

<https://doi.org/10.24245/drm/bmu.v68i3.9777>

## Psoriasis: una mirada actual a su patogenia y biomarcadores

### *Psoriasis: a current look at its pathogenesis and biomarkers.*

Paula A Aristizabal, Margarita María Velásquez Lopera

#### Resumen

**ANTECEDENTES:** La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica multisistémica cuyo principal órgano blanco es la piel. Afecta alrededor del 2% de la población mundial. En los últimos años se ha despertado un creciente interés por biomarcadores que ayuden en el proceso diagnóstico, pronóstico y terapéutico, entre los que resaltan el alelo *HLA-C\*06:02* como apoyo para elegir entre algunas opciones de tratamiento.

**OBJETIVO:** Presentar un panorama global de la patogénesis de la psoriasis, así como algunos de los biomarcadores que se perfilan en la actualidad como los más válidos en la práctica clínica.

**METODOLOGÍA:** Revisión narrativa de la bibliografía efectuada de diciembre de 1992 a octubre de 2021 en las bases de datos de Medline a través del buscador PubMed con los términos MeSH "psoriasis", "etiology" y "biomarker", y Google Scholar con los términos "psoriasis", "psoriasis vulgar", "patogenia", "biomarcador" y "biomarcadores".

**RESULTADOS:** La psoriasis se caracteriza por una activación anormal de los queratinocitos epidérmicos, neovascularización aberrante y desregulación de la función de las células del sistema inmunológico. En la psoriasis se han investigado múltiples biomarcadores que pueden agruparse en genéticos, epigenéticos, séricos y tisulares.

**CONCLUSIONES:** En biomarcadores en psoriasis y medicina individualizada el panorama es amplio; sin embargo, éstos están en etapa de identificación y aún falta su validación en cohortes más grandes y multicéntricas para ser llevados al uso amplio en la práctica clínica diaria.

**PALABRAS CLAVE:** Psoriasis; biomarcador; epigenética; antígenos HLA-C; factor de crecimiento endotelial vascular; factor de crecimiento transformante beta; óxido nítrico.

#### Abstract

**BACKGROUND:** Psoriasis is a multisystem chronic inflammatory disease whose main target organ is the skin; affects about 2% of the world population. There has been a growing interest in biomarkers to improve diagnostic, prognostic, and therapeutic process. Biomarkers has been studied, among these, HLA-C\*06:02 allele stands out as support for choice among therapeutic options.

**OBJECTIVE:** To present a global overview of the pathogenesis of psoriasis, as well as some of the biomarkers that are currently emerging as the most valid in clinical practice.

**METHODOLOGY:** Narrative review of the literature carried out from December 1992 to October 2021 in the Medline databases through the PubMed search engine with the MeSH terms "psoriasis", "etiology" and "biomarker", and Google Scholar with the terms "psoriasis", "psoriasis vulgaris", "pathogenesis", "biomarker" and "biomarkers".

**RESULTS:** Psoriasis is characterized by abnormal activation of epidermal keratinocytes, aberrant neovascularization, and deregulation of immune system cell function. Multiple biomarkers have been investigated in psoriasis that can be grouped into genetic, epigenetic, serum and tissue.

Centro de Investigaciones Dermatológicas CIDERM. Sección de Dermatología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Hospital San Vicente Fundación Medellín, Colombia.

**Recibido:** febrero 2023

**Aceptado:** febrero 2023

#### Correspondencia

Paula A Aristizabal  
paula.aristizabal@udea.edu.co

#### Este artículo debe citarse como:

Aristizabal PA, Velásquez-Lopera MM. Psoriasis: una mirada actual a su patogenia y biomarcadores. Dermatol Rev Mex 2024; 68 (3): 344-357.

**CONCLUSIONS:** *In biomarkers in psoriasis and individualized medicine the panorama is broad; however, these are in the identification stage and their validation in larger and multicenter cohorts is still missing to be brought to wide use in daily clinical practice.*

**KEYWORDS:** *Psoriasis; Biomarker; Epigenomics; HLA-C antigens; Vascular endothelial growth factor; Transforming growth factor beta; Nitric oxide.*

## ANTECEDENTES

La psoriasis es una enfermedad multisistémica crónica, inmunomediada, cuyo órgano blanco primario es la piel.<sup>1,2</sup> Su frecuencia es variable en las distintas zonas geográficas, se calcula que alrededor del 2% de la población mundial está afectada.<sup>3,4</sup> En Latinoamérica se desconoce la carga de la enfermedad, se ha estimado una prevalencia del 2.1% y algunos países como Cuba la han reportado como causa del 6% de las consultas dermatológicas.<sup>5</sup> En Colombia también hay datos epidemiológicos escasos, pero se ha descrito como motivo del 2 al 3% de las consultas dermatológicas<sup>6,7</sup> y una prevalencia del 2.8%.<sup>8,9</sup> Afecta a hombres y mujeres por igual con dos picos de manifestación entre 20 y 30 años y entre 50 y 60 años.

En su heterogeneidad clínica, la forma más frecuente es la psoriasis en placas que representa, incluso, el 80% de los casos. Otras son la psoriasis en gotas, psoriasis pustulosa y psoriasis eritrodérmica. El 33% de los pacientes puede tener artritis psoriásica, en la mayoría de los casos posterior al inicio de las manifestaciones cutáneas y cuya gravedad no se relaciona directamente con la magnitud de la afectación de la piel.<sup>1,10</sup> Implica mayor riesgo de síndrome metabólico y enfermedad cardiovascular;<sup>1,2</sup> los estudios recientes demuestran aumento del riesgo de hasta un 113% de diabetes mellitus, un

49% de hipertensión arterial, el 70% de infarto de miocardio y el 57% de accidente cerebrovascular en pacientes con psoriasis grave.<sup>11,12,13</sup>

La comprensión de la patogénesis y la identificación temprana de biomarcadores pueden ayudar en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de pacientes con esta afección, además de ser clave para el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas. El objetivo de esta revisión es presentar un panorama global de la patogénesis y avances a la comprensión de la psoriasis, así como algunos de los biomarcadores que se perfilan en la actualidad como los más válidos en la práctica clínica.

## METODOLOGÍA

Revisión narrativa de la bibliografía efectuada de diciembre de 1992 a octubre de 2021 en las bases de datos de Medline a través del buscador PubMed con los términos MeSH "psoriasis", "etiology" y "biomarker", y Google Scholar con los términos "psoriasis", "psoriasis vulgar", "patogenia", "biomarcador" y "biomarcadores". Al revisar los títulos de 200 artículos se seleccionaron 60 para revisar el resumen, de éstos se excluyeron 8 cuyo objetivo no estaba acorde con este trabajo; finalmente se incluyeron 52 capítulos de libro, artículos originales y revisiones de tema. Para complementar la discusión se buscó adicionalmente bibliografía latinoamericana sobre epidemiología.

## RESULTADOS

### Patogenia

La psoriasis se caracteriza por una activación anormal de los queratinocitos epidérmicos, neovascularización aberrante y desregulación de la función de las células del sistema inmunológico. Es una enfermedad poligénica en la que intervienen factores genéticos que aumentan la susceptibilidad del individuo, factores ambientales que usualmente actúan como desencadenantes y factores inmunitarios que median la inflamación y el daño tisular.

