntas siguen siendo un misterio. ¿Cómo son los  $CD8^+T$ ? ¿Células  $RM$  en piel psoriásica resuelta activadas para reiniciar la inflamación? ¿Estarán involucradas las KC con memoria inflamatoria en la regulación de la función de las células  $T_{RM}CD8^+$  en la psoriasis? ¿Cómo podrían las funciones potencialmente inespecíficas de los metabolitos tener efectos específicos de locus y/o genes en los dominios de memoria en los KC con troncalidad? ¿Cómo se debe controlar la recaída de la psoriasis mediante la manipulación de células  $T_{RM}CD8^+$  y KC con memoria inflamatoria? ¿La futura estrategia terapéutica podría tener como objetivo bloquear rutas metabólicas específicas como la glucólisis en los KC o combinar la inhibición metabólica con el tratamiento biológico? Para abordar estas preguntas, se requieren más esfuerzos para una mejor comprensión de lavías de señalización que permiten la supervivencia a largo plazo de las células  $T_{RM}$  y descifrar los mecanismos celulares y moleculares intrínsecos por los que las KC adquieren memoria inflamatoria en la psoriasis. Además, se requiere un modelo de ratón o roedor que pueda parecerse exactamente a la recaída de psoriasis humana debido a las diferencias heterogéneas entre humanos y ratones. Con este fin, esperamos que las investigaciones antes mencionadas conduzcan en última instancia a nuevas terapias capaces de erradicar las células  $CD8^+T_{RM}$  o desactivar la capacidad de los KC de memoria en respuesta al estrés, induciendo así remisiones a largo plazo en la psoriasis.

#### **ORCID**

Danning Tian: <http://orcid.org/0000-0001-5302-0492>

Yuping Lai: <http://orcid.org/0000-0001-7445-6738>

#### **Contribuciones de autor**

Conceptualización: YL; Adquisición de fondos: YL; Escritura – borrador original: YL, DT; Redacción – revisión y edición: YL

#### **Expresiones de gratitud**

El trabajo en el laboratorio de YL cuenta con el apoyo de la Fundación Nacional de Ciencias Naturales de China, China ( [82071785](#), [31670925](#) y [31470878](#) para YL ), el Programa Nacional de Investigación y Desarrollo Clave de China, China ( [2016YFC0906200/2016YFC0906202](#) para YL ) y la Plataforma Multifuncional ECNU para la Innovación (011), China. Damos las gracias a Hall útil para los debates.

#### **Conflicto de intereses**

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

#### **Referencias**

[Aggarwal et al., 2003](#)

S. Aggarwal , N. Ghilardi , MH Xie , FJ de Sauvage , AL Gurney  
La interleucina-23 promueve un estado distintivo de activación de células T  
CD4 caracterizado por la producción de interleucina-17  
J Biol Chem , 278 ( 2003 ) , págs. 1910 - 1914

[Ver PDF](#)[Ver artículo](#)[Ver en Scopus](#)[Google Académico](#)

[Armstrong et al., 2021](#)

AW Armstrong , AM Soliman , KA Betts , Y. Wang , Y. Gao , L. Puig , *et al.*  
Eficacia comparativa y clasificación relativa de los tratamientos biológicos y  
orales para la psoriasis en placas de moderada a grave: un metanálisis en red

Dermatol Ther (Heidelb) , 11 ( 2021 ) , págs. 885 - 905

[\\_Ver PDF\\_](#)

Este artículo es de libre acceso.

Referencia cruzada [Ver en Scopus](#) [Google Académico](#)

[Artes et al., 2016](#)

RJ Arts , B. Novakovic , R. Ter

Horst , A. Carvalho , S. Bekkering , E. Lachmandas , *et al.*

La glutaminólisis y la acumulación de fumarato integran programas inmunometabólicos y epigenéticos en la inmunidad entrenada

Cell Metab , 24 ( 2016 ) , págs. 807 - 819

[Ver PDF](#) [Ver artículo](#) [Ver en Scopus](#) [Google Académico](#)

[Bartlett y millones, 2015](#)

HS Bartlett , millones de RP

Apuntando a la vía IL-17-T(H)17

Nat Rev Drug Discov , 14 ( 2015 ) , págs. 11 - 12

[Buscando PDF...](#)

Referencia cruzada [Google Académico](#)

[Behr et al., 2018](#)

FM Behr , A. Chuwonpad , R. Stark , KPJM van Gisbergen

Armado y listo: regulación transcripcional de células T CD8 de memoria residentes en tejido

Front Immunol , 9 ( 2018 ) , pág. 1770

[\\_Buscando PDF...](#)

[Ver en Scopus](#) [Google Académico](#)

[Benezeder y Wolf, 2019](#)

T. Benezeder , P. Wolf

Resolución de la psoriasis en placas: lo que queda (y reinicia la enfermedad)

Semin Immunopathol , 41 ( 2019 ) , pp. 633 - 644

[\\_Ver PDF\\_](#)

This article is free to access.

Referencia cruzada [Ver en Scopus](#) [Google Académico](#)

[Benson et al., 2011](#)

JM Benson , D. Peritt , BJ Scallon , GA Heavner , DJ Shealy , JM Giles-Komar , *et al.*

Descubrimiento y mecanismo de ustekinumab: un anticuerpo monoclonal humano dirigido a la interleucina-12 y la interleucina-23 para el tratamiento de trastornos inmunomediados

MAbs , 3 ( 2011 ) , págs. 535 - 545

[\\_Ver PDF\\_](#)

This article is free to access.

Referencia cruzada [Google Académico](#)

[Bhushan et al., 2002](#)

M. Bhushan , TO Bleiker , AE Ballsdon , MH Allen , M. Sopwith , MK Robinson , *et al.*

La anti-E-selectina es ineficaz en el tratamiento de la psoriasis: un ensayo aleatorizado

Br J Dermatol , 146 ( 2002 ) , págs. 824 - 831

[Ver en Scopus](#) [Google Académico](#)

[Bielecki et al., 2021](#)

P. Bielecki , SJ Riesenfeld , JC Hütter , E. Torlai  
Triglia , MS Kowalczyk , RR Ricardo-Gonzalez , *et al.*  
Las células linfoides innatas residentes en la piel convergen en un estado efector  
patógeno

Naturaleza , 592 ( 2021 ) , págs. 128 - 132

[Ver artículo](#)

[Referencia cruzada](#)[Ver en Scopus](#)[Google Académico](#)

Billi et al., 2019

AC Billi , JE Gudjonsson , JJ Voorhees

Psoriasis: pasado, presente y futuro

J Invest Dermatol , 139 ( 2019 ) , págs. e133 - e142

[Ver PDF](#)[Ver artículo](#)[Ver en Scopus](#)[Google Académico](#)

Blanpain y  
Fuchs, 2014

C. Blanpain , E. Fuchs

Plasticidad de células madre. Plasticidad de las células madre epiteliales en la  
regeneración tisular

Ciencia , 344 ( 2014 ) , Artículo 1242281

[Ver en Scopus](#)[Google Académico](#)

Blauv  
elt et  
al.,  
2020

A. Blauvelt , CL Leonardi , M. Gooderham , KA Papp , S. Philipp , JJ Wu , *et al.*

Eficacia y seguridad del tratamiento continuo con risankizumab frente a la  
retirada del tratamiento en pacientes con psoriasis en placas de moderada a  
grave: ensayo clínico aleatorizado de fase 3

JAMA Dermatol , 156 ( 2020 ) , págs. 649 - 658

[\\_Ver PDF](#)

This article is free to access.

