

Elementos clave de la inmunogenética de la psoriasis

Leidy Yohana Duque Cardona¹, Jared Sotelo Tascón², Margarita María Velásquez Lopera³

RESUMEN

La psoriasis, que afecta de 2% a 3% de la población mundial, es una de las enfermedades cutáneas más frecuentes. Se presenta en cualquier etapa de la vida. La psoriasis tipo I o temprana comienza antes de los 40 años en tanto que la tipo II es de inicio tardío, luego de los 40 años. Tiene una fuerte base genética y la probabilidad de heredarla cuando los dos padres están afectados es hasta del 50%. Se han descrito diferentes regiones de susceptibilidad asociadas a la psoriasis, que se denominan PSORS, de las que PSORS-1 es la más frecuente. PSORS-1 está en el cromosoma 6 en el que se localiza el HLA-Cw6, que es el gen hasta ahora más relacionado con la psoriasis. La función de HLA-Cw6 en la psoriasis no está completamente entendida, pero se ha asociado con la psoriasis tipo I, la psoriasis en gotas y la presentación antigénica de una gama de antígenos entre los que se encuentran los derivados de *Streptococcus pyogenes*. Por otra parte, algunos polimorfismos de nucleótido simple en genes que codifican para citoquinas como IL-12, IL-23, TNF- α o sus receptores, se han relacionado con la inmunopatogénesis de esta enfermedad.

PALABRAS CLAVE

Inmunogenética; Interleucina-12; Interleucina-17; Interleucina-23; Psoriasis; TNF- α

SUMMARY

Key elements of psoriasis immunogenetics: A review

Psoriasis is one of the most common skin diseases, affecting 2% to 3% of the world population. It occurs at any stage of life. "Early" psoriasis or type I manifests before 40 years, and "late" psoriasis or type II, after 40 years. It has a strong genetic basis and the probability of inheriting the disease when both parents are affected is up to 50%. Different susceptibility regions associated with psoriasis, called PSORS, have been described, PSORS-1 being the most frequent one. It is in chromosome 6 and in this region HLA-Cw6 is located, which is until now the gene more associated with psoriasis. The role of HLA-Cw6 in psoriasis is not fully understood, but it has a relationship with type I psoriasis, guttate psoriasis and the presentation of an array of

¹ Microbióloga y Bioanalista, Universidad de Antioquia. Centro de Investigaciones Dermatológicas (CIDERM) y Grupo de Inmunología Celular e Inmunogenética (GICIG), Sede de Investigaciones Universitarias, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

² Estudiante de Microbiología y Bioanálisis, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

³ Jefa, Sección de Dermatología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, y Hospital Universitario San Vicente Fundación, Medellín, Colombia. Centro de Investigaciones Dermatológicas (CIDERM), Medellín, Colombia.

Correspondencia: Margarita María Velásquez Lopera; mmvelasquez@yahoo.com

Recibido: noviembre 01 de 2013

Aceptado: abril 29 de 2014

antigens including those derived from *Streptococcus pyogenes*. Furthermore, some single nucleotide polymorphisms in genes encoding cytokines such as IL-12, IL-23, TNF- α or their receptors are associated with the immunopathogenesis of the disease.

KEY WORDS

Immunogenetics; Interleukin-12; Interleukin-17; Interleukin-23; Psoriasis

RESUMO

Elementos importantes da imunogenética da psoríase

A psoríase, que afeta de 2% a 3% da população mundial, é uma das doenças cutâneas mais frequentes. Apresenta-se em qualquer etapa da vida. A psoríase tipo I ou precoce começa antes dos 40 anos enquanto a tipo II é de início tardio, depois dos 40 anos. Tem uma forte base genética e a probabilidade de herdá-la quando os dois pais estão afetados é até de 50%. Descobriram-se diferentes regiões de susceptibilidade associadas à psoríase, que se denominam PSORS, das que PSORS-1 é a mais frequente. PSORS-1 está no cromossomo 6 no que se localiza o HLA-Cw6, que é o gene até agora mais relacionado com a psoríase. A função de HLA-Cw6 na psoríase não está completamente entendida, mas se associou com a psoríase tipo I, a psoríase em gotas e a apresentação antigénica de uma gama de antígenos entre os que se encontram os derivados de *Streptococcus pyogenes*. Por outra parte, alguns polimorfismos de nucleótido simples em genes que codificam para citocinas como IL-12, IL-23, TNF- α ou seus receptores, relacionaram-se com a imunopatogênese desta doença.

