

11212



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION



CIUDAD DE MEXICO

21

SECRETARIA DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL  
DIRECCION DE EDUCACION E INVESTIGACION  
SUBDIRECCION DE ENSEÑANZA  
UNIDAD DEPARTAMENTAL DE ENSEÑANZA DE POSGRADO  
CENTRO DERMATOLOGICO "DR. LADISLAO DE LA PASCUA"

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACION EN  
DERMATOLOGIA

CONTRIBUCION DE LOS GENES CLASE II DEL MHC  
A LA EXPRESION DE LA PSORIASIS TIPO I Y II EN  
MESTIZOS MEXICANOS

TRABAJO DE INVESTIGACION  
CLINICO - GENETICO

PRESENTADO POR: DRA MARIANA LOYOLA ZARATE  
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN DERMATOLOGIA

DIRECTORA: DRA. OBDULIA RODRIGUEZ R.  
DIRECTORA DE TESIS: DRA. CLARA GORODEZKY L.  
ASESOR DE TESIS: DR. FERMIN JURADO SANTA CRUZ

MEXICO

2002

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**Contribución de los genes clase II del MHC a la expresión de  
la Psoriasis tipo I y II en mestizos mexicanos**

**Dra. Mariana Loyola Zárate**

**Vo. Bo.**

**Dra. Obdulia Rodríguez R.  
Profesora Titular del Curso de Especialización  
en Dermatología**

**Vo. Bo.**

**Dra. Cecilia García Barrios  
Directora de Enseñanza e Investigación**



**DIRECCION DE EDUCACION  
E INVESTIGACION  
SECRETARIA DE  
SALUD DEL DISTRITO FEDERAL**

Vo. Bo.



**Dra. Clara Gorodezky L.**

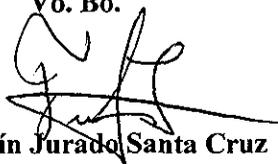
**Jefa del Departamento de Inmunogenética, InDRE**

Vo. Bo.



**Dr. Virgilio Santamaría G.**  
**Jefe de Investigación**

Vo. Bo.



**Dr. Fermín Jurado Santa Cruz**  
**Jefe de Enseñanza y Profesor Adjunto**

**Esta tesis se llevó a cabo en el Departamento de  
Inmunogenética del Instituto de Diagnóstico y  
Referencia Epidemiológicos (InDRE)  
Bajo la dirección de la Dra. Clara Gorodezky, jefa  
de dicho Departamento.**

## DEDICATORIAS

### *A mis padres con amor*

A quienes debo gran parte de este logro, por su enorme cariño y apoyo incondicional.

### *A mis queridos hermanitos Jesús y Rosaura*

Por los grandes momentos, su protección y esperanza.

### *A la Dra. Clara Gorodezky con cariño*

Por su gran apoyo e interés en todo momento y a quien debo también el descubrimiento de esta maravillosa área de la investigación.

### *A la Dra. Obdulia Rodríguez*

por sus enseñanzas y comprensión.

### *Al Dr. Fermín Jurado*

Por confiar en mi y ser siempre la primera línea de defensa.

### *A mis amigos de siempre Roberto, Luz María, Lucerito y Laura*

Con quienes he compartido los grandes momentos de esta hermosa carrera que es la medicina.

Al resto de mi familia por todo su cariño y confianza.

A todos mis compañeros y maestros que de algún modo han contribuido para la realización de esta tesis.

## AGRADECIMIENTOS

A mis padres y hermanos por las bases y su confianza.

A la Dra. Clara Gorodezky por ser más que una gran maestra y apoyarme en otras circunstancias.

A la Dra. Obdulia Rodríguez por mantener vivo este gran Centro Dermatológico.

Al Dr. Fermín Jurado por el apoyo brindado y las fotografías clínicas.

A “mis niños” y compañeros del laboratorio por sus enseñanzas y ayuda en los momentos oportunos: Carmen , Mimi, Andrea, Enna, Sandrita, Lalo, Rosy, Blanca, Mónica, Felicitas, Araceli, Hilario, Arturo, Lucas y Raulito.

En general a todos los buenos compañeros del Departamento de Inmunogenética del InDRE por hacer más agradable mi estancia en este laboratorio.

Al Dr. Alberto Ramos por prestarme las fotografías histopatológicas.

Al Dr. Julio Enriquez por prestarme las fotografías clínicas.

A Paty, Martha y Tony por su gran ayuda en la revisión de los expedientes y de las hojas diarias.

A la Dra. "Mori" que a pesar de mantenernos siempre lleno el consultorio, siempre apoyó y creyó en sus niñas.

Al Ing. José Luis Angeles por ayudarme en la elaboración de la tesis

A todos mis amigos, maestros y compañeros del Centro Dermatológico Pascua que de alguna manera colaboraron para la recolección de los pacientes y la toma de muestras; y a aquellos que supieron comprender los meses de ausencia.

En forma muy especial a todos los pacientes que colaboraron desinteresadamente en el estudio, que estuvieron siempre presentes cuando se les necesitó y que sin ellos no se hubiese podido llevar a cabo este trabajo.

---

# INDICE

I.- RESUMEN .....	3
II.- INTRODUCCION .....	5
2.1.- ASPECTOS HISTORICOS .....	5
2.2.- CARACTERISTICAS CLINICAS .....	5
a) Psoriasis en gotas .....	7
b) Psoriasis en placas.....	8
c) Psoriasis pustulosa .....	8
d) Eritrodermia psoriásica .....	10
e) Psoriasis palmo-plantar .....	11
f) Psoriasis de piel cabelluda.....	12
g) Psoriasis invertida .....	12
h) Psoriasis ungueal.....	13
i) Otras presentaciones .....	14
j) Artritis psoriásica.....	16
2.3.- HISTOPATOLOGIA .....	18
2.4.- ETIOLOGIA .....	19
a) Factores de riesgo.....	19
2.5.- EPIDEMIOLOGIA.....	24
2.6.- COMPLEJO PRINCIPAL DE HISTOCOMPATIBILIDAD .....	25
a) Estructura de las moléculas HLA clase I y II .....	28
b) Procesamiento y presentación de antígenos por las moléculas HLA clase I y II..	29
c) Nomenclatura del complejo HLA .....	33
2.7.- ANTECEDENTES GENETICOS DE LA PSORIASIS .....	35
2.8.- MHC Y PSORIASIS .....	36
2.9.- MECANISMOS DE PATOGENESIS .....	43
III.- PROTOCOLO DE ESTUDIO .....	51
3.1.- Planteamiento del problema .....	51
3.2.- Objetivos general y específicos .....	51

---

3.3.- Hipótesis .....	51
3.4.- Diseño de la investigación .....	52
3.5.- Población en estudio .....	52
3.6.- Grupo control .....	52
3.7.- Especificaciones del grupo en estudio .....	52
3.8.- Determinación de variables .....	53
3.9.- Materiales y Método .....	53
a) Formato de historia clínica .....	53
b) Obtención del DNA .....	54
c) Tipificación de genes clase II por PCR-SSOP .....	55
d) Amplificación .....	56
e) Hibridación con sondas alelo específicas .....	58
f) Quimioluminiscencia .....	59
g) Equipo especial .....	62
3.10.- Análisis estadístico .....	62
a) Cálculo de frecuencias en la población y frecuencias génicas .....	62
b) Prueba de Chi cuadrada con corrección de Yates $X^2Y$ .....	62
c) Razón de Momios según Haldane (OR) .....	64
d) Fracción etiológica (FE) .....	64
e) Fracción preventiva (FP) .....	64
IV.- RESULTADOS .....	66
V.- DISCUSION .....	81
VI.- CONCLUSIONES .....	87
VII.- ANEXO .....	89
VIII.- BIBLIOGRAFIA .....	91

---

---

## I RESUMEN

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria con una patogénesis probablemente autoinmune, mediada por células T. Es un padecimiento hiperproliferativo, crónico y recurrente de la piel que afecta también las articulaciones. No tiene predominio de sexo y/o raza y su prevalencia en caucásicos varía desde 1.5% a 5% para algunas poblaciones. En México se ha estimado una prevalencia general del 2% y en el CDP la prevalencia para 1997 fue de 4.2%. El objetivo de esta tesis fue determinar si existe contribución de los genes clase II del MHC en la expresión de la psoriasis tipo I y II en mestizos mexicanos. Se estudiaron 56 pacientes con psoriasis tipo II (esporádicos) y 7 pacientes con psoriasis tipo I (familiar), así como a 11 familiares sanos incluidos en tres familias, todos mestizos mexicanos y originarios de la República Mexicana. Se les realizó una historia clínica detallada y el diagnóstico se hizo clínicamente. Sólo se realizó una biopsia confirmatoria en aquellos pacientes con duda diagnóstica. En el caso de las familias se realizaron árboles genealógicos para esquematizarlos. Además se integró un grupo control con 170 sujetos sanos mestizos mexicanos. A cada uno se le extrajo sangre periférica para la tipificación molecular de los genes de clase II (DRB1, DQA1 y DQB1) por el método de PCR-SSOP según los protocolos de 12 Taller Internacional de Histocompatibilidad. Los resultados obtenidos mostraron que en los pacientes esporádicos hubo un predominio de varones 2:1 con respecto a las mujeres y en los pacientes con la forma familiar la distribución por sexos fue similar. La variedad clínica de presentación más frecuente en el total de los pacientes fue la psoriasis en placas (56%), seguida por la forma en gotas (24%). La mayoría de ellos son originarios del D.F. y del Edo. de México (69.9%) y tienen un grado de mestizaje importante. En los pacientes esporádicos con la variedad en placas no se encontró una asociación de susceptibilidad franca y por el contrario sólo se encontraron disminuidos algunos alelos como DRB1\*07 ( $p = 0.09$ , FP= 0.05), DQB1\*0201 ( $p = 0.01$ , FP= 0.13) y DQA1\*0201 que se encuentran en desequilibrio de ligamiento en el haplotipo DR7. También se encontró una tendencia a la disminución del haplotipo DRB1\*1501-DQB1\*0602-DQA1\*0102, en donde DQB1\*0602 es el gen más importante ( $p = 0.04$ , FP= 0.7).

