



Psoriasis, ¿una enfermedad sistémica?



LUCÍA CASAS

Estudiante del Máster de Biotecnología Biomédica de la Universitat Politècnica de València

La importancia del papel del sistema inmunitario en el combate frente a las diferentes amenazas exógenas y endógenas determina que, una alteración en este sistema dará lugar a fallos en la defensa del organismo que pueden desencadenar diversas enfermedades. Particularmente, un fallo en los mecanismos de reconocimiento endógeno por una pérdida de la autotolerancia en nuestro repertorio inmunológico dará lugar a fenómenos de autoinmunidad, que constituye la base de las enfermedades autoinmunes.

Las enfermedades autoinmunes se tratan de un conjunto de alteraciones del sistema inmunológico con un mecanismo patológico difícil de descifrar, lo que complica tanto su detección, como el desarrollo de estrategias terapéuticas eficaces o específicas. Dentro de este tipo de enfermedades, destaca el lupus eritematoso sistémico (LES) caracterizado por la formación de autoantígenos nucleares e inmunocomplejos que se depositan en un principio en la piel, dando lugar a la conocida como piel de mariposa. Durante décadas se mantuvo la idea de que esta alteración autoinmune se trataba de una enfermedad que afectaba exclusivamente a la piel, y llevó casi 100 años demostrar que estos inmunocomplejos se depositan de forma generalizada afectando a un gran número de órganos. La afectación de órganos y tejidos vitales como los riñones, la sangre y el tejido nervioso pone de manifiesto la gravedad de esta y su capacidad de producir un daño sistémico irreparable.

Otro ejemplo de las enfermedades que se engloban dentro del “ataque a lo propio” es la psoriasis. Pese a tratarse de una enfermedad con relativa gravedad, en comparación con el LES, estas dos enfermedades pueden compartir una serie de similitudes, como su naturaleza autoinmune, su afectación cutánea y otras características que serán expuestas posteriormente.

Debido a ello, la psoriasis será la enfermedad del sistema inmunológico en la que se centrará nuestra atención, comenzando por su patogenia molecular y continuando con su recientemente descubierta afectación sistémica.

La psoriasis es un trastorno inflamatorio de la piel, crónica e inmunomediada que se caracteriza por la presencia de lesiones cutáneas en forma de placas eritematosas que normalmente aparecen en las manos, uñas, cara y cuero cabelludo. La patogenia de esta enfermedad es multifactorial, incluyendo factores inmunológicos, ambientales y genéticos, dentro de los cuales se han descrito numerosas variantes de riesgo dentro de los loci de susceptibilidad a psoriasis. La psoriasis se desencadena cuando estos factores genéticos y/o ambientales, como un trauma cutáneo, provocan la liberación de la catelicidina (LL-37), un péptido antimicrobiano producido por queratinocitos y neutrófilos que activa a las células dendríticas plasmocitoides (pDC) a través de receptores tipo toll (TLR). Una vez activadas, y en conjunto con queratinocitos dañados, estas células producen las citoquinas proinflamatorias interferón α (IFN- α) y el factor de necrosis tumoral- α (TNF- α), que posteriormente activan a las células dendríticas mieloides, e inducen su producción de interleucina (IL)-12 y IL-23. Estas dos citoquinas constituyen los principales activadores de los linfocitos T helper (Th)1 y Th17, respectivamente. Asimismo, el TNF- α estimula a las células dendríticas mieloides de forma autocrina. De esta forma, una vez iniciado el ciclo de inflamación, este continúa de forma crónica, ya que tiene lugar la liberación de TNF- α por parte de las células Th1 y de IL-17 e IL-22 por parte de las células Th17. Por un lado, la IL-17 e IL-22 actúan regulando a al alza la proliferación de queratinocitos y a la baja su diferenciación, impulsando la hiperplasia epidérmica. Por otro lado, TNF- α e IL-17



inducen una activación continua de los queratinocitos, produciendo estos una variedad de citoquinas, quimiocinas y péptidos antimicrobianos que van a promover una respuesta proinflamatoria persistente (Figura 1) [1,2,3].

Se ha expuesto el importante componente inflamatorio existente en la enfermedad, pero, sin embargo, ¿por qué se considera una enfermedad autoinmune? Diversos estudios han revelado la presencia de células T autorreactivas en la psoriasis, frecuentemente restringidas al HLA-C*06:02, ya que se trata del principal alelo de riesgo en la psoriasis. Entre las posibles causas de aparición de estas células autorreactivas se han destacado: fenómenos de mimetismo molecular de proteínas de streptococos con queratinas de tipo I o la actuación del péptido antimicrobiano LL-37 como un autoantígeno capaz de activar el sistema inmunitario adaptativo de células T [2]. Asimismo, estudios recientes indican que en la mayoría de los pacientes con psoriasis las células T reguladoras son disfuncionales, incapaces de suprimir las respuestas y proliferación de las células T efectoras, por lo que esta ruptura de la tolerancia inmunitaria podría ser un indicativo de autoinmunidad [4]. Así, pese a que su mecanismo exacto se desconoce, se podría decir que existen evidencias suficientes para poder considerar que la psoriasis tiene carácter autoinmune, tratándose de una enfermedad

