



Localizador: 16029

# La genética de la psoriasis

## Genetics of psoriasis

Marta Romero Herraiz,\* José Juan Pereyra Rodríguez‡

### Palabras clave:

Psoriasis, genética, HLA.

### Key words:

Psoriasis, genetic, HLA.

### RESUMEN

La psoriasis es una enfermedad crónica inmunológica de la piel con base genética. Son muchos los estudios realizados para identificar tanto la causa como la genética detrás de esta enfermedad tan común en la población. La siguiente revisión contempla todos los *loci* encontrados hasta hoy que vuelven a individuos susceptibles de padecer psoriasis, obtenidos a partir de estudios de asociación al genoma completo. Cada *locus* encontrado contiene diversos genes que codifican para proteínas que intervienen tanto en la inmunidad innata como adaptativa y en la función de barrera de la piel. Destacan el alelo HLA-C, los genes que codifican para las IL-12 e IL-23 y los genes que codifican para proteínas que regulan el factor de NF-κB, entre otros. Estos hallazgos abren una puerta que permite mejorar las técnicas de diagnóstico y tratamiento.

### ABSTRACT

Psoriasis is a chronic inflammatory disease of the skin, with a genetic component. Many studies have been carried out in order to try to figure out both the cause and the genetics behind this disease, vastly common amongst population. The next review will talk about all *loci* that, based on genome-wide association analysis, have been noted to confer susceptibility to suffer psoriasis. Each *loci* contains several genes which encode proteins that are essential to innate immunity, adaptive immunity and skin barrier function. Amongst many others, the allele HLA-C, genes which encode to IL-12 and IL-23, genes which encodes the proteins which regulate NF-κB pathways, should be highlighted. These results open the door to future improvements in the diagnostic and treatment techniques.

## INTRODUCCIÓN

La psoriasis es una enfermedad inmuno- mediada de carácter crónico. Aunque no se conoce con exactitud la causa que pone en marcha la proliferación de queratinocitos, las evidencias actuales apoyan la hipótesis de que se trata de una enfermedad inmunológica de base genética. No obstante, está influenciada en cierto modo por factores ambientales como el tabaco, traumatismos, distintos microorganismos, factores metabólicos o el estrés, tanto físico como psicológico.<sup>1,2</sup>

Se han propuesto distintos mecanismos de herencia. Actualmente el más aceptado es una herencia multifactorial, aquélla que contempla caracteres no mendelianos que dependen de dos, tres o muchos *loci* genéticos con cierta afectación de factores ambientales. Comprende un número elevado de *loci*, cada uno con un efecto individual leve. Se trata de una herencia cuantitativa, dado que son caracteres continuos en los que el fenotipo esperado puede ser muy variado, se consideran como *loci* de carácter cuantitativo (LCC).<sup>3</sup>

## Métodos de estudio

Para estudiar la genética de la psoriasis se emplean varios métodos de estudio. Debido principalmente a que no se trata de una herencia mendeliana, se encontraron muchas formas fenotípicas distintas que no permiten la utilización de análisis simples. Se ha hecho uso de estudios asociados y de estudios de ligamiento. La idea que se persigue con estos estudios es verificar si un alelo determinado se encuentra asociado a una enfermedad determinada. También se tiene en cuenta si la persona que padece esa enfermedad posee ese alelo con mayor frecuencia de lo que podría esperarse en una población.<sup>1,2</sup>

Los estudios de ligamiento se basan en la identificación de zonas de susceptibilidad asociadas a un gen específico dentro de familias. Estos trabajos son a veces limitados, puesto que sólo contemplan alelos asociados a familias. Además, por la naturaleza dispersa del ligamiento, rara vez puede tenerse la certeza de estar buscando en el sitio adecuado de interés del *locus* de susceptibilidad.<sup>2</sup>

\* Grado en Biología.  
Universidad de Sevilla.  
‡ UGC Dermatología.  
Hospital Universitario Virgen  
del Rocío.

Conflicto de intereses:  
Ninguno.

Recibido:  
21/Julio/2016.  
Aceptado:  
12/Septiembre/2016.



Con estos estudios ha sido posible identificar alrededor de nueve segmentos cromosomales relacionados con la psoriasis (PSORS1-9).<sup>1</sup>

Se han llevado a cabo investigaciones asociadas al genoma completo (GWAS del inglés *Genome-Wide Association Studies*), así como análisis de la variación genética a lo largo de todo el genoma humano con el objetivo de identificar su asociación a un rasgo observable. Son estudios que actualmente tienen gran relevancia.

Se realizan en grupos de individuos (1,000 aprox.) divididos en dos subgrupos: control y personas afectadas. Deben cumplirse dos premisas básicas: tener la secuencia completa del gen y poseer un gran número de individuos. Estos estudios están basados en la estadística mediante la asociación entre los polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs). Se utiliza este tipo de marcadores principalmente porque pueden tipificarse a gran escala con equipos automatizados sin la necesidad de utilizar electroforesis en gel.<sup>2</sup>

Mediante estos estudios se han identificado 26 regiones del genoma asociados a la psoriasis (*Tabla 1*).<sup>4</sup>

Los estudios de inmunochip adquieren cada vez más relevancia en la actualidad. Se basan en la asociación de más de 200,000 SNP chips producidos a partir de los chips de los estudios de GWAS. Los inmunochips constituyen una herramienta muy poderosa para identificar la genética de las enfermedades inmunitarias.<sup>5</sup>

Gracias a estos estudios se han identificado 15 *loci* de susceptibilidad de psoriasis. Los resultados revelan que los productos génicos de los *loci* de susceptibilidad encontrados en pacientes con psoriasis desempeñan una función esencial en la regulación de la inmunidad tanto innata como adaptativa (*Tabla 1*).