[Referencia cruzada](#)[Ver en Scopus](#)[Google Académico](#)

B  
l  
a  
u  
v  
e  
l  
t  
e  
t  
a  
l  
.  
,  
2  
0  
2  
0

A. Blauvelt , KA Papp , CE Griffiths , B. Randazzo , Y. Wasfi , YK Shen , *et al.*  
Eficacia y seguridad de guselkumab, un anticuerpo monoclonal anti-interleucina-23, en comparación con adalimumab para el tratamiento continuo de pacientes con psoriasis de moderada a grave: resultados del ensayo de fase III, doble ciego, controlado con placebo y comparador activo VOYAGE 1  
J Am Acad Dermatol , 76 ( 2017 ) , págs. 405 - 417  
[Ver PDF](#)[Ver artículo](#)[Ver en Scopus](#)[Google Académico](#)

A. Blauvelt , KA Papp , H. Sofen , M. Augustin , G. Yosipovitch , N. Katoh , *et al.*  
Dosificación continua versus terapia interrumpida con ixekizumab: un análisis integrado de dos ensayos de fase 3 en psoriasis [la corrección publicada aparece en J Eur Acad Dermatol Venereol 2017;31:1764]  
J Eur Acad Dermatol Venereol , 31 ( 2017 ) , pp. 1004 - 1013  
[\\_Ver PDF\\_](#)  
This article is free to access.  
[Referencia cruzada](#)[Ver en Scopus](#)[Google Académico](#)

7  
c

A. Blauvelt , K. Reich , RB Warren , JC Szepletowski , B. Sigurgeirsson , SK T  
yring , *et al.*

El reinicio de secukinumab consigue recuperar altos niveles de respuesta en  
pacientes que interrumpen el tratamiento por psoriasis en placas de moderada a  
grave

Br J Dermatol , 177 ( 2017 ) , págs. 879 - 881

[Ver artículo](#)

[Referencia cruzada](#)[Ver en Scopus](#)[Google Académico](#)

WH Boehncke , MP Schön

Soriasis

Lancet , 386 ( 2015 ) , págs. 983 - 994

[Ver PDF](#)[Ver artículo](#)[Ver en Scopus](#)[Google Académico](#)

Y. Bordón

Inflamación: la memoria inflamatoria es superficial

Nat Rev Immunol , 17 ( 2017 ) , pág. 731

[\\_Ver PDF](#)

This article is free to access.

[Referencia cruzada](#)[Ver en Scopus](#)[Google Académico](#)

O. Boyman , HP Hefti , C. Conrad , BJ Nickoloff , M. Suter , FO Nestlé  
El desarrollo espontáneo de la psoriasis en un nuevo modelo animal muestra un  
papel esencial para las células T residentes y el factor alfa de necrosis tumoral  
J Exp Med , 199 ( 2004 ) , págs. 731 - 736

[\\_Ver PDF\\_](#)

This article is free to access.

[Ver en Scopus](#)[Google Académico](#)

ND Brownstone , J. Hong , M. Mosca , E. Haderler , W. Liao , T. Bhutani , *et al.*  
Tratamientos biológicos de la psoriasis: una actualización para el clínico  
Biológicos , 15 ( 2021 ) , págs. 39 - 51

[\\_Ver PDF\\_](#)

Este artículo es de libre acceso.

[Referencia cruzada](#) [Ver en Scopus](#) [Google Académico](#)

M. Burlando , A. Muracchioli , E. Cozzani , A. Parodi  
Un caso de rebote por suspensión de brodalumab: la importancia de la  
continuidad terapéutica  
J Clin Dermatol Ther , 6 ( 2020 ) , pág. 041  
[Ver en Scopus](#) [Google Académico](#)

XY Cai , CP Gommoll Jr. , L. Justice , SK Narula , JS Fine  
Regulación de la expresión génica del factor estimulante de colonias de  
granulocitos por interleucina-17  
Immunol Lett , 62 ( 1998 ) , págs. 51 - 58  
[Ver PDF](#) [Ver artículo](#) [Ver en Scopus](#) [Google Académico](#)

Y. Cai , X. Shen , C. Ding , C. Qi , K. Li , X. Li , *et al.*  
Papel fundamental de las células  $\gamma\delta$ T productoras de IL-17 dérmicas en la inflamación de la piel [la corrección publicada aparece en Immunity 2011;35:649]  
Inmunidad , 35 ( 2011 ) , págs. 596 - 610  
[Ver PDF](#)[Ver artículo](#)[Ver en Scopus](#)[Google Académico](#)

W. Carey , S. Glazer , AB Gottlieb , M. Lebwohl , C. Leonardi , A. Menter , *et al.*  
Eventos adversos de recaída, rebote y psoriasis: informe de un grupo asesor  
J Am Acad Dermatol , 54 ( 2006 ) , págs. S171 - S181  
[Ver PDF](#)[Ver artículo](#)[Ver en Scopus](#)[Google Académico](#)

Y. Carrier , HL Ma , HE Ramon , L. Napierata , C. Small , M. O'Toole , *et al.*  
Interregulación de las citoquinas Th17 y las citoquinas IL-36 in vitro e in vivo: implicaciones en la patogénesis de la psoriasis  
J Invest Dermatol , 131 ( 2011 ) , págs. 2428 - 2437

[Ver PDF](#)[Ver artículo](#)[Referencia cruzada](#)[Ver en Scopus](#)[Google Académico](#)

S. Cheuk , H. Schlums , I. Gallais  
Sérézal , E. Martini , SC Chiang , N. Marquardt , *et al.*  
La expresión de CD49a define las células T CD8<sup>+</sup> residentes en tejido  
preparadas para la función citotóxica en la piel humana  
*Inmunidad* , 46 ( 2017 ) , pp. 287 - 300  
[Ver PDF](#)[Ver artículo](#)[Ver en Scopus](#)[Google Académico](#)

S. Cheuk , M. Wikén , L. Blomqvist , S. Nylén , T. Talme , M. Ståhle , *et al.*  
Las células epidérmicas Th22 y Tc17 forman una memoria de enfermedad  
localizada en la psoriasis clínicamente curada  
*J Immunol* , 192 ( 2014 ) , págs. 3111 - 3120  
[\\_Ver PDF\\_](#)  
[Referencia cruzada](#)[Ver en Scopus](#)[Google Académico](#)

A. Chiricozzi , E. Guttman-Yassky , M. Suárez-Fariñas , KE Nograles , S. Tian , I. Cardinale , *et al.*  
Las respuestas integradoras a IL-17 y TNF- $\alpha$  en los queratinocitos humanos explican los circuitos patogénicos inflamatorios clave en la psoriasis  
J Invest Dermatol , 131 ( 2011 ) , págs. 677 - 687  
[Ver PDF](#)[Ver artículo](#)[Referencia cruzada](#)[Ver en Scopus](#)[Google Académico](#)

HY Chiu , RC Hui , TF Tsai , YC Chen , NF Chang Liao , PH Chen , *et al.*  
Predictores del tiempo hasta la recaída luego de la suspensión de ustekinumab en pacientes con psoriasis que habían respondido a la terapia: un estudio multicéntrico de ocho años [publicación electrónica antes de la impresión]  
J Am Acad Dermatol ( 2019 ) , [10.1016/j.jaad.2019.01.035](#)  
(consultado el 23 de marzo de 2022)  
[Ver artículo](#)  
[Google Académico](#)

D. Cibrian , H. de la Fuente , F. Sánchez-Madrid  
Vías metabólicas que controlan la homeostasis y la inflamación de la piel  
Tendencias Mol Med , 26 ( 2020 ) , pp. 975 - 986  
[Ver PDF](#)[Ver artículo](#)[Ver en Scopus](#)[Google Académico](#)

C. Conrad , J. Di  
Domizio , A. Mylonas , C. Belkhouja , O. Demaria , AA Navarini , *et al.*  
El bloqueo de TNF induce una respuesta de interferón tipo I desregulada sin  
autoinmunidad en la psoriasis paradójica  
Nat Commun , 9 ( 2018 ) , pág. 25  
[\\_Ver PDF\\_](#)  
Este artículo es de libre acceso.  
[Ver en Scopus](#)[Google Académico](#)

JJ Crowley , RB Warren , JC Cather  
Seguridad de los inhibidores selectivos de IL-23p19 para el tratamiento de la  
psoriasis  
J Eur Acad Dermatol Venereol , 33 ( 2019 ) , págs. 1676 - 1684  
[\\_Ver PDF\\_](#)  
Este artículo es de libre acceso.  
[Referencia cruzada](#)[Ver en Scopus](#)[Google Académico](#)

Z. Dai , V. Ramesh , JW Locasale  
El panorama metabólico en evolución de la biología de la cromatina y la  
epigenética  
Nat Rev Genet , 21 ( 2020 ) , pp. 737 - 753  
[Ver artículo\\_](#)  
[Referencia cruzada](#)[Ver en Scopus](#)[Google Académico](#)

SG Dakin , CD Buckley , MH Al-  
Mossawi , R. Hedley , FO Martínez , K. Wheway , *et al.*  
La activación persistente de fibroblastos estromales está presente en la  
tendinopatía crónica  
Arthritis Res Ther , 19 ( 2017 ) , pág. dieciséis

[\\_Ver PDF\\_](#)

Este artículo es de libre acceso.