que se encuentra dentro de las enfermedades inflamatorias inmunomediadas (IMID) pero en el puente entre enfermedades autoinmunes y autoinflamatorias puras. Como se ha mencionado anteriormente, durante muchos años se consideró que el LES afectaba únicamente a la piel, hasta que se descubrió que se trataba de una enfermedad sistémica. Algo similar está ocurriendo con la psoriasis. Históricamente, la psoriasis era considerada una enfermedad que se limitaba exclusivamente a la piel, por lo que su tratamiento se basaba en agentes tópicos o fototerapia. Sin embargo, aunque este tipo de terapias pueden proporcionar un alivio momentáneo de los síntomas cutáneos localizados, no ofrecen solución a la hora de tratar la causa subyacente de la enfermedad [1].

A medida que la psoriasis progresa a su estado crónico, normalmente en la psoriasis de moderada a grave, se encuentran niveles elevados de múltiples citoquinas inflamatorias no solo en las lesiones de la piel, sino también a nivel circulatorio. Este aumento en los niveles séricos de múltiples citoquinas inflamatorias (TNF- α , IFN- γ , IL-6, IL-8, IL-12, IL-17A e IL-18) alimentan la inflamación subclínica crónica, una inflamación asintomática que puede causar daño tisular con el tiempo, y que se asocia con comorbilidades que afectan a los pacientes con psoriasis. Entre estas comorbilidades

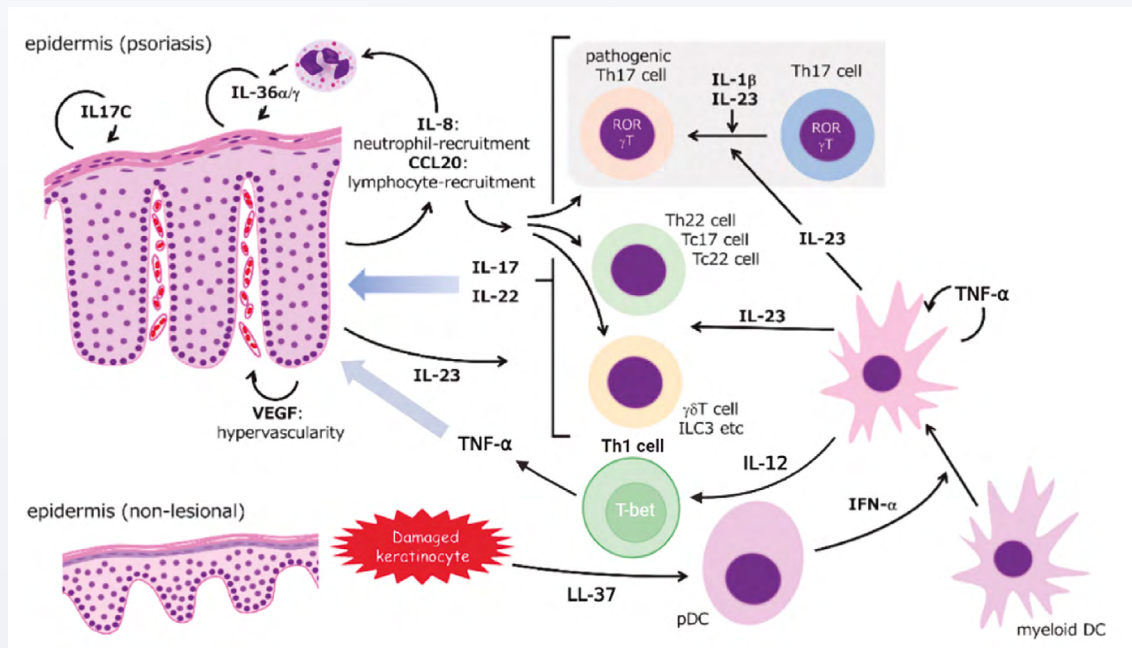


Figura 1. Mecanismo molecular de la psoriasis. Las pDC activadas liberan IFN- α que estimula a las DC mieloides para que produzcan IL-23, IL-12 y TNF- α . La citoquina IL-23 refuerza la patogenicidad de las células Th17, mientras que la citoquina IL-12 induce a la activación de las células Th1. La IL-17 y la IL-22 son producidas por las células Th17, así como por otras células con características innatas (las células linfoides innatas (ILC)-3 y las células T gamma delta). El TNF- α es liberado por las células Th1. La IL-17 y la IL-22 inducen la hiperproliferación epidérmica. La IL-17 y el TNF- α aceleran sinérgicamente la producción de citoquinas y quimiocinas inflamatorias por parte de los queratinocitos epidérmicos, lo que conduce a un círculo vicioso de inflamación. Modificado a partir de: [3].