---

En el total de los pacientes esporádicos se mostró una discreta disminución de DRB1\*0301 ( $p= 0.046$ ,  $FP= 0.4$ ) que pudiera ser de protección para el desarrollo de la enfermedad en mestizos mexicanos. En las familias no se demostró ligamiento genético debido a que sólo se analizaron dos familias, por lo que será necesario incrementar el número. Sin embargo, se observó que los alelos DRB1\*1401 y \*1406 estuvieron incrementados en los pacientes (20% y 30%) en relación con los familiares sanos. El alelo DRB1\*1401 es de contribución mediterránea aunque también está presente en orientales y el DRB1\*1406 es de contribución asiática y es frecuente también en amerindios. En la familia 1 el paciente afectado fue homocigoto para el alelo DRB1\*1401 lo que sugiere una forma de herencia recesiva. El análisis de distribución de alelos DRB1 en familiares enfermos y sanos mostró que los alelos DRB1\*1401 y \*1406 están incrementados ( $OR= 2.0$  y  $OR= 2.5$  respectivamente), lo que indica que las personas sanas en la población y que son portadoras de este alelo tienen 2 y 2.5 veces más de desarrollar psoriasis tipo I. El \*1401 contiene fenilalanina en la posición 37 de DRB1 al igual que el \*0701, indicando que este residuo es crucial para la presentación del péptido inductor de la autoinmunidad.

No hay participación clara de algún gen de clase II a la expresión de la enfermedad en los pacientes con psoriasis tipo II y algunos de los alelos que se presentaron como de protección en mestizos, lo son de susceptibilidad en otras poblaciones, lo que sugiere que los genes de susceptibilidad están localizados principalmente en la región de clase I del MHC.

---

## II INTRODUCCION

### 2.1 ASPECTOS HISTORICOS

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria con una patogénesis probablemente autoinmune, mediada por células T. Es un padecimiento hiperproliferativo, crónico y recurrente de la piel que afecta también las articulaciones. La palabra psoriasis proviene del Griego *psora* que significa prurito.<sup>1,2,3,4,5</sup> Sin embargo, se han encontrado referencias bíblicas en el Antiguo Testamento, donde el término lepra comprende varias condiciones dermatológicas que incluyen a la psoriasis, la lepra, el vitiligo, la ictiosis y la elefantiasis; y ha sido confundida con sífilis y tuberculosis.<sup>1</sup> Algunas descripciones de la psoriasis se encuentran ya en el Corpus Hippocraticum, primer documento médico editado en Alejandría (460-377 a.C.). Hipócrates utilizó el término *psora* y lepra para condiciones que podrían haber sido psoriasis. Galeno (133-200 a.C.) empleó la palabra “psoriasis” para describir el eczema seborreico y Celsus (25-45 a.C.) la acuñó bajo el término de impétigo (de impeto que significa atacar).<sup>2,3</sup> Hasta el siglo XVIII, se agrupaba con la lepra y los psoriáticos a menudo sufrían la misma suerte que los leprosos. En 1809 Willan la describió acertadamente con sus manifestaciones y la separó en dos entidades psoriasiformes; una discoide o *lepra Graecorum* y una confluyente policíclica o *psora leprosa*, a la cual se le llamó más tarde psoriasis, y no fue sino hasta 1841 cuando el dermatólogo vienés Ferdinand von Hebra, demostró que eran una sola enfermedad y la separó definitivamente de la lepra. Poco después fue reconocida como una entidad clínica bien establecida, se describieron sus aspectos histológicos y Auspitz (1835-1886) introdujo los términos de acantosis y paraqueratosis, también describió el característico puntilleo sangrante cuando se remueve la escama de una lesión llamado “signo de Auspitz”. Munro y Sabouraud (1858-1910) demostraron la presencia de microabscesos histológicos como hallazgo característico de la enfermedad.<sup>2,3</sup>

### 2.2 CARACTERISTICAS CLINICAS

La naturaleza dinámica de la enfermedad y su amplio espectro de presentaciones clínicas, explican en parte, por qué a menudo se le confunde con otras condiciones dermatológicas.

Existen diferentes patrones de presentación en la psoriasis, aunque más de un patrón puede estar presente en un mismo paciente. <sup>1,2</sup> Clínicamente se caracteriza por eritema y escama que confluyen formando placas, de bordes netos y formas diversas. El tamaño de una sola placa varía desde una lesión puntiforme hasta una placa que cubre grandes áreas del cuerpo. Su presentación clínica puede variar de una fase crónica estacionaria a un proceso resolutivo o exacerbaciones de la enfermedad que pueden asociarse con numerosas pústulas estériles. El signo de Auspitz es una característica específica de las lesiones eritemato-escamosas; se presenta cuando las escamas se desprenden de una placa de psoriasis y segundos después aparece un sangrado en capa que no se observa en la psoriasis pustulosa ni en la en la forma invertida. Este signo tiene valor diagnóstico y ayuda a diferenciarla de otras dermatosis. <sup>8</sup> Otro signo clínico observado es el fenómeno de Koebner también llamado fenómeno isomórfico el cual se induce por la fricción en áreas aparentemente sanas y en las cuales después del efecto irritativo se reproducen las lesiones. Este fenómeno puede ocurrir en aproximadamente 20% de los pacientes. De acuerdo a la topografía y morfología la psoriasis se ha clasificado en diferentes subtipos, como se señala en el cuadro 1. <sup>2</sup>

**Cuadro 1: Clasificación clínica**

MORFOLOGICA	TOPOGRAFICA
Psoriasis anular	Psoriasis piel cabelluda
Psoriasis circinada	Psoriasis vulgar
Psoriasis folicular	Psoriasis invertida
Psoriasis geográfica	Psoriasis eritrodérmica
Psoriasis gutata	Psoriasis palmo-plantar
Psoriasis gyrata	Psoriasis ungueal
Psoriasis numular	
Psoriasis pustular	
Psoriasis serpiginosa	

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

Tomado de <sup>2</sup>

En años recientes se han reconocido características adicionales que han ayudado a un mejor entendimiento de la enfermedad, como la asociación intensa con factores genéticos del complejo HLA, su evolución, la edad de inicio, los patrones inflamatorios e

---

hiperproliferativos identificados por histopatología, las alteraciones inmunológicas o bioquímicas y la asociación con otras enfermedades.<sup>6</sup> Con base en las características antes mencionadas así como en la topografía y morfología de las lesiones, la enfermedad se divide en varias formas que se describen a continuación:

**a) Psoriasis en gotas**

Es la forma de presentación más común en niños y adultos jóvenes que ocurre entre la 2ª y 3ª décadas de la vida. Las lesiones iniciales aparecen como numerosas placas puntiformes eritemato-escamosas, en “gotas de lluvia”. Típicamente se desarrollan múltiples lesiones simultáneas en el tronco respetando piel cabelluda y áreas intertriginosas. Las lesiones permanecen principalmente aisladas y sólo en ocasiones llegan a confluir. En la **foto 1** se observan las lesiones típicas de esta variedad. La infección estreptocócica orofaríngea precede frecuentemente el inicio o induce la exacerbación explosiva de la enfermedad. Existe una correlación significativa con HLA-B17 asociada con historia de infecciones estreptocócicas.<sup>7,8</sup> Además la presencia del HLA-B13 en cierto grupo de pacientes con psoriasis en gotas, los predispone a infecciones severas por Estreptococo.<sup>9</sup> De estos aspectos genéticos se hablará más extensamente después. Otros factores desencadenantes son las terapias locales agresivas o el cese de la terapia con córticoesteroides sistémicos.<sup>1,2,7</sup>



Foto 1

---

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

---

### b) *Psoriasis en placas*

Es la variedad más frecuente y se denomina también *psoriasis crónica estacionaria* o *psoriasis vulgar*. Las lesiones se desarrollan lentamente como placas asintomáticas, con tendencia a confluir, formando lesiones elevadas con escamas grandes y abundantes. Afecta predominantemente codos, rodillas, piel cabelluda (región retroauricular), área lumbar y umbilical. Las placas crónicas pueden mostrar signos de involución espontánea o permanecer sin cambios. Las exacerbaciones agudas sin embargo, pueden llevar a psoriasis pustulosa o eritrodérmica.<sup>2,7</sup> En la **foto 2** se observan las grandes placas con escama abundante abarcando una buena parte de la superficie corporal.



**Foto 2**

### c) *Psoriasis pustulosa*

Esta forma de psoriasis se puede dividir de acuerdo a la extensión y localización en los dos tipos siguientes: 1.- *Psoriasis pustulosa generalizada (PPG)*. Descrita en 1910 por von Zumbusch y Baker quienes la dividieron en 4 categorías: von Zumbusch, anular, localizada y exantemática. Se ve principalmente en los pacientes de edad media y avanzada, comúnmente se desarrolla en los primeros dos años. Las mujeres se afectan en relación 3:2 con respecto a los hombres. En el caso de la variedad von Zumbusch, los pacientes tienen historia de psoriasis vulgar por años y desarrollan episodios recurrentes de la forma pustulosa caracterizados por eritema, infiltración y una erupción generalizada de pústulas

estériles de 2-3 mm de diámetro. Las pústulas se diseminan al tronco, extremidades e incluyen los lechos ungueales, palmas y plantas. La **foto 3** muestra las numerosas pústulas sobre una piel eritematosa, diseminadas a tronco. Los episodios se acompañan o van precedidos usualmente por fiebre, malestar general y leucocitosis significativa. En la fase aguda hay hipocalcemia. El tipo anular se presenta con menor malestar general y lesiones anulares. La forma exantemática se desarrolla en pacientes sin historia de psoriasis y en respuesta a una infección o a medicamentos. <sup>2,7</sup> 2.- Psoriasis pustulosa localizada. Puede localizarse en palmas y plantas y se denomina también pustulosis palmo-plantar. Se presenta entre la 5ª o 6ª décadas de la vida con placas eritematosas y pústulas que pueden ser dolorosas y desarrollar fisuras. No se presentan síntomas generales, pero es a menudo persistente. La acrodermatitis continua de Hallopeau es una forma rara de psoriasis pustulosa localizada, en la cual las escamas y las pústulas se encuentran en las porciones distales de los dedos, la onicodistrofia es común, ocasionalmente pueden verse cambios óseos subyacentes. <sup>1,2,7</sup> En la **foto 4** se ven el eritema y las pústulas localizadas en la palma.