### Factores genéticos

Mediante estudios de asociación del genoma completo se han identificado 15 segmentos genéticos de susceptibilidad de psoriasis (*PSORS*). En *PSORS-1* se localiza el locus de susceptibilidad más estrechamente asociado con psoriasis, que es el alelo del antígeno leucocitario humano (*HLA*)-*C\*06:02* que incrementa hasta 20 veces el riesgo de padecer la enfermedad.<sup>14</sup> Posteriormente se describieron variantes en el gen aminopeptidasa 1 del retículo endoplásmico (*ERAP-1*) ubicado fuera de *PSORS-1* que actúan sinérgicamente aumentando el riesgo en portadores del alelo *HLA-C\*06:02*,<sup>15</sup> así como variantes alélicas de genes relacionados con el eje interleucina (IL)-23/IL-17, inducción de interferón tipo I (IFN-I), la vía de señalización del factor nuclear  $\kappa$ B (NF $\kappa$ B) y genes pertenecientes al complejo de diferenciación epidérmica.<sup>16</sup>

La mayor parte de estos genes de susceptibilidad están implicados en procesos inmunológicos e inflamatorios. De forma interesante, hay variantes alélicas como el alelo *IL23R 381Gln* del gen que codifica para el receptor de la IL-23, confieren protección contra enfermedad de Crohn, espondilitis anquilosante y psoriasis, en las que la vía de IL-23 es reguladora de la inflamación autoinmunitaria.<sup>16</sup>

### Factores ambientales

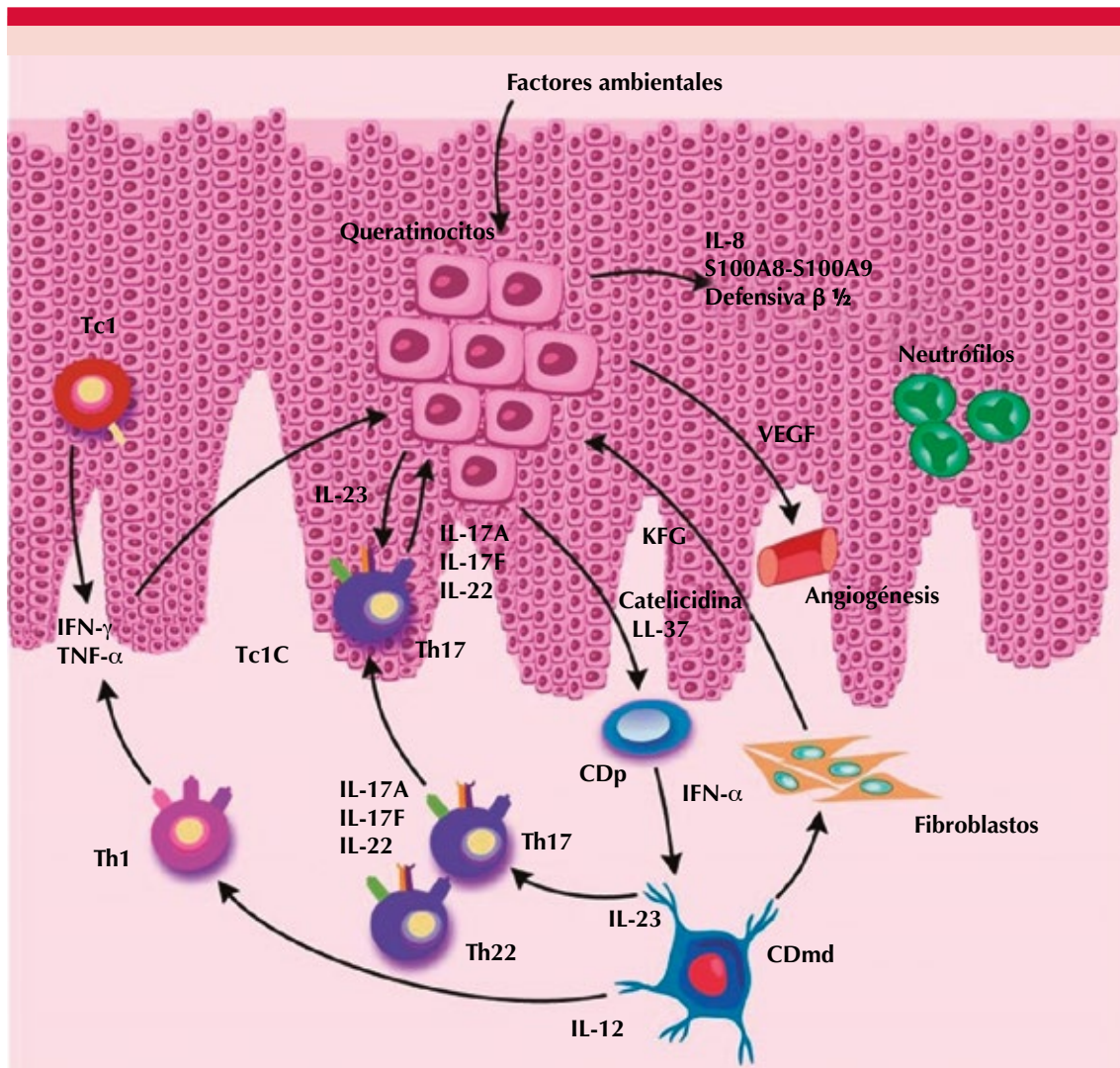
Entre los factores desencadenantes están las infecciones por estreptococo y el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), estados endocrinos como hipocalcemia, obesidad y embarazo, medicamentos como imiquimod, litio, interferón, betabloqueadores y antimaláricos, la suspensión rápida de corticosteroides sistémicos, tabaquismo, alcohol, estrés emocional y traumatismos como tatuajes y heridas quirúrgicas.<sup>1,2,16</sup>

### Factores inmunológicos (Figura 1)

*Fase de iniciación:* la exposición a factores ambientales lleva a la liberación de ADN y ARN por queratinocitos, éstos forman complejos con la catelicidina LL-37 que son reconocidos por los receptores tipo Toll (TLR) 7 y 9 en las células dendríticas plasmocitoides (CDp), lo que induce la liberación de IFN- $\alpha$ <sup>17,18</sup> que, junto con el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), IL-1 $\beta$  e IL-6 secretados por los queratinocitos, activan a las células dendríticas mieloides dérmicas (CDmd), las que a su vez liberan TNF- $\alpha$ , IL-12 e IL-23 y migran a los ganglios linfáticos para presentar los antígenos a los linfocitos T (LT) vírgenes.<sup>19</sup>

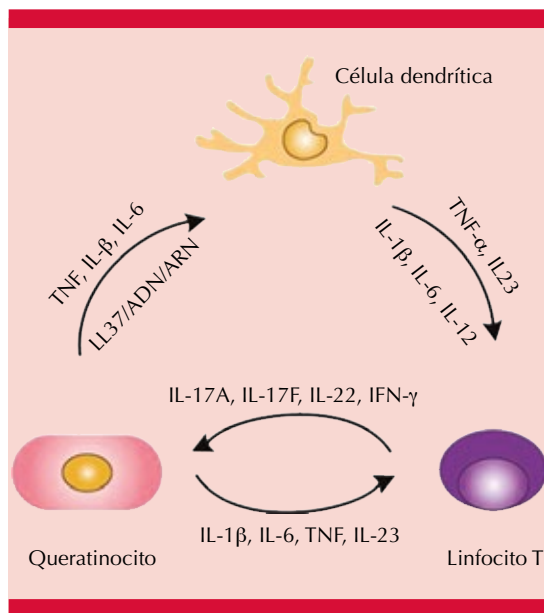
*Fase de progresión:* la activación de los linfocitos T vírgenes en un microambiente con IL-12 e IL-23 promueve diferenciación hacia linfocitos T CD4+ cooperadores (Th) tipos Th1, Th17, Th22 y linfocitos T CD8+ citotóxicos (Tc). Los linfocitos T infiltran la dermis y liberan localmente TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-17A, IL-17F e IL-22; los últimos hallazgos apuntan a que estos linfocitos T efectores residentes en la dermis son responsables del mantenimiento de la placa psoriásica. El TNF- $\alpha$  y el IFN- $\gamma$  amplifican la cascada inflamatoria activando más queratinocitos y CDmd.