Con base en los resultados de todos los estudios mencionados con anterioridad se concluye que los *loci* de susceptibilidad de padecer psoriasis, implican a genes relacionados con la función de barrera de la piel, la inmunidad innata y la inmunidad adaptativa.<sup>3,6,7</sup>

### Polimorfismo asociado a predisposición

En los años 90 diversos grupos de investigación comenzaron a realizar estudios con el fin de identificar los genes implicados en la patogenia de la psoriasis. Hasta la fecha se han encontrado muchos *loci* de susceptibilidad asociados a la enfermedad, la mayoría de ellos se describen en la *tabla 1*.

Se trata de genes que codifican para proteínas relacionadas con la respuesta inmunológica presentes en todos los individuos, pero cuyos productos génicos se encuentran desregulados en la enfermedad de psoriasis,

ya sea por una sobreexpresión o por una inactivación. En la actualidad no se sabe con exactitud qué es lo que provoca esta desregulación, es decir qué tipo de alteración estructural en el ADN origina estas diferencias alélicas.

Los genes cuya mutación está asociada a mayor predisposición, son los que se han encontrado en la mayor parte de la población enferma. Se presume que deben ser ellos los causantes principales del desarrollo de la enfermedad. Son genes que codifican para proteínas con funciones, como se señaló anteriormente, implicadas en la inmunidad innata y adaptativa.

### HLA-C

El principal determinante de la psoriasis es el *locus* PSORS1 ubicado en una región del cromosoma 6p21. Este *locus* se ha observado tanto en estudios de ligamiento como en GWAS, contribuye entre 30 y 50% de la susceptibilidad genética de la enfermedad.

Se trata de una región de 300 kb que contiene los genes del antígeno de histocompatibilidad humano (HLA-Cw6), entre otros. Su región subtelomérica codifica para HLA-B. La función que desempeña el HLA no se conoce totalmente. Se han aceptado varios mecanismos, uno de ellos considera que son moléculas de superficie presentadoras de antígenos, reconocen al antígeno o autoantígeno «extraño» y lo presentan a los linfocitos T. Una vez que se realiza esta presentación, se activa una cascada de respuestas mediadas por los linfocitos CD8+ o CD4+, originando la cronificación de las lesiones. Aunque también se considera que el HLA podría ser el encargado de presentar a los linfocitos CD4+, NK-T y NK. Interviene tanto en la inmunidad innata como adaptativa actuando como puente entre ambas.<sup>1,3,8</sup>

La relación que tiene este alelo HLA-Cw6 con la psoriasis ha sido confirmada en numerosos estudios. Por ejemplo, en el siguiente estudio realizado en Suecia en el que se parte de 201 enfermos de psoriasis y 77 pacientes control, se obtiene como resultado que 67% de los pacientes enfermos dan positivo para alguna de las copias del alelo, frente a 12% de los pacientes control. A partir de otros trabajos similares realizados en diferentes lugares y con diferentes etnias se han obtenido los mismos resultados. Según estos resultados, puede concluirse una relación con el alelo HLA-Cw6 y la psoriasis. No obstante, estos estudios también dejaron patente que este alelo está principalmente relacionado con la psoriasis de inicio temprano, la más grave.<sup>8</sup>

Existen otros alelos relacionados con el *locus* PSORS1 y con su posible papel como HLA: HLA -B13, -B57, -Cw2,

Tabla 1. Genes relacionados con la psoriasis.