Foto 3

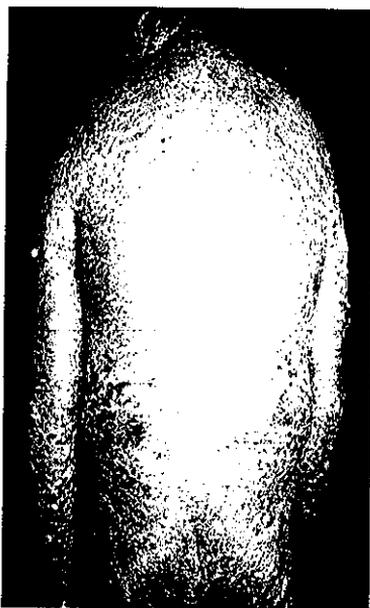


Foto 4

---

**d) Eritrodermia psoriásica**

La *psoriasis eritrodérmica* representa la forma generalizada de la enfermedad y es más frecuente en hombres. Inicia súbitamente y su severidad puede poner en peligro la vida, se caracteriza por eritema intenso generalizado y descamación. La psoriasis es causa del 3% al 30% de los casos de eritrodermia pues alrededor de un 2% de los pacientes experimentará eritrodermia. Puede ser una complicación de la psoriasis en placas o de la forma pustulosa o bien, ser la manifestación inicial. <sup>1</sup> Los síntomas generales son fiebre, escalofríos, prurito, malestar general, taquipnea, fatiga y mialgias. A la exploración física se palpan adenomegalias moderadas, no dolorosas en regiones cervical, axilar e inguinal. En la **foto 5** se observa el eritema generalizado y la gran descamación cutánea. En ocasiones pueden presentar bacteremia por *Staphylococcus aureus*, lo cual puede estar seguido de una osteomielitis, endocarditis o neumonía. <sup>2,7</sup>



**Foto 5**

Existe leucocitosis, desequilibrio de electrolitos y en ocasiones alteración de las pruebas de función hepática. La hipoalbuminemia es consecuencia de la exfoliación generalizada, llegándose a alterar el estado nutricional del paciente y puede cursar con

---

anemia multifactorial por deficiencia de hierro o de folatos. Además existen grandes pérdidas transepidérmicas de agua, lo cual lleva a deshidratación del paciente. Los pacientes con enfermedad cardíaca subyacente se consideran de alto riesgo ya que pueden presentar falla cardíaca. El edema e hipotermia de las extremidades inferiores es debido a la excesiva pérdida de calor desde los lechos capilares dilatados. Entre los diagnósticos diferenciales se encuentran erupciones a fármacos y dermatosis preexistentes que pueden cursar con eritrodermia como la dermatitis atópica, pitiriasis rubra pilaris y micosis fungoide. Los pacientes pueden morir de falla cardíaca, neumonía o insuficiencia renal.<sup>1,7</sup>

***e) Psoriasis palmo-plantar***

Se presenta con placas eritemato-escamosas y pueden presentarse pústulas estériles recurrentes que son causa de incapacidad, predomina en mujeres de entre los 40 y 60 años. Las lesiones son a menudo simétricas, las pústulas surgen en grupo y una a dos semanas después se aprecian manchas café residuales; su curso es crónico, con exacerbaciones recurrentes. En la **foto 6** se observan la descamación y las fisuras que se llegan a presentar. Los diagnósticos diferenciales incluyen a la infección por dermatofitos, acrodermatitis continua de Hallopeau y dermatitis por contacto con infección secundaria. Se le ha asociado con diferentes entidades como la osteoartritis focal crónica no bacteriana, osificación interesternoclavicular y con enfermedades tiroideas en las que existen anticuerpos anti-tiroideos.<sup>7</sup>



**Foto 6**

---

*f) Psoriasis de piel cabelluda*

Esta forma de psoriasis es muy común, se presenta como placas eritematosas con escama gruesa, adherente y abundante y se le puede asociar con pérdida de pelo aunque no es lo habitual, ya que en algunos estudios se ha visto la presencia de bulbos pilosos distróficos los cuales recuerdan a aquellos presentes en la desnutrición proteica. Los diagnósticos diferenciales predominantes son la dermatitis seborreica y la dermatitis por contacto. <sup>1,7</sup> La **foto 7** muestra las placas que aparecen en los sitios de implantación del pelo y la afección del pabellón auricular.



**Foto 7**

*g) Psoriasis invertida*

Afecta áreas intertriginosas que incluyen las axilas, ingles, regiones submamarias y pliegue interglúteo. Las placas son eritematosas y pueden mostrar fisuras, debidas a la fricción y a la humedad, pero la escama está ausente como se aprecia en la **foto 8** La mayoría de estas áreas están sujetas a colonización secundaria por hongos y bacterias, lo cual puede desencadenar una respuesta de Koebner. La obesidad y la diabetes mellitus son factores predisponentes. Debe diferenciarse del intertrigo candidósico y el eritrasma. <sup>1</sup>



Foto 8

***h) Psoriasis ungueal***

La afección ungueal se asocia a la artropatía psoriásica, aunque puede presentarse en forma aislada. Se suelen afectar varias uñas en ambas manos y pies, puede dañar a la matriz, el lecho y plato ungueales, causando un crecimiento acelerado de la uña (1,7). La manifestación más común son los hoyuelos (pits) aunque no son específicos pues pueden presentarse en otras dermatosis como la *alopecia areata*. También se observan frecuentemente alteraciones en la coloración e hiperqueratosis subungueal; esta última trae como consecuencia el encurvamiento hacia arriba de la uña en su parte distal (onicodistrofia). Los hoyuelos, grietas y surcos son debidos a alteración en la matriz; mientras que la onicolisis y la hiperqueratosis subungueal son debidas a cambios en el lecho ungueal. La coloración en "gotas de aceite" del plato ungueal es causada por cambios en el hiponiquio, se debe al depósito de glicoproteínas debajo de la uña dándole un aspecto amarillo-grasoso. Lo anterior causa de onicolisis, los márgenes libres se afectan comúnmente y puede progresar hacia el extremo proximal. El principal diagnóstico diferencial es la onicomycosis. <sup>1,2,7</sup> En la **foto 9** se observa la onicodistrofia, la onicolisis distal y la coloración amarillenta características de la enfermedad.



Foto 9

*i) Otras presentaciones*

La psoriasis puede afectar a las membranas mucosas, como la oral, la ocular, pero las lesiones en genitales, principalmente las del pene son las más frecuentes. Las placas en genitales pueden aparecer en escroto, pero predominan en glande,<sup>1</sup> como aparece en la foto 10. En los labios pueden aparecer escamas y pústulas, pero su extensión hacia la cavidad oral no es común. Se han descrito tres patrones de presentación de las lesiones en lengua: glositis benigna migratoria, estomatitis *areata migrans* y lengua fisurada. Puede haber atrofia de las papilas filiformes, mientras que las fungiformes se respetan. La foto 11 muestra la afección de la mucosa oral con algunas de las características ya descritas. Las manifestaciones oculares son principalmente blefaritis y queratitis. Puede haber descamación en las pestañas superiores y a veces es difícil hacer el diagnóstico diferencial con la blefaritis seborreica. También pueden presentarse conjuntivitis, queratitis, fotofobia y alteraciones en el lagrimeo.<sup>1</sup>



Foto 10

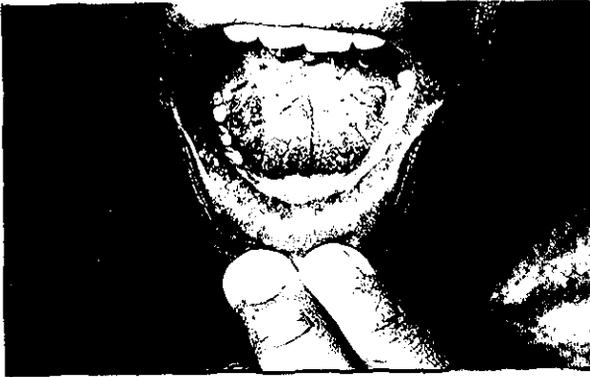


Foto 11

---

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

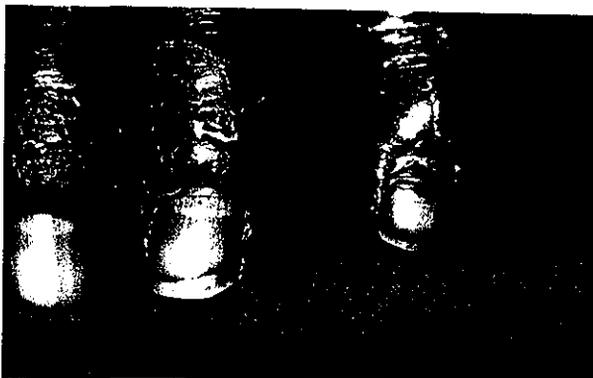
---

### *j) Artritis psoriásica*

Es una enfermedad autoinmune determinada genéticamente que afecta los ligamentos, tendones, fascia y articulaciones, que se desarrolla en 5 a 42% de los pacientes con psoriasis.<sup>2,10</sup> Se clasifica dentro de las espondiloartropatías seronegativas, que incluyen a la espondilitis anquilosante (EA), la enfermedad de Reiter y las artritis asociadas con enfermedad gastrointestinal.<sup>10,11</sup> Todas las espondiloartropatías se caracterizan por una susceptibilidad genética ligada al antígeno HLA-B27.<sup>1,2,7</sup> Gorodezky y col encontraron una asociación intensa de este antígeno con la EA en mexicanos (68–80% en pacientes vs 2–5% en sanos).<sup>12</sup> El principal subtipo es el B\*2705, seguido por B\*2702 al igual que en las poblaciones caucásicas.<sup>13</sup> La frecuencia del B27 en la EA en mexicanos es muy similar a la de los japoneses (77%), los cuales pertenecen al mismo tronco ancestral que los Nahuas mexicanos. Los datos anteriores confirman que la relación entre B27 es muy intensa y su intensidad depende del fondo étnico.<sup>12,13</sup> El subtipo B\*2705 es el único observado entre los nativos del este de Siberia y Norte América y se halla en 90% de los B27 positivos del norte de Europa. Dicho subtipo está claramente asociado con EA y espondiloartropatías relacionadas excepto entre los africanos de Senegal y Gambia. El B\*2704 está fuertemente asociado con las espondiloartropatías y es el subtipo predominante entre chinos y japoneses, mientras B\*2704 y B\*2706 son prevalentes por igual en Tailandia; B\*2705 (51%) es más común que B\*2704 (40%) en el norte de India y B\*2706 es el subtipo predominante en Indonesia. B\*2709 es el más observado entre italianos, principalmente en los residentes de Cerdeña.<sup>14</sup> La EA puede ser resultado del daño producido a las articulaciones por los linfocitos T citotóxicos que reconocen un péptido específico de las articulaciones presentado en el contexto del HLA-B27.<sup>13</sup> Los alelos de clase II también parecen participar en la expresión de la EA, e incluyen al DRB1\*07 en la artritis periférica, y la contribución de los genes de LMP2 y el HLA-DRB1\*08 en pacientes que desarrollan uveítis anterior aguda.<sup>13,15</sup> En mexicanos con EA de inicio juvenil se ha observado una prevalencia significativamente elevada de DRB1\*08 (44.9%), especialmente en aquellos con espondiloartropatía indiferenciada.<sup>16</sup> Se ha sugerido también un mecanismo en el cual la presentación por moléculas clase I y II de péptidos derivados de la molécula B27, por sí misma puede disparar o modular la respuesta inmunológica lo cual es consistente con la presencia y predominio de células T CD8+ y CD4+ autorreactivas alrededor de las grandes

---

articulaciones.<sup>17</sup> Los alelos involucrados en la susceptibilidad a la artritis psoriásica son B39, DQ3 y DR7. Los antígenos B39 y DQ3 se asocian con progresión de la enfermedad, mientras que el DQ3 tiene un efecto similar en cualquier etapa, B39 está relacionado con la progresión en las etapas tempranas de la enfermedad.<sup>10</sup> Se ha observado un efecto epistático entre el B27 y el DR7 pues cuando ambos alelos están presentes en el mismo paciente facilitan la progresión del padecimiento. En cambio cuando se hallan juntos el B22 y el DQ3 en presencia de DR7 parecen proteger de la progresión en los pacientes con artritis psoriásica.<sup>10</sup> En la **foto 12** se observa el aumento de volumen con la consecuente deformidad de la articulación interfalángica distal.