PALAVRAS IMPORTANTES

Imunogenética; Interleucina-12; Interleucina-17; Interleucina-23; Psoríase; TNF- α

INTRODUCCIÓN

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria de carácter autoinmune que afecta especialmente la piel (1). Se caracteriza por una marcada proliferación de queratinocitos que da lugar a hiperplasia epidérmica, elongación de las crestas epidérmicas e hiperqueratosis

en respuesta a una cascada inflamatoria (2,3); se la considera en la actualidad una enfermedad multisistémica dado que puede acompañarse de compromiso articular y asociarse a comorbilidades como obesidad, diabetes, síndrome metabólico, depresión e hipertensión, entre otras (4). Esta enfermedad se presenta en forma de placas eritematodescamativas bien definidas, localizadas principalmente en los codos, las rodillas, la región sacra y la piel cabelluda, pero puede afectar toda la superficie cutánea, las uñas y las articulaciones (3,5,6).

El diagnóstico de la enfermedad es principalmente clínico y para evaluar las formas graves se usa el Índice de área y gravedad de la psoriasis (PASI, por la sigla en inglés de *Psoriasis Area and Severity Index*), índice numérico que valora el eritema, la induración, la descamación y la extensión de las lesiones en los diferentes segmentos corporales (cabeza y cuello, extremidades superiores, tronco, extremidades inferiores incluyendo los glúteos) relacionándolos con el área afectada en cada uno de ellos, lo que permite hacer el seguimiento y control de la gravedad de la enfermedad y de la respuesta al tratamiento (7,8).

La etiología de la psoriasis aún no está clara; se conjugan en ella, entre otros, componentes genéticos e inmunológicos y diferentes factores desencadenantes que pueden disparar la enfermedad o sus recaídas como los traumas, la faringitis estreptocócica, el estrés, la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y algunos medicamentos (9-11). El desarrollo de lesiones de psoriasis en respuesta al trauma local en la piel (fenómeno de Koebner), reportado en 1872, se presenta en 30%-50% de los pacientes y a menudo está relacionado con la psoriasis tipo 1 (8,12).

En cuanto a la inmunopatología, se la describe como una respuesta inflamatoria crónica mediada principalmente por células T, que se perpetúa por fallas en los mecanismos reguladores. En general, la respuesta inmune se inicia luego de un trauma o de cambios en el microambiente cutáneo que liberan péptidos antimicrobianos y porciones de ADN; estos complejos activan las células dendríticas las que, a su vez, captan y procesan los antígenos para luego migrar a los ganglios linfáticos y presentarlos a los linfocitos T (13). En la psoriasis predomina la polarización de la respuesta de los linfocitos T hacia los perfiles Th1 y Th17 (14). Los linfocitos recirculan y migran hacia la piel para

promover la activación de nuevas células presentadoras de antígeno y el reclutamiento de otras células del sistema inmune como los neutrófilos. La inflamación genera una respuesta reparativa de los queratinocitos que lleva a la hiperplasia epidérmica (2).

En cuanto a las manifestaciones clínicas de la enfermedad, existen diferentes variedades entre las que se encuentra la psoriasis en placas o vulgar, que es la más común; la psoriasis en gotas, muy relacionada con el gen HLA-Cw6; la psoriasis pustulosa, la psoriasis eritrodérmica, la psoriasis inversa, la psoriasis ungueal y la artritis psoriásica (6,15,16).

EPIDEMIOLOGÍA

La psoriasis es una enfermedad de distribución mundial. Sin embargo, la prevalencia estimada varía según la ubicación geográfica (9). Afecta por igual a hombres y mujeres. Respecto a la incidencia, se describe que va en aumento (17,18). Es importante anotar que la concordancia en gemelos monocigóticos es de 62% a 70%, frente a los dicigóticos, 21% a 23%, lo cual sustenta que esta enfermedad tiene un fuerte factor genético, pero al no ser del 100% en gemelos monocigóticos sugiere que la herencia en sí misma no es suficiente, sino que se requieren factores desencadenantes (17).

FISIOPATOGENIA

La fisiopatogenia de la psoriasis es compleja, pues los componentes celulares, moleculares y vasculares trabajan en conjunto para mantener el proceso inflamatorio (13). Es relevante la actuación de las células de Langerhans y en general de las células dendríticas, los linfocitos T CD4+, tanto Th1 como Th17, los queratinocitos, los neutrófilos, las células endoteliales y los macrófagos (19). Todos estos componentes participan mediante su interacción y la producción de citocinas proinflamatorias como TNF- α , IL-1, IL-8, IL-12, IL-17 A-F e IL-23 en el desarrollo y sostenimiento de la inflamación; además, hay disminución de factores antiinflamatorios como IL-10 (19-21).

A la fecha, el modelo que mejor describe la inmunopatogénesis de la psoriasis es el de la reacción de sensibilización. En un primer momento, en un individuo genéticamente susceptible se activan las células

profesionales presentadoras de antígenos que captan los antígenos, los procesan y presentan a los linfocitos T, para lo cual migran de la piel al ganglio (21,22). La activación completa de los linfocitos T se explica con un modelo de tres señales:

- El reconocimiento de los antígenos presentados en el contexto del complejo mayor de histocompatibilidad.
- Las señales coestimuladoras.
- Las citocinas que promueven la expansión clonal y la polarización de las células T (22,23).