La IL-17A promueve en los queratinocitos la liberación de péptidos antimicrobianos, citocinas y quimiocinas que reclutan neutrófilos y linfocitos T, especialmente del tipo Th17 (**Figura 2**),



**Figura 1.** Inmunopatogénesis de la psoriasis. La formación de complejos de catelicidina LL37 y ácidos nucleicos propios (ADN y ARN) activan las células dendríticas plasmocitoides (CDp) que liberan IFN- $\alpha$  estimulando las células dendríticas dérmicas (CDmd) que en respuesta producen IL-12 e IL-23, migran a los ganglios linfáticos y presentan antígenos a linfocitos T vírgenes promoviendo su diferenciación hacia Th1, Th17 y Th22. Los linfocitos infiltran la dermis y liberan citocinas tipos Th1 (IFN- $\gamma$  y TNF- $\alpha$ ) y Th17 (IL-17A, IL-17F, IL-22) que estimulan a los queratinocitos los que a su vez liberan péptidos antimicrobianos (S100A8, S100A9, defensina  $\beta$  1/2), quimioquinas que reclutan neutrófilos y más linfocitos T y factores proangiogénicos (VEGF) que promueven la neovascularización. Los linfocitos T de memoria, CD4 y CD8, residentes en la piel, promueven el mantenimiento de la enfermedad. Todo este microambiente inflamatorio favorece la proliferación epidérmica, al igual que lo hace el factor de crecimiento de queratinocitos (KGF) liberado por fibroblastos.  
Fuente: original de los autores.





**Figura 2.** Comunicación entre células epidérmicas y células del sistema inmunitario. Los complejos catelicidina LL37/ADN/ARN formados por productos liberados por queratinocitos estimulan las células dendríticas induciendo la producción de citocinas proinflamatorias, IL-12 e IL-23 promoviendo la diferenciación de los linfocitos T hacia un perfil Th1 y Th17 productores de IFN- $\gamma$  y de IL-17A, IL-17F e IL-22, respectivamente, que a su vez estimulan a queratinocitos induciendo mayor liberación de citocinas proinflamatorias (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e IL-6), esto amplifica la estimulación de células dendríticas y linfocitos T. Fuente: original de los autores.

mientras que la IL-22 altera la diferenciación de los queratinocitos y contribuye a la hiperplasia epidérmica.<sup>20,21</sup> También hay liberación por parte de los queratinocitos de factores que promueven la angiogénesis como factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). Los linfocitos T citotóxicos infiltran la dermis y también expresan ligandos que les permite posicionarse a la epidermis donde ejercen su efecto citotóxico y allí liberan TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-17A e IL-22. La quimiocina CCL19 promueve la agrupación de linfocitos T alrededor de los vasos sanguíneos.<sup>22</sup>

Si bien el eje IL-23/Th17 es el principal reconocido a la fecha, las respuestas Th1 también participan en la inflamación. Otras poblaciones de linfocitos implicadas en la amplificación del ambiente Th1 y Th17 son los linfocitos T  $\gamma\delta$  que, reclutados tempranamente en lugares de inflamación, inician la producción de IL-17A por estimulación de IL-23. El subtipo V $\gamma$ 9V $\delta$ 2 produce TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  y citocinas Th1.<sup>23</sup>

Por otro lado, las células linfoides innatas tipo 3 (ILC-3) residentes son fuente de IL-17A e IL-22 y constitutivamente IL-23R. Las células T residentes en la piel y otros tejidos, tanto CD4 como CD8, se relacionan con el mantenimiento de la enfermedad.<sup>24</sup> Las células T asesinas naturales invariantes (iNKT) son capaces de reconocer glicolípidos en moléculas CDd1 de queratinocitos, activando la producción de TNF- $\alpha$  e IFN- $\gamma$ .<sup>22</sup>

### Biomarcadores

Un biomarcador es una característica que es evaluada y medida de forma objetiva como indicador de un proceso biológico, un proceso patológico o una respuesta a una intervención terapéutica. En la práctica clínica puede usarse para el diagnóstico, la estadificación o el pronóstico de una enfermedad, en la predicción o la vigilancia de la respuesta a una intervención terapéutica, incluso puede identificar subtipos de enfermedad que respondan a intervenciones terapéuticas diferentes, lo que permite ofrecer medicina personalizada.<sup>25</sup>

Los biomarcadores posibilitan entender mejor el proceso patogénico de una enfermedad e identificar blancos terapéuticos potenciales, por ejemplo, en psoriasis han ayudado al desarrollo y el uso clínico de terapias biológicas.<sup>26,27</sup> En esta enfermedad se han investigado múltiples biomarcadores que pueden agruparse en biomarcadores genéticos, epigenéticos, séricos y tisulares. **Cuadro 1**

**Cuadro 1.** Biomarcadores en psoriasis

Biomarcador	Referencias
<b>Biomarcadores genéticos</b>	
<i>HLA-C*06:02</i>	28-31
<i>TNFAIP3</i>	32
<b>Biomarcadores epigenéticos</b>	
miR-146 <sup>a</sup>	36
miR-125b	36
miR-21	37
miR-193b-3p	38
<b>Biomarcadores séricos</b>	
PCR	39-41
VEGF	42, 43, 47, 49
TGF-β	48, 49
hBD-2	50, 51
Proteínas S100	52
Citocinas	53-56
SCCA2	57
Estrés oxidativo	58
<b>Biomarcadores tisulares</b>	
K6, K16	59-62
Conexina 30	63
Proteínas antiapoptóticas	64, 65
p53	66
Ki67	67

HLA: antígeno leucocítico humano; *TNFAIP3*: proteína 3 inducida por el factor de necrosis tumoral alfa; miR: microARN; PCR: proteína C reactiva; VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular; TGF-β: factor de crecimiento transformador β; hBD-2: beta defensina humana 2; SCCA2: antígeno del carcinoma de células escamosas 2.

### Biomarcadores genéticos

El alelo *HLA-C\*06:02* es la variante alélica con asociación de susceptibilidad más fuerte para psoriasis. Este alelo también se ha usado en la caracterización fenotípica de la psoriasis no pustulosa, diferenciando la psoriasis de tipo I con aparición más temprana y más grave en individuos con antecedente familiar, existencia del alelo *HLA-C\*06:02*, precipitada por infección de

las vías respiratorias superiores y manifestada como psoriasis en gotas, y la psoriasis de tipo II con manifestación más tardía y de menor gravedad en individuos sin antecedente familiar, sin el *HLA-C\*06:02*, sin relación con infección de las vías respiratorias superiores y manifestada en forma de psoriasis en placas con frecuente afectación de las uñas y las articulaciones;<sup>28,29</sup> sin embargo, esta diferenciación no es ampliamente aceptada por la superposición frecuente de ambos fenotipos.<sup>1,27</sup>