**Foto 12**

La edad de inicio de la artritis psoriásica es generalmente entre la 4ª y 5ª décadas de la vida, afecta a hombres y mujeres casi por igual y clínicamente tiene cinco patrones de presentación que se indican a continuación en el **cuadro 2**.<sup>10, 11</sup>

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

---

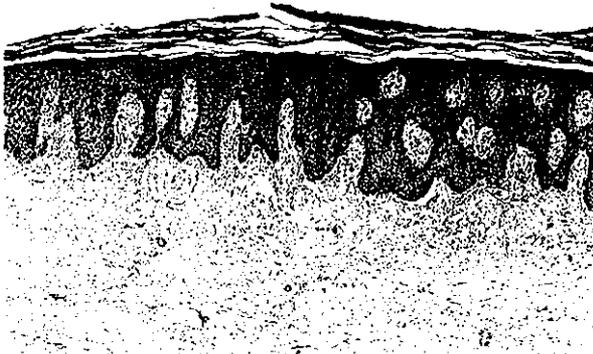
**Cuadro 2: Clasificación clínica de la artritis psoriásica**

Grupo I	Afección predominante de articulaciones interfalángicas proximales
Grupo II	Artritis mutilante por osteolisis de falanges y metacarpianos, se asocia a sacroileitis
Grupo III	Poliartritis simétrica
Grupo IV	Artritis oligoarticular, es la más característica y afecta las articulaciones interfalángicas distales, proximales, metacarpianas y metatarsianas
Grupo V	Afección axial con sacroileitis o espondilitis

Tomado de <sup>10,11</sup>

**2.3 HISTOPATOLOGIA**

Los cambios histopatológicos característicos en una placa de psoriasis son: epidermis con hiperqueratosis de tipo paraqueratósica, presencia de microabscesos de polimorfonucleares en capa córnea (microabscesos de Munro-Sabouraud), disminución o ausencia de la capa granulosa, acantosis regular a expensas de los procesos interpapilares, ensanchados en su base inferior que dan el aspecto de "patas de elefante".<sup>1</sup> Estas características histológicas se observan en la **foto 13**



**Foto 13**

---

En la psoriasis pustulosa se encuentra un acúmulo de polimorfonucleares en la capa espínosa, denominado pústula espongiforme de Kojog (1,2). En dermis papilar principalmente se observan dilatación, congestión y tortuosidad vascular, además la presencia de un infiltrado moderado de linfocitos, macrófagos, neutrófilos e incremento en el número de células cebadas.<sup>1,8</sup> Las fotos 14 y 15 a mayor aumento muestran los microabcesos de polimorfonucleares en la capa córnea.



Foto 14



Foto 15

## 2.4 ETIOLOGIA

### a) Factores de riesgo

La psoriasis es una enfermedad multifactorial en la que existen diversos factores exógenos y endógenos que parecen jugar un papel importante en su inicio, evolución y exacerbación. Se han propuesto los siguientes factores:

Clima.- La mayoría de los pacientes refieren que el clima cálido, la luz del sol y la humedad ayudan a aclarar la enfermedad, mientras que el frío tiene efectos adversos en su curso.<sup>8</sup>

---

Fármacos.- se han asociado una gran variedad de medicamentos con el inicio y/o exacerbación de la enfermedad, como los  $\beta$ -bloqueadores y el carbonato de litio que pueden dar inicio o agravar la psoriasis pustulosa.<sup>6,7,8</sup> Los  $\beta$ -bloqueadores ejercen su efecto a través de los receptores  $\beta$ -2 que se encuentran en la epidermis, el bloqueo  $\beta$  en la piel disminuye el AMPc intraepidérmico e incrementa el recambio celular epidérmico<sup>18, 19</sup> La indometacina también puede inducirla o exacerbarla, inhibiendo la vía de la ciclooxigenasa, una enzima que media la conversión del ácido araquidónico a prostaglandinas (PG's). Se ha sugerido que el sistema del ácido araquidónico-PG's está involucrado en la patogénesis de la psoriasis, ya que PGE<sub>2</sub> y PEGF<sub>2 $\alpha$</sub>  estimulan la producción de AMPc en las células epidérmicas y la exacerbación de la psoriasis puede deberse a una reducción en la síntesis de AMPc secundaria a la inhibición de la síntesis de PG's. El ácido araquidónico también se metaboliza por la vía de la lipooxigenasa y como resultado ciertas sustancias quimiotácticas se acumulan en la epidermis.<sup>8, 18, 20</sup> Los antimaláricos como la cloroquina pueden causar eritrodermia exfoliativa, aunque los pacientes que tienen fotosensibilidad pueden mostrar mejoría con estos medicamentos. Por último la suspensión de esteroides tópicos de alta potencia o esteroides sistémicos puede precipitar la aparición de psoriasis pustulosa.<sup>7, 8</sup>

Alcohol.- la relación entre el alcohol y la psoriasis es controversial, si bien el inicio de la enfermedad no está convincentemente asociado con el consumo de alcohol, se ha sugerido que el abuso en el consumo de etanol puede reducir la respuesta al tratamiento en hombres, pero no en mujeres.<sup>7,8,21</sup> Poikolainen y col<sup>22</sup> mostraron que un consumo alto de alcohol antes del inicio de la psoriasis es un factor de riesgo para desarrollar la enfermedad en los varones jóvenes y de mediana edad, más aún la enfermedad puede favorecer el alcoholismo por el estrés emocional. El consumo de alcohol incrementa el riesgo de infecciones y trauma mecánico que son factores que disparan la enfermedad, ya que la quimiotaxis de polimorfonucleares correlaciona con la actividad de la psoriasis y el alcohol incrementa *in vitro* la actividad de los polimorfonucleares de los pacientes enfermos.<sup>22</sup>

Tabaco.- Es un factor importante ya que a mayor consumo existe un alto riesgo para presentar psoriasis.<sup>7</sup> La enfermedad se ha asociado significativamente con el tabaquismo, pero no con el consumo de alcohol, estado marital o grupo social. Después de iniciada la

---

psoriasis, se asocia significativamente con el consumo de alcohol, el tabaquismo y la ocurrencia de eventos negativos en la vida.<sup>22</sup>

Estrés.- La ansiedad y el estrés psicológico tienen efectos adversos en el curso de la enfermedad, ya que el factor emocional puede ejercer cierta influencia sobre la función hormonal, el sistema nervioso y el sistema inmunológico. Las hormonas juegan un papel fundamental en las manifestaciones orgánicas del estrés y por lo tanto pueden influir fácilmente en la patogénesis de enfermedades como la psoriasis. La participación de los neuropéptidos también puede ser importante en esos tres sistemas.<sup>4,7,8</sup>

Trauma físico o fenómeno de Koebner.- La aparición de nuevas lesiones en una piel aparentemente normal después de un daño local, fue descrita desde 1872 por Koebner. Alrededor de una tercera parte de los pacientes exhiben este fenómeno, que no se asocia con el tipo, la duración o la extensión de la psoriasis. Paradójicamente en algunos pacientes no se presenta dicho fenómeno y las lesiones existentes se resuelven después de un trauma local (respuesta reversa de Koebner).<sup>7,23</sup> El factor de crecimiento de nervios (NGF) producido por los queratinocitos juega un papel importante en la cicatrización de las heridas, promoviendo la regeneración axonal y la re-inervación de los nervios terminales cutáneos.<sup>23</sup> En los queratinocitos de la piel con y sin lesiones de psoriasis se expresan niveles altos de NGF que correlacionan con la proliferación de terminaciones nerviosas cutáneas y con la sobreexpresión de neuropéptidos. Además el NGF es mitógeno para los queratinocitos y los protege de la apoptosis, atrae células cebadas al sitio de la lesión y promueve su degranulación; ambos son eventos tempranos en el desarrollo de una lesión de psoriasis. También activa a los linfocitos T, atrae células inflamatorias<sup>24</sup> e induce la expresión en los queratinocitos de una potente quimiocina llamada RANTES, que es quimiotáctica para células T CD4+ de memoria y para las células T activadas.<sup>25, 26</sup> La sobreexpresión del NGF puede preceder al flujo de células cebadas y de células T, las cuales a su vez inician una reacción inflamatoria responsable de la patogénesis de la enfermedad. Además existen una marcada proliferación de terminaciones nerviosas cutáneas y niveles elevados de neuropéptidos como sustancia P (SP), péptido relacionado al gene de calcitonina (CGRP) y péptido intestinal vasoactivo (VIP). Los cuales inducen proliferación de queratinocitos y células endoteliales, son quimiotácticos para neutrófilos y

---

para células cebadas que se han degranulado y la SP activa a los linfocitos T e induce la expresión de moléculas de adhesión.<sup>27,28</sup>

