

Artículo de Revisión

INMUNOPATOGENIA DE LA PSORIASIS. NUEVOS AVANCES

Inmunopatogenia of psoriasis. New progress

Luisa Elena Poleo Brito¹ , Roseisela García² 

Resumen

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica de la piel. Su etiología es multifactorial e incluye susceptibilidad genética, factores inmunológicos y múltiples elementos ambientales, que pueden desencadenar y/o exacerbar la enfermedad. En las últimas décadas se han realizado investigaciones minuciosas sobre la patogénesis de la psoriasis, han sido reconocidos varios subtipos de células T que tienen un papel fundamental en el establecimiento de la inflamación en lesiones cutáneas. Los estudios genéticos brindan las bases para la construcción del modelo de la enfermedad, demostrando que las células dendríticas, los linfocitos T y los queratinocitos desempeñan un rol clave en la patología de esta entidad, así como también un conjunto de citoquinas que impulsan la inflamación psoriásica, dentro de las que se incluyen TNF, IL-22, IL-23 e IL-17, las cuales promueven la respuesta inflamatoria de queratinocitos, y la producción de péptidos antimicrobianos, citoquinas y quimiocinas, perpetuando así la respuesta inflamatoria. En la actualidad, el desarrollo de varios fármacos biológicos altamente eficaces ha revolucionado el tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a severa. Estos medicamentos son un reflejo de una mayor comprensión de la patogénesis de la psoriasis, incluyendo la importancia central de IL-23 e IL-17 y las diferentes vías de señalización. El objetivo de este trabajo es realizar una revisión crítica de la literatura sobre la psoriasis y los mecanismos implicados en su inmunopatogenia.

Palabras clave: Psoriasis, genética, autoinmunidad, inmunopatogénesis, inmunoterapia.

Abstract

Psoriasis is a chronic inflammatory disease of the skin. Its etiology involves several agents such as genetic susceptibility, immunological factors and multiple environmental elements, which can trigger and / or exacerbate the disease. In recent decades thorough research has been conducted on the pathogenesis of psoriasis, several T-cell subtypes that play a key role in the establishment of inflammation in skin lesions have been recognized. Genetic studies provide the basis for the construction of the disease model, demonstrating that dendritic cells, T lymphocytes and keratinocytes play a key role in the pathology of this entity, as well as a set of cytokines that drive psoriatic inflammation, such as include TNF, IL-22, IL-23 and IL-17, which promote the inflammatory response of keratinocytes, and the production of antimicrobial peptides, cytokines and chemokines, thus perpetuating the inflammatory response. At present, the development of several highly effective biological drugs has revolutionized the treatment of moderate to severe plaque psoriasis. These drugs are a reflection of a greater understanding of the pathogenesis of psoriasis, including the central importance of IL-23 and IL-17 and different signaling pathways. The objective of this work is to perform a critical review of the literature on psoriasis and the mechanisms involved in its immunopathogenesis.

Key Words: Psoriasis, genetics, autoimmunity, immunopathogenesis, immunotherapy.

Recibido: 06/07/2017 Aceptado: 04/12/2017

Declaración de conflicto de interés de los autores: los autores declaran no tener conflicto de intereses.

1. Residente de segundo año de la Cátedra de Dermatología y Sifilografía. Hospital Universitario de Caracas, Caracas -Venezuela. Correo electrónico: luisi88730@hotmail.com ORCID: [0000-0002-9832-3486](https://orcid.org/0000-0002-9832-3486)

2. Adjunto del Servicio de Dermatología y Sifilografía. Hospital Universitario de Caracas, Caracas -Venezuela. ORCID: [0000-0002-1413-075X](https://orcid.org/0000-0002-1413-075X)

Cita: Poleo Brito LE, García R. Inmunopatogenia de la psoriasis. Nuevos avances. Rev Digit Postgrado. 2017; 6(2): 29-35.