Aún no se han identificado los antígenos específicos que desencadenan la enfermedad y que son capturados por las células presentadoras de antígenos, pero se ha propuesto como posibles inductores la queratina 17 y la proteína M de *Streptococcus pyogenes* (24).

Luego de la activación de los linfocitos T, estos se diferencian a un perfil Th1 y Th17 (24,25). Se cree que el interferón gamma (IFN- γ), producido al desencadenarse una respuesta Th1, es un estímulo para que los macrófagos CD14+ produzcan IL-1 β e IL-23. La IL-12 promueve la diferenciación de las células Th0 a Th1 las cuales producen IFN- γ e IL-2 y, aunque puede jugar un rol en el desarrollo de psoriasis, se cree que la IL-23 tiene un papel más crítico pues promueve la polarización a Th17 (24,25). Las células Th17 producen IL-17, IL-21, IL-22, IL-26 y TNF- α . IL-22 e IL-26 promueven el reclutamiento de polimorfos nucleares (PMN) y la angiogénesis (22,25, 26). También inducen la proliferación de queratinocitos y favorecen la liberación de más TNF- α , que aumenta la inflamación por mecanismos directos o por inducción de IL-6, IL-1 β y más TNF- α (27). La infiltración de la epidermis por parte de las células del sistema inmune es necesaria para la respuesta hiperplásica epidérmica que caracteriza la psoriasis (20). Se ha demostrado que la epidermis psoriásica se encuentra infiltrada por células T productoras de IL-17, mientras que estas células están ausentes en la epidermis normal (8,25). El TNF- α también aumenta la síntesis de reactantes de fase aguda y, a la vez, estimula la producción de citocinas como IL-1, IL-6 e IL-8, promueve la expresión de moléculas de adhesión endotelial, permitiendo la diapédesis y así el infiltrado inflamatorio que se observa tanto en la dermis como en la epidermis de la lesión induce y mantiene activos los perfiles Th1 y Th17 y estimula la

angiogénesis mediante la expresión del factor vascular de crecimiento endotelial (VEFG, por la sigla en inglés de *Vascular Endothelial Growth Gactor*) (28). Todas estas respuestas explican los cambios que se encuentran al comparar la piel psoriásica con la sana, como son eritema, descamación, induración y el sangrado al retirar las escamas debido a la dilatación vascular (8,25,29).

ASPECTOS INMUNOGENÉTICOS DE LA PSORIASIS

Numerosos estudios apoyan la existencia de una base genética en la psoriasis (30). De hecho, se sabe que el 90% de los pacientes con esta enfermedad tienen al menos un familiar en primer o segundo grado afectado; la tasa de prevalencia encontrada por Henseler

y colaboradores (17) para familiares en primer grado fue de 7,8% y para los de segundo grado, de 2,9%. Se ha reportado la asociación con determinados *loci* que respalda la existencia de un modelo hereditario en el que los componentes genéticos son regulados en respuesta a diferentes fenómenos ambientales desencadenantes de la enfermedad (27,30). El factor genético es indispensable, pero no suficiente, por lo que debe existir un factor desencadenante sin el cual la enfermedad no se expresa (31). La activación y desregulación del sistema inmune, con la subsecuente cascada de eventos inflamatorios, mediados por citocinas, son la base para comprender el desarrollo de la psoriasis.

Diversos factores genéticos están relacionados con esta enfermedad. En la tabla 1 se presentan algunos de los genes más importantes en su patogénesis.

Tabla 1. Algunos genes asociados a la inmunopatogénesis de la psoriasis (25,33,38-45)

Gen	Descripción
HLA Cw6	Presentación antigénica a los linfocitos T, se expresa en piel psoriásica
IL-23R	Receptor de IL-23
IL-23A	Subunidad p19 de IL-23
IL-12B	Subunidad p40 de IL-12 e IL-23
IL-13	Citocina Th2
TNF- α	Citocina proinflamatoria
IL-15	Citocina que promueve la activación y proliferación de las células T
IL-18	Citocina que media la infiltración de células Th1
IFN gamma	Citocina Th1, proinflamatoria

Estudios de mapeo de regiones de susceptibilidad a la psoriasis han identificado varias de ellas, denominadas PSORS (tabla 2) (32). La región asociada con mayor frecuencia y que responde por la mayor evidencia genética es PSORS1 localizada en 6p21.3; en este locus los genes candidatos son: HLA-Cw6, CDSN, HCR, HERV-K, HCG22, PSORS1C3, POU5F1, TCF19, CCHCR1, LMP, SEEK1, SPR1. Las otras regiones son: PSORS2 en 17q [RUNX1, RAPTOR, SLC9A3R1, NAT9, TBCD]; PSORS3 en 4q [IRF2]; PSORS4 en 1q21.3 [Loricrina, Filagrina, Pglyrp, S100, genes del complejo de diferenciación epidérmica]; PSORS5 en 3q21 [SLC12A8, Cistatina A, Zn

fingerprotein 148]; PSORS6 en 19p [JunB]; PSORS7 en 1p [PTPN22, IL23R]; PSORS8 en 16q [CX3CL1, NOD2/CARD15]; PSORS9 en 4q28-32 [IL15] y PSORS10 en 18p11(24,33-35).