[Ver en Scopus](#)[Google Académico](#)

A. Demirbaş , GS Kurtipek , A. Tunçez , F. Akyürek , GU Demirbaş  
El papel de la cistatina-C y la fetuina-A en la determinación del riesgo  
aterosclerótico temprano en pacientes con psoriasis

*Dermatol Ther* , 33 ( 2020 ) , pág. e13898

[Ver en Scopus](#)[Google Académico](#)

P. Di Meglio , F. Villanova , AA Navarini , A. Mylonas , I. Tosi , FO Nestlé , *et al.*

Dirigirse a las células T CD8 (+) previene el desarrollo de la psoriasis

*J Allergy Clin Immunol* , 138 ( 2016 ) , págs. 274 - 276.e6

[Ver PDF](#)[Ver artículo](#)[Ver en Scopus](#)[Google Académico](#)

T. Dileepan , JL Linehan , JJ Moon , M. Pepper , MK Jenkins , PP Cleary  
La respuesta robusta de las células T th17 específicas de antígeno al  
estreptococo del grupo A depende de la IL-6 y de la vía de infección intranasal  
PLoS Pathog , 7 ( 2011 ) , Artículo e1002252

[\\_Ver PDF\\_](#)

[Referencia cruzada](#)[Ver en Scopus](#)[Google Académico](#)

DR Donohoe , SJ Bultman

Metaboloepigenética: interrelaciones entre el metabolismo energético y el  
control epigenético de la expresión génica

J Cell Physiol , 227 ( 2012 ) , págs. 3169 - 3177

[Ver artículo\\_](#)

[Referencia cruzada](#)[Ver en Scopus](#)[Google Académico](#)

PJ Dubin , JK Kolls  
Citocinas Th17 e inmunidad de las mucosas  
Immunol Rev , 226 ( 2008 ) , págs. 160 - 171  
[Ver en Scopus](#)[Google Académico](#)

GP Dunn , CM Koebel , RD Schreiber  
Interferones, inmunidad e immunoedición del cáncer  
Nat Rev Immunol , 6 ( 2006 ) , págs. 836 - 848  
[Ver artículo](#)  
[Referencia cruzada](#)[Ver en Scopus](#)[Google Académico](#)

EP Dutkiewicz , KT Hsieh , YS Wang , HY Chiu , PL Urban  
Microparche de hidrogel y detección asistida por espectrometría de masas para  
metabolitos de la piel relacionados con la psoriasis

Clin Chem , 62 ( 2016 ) , págs. 1120 - 1128

[\\_Ver PDF\\_](#)

Referencia cruzada [Ver en Scopus](#) [Google Académico](#)

L. Fry , BS Panadero

Desencadenamiento de la psoriasis: el papel de las infecciones y los  
medicamentos

Clin Dermatol , 25 ( 2007 ) , págs . 606-615

[Ver PDF](#) [Ver artículo](#) [Ver en Scopus](#) [Google Académico](#)

N. Gagliani , MC Amezcua  
Vesely , A. Iseppon , L. Brockmann , H. Xu , NW Palm , *et al.*  
Las células Th17 se transdiferencian en células T reguladoras durante la  
resolución de la inflamación  
Naturaleza , 523 ( 2015 ) , págs. 221 - 225  
[Ver artículo](#)  
[Referencia cruzada](#)[Ver en Scopus](#)[Google Académico](#)

I. Gallais Sérézal , C. Classon , S. Cheuk , M. Barrientos-  
Somarribas , E. Wadman , E. Martini , *et al.*  
Las células T residentes en la psoriasis resuelta dirigen las respuestas del tejido  
que estratifican el resultado clínico  
J Invest Dermatol , 138 ( 2018 ) , págs. 1754 - 1763  
[Ver PDF](#)[Ver artículo](#)[Ver en Scopus](#)[Google Académico](#)

I. Gallais Séréal , E. Hoffer , B. Ignatov , E. Martini , B. Zitti , M. Ehrström , *et al.*

Un conjunto sesgado de células T residentes desencadena respuestas tisulares asociadas a la psoriasis en la piel sin lesiones de pacientes con psoriasis

J Allergy Clin Immunol , 143 ( 2019 ) , págs. 1444 - 1454

[Ver PDF](#)[Ver artículo](#)[Ver en Scopus](#)[Google Académico](#)

D. Ganguly , G. Chamilos , R. Lande , J. Gregorio , S. Meller , V. Facchinetti , *et al.*

Los complejos de péptido antimicrobiano-ARN propio activan las células dendríticas humanas a través de TLR7 y TLR8

J Exp Med , 206 ( 2009 ) , págs. 1983 - 1994

[\\_Ver PDF\\_](#)

This article is free to access.

[Referencia cruzada](#)[Ver en Scopus](#)[Google Académico](#)

V. Gerriets , P. Bansal , A. Goyal , K. Khaddour  
Inhibidores del factor de necrosis tumoral  
StatPearls [Internet] , Treasure Island, FL ( 2021 )  
[Google Académico](#)

FM Ghazawi , F. Mahmood , L. Kircik , Y. Poulin , M. Bourcier , R. Vender , *et al.*  
Una revisión de la eficacia y seguridad de los agentes biológicos dirigidos a la IL-23 en el tratamiento de la psoriasis con el foco en tildrakizumab  
Front Med (Lausana) , 8 ( 2021 ) , p. 702776  
[Ver en Scopus](#)[Google Académico](#)

P. Gisondi , AC Fostini , I. Fossà , G. Girolomoni , G. Targher  
La psoriasis y el síndrome metabólico  
Clin Dermatol , 36 ( 2018 ) , págs. 21 - 28  
[Ver PDF](#)[Ver artículo](#)[Ver en Scopus](#)[Google Académico](#)

A. Giunta , M. Papoutsaki , L. Bianchi , S. Chimenti  
Eficacia y seguridad de infliximab en el tratamiento a largo plazo de la psoriasis en placas: un estudio retrospectivo comparativo de dos regímenes diferentes (continuo versus relacionado con la recaída)  
J Am Acad Dermatol , 56 ( 2007 ) , pág. AB190  
[Google Académico](#)

KB Gordon , AW Armstrong , P. Foley , M. Song , YK Shen , S. Li , *et al.*  
La eficacia de guselkumab después de la suspensión se asocia con la supresión de las IL-17 e IL-22 reguladas por IL-23 en suero en la psoriasis: estudio VOYAGE 2  
J Invest Dermatol , 139 ( 2019 ) , págs. 2437 - 2446.e1  
[Ver PDF](#)[Ver artículo](#)[Ver en Scopus](#)[Google Académico](#)

KB Gordon , A. Blauvelt , KA Papp , RG Langley , T. Luger , M. Ohtsuki , *et al.*  
Ensayos de fase 3 de ixekizumab en psoriasis en placas de moderada a grave  
N Engl J Med , 375 ( 2016 ) , págs. 345 - 356

[Ver artículo](#)

[Referencia cruzada](#)[Ver en Scopus](#)[Google Académico](#)

KB Gordon , SR Feldman , JY Koo , A. Menter , T. Rolstad , G. Krueger  
Definiciones de medidas de duración del efecto para tratamientos de psoriasis  
Arch Dermatol , 141 ( 2005 ) , págs. 82 - 84

[Ver en Scopus](#)[Google Académico](#)

AB Gottlieb , R. Evans , S. Li , LT Dooley , CA Guzzo , D. Baker , *et al.*  
Terapia de inducción con infliximab para pacientes con psoriasis grave en  
placas: ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo  
J Am Acad Dermatol , 51 ( 2004 ) , págs. 534 - 542