INTRODUCCIÓN

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica de la piel con una prevalencia global de 2- 3% de la población mundial, que genera un impacto negativo sustancial en la calidad de la vida de los pacientes y se encuentra dentro de los trastornos mediados por células T más frecuentes.⁽¹⁻⁴⁾

Usualmente presenta un curso recurrente y remitente⁽⁵⁾ con un espectro clínico variable, y se pueden distinguir cinco (5) patrones clínicos de psoriasis que incluyen: psoriasis en placa (también conocida como psoriasis vulgar), psoriasis en gota (guttata), psoriasis inversa, psoriasis pustular y psoriasis eritrodérmica, entre las cuales la psoriasis vulgar es la forma más común y representa aproximadamente el 90% de los casos.^(1,4,6)

La psoriasis se caracteriza por placas y pápulas eritematosas de diferentes tamaños y en su mayoría redondeadas, circunscritas y cubiertas por escamas abundantes de color blanco plateado-grisáceo, de aspecto “micáceo”. Aproximadamente un tercio de los pacientes presentan una enfermedad de moderada a severa, que afecta a más del 10% de la superficie corporal, y generalmente requiere medicamentos sistémicos.^(3,5,6)

En su etiología participan varios elementos como la susceptibilidad genética, factores inmunológicos y la influencia de múltiples componentes ambientales, que pueden desencadenar y/o exacerbar la enfermedad.^(3,6) Actualmente se han realizado muchos avances que contribuyen en la comprensión de la patogénesis de la psoriasis y que conducen a la identificación de subconjuntos de células T, que tienen un papel jerárquico en el establecimiento de la inflamación en lesiones cutáneas de los pacientes afectados por esta enfermedad, lo que destaca la importancia de estudiar y conocer las subpoblaciones de células T que se encuentran implicadas en fases tempranas de la enfermedad de aquellas que actúan como efectores en fases más avanzadas y que perpetúan la inflamación en la psoriasis.⁽¹⁾

Además, en vista de su asociación con otras entidades autoinmunes, se ha sugerido que es una enfermedad de naturaleza autoinmune, principalmente por la implicación de la inmunidad innata a través de los receptores tipo Toll (TLR) y recientemente por el descubrimiento del papel de la catelicidina (LL37), que es un péptido antimicrobiano (PAM) derivado de los queratinocitos, que actúa como un autoantígeno para las células T autorreactivas CD8 y CD4 en pacientes con psoriasis.^(1,2)

Los avances en la comprensión de la inmunopatogénesis de la psoriasis han llevado al desarrollo de nuevas terapias que han revolucionado el tratamiento de la enfermedad, con resultados positivos que mejoran la calidad de vida de los pacientes.⁽³⁾

Las autoras hacen una revisión crítica de la literatura sobre la psoriasis y los mecanismos implicados en su inmunopatogenia.

DESARROLLO

La psoriasis es una enfermedad genéticamente heterogénea y existen evidencias que los diferentes subfenotipos de la enfermedad, pueden estar asociados a diversas variaciones genéticas.⁽⁷⁾

Se han localizado diferentes regiones o locus de susceptibilidad asociados a esta enfermedad que se denominan PSORS, siendo el principal PSORS1, localizado en la región cromosómica 6p21 y contribuye entre 30-50% a la susceptibilidad genética.⁽⁷⁾

Existe una clara asociación con determinados alelos del gen HLA-C, en concreto, HLA-Cw6, presente en un 30% de los pacientes (en comparación con el 10-15% de la población general). Se encuentra localizado en el locus 1 de susceptibilidad a la psoriasis (PSORS-1) y codifica un alelo del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) clase I.^(3,7)

Los pacientes HLA-Cw6 positivos tienen hallazgos clínicos definidos como inicio precoz de la enfermedad, presencia de placas más extensas y una mayor incidencia de fenómeno de Koebner. Asimismo, se ha descrito una mayor frecuencia de faringoamigdalitis estreptocócica como factor desencadenante, mayor respuesta a la luz solar y un curso en ocasiones más grave.⁽⁷⁾

Los estudios de asociación de amplio alcance del genoma Genomewide Association Studies [GWAS] han identificado polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs) en más de 50 regiones asociadas con la psoriasis. Dichos SNPs se encuentran en genes que codifican para citocinas como IL-12, IL-23, TNF- α (factor de necrosis tumoral) o sus receptores y han proporcionado evidencia genética de la implicación de la vía de la IL-23 en psoriasis, contribuyendo así a un mejor conocimiento de la inmunopatogénesis de esta enfermedad.⁽⁷⁾