GEN	Cromosoma	función del producto génico
<i>TNFRSF9</i>	1	Interviene en la inmunidad adaptativa. Su producto génico es una molécula de la superfamilia de los receptores TNF, involucrada en la generación de linfocito T de memoria y la proliferación de monocitos periféricos
<i>IL-28RA</i>	1	Interviene en la inmunidad innata. Subunidad del receptor IL-40, común en IL-12 e IL-23. Interviene en la señal del IFN
<i>RUNX3</i>	1	Interviene en la inmunidad adaptativa. Factor transcripcional involucrado en la diferenciación de los linfocitos Th1 y los linfocitos T de memoria
<i>IL23R</i>	1	Inmunidad adaptativa. Subunidad del receptor IL-23
<i>LCE3B/LCE3C</i>	1	Interviene en la función de barrera de la piel. Se trata de una proteína estructural del queratinocito
<i>PTPN22</i>	1	PSORS7. Inmunidad adaptativa. Tirosina fosfatasa que interviene en la señalización de los receptores de linfocito T
<i>REL</i>	2	Función no conocida todavía. Inmunidad innata. Factor transcripcional de la familia de Rel/NF-κB
<i>B3GNT2</i>	2	Inmunidad adaptativa. Enzima de la familia β-1,3-N-acetilglucosaminatransferasa, involucrada en la función de los linfocitos
<i>IFIH1/KCNH7</i>	2	Inmunidad innata. Receptor que interviene en la respuesta antiviral, activa interferones tipo I y citoquinas proinflamatorias
<i>IL15</i>	2/4	PSORS 9. Inmunidad adaptativa. Codifica una interleucina que afecta la activación y proliferación de los linfocitos T
<i>ERAP1</i>	5	Inmunidad adaptativa. Aminopeptidasa del retículo endoplasmático que corta péptidos de unión al MHC I (complejo mayor de histocompatibilidad I)
<i>IL-4,IL-13</i>	5	Inmunidad adaptativa. Modula la respuesta mediada por los linfocitos Th2
<i>TNIP1</i>	5	Inmunidad innata. Codifica para ABIN-1, regula la activación proinflamatoria de NF-κB inducida por TNF-α
<i>IL12B</i>	5	Inmunidad adaptativa e innata. Interviene en el complejo IL-23/Th17. Codifica para subunidad p40 del IL-12 e IL-23
<i>PTTG1</i>	5	Interviene en la proliferación y transformación celular. Controla la mitosis, la reparación del ADN y la regulación de ciertos genes
<i>EXOC2</i>	6	Inmunidad innata. Estimula la producción de IFNs tipo 1 en la respuesta intracelular
<i>HLA-C</i>	6	Inmunidad adaptativa. MHC I presenta antígenos a las células del sistema inmunológico
<i>TRAF3IP2</i>	6	Inmunidad innata. Proteína ACT1, proteína reguladora de la respuesta por citoquinas. Interacciona con miembros de la familia Rel/ NF-κB
<i>TNFAIP3</i>	6	Inmunidad innata. Ubiquitina A20 interviene inhibiendo la señal del factor NF-κB. Involucrada también en la señalización de IL-17 y en la activación de TNF reguladores de la apoptosis
<i>TAGAP</i>	6	Inmunidad adaptativa. Involucrada en la activación de los linfocitos T
<i>CDKALI</i>	6	Codifica una proteína homóloga a una proteína quinasa
<i>ELMO1</i>	7	Inmunidad innata. Promotor de los receptores TLR (toll-like receptor) mediadores en la producción del IFN-α
<i>DEFB4</i>	8	Inmunidad innata. Codifica para la β-defensina humana
<i>CSMD1</i>	8	Se presume que interviene en la activación del sistema del complemento
<i>DDX58</i>	9	Inmunidad innata. Receptor antiviral RIG-I
<i>KLF4</i>	9	Barrera de la piel. Factor de transcripción que regula la activación de los macrófagos
<i>ZMIZ1</i>	10	Codifica para un miembro de la familia de proteínas inhibitoras o activadoras de STAT. Regula la actividad de varios factores de transcripción
<i>ZC3H12C</i>	11	Inmunidad innata. Dedo de zinc regulador de la activación de macrófagos
<i>ETS1</i>	11	Inmunidad adaptativa. Factor transcripcional involucrado en la regulación de la diferenciación de los linfocitos TCD8 <sup>+</sup> y Th17
<i>RPS6KA4/PRDX5</i>	11	Codifica para un miembro de la familia de RSK (quinasa ribosomal S6), fosforila varios sustratos que desempeñan un papel importante en la diferenciación de tejidos, tanto en condiciones normales como durante el proceso de inflamación
<i>IL23A/STAT2</i>	12	Inmunidad adaptativa. Miembro de la familia STAT, actúa como activador de la transcripción. Subunidad p19 del IL-23. Activa a STAT4 y estimula la producción de γ-IFN
<i>GJB2</i>	13	Inmunidad innata. Conexina 26, canal célula-célula que facilita el paso de iones y moléculas pequeñas entre células
<i>NFKBIA</i>	14	Inmunidad innata. IκBα proteína inhibidora de la señal del factor NF-κB actúa secuestrándolo en el citoplasma
<i>SOCS1/ PRM3</i>	16	Inmunidad adaptativa. Regulador de la diferenciación de los linfocitos Th17. Supresor de la señalización de citoquinas
<i>FBXL19/ PRSS53</i>	16	Función desconocida. Ubiquitina ligasa. Puede ser un inhibidor de la señal del factor NF-κB
<i>NOS2</i>	17	Inmunidad innata. Cataliza la producción de óxido nítrico para la defensa inmunológica frente a patógenos
<i>STAT3, SAT5A, STAT5B</i>	17	Inmunidad adaptativa. Participa en la señal, aguas por debajo de múltiples citoquinas, IL-6, IL-10 e IL-2
<i>CARD14</i>	17	Inmunidad innata. Activador de la vía del factor NF-κB. Interviene también en la apoptosis
<i>MBD2</i>	18	Inmunidad adaptativa. Represor involucrado en la generación de linfocitos T de memoria
<i>SERPINB8</i>	18	Inhibidor de la proteasa 8. Sobreexpresión en las lesiones de la psoriasis
<i>TYK2</i>	19	Inmunidad innata. Tirosina quinasa asociada al dominio citoplasmático de los receptores de citoquinas
<i>CARM1/ ILF3</i>	19	Inmunidad innata. Coactivador del factor NF-κB
<i>ZNF816A</i>	19	Dedo de zinc que puede estar involucrado en la regulación de la transcripción de ciertos genes
<i>RNF114/ZNF313</i>	20	PSORS12. Inmunidad innata. E3 ubiquitina ligasa. Interviene en la señal antiviral
<i>ADAM33</i>	20	Disintegrina y metaloproteasa 33
<i>UBE2L3</i>	22	Inmunidad innata. E2 ubiquitina involucrada en la señal del factor NF-κB

Adaptación de: Mahil et al. 2015 y Gupta, R. et al. 2014.