Infecciones.- El factor de riesgo mejor descrito para el inicio y exacerbación de la psoriasis es el estreptococo  $\beta$ -hemolítico. Las infecciones de la garganta por *Streptococcus pyogenes* preceden al inicio de la psoriasis en gotas en la mayoría de los pacientes y también a la exacerbación de la psoriasis crónica<sup>7,8,29</sup> La principal proteína de superficie del estreptococo del grupo A es la proteína M, de la que existen más de 80 tipos antigénicamente diferentes.<sup>30,31</sup> Se ha sugerido que la homología estructural entre la proteína M, y las proteínas miocárdicas y valvulares humanas como la miosina, tropomiosina y vimentina es el factor desencadenante para el inicio tardío de la reactividad autoinmune dirigida contra los tejidos cardiacos del huésped en la fiebre reumática.<sup>31</sup> El estreptococo  $\beta$ - hemolítico origina diferentes productos extracelulares que son importantes en la toxicidad local y sistémica facilitando la extensión de la infección por los tejidos, éstos incluyen a las estreptolisinas S y O así como toxinas que lesionan las membranas celulares y que son responsables de la hemólisis producida por estos microorganismos como la estreptocinasa, ADNasas y proteasas. También producen exotoxinas pirógenas A, B y C que actúan como superantígenos (SAGs), también conocidas como toxinas eritrógenas que causan el exantema de la escarlatina. Los SAGs estreptocócicos llegan a localizarse en la piel como resultado de infecciones de la garganta y pueden estimular a las células T directamente sin la necesidad de un procesamiento intracelular previo e inducen la expresión del antígeno asociado al linfocito cutáneo (CLA) o receptor cutáneo de guiado pasivo (skin homing receptor en inglés) en las células T activadas dirigiéndolas hacia la piel.<sup>42</sup> Los SAGs reaccionan con la familia de receptores de células T (TCR)  $V\beta 2$ ,  $V\beta 5.1$ ,  $V\beta 8$  y  $V\beta 12$  y en las lesiones predominan las células T  $V\beta 2$ .<sup>30,31,32</sup> Es posible que la psoriasis en gotas sea inducida por células T activadas por SAGs en una forma similar a la observada en la escarlatina. Sin embargo, en ésta el rash cutáneo desaparece en dos semanas; mientras que las lesiones de la psoriasis en gotas, las cuales aparecen pocos días después de una infección de garganta, persisten usualmente por 8 a 12 semanas y las placas de psoriasis a menudo persisten por muchos años. Por esta razón otros factores adicionales están posiblemente involucrados en la enfermedad, proponiéndose que la expresión anormal de determinantes cutáneos que reaccionan cruzadamente con un antígeno

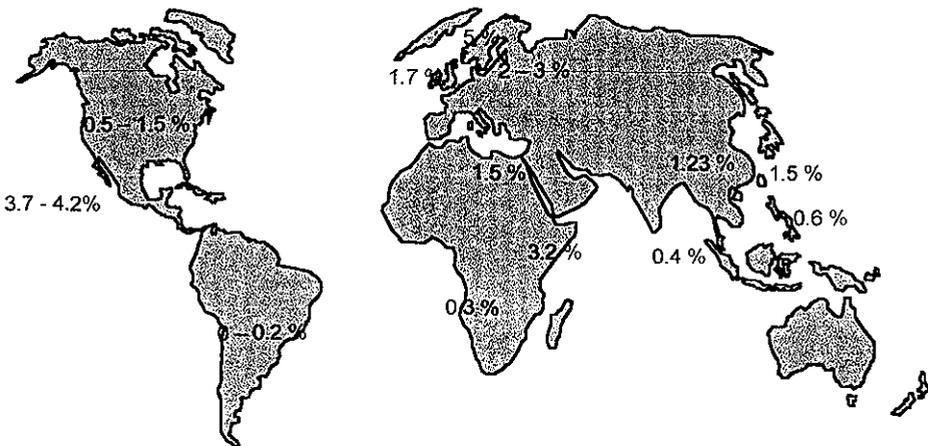
---

estreptocócico convencional pueda ser una parte esencial en la predisposición a la psoriasis <sup>30</sup> Aún no se han implicado serotipos de *Streptococo*  $\beta$ -hemolítico particulares para la psoriasis, pero sí una extensa secuencia homóloga entre la proteína recombinante M6 y la queratina tipo I de 50 kD (K14). <sup>30</sup> En la epidermis normal los primeros signos de diferenciación ocurren dentro de la capa basal en una subpoblación de queratinocitos que comienzan a expresar queratinas K1 y K10 pero en la enfermedad la capa basal está desprovista de células que expresan estos marcadores de diferenciación temprana y se induce la expresión de queratinas “hiperproliferativas” K6 y K16. <sup>2,33</sup> Además la capa basal y varias hileras de las células suprabasales son negativas para proteínas de K10. En la piel sana los transcriptores de la queratina K5 y K14 están restringidos principalmente a la capa basal, mientras que en la piel enferma éstos persisten en varias capas suprabasales por arriba del nivel donde aparecen los transcriptores de K10. Lo anterior sugiere que el inicio en la diferenciación está retardado y tanto el compartimento suprabasal como la capa basal son anormales en la enfermedad. <sup>18,33</sup> Es posible que la predisposición a la psoriasis incluya una variante alélica especial o una mutación, de más de un gene de queratinas que se expresan preferencialmente en los queratinocitos hiperproliferantes y que puede estar inducida por citocinas derivadas de las células T estimuladas por SAGs, antígenos convencionales o por un trauma físico. También se han informado niveles elevados de anticuerpos contra queratina de 50kD, indicando que esta proteína propia desencadena una respuesta autoinmune humoral. <sup>30</sup> Los pacientes con psoriasis en placas nunca desarrollan psoriasis en gotas, ésto se debe a que en algunos pacientes la reactividad de las células T puede estar dirigida contra determinantes que reaccionan cruzadamente con otros microorganismos. <sup>30</sup> La psoriasis también puede ser exacerbada por infecciones locales con *Staphylococcus aureus* y *Candida albicans* debido a los SAGs liberados localmente <sup>30,32,34</sup> y los retrovirus y el virus del papiloma humano también han sido implicados en la enfermedad. <sup>35,36</sup> Además se ha observado que la presencia del virus de inmunodeficiencia humana (VIH) en la piel lleva a reacciones inmunológicas locales y a la producción de factores de crecimiento lo cual resulta en proliferación endotelial y/o epitelial. <sup>37</sup>

## 2.5 EPIDEMIOLOGIA

Dos grandes estudios epidemiológicos revelaron incidencias de la psoriasis significativamente elevadas entre familiares, comparadas con la población en general o con las familias de los cónyuges lo que apoya importantemente las bases genéticas de la enfermedad.<sup>4,38</sup> En las Islas Faroe, se encontró que el 91% de los pacientes tenían al menos un familiar afectado de primero o segundo grado y la prevalencia fue del 2.8% sin diferencias entre sexos<sup>3, 4,39, 40,41</sup> En Suecia se determinó una prevalencia global del 1.97% con cifras de 7.8% y 3% entre familiares de primer grado y en los familiares de segundo grado.<sup>38,39</sup> En la **figura 1** se muestra la distribución de la prevalencia en diferentes países, pero la gran mayoría de los estudios demográficos han sido realizados en poblaciones derivadas de clínicas dermatológicas y por lo tanto no representan verdaderos estudios epidemiológicos. Sin embargo, muestran claramente que la enfermedad tiene una distribución distinta dependiendo de la zona geográfica lo que sugiere que el entorno ecológico debe de ser muy importante y que el fondo genético propio de cada grupo humano ofrece la susceptibilidad genética necesaria para que se exprese el padecimiento en presencia de la interacción “genes-ambiente”.<sup>42</sup>

**Figura 1: Distribución Geográfica de la Psoriasis**



---

La psoriasis es más común entre los blancos de extracción del norte de Europa y poco frecuente entre las poblaciones orientales. Su prevalencia es baja entre los negros y rara en los nativos de Norte y Sudamérica.<sup>6</sup> En los Estados Unidos se estima entre el 0.5 y el 1.5%<sup>6,8</sup> y en México la prevalencia calculada por el Dr. Amado Saúl es del 2%. En el Centro Dermatológico Pascua para 1994 la prevalencia fue del 3.7% y la incidencia del 1.7% y en 1997 fueron del 4.2% y del 1.9% respectivamente (datos no publicados). En otros países latinoamericanos también se observa una prevalencia baja e incluso nula, pues en los indígenas de Sudamérica es de 0-0.2%. La prevalencia varía con la raza y la localización geográfica siendo más alta en las regiones del sur de la Unión Soviética y en los países nórdicos pues en la península escandinava la prevalencia es hasta del 5%.<sup>7</sup> En Dinamarca fue del 1.7% para 1981 en la población general, en los hombres 3.2% y en las mujeres 2.5%.<sup>40</sup> En Asia la prevalencia en general es baja, en China fue del 1.23% para 1993<sup>43</sup> en Hong Kong es del 1.5% y en Japón del 0.6%.<sup>44</sup> Un estudio realizado en Sri-Lanka en 1978 mostró una prevalencia de psoriasis en la población del 0.4%, la incidencia fue del 8.7%, de éstos 53.2% fueron hombres y 46.8% mujeres y 8.3% tenían historia familiar de la enfermedad.<sup>45</sup> En Libia (1984) se observó una prevalencia de la enfermedad del 1.5%, los hombres estaban ligeramente más afectados que las mujeres y se encontró una ocurrencia familiar de 14.4%.<sup>46</sup> La psoriasis es rara entre la gente de color que vive en los trópicos. Las incidencias de diferentes ciudades tropicales varían desde un 0.3% para Angola a 3.2% en Kenya.<sup>45</sup> La discrepancia entre las variaciones de la prevalencia en el mundo se debe por lo menos a dos factores principales el genético y el ambiental.<sup>6</sup>

## 2.6 COMPLEJO PRINCIPAL DE HISTOCOMPATIBILIDAD

El complejo principal de histocompatibilidad o MHC (del inglés Major Histocompatibility Complex) es una región de genes muy polimórficos cuyos productos se expresan en la superficie de todas las células nucleadas. Sus genes están localizados en una región del brazo corto del cromosoma 6 (6p21.3), ocupando 8000 Kb y es el segmento más estudiado del genoma humano.<sup>47,48</sup> Dichos genes desempeñan un papel central en la respuesta inmunitaria contra antígenos proteicos, ya que los linfocitos T específicos para un antígeno reconocen péptidos unidos en forma no covalente a los productos génicos del MHC.<sup>48,49</sup> Esta región en el humano se llama HLA (del inglés Human Leucocyte

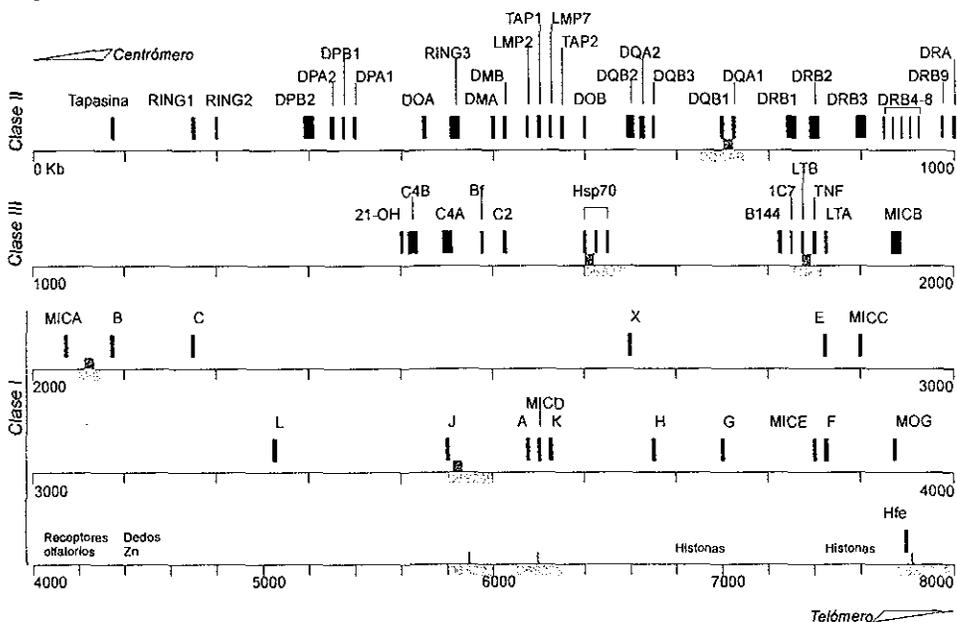
---

Antígenos).<sup>17,48</sup> El MHC contiene abundantes genes y se subdivide en tres clases principales, basándose en sus características estructurales y funcionales.