Se ha descubierto que el desarrollo de células T y los genes de polarización Th17 incluyendo STAT3 (transductor de señal y activador de la transcripción 3) están fuertemente asociados con la psoriasis. Las variaciones en los genes que codifican componentes del factor nuclear potenciador de la cadenas ligeras kappa de las células B activadas (NF- κ B), CARD (dominio de reclutamiento de caspasas) y la señalización del interferón tipo 1 (IFN) pueden predisponer a los pacientes a la activación de la respuesta inmune adaptativa anormal en esta enfermedad.⁽³⁾

El primer estudio de asociación a gran escala en la psoriasis permitió identificar un SNP situado en el gen IL12B, el cual codifica la subunidad p40 común a las interlequinas IL-12 e IL-23, y fue el primer locus de riesgo de la psoriasis independiente del CMH asociado de forma clara y reproducible.⁽⁷⁾

Un avance significativo ha sido la identificación de mutaciones en el gen CARD14 como responsable de la asociación con PSORS2, y el gen IL36RH (antagonista del receptor de la IL-36) que estimula la producción citoquinas proinflamatorias (IL-8 principalmente).^(8,9)

También se ha estudiado el impacto de la epigenética en esta enfermedad donde juegan un papel relevante los microARNs (miARNs) representan una clase abundante de pequeñas moléculas de ARN no codificantes, de 22 a 25 nucleótidos de longitud aproximadamente, capaces de regular la expresión génica.^(3,4,10)

Han sido reportados más de 250 miARNs que se encuentran expresados de forma aberrante en la psoriasis.^(3,10,11)

La expresión aberrante de miARNs influye en los diferentes procesos implicados en la patogénesis de la psoriasis como: inflamación (miR21, miR-142-3p y miR-146a), diferenciación epidérmica (miR-125b, miR-203, miR-99a, miR-100), la angiogénesis (miR-21, miR-31, miR-378) y hematopoyesis (miR-142-3p).^(4,11,12)

El miR-21 elevado también en la piel psoriásica conduce a la activación de la vía IL-6 / STAT3 e inhibe la apoptosis de células T.^(13,14) Así mismo la expresión de miR-223 y miR-143 se encuentra aumentada en éstos pacientes en comparación con individuos sanos y a su vez se correlacionan con la gravedad de la enfermedad.^(3,4,15)

Actualmente se plantea a la psoriasis como una enfermedad autoinmune ya que la enfermedad tiroidea, enfermedad de Crohn, diabetes mellitus, vitiligo, alopecia areata y menos frecuente lupus eritematoso sistémico, así como también enfermedades ampollares autoinmunes de la piel (penfigoide ampollar y pénfigo vulgar) se han asociado en pacientes con esta patología.⁽²⁾

El sistema inmune innato protege de manera no específica contra el antígeno, dicho proceso es bloqueado en la psoriasis desencadenándose respuestas patológicas a través de receptores de reconocimiento de patógenos que incluyen TLR y PAMs, principalmente LL37, el cual participa en la protección del ADN.⁽²⁾

Las lesiones mecánicas y microbiológicas a la epidermis propensa a la psoriasis resultarán en la liberación de ADN propio o viral que forma un complejo con LL37 y es endocitado por células plasmocitoides y desencadenan una respuesta inmune a través de la vía de los TLR9, dando como resultado la producción de interferones (IFN). Lo que demuestra que tanto factores exógenos como endógenos conducen a una activación

inmune innata localmente restringida y generan inflamación persistente.^(2,5)

Dichos procesos inflamatorios pueden hacer accesibles los autoanticuerpos, interrumpir la tolerancia inmune a los antígenos propios o activar células autorreactivas que a su vez resultan en procesos autoinmunes secundarios o enfermedad manifiesta.⁽²⁾