Desde 1970 se ha encontrado asociación de la psoriasis con los antígenos del HLA-I (A1, A2, B13, B37, B39, B57, Cw6, Cw7, DR7, DR10, DQ9), confirmada luego con métodos moleculares (1,36). El locus HLA-Cw6 es la señal genética más fuerte encontrada en la psoriasis, pero su rol preciso sigue siendo desconocido (37); se ha propuesto que estaría involucrado en la presentación de

antígenos que no están completamente caracterizados. Varios estudios han demostrado que HLA-Cw6 es uno de los mayores factores de riesgo para el desarrollo de la enfermedad, pero esto no logra explicar las diferencias observadas entre etnias, ya que se ha encontrado

este alelo con mayor frecuencia en población africana, mientras que la psoriasis es más prevalente en población caucásica en la que el alelo tiene una frecuencia menor; ello indica que los efectos de la expresión de dicho locus dependen de la etnia estudiada (9,17).

Tabla 2. Descripción de las regiones de susceptibilidad, PSORS

Regiones de susceptibilidad	Localización	Genes candidatos	Función
PSORS 1	Crom 6 6p21.3	HLA Cw6	Presentación antigénica
PSORS 2	Crom 17 17q	RUNX	Activación persistente de LT
PSORS 3	Crom 4 4q	IRF2	Inhibe competitivamente la activación transcripcional mediada por IRF1 de IFN- α y β
PSORS 4	Crom 1 1q21.3	Loricrina, etc.	Complejo de diferenciación epidérmica
PSORS 5	Crom 3 3q21	Cistatina A	Propiedades bacteriostáticas en la piel
PSORS 6	Crom 19 19p	JUNB	Regulación de la actividad genética
PSORS 7	Crom 1 1p	PTPN22/IL23R	Receptor IL-23
PSORS 8	Crom 16 16q	CX3CL1	Quimiocina de LT y monocitos
PSORS 9	Crom 4 4q28-32	IL-15	Desarrollo y mantenimiento de células efectoras
PSORS 10	Crom 18 18p11	No descrito	18p11

Este hecho demuestra que la sola presencia de este alelo en particular no es suficiente para inducir el desarrollo de la enfermedad, por lo que se requerirían otros factores genéticos y epigenéticos, que no están entendidos por completo, aunados a los factores desencadenantes, para lograr la presentación de la psoriasis (34,38,39). Otros genes de interés son IL-12B e IL-23R, que codifican para la subunidad p40 de IL-12 e IL-23, y para la subunidad del receptor de IL-23, respectivamente, y que, además de otras acciones biológicas, estarían involucrados en la regulación del TNF- α (18,38,40,41).

Genéticamente la psoriasis tiene un comportamiento bimodal, según la edad de presentación, los antecedentes genéticos y la evolución clínica. Se clasifica en tipos I y II (forma juvenil y del adulto, respectivamente) (27). La de tipo I ocurre en menores de 40 años con un promedio de aparición a los 20 años, hay antecedentes familiares, relación con el HLA (definitiva con Cw6 y posible con B13, B17) y tiende a ser más grave y resistente al tratamiento. La de tipo II es de aparición tardía, después de los 40 años, se evidencia relación con HLA Cw2 y por lo general su evolución clínica es más benigna (27,37,42).

La susceptibilidad genética, la activación y desregulación del sistema inmune y los fenómenos inflamatorios mediados por citocinas son claves en el desarrollo de la psoriasis (43). Con base en lo anterior, Elder y colaboradores (27) establecieron un modelo en el cual plantean que la psoriasis se desencadena al formarse complejos de diferentes moléculas HLA con distintos antígenos, lo que activa vías inflamatorias comunes que conducen a la expresión fenotípica de esta enfermedad. Otra posibilidad planteada es que la misma molécula de HLA pueda presentar una gama de diferentes antígenos capaces de desencadenar la respuesta inmune llevando a la aparición de la psoriasis.

El factor genético, como elemento indispensable para el desarrollo de psoriasis, es presentado como un modelo "complejo", en el que deben darse varias alteraciones genéticas y existir, además, una aberración intrínseca en la piel de las personas vulnerables y un defecto en su sistema inmune (31,44).

