

PSORIASIS

La risposta precoce allo zasocitinib (TAK-279), un inibitore della TYK2 altamente selettivo e potente, è correlata alla modulazione della segnalazione della TYK2 e dei biomarcatori delle vie patogeniche nei pazienti affetti da psoriasi a placche da moderata a grave

Amit Choudhury et al.

Takeda Development Center Americas, Inc., Cambridge, MA, USA

ⓧ Introduzione

- Lo zasocitinib (TAK-279) è un inibitore di TYK2 sperimentale, somministrabile per via orale, allosterico, altamente selettivo e potente.
- In uno studio di fase 2b condotto su pazienti affetti da psoriasi a placche da moderata a grave (NCT04999839), lo zasocitinib alla dose di 15 o 30 mg una volta al giorno ha dimostrato miglioramenti rispetto al placebo nella risposta clinica già a partire dalla seconda settimana.
- Sono state studiate la modulazione dei biomarcatori e la correlazione con la risposta.

ⓧ Metodi

- In questo studio randomizzato, multicentrico, in doppio cieco, controllato con placebo, i pazienti hanno ricevuto zasocitinib (2, 5, 15 o 30 mg) o placebo (1:1:1:1) una volta al giorno per 12 settimane.
- È stata condotta una sequenza dell'RNA su biopsie cutanee a punzone; la proteomica del siero è stata eseguita utilizzando Olink-HT. Strumenti in silico e di IA/ML hanno analizzato la modulazione dei biomarcatori (dal basale alla settimana 4 o 12) e l'associazione con la risposta clinica.

ⓧ Risultati

- Alla settimana 4, i miglioramenti indotti da zasocitinib rispetto al basale nel PASI erano correlati alla modulazione della segnalazione della via dell'IL-23 e dell'IFN di tipo I nelle lesioni cutanee (correlazione di Spearman = 0,4319 e 0,3663; p = 0,0014 e 0,0076). Le riduzioni indotte da zasocitinib nei biomarcatori tissutali chiave sono state osservate alla settimana 4 e erano correlate ai miglioramenti rispetto al basale nel PASI alla settimana 12 (correlazione di Spearman = 0,42; p = 0,006).
- La modulazione indotta da zasocitinib di 15 geni chiave (associati a una risposta PASI elevata [≥ 90] alla settimana 12) nelle lesioni cutanee è stata osservata già alla settimana 4 ed era correlata ai miglioramenti rispetto al basale nel PASI alla settimana 4 e 12 (r = 0,44 e 0,71; p = 0,0048 e <0,0001).
- La modulazione di questi geni non era significativamente correlata ai miglioramenti rispetto al basale nel PASI a seguito di trattamento biologico mirato a IL12/23, IL-17R o TNF (r=0,24, 0,19 e 0,15; p=0,13, 0,12 e 0,43, rispettivamente).

⊗ Conclusione

- La modulazione di TYK2 e dei biomarcatori del percorso patologico indotta da zasocitinib era correlata alla risposta clinica già a partire dalla settimana 4.

Bibliografia

1. Armstrong A et al.. *JAMA Dermatol* 2024; 160:1066–74; doi:10.1001/jamadermatol.2024.2701.