La psoriasis guttata, que se asocia con HLA-Cw6 en la mayoría de los casos, frecuentemente viene precedida por una faringoamigdalitis estreptocócica. En el transcurso de una faringoamigdalitis se produce una presentación de antígenos estreptocócicos o superantígenos mediada por HLA-Cw6 a los linfocitos T naïve de las amígdalas, que proliferan, se diferencian a fenotipos efectores de memoria y adquieren la capacidad de direccionamiento cutáneo (CLA+), mientras que el peptidoglicano de la pared estreptocócica podría activar alternativamente a los linfocitos mediante la activación de los TLR mediada por citocinas. Con el tiempo se produce una expansión oligoclonal de linfocitos T dirigidos contra antígenos estreptocócicos y con direccionamiento cutáneo, que posteriormente empezarán a reconocer autoantígenos en la epidermis, dando lugar a lesiones de psoriasis en placas.^(3,7)

La patogénesis de la psoriasis involucra interacciones dinámicas entre múltiples tipos celulares y numerosas citoquinas en respuesta a desencadenantes, culminando en la alteración de la homeostasis inmunológica de la piel en individuos genéticamente predispuestos.⁽⁵⁾

Las células que juegan un rol fundamental en esta enfermedad, son las que a continuación se mencionan:

Las células dendríticas activan las células T y son una fuente importante de citoquinas pro-inflamatorias y quimioquinas en la psoriasis.⁽⁵⁾ Se ha demostrado que la migración de las células de Langerhans se deteriora en la psoriasis de inicio temprano (< 40 años) y se restaura con el uso de tratamientos biológicos, lo que sugiere que la pérdida de movilidad celular puede causar una disregulación en la respuesta inmune cutánea.⁽⁵⁾

Los queratinocitos son cruciales tanto en las primeras etapas de la patogénesis de la enfermedad como en la posterior amplificación de los circuitos inflamatorios crónicos.⁽⁵⁾ La lesión de la piel, que resulta en muerte celular, provoca la liberación de péptidos antimicrobianos (PAMs) por los queratinocitos, y son mediadores clave de la respuesta inmune innata, por lo que han sido implicados en la patogénesis de la psoriasis. Específicamente, los estudios genéticos han demostrado una asociación entre el aumento del número de copias genómicas de β -defensina y el riesgo de enfermedad. Se ha demostrado que los PAMs se regulan positivamente en la psoriasis y su expresión se reduce después de un tratamiento exitoso con agentes sistémicos.⁽⁵⁾

Además de ser una fuente rica de PAMs, los queratinocitos también liberan citocinas de la familia IL-1 incluyendo IL-1 β e IL-18, que ayudan a iniciar la respuesta inflamatoria cutánea, a través de la activación de células T, reconocimiento de antígenos, y diferenciación de células Th1 y células Th17, así como también estimulan la producción de IL-17 e IL-22 por células NK (natural killer).^(5,16)

El papel clave de las células T también está explicado por su prevalencia en el infiltrado de lesiones de psoriasis y está respaldado por la eficacia de varias terapias dirigidas por células T para causar la resolución de la enfermedad.⁽⁵⁾

Se han caracterizado múltiples subgrupos de células T, y cada uno produce un grupo diferente de citoquinas, que son relevantes para el proceso de la enfermedad. Las células T CD4 + naïve se diferencian en células Th1 en presencia de IL-12; la especificación de linaje de células Th17 se regula por IL-6, IL-1 β y TGF- β y las células Th22 requieren TNF α e IL-6. La exposición subsiguiente a IL-23 e IL-21 promueve la activación y proliferación de células Th17 maduras e inflamatorias.⁽⁵⁾

Dado que hay células T CD8 + que producen las mismas citoquinas que las células CD4 + Th17, el término células T17 se ha usado para abarcar todas las células productoras de IL-17, que también incluye células T gamma/delta (células T $\gamma\delta$), las cuales representan un pequeño subconjunto de células T que poseen un receptor de linfocitos T (TCR) distinto en su superficie. Las lesiones cutáneas psoriásicas han aumentado mucho el número de células T $\gamma\delta$ en comparación con los controles sanos, y se ha identificado una población de células T $\gamma\delta$ productora de IL-17 en la dermis, que puede ser muy relevante en la patogénesis de la enfermedad.⁽⁵⁾