La más centromérica es la región de clase II que ocupa aproximadamente 1 megabase, contiene los loci que codifican para los antígenos HLA-DP, DQ y DR que se encuentran en pares y codifican para las cadenas alfa y beta, heterodímeros que se expresan en la superficie de las células presentadoras de antígenos (CPA), de los linfocitos T activados y de los linfocitos T cooperadores (Th).<sup>47,50</sup> Estas moléculas derivaron ancestralmente de la superfamilia de inmunoglobulinas y están funcionalmente especializadas para la presentación de péptidos antigénicos provenientes principalmente de proteínas extracelulares a las células T CD4+.<sup>17,47</sup> La región de clase II también contiene los loci HLA-DM y DO, los cuales facilitan el ensamblaje del péptido a las moléculas clase II. Los loci de las moléculas TAP que codifican para los transportadores asociados a la presentación de antígenos y las moléculas LMP que juegan un papel muy importante en la degradación de fragmentos proteicos que anclan en las moléculas clase I.<sup>17,47,48</sup> La tapasina es requerida para la correcta asociación entre TAP y las moléculas MHC en el retículo endoplásmico y su locus se localiza en la posición centromérica de HLA-DP, alrededor de 500Kb distante de TAP.<sup>17</sup> La región de clase I en la parte telomérica contiene los loci clásicos HLA-A, B y C, y se extiende alrededor de 2 megabases. Estos se expresan sobre la superficie de todas las células nucleadas y están involucrados en la presentación de péptidos derivados principalmente de proteínas intracelulares a las células T CD8+ citotóxicas (Tc). Las moléculas clase I forman heterodímeros con la beta 2-microglobulina que está codificada en el cromosoma 15. Los genes clase I no clásicos HLA-E, F, G y H están relacionados evolutivamente, pero parecen tener distintas funciones asociadas con la respuesta inmunológica y con el reconocimiento de células NK en circunstancias específicas.<sup>47,50</sup> El gene HLA-E localizado entre HLA-C y HLA-A, se expresa en niveles altos en una variedad de tejidos y en los linfocitos T inactivos así como en las células del trofoblasto y amnióticas. La expresión de la molécula HLA-E en el trofoblasto y el amnios, así como el descubrimiento reciente de que actúa como ligando específico para el receptor inhibitorio CD94/NKG2A de las células NK hace que el gene HLA-E sea de interés en el reconocimiento inmunológico del feto por células NK CD94/NKG2A positivas, las cuales constituyen más del 90% de los linfocitos CD56 positivos del tejido decidual.<sup>51</sup> La

molécula HLA-G muestra una distribución tisular limitada, se expresa en los tejidos trofoblásticos extra-embriónicos que invaden la decidua materna durante la implantación del embrión y en las células endoteliales de los vasos coriónicos placentarios, células epiteliales del timo y en monocitos activados de la sangre periférica. HLA-G juega un papel importante en la tolerancia inmunológica durante el embarazo, en el escape de los tumores de la vigilancia inmunológica y probablemente en los trasplantes.<sup>52</sup> La región de clase III, situada entre clase I y clase II, contiene una colección de genes, que abarca a los de la cascada del complemento C2, C4A y C4B de vía clásica y Bf de la vía alterna, los genes CYP21A y 21B involucrados en la síntesis de la 21- hidroxilasa, los miembros de la familia del factor de necrosis tumoral TNF, LTA y LTB y el gen que codifica para la proteína de choque térmico de 70 Kda HSP-70.<sup>53,54</sup> Gruen y Weissman han sugerido una nueva región que han llamado clase IV y que se localiza en la frontera entre las regiones clase I y clase III. Aquí se ubican algunos genes con papel en la inflamación (TNF, LFA) y los que se expresan en células especializadas del sistema inmunológico como LST1/B144 y 1C7, este grupo de genes abarcan 300 Kb.<sup>53</sup> El esquema del mapa actual se observa en la **figura 2**.

**Figura 2: Mapa actual del MHC**



Tomado de <sup>53</sup>

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

---

### a) Estructura de las moléculas HLA clase I y clase II

Las moléculas de clase I contienen dos cadenas polipeptídicas una cadena  $\alpha$  o cadena pesada (44 kD) y una  $\beta$ -2 microglobulina (12 kD). La cadena  $\alpha$  tiene una región intracitoplásmica, una transmembranal y tres dominios extramembranales  $\alpha$ -1,  $\alpha$ -2 y  $\alpha$ -3. La  $\beta$ -2 microglobulina es una proteína no soluble presente en sangre y orina, se une no covalentemente con la cadena  $\alpha$  lo que le da estabilidad y ayuda a su expresión sobre la superficie de las células.<sup>47,48,55</sup> Los segmentos  $\alpha$  forman una plataforma de ocho hebras betaplegadas que sirve de apoyo a dos hebras de hélices alfa paralelas. Las dos hélices alfa forman los lados de una hendidura cuya base está constituida por las hebras de la lámina beta. La hendidura es del tamaño apropiado para unirse a péptidos de entre 9 a 11 aminoácidos. El segmento  $\alpha$  y la  $\beta$ -2 microglobulina forman un dominio tipo inmunoglobulina y su secuencia está muy conservada. La  $\beta$ -2 microglobulina interactúa con la plataforma de la lámina beta plegada y el dominio no polimórfico  $\alpha$ -3 contiene un “bucle” que se proyecta y es responsable de unión al CD8.<sup>17,48</sup> La diversidad de las moléculas de clase I en los sitios de unión al péptido permite que se unan a un repertorio enorme de péptidos que derivan de antígenos endógenos propios y extraños, un haplotipo de clase I puede presentar entre 2000 y 20,000 diferentes péptidos.<sup>47</sup>

Las moléculas clase II están compuestas por dos cadenas  $\alpha$  y  $\beta$  que se unen de forma no covalente para formar la hendidura de unión al péptido. La cadena  $\alpha$  (32 a 34 kD) es ligeramente más grande que la cadena  $\beta$  (29 a 32 kD) debido a una mayor glucosilación.<sup>48</sup> Son codificadas por distintos loci localizados en pares de genes  $\alpha$  y  $\beta$  (DR $\alpha$ /DR $\beta$ , DQ $\alpha$ /DQ $\beta$  y DP $\alpha$ /DP $\beta$ ). Los loci HLA-DR, DQ y DP son altamente polimórficos y dicho polimorfismo se encuentra confinado al sitio de unión al péptido, pero en HLA-DR éste se limita a la cadena DR $\beta$ , ya que la cadena DR $\alpha$  es monomórfica. Sin embargo, DQ y DP contienen polimorfismo tanto en  $\alpha$  como  $\beta$ .<sup>47</sup> Presentan un dominio de unión al péptido, uno tipo inmunoglobulina, uno transmembrana y un dominio citoplasmático. Las porciones extracelulares de ambas cadenas se dividen en dos segmentos llamados  $\alpha$ -1 y  $\alpha$ -2 o  $\beta$ -1 y  $\beta$ -2, respectivamente. La región de unión al péptido está formada por la interacción de los dominios  $\alpha$ -1 y  $\beta$ -1 que se pliegan y forma una lámina de ocho bandas beta plegadas antiparalelas que sirve de apoyo a dos hélices  $\alpha$ , cuatro láminas de la lámina beta plegada y

---

---

una de las hélices alfa están formadas por  $\alpha$ -1, mientras que las otras cuatro bandas y la otra hélice  $\alpha$  están formadas por  $\beta$ -2. <sup>47,48</sup> El nivel de expresión de ambos subtipos de moléculas HLA se incrementa por citocinas como IL-4, IFN-gamma y TNF que actúan en los elementos regulatorios finales, principalmente en la región 5' de los genes HLA y pueden inducir la expresión de moléculas clase II en aquellas células que normalmente las expresan, así como las células endoteliales vasculares. <sup>47</sup>

#### **b) Procesamiento y presentación de antígenos por las moléculas HLA clase I y clase II**

Las células T CD8<sup>+</sup> en su mayoría son Tc y reconocen péptidos endógenos derivados de antígenos proteicos que son procesados en el interior de las CPAs y posteriormente se expresan en su superficie asociadas con las moléculas clase I. Las proteínas virales y los productos de genes mutados o desregulados en las células tumorales son endógenos. Los Tc representan los mecanismos de defensa inmunológicos principales contra los virus y son importantes en la destrucción de los tumores. <sup>55</sup> El prerrequisito para la entrada de una proteína en la vía de procesamiento que conduce a la asociación péptido-MHC clase I es su localización en el citosol. <sup>48</sup> La generación de péptidos en el citosol depende de su proteólisis por el proteasoma, un complejo multiproteico con una amplia gama de actividades proteolíticas que se encuentra en el citoplasma de la mayoría de las células. Las dos subunidades catalíticas llamados LMP2 y LMP7 están codificadas por genes de MHC. La expresión de LMP2 y LMP7 está regulada positivamente por el IFN-gamma. El proteasoma degrada muchas proteínas citoplasmáticas distintas mediante un enlace covalente de varias copias de un pequeño polipéptido llamado ubiquitina, proceso que requiere de ATP y varias enzimas y que ayuda a romper al antígeno. Los LMP generan principalmente péptidos de una longitud de entre 5 y 11 aminoácidos que son los que mejor se ajustan a las hendiduras de unión al péptido de las moléculas clase I. <sup>17,56,57</sup> El ensamble de las moléculas clase I tiene lugar en el retículo endoplásmico (RE) ya que los péptidos generados en el citosol son distribuidos al RE a través de dos genes en el MHC que median su transporte dependiente de ATP, TAP-1 y TAP-2 (del inglés Transporter associated with Antigen Presentation), que forman heterodímeros localizados en el RE donde regulan el transporte activo de péptidos desde el citosol al interior. <sup>56,58</sup> La cadena  $\alpha$  y la  $\beta$ -2 microglobulina sintetizadas en el RE rugoso son transportadas hacia el RE liso como