Se ha estudiado el efecto del alelo *HLA-C\*06:02* en la respuesta diferencial a las terapias biológicas prescritas con más frecuencia. Dand y colaboradores, en un estudio observacional retrospectivo, incluyeron 1326 pacientes con psoriasis moderada a grave que recibieron tratamiento con adalimumab (anti-TNF-α) o con ustekinumab (anti-IL-12/IL-23); evaluaron la existencia de *HLA-C\*06:02* y la respuesta al tratamiento según el Índice de Severidad del Área de Psoriasis (PASI) a 3, 6 y 12 meses; encontraron que en el grupo con *HLA-C\*06:02* negativo había mayor proporción de pacientes que alcanzaba el PASI90 (reducción del 90% del PASI inicial) en el tratamiento con adalimumab en comparación con el tratamiento con ustekinumab, efecto que no se observó en el grupo de pacientes con *HLA-C\*06:02* positivo, en el que hubo menor tendencia a alcanzar el PASI90 en el tratamiento con adalimumab en comparación con el tratamiento con ustekinumab. Por lo anterior sugieren que el estado de *HLA-C\*06:02* es un biomarcador predictor de respuesta que podría ayudar en la elección entre estas dos estrategias terapéuticas.<sup>30</sup>

En un metanálisis de 8 estudios que incluyó 1027 pacientes con psoriasis en placas en tratamiento con ustekinumab se evaluó la existencia del *HLA-C\*06:02* y la respuesta clínica a 3 y 6 meses; se encontró mayor proporción de pacientes que alcanzaron el PASI75 (reducción del 75% del PASI inicial) en el grupo de pacien-

tes con *HLA-C\*06:02* positivo con respecto al grupo con *HLA-C\*06:02* negativo, lo que evidencia una respuesta diferencial al tratamiento con ustekinumab basada en la existencia del *HLA-C\*06:02*.<sup>31</sup>

También se ha evaluado el efecto de variantes en otros genes de susceptibilidad de psoriasis en la respuesta diferencial a tratamientos biológicos, polimorfismos de nucleótido único en el gen proteína 3 inducida por el factor de necrosis tumoral alfa (*TNFAIP3*) que están relacionados con buena respuesta al tratamiento con agentes anti-TNF- $\alpha$ , como adalimumab, etanercept e infliximab.<sup>32</sup>

#### **Biomarcadores epigenéticos**

*Metilación del ADN:* la metilación es una adición enzimática de un grupo metilo al carbono 5 de la citosina, en mamíferos la mayor parte de estas metilaciones están presentes en los dinucleótidos CpG (citosina-guanidina); esta modificación enzimática produce un cambio conformacional que se correlaciona con disminución en la expresión génica.<sup>33</sup> Roberson y colaboradores investigaron por primera vez la metilación global de CpG en psoriasis, demostrando más de 1000 sitios de metilación de CpG que difieren entre la piel normal y la piel de lesiones psoriásicas, y que estos cambios revierten después del tratamiento con agentes anti-TNF.<sup>34</sup>

Los estudios posteriores han encontrado que estos lugares de metilación diferenciados en piel lesional están enriquecidos en los segmentos genéticos de susceptibilidad de psoriasis (*PSORS*), lo que sugiere que los cambios epigenéticos regulan la expresión de genes clave en la patogénesis de la enfermedad; además, los cambios en la metilación del ADN pueden guiar procesos histopatológicos, por ejemplo, los cambios en la metilación de genes relacionados con la quimiotaxis de neutrófilos guían la formación de microabscesos de Munro, pequeños cúmulos

de neutrófilos en la epidermis, una característica distintiva de esta enfermedad.<sup>35</sup>

*MicroARN (miR):* son ARN cortos no codificantes que permiten la regulación postranscripcional de la expresión génica uniéndose a la región no traducida 3' del ARN mensajero e inhibiendo su traducción; se ha establecido una expresión desregulada de estos miRs en la psoriasis. Hay sobreexpresión de miR-146A que está implicado en la respuesta inmunitaria innata y la vía de señalización del TNF- $\alpha$ , igualmente hay un aumento de la expresión de miR-125b que también está implicado en la vía de señalización de TNF- $\alpha$ .<sup>36</sup>

En otro estudio se identificó la relación de la sobreexpresión miR-21 con la supresión de la apoptosis en los linfocitos T activados presentes en lesiones psoriásicas.<sup>37</sup> Huang y su grupo evidenciaron que la disminución en la expresión del miR-193b-3p con la subsecuente sobreexpresión de ERBB4 en los queratinocitos de pacientes con psoriasis lleva al aumento de proliferación, liberación de factores inflamatorios y activación de vías del transductor de señal y activador de la transcripción (STAT)-3 y NF $\kappa$ B, lo que sugiere a este microARN como blanco terapéutico potencial en esta enfermedad.<sup>38</sup>

#### **Biomarcadores séricos**

*Proteína C reactiva (PCR) y otros marcadores de inflamación inespecíficos:* Rocha-Pereira y colaboradores evaluaron la respuesta inflamatoria en pacientes con psoriasis y en controles sanos mediante la determinación de las concentraciones de PCR, eritrosedimentación, fibrinógeno, haptoglobina, proteínas C3 y C4; encontraron que todos los marcadores eran mayores en los pacientes con psoriasis con respecto a los controles, además, que las concentraciones de PCR eran más altas en pacientes con enfermedad activa que en sujetos con enfermedad inactiva.<sup>39</sup>

Posteriormente otros autores señalaron la correlación del aumento de la PCR con la gravedad de la enfermedad evaluada por PASI y el descenso de la PCR durante el tratamiento, lo que refleja la disminución de la inflamación sistémica.<sup>40,41</sup> Con base en lo anterior la PCR podría usarse como biomarcador de gravedad y en el seguimiento de los pacientes durante el tratamiento.

*Factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF):* es un factor de crecimiento proangiogénico relacionado con el aumento de la vascularización dérmica en la lesión psoriásica;<sup>1,16</sup> se han descrito concentraciones séricas aumentadas en los pacientes con psoriasis, correlación con el PASI y disminución del VEGF sérico después del tratamiento.<sup>42,43</sup>

Asimismo, se ha reportado alivio de las lesiones psoriásicas en pacientes tratados con anticuerpos monoclonales anti-VEGF por otra indicación.<sup>44,45</sup> Un estudio efectuado en un modelo murino de psoriasis mostró que el bloqueo de factor de crecimiento endotelial A (VEGF-A) con un anticuerpo monoclonal disminuyó la proliferación epidérmica, el tamaño de los vasos dérmicos y la existencia de células inflamatorias en la dermis.<sup>46</sup> En otro estudio llevado a cabo en modelos murinos de psoriasis, el tratamiento dirigido con factor de crecimiento endotelial C (VEGF-C) promueve la linfogénesis, el drenaje linfático y la disminución de la infiltración de linfocitos T en la dermis, favoreciendo la regulación de la inflamación presente en las lesiones cutáneas.<sup>47</sup> Lo anterior sugiere que el VEGF podría ser un blanco terapéutico prometedor en psoriasis.