Del Th1 al Th17: nuevos paradigmas

La psoriasis fue originalmente considerada una enfermedad de la piel mediada por Th1, mientras que en los últimos años, se ha desplazado a células Th17 y a otros tipos de células productoras de IL-17, especialmente células T $\gamma\delta$ y células T CD8.⁽¹⁾

Se ha demostrado que las citoquinas Th17, en particular la IL-17A, tienen un papel fundamental en el mantenimiento de la inflamación en placas psoriásicas. Las células Th17 son cruciales para la secreción de IL-17A, IL-17F, IL-22 e IL-9, que promueven la respuesta inflamatoria de queratinocitos. Los péptidos antimicrobianos, citoquinas y quimiocinas tales como CCL20 y CXCL1, CXCL3 y CXCL8 son parte del conjunto de sustancias inducidas por IL-17 en queratinocitos y juegan un papel crucial en la amplificación de la respuesta inmune en placas psoriásicas. Por lo tanto, las células Th17 activadas pueden mejorar la respuesta inflamatoria de los queratinocitos creando un ciclo de

retroalimentación positivo alrededor del eje IL-23 / Th17.⁽¹⁾

El papel clave de este eje en la patogénesis de la psoriasis está fuertemente apoyado por la asociación entre IL-23R, IL-12B, y las variantes del gen de IL-23A y la susceptibilidad a la psoriasis. Las pruebas definitivas surgieron finalmente de los resultados de ensayos clínicos con anticuerpos anti-IL-17 mostrando resultados rápidos y altamente eficaces en pacientes con psoriasis cutánea, que además apoyan fuertemente el concepto del papel de la IL-17 como un mecanismo efector de amplificación fundamental en la psoriasis que determina la extensión de las manifestaciones cutáneas de la enfermedad.⁽¹⁾

Como consecuencia de la fuerte evidencia del papel central de las células productoras de IL-17, la relevancia de las células Th1 e IFN γ para algunos autores es menor.⁽¹⁾

En la piel lesional de pacientes con psoriasis, las células Th1 y los niveles de IFN γ están claramente aumentados. Estudios han sugerido que el IFN γ ejerce uno de sus principales efectos en la patogénesis de la psoriasis antes que la IL-17 en la cascada psoriásica. Plantean el IFN γ producido por Th1 y otras células programaría células dendríticas mieloides para producir el ligando CCL20 de CCR6 y para secretar IL-23, y esto a su vez favorecería el reclutamiento y la expansión de células productoras de IL-17.⁽¹⁾

Ciertos estudios demostraron que las concentraciones de IL-17A así como IL-17C e IL-17F, producidas por células Th17, son más altas en las lesiones psoriásicas que en la piel sana (un aumento de 6,7, 4,1 y 8 veces, respectivamente), y estimulan directamente los queratinocitos conduciendo a su excesiva proliferación, potenciación de la reacción inflamatoria y, eventualmente, al desarrollo del círculo vicioso inflamatorio.⁽¹⁷⁾

Así mismo, hoy en día se ha estudiado el papel de IL-17, principalmente IL-17A en la patogénesis de diferentes trastornos metabólicos en humanos, tales como, diabetes mellitus, obesidad, enfermedades cardiovasculares y metabolismo de los lípidos, y a pesar que sigue siendo controvertido, la base de la evidencia de estudios recientes, puede considerarse un factor importante que explica el desarrollo más rápido de desórdenes metabólicos en los pacientes con psoriasis. Y por lo tanto, la introducción de tratamientos anti-IL-17A trae nuevas expectativas en cuanto a que el desarrollo de trastornos metabólicos en pacientes con psoriasis puede ser inhibido.⁽¹⁷⁾

En la actualidad existen nuevas citoquinas que han sido objeto de estudio, y que cumplen funciones importantes en el desarrollo de la psoriasis.