[Ver PDF](#)[Ver artículo](#)[Ver en Scopus](#)[Google Académico](#)

CE Griffiths , BE Strober , P. Van De Kerkhof , V. Ho , R. Fidelus-  
Gort , N. Yeilding , *et al.*  
Comparación de ustekinumab y etanercept para la psoriasis de moderada a grave  
N Engl J Med , 362 ( 2010 ) , págs. 118 - 128

[Ver en Scopus](#)[Google Académico](#)

HL Ha , H. Wang , P. Pisitkun , JC Kim , I. Tassi , W. Tang , *et al.*  
IL-17 impulsa la inflamación psoriásica a través de distintos mecanismos  
específicos de células diana

Proc Natl Acad Sci USA , 111 ( 2014 ) , págs. E3422 - E3431

[\\_Ver PDF](#)

[Ver en Scopus](#)[Google Académico](#)

LE Harrington , RD Hatton , PR Mangan , H. Turner , TL Murphy , KM Murph  
y , *et al.*

Las células T efectoras CD4<sup>+</sup> productoras de interleucina 17 se desarrollan a  
través de un linaje distinto de los linajes T helper tipo 1 y 2

Nat Immunol , 6 ( 2005 ) , págs. 1123 - 1132

[Ver artículo](#)

[Referencia cruzada](#)[Ver en Scopus](#)[Google Académico](#)

T. Hartwig , S. Pantelyushin , AL Croxford , P. Kulig , B. Becher  
Las células T  $\gamma\delta$  productoras de IL-17 dérmicas establecen una memoria de larga  
duración en la piel

Eur J Immunol , 45 ( 2015 ) , págs. 3022 - 3033

[\\_Ver PDF](#)

This article is free to access.

[Referencia cruzada](#)[Ver en Scopus](#)[Google Académico](#)

JE Hawkes , TC Chan , JG Krueger  
Patogénesis de la psoriasis y desarrollo de nuevas terapias inmunitarias dirigidas  
J Allergy Clin Immunol , 140 ( 2017 ) , págs. 645 - 653

[Ver PDF](#)[Ver artículo](#)[Ver en Scopus](#)[Google Académico](#)

Z. Hegyi , S. Zwicker , D. Bureik , M. Peric , S. Koglin , A. Batycka-Baran , *et al.*

El calcipotriol, análogo de la vitamina D, suprime la psoriasina (S100A7) y la koebnerisina (S100A15) proinflamatorias S100 inducidas por la citocina Th17 en la psoriasis

J Invest Dermatol , 132 ( 2012 ) , págs. 1416 - 1424

[Ver PDF](#)[Ver artículo](#)[Referencia cruzada](#)[Ver en Scopus](#)[Google Académico](#)

C. Joyau , G. Veyrac , V. Dixneuf , P. Jolliet

Terapia antifactor de necrosis tumoral alfa y aumento del riesgo de psoriasis de novo: ¿es realmente un efecto secundario paradójico?

Clin Exp Rheumatol , 30 ( 2012 ) , págs. 700 - 706

[Ver en Scopus](#)[Google Académico](#)

R. Kamada , W. Yang , Y. Zhang , MC Patel , Y. Yang , R. Ouda , *et al.*

La estimulación con interferón crea marcas de cromatina y establece la memoria transcripcional

Proc Natl Acad Sci USA , 115 ( 2018 ) , págs. E9162 - E9171

[\\_Ver PDF\\_](#)

[Ver en Scopus](#)[Google Académico](#)

H. Kang , X. Li , Q. Zhou , C. Quan , F. Xue , J. Zheng , *et al.*

Exploración de biomarcadores candidatos para la psoriasis humana basados en cromatografía de gases-espectrometría de masas y metabolómica sérica

Br J Dermatol , 176 ( 2017 ) , págs. 713 - 722

[Ver artículo\\_](#)

[Referencia cruzada](#)[Ver en Scopus](#)[Google Académico](#)

SA Khader , JE Pearl , K. Sakamoto , L. Gilmartin , GK Bell , DM Jelley-Gibbs , *et al.*

IL-23 compensa la ausencia de IL-12p70 y es esencial para la respuesta de IL-17 durante la tuberculosis, pero es prescindible para la protección y las respuestas de IFN-gamma específicas de antígeno si se dispone de IL-12p70

J Immunol , 175 ( 2005 ) , págs. 788 - 795

[\\_Ver PDF\\_](#)

[Referencia cruzada](#)[Ver en Scopus](#)[Google Académico](#)

A. Khemis , A. Kelati , H. Montaudié , JP Lacour , T. Passeron

Tratamiento exitoso de la recaída de la psoriasis severa con secukinumab (inhibidor de la interleucina 17 A) después de la suspensión abrupta de brodalumab (inhibidor del receptor de la interleucina 17): un estudio retrospectivo que evalúa la eficacia y la seguridad a largo plazo

J Am Acad Dermatol , 79 ( 2018 ) , págs. 758 - 760

[Ver PDF](#)[Ver artículo](#)[Ver en Scopus](#)[Google Académico](#)

YH Kim , EK Orenberg , KF Faull , NG Wade-Jardetzky , O. Jardetzky

Espectroscopia de RMN 1H: un enfoque para la evaluación de la piel enferma in vivo

J Invest Dermatol , 92 ( 1989 ) , págs. 210 - 216

[Ver PDF](#)[Ver artículo](#)[Ver en Scopus](#)[Google Académico](#)

AB Kimball , KA Papp , K. Reich , M. Gooderham , Q. Li , N. Cichanowitz , *et al.*

Eficacia y seguridad de tildrakizumab para la psoriasis en placas con dosificación continua, interrupción del tratamiento, ajustes de dosis y cambio de etanercept: resultados de estudios de fase III

Br J Dermatol , 182 ( 2020 ) , págs. 1359 - 1368

[\\_Ver PDF\\_](#)

[Referencia cruzada](#)[Ver en Scopus](#)[Google Académico](#)

JG Krueger , LK Ferris , A. Menter , F. Wagner , A. White , S. Visvanathan , *et al.*

Anti-IL-23A mAb BI 655066 para el tratamiento de la psoriasis de moderada a grave: seguridad, eficacia, farmacocinética y resultados de biomarcadores de un ensayo de dosis única creciente, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo

J Allergy Clin Immunol , 136 ( 2015 ) , págs. 116 - 124.e7

[Ver PDF](#)[Ver artículo](#)[Ver en Scopus](#)[Google Académico](#)

K. Kurihara , T. Fujiyama , P. Phadungsaksawasdi , T. Ito , Y. Tokura  
Importancia de las células T de memoria residentes en la piel CD8+CD103+ productoras de IL-17A en la lesión de psoriasis y su posible relación con el curso clínico

J Dermatol Sci , 95 ( 2019 ) , págs. 21 - 27

[Ver PDF](#)[Ver artículo](#)[Ver en Scopus](#)[Google Académico](#)

U. Laggner , P. Di Meglio , GK Perera , C. Hundhausen , KE Lacy , N. Ali , *et al.*

Identificación de un nuevo subconjunto de células T V $\gamma$ 9V $\delta$ 2 proinflamatorias que se alojan en la piel humana con un papel potencial en la psoriasis

J Immunol , 187 ( 2011 ) , págs. 2783 - 2793

[\\_Ver PDF\\_](#)

[Referencia cruzada](#)[Ver en Scopus](#)[Google Académico](#)

Y. Lai , C. Dong

Anticuerpos terapéuticos que se dirigen a las citoquinas inflamatorias en enfermedades autoinmunes

Int Immunol , 28 ( 2016 ) , págs. 181 - 188

[\\_Ver PDF\\_](#)

[Referencia cruzada](#)[Ver en Scopus](#)[Google Académico](#)

Y. Lai , D. Li , C. Li , B. Muehleisen , KA Radek , HJ Park , *et al.*

La proteína antimicrobiana REG3A regula la proliferación y diferenciación de queratinocitos después de una lesión cutánea

Inmunidad , 37 ( 2012 ) , págs. 74 - 84

[Ver PDF](#)[Ver artículo](#)[Ver en Scopus](#)[Google Académico](#)

R. Lande , E. Botti , C. Jandus , D. Dojcinovic , G. Fanelli , C. Conrad , *et al.*

El péptido antimicrobiano LL37 es un autoantígeno de células T en la psoriasis [la corrección publicada aparece en Nat Commun 2015;6:6595]

Nat Commun , 5 ( 2014 ) , pág. 5621

[\\_Ver PDF\\_](#)

This article is free to access.