*Factor de crecimiento transformador  $\beta$  (TGF- $\beta$ ):* es una citocina liberada por queratinocitos y fibroblastos en la placa psoriásica que está implicada con la reorganización del tejido y la acumulación de matriz extracelular; se han demostrado concentraciones séricas aumentadas en pacientes con psoriasis y correlación con la gravedad de la enfermedad evaluada por PASI.<sup>48</sup>

En un estudio con 58 pacientes y 22 controles se evaluaron las concentraciones séricas de VEGF, TGF- $\beta$  y óxido nítrico, así como la gravedad por PASI; se encontraron concentraciones aumentadas de todos los marcadores en pacientes con respecto a controles y una correlación significativa entre las concentraciones de VEGF y TGF- $\beta$  con la gravedad, lo que sugiere su utilidad como marcadores de gravedad.<sup>49</sup>

*Beta defensina humana 2 (hBD-2):* es un péptido antimicrobiano producido por queratinocitos; la expresión de estas sustancias está aumentada en la psoriasis en relación con la baja tasa de infecciones en estos pacientes. En varios estudios se ha demostrado niveles séricos de hBD-2 aumentados en pacientes con psoriasis con respecto a personas sanas y su correlación con la gravedad por PASI.<sup>27,50</sup>

Jin y colaboradores evaluaron en 18 pacientes con psoriasis las concentraciones séricas de hBD-2 en respuesta al tratamiento con tofacitinib (inhibidor de JAK) comparado con placebo; encontraron disminución de las concentraciones séricas de hBD-2 durante el tratamiento en comparación con el grupo placebo y correlación de éstas con la gravedad por PASI, con lo que los autores concluyeron que las concentraciones séricas de hBD-2 pueden usarse como biomarcador de respuesta al tratamiento y para diferenciar pacientes con psoriasis leve a moderada de psoriasis grave.<sup>51</sup>

*Proteínas S100:* son un grupo de proteínas de bajo peso molecular producidas por los queratinocitos que tienen actividad proinflamatoria, antimicrobiana y quimioatrayente; parecen tener mayor expresión en dermatosis inflamatorias como la psoriasis.<sup>16</sup> Un estudio que evaluó las concentraciones séricas de S100A7, S100A8, S100A9 y S100A12, la gravedad de la enfermedad por PASI y la respuesta al tratamiento con etanercept (agente anti-TNF) en pacientes con psoriasis encontró concentraciones aumentadas



de todas las proteínas en comparación con los controles, pero sólo las concentraciones séricas de S100A12 tuvieron una correlación significativa con la gravedad por PASI y disminución con el tratamiento; debido a esto los autores proponen que entre las proteínas S100 las concentraciones séricas de S100A12 tienen la relación más estrecha con la actividad de la enfermedad y la respuesta al tratamiento.<sup>52</sup>

*Citocinas:* múltiples estudios han demostrado concentraciones séricas elevadas de TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8, IL-12, IL-18, IFN- $\gamma$  e IL-17 en pacientes con psoriasis, algunos de ellos muestran correlación con la gravedad de la enfermedad, como la IL-12, IL-18, IFN- $\gamma$  e IL-17.<sup>53,54,55</sup>

Un estudio reciente que incluyó 50 pacientes con psoriasis en el que se evaluaron las concentraciones séricas de 25 citocinas, la gravedad por PASI y la afección de la calidad de vida por el Índice de Calidad de Vida (DLQI) antes y después de iniciar tratamiento con alguna terapia biológica (adalimumab, infliximab, ustekinumab o secukinumab), encontró que las concentraciones de IL-17A se correlacionaban con la gravedad por PASI y que un aumento en las concentraciones de IL-2 se vinculaba con disminución de la gravedad por PASI y mejoría en la calidad de vida por DLQI durante el tratamiento, lo que sugiere que estas 2 citocinas son potenciales biomarcadores para vigilar la actividad de la enfermedad y la respuesta al tratamiento.<sup>56</sup>

*Antígeno del carcinoma de células escamosas 2 (SCCA2):* es una proteína inhibidora de quimiotripsina que se ha usado como biomarcador en el carcinoma de células escamosas avanzado de cabeza y cuello, pulmón, esófago, cuello uterino y faringe; también se ha encontrado expresión aumentada en dermatosis inflamatorias, como la psoriasis y la dermatitis atópica.

Watanabe y colaboradores llevaron a cabo un estudio de cohorte prospectivo con 123 pacientes

con psoriasis en tratamiento con monoterapia o terapia combinada con fármacos convencionales o biológicos y 25 controles sanos; evaluaron las concentraciones séricas de SCCA2, expresión tisular de SCC2 y gravedad evaluada por PASI, y encontraron que las concentraciones séricas de SCCA2 eran mayores en pacientes con psoriasis y que se correlacionaban bien con expresión tisular de SCCA2 y con gravedad por PASI; además, estas concentraciones disminuían con el tratamiento, por lo que concluyeron que las concentraciones elevadas del SCCA2 se asociaban con la gravedad de la enfermedad y su disminución con respuesta al tratamiento.<sup>57</sup>

*Estrés oxidativo:* son productos del desequilibrio entre oxidantes y antioxidantes y su aumento puede mediar la relación entre la psoriasis y la enfermedad cardiovascular. Bacchetti y su grupo evidenciaron alteración del perfil de lípidos y aumento de la peroxidación lipídica en pacientes con psoriasis con respecto a sujetos sanos, y la normalización de estas alteraciones después del tratamiento con etanercept.<sup>58</sup>

En otro estudio se midieron las concentraciones de óxido nítrico (ON), malonaldehído (MDA) y 8-hidroxideoxiguanosina (8-OHdG) en orina de pacientes con psoriasis y dermatitis atópica; encontraron que en pacientes con psoriasis estaban significativamente aumentadas las concentraciones urinarias de ON y 8-OHdG y que éstas tenían correlación con la gravedad.<sup>59</sup>

### **Biomarcadores tisulares**

*Queratinas:* son las principales proteínas estructurales en la epidermis, a medida que el queratinocito transita por las capas de la epidermis cambia el patrón de expresión de estas proteínas, en la capa basal hay expresión de K5 y K14 y en las capas suprabasales de K1 y K10, K6 y K16 se producen normalmente en el folículo piloso y en el lecho ungueal y no se encuentra en la epidermis interfolicular. En la psoriasis, K1

y K10, que son marcadores de diferenciación terminal, son reemplazadas por K6 y K16, que son marcadores de hiperproliferación, incluso en estadios preclínicos de la enfermedad.<sup>60,61</sup> Franssen y su grupo evaluaron la expresión de queratinas en pacientes con psoriasis y encontraron correlación entre la expresión de K10 y estados leves de la enfermedad y entre la K16 y estados moderados a graves de la enfermedad; además, evidenciaron que el tratamiento aumentaba la expresión de K10 y disminuía la expresión de K6 en estados leves, moderados y graves.<sup>62</sup>

*Conexinas:* son proteínas de membrana que forman las uniones tipo GAP, canales que permiten la comunicación entre célula y célula mediante el paso de moléculas de bajo peso molecular como iones y segundos mensajeros; las conexinas presentes normalmente en la epidermis son la 43 y la 26; en trastornos que implican hiperproliferación epidérmica como la psoriasis se ha descrito un aumento en la expresión de la conexina 30.<sup>63</sup>

*Proteínas antiapoptóticas:* en la psoriasis hay un estado de hiperproliferación epidérmica, uno de los mecanismos implicados es la disminución del proceso de apoptosis normal de los queratinocitos; a nivel tisular se ha identificado expresión aumentada de múltiples proteínas que inhiben las señales proapoptóticas, como Bcl-2, Bcl-X y la proteína de choque térmico 90 (HSP90).<sup>64,65</sup>

*Proteínas relacionadas con proliferación celular:* p53 es una proteína que cumple una función reguladora en la proliferación celular; en un estudio se evidenció expresión aumentada en la epidermis de lesiones psoriásicas, los autores concluyeron que este aumento era una reacción para intentar controlar el estado de hiperproliferación epidérmica en esta entidad.<sup>66</sup> Asimismo, otros marcadores de proliferación celular como el Ki65 se han encontrado aumentados en la epidermis de lesiones psoriásicas con la subsiguiente disminución después del tratamiento.<sup>67</sup>

## CONCLUSIONES

La psoriasis es una enfermedad compleja, en cuya patogenia intervienen factores genéticos ambientales e inmunológicos; el descubrimiento de estos factores y de sus interacciones continúa en construcción. A medida que se han realizado estudios encaminados al mejor entendimiento de la génesis y la progresión de la enfermedad, se han identificado marcadores biológicos que pueden contribuir al proceso de diagnóstico, estadificación y pronóstico de la enfermedad, así como apoyar la elección entre la amplia gama de intervenciones terapéuticas disponibles en la actualidad.