En la figura 1 se muestra cómo la célula dendrítica presenta los antígenos a los linfocitos T promoviendo su diferenciación al perfil Th1, el cual sigue estimulando

a dicha célula para mantener su estado de activación y presentación antigénica; por otro lado, también se estimula la producción de IL-12 e IL-23, esta última promueve la diferenciación de los linfocitos al perfil

Th17; todos estos procesos van a crear un ambiente propicio para que se dé el infiltrado inflamatorio. También se ilustra la presentación antigénica a través del HLA-Cw6 (27).

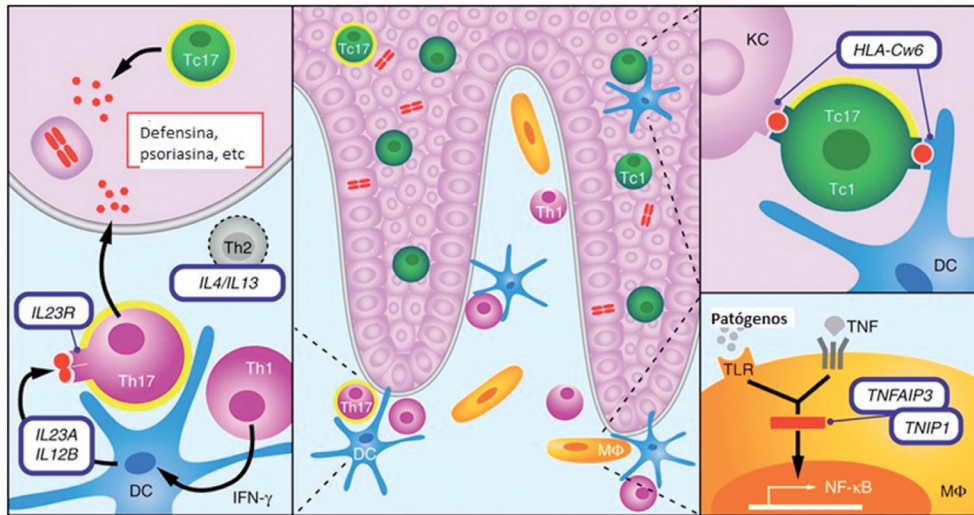


Figura 1. Modelo integrado de inmunología y genética de la psoriasis (reproducida, con permiso, de Elder JT, Bruce AT, Gudjonsson JE, Johnston A, Stuart PE, Tejasvi T et al. Molecular Dissection of Psoriasis: Integrating Genetics and Biology. J Invest Dermatol 2010; 130: 1233-26.

POLIMORFISMOS DE NUCLEÓTIPO ÚNICO EN PSORIASIS

Los polimorfismos de nucleótido simple (SNP, por la sigla en inglés de *single nucleotide polymorphisms*) son variaciones de un solo nucleótido distribuidas en el genoma, las cuales se presentan en 1% de la población, como mínimo. Estas variantes pueden o no estar asociadas con cambios en la expresión de los genes o con su función y pueden ser las responsables de un cambio de aminoácido en la decodificación de ese codón. Los SNP se pueden encontrar en cualquier parte de un gen como promotores, intrones o regiones reguladoras. Varios estudios genómicos han encontrado SNP asociados a la psoriasis (45), pero en esta ocasión solo se describen los que han sido mencionados más comúnmente en la literatura. Varios investigadores han demostrado la presencia de SNP en los genes que codifican para IL-12, IL-23 y TNF- α . En la tabla 3 se muestran algunos de los genes en

los que se han informado polimorfismos asociados a psoriasis.

Se han estudiado en diferentes poblaciones y en varias oportunidades dos polimorfismos de TNF- α , entre ellos, SNP en los que se cambia una guanina (G) por adenina (A) en las posiciones -308 y -238 de la región promotora (46). Los resultados han sido contradictorios, pues se ha visto que los polimorfismos no se encuentran en todas las poblaciones, o que en aquellas donde sí se encuentra el SNP no hay una diferencia significativa en los niveles de TNF- α entre pacientes con psoriasis y controles sanos (47). En otras poblaciones se encuentra una diferencia entre los dos grupos: en estudios hechos en población de Mongolia se ha visto que la expresión de TNF-238A en pacientes con psoriasis tipo I puede promover la secreción de TNF- α . Sin embargo, en el metaanálisis hecho por Li y colaboradores, con el fin de hallar una asociación entre los polimorfismos -308A y -238A de TNF- α y el riesgo a desarrollar psoriasis, encontraron que las

discordancias entre los diferentes estudios podrían deberse a errores en el tamaño de la muestra, en la selección de los individuos, en la genotipificación,

además de la etnia; ello sugiere que ciertos efectos de un polimorfismo genético son específicos para una población (47).