[Ver en Scopus](#)[Google Académico](#)

R. Lande , J. Gregorio , V. Facchinetti , B. Chatterjee , YH Wang , B. Homey , *et al.*

Las células dendríticas plasmocitoides detectan el propio ADN junto con el péptido antimicrobiano

Naturaleza , 449 ( 2007 ) , págs. 564 - 569

[Ver artículo\\_](#)

[Referencia cruzada](#)[Ver en Scopus](#)[Google Académico](#)

SB Larsen , CJ Cowley , E. Fuchs

Células epiteliales: enlaces de inmunidad

Curr Opin Immunol , 62 ( 2020 ) , pp. 45 - 53

[Ver PDF](#)[Ver artículo](#)[Referencia cruzada](#)[Google Académico](#)

SB Larsen , CJ Cowley , SM Sajjath , D. Barrows , Y. Yang , TS Carroll , *et al.*

Establecimiento, mantenimiento y recuperación de la memoria inflamatoria.

Cell Stem Cell , 28 ( 2021 ) , págs. 1758 - 1774.e8

[Ver PDF](#)[Ver artículo](#)[Ver en Scopus](#)[Google Académico](#)

T. Latham , L. Mackay , D. Sproul , M. Karim , J. Culley , DJ Harrison , *et al.*

El lactato, un producto del metabolismo glucolítico, inhibe la actividad de la histona desacetilasa y promueve cambios en la expresión génica

Res. de ácidos nucleicos , 40 ( 2012 ) , págs. 4794 - 4803

[\\_Ver PDF\\_](#)

[Referencia cruzada](#)[Ver en Scopus](#)[Google Académico](#)

E. Lee , WL Trepicchio , JL Oestreicher , D. Pittman , F. Wang , F. Chamian , *et al.*

Aumento de la expresión de interleucina 23 p19 y p40 en piel lesionada de pacientes con psoriasis vulgar

J Exp Med , 199 ( 2004 ) , págs. 125 - 130

[\\_Ver PDF\\_](#)

This article is free to access.

[Ver en Scopus](#)[Google Académico](#)

SJ Li , LM Pérez-Chada , JF Merola

Psoriasis inducida por inhibidores del TNF: algoritmo propuesto para su tratamiento y manejo

J Psoriasis Artritis psoriásica , 4 ( 2019 ) , pp. 70 - 80

[Ver artículo\\_](#)

[Referencia cruzada](#)[Ver en Scopus](#)[Google Académico](#)

SC Liang , XY Tan , DP Luxenberg , R. Karim , K. Dunussi-

Joannopoulos , M. Collins , *et al.*

La interleucina (IL)-22 y la IL-17 son coexpresadas por las células Th17 y mejoran de manera cooperativa la expresión de péptidos antimicrobianos

J Exp Med , 203 ( 2006 ) , págs. 2271 - 2279

[\\_Ver PDF\\_](#)

This article is free to access.

[Referencia cruzada](#)[Ver en Scopus](#)[Google Académico](#)

PS Liu , H. Wang , X. Li , T. Chao , T. Teav , S. Christen , *et al.*

El  $\alpha$ -cetoglutarato orquesta la activación de los macrófagos a través de la reprogramación metabólica y epigenética

Nat Immunol , 18 ( 2017 ) , pp. 985 - 994

[Ver artículo\\_](#)

[Referencia cruzada](#)[Ver en Scopus](#)[Google Académico](#)

YZ Liu , MY Xu , XY Dai , L. Yan , L. Li , RZ Zhu , *et al.*

La piruvato quinasa M2 media la glucólisis y contribuye a la psoriasis al promover la proliferación de queratinocitos

Front Pharmacol , 12 ( 2021 ) , pág. 765790

[Ver en Scopus](#)[Google Académico](#)

MA Lowes , M. Suárez-Fariñas , JG Krueger

Inmunología de la psoriasis

Annu Rev Immunol , 32 ( 2014 ) , págs. 227 - 255

[Ver artículo\\_](#)

[Referencia cruzada](#)[Ver en Scopus](#)[Google Académico](#)

M. Masson

Regnault , MP Konstantinou , A. Khemis , Y. Poulin , M. Bourcier , F. Amelot , *et al.*

Recaída temprana de la psoriasis después de suspender el brodalumab: un estudio de cohorte retrospectivo en 77 pacientes

J Eur Acad Dermatol Venereol , 31 ( 2017 ) , págs. 1491 - 1496

[Ver artículo\\_](#)

[Referencia cruzada](#)[Ver en Scopus](#)[Google Académico](#)

TR Matos , JT O'Malley , EL Lowry , D. Hamm , IR Kirsch , HS Robins , *et al.*

Las lesiones psoriásicas clínicamente resueltas contienen clones de células T  $\alpha\beta$  productoras de IL-17 específicas de la psoriasis

J Clin Invest , 127 ( 2017 ) , págs. 4031 - 4041

[\\_Ver PDF\\_](#)

[Ver en Scopus](#)[Google Académico](#)

A. Menter , SK Tying , K. Gordon , AB Kimball , CL Leonardi , RG Langley , *et al.*

Tratamiento con adalimumab para la psoriasis de moderada a grave: un ensayo de fase III aleatorizado y controlado

J Am Acad Dermatol , 58 ( 2008 ) , págs. 106 - 115

[Ver PDF](#)[Ver artículo](#)[Ver en Scopus](#)[Google Académico](#)

JJ Milner , AW Goldrath

Programación transcripcional de células T CD8+ de memoria residentes en tejidos

Curr Opin Immunol , 51 ( 2018 ) , pp. 162 - 169

[Ver PDF](#)[Ver artículo](#)[Ver en Scopus](#)[Google Académico](#)

S. Moos , AN Mohebiany , A. Waisman , FC Kurschus  
La psoriasis inducida por imiquimod en ratones depende de la señalización de IL-17 de los queratinocitos

J Invest Dermatol , 139 ( 2019 ) , págs. 1110 - 1117

[Ver PDF](#)[Ver artículo](#)[Ver en Scopus](#)[Google Académico](#)

2015

U. Mrowietz , CL Leonardi , G. Girolomoni , D. Toth , A. Morita , SA Balki , *et al.*

Retratamiento con secukinumab según sea necesario versus régimen de mantenimiento a intervalos fijos para la psoriasis en placas de moderada a grave: un ensayo aleatorizado, doble ciego, de no inferioridad (SCULPTURE)

J Am Acad Dermatol , 73 ( 2015 ) , pp. 27 - 36.e1

[Ver PDF](#)[Ver artículo](#)[Ver en Scopus](#)[Google Académico](#)

, 2019

MH Mu , YN Wang , Y. Huang , XL Niu , HD Chen , XH Gao , *et al.*

La hipertermia local eliminó múltiples verrugas virales en un paciente con síndrome de Cushing

Dermatol Ther , 32 ( 2019 ) , pág. e12815

[Ver artículo](#)

[Referencia cruzada](#)[Ver en Scopus](#)[Google Académico](#)

Naik et al.,

S. Naik , SB Larsen , NC Gómez , K. Alaverdyan , A. Sendoel , S. Yuan , *et al.*

La memoria inflamatoria sensibiliza las células madre epiteliales de la piel al daño tisular [la corrección publicada aparece en Nature 2018;560:E2]

Naturaleza , 550 ( 2017 ) , págs. 475 - 480

[Ver artículo](#)

[Referencia cruzada](#)[Ver en Scopus](#)[Google Académico](#)

Nakajima et al., 2010

A. Nakajima , T. Matsuki , M. Komine , A. Asahina , R. Horai , S. Nakae , *et al.*

El TNF, pero no la IL-6 ni la IL-17, es crucial para el desarrollo de dermatitis similar a la psoriasis independiente de las células T en ratones *Il1rn*<sup>-/-</sup>

J Immunol , 185 ( 2010 ) , págs. 1887 - 1893

[\\_Ver PDF](#)

[Referencia cruzada](#)[Ver en Scopus](#)[Google Académico](#)

Nakajima et al., 2019

K. Nakajima , S. Kataoka , K. Sato , M. Takaishi , M. Yamamoto , H. Nakajima , *et al.*

La activación de Stat3 en los queratinocitos epidérmicos induce la activación de las células de Langerhans para formar un circuito esencial para la psoriasis a través de la producción de IL-23

J Dermatol Sci , 93 ( 2019 ) , págs. 82 - 91

[Ver PDF](#)[Ver artículo](#)[Ver en Scopus](#)[Google Académico](#)

Nestlé et al., 2005

FO Nestlé , C. Conrad , A. Tun-Kyi , B. Homey , M. Gombert , O. Boyman , *et al.*

Las células predendríticas plasmocitoides inician la psoriasis a través de la producción de interferón-alfa

J Exp Med , 202 ( 2005 ) , págs. 135 - 143

[\\_Ver PDF\\_](#)

Este artículo es de libre acceso.