En biomarcadores en psoriasis y medicina individualizada el panorama es amplio, es importante tener presente que éstos están en etapa de identificación y aún falta su validación en cohortes más grandes y multicéntricas para ser llevados al uso amplio en la práctica clínica diaria. La validez deberá tener en cuenta el contexto poblacional, epidemiológico e inmunogenético.

## REFERENCIAS

1. Van de Kerkhof PCM, Nestle FO. Psoriasis. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV (editores) Dermatología. Cuarta edición. España: Elsevier; 2019: 138-60.
2. Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. N Engl J Med 2009; 361 (5): 496-509. Doi: 10.1056/NEJMra0804595
3. Parisi R, Symmons DPM, Griffiths CEM, Ashcroft DM, Identification and management of psoriasis and associated comorbidity (IMPACT) project team. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. J Invest Dermatol 2013; 133 (2): 377-85. Doi: 10.1038/jid.2012.339
4. Parisi R, Iskandar IYK, Kontopantelis E, Augustin M, Griffiths CEM, Ashcroft DM, et al. National, regional, and worldwide epidemiology of psoriasis: systematic analysis and modelling study. BMJ 2020; 369: m1590. Doi: 10.1136/bmj.m1590
5. Hernández-Vásquez A, Molinari L, Larrea N, Ciapponi A. Psoriasis in Latin America and the Caribbean: a systematic review. J Eur Acad Dermatol Venereol 2017; 31 (12): 1991-8. Doi: 10.1111/jdv.14393
6. Castro-Ayarza J, Casadiego E, Medina E. Descripción de los pacientes con diagnóstico de psoriasis en un centro der-

- matológico de referencia de Bogotá, Colombia. *Dermatol Rev Mex* 2017; 61 (4): 283-91.
7. González C, Castro LA, De la Cruz G, Arenas CM, Beltran A, Santos AM. Caracterización epidemiológica de la psoriasis en el Hospital Militar Central. *Rev Asoc Colomb Dermatol Cir Dermatol* 2019; 17 (1): 11-7.
  8. Ortega-Hernández Á, Restrepo-López N, Rosero YS, Úsuga-Úsuga F, Correa-Londoño LA, Marín-Agudelo ND, et al. Características epidemiológicas, clínicas e histopatológicas de pacientes con psoriasis y factores asociados con las formas vulgar y pustulosa. *Dermatol Rev Mex* 2018; 62 (3): 193-205.
  9. Úsuga-Úsuga F. Situación epidemiológica de la psoriasis en Colombia. *Rev Colomb Reumatol* 2021; S0121812321001560. Doi: 10.1016/j.rcreu.2021.09.004
  10. Di Meglio P, Villanova F, Nestle FO. Psoriasis. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2014; 4 (8): a015354. Doi: 10.1101/cshperspect.a015354
  11. Khalid U, Hansen PR, Gislason GH, Lindhardsen J, Kristensen SL, Winther SA, et al. Psoriasis and new-onset diabetes. *Diabetes Care* 2013; 36 (8): 2402-7. Doi: 10.2337/dc12-2330
  12. Armstrong EJ, Harskamp CT, Armstrong AW. Psoriasis and major adverse cardiovascular events: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Am Heart Assoc* 2013; 2 (2): e000062. doi: 10.1161/JAHA.113.000062
  13. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. The association between psoriasis and hypertension: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Hypertens* 2013; 31 (3): 433-42; discussion 442-443. Doi: 10.1161/JAHA.113.000062
  14. Mallon E, Bunker CB, Newson R. HLA-Cw6 and the genetic predisposition to psoriasis: a meta-analysis of published serologic studies. *J Invest Dermatol* 1999; 113 (4): 693-5. Doi: 10.1046/j.1523-1747.1999.00724.x
  15. Strange A, Capon F, Spencer CC, Knight J, Weale ME, Allen MH, et al. A genome-wide association study identifies new psoriasis susceptibility loci and an interaction between HLA-C and ERAP1. *Nat Genet* 2010; 42 (11): 985-90. Doi: 10.1038/ng.694
  16. Perera GK, Di Meglio P, Nestle FO. Psoriasis. *Annu Rev Pathol* 2012; 7: 385-422. Doi: 10.1146/annurev-pathol-011811-132448
  17. Lande R, Gregorio J, Facchinetti V, Chatterjee B, Wang YH, Homey B, et al. Plasmacytoid dendritic cells sense self-DNA coupled with antimicrobial peptide. *Nature* 2007; 449 (7162): 564-9. Doi: 10.1038/nature06116
  18. Ganguly D, Chamilos G, Lande R, Gregorio J, Meller S, Facchinetti V, et al. Self-RNA-antimicrobial peptide complexes activate human dendritic cells through TLR7 and TLR8. *J Exp Med* 2009; 206 (9): 1983-94. Doi: 10.1084/jem.20090480
  19. Bowcock AM, Krueger JG. Getting under the skin: the immunogenetics of psoriasis. *Nat Rev Immunol* 2005; 5 (9): 699-711. Doi: 10.1038/nri1689
  20. Di Cesare A, Di Meglio P, Nestle FO. The IL-23/Th17 axis in the immunopathogenesis of psoriasis. *J Invest Dermatol* 2009; 129 (6): 1339-50. Doi: 10.1038/jid.2009.59
  21. Ramírez LC, Velásquez MM. Aspectos de la IL-17 en la inmunopatogénesis de la psoriasis: un nuevo blanco terapéutico. *Rev Asoc Colomb Dermatol Cir Dermatológica* 2015; 23 (1): 61-8.
  22. Sierra CG, Velásquez MM. Psoriasis: revisión del tema con énfasis en la inmunopatogénesis. *Iatreia* 2009; 22 (3): 272-283.
  23. Laggner U, Di Meglio P, Perera GK, Hundhausen C, Lacy KE, Ali N, et al. Identification of a novel proinflammatory human skin-homing V $\alpha$ 9V $\delta$ 2 T cell subset with a potential role in psoriasis. *J Immunol Baltim Md* 1950. 2011; 187 (5): 2783-93. Doi: 10.4049/jimmunol.1100804
  24. Villanova F, Flutter B, Tosi I, Grys K, Sreeneebus H, Perera GK, et al. Characterization of innate lymphoid cells in human skin and blood demonstrates increase of NKp44+ ILC3 in psoriasis. *J Invest Dermatol* 2014; 134 (4): 984-91. Doi: 10.1038/jid.2013.477
  25. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 69 (3): 89-95. Doi: 10.1067/mcp.2001.113989
  26. Villanova F, Di Meglio P, Nestle FO. Biomarkers in psoriasis and psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2013; 72 Suppl 2: ii104-110. Doi: 10.1136/annrheumdis-2012-203037
  27. Tampa M, Sarbu MI, Mitran MI, Mitran CI, Matei C, Georgescu SR. The pathophysiological mechanisms and the quest for biomarkers in psoriasis, a stress-related skin disease. *Dis Markers* 2018; 2018: 5823684. Doi: 10.1155/2018/5823684
  28. Christophers E, Henseler T. Psoriasis type I and II as subtypes of nonpustular psoriasis. *Semin Dermatol* 1992; 11 (4): 261-6.
  29. Gudjónsson JE, Kárason A, Antonsdóttir AA, Rúnarsdóttir EH, Gulcher JR, Stefánsson K, et al. HLA-Cw6-positive and HLA-Cw6-negative patients with Psoriasis vulgaris have distinct clinical features. *J Invest Dermatol* 2002; 118 (2): 362-5. Doi: 10.1046/j.0022-202x.2001.01656.x
  30. Dand N, Duckworth M, Baudry D, Russell A, Curtis CJ, Lee SH, et al. HLA-C\*06:02 genotype is a predictive biomarker of biologic treatment response in psoriasis. *J Allergy Clin Immunol* 2019; 143 (6): 2120-30. Doi: 10.1016/j.jaci.2018.11.038
  31. van Vugt LJ, van den Reek JMPA, Hannink G, Coenen MJH, de Jong EMGJ. Association of HLA-C\*06:02 status with differential response to ustekinumab in patients with psoriasis: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol* 2019; 155 (6): 708-15. Doi: 10.1001/jamadermatol.2019.0098
  32. Tejasvi T, Stuart PE, Chandran V, Voorhees JJ, Gladman DD, Rahman P, et al. TNFAIP3 gene polymorphisms are associated with response to TNF blockade in psoriasis. *J*