La IL-23, compuesta por una subunidad p40, que tiene en común con IL-12, y una subunidad p19 única para IL-23, es liberada por CD⁺ y macrófagos y media la diferenciación y activación terminal de las células T17 (incluyendo la inducción de IL-17A e IFN γ), la activación de queratinocitos y la regulación positiva de la expresión de TNF α en macrófagos.⁽⁵⁾

Las células Th22, producen principalmente IL-22 en ausencia de IL-17. En pacientes con psoriasis se han detectado niveles plasmáticos elevados de IL-22, que se correlacionan con la gravedad de la enfermedad. Su papel en la patogénesis de ésta se ha relacionado con la activación de los queratinocitos y la formación de acantosis epidérmica, así como activación de la vía de señalización JAK/STAT3.^(1,18)

La capacidad de las células Th9 para aumentar la producción de citocinas inflamatorias de otros subconjuntos de células T y su mayor presencia en lesiones cutáneas psoriásicas sugieren que las células Th9 también pueden participar en la iniciación y el mantenimiento de la inflamación cutánea.⁽¹⁾

Hoy en día numerosos estudios se han enfocado en encontrar nuevas elementos que participen de forma importante en la patogénesis de la psoriasis, y que se puedan convertir en un futuro en blancos terapéuticos.

La proteína CCN1, también conocida como proteína 61 rica en cisteína (Cyr61), pertenece a la familia CCN, y es una proteína de la matriz extracelular, que se expresa ampliamente en células de tejido y se encuentra sobreexpresada en algunas enfermedades inflamatorias, como la psoriasis, en donde es capaz de activar a los queratinocito, así como vías de señalización, como fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K)/Akt, NF- κ B y la proteína quinasa activada por mitógeno (MAPK).^(16,19-21)

Además, la proteína CCN1 también es capaz de regular la producción de IL-1 β , IL-6 e IL-8 (implicada en el crecimiento excesivo de queratinocitos anormales, infiltración de neutrófilos y angiogénesis) en los queratinocitos. Esto sugiere que la proteína CCN1 podría ser un objetivo potencial para reducir la inflamación en la psoriasis.^(16,19,21)

Por otro lado, el CD147, es una proteína de glicosilación transmembrana que pertenece a la superfamilia de inmunoglobulinas.⁽¹⁸⁾ Estudios han demostrado que CD147 es un marcador molecular de alta proliferación y baja diferenciación de queratinocitos, así como un gen de susceptibilidad a la psoriasis. Se ha

observado que el CD147 se expresa altamente en pacientes con psoriasis, y esta sobreexpresión se encuentra influenciada o inducida por la IL-22 a través de la vía de STAT3. Es por ello, que nuevos estudios se han enfocado en demostrar que el CD147 es un nuevo y clave mediador de la IL-22 inducida por alteraciones psoriásicas en la epidermis y podría ser un objetivo terapéutico para la enfermedad.⁽¹⁸⁾

A medida que los mecanismos patógenos se han definido mejor, ha habido un cambio hacia el diseño de tratamientos más específicos en la psoriasis. Las citoquinas específicas pertinentes al desarrollo de la enfermedad han sido seleccionadas como dianas de fármacos con la esperanza de una supresión eficaz de las respuestas inmunitarias patógenas, reduciendo al mismo tiempo el riesgo de supresión global de la inmunidad protectora, mejorando potencialmente los perfiles de seguridad de los medicamentos.⁽⁵⁾

En las últimas tres décadas, el desarrollo de varios fármacos biológicos altamente eficaces ha revolucionado el tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave. Estos medicamentos son un reflejo de una mayor comprensión de la patogénesis de la psoriasis, incluyendo la importancia central de IL-23 e IL-17, por lo que el foco se ha desplazado al desarrollo de otros fármacos biológicos dirigidos a estas citoquinas.^(5,21)

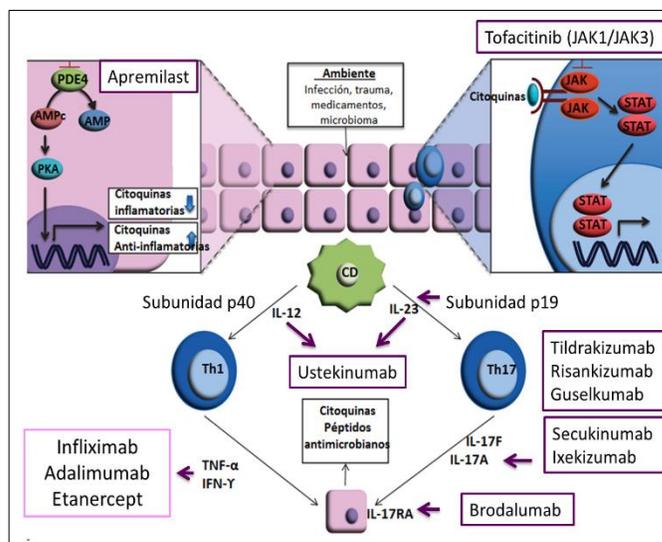


Figura 1. Vías inmunitarias de la psoriasis y objetivos de la inmunoterapia.