[Referencia cruzada](#)[Ver en Scopus](#)[Google Académico](#)

Nestlé et al., 2009

FO Nestlé , DH Kaplan , J. Barker

Soriasis

N Engl J Med , 361 ( 2009 ) , págs. 496 - 509

[Ver en Scopus](#)[Google Académico](#)

Netea, 2013

MG Netea

Entrenamiento de la inmunidad innata: el concepto cambiante de la memoria inmunológica en la defensa innata del huésped

Eur J Clin Invest , 43 ( 2013 ) , págs. 881 - 884

[\\_Ver PDF\\_](#)

Este artículo es de libre acceso.

[Referencia cruzada](#)[Ver en Scopus](#)[Google Académico](#)

Netea et al., 2020

MG Netea , J. Domínguez-

Andrés , LB Barreiro , T. Chavakis , M. Divangahi , E. Fuchs , *et al.*

Definición de la inmunidad entrenada y su papel en la salud y la enfermedad

Nat Rev Immunol , 20 ( 2020 ) , págs. 375 - 388

[\\_Ver PDF\\_](#)

Este artículo es de libre acceso.

[Referencia cruzada](#)[Ver en Scopus](#)[Google Académico](#)

Netea et al., 2016

MG Netea , LA Joosten , E. Latz , KH Mills , G. Natoli , HG Stunnenberg , *et al.*

Inmunidad entrenada: un programa de memoria inmune innata en salud y enfermedad

Ciencia , 352 ( 2016 ) , pág. aaf1098

[Google Académico](#)

Ngiow et al., 2013

SF Ngiow , MW Teng , MJ Smyth

Un equilibrio de interleucina-12 y -23 en el cáncer

Trends Immunol , 34 ( 2013 ) , pp. 548 - 555

[Ver PDF](#)[Ver artículo](#)[Ver en Scopus](#)[Google Académico](#)

Nguyen y Aragón, 2021

TM Nguyen , M. Aragona

Los factores de transcripción sensibles al estrés entrenan a las células madre para recordar

Cell Stem Cell , 28 ( 2021 ) , págs. 1679 - 1680

[Ver PDF](#)[Ver artículo](#)[Ver en Scopus](#)[Google Académico](#)

Ni y Lai, 2020

X. Ni , Y. Lai

Queratinocito: ¿desencadenante o ejecutor de la psoriasis?

J Leukoc Biol , 108 ( 2020 ) , págs. 485 - 491

[Ver artículo\\_](#)

[Referencia cruzada](#)[Ver en Scopus](#)[Google Académico](#)

Ni y Lai, 2021

X. Ni , Y. Lai

Diafonía entre queratinocitos y células inmunitarias en enfermedades inflamatorias de la piel

Explor Immunol , 1 ( 2021 ) , págs. 418 - 431

[\\_Ver PDF\\_](#)

[Referencia cruzada](#) [Ver en Scopus](#) [Google Académico](#)

Nickoloff y  
Nestlé, 2004

BJ Nickoloff , FO Nestlé

Los conocimientos recientes sobre la inmunopatogénesis de la psoriasis brindan nuevas oportunidades terapéuticas

J Clin Invest , 113 ( 2004 ) , págs. 1664 - 1675

[Ver en Scopus](#) [Google Académico](#)

Orton  
ne et  
al.,  
2009

JP Ortonne , A. Taïeb , AD Ormerod , D. Robertson , J. Foehl , R. Pedersen , *et al.*

Los pacientes con psoriasis de moderada a grave recuperan la respuesta clínica durante el retratamiento con etanercept

Br J Dermatol , 161 ( 2009 ) , págs. 1190 - 1195

[Ver artículo\\_](#)

[Referencia cruzada](#) [Ver en Scopus](#) [Google Académico](#)

O  
w  
c  
z  
a  
r  
e  
k  
e  
t  
a  
l  
.  
,  
2  
0  
2  
1

W. Owczarek , M. Dzik , J. Narbutt , I. Walecka , M. Kowalczyk

Evidencia del mundo real sobre el tiempo de recaída de la psoriasis en placas después de la interrupción del tratamiento biológico en Polonia

Dermatol Ther , 34 ( 2021 ) , pág. e15052

[Ver en Scopus](#) [Google Académico](#)

P  
a  
p  
p

K. Papp , J. Crowley , JP Ortonne , J. Leu , M. Okun , SR Gupta , *et al.*  
Adalimumab para la psoriasis crónica en placas de moderada a grave: eficacia y seguridad del retratamiento y la recurrencia de la enfermedad tras la retirada del tratamiento

Br J Dermatol , 164 ( 2011 ) , págs. 434 - 441

[Ver artículo](#)

[Referencia cruzada](#)[Ver en Scopus](#)[Google Académico](#)

KA Papp , RG Langley , M. Lebwohl , GG Krueger , P. Szapary , N. Yeilding , *et al.*

Eficacia y seguridad de ustekinumab, un anticuerpo monoclonal humano interleucina-12/23, en pacientes con psoriasis: resultados de 52 semanas de un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo (PHOENIX 2)

Lancet , 371 ( 2008 ) , págs. 1675 - 1684

[Ver PDF](#)[Ver artículo](#)[Ver en Scopus](#)[Google Académico](#)

KA Papp , K. Reich , C. Paul , A. Blauvelt , W. Baran , C. Bolduc , *et al.*  
Estudio prospectivo de fase III, aleatorizado, doble ciego, controlado con  
placebo de brodalumab en pacientes con psoriasis en placas de moderada a grave  
Br J Dermatol , 175 ( 2016 ) , págs. 273 - 286

[Ver artículo\\_](#)

[Referencia cruzada](#)[Ver en Scopus](#)[Google Académico](#)

KA Papp , S. Tyring , M. Lahfa , J. Prinz , CE Griffiths , AM Nakanishi , *et al.*  
Un ensayo controlado aleatorizado global de fase III de etanercept en la  
psoriasis: seguridad, eficacia y efecto de la reducción de la dosis  
Br J Dermatol , 152 ( 2005 ) , págs. 1304 - 1312

[Ver artículo\\_](#)

[Referencia cruzada](#)[Ver en Scopus](#)[Google Académico](#)

H. Park , Z. Li , XO Yang , SH Chang , R. Nurieva , YH Wang , *et al.*  
Un linaje distinto de células T CD4 regula la inflamación tisular mediante la  
producción de interleucina 17

Nat Immunol , 6 ( 2005 ) , págs. 1133 - 1141

[Ver artículo\\_](#)

[Referencia cruzada](#)[Google Académico](#)

J. Petit , CWE Embregts , M. Forlenza , GF Wiegertjes  
Evidencia de inmunidad entrenada en un pez: características conservadas en  
macrófagos de carpa  
J Immunol , 203 ( 2019 ) , págs. 216 - 224  
[\\_Ver PDF\\_](#)  
[Referencia cruzada](#)[Ver en Scopus](#)[Google Académico](#)