-B27. La función de cada alelo todavía no está del todo clara, se piensa que presentar una u otra forma alélica podría influir en la determinación de la edad en la que se desarrollará la enfermedad. Se sabe que:

- La psoriasis tipo 1 o de inicio temprano se le relaciona con los alelos: HLA-Cw6, -B13 y -B57.
- La psoriasis de tipo 2 o de inicio tardío se relaciona con los alelos: HLA-Cw2 y -B27.

El alelo HLA-B27 es también un alelo importante en la psoriasis que lleva muchos años siendo estudiado. Actualmente la hipótesis más aceptada es que tiene más asociación con la artritis psoriásica. La artritis psoriasis se caracteriza por dolor, tumefacción de las articulaciones (artritis) y de la inserción ósea de los tendones (tendinitis). Individuos con psoriasis que presenten este alelo no funcional tendrán más posibilidades de desarrollar una artritis psoriásica conforme progresa la enfermedad.<sup>9-12</sup>

Se han utilizado modelos de animales para determinar la posible función que desempeña el producto génico de este alelo. Se presume que está relacionada con la producción de citoquinas proinflamatorias e interleuquinas como la IL-23 que contribuyen a la patogenia de la enfermedad.<sup>11,13</sup>

### Señal del factor NF- $\kappa$ B

El factor de transcripción NF- $\kappa$ B desempeña un papel decisivo tanto en la apoptosis como en la inmunidad innata. Encargado de velar por la homeostasis en la piel, toda perturbación en este factor desencadena una inflamación.<sup>14</sup>

Las proteínas NF- $\kappa$ B son homodímeros o heterodímeros presentes en el citoplasma formando un complejo inhibitorio con otras proteínas de la familia I $\kappa$ B. Se trata de proteínas homólogas al producto de un protooncogén celular llamado c-REL.

La unión del TNF- $\alpha$  a su receptor de tipo linfocito T (TCR) activa una cascada de señalización que fosforila la proteína ACT1 del complejo inhibitorio del NF- $\kappa$ B. Por otra parte, se activa la transcripción de la ubiquitina A20 y de la proteína ABIN-1 (*Tabla 1*) que intervienen también en la destrucción del complejo inhibitorio, provocando que el factor NF- $\kappa$ B se libere. Una vez liberado de I $\kappa$ B, el NF- $\kappa$ B es capaz de migrar al núcleo y unirse a los promotores de sus genes diana y reguladores (*Figura 1*). Estos genes son esenciales para la síntesis de citoquinas.<sup>1,3,4,6,7</sup>

En pacientes con psoriasis se ha observado que distintas variantes en los genes que codifican para proteínas fosfo-

rilan, desencadenando la cascada, así como las proteínas que forman el complejo inhibitorio del factor NF- $\kappa$ B. Por lo que en pacientes con psoriasis esta vía se encuentra desregulada, puesto que los genes afectan ya sea a nivel de la inhibición haciendo que ésta no se produzca, o bien a nivel de la fosforilación provocando que el factor quede libre de manera más prolongada. Lo anterior demuestra una relación directa entre este factor y la enfermedad.<sup>1,3</sup>

Esta desregulación del factor NF- $\kappa$ B fue confirmada en un experimento realizado en ratas. Se trata de modelos que tratan de evidenciar la función de la proteína A20 en la activación del factor NF- $\kappa$ B. La proteína inhibidora por excelencia de este factor es I $\kappa$ B, la encontramos siempre regulando una posible desregulación de NF- $\kappa$ B. En cambio, no siempre se detecta la proteína A20, su expresión es débil, sólo aumenta cuando NF- $\kappa$ B está desregulada. En el experimento se comprueba que al inhibir la proteína A20, la rata comienza a manifestar una inflamación crónica. Este resultado puede extrapolarse a la psoriasis. En la enfermedad esta vía está desregulada por mutaciones, ya sea en la proteína A20, o en ACT1 o en ABIN-1, dependiendo del individuo. Como consecuencia, el factor NF- $\kappa$ B está desregulado, lo que desencadena la cronificación de la inflamación.<sup>15,16</sup>

### Interleucinas IL23/ IL12

Al tratarse de una enfermedad inmunitaria también se ha observado que la inmunidad adaptativa desempeña un papel importante.

Las interleucinas IL23 y IL12 son las principales moléculas de la inmunidad adaptativa que intervienen de manera desregulada en la enfermedad.<sup>1</sup> Esto ha quedado confirmado tanto en estudios genéticos (GWAS) como inmunológicos de Inmunochip.

IL23 es una citoquina heterodimérica formada por dos subunidades (IL12p40 e IL23p19). La subunidad p40 la comparte con la IL-12. Estas interleuquinas son producidas por las células dendríticas (CD) y las citoquinas son clave del proceso de la enfermedad. Producen la diferenciación y expansión de los linfocitos T en Th1 y Th17, de acuerdo con la concentración de IL-23 o IL-12 (*Figura 2*). Estos linfocitos estimulan la formación de las lesiones cutáneas de la psoriasis a través de la producción de otras citoquinas como el IFN- $\gamma$  y TNF- $\alpha$ .