Tabla 3. Algunos de los principales SNP relacionados con psoriasis

Polimorfismo	Gen	Descripción
A-238 A-308	TNF- α	Citocina proinflamatoria relacionada con el desarrollo de psoriasis
rs3212227 rs6887695	IL-12B	Este gen codifica para la subunidad p40 de IL-12 e IL-23
rs7530511 rs11209026	IL-23R	Este gen codifica para una subunidad del receptor de IL-23

Algunos autores encontraron diferencias entre pacientes de un mismo grupo poblacional; por ejemplo, en un estudio hecho por Mossner y colaboradores (48) se encontró que el SNP A-238 del TNF- α era más común en pacientes con historia familiar positiva. Por otro lado, Reich y colaboradores (40) en Alemania publicaron que los pacientes de sexo masculino con psoriasis tipo I tenían más frecuentemente el alelo A en la posición -238 (48).

En cuanto a los SNP en los genes de IL-12 e IL-23, Wu y colaboradores (49) informaron que el alelo G en rs6887695 (IL-12B) en población china se relaciona con el desarrollo de psoriasis. Y Smith y colaboradores (41) en población del Reino Unido reportaron que los SNP rs11209026 y rs7530511 (IL-23R) con genotipo GG y CC, respectivamente, se asocian con un aumento del riesgo de psoriasis tipo I, mientras que el rs6887695 (IL-12B) GG, se asocia a psoriasis tipo II (41). Por otro lado, Oka y colaboradores (50) encontraron que los polimorfismos están presentes, pero no hallaron efecto biológico (50).

CONCLUSIONES

La psoriasis es una enfermedad autoinmune que constituye una causa mundial importante de morbilidad y discapacidad. En ella están involucradas las citocinas Th1 y Th17, por lo que es fundamental implementar estrategias terapéuticas que bloqueen algunas de ellas. Hasta ahora se acepta la predisposición

genética, pero esta no es suficiente para padecer la enfermedad, sino que además de ella se necesitan factores desencadenantes, que también deben ser mejor comprendidos e intervenidos en beneficio de los pacientes.

Los avances de la biología molecular y los estudios de geoepidemiología y genética han permitido describir algunas de sus bases moleculares y genéticas. Se han identificado varias regiones de susceptibilidad llamadas PSORS, la más importante de las cuales es PSORS1 cuyo principal gen candidato es el HLA-Cw6, que interviene en la presentación de antígenos, todavía no muy bien caracterizados, a los linfocitos T.

Por otro lado, los polimorfismos de nucleótido simple en los genes de varias citocinas y sus receptores podrían tener alguna implicación funcional; sin embargo, los resultados de los estudios hechos para evaluar la presencia y funcionalidad de algunos de los SNP varían según la población estudiada, por lo que son necesarios más estudios que permitan ampliar los conocimientos acerca de este asunto, pues la identificación de las bases inmunológicas y genéticas es de suma importancia para, en el futuro, poder definir perfiles farmacogenéticos específicos y así dar lugar a una mejor calidad de vida de los pacientes.

En la actualidad se cuenta con la terapia biológica como uno de los enfoques más efectivos para controlar la psoriasis, especialmente las formas moderadas y