A. Psarras , A. Antanavicute , A. Alase , I. Carr , M. Wittmann , P. Emery , *et al.*  
El TNF- $\alpha$  regula las células dendríticas plasmocitoides humanas al suprimir la  
producción de IFN- $\alpha$  y mejorar la activación de las células T  
J Immunol , 206 ( 2021 ) , págs. 785 - 796  
[\\_Ver PDF\\_](#)  
[Referencia cruzada](#)[Ver en Scopus](#)[Google Académico](#)

A. Puel , S. Cypowyj , L. Maródi , L. Abel , C. Picard , JL Casanova  
Los errores congénitos de la inmunidad humana a la IL-17 subyacen a la  
candidiasis mucocutánea crónica

Curr Opin Allergy Clin Immunol , 12 ( 2012 ) , pp. 616 - 622

[Ver en Scopus](#)[Google Académico](#)

F. Ramírez-Valle , EE Gray , JG Cyster

La inflamación induce células dérmicas tipo memoria V $\gamma$ 4+  $\gamma\delta$ T17 que viajan a  
la piel distante y aceleran las respuestas secundarias impulsadas por IL-17

Proc Natl Acad Sci USA , 112 ( 2015 ) , págs. 8046 - 8051

[\\_Ver PDF\\_](#)

Referencia cruzada [Ver en Scopus](#)[Google Académico](#)

K. Reich , AW Armstrong , RG Langley , S. Flavin , B. Randazzo , S. Li , *et al.*  
Guselkumab frente a secukinumab para el tratamiento de la psoriasis de  
moderada a grave (Eclipse): resultados de un ensayo controlado aleatorizado de  
fase 3

Lancet , 394 ( 2019 ) , págs. 831 - 839

[Ver PDF](#)[Ver artículo](#)[Ver en Scopus](#)[Google Académico](#)

K. Reich , FO Nestlé , K. Papp , JP Ortonne , R. Evans , C. Guzzo , *et al.*  
Tratamiento de inducción y mantenimiento con infliximab para la psoriasis de  
moderada a grave: un ensayo de fase III, multicéntrico, doble ciego

Lancet , 366 ( 2005 ) , págs. 1367 - 1374

[Ver PDF](#)[Ver artículo](#)[Ver en Scopus](#)[Google Académico](#)

K. Reich , JP Ortonne , AB Gottlieb , IJ Terpstra , G. Coteur , C. Tasset , *et al.*

Tratamiento exitoso de la psoriasis en placas de moderada a grave con el pegilado Fab' certolizumab pegol: resultados de un ensayo aleatorizado de fase II, controlado con placebo con una extensión de retratamiento

Br J Dermatol , 167 ( 2012 ) , págs. 180 - 190

[Ver artículo](#)

[Referencia cruzada](#)[Ver en Scopus](#)[Google Académico](#)

K. Reich , KA Papp , A. Blauvelt , SK Tyring , R. Sinclair , D. Thaçi , *et al.*  
Tildrakizumab versus placebo o etanercept para la psoriasis crónica en placas (reSURFACE 1 y reSURFACE 2): resultados de dos ensayos controlados aleatorios de fase 3 [la corrección publicada aparece en Lancet 2017;390:230]

Lancet , 390 ( 2017 ) , págs. 276 - 288

[Ver PDF](#)[Ver artículo](#)[Ver en Scopus](#)[Google Académico](#)

A. Rendón , K. Schäkel  
Patogenia y tratamiento de la psoriasis.

Int J Mol Sci , 20 ( 2019 ) , pág. 1475

[\\_Ver PDF](#)

[Referencia cruzada](#)[Ver en Scopus](#)[Google Académico](#)

R. Rivera , A. Martorell , A. López , L. Salgado , A. Sahuquillo , P. de la Cueva , *et al.*  
Mantenimiento de la respuesta tras la suspensión de guselkumab y secukinumab en pacientes españoles que participaron en el estudio Eclipse  
J Eur Acad Dermatol Venereol , 35 ( 2021 ) , pp. e65 - e67  
[Ver en Scopus](#)[Google Académico](#)

AO Saczonek , M. Krajewska-Włodarczyk , M. Kasprowicz-Furmańczyk , W. Placek  
Memoria inmunológica de las lesiones psoriásicas  
Int J Mol Sci , 21 ( 2020 ) , pág. 625  
[\\_Ver PDF\\_](#)  
[Ver en Scopus](#)[Google Académico](#)

S. Sano , KS Chan , S. Carbajal , J. Clifford , M. Peavey , K. Kiguchi , *et al.*  
Stat3 vincula los queratinocitos activados y los inmunocitos necesarios para el  
desarrollo de la psoriasis en un nuevo modelo de ratón transgénico  
Nat Med , 11 ( 2005 ) , págs. 43 - 49

[Ver artículo\\_](#)

[Referencia cruzada](#)[Ver en Scopus](#)[Google Académico](#)

AF Sheibanie , I. Tadmori , H. Jing , E. Vassiliou , D. Ganea  
La prostaglandina E2 induce la producción de IL-23 en las células dendríticas  
derivadas de la médula ósea

FASEB J , 18 ( 2004 ) , págs. 1318 - 1320

[Ver en Scopus](#)[Google Académico](#)

ME Sherlock , T. Walters , MM Tabbers , K. Frost , M. Zachos , A. Muise , *et al.*

Psoriasis y lesiones cutáneas psoriasiformes inducidas por infliximab en la enfermedad de Crohn pediátrica y una posible asociación con polimorfismos del receptor de IL-23

J Pediatr Gastroenterol Nutr , 56 ( 2013 ) , págs. 512 - 518

[Ver en Scopus](#)[Google Académico](#)

H. Sofen , S. Smith , RT Matheson , CL Leonardi , C. Calderón , C. Brodmerkel , *et al.*

Guselkumab (un mAb específico de IL-23) demuestra una respuesta clínica y molecular en pacientes con psoriasis de moderada a grave

J Allergy Clin Immunol , 133 ( 2014 ) , págs. 1032 - 1040

[Ver PDF](#)[Ver artículo](#)[Ver en Scopus](#)[Google Académico](#)

M. Suárez-Fariñas , J. Fuentes-Duculan , MA Lowes , JG Krueger  
Las lesiones de psoriasis resueltas retienen la expresión de un subconjunto de genes relacionados con la enfermedad  
J Invest Dermatol , 131 ( 2011 ) , págs. 391 - 400  
[Ver PDF](#)[Ver artículo](#)[Referencia cruzada](#)[Google Académico](#)

ED Tait Wojno , CA Hunter , JS Stumhofer  
La inmunobiología de la familia de la interleucina-12: espacio para el descubrimiento  
Inmunidad , 50 ( 2019 ) , pp. 851 - 870  
[Ver PDF](#)[Ver artículo](#)[Ver en Scopus](#)[Google Académico](#)

NR Telfer , RJ Chalmers , K. Ballena , G. Colman  
El papel de la infección estreptocócica en el inicio de la psoriasis en gotas  
Arch Dermatol , 128 ( 1992 ) , págs. 39 - 42

[Ver artículo\\_](#)

[Referencia cruzada](#)[Ver en Scopus](#)[Google Académico](#)

MW Teng , EP Bowman , JJ McElwee , MJ Smyth , JL Casanova , AM Cooper ,  
*et al.*

Citocinas IL-12 e IL-23: del descubrimiento a las terapias dirigidas para  
enfermedades inflamatorias inmunomediadas

Nat Med , 21 ( 2015 ) , págs. 719 - 729

[Ver artículo\\_](#)

[Referencia cruzada](#)[Ver en Scopus](#)[Google Académico](#)

MB Teunissen , CW Koomen

de Waal Malefyt R, Wierenga EA, Bos JD. La interleucina-17 y el interferón-gamma actúan sinérgicamente en la mejora de la producción de citocinas proinflamatorias por parte de los queratinocitos humanos  
J Invest Dermatol , 111 ( 1998 ) , págs. 645 - 649  
[Ver PDF](#)[Ver artículo](#)[Ver en Scopus](#)[Google Académico](#)