- Invest Dermatol 2012; 132 (3 Pt 1): 593-600. Doi: 10.1038/jid.2011.376
33. Rodríguez Dorantes M, Téllez Ascencio N, Cerbón MA, López M, Cervantes A. Metilación del ADN: un fenómeno epigenético de importancia médica. *Rev Investig Clínica* 2004; 56 (1): 56-71.
  34. Roberson EDO, Liu Y, Ryan C, Joyce CE, Duan S, Cao L, et al. A subset of methylated CpG sites differentiate psoriatic from normal skin. *J Invest Dermatol* 2012; 132 (3 Pt 1): 583-92. Doi: 10.1038/jid.2011.348
  35. Chandra A, Senapati S, Roy S, Chatterjee G, Chatterjee R. Epigenome-wide DNA methylation regulates cardinal pathological features of psoriasis. *Clin Epigenetics* 2018; 10 (1): 108. Doi: 10.1186/s13148-018-0541-9
  36. Sonkoly E, Stähle M, Pivarcsi A. MicroRNAs: novel regulators in skin inflammation. *Clin Exp Dermatol* 2008; 33 (3): 312-5. Doi: 10.1111/j.1365-2230.2008.02804.x
  37. Meisgen F, Xu N, Wei T, Janson PC, Obad S, Broom O, et al. MiR-21 is up-regulated in psoriasis and suppresses T cell apoptosis. *Exp Dermatol* 2012; 21 (4): 312-4. Doi: 10.1111/j.1600-0625.2012.01462.x
  38. Huang C, Zhong W, Ren X, Huang X, Li Z, Chen C, et al. MiR-193b-3p-ERBB4 axis regulates psoriasis pathogenesis via modulating cellular proliferation and inflammatory-mediator production of keratinocytes. *Cell Death Dis* 2021; 12 (11): 963. Doi: 10.1038/s41419-021-04230-5
  39. Rocha-Pereira P, Santos-Silva A, Rebelo I, Figueiredo A, Quintanilha A, Teixeira F. The inflammatory response in mild and in severe psoriasis. *Br J Dermatol* 2004; 150 (5): 917-28. Doi: 10.1111/j.1365-2133.2004.05984.x
  40. Coimbra S, Oliveira H, Reis F, Belo L, Rocha S, Quintanilha A, et al. C-reactive protein and leucocyte activation in psoriasis vulgaris according to severity and therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol J EADV* 2010; 24 (7): 789-96. Doi: 10.1111/j.1468-3083.2009.03527.x
  41. Tamer F, Avci E. Serum C-reactive protein to albumin ratio as a novel inflammation biomarker in psoriasis patients treated with adalimumab, ustekinumab, infliximab, and secukinumab: a retrospective study. *Croat Med J* 2020; 61 (4): 333-7. Doi: 10.3325/cmj.2020.61.333
  42. Flisiak I, Zaniewski P, Rogalska-Taranta M, Chodyncka B. Effect of psoriasis therapy on VEGF and its soluble receptors serum concentrations. *J Eur Acad Dermatol Venereol J EADV* 2012; 26 (3): 302-7. Doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.04053.x
  43. Chen HQ, Li X, Tang R. Effects of narrow band ultraviolet B on serum levels of vascular endothelial growth factor and interleukin-8 in patients with psoriasis. *Am J Ther* 2016; 23 (3): e655-662. Doi: 10.1097/MJT.0000000000000330
  44. Akman A, Yilmaz E, Mutlu H, Ozdogan M. Complete remission of psoriasis following bevacizumab therapy for colon cancer. *Clin Exp Dermatol* 2009; 34 (5): e202-204. Doi: 10.1111/j.1365-2230.2008.02991.x
  45. Datta-Mitra A, Riar NK, Raychaudhuri SP. Remission of psoriasis and psoriatic arthritis during bevacizumab therapy for renal cell cancer. *Indian J Dermatol* 2014; 59 (6): 632. Doi: 10.1111/j.1365-2230.2008.02991.x
  46. Schonthaler HB, Huggenberger R, Wculek SK, Detmar M, Wagner EF. Systemic anti-VEGF treatment strongly reduces skin inflammation in a mouse model of psoriasis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106 (50): 21264-9. Doi: 10.1073/pnas.0907550106
  47. Schwager S, Renner S, Hemmerle T, Karaman S, Proulx ST, Fetz R, et al. Antibody-mediated delivery of VEGF-C potently reduces chronic skin inflammation. *JCI Insight* 2018; 3 (23): 124850. Doi: 10.1172/jci.insight.124850
  48. Flisiak I, Porebski P, Flisiak R, Chodyncka B. Plasma transforming growth factor  $\beta$ , as a biomarker of psoriasis activity and treatment efficacy. *Biomarkers* 2003; 8 (5): 437-43. Doi: 10.1080/13547500310001599061
  49. Meki AMA, Al-Shobaili H. Serum vascular endothelial growth factor, transforming growth factor  $\beta$ 1, and nitric oxide levels in patients with psoriasis vulgaris: Their correlation to disease severity. *J Clin Lab Anal* 2014; 28 (6): 496-501. Doi: 10.1002/jcla.21717
  50. Jansen PAM, Rodijk-Olthuis D, Hollox EJ, Kamsteeg M, Tjabringa GS, de Jongh GJ, et al. Beta-defensin-2 protein is a serum biomarker for disease activity in psoriasis and reaches biologically relevant concentrations in lesional skin. *PLoS One* 2009; 4 (3): e4725. Doi: 10.1371/journal.pone.0004725
  51. Jin T, Sun Z, Chen X, Wang Y, Li R, Ji S, et al. Serum human beta-defensin-2 is a possible biomarker for monitoring response to JAK inhibitor in psoriasis patients. *Dermatol Basel Switz* 2017; 233 (2-3): 164-9. Doi: 10.1159/000475809
  52. Wilsman-Theis D, Wagenpfeil J, Holzinger D, Roth J, Koch S, Schnautz S, et al. Among the S100 proteins, S100A12 is the most significant marker for psoriasis disease activity. *J Eur Acad Dermatol Venereol J EADV* 2016; 30 (7): 1165-70. Doi: 10.1111/jdv.13269
  53. Pietrzak A, Lecewicz-Torun B, Chodorowska G, Rolinski J. Interleukin-18 levels in the plasma of psoriatic patients correlate with the extent of skin lesions and the PASI score. *Acta Derm Venereol* 2003; 83 (4): 262-5. Doi: 10.1080/00015550310016508
  54. Arican O, Aral M, Sasmaz S, Ciragil P. Serum levels of TNF-alpha, IFN-gamma, IL-6, IL-8, IL-12, IL-17, and IL-18 in patients with active psoriasis and correlation with disease severity. *Mediators Inflamm* 2005; 2005 (5): 273-9. Doi: 10.1155/MI.2005.273
  55. Michalak-Stoma A, Bartosińska J, Kowal M, Raczkiewicz D, Krasowska D, Chodorowska G. IL-17A in the psoriatic patients' serum and plaque scales as potential marker of the diseases severity and obesity. *Mediators Inflamm* 2020; 2020: 7420823. Doi: 10.1155/2020/7420823
  56. Solberg SM, Sandvik LF, Eidsheim M, Jonsson R, Bryceson YT, Appel S. Serum cytokine measurements and biological