graves. La terapia biológica disponible incluye principalmente los inhibidores del TNF- α y de la subunidad p40 común a IL-12 e IL-23; sin embargo, en este punto se podría pensar en tratamientos farmacogenéticos cuyas moléculas blanco podrían ser el HLA-Cw6, por su fuerte relación con la psoriasis tipo 1, o las citoquinas del perfil Th17 que contribuyen a la respuesta proinflamatoria.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Capon F, Dallapiccola B, Novelli G. Advances in the search for psoriasis susceptibility genes. *Mol Genet Metab*. 2000 Sep-Oct; 71(1-2):250–5.
- Guérard S, Allaëys I, Martin G, Pouliot R, Poubelle PE. Psoriatic keratinocytes prime neutrophils for an overproduction of superoxide anions. *Arch Dermatol Res*. 2013 Dec;305(10):879–89.
- Naldi L, Gambini D. The clinical spectrum of psoriasis. *Clin Dermatol*. 2007 Nov; 25(6):510–8.
- Aurangabadkar SJ. Comorbidities in psoriasis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2013 Jul;79 Suppl 7:S10–7.
- Swindell WR, Xing X, Stuart PE, Chen CS, Aphale A, Nair RP, et al. Heterogeneity of inflammatory and cytokine networks in chronic plaque psoriasis. *PLoS One*. 2012 Jan;7(3):e34594.
- Menter A, Gottlieb A, Feldman SR, Van Voorhees AS, Leonardi CL, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol*. 2008 May;58(5):826–50.
- Shankar V, Ghosh S, Ghosh K, Chaudhuri U. Pasi and p40-12 score in psoriasis: is there any correlation? *Indian J Dermatol*. 2011 May;56(3):287–9.
- Krueger GG, Feldman SR, Camisa C, Duvic M, Elder JT, Gottlieb AB, et al. Two considerations for patients with psoriasis and their clinicians: what defines mild, moderate, and severe psoriasis? What constitutes a clinically significant improvement when treating psoriasis? *J Am Acad Dermatol*. 2000 Aug;43(2 Pt 1):281–5.
- Chandran V, Raychaudhuri SP. Geoepidemiology and environmental factors of psoriasis and psoriatic arthritis. *J Autoimmun*. 2010 May;34(3):J314–21.
- Yamauchi PS, Rizk D, Kormeili T, Patnaik R, Lowe NJ. Current systemic therapies for psoriasis: where are we now? *J Am Acad Dermatol*. 2003 Aug;49(2 Suppl):S66–77.
- Milavec-Puretić V, Mance M, Ceović R, Lipozenčić J. Drug induced psoriasis. *Acta Dermatovenerol Croat*. 2011 Jan;19(1):39–42.
- Yu R-X, Hui Y, Li C-R. Köebner phenomenon induced by cupping therapy in a psoriasis patient. *Dermatol Online J*. 2013 Jun;19(6):18575.
- Krueger JG, Bowcock A. Psoriasis pathophysiology: current concepts of pathogenesis. *Ann Rheum Dis*. 2005 Mar;64 Suppl 2:ii30–6.
- Hau CS, Kanda N, Tada Y, Shibata S, Sato S, Watanabe S. Prolactin induces the production of Th17 and Th1 cytokines/chemokines in murine Imiquimod-induced psoriasisform skin. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013 Nov.
- Klüber R. Psoriasis Pustulosa. *Proc R Soc Med*. 1935 Oct;28(12):1555–6.
- Novelli L, Chimenti MS, Chiricozzi A, Perricone R. The new era for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: perspectives and validated strategies. *Autoimmun Rev*. 2014 Jan;13(1):64–9.
- Henseler T. The genetics of psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 1997 Aug;37(2 Pt 3):S1–11.
- Nair RP, Ding J, Duffin KC, Helms C, Voorhees JJ, Krueger GG, et al. Psoriasis bench to bedside: genetics meets immunology. *Arch Dermatol*. 2009 Apr;145(4):462–4.
- Nickoloff BJ. The immunologic and genetic basis of psoriasis. *Arch Dermatol*. 1999 Sep;135(9):1104–10.
- Mahajan R, Handa S. Pathophysiology of psoriasis. *Indian J Dermatol Ve*. 2013 Jul;79(Suppl 1): S1-9.
- Krueger G, Ellis CN. Psoriasis—recent advances in understanding its pathogenesis and treatment. *J Am Acad Dermatol*. 2005 Jul;53(1 Suppl 1):S94–100.
- Prinz JC. The role of T cells in psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2003 May;17(3):257–70.
- Mattozzi C, Salvi M, D'Epiro S, Giancrifoforo S, Macaluso L, Luci C, et al. Importance of regulatory T cells in the pathogenesis of psoriasis: review of the literature. *Dermatology*. 2013 Jan;227(2):134–45.
- Puig L, Julià A, Marsal S. The Pathogenesis and Genetics of Psoriasis. *Actas Dermosifiliogr*. 2013 Jan.