Fuente: Modificado de Alexander H y Nestle F (3).

Dentro de los fármacos que actualmente se encuentran aprobados y en fase experimental para el tratamiento de psoriasis de moderada a severa, se encuentran: antagonistas de TNF- α (adalimumab, etanercept e infliximab), inhibidor de subunidad p40 de IL-12 e IL-23 (ustekinumab), inhibidores de la subunidad

p19 de IL-23(tildrakizumab, risankizumab y Guselkumab), inhibidores de IL-17A (secukinumab e ixekizumab), fármacos dirigidos al receptor IL-17 A (brodalumab), inhibidores de la fosfodiesterasa (apremilast), inhibidores de Janus kinasa (tofacitinib), y recientemente se han investigado los bloqueadores de IL-1 (anakinra).⁽²¹⁻²⁸⁾ (ver figura 1)

CONCLUSIONES

La psoriasis es una enfermedad con gran impacto social, de etiología multifactorial, que incluye factores genéticos, epigenéticos, inmunológicos y de carácter autoinmune.

En un gran número de pacientes la enfermedad afecta entre el 10-30% de la superficie corporal, por lo que se requiere de medicamentos sistémicos. Además la psoriasis está asociada a otras comorbilidades, en su mayoría enfermedades autoinmunes, que agregan una mayor morbi-mortalidad a los pacientes psoriáticos. En los últimos años se han logrado avances significativos en la descripción de los mecanismos inflamatorios subyacentes en la psoriasis, debido a los avances científicos en estudios genéticos e inmunológicos, que han permitido explicar no solo el rol de las diferentes células que contribuyen en la patogénesis de la psoriasis, sino también del conjunto de citoquinas que promueven y mantienen la respuesta inflamatoria, destacando el papel de la IL-23 y la IL-17.

Actualmente el enfoque de los estudios en psoriasis es la búsqueda de nuevas moléculas que influyan de manera importante en el inicio y curso de la enfermedad, con el fin de que en un futuro se logren crear nuevas terapias con menos efectos adversos y que mejoren la calidad de vida de los pacientes