Estudios GWAS que utilizan SNP para regiones dentro de la secuencia o próximas al gen en cuestión, han proporcionado evidencias genéticas de la implicación de la vía IL-23 en individuos con psoriasis. Los principales genes cuyos productos génicos están implicados en esta vía



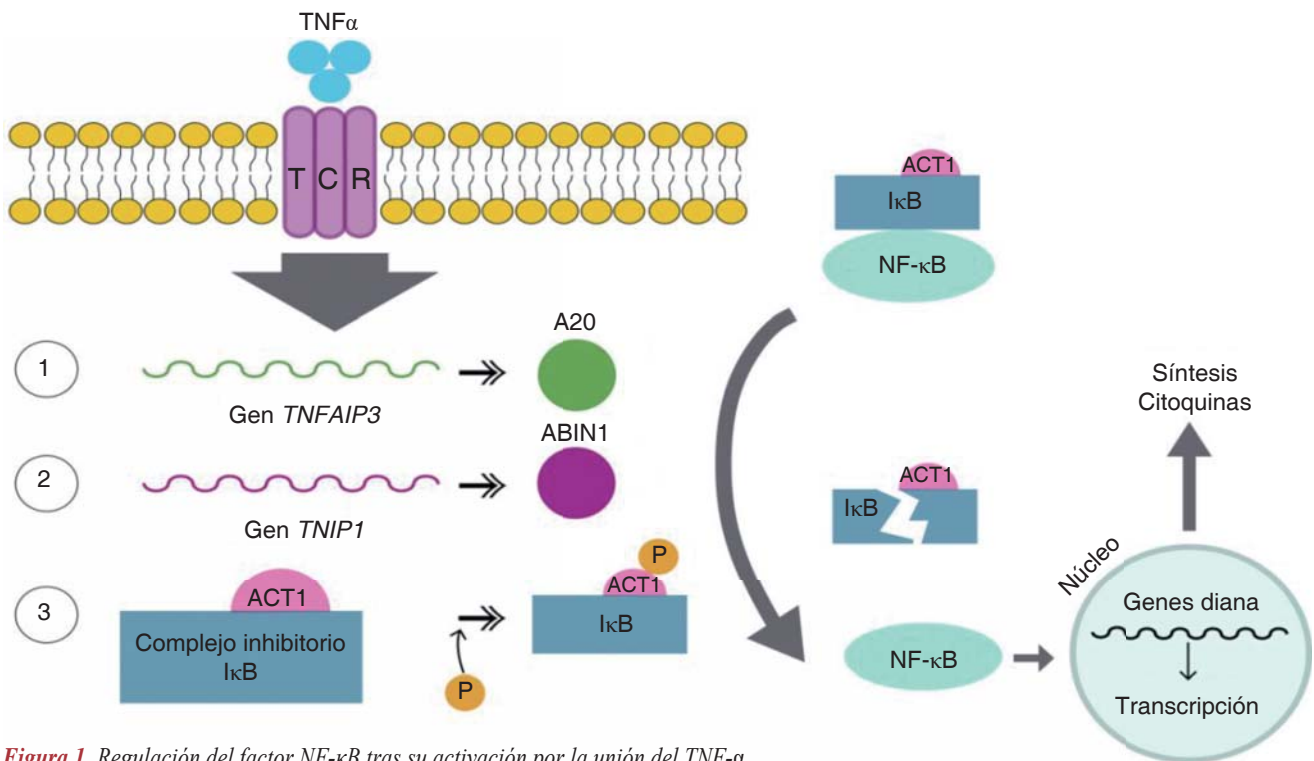


Figura 1. Regulación del factor NF-κB tras su activación por la unión del TNF-α.