C. Tillack , LM Ehmman , M. Friedrich , RP Laubender , P. Papay , H. Vogelsan g , *et al.*  
Las lesiones cutáneas psoriasiformes inducidas por anticuerpos anti-TNF en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal se caracterizan por células Th1 que expresan interferón-gamma y células Th17 que expresan IL-17A/IL-22 y responden a anticuerpos anti-IL-12/IL-23 tratamiento  
Gut , 63 ( 2014 ) , págs. 567 - 577  
[Ver artículo](#)  
[Referencia cruzada](#)[Ver en Scopus](#)[Google Académico](#)

G. Tonel , C. Conrad , U. Laggner , P. Di Meglio , K. Grys , TK McClanahan , *et al.*  
Vanguardia: un papel funcional crítico para la IL-23 en la psoriasis  
J Immunol , 185 ( 2010 ) , págs. 5688 - 5691

[\\_Ver PDF\\_](#)

[Referencia cruzada](#) [Ver en Scopus](#) [Google Académico](#)

L. Tortola , E. Rosenwald , B. Abel , H. Blumberg , M. Schäfer , AJ Coyle , *et al.*

La dermatitis psoriasiforme es impulsada por la diafonía de queratinocitos DC mediada por IL-36

J Clin Invest , 122 ( 2012 ) , págs. 3965 - 3976

[Ver artículo\\_](#)

[Referencia cruzada](#) [Ver en Scopus](#) [Google Académico](#)

MT Tse

Los anticuerpos IL-17 cobran impulso

Nat Rev Drug Discov , 12 ( 2013 ) , págs. 815 - 816

[Ver artículo\\_](#)

[Referencia cruzada](#) [Ver en Scopus](#) [Google Académico](#)

S. Tyring , A. Gottlieb , K. Papp , K. Gordon , C. Leonardi , A. Wang , *et al.*  
Etanercept y resultados clínicos, fatiga y depresión en la psoriasis: ensayo  
aleatorizado de fase III, doble ciego, controlado con placebo  
Lancet , 367 ( 2006 ) , págs. 29 - 35  
[Ver PDF](#)[Ver artículo](#)[Ver en Scopus](#)[Google Académico](#)

Y. Umezawa , H. Torisu-  
Itakura , Y. Morisaki , H. ElMaraghy , K. Nakajo , N. Akashi , *et al.*  
Resultados de eficacia y seguridad a largo plazo de un estudio abierto de fase III  
(UNCOVER-J) en pacientes japoneses con psoriasis en placas: impacto de la  
retirada del tratamiento y el retratamiento de ixekizumab  
J Eur Acad Dermatol Venereol , 33 ( 2019 ) , pp. 568 - 576  
[\\_Ver PDF\\_](#)  
Este artículo es de libre acceso.  
[Referencia cruzada](#)[Ver en Scopus](#)[Google Académico](#)

L. van der Fits , S. Mourits , JS Voerman , M. Kant , L. Boon , JD Laman , *et al.*  
La inflamación de la piel similar a la psoriasis inducida por imiquimod en ratones está mediada a través del eje IL-23/IL-17

J Immunol , 182 ( 2009 ) , págs. 5836 - 5845

[Ver artículo](#)

[Referencia cruzada](#) [Ver en Scopus](#) [Google Académico](#)

R. Wade , A. Grosso , E. South , C. Rothery , P. Saramago , L. Schmitt , *et al.*  
Brodalumab para el tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave: una evaluación del grupo de revisión de evidencia de una evaluación de tecnología única NICE

Farmacoeconomía , 37 ( 2019 ) , pp. 131 - 139

[Ver artículo](#)

[Referencia cruzada](#) [Ver en Scopus](#) [Google Académico](#)

RB Warren , JM Carrascosa , E. Fumero , A. Schoenenberger , MG Lebwohl , J C Szepietowski , *et al.*

Tiempo hasta la recaída después de la suspensión de tildrakizumab en pacientes con psoriasis de moderada a grave que respondieron en la semana 28: análisis post hoc durante 64 semanas del ensayo reSURFACE 1

J Eur Acad Dermatol Venereol , 35 ( 2021 ) , pp. 919 - 927

[\\_Ver PDF](#)

Este artículo es de libre acceso.

[Referencia cruzada](#) [Ver en Scopus](#) [Google Académico](#)

J. Wysocka , T. Swigut , H. Xiao , TA Milne , SY Kwon , J. Landry , *et al.*

Un dedo PHD de NURF acopla la trimetilación de la histona H3 lisina 4 con la remodelación de la cromatina

Nature , 442 ( 2006 ) , págs. 86 - 90

[Ver artículo](#)

[Referencia cruzada](#) [Ver en Scopus](#) [Google Académico](#)

S. Yang , J. Wang , DD Brand , SG Zheng  
Papel de la señal del receptor 2 de TNF-TNF en las células T reguladoras y sus implicaciones terapéuticas

Front Immunol , 9 ( 2018 ) , pág. 784

[Ver artículo](#)

[Referencia cruzada](#)[Google Académico](#)

XO Yang , AD Panopoulos , R. Nurieva , SH Chang , D. Wang , SS Watowich ,  
*et al.*

STAT3 regula la generación mediada por citoquinas de células T auxiliares inflamatorias

J Biol Chem , 282 ( 2007 ) , págs. 9358 - 9363

[Ver PDF](#)[Ver artículo](#)[Ver en Scopus](#)[Google Académico](#)

N. Yawalkar , S. Karlen , R. Hunger , CU Brand , LR Braathen

La expresión de interleucina-12 aumenta en la piel psoriásica

J Invest Dermatol , 111 ( 1998 ) , págs. 1053 - 1057

[Ver PDF](#)[Ver artículo](#)[Ver en Scopus](#)[Google Académico](#)

C. Zeng , LC Tsoi , JE Gudjonsson

Modificaciones epigenéticas desreguladas en la psoriasis

Exp Dermatol , 30 ( 2021 ) , pp. 1156 - 1166

[\\_Ver PDF](#)

Este artículo es de libre acceso.

[Referencia cruzada](#)[Ver en Scopus](#)[Google Académico](#)

Z. Zhang , Z. Zi , EE Lee , J. Zhao , DC Contreras , AP South , *et al.*

El requerimiento diferencial de glucosa en la homeostasis y lesión de la piel identifica un objetivo terapéutico para la psoriasis

Nat Med , 24 ( 2018 ) , págs. 617 - 627

[Google Académico](#)

Y. Zheng , DM Danilenko , P. Valdez , I. Kasman , J. Eastham-

Anderson , J. Wu , *et al.*

La interleucina-22, una citocina T(H)17, media la inflamación dérmica y la acantosis inducidas por IL-23

Nature , 445 ( 2007 ) , págs. 648 - 651

[Ver artículo](#)

[Referencia cruzada](#)[Ver en Scopus](#)[Google Académico](#)

#### Citado por (0)

- **La proteína de 53 kDa secretada por *Trichinella pseudospiralis* mejora la psoriasis inducida por imiquimod al inhibir el eje IL-23/IL-17 en ratones**  
2023, Informes de Bioquímica y Biofísica  
[Mostrar resumen](#)
- **Pellino-1 promueve la activación intrínseca de las células T productoras de IL-17A residentes en la piel en la psoriasis**  
2023, Revista de Alergia e Inmunología Clínica  
[Mostrar resumen](#)

- **La decocción de Liangxue Xiaoban y sus prescripciones desmontadas mejoran las lesiones cutáneas similares a la psoriasis inducidas por imiquimod en ratones a través de la regulación de células T**  
2022, Revista de Ciencias Médicas Tradicionales Chinas  
Mostrar resumen
- **Seguridad y eficacia a un año de la crema tapinarof para el tratamiento de la psoriasis en placas: resultados del ensayo PSOARING 3**  
2022, Revista de la Academia Estadounidense de Dermatología  
Mostrar resumen
- **La proteína de 53 kDa secretada por Trichinella Pseudospiralis mejora la psoriasis inducida por imiquimod al inhibir el eje IL-23/IL-17 en ratones**  
2022, SSRN

*Citar este artículo como: JID Innovations 2022;X:100116*

© 2022 Los autores. Publicado por Elsevier, Inc. en nombre de la Society for Investigative Dermatology.