REFERENCIAS

- Diani M, Altomare G, and Reali E. T Helper Cell Subsets in Clinical Manifestations of Psoriasis. *J Immunol Res.* 2016; 2016:1-7.
- Sticherling M. Psoriasis and autoimmunity. *Autoimmun Rev.* 2016; 12:1167-70.
- Alexander H, Nestle FO. Pathogenesis and immunotherapy in cutaneous psoriasis: what can rheumatologists learn?. *Curr Opin Rheumatol.* 2017; 29(1):71-8.
- Huang R, Li L, Wang M, Chen XM, Huang QC, Lu CJ. An Exploration of the Role of MicroRNAs in Psoriasis. *Medicine (Baltimore).* 2015; 94(45): e2030.
- Mahil S, Capon F, Barker J. Update on psoriasis immunopathogenesis and targeted immunotherapy. *Semin Immunopathol.* 2016; 38(1):11-27.
- González F, Páez E, Orta L, Rondón A, Olavarría F, Goihman M et al. I Consenso Nacional De Psoriasis. *Dermatol Venez.* 2009; 47(3): 37-56.
- Puiga L, Juliàb A, Marsal S. Psoriasis: bases genéticas y patogénicas. *Actas Dermosifiliogr.* 2014; 105(6):535-45.
- Marrakchi S, Guigue P, Renshaw B, Puel A, Pei XY, Fraitag S et al. Interleukin-36-receptor antagonist deficiency and generalized pustular psoriasis. *N Engl J Med.* 2011; 365: 620-8.
- Jordan C, Cao L, Roberson E, Pierson KC, Yang CF, Joyce CE et al. PSORS2 is due to mutations in CARD14. *Am J Hum Genet.* 2012; 90:784-95.
- Hawkes J, Nguyen G, Fujita M, Florell SR, Callis Duffin K, Krueger GG et al. microRNAs in Psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2016; 136(2):365-71.
- Hernández MC, García R. miARN en enfermedades inflamatorias de la piel. *Rev Digit Postgrado.* 2016; 5(2): 30-6.
- Lovendorf M, Skov L. miRNAs in inflammatory skin diseases and their clinical implications. *Expert Rev Clin Immunol.* 2015; 11(4):467-77.
- Xiaoyun Y, Jingang A, Yunhui H, Li Z, Yan N, Fan W et al. MicroRNA-194 regulates keratinocyte proliferation and differentiation by targeting Grainyhead-like 2 in psoriasis. *Pathol Res Pract.* 2016; 213(2): 89-97.
- 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; 21:312-4.
- Lovendorf M, Zibert J, Gyldenlove M, Røpke MA, Skov L. MicroRNA-223 and miR-143 are important systemic biomarkers for disease activity in psoriasis. *J Dermatol Sci.* 2014; 75:133-9.
- Sun Y, Zhang J, Zhai T, Li H, Li H, Huo R et al. CCN1 promotes IL-1 β production in keratinocytes by activating p38 MAPK signaling in psoriasis. *Sci Rep.* 2017;7:43310.
- Owczarczyk A, Placek W. Interleukin-17 as a factor linking the pathogenesis of psoriasis with metabolic disorders, *Int J Dermatol.* 2016; 56(3):260-8.
- Peng C, Zhang S, Lei L, Zhang X, Jia X, Luo Z et al. Epidermal CD147 expression plays a key role in IL-22-induced psoriatic dermatitis. *Sci Rep.* 2017; 8(7):44172.
- Wu P, Ma G, Zhu X, Gu T, Zhang J, Sun Y et al. Cyr61/CCN1 is involved in the pathogenesis of psoriasis vulgaris via promoting IL-8 production by keratinocytes in a JNK/NF- κ B pathway. *Clin Immunol.* 2017; 174:53-62.
- Pinru W, Gang M, Ningli L. The profile of Cyr61 expression data correlate to the skin inflammation in psoriasis, *Data Brief.* 2017; 10: 487-91.
- Campa M, Mansouri B, Warren R, Menter A. A Review of Biologic Therapies Targeting IL-23 and IL-17 for Use in Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2016; 6(1):1-12.
- Galluzzo M, D'adamio S, Bianchi L, Talamonti M. Tildrakizumab for treating psoriasis. *Expert Opin Biol Ther.* 2017; 17:1-13.
- Bruin G, Loesche C, Nyirady J, Sander O. Population Pharmacokinetic Modeling of Secukinumab in Patients With Moderate to Severe Psoriasis. *J Clin Pharmacol.* 2017. 57(7):876-85.
- Banerjee S, Biehl A, Gadina M, Hasni S, Schwartz DM. JAK-STAT Signaling as a Target for Inflammatory and Autoimmune Diseases: Current and Future Prospects. *Drugs.* 2017; 77(5):521-46.

25. Ports W, Khan S, Lan S, Lamba M, Bolduc C, Bissonnette R et al. A randomized phase 2a efficacy and safety trial of the topical Janus kinase inhibitor tofacitinib in the treatment of chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 2014; 169(1):137-45.
26. David M, Akerman L, Ziv M, Kadurina M, Gospodinov D, Pavlotsky F et al. Treatment of plaque-type psoriasis with oral CF101: data from an exploratory randomized phase 2 clinical trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012; 26(3):361-7.
27. Hüffmeier U, Wätzold M, Mohr J, Schön MP, Mössner R. Successful therapy with anakinra in a patient with generalized pustular psoriasis carrying IL36RN mutations. *Br J Dermatol.* 2014; 170(1):202-4
28. El-Gharabawy R, Ahmed A, Al-Najjar A. Mechanism of action and effect of immune-modulating agents in the treatment of psoriasis. *Biomed Pharmacother.* 2017; 85:141-7.