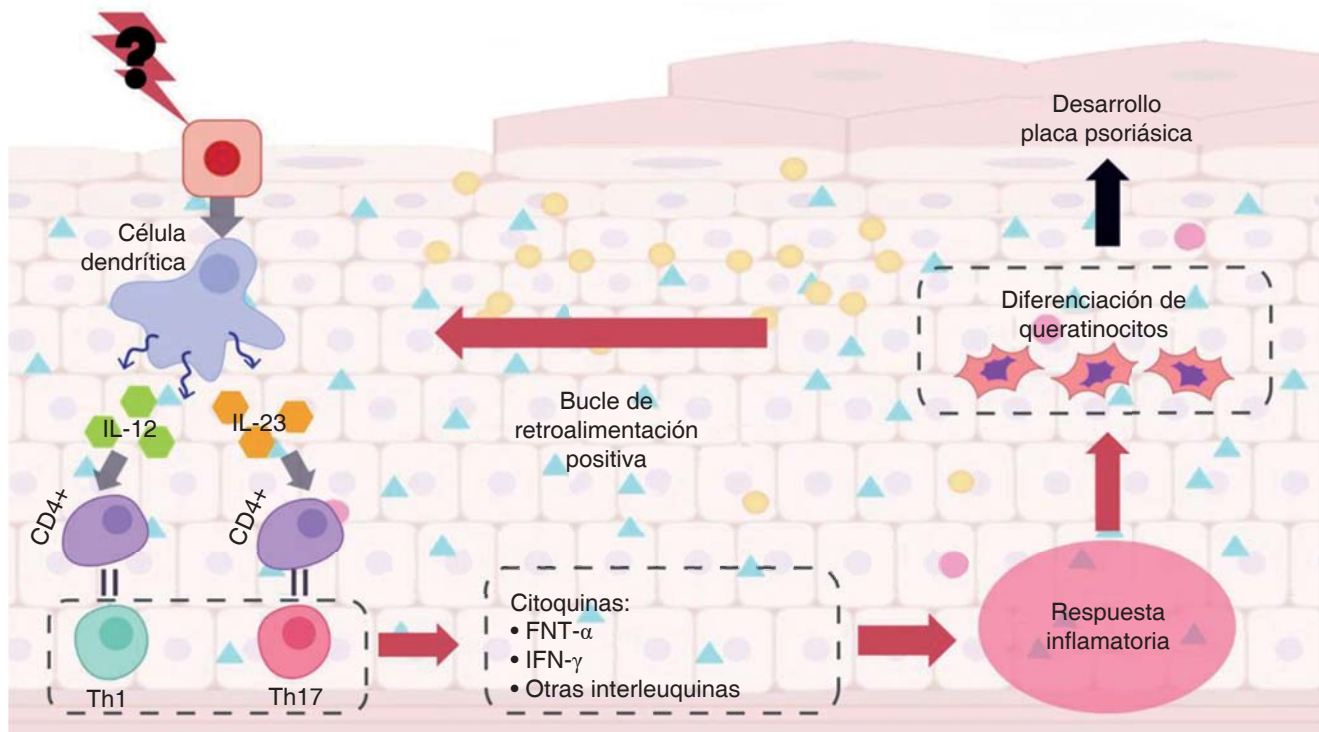


Figura 2. Formación de la placa psoriásica mediada por las interleuquinas IL-23 e IL-12.

son *IL12B*, *IL23R* e *IL23A* que codifican para el complejo ligando-receptor de IL23. Fueron los primeros genes de riesgo de psoriasis que se descubrieron independientes del complejo mayor de histocompatibilidad. Se ha detectado una sobreexpresión del ARNm del IL12p40 y IL23p19 en lesiones de la piel en pacientes con psoriasis.<sup>17</sup> Como consecuencia los pacientes con psoriasis tienen en su sangre un aumento de Th17 y IL-17.<sup>18-20</sup> Por otra parte, se confirma un incremento en los niveles de ARNm de IL17A en las lesiones de la piel en comparación con las no lesiones. El hecho de que los pacientes presenten esta vía sobreexpresada es una señal de la inflamación crónica que padecen, la cual se desencadena por la sobreactivación de la retroalimentación positiva mencionada en la introducción.<sup>1,8</sup>

## PSORS2

El *locus* PSORS2 fue detectado por estudios de ligamiento en grandes pedigrís y confirmado posteriormente por estudios de GWAS y de Inmunochip. Se ha identificado en estudios realizados a familias en Europa y Taiwán, incluso se ha observado una mutación *de novo* en este *locus* en una niña con psoriasis de inicio precoz.<sup>14</sup>

En este *locus* se encuentra el gen *CARD14*. La expresión de este gen codifica para una caspasa en los queratinocitos que interviene en la activación de la síntesis del factor NF- $\kappa$ B.<sup>21,22</sup>

Se ha comprobado que la función de esta proteína se encuentra afectada, como consecuencia de una mutación en su ARNm posee un aminoácido adicional y sufre un *splicing* alternativo en las lesiones de individuos con psoriasis. Esta mutación origina un aumento de su expresión en las capas suprabasales en las lesiones y por lo tanto una mayor activación del factor NF- $\kappa$ B. Como resultado de este aumento de activación muchas citoquinas también se sintetizan de manera desregulada y siempre de manera adicional con respecto al umbral normal. A su vez, desregula a otras citoquinas importantes en la patogenia de la psoriasis como IL-17, TNF $\alpha$  y IFN- $\gamma$ .<sup>14</sup>

Se presume que el gen *CARD14* podría también interaccionar epistáticamente con el alelo HLA-Cw6.<sup>14</sup>

Tras estos resultados queda patente un posible papel de los queratinocitos en la patogenia de la psoriasis.

## Genes de baja frecuencia

Los genes de baja frecuencia son los que se encuentran en un menor número de casos de individuos con psoriasis, se les ha asociado a ciertos grupos étnicos en pequeñas

poblaciones de enfermos. Con respecto a estos genes se han obtenido resultados muy diferentes según la población de estudio que se elija. Son: *ERAP1*, *TYK2*, el *locus* PSORS4, *RNF114*, *IFIH1*, *DDX58*, *EXOC2*, *IL28RA*, *DEFB4*, entre otros.

Se ha observado que el alelo *ERAP1* interacciona epistáticamente con el alelo HLA-Cw6. Este gen aumenta el riesgo de padecer psoriasis sólo en individuos que tienen el alelo HLA-Cw6. El producto de este gen interviene en el procesamiento de péptidos por el MHC I. Se ha confirmado que tiene más relación con la psoriasis de inicio precoz.<sup>1</sup>

El gen *TYK2* codifica para una quinasa, enzima que estimula la transcripción de la IL-17 por la vía de fosforilación STAT3. Además, interviene en la vía de señalización de los receptores de los interferones tipo I y tipo II. Estudios de asociación e Inmunochip han revelado una variante de este gen en individuos con psoriasis.<sup>7,23</sup>