25. Kryczek I, Bruce AT, Gudjonsson JE, Johnston A, Aphale A, Vatan L, et al. Induction of IL-17+ T cell trafficking and development by IFN-gamma: mechanism and pathological relevance in psoriasis. *J Immunol*. 2008 Oct 1;181(7):4733–41.
26. Fujita H. The role of IL-22 and Th22 cells in human skin diseases. *J Dermatol Sci*. 2013 Oct;72(1):3–8.
27. Elder JT, Bruce AT, Gudjonsson JE, Johnston A, Stuart PE, Tejasvi T, et al. Molecular dissection of psoriasis: integrating genetics and biology. *J Invest Dermatol*. 2010 May;130(5):1213–26.
28. Kadunce DP, Krueger GG. Pathogenesis of psoriasis. *Dermatol Clin*. 1995 Oct;13(4):723–37.
29. Lowes MA, Bowcock AM, Krueger JG. Pathogenesis and therapy of psoriasis. *Nature*. 2007 Feb 22;445(7130):866–73.
30. Duffin KC, Woodcock J, Krueger GG. Genetic variations associated with psoriasis and psoriatic arthritis found by genome-wide association. *Dermatol Ther*. 2010, Mar; 23(2):101–13.
31. Elder JT, Nair RP, Henseler T, Jenisch S, Stuart P, Chia N, et al. The genetics of psoriasis 2001: the odyssey continues. *Arch Dermatol*. 2001 Nov;137(11):1447–54.
32. Elomaa O, Majuri I, Suomela S, Asumalahti K, Jiao H, Mirzaei Z, et al. Transgenic mouse models support HCR as an effector gene in the PSORS1 locus. *Hum Mol Genet*. 2004 Aug 1;13(15):1551–61.
33. The International Psoriasis Genetics Study: assessing linkage to 14 candidate susceptibility loci in a cohort of 942 affected sib pairs. *Am J Hum Genet*. 2003 Aug;73(2):430–7.
34. Ikaheimo I, Silvennoinen-Kassinen S, Karvonen J, Jarvinen T, Tiilikainen A. Immunogenetic profile of psoriasis vulgaris: association with haplotypes A2,B13,Cw6, DR7,DQA1*0201 and A1,B17,Cw6, DR7,DQA1*0201. *Arch Dermatol Res*. 1996 Feb;288(2):63–7.
35. Valdimarsson H. The genetic basis of psoriasis. *Clin Dermatol*. 25(6):563–7.
36. Tiilikainen A, Lassus A, Karvonen J, Vartiainen P, Julin M. Psoriasis and HLA-Cw6. *Br J Dermatol*. 1980 Feb;102(2):179–84.
37. Nair RP, Stuart PE, Nistor I, Hiremagalore R, Chia NVC, Jenisch S, et al. Sequence and haplotype analysis supports HLA-C as the psoriasis susceptibility 1 gene. *Am J Hum Genet*. 2006 May;78(5):827–51.
38. Kato T, Tsunemi Y, Saeki H, Shibata S, Sekiya T, Nakamura K, et al. Interferon-18 gene polymorphism -137 G/C is associated with susceptibility to psoriasis vulgaris but not with atopic dermatitis in Japanese patients. *J Dermatol Sci*. 2009 Feb;53(2):162–3.
39. Trowbridge RM, Pittelkow MR. Epigenetics in the pathogenesis and pathophysiology of psoriasis vulgaris. *J Drugs Dermatol*. 2014 Feb;13(2):111–8.
40. Reich K, Hüffmeier U, König IR, Lascorz J, Lohmann J, Wendler J, et al. TNF polymorphisms in psoriasis: association of psoriatic arthritis with the promoter polymorphism TNF*-857 independent of the PSORS1 risk allele. *Arthritis Rheum*. 2007 Jun;56(6):2056–64.
41. Smith RLL, Warren RB, Eyre S, Ho P, Ke X, Young HS, et al. Polymorphisms in the IL-12beta and IL-23R genes are associated with psoriasis of early onset in a UK cohort. *J Invest Dermatol*. 2008 May;128(5):1325–7.
42. Finlay AY. Current severe psoriasis and the rule of tens. *Br J Dermatol*. 2005 May;152(5):861–7.
43. Bowcock AM. Understanding the pathogenesis of psoriasis, psoriatic arthritis, and autoimmunity via a fusion of molecular genetics and immunology. *Immunol Res*. 2005 Jan;32(1-3):45–56.
44. Valdimarsson H, Karason A, Gudjonsson JE. Psoriasis: a complex clinical and genetic disorder. *Curr Rheumatol Rep*. 2004 Aug;6(4):314–6.
45. Zhang X-J, Yan K-L, Wang Z-M, Yang S, Zhang G-L, Fan X, et al. Polymorphisms in interleukin-15 gene on chromosome 4q31.2 are associated with psoriasis vulgaris in Chinese population. *J Invest Dermatol*. 2007 Nov;127(11):2544–51.
46. Long F, Sun C, Deng D, Zhou X, Li X-P, Zhang Y-P. TNF-238A is associated with juvenile onset psoriasis in patients of Han population in Southwest China. *J Dermatol Sci*. 2004 Nov;36(2):109–11.
47. Li C, Wang G, Gao Y, Liu L, Gao T. TNF-alpha gene promoter -238G>A and -308G>A polymorphisms alter risk of psoriasis vulgaris: a meta-analysis. *J Invest Dermatol*. 2007 Aug;127(8):1886–92.
48. Mössner R, Kingo K, Kleensang A, Krüger U, König IR, Silm H, et al. Association of TNF -238 and -308 promoter polymorphisms with psoriasis vulgaris

and psoriatic arthritis but not with pustulosis palmoplantaris. *J Invest Dermatol.* 2005 Jan;124(1):282-4.

49. Wu Y, Lu Z, Chen Y, Xue F, Chen X, Zheng J. Replication of association between interleukin-23 receptor (IL-23R) and its ligand (IL-12B) polymorphisms and

psoriasis in the Chinese Han population. *Hum Immunol.* 2010 Dec;71(12):1255-8.

50. Oka A, Mabuchi T, Ikeda S, Terui T, Haida Y, Ozawa A, et al. IL12B and IL23R gene SNPs in Japanese psoriasis. *Immunogenetics.* 2013 Nov;65(11):823-8.