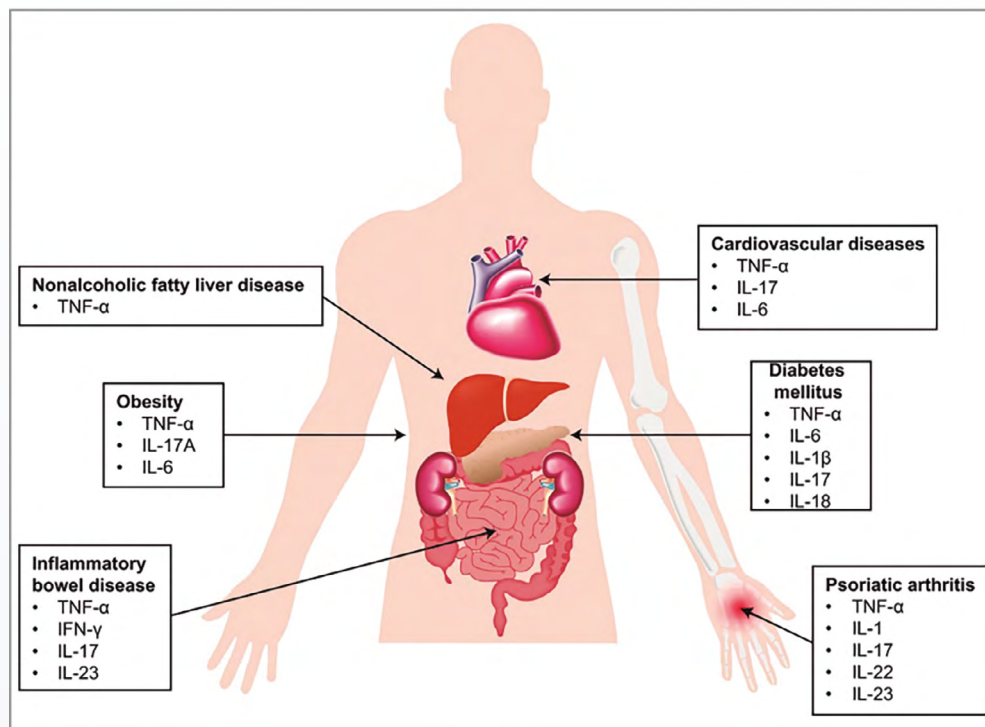


Figura 2. Comorbilidades de la psoriasis y sus principales citoquinas involucradas. IFN, interferón; IL, interleucina; TNF, factor de necrosis tumoral. Extraído de:^[1]

se encuentran enfermedades clínicamente relevantes como la artritis psoriásica (APs), enfermedades cardiovasculares (ECV), enfermedad inflamatoria intestinal, diabetes mellitus, obesidad y enfermedad de hígado graso no alcohólico (NAFLD) (Figura 2). Determinados estudios realizados con tomografía de emisión de positrones/tomografía computarizada con F-fluorodesoxiglucosa (FDG PET/TC) han permitido validar la hipótesis de que la psoriasis se trata de una enfermedad sistémica. Dichas observaciones han hecho posible determinar cómo el subconjunto de moléculas inflamatorias se propaga por la circulación sistémica hasta llegar a múltiples órganos. De esta forma, la existencia de vías inflamatorias comunes, pero con órganos diana diferentes, podría contribuir a la patogenia de las psoriasis y de sus comorbilidades asociadas^[1].

La psoriasis, pese a considerarse tradicionalmente como una enfermedad de la piel, continúa siendo de bajo riesgo para la salud en aquellos pacientes con formas leves, pero existen evidencias suficientes como

para describirla dentro de las enfermedades de tipo sistémico para aquellos pacientes con formas moderadas-severas. Debido a ello y sin la menor duda, se necesitan tratamientos sistémicos para mejorar los resultados en estos últimos pacientes. En un primer lugar, sería interesante identificar y validar ciertos biomarcadores de inflamación que nos permitan un diagnóstico precoz de aquellos pacientes con riesgo de padecer estas comorbilidades de la psoriasis para prevenir a tiempo el daño potencial asociado con la inflamación sistémica. En segundo lugar, en aquellos pacientes susceptibles, el tratamiento con agentes biológicos podría proporcionar beneficios altamente significativos si se administran de forma temprana. El TNF- α , como se muestra en la Figura 2, parece ser uno de los actores principales presente en todas las comorbilidades asociadas a psoriasis, por lo que el uso de anticuerpo monoclonales contra esta citoquina, como adalimumab, etanercept, infliximab podrían ser altamente útiles en el control de la inflamación sistémica y optimización de los resultados a largo plazo en la psoriasis.

REFERENCIAS

- 1 Korman NJ. Management of psoriasis as a systemic disease: what is the evidence? *The British Journal of Dermatology*. 2020 ;182(4):840.
- 2 Furue K, Ito T, Tsuji G, Kadono T, Nakahara T, Furue M. Autoimmunity and autoimmune co-morbidities in psoriasis. *Immunology*. 2018;154(1):21–7.
- 3 Honma M, Nozaki H. Molecular Pathogenesis of Psoriasis and Biomarkers Reflecting Disease Activity. *Journal of Clinical Medicine*. 2021;10(15):3199.
- 4 Nussbaum L, Chen YL, Ogg GS. Role of regulatory T cells in psoriasis pathogenesis and treatment. *Br J Dermatol*. 2021 ;184(1):14–24.