---

cadenas polipeptídicas separadas; la cadena  $\alpha$  se asocia con las moléculas chaperonas moleculares BiP y calnexina que impiden la degradación y facilitan el correcto plegamiento de la proteína.<sup>48,56</sup> La  $\beta$ -2 microglobulina se une a la cadena alfa parcial o completamente plegada y las chaperonas se disocian. Estos dímeros  $\alpha\beta$ -2 microglobulina recién formados son inestables por lo que la calreticulina, el ERp57 y la tapasina las estabilizan para ser transportados con eficiencia fuera del RE. Luego se asocian con las caras luminales de las proteínas TAP, garantizando que los péptidos transportados por TAP se unan a las moléculas clase I vacías. Esta unión estimula su estabilidad y produce la liberación de TAP. Los complejos estables péptido-MHC clase I se trasladan ahora a través del Golgi y después son transportados a la superficie de la célula mediante vesículas exocíticas, éstos pueden ahora ser reconocidos por las células Tc.<sup>17,56</sup>

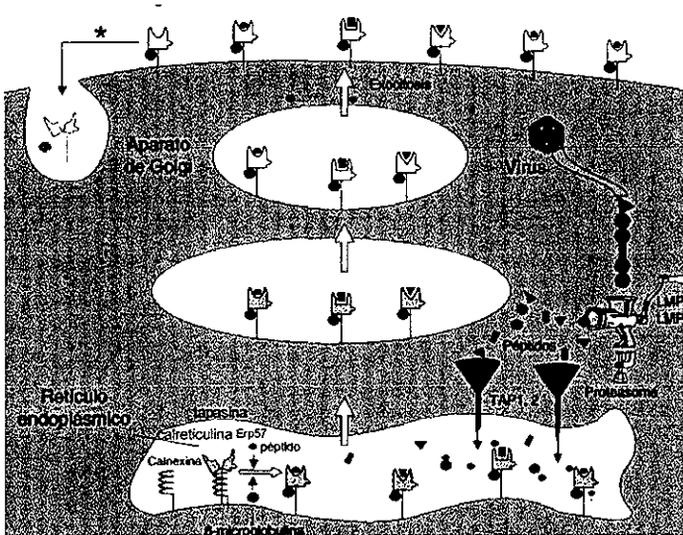
Además de la vía clásica también se pueden presentar péptidos exógenos de otra forma. La vía alterna juega un papel muy importante en la vigilancia de patógenos intracelulares como micobacterium, plasmodium y leishmania que son capaces de sobrevivir en los fagosomas, permitiendo la destrucción de las células infectadas. También es importante la respuesta contra procesos patológicos en tejidos somáticos mediante la importación de antígenos para su presentación sobre las CPAs favoreciendo así el inicio de la respuesta inmunológica, ya que estas células pueden migrar a los órganos linfoides y poseen estímulos coestimulatorios que son necesarios para la iniciación de la respuesta. Finalmente, este mecanismo puede abrir una vía para la producción de vacunas hechas con patógenos muertos que sean capaces de estimular la respuesta celular. La capacidad de presentar péptidos exógenos se debe a la facultad de ciertos péptidos para pasar el citosol en donde son degradados por el proteasoma y siguen entonces la vía clásica de presentación. Otros péptidos pueden presentarse unidos a moléculas clase I sin necesidad de pasar por el citoplasma, en esta caso las vesículas fagocíticas liberan su contenido al exterior de la célula donde los péptidos pueden unirse a las moléculas clase I que hayan llegado vacías hasta la superficie o a los complejos clase I reciclados o recién sintetizados transportados hacia las vesículas fagocíticas. En la figura se esquematiza el procesamiento de antígenos por moléculas clase I y II, así como las vías alternas.<sup>17</sup>

---

Las CPAs presentan los complejos péptido-MHC clase II a células T colaboradoras (Th) específicas y de este modo las inducen a expresar citocinas y nuevas moléculas de superficie, iniciándose el proceso de expansión clonal de células T y de sus funciones efectoras. Las células T activadas estimulan funciones de presentación del antígeno y estimulan las funciones efectoras de las células B y de otras CPAs <sup>48</sup> El paso inicial es la unión de un antígeno nativo a una CPA, los macrófagos y las células dendríticas unen muchas proteínas diferentes que se internalizan a través de fagocitosis o pinocitosis. Existen casos en los que las moléculas de superficie sobre la CPAs o el linfocito B median la unión y posterior internalización del antígeno como los receptores para los fragmentos Fc de las inmunoglobulinas y los receptores para C3b del complemento que unen con eficacia antígenos opsonizados y estimulan su internalización. Los antígenos internalizados se localizan en los endosomas, cuya función es el transporte intracelular y la degradación de los mismos por los lisosomas que contienen enzimas hidrolíticas <sup>17,56</sup> y el pH ácido necesario para que se activen las proteasas como la cathepsina y la leucopentina. Los péptidos generados tienen una longitud de 10 a 30 aminoácidos y se unen a las hendiduras de las moléculas clase II, cuyas cadenas  $\alpha$  y  $\beta$  se sintetizan y se asocian entre sí de forma coordinada en el RE. Los heterodímeros recién sintetizados se asocian transitoriamente a otros dos polipéptidos no polimórficos necesarios para un adecuado ensamble y transporte de la molécula MHC. La calnexina que funciona como una chaperona molecular garantizando un adecuado plegamiento de las cadenas  $\alpha$  y  $\beta$  y la cadena invariable (Ii). <sup>17,48</sup> La Ii nativa es un homotrímero y cada subunidad se une a un heterodímero  $\alpha$  y  $\beta$  de clase II recién sintetizado, formando un complejo de 9 polipéptidos. Ahora se libera la calnexina y el complejo sale del RE, la Ii impide que los péptidos o polipéptidos nacientes no plegados en el RE se unan a los heterodímeros clase II recién formados y los dirige también hacia los organelos endosómicos/lisosómicos especializados donde las proteínas internalizadas son degradadas a péptidos mediante proteólisis. Estos organelos se denominan compartimentos MHC clase II (MIIC) y poseen propiedades de una vesícula en transición entre endosoma y lisosoma. En algunas células B se ha identificado algo parecido pero menos denso que contiene a Ii-clase II y se llama vesícula para clase II (CIIV). La Ii desempeña un papel central pues coloca en el mismo lugar a las moléculas clase II y a los péptidos. <sup>48</sup> La proteólisis en los compartimentos libera la mayor parte de la Ii pero permanecen

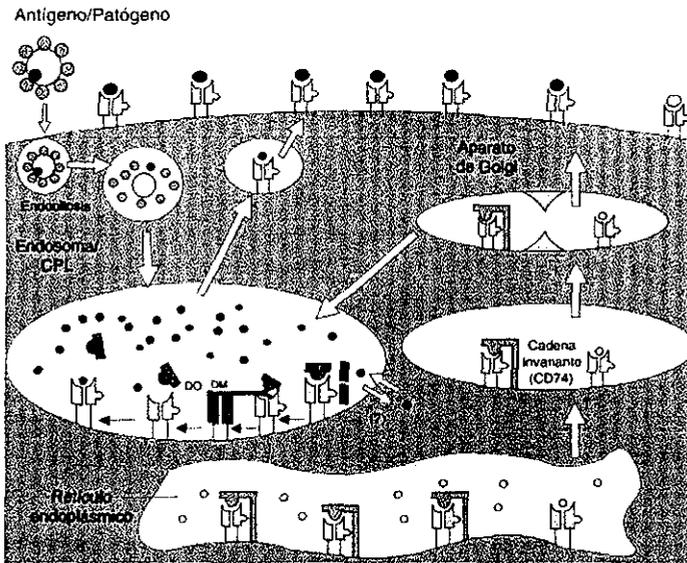
fragmentos llamados péptidos de la cadena invariable asociados a clase II (CLIP en inglés).<sup>59</sup> En el interior del compartimento MHC/CIIV, los CLIP son eliminados de las moléculas MHC clase II por la acción combinada de enzimas proteolíticas y la molécula HLA-DM que no se asocia necesariamente a la cadena invariable, no se expresa en la superficie celular y que tiene una distribución celular diferente. HLA-DM se encuentra en el compartimento MIIC y le da estabilidad a clase II, actúa como una molécula de intercambio de péptidos facilitando la eliminación de CLIP y la edición de otros péptidos.<sup>56,60</sup> La molécula HLA-DO se asocia a HLA-DM regulando su actividad y plegando correctamente a la molécula para que pueda unir péptidos formando complejos altamente estables.<sup>60</sup> Cuando los CLIP son eliminados los péptidos generados mediante escisión proteolítica se unen a clase II. Esta unión estabiliza al heterodímero  $\alpha$ - $\beta$  y la velocidad de disociación del péptido es extremadamente lenta. Los complejos estables péptido-MHC clase II son transportados a la superficie de la célula mediante la fusión de la membrana con vesículas exocíticas, donde son expuestos para la vigilancia por las células Th.<sup>48</sup> Las **figuras 3 y 4** muestran el procesamiento y presentación de antígenos por las moléculas clase I y II.