- therapy of psoriasis - Prospects for personalized treatment? *Scand J Immunol* 2018; 88 (6): e12725. Doi: 10.1111/sji.12725
57. Watanabe Y, Yamaguchi Y, Komitsu N, Ohta S, Azuma Y, Izuhara K, et al. Elevation of serum squamous cell carcinoma antigen 2 in patients with psoriasis: associations with disease severity and response to the treatment. *Br J Dermatol* 2016; 174 (6): 1327-36. Doi: 10.1111/bjd.14426
  58. Bacchetti T, Campanati A, Ferretti G, Simonetti O, Liberati G, Offidani AM. Oxidative stress and psoriasis: the effect of antitumour necrosis factor- $\alpha$  inhibitor treatment. *Br J Dermatol* 2013; 168 (5): 984-9. Doi: 10.1111/bjd.12144
  59. Nakai K, Yoneda K, Maeda R, Munehiro A, Fujita N, Yokoi I, et al. Urinary biomarker of oxidative stress in patients with psoriasis vulgaris and atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV* 2009; 23 (12): 1405-8. Doi: 10.1111/j.1468-3083.2009.03327.x
  60. Mommers JM, van Rossum MM, van Erp PE, van De Kerkhof PC. Changes in keratin 6 and keratin 10 (co-) expression in lesional and symptomless skin of spreading psoriasis. *Dermatol Basel Switz* 2000; 201 (1): 15-20. Doi: 10.1159/000018422
  61. Bhawan J, Bansal C, Whren K, Schwertschlag U, IL-11 Psoriasis Study Group. K16 expression in uninvolved psoriatic skin: a possible marker of pre-clinical psoriasis. *J Cutan Pathol* 2004; 31 (7): 471-6. Doi: 10.1111/j.0303-6987.2004.0220.x
  62. Franssen MEJ, Boezeman JBM, Van De Kerkhof PCM, Van Erp PEJ. Monitoring hyperproliferative disorders in human skin: flow cytometry of changing cytokeratin expression. *Cytometry B Clin Cytom* 2004; 57 (1): 32-9. Doi: 10.1002/cyto.b.10069
  63. Lemaître G, Sivan V, Lamartine J, Cosset JM, Cavelier-Balloy B, Salomon D, et al. Connexin 30, a new marker of hyperproliferative epidermis. *Br J Dermatol* 2006; 155 (4): 844-6. Doi: 10.1111/j.1365-2133.2006.07439.x
  64. Koçak M, Bozdoğan O, Erkek E, Atasoy P, Birol A. Examination of Bcl-2, Bcl-X and bax protein expression in psoriasis. *Int J Dermatol* 2003; 42 (10): 789-93. Doi: 10.1046/j.1365-4362.2003.01821.x
  65. Kakeda M, Arock M, Schlapbach C, Yawalkar N. Increased expression of heat shock protein 90 in keratinocytes and mast cells in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2014; 70 (4): 683-690.e1. Doi: 10.1016/j.jaad.2013.12.002
  66. Baran W, Szepietowski JC, Szybejko-Machaj G. Expression of p53 protein in psoriasis. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat* 2005; 14 (3): 79-83.
  67. Abdou AG, Maraee AH, Eltahmoudy M, El-Aziz RA. Immunohistochemical expression of GLUT-1 and Ki-67 in chronic plaque psoriasis. *Am J Dermatopathol* 2013; 35 (7): 731-7. Doi: 10.1097/DAD.0b013e3182819da6

## EVALUACIÓN

1. ¿Cuál de los siguientes órganos se encuentra afectado en la psoriasis?
  - a) piel y uñas
  - b) articulaciones
  - c) es una enfermedad inflamatoria sistémica con riesgo cardiovascular aumentado
  - d) todas son correctas
2. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones sobre la epidemiología de la psoriasis es incorrecta?
  - a) afección variable en distintas poblaciones, en general afecta cerca del 2% de la población mundial
  - b) afecta a hombres y mujeres por igual
  - c) es más frecuente en las primeras décadas de la vida
  - d) tiene una manifestación bimodal entre 20 y 30 años y entre 50 y 60 años
3. ¿Cuál es la forma clínica más frecuente de la psoriasis?
  - a) artropatía psoriásica aislada
  - b) psoriasis en gotas
  - c) psoriasis en placas
  - d) psoriasis pustulosa
4. Los siguientes son factores implicados en la patogenia multifactorial de la psoriasis, excepto:
  - a) activación anormal de los queratinocitos epidérmicos
  - b) destrucción y reducción de la cantidad de queratinocitos



- c) neovascularización aberrante
  - d) interrupción de la función de las células del sistema inmunológico
5. Respecto a los factores genéticos implicados en la patogenia de la psoriasis puede decirse:
- a) no son relevantes para la aparición de la enfermedad
  - b) la psoriasis tiene un patrón de herencia autosómica recesiva
  - c) se han identificado múltiples variantes alélicas que aumentan la susceptibilidad individual de padecer la enfermedad
  - d) la mayor parte de los genes identificados no se asocian con funciones del sistema inmunitario
6. De los factores ambientales implicados en la patogenia de la psoriasis puede decirse:
- a) actúan como desencadenantes en la fase de iniciación y en las exacerbaciones de la psoriasis
  - b) no son importantes para la aparición de la enfermedad
  - c) no se conocen hasta el momento
  - d) solamente se ha logrado identificar la infección por estreptococo del grupo A
7. Se ha identificado como uno de los ejes centrales para el mantenimiento de la enfermedad y ha tratado de inhibirse con diferentes terapias biológicas:
- a) eje IL-23/IL-17
  - b) la vía del interferón gamma
  - c) eje de la IL-4
  - d) ninguna de las anteriores
8. Con respecto a los biomarcadores todo es cierto, excepto:
- a) características que pueden evaluarse y medirse de forma objetiva como indicador de un proceso biológico o patológico
  - b) ayudan en el diagnóstico, la estadificación o el pronóstico de una enfermedad
  - c) permiten identificar subtipos de enfermedad que respondan a intervenciones terapéuticas diferentes, lo que posibilita ofrecer medicina personalizada
  - d) sólo pueden evaluarse en tejido, lo que limita su uso
9. ¿Cuál es el biomarcador genético que más se perfila para uso clínico en la guía de elección entre terapias biológicas?
- a) *HLA-C\*06:02*
  - b) *TNFAIP3*
  - c) *PSORS1*
  - d) miR-125b
10. En cuanto al factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) como biomarcador en psoriasis puede decirse:
- a) en la actualidad los anticuerpos monoclonales contra el VEGF están en uso clínico para el tratamiento de la psoriasis
  - b) se han descrito concentraciones séricas aumentadas en los pacientes con psoriasis, correlación con el PASI y disminución del VEGF sérico después del tratamiento
  - c) hay una relación inversamente proporcional entre las concentraciones séricas y la gravedad de la enfermedad
  - d) hasta ahora no se ha estudiado como blanco potencial para el tratamiento de la psoriasis