Estudios de ligamiento sugieren una relación entre la psoriasis y los genes relacionados con función de barrera de la piel. El *locus* PSORS4 localizado en el cromosoma 1q21 contiene los genes relacionados con la diferenciación epidérmica. En concreto, los genes *LCE* codifican proteínas del envoltorio de cronificación tardía. A partir de estudios de asociación tanto en poblaciones chinas como europeas se mapearon los genes *LCE3 (A-D)*. La modificación que se detecta en pacientes con psoriasis es una delección de un segmento de ADN en esta región determinada. Se confirmó que la expresión de estos genes en piel normal o sin lesiones de individuos con psoriasis es indetectable. Se tiene la idea de que debe haber una sobreexpresión en la piel que dará origen a lesiones en individuos con psoriasis. Esta mutación aparecerá según la edad en la que el individuo desarrolle la enfermedad o los antecedentes familiares que posea. Con base en estos resultados, se concluye que una lesión menor en la piel y una incompleta reparación de la misma causada por una mala regulación en la expresión de los genes *LCE* propicia la inflamación crónica.<sup>24</sup>

En la psoriasis la inmunidad innata antiviral desempeña un papel muy importante. Tras la infección por un virus se activa una cascada de señalización. *RNF114* codifica una proteína que regula esta cascada. Los productos génicos de *DDX58* e *IFIH1* son los receptores antivirales innatos, RIG-1 y MDA5, respectivamente. Se ha observado una variante del gen *RNF114* que contribuye a cierta susceptibilidad de padecer psoriasis. Además las proteínas RIG-1 y MDA5 están sobreexpresadas en las lesiones de los pacientes con psoriasis. Tras la activación de estos receptores se estimula la producción de citoquinas antivirales como IL-1, IL6,

IL-29, TNF e interferones (IFN) tipo I e interferones (IFN) tipo III. *EXOC2*, su producto génico favorece la síntesis del IFN tipo I y *IL28RA* codifica el receptor del IFN tipo III, a ambos genes descritos en la *tabla 1* se les relaciona con la psoriasis. En definitiva, la respuesta antiviral está alterada como consecuencia de la sobreproducción de las citoquinas proinflamatorias en la psoriasis. Estos genes han sido identificados en estudios tanto GWAS como de Inmunochip.<sup>6,7,23,25</sup>

Las  $\beta$ -defensinas (*Tabla 1*) son péptidos antimicrobianos también considerados como molécula proinflamatoria. Actúan como quimiocinas en la inmunidad celular, implicando a células dendríticas y linfocitos T. Estudios realizados en poblaciones holandesas y alemanas revelaron que las  $\beta$ -defensinas están sobreexpresadas en las lesiones de psoriasis.<sup>26</sup>

Otros genes como *PTTG1*, *CSMD1*, *GJB2*, *SERPINB8* y *ZNF816A* (*Tabla 1*) son también candidatos a portar susceptibilidad de la enfermedad, dado que se han identificado en estudios de GWAS realizados en China, Estados Unidos y Alemania.

Cuando los pacientes con psoriasis presentan variantes en genes cuyos productos génicos son proteínas implicadas en la respuesta inflamatoria ante un estímulo leve, ya sea una bacteria, un virus, estrés, etc. responden de manera muy exagerada, lo cual se debe a que normalmente dichos productos génicos en estos pacientes están sobreexpresados. Situación que puede explicar ciertos brotes de la enfermedad ante alteraciones ambientales normales.

## CONCLUSIÓN

Se trata de una enfermedad multigénica, en la cual están implicados diversos genes y no sigue una herencia mendeliana. Influenciada además por factores ambientales. No tiene cura pero sí tratamientos para lograr disminuir los síntomas.

Son numerosos los genes que intervienen en la enfermedad y existen actualmente grupos de investigación que

estudian la posibilidad de más variantes génicas. Todos estos genes tienen funciones tanto en la inmunidad innata como en la inmunidad adaptativa. Los principales genes encontrados mutados en individuos con psoriasis son los que desempeñan funciones como células presentadoras de antígeno (gen HLA-C) y los que codifican para proteínas que intervienen en el desarrollo de la inflamación (IL-23, etc).

El hecho de poseer un gen mutado no implica que ese individuo manifieste a lo largo de su vida la enfermedad, simplemente presenta una posible susceptibilidad de desarrollarla.

Aún queda mucho por investigar para identificar todos los genes implicados en la psoriasis, por lo que podríamos concluir que su herencia sigue siendo una incógnita abierta para futuros estudios.

## Futuros estudios

Con el fin de localizar más variantes de susceptibilidad de psoriasis actualmente se están llevando a cabo numerosas investigaciones genéticas. Entre ellas destacan estudios de metaanálisis asociados al genoma completo, también se están utilizando secuenciación de los exomas, genotipado chip de los exomas y secuenciación del genoma para identificar las diferentes variantes de esta enfermedad, estudios funcionales para determinar cómo afecta este polimorfismo los mecanismos que la desencadenan y estudios epidemiológicos para establecer la relación entre el genotipo del paciente y los síntomas que padece. Todo con el propósito, entre otros, de desarrollar terapias biológicas específicas para cada paciente y que sean, por consiguiente, más efectivas.<sup>27</sup>

Correspondencia:

**Marta Romero Herraiz**

**E-mail:** martaromerohe@gmail.com

## BIBLIOGRAFÍA

1. Mahil SK, Capon F, Barker JN. Genetics of psoriasis. *Dermatol Clin*. 2015; 33: 1-11.
2. Strachan T, Read PA. Genética humana. McGraw-Hill Interamericana 3a ed., 2006.
3. Abbas KA, Lichtman HA, Pillai S. Inmunología celular y molecular. Elsevier, 7a. ed. 2012.
4. Duffin KC, Woodcock J, Krueger GG. Genetic variations associated with psoriasis and psoriatic arthritis found by genome-wide association. *Dermatol Ther*. 2010; 23: 101-113.
5. Cortes A, Brown MA. Promise and pitfalls of the immunochip. *Arthritis Res Ther*. 2011; 13 (1): 101.
6. Ellinghaus E, Ellinghaus D, Stuart PE, Nair RP, Debrus S, Raelson JV et al. Genome wide association study identifies a psoriasis susceptibility locus at TRAF3IP2. *Nat Genet*. 2010; 42 (11): 991-995.
7. 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): 985-990.
8. Gupta R, Debbaneh MG, Liao W. Genetic epidemiology of psoriasis. *Curr Dermatol Rep*. 2014; 3 (1): 61-78.
9. Colbert RA, Tran TM, Layh-Schmitt G. HLA-B27 misfolding and ankylosing spondylitis. *Mol Immunol*. 2014; 57: 44-51.
10. Queiro R, Tejón P, Alonso S, Coto P. Age at disease onset: a key factor for understanding psoriatic disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2014; 53: 1178-1185.
11. Queiro R, Morante I, Cabezas I, Acasuso B. HLA-B27 and psoriatic disease: a modern view of an old relationship. *Rheumatology (Oxford)*. 2016; 55: 221-229.
12. McHugh K, Bowness P. The link between HLA-B27 and SpA- new ideas on an old problem. *Rheumatology (Oxford)*. 2012; 51: 1529-1539.
13. Appel H, Maier R, Bleil J, Hempfing A, Loddenkemper C, Schlichting U et al. *In situ* analysis of interleukin- 23 and interleukin-12 positive cells in the spine of patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2013; 65: 1522-1529.
14. Harden JL, Lewis SM, Pierson KC, Suárez-Fariñas M, Lentini T, Ortenzio FS et al. CARD14 expression in dermal endothelial cells in psoriasis. *PLoS One*. 2014; 9 (11): e111255.
15. Lippens S, Lefebvre S, Gilbert B, Sze M, Devos M, Verhelst K et al. Keratinocyte-specific ablation of the NF- $\kappa$ B regulatory protein A20 (TNFAIP3) reveals a role in the control of epidermal homeostasis. *Cell Death Differ*. 2011; 18 (12): 1845-1853.
16. Page A, Navarro M, Garin M, Perez P, Casanova ML, Moreno R et al. IKKbeta leads to an inflammatory skin disease resembling interface dermatitis. *J Invest Dermatol*. 2010; 130: 1598-1610.
17. Di Meglio P, Villanova F, Napolitano L, Tosi I, Terranova BM, Mak RK et al. The IL23R A/Gln381 Allele Promotes IL-23 unresponsiveness in human memory T-Helper 17 cells and impairs Th17 responses in psoriasis patients. *J Invest Dermatol*. 2013; 133 (10): 2381-2389.
18. Kagami S, Rizzo HL, Lee JJ, Koguchi Y, Blauvelt A. Circulating Th17, Th22, and Th1 cells are increased in psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2010; 130 (5): 1373-1383.
19. Lin AM, Rubin CJ, Khandpur R, Wang JY, Riblett M, Yalavarthi S et al. Mast cells and neutrophils release IL-17 through extracellular trap formation in psoriasis. *J Immunol*. 2011; 187 (1): 490-500.
20. Martin DA, Towne JE, Kricorian G, Klekotka P, Gudjonsson JE, Krueger JG et al. The emerging role of IL-17 in the pathogenesis of psoriasis: preclinical and clinical findings. *J Invest Dermatol*. 2013; 133 (1): 17-26.
21. Jordan CT, Cao L, Roberson ED, Pierson KC, Yang CF, Joyce CE et al. PSORS2 is due to mutations in CARD14. *Am J Hum Genet*. 2012; 90 (5): 784-795.
22. Jordan CT, Cao L, Roberson ED, Duan S, Helms CA, Nair RP et al. Rare and common variants in CARD14, encoding an epidermal regulator of NF-kappaB, in psoriasis. *Am J Hum Genet*. 2012; 90 (5): 796-808.
23. Tsoi LC, Spain SL, Knight J, Ellinghaus E, Stuart PE, Capon F et al. Identification of 15 new psoriasis susceptibility loci highlights the role of innate immunity. *Nat Genet*. 2012; 44 (12): 1341-1348.
24. Bergboer JG, Tjabringa GS, Kamsteeg M, van Vlijmen-Willems IM, Rodijk-Olthuis D, Jansen PA et al. Psoriasis risk genes of the late cornified envelope-3 group are distinctly expressed compared with genes of other LCE groups. *Am J Pathol*. 2011; 178 (4): 1470-1477.
25. Bijlmakers MJ, Kanneganti SK, Barker JN, Trembath RC, Capon F. Functional analysis of the RNF114 psoriasis susceptibility gene implicates innate immune responses to double-stranded RNA in disease pathogenesis. *Hum Mol Genet*. 2011; 20 (16): 3129-3137.
26. Stuart PE, Hüffmeier U, Nair RP, Palla R, Tejasvi T, Schalkwijk J, Elder JT et al. Association of  $\beta$ -defensin copy number and psoriasis in three cohorts of European origin. *J Invest Dermatol*. 2012; 132 (10): 2407-2413.
27. Zhang P, Su Y, Lu Q. Epigenetics and psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012; 26 (4): 399-403.

www.medigraphic.org.mx