**Figura 3: Procesamiento y presentación de antígenos por las moléculas clase I**



Tomado de <sup>61</sup>

**Figura 4: Procesamiento y presentación de antígenos por las moléculas clase II**



Tomado de <sup>61</sup>

### c) Nomenclatura del complejo HLA

Ciertamente, el complejo HLA es el más polimórfico que existe de todo el genoma humano y cuenta con un total de 1279 genes distribuidos en los loci, con 412 variantes alélicas de las moléculas B, 207 de A, 100 de C, 6 de E, 1 de F y 14 de G. Las variantes alélicas de las moléculas DRA son 2, para DRB 334, 20 de DQA, 45 de DQB, 19 de DPA, 93 de DPB, 4 de DMA, 6 de DMB y 8 en cada locus DOA y DOB. <sup>50,62</sup>. Entre paréntesis se identifica la entidad pública; por ejemplo, A9 se subdivide en A23 y A24 que son las especificidades privadas o la proteína real que tiene el individuo, pues el A9 comparte secuencias tanto de A23 como de A24. A los antígenos Bw4, Bw6, DR51, DR52 y DR53 se les denomina supertípicos y esto significa que son antígenos comunes a una gran cantidad de alelos que comparten estas secuencias y para la identificación de los alelos se sigue un modelo numérico en el que primero se especifica el locus y a continuación, separado por un asterisco, el número del alelo. De este número los dos primeros dígitos representan la definición serológica del alelo, los dos siguientes números identifican el alelo específico del que se trata, un quinto dígito identifica una mutación silenciosa y un sexto y séptimo dígitos



identifican polimorfismo en los intrones o secuencias que flanquean al alelo. Un alelo nulo se expresa con una N y con una L aquellos alelos de baja expresión, ver cuadros 3 y 4.

**Cuadro 3: Criterios oficiales para la designación de alelos moleculares**

<b>NOMENCLATURA</b>	<b>SIGNIFICADO</b>
<b>HLA</b>	Región HLA y el prefijo para un gene HLA
<b>HLA-DRB1</b>	Un locus particular, por ej: DRB1
<b>HLA-DRB1*13</b>	Un grupo de alelos que codifican para el antígeno DR13
<b>HLA-DRB1*1301</b>	Un alelo específico
<b>HLA-DRB1*1301N</b>	Un alelo nulo
<b>HLA-DRB1*13012</b>	Un alelo que difiere por una mutación sinónima
<b>HLA-DRB1*1301102</b>	Un alelo que contiene una mutación fuera del exón
<b>HLA-DRB1*1301102N</b>	Un alelo nulo que contiene una mutación fuera del exón

Tomado del IMGT Website <<http://www.ebi.ac.uk/imgt/hla/>>

**Cuadro 4: Ejemplos de cada locus y sus alelos moleculares**

<b>LOCUS</b>	<b>SEROLOGIA</b>	<b>ALBLOS MOLECULARES</b>
A	A1	A*0101-03
B	B13	B*1301-1304
C	Cw4	Cw*0401-0406
DR	DR4	DRB1*0401-0432
DQ		DQA1*0501-0505
DQ	DQ4	DQB1*0401-0402
DP	DPw4	DPB1*0401-0402
DM		DMA*0101-0104
DO		DOA*01011-01015
E		E*0101-0104
G		G*01011-01018
MICA		MICA*001-0116
HFE		(845G;187C)
TAP		TAP1*0101-0401

Tomado de <sup>47,62</sup>

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## 2.7 ANTECEDENTES GENETICOS DE LA PSORIASIS

Por inspección de segregación de la enfermedad en familias se propuso que su modo de herencia podía ser simple recesiva, ligada al sexo, parcialmente ligada al sexo y autosómica dominante con penetrancia incompleta.<sup>63</sup> Más tarde se concluyó de un estudio hecho a largo plazo con 768 pacientes que se hereda en forma dominante y con una penetrancia del 18%. En 1931 a partir de un análisis de 1437 pacientes y sus familiares se sugirió un modo de herencia dominante e irregular, parcialmente ligada al sexo. En 1951, se analizaron las familias de 464 pacientes con psoriasis y no se encontraron diferencias entre sexos en la incidencia de la enfermedad, lo que indica que no hay ligamiento al sexo.<sup>63</sup> Existen pocos trabajos realizados en grandes familias uno en Utah, otro en Carolina del Norte y uno más en Illinois. En todos se establece un modo de herencia autosómica dominante con penetrancia reducida y afección de ambos sexos por igual.<sup>4,64</sup> Tal vez el mejor ejemplo es el trabajo realizado por Abele y cols, quienes estudiaron 815 americanos caucásicos en seis generaciones, descendientes de emigrantes de las islas Británicas (535 en línea genética directa, 402 examinados con 44 afectados). Se estableció un modo de herencia autosómico dominante con penetrancia de alrededor del 60%, y se sugirió que una posible mutación en más de un locus puede producir este desorden o que más de un alelo en el mismo locus puede ser el responsable de la enfermedad.<sup>4,38, 63</sup> Los diversos análisis genéticos sugieren una herencia multifactorial, la cual implica un mecanismo poligénico que involucra más de un gene (modelo multilocus).<sup>38,42</sup> La asociación clara de la psoriasis con los genes del MHC y el ligamiento demostrado en las familias, han puesto de manifiesto que es una condición poligénica y multifactorial.<sup>65</sup> En los estudios de gemelos del registro Danés se encontró que los gemelos monocigotos tienen una concordancia para la psoriasis del 72%, comparada con 15% en gemelos dicigotos. Esto corresponde a una herencia del 90%, dado que la prevalencia es de 2-3% en la población danesa.<sup>39,42</sup> Otros autores también observaron un grado de concordancia del 70% en 80 gemelos monocigotos, comparado con 23% en 60 gemelos dicigotos de Estados Unidos.<sup>42,66</sup> La psoriasis en gemelos monocigotos concordantes tiende a ser similar, con respecto a la edad de inicio, patrón de distribución, severidad y curso de la enfermedad. Este patrón no se observa en los gemelos dicigotos concordantes.<sup>66</sup> Los estudios mencionados sugieren que el fondo genético es relevante pero que los factores ambientales juegan un papel importante

---

en el desencadenamiento de la psoriasis, ya que el grado de concordancia aún en gemelos idénticos examinados no alcanza el 100%. Sin embargo, el riesgo de que un hermano de un individuo afectado desarrolle psoriasis es 4 veces mayor que para la población en general y se estima un riesgo relativo entre hermanos de 5 a 10. La primera región genética demostrada fue el MHC desde 1972, la cual se analizará cuidadosamente en la siguiente sección. Gracias a la investigación extensa en este terreno hoy existen una serie de trabajos que han tratado de rastrear todo el genoma en familias con individuos afectados y hermanos sanos y se han encontrado diferentes loci que contribuyen a la expresión de la psoriasis.

## 2.8 MHC Y PSORIASIS

La psoriasis es una enfermedad en la que sin duda alguna existe una respuesta autoinmune celular contra estructuras de la piel, en la que como la mayor parte de las enfermedades autoinmunes, el MHC juega un papel central. Hoy es evidente que la susceptibilidad genética a la psoriasis está ligada al MHC en el cromosoma 6. En base a estos hallazgos Henseler y Christophers dependiendo de los genes distinguieron dos variantes de la psoriasis: la **tipo I** que es la forma familiar, de inicio temprano (antes de los 40 años) y en la que hay una asociación intensa con Cw6, B13, B57 y DR7 y la **tipo II** que corresponde a la forma esporádica, de inicio tardío (después de los 40 años) y con la participación de Cw2 y B27.<sup>42, 41, 67, 68, 69, 70</sup> A partir de 1972 se exploraron diferentes poblaciones con psoriasis y se informó que la enfermedad estaba asociada con HLA-B13 y B17 en caucásicos, más tarde se identificaron otros dos alelos en el locus B en franceses HLA-B37 y B16. En los años siguientes estos hallazgos fueron confirmados y extendidos a otros grupos étnicos.<sup>71</sup> Subsecuentemente se identificaron asociaciones intensas con HLA-Cw6 y DR7 en finlandeses y alemanes.<sup>42</sup> Estos dos antígenos se asocian a la psoriasis en la mayoría de los grupos étnicos, mientras que el desequilibrio de ligamiento entre la enfermedad y otros HLA-C (Cw2, Cw7 y Cw11) varía significativamente a través de grupos raciales y étnicos.<sup>41</sup> HLA-Cw7 y Cw11 se encuentran asociados a la psoriasis en japoneses.<sup>72,73</sup> En estudios de población no relacionada, se han identificado asociaciones con múltiples antígenos clase I y clase II incluyendo: HLA-B13, B39, B57, Cw6, Cw7, DR4 y DR7, los cuales reflejan por un lado el patrimonio ancestral de la población y por el otro pueden reflejar el desequilibrio de enlace de alelos de diferentes loci que se hallan

ligados entre sí. La asociación más fuerte que se ha descrito HLA-Cw6, el cual en algunas series, se halla en frecuencias de más del 80% en los pacientes.<sup>74</sup> Se ha estimado que este antígeno confiere un factor de riesgo relativo de 4 a 15 para la enfermedad en blancos.<sup>41</sup> HLA-Cw6 ejerce influencia en la edad de inicio de la psoriasis, con un grado de concordancia entre el gen y la segregación de la enfermedad del 80% y su desarrollo antes de los 20 años.<sup>41, 75</sup> El riesgo relativo para Cw6 difiere en las poblaciones entre los caucásicos de 9.1 y 11.0 en los pacientes con edad de inicio menores de los 40 años, para los finlandeses es de 10.7 y para los japoneses es de 8.22.<sup>68</sup> Cw6 junto con B57 se asocian más consistentemente con la enfermedad a nivel mundial (Elder et al, 1994). Los alelos que corresponden a éstos se encuentran en desequilibrio de ligamiento en sanos caucásicos y forman la parte de clase I del haplotipo ancestral "AH 57.1" (76) La parte de clase II de dicho haplotipo contiene a los alelos DRB1\*0701, DQA1\*0201 y DQB1\*0303/2.<sup>41,76,77</sup> El haplotipo DRB1\*0701/2-DQB1\*0303 es tres veces más frecuente en pacientes con psoriasis tipo I que DRB1\*0701/2 y DQA1\*0201. En contraste, estos no aparecen en todos los pacientes con psoriasis tipo II.<sup>77</sup> En el **cuadro 5** se muestran los haplotipos ancestrales

**Cuadro 5: Haplotipos ancestrales asociados a psoriasis**

HAPLOTIPO	ALELOS
AH 57.1	Cw6-B57-DRB1*0701-DQB1*0303
AH 13.1	Cw6-B13-DRB1*0701-DQB1*02
AH 8.1	Cw7-B8-DRB1*0301-DQB1*02
AH 46.1	A2-B46-DRB1*0901-DQA1*0301-DQB1*0303

Tomado de <sup>76, 93</sup>

Los haplotipos HLA-Cw6 -B13 y Cw6 -B37 confieren un riesgo mayor en población caucásica, que el Cw6 -B57. Esto se invierte en población japonesa, donde Cw6-B37 conlleva el mayor riesgo y está también relacionado a diferentes haplotipos clase II (DRB1\*1001-DQB1\*0501 en japoneses vs DRB1\*0701-DQB1\*02 en caucásicos). Si Cw6 fuera solamente el alelo de enfermedad, uno pudiera esperar que los tres haplotipos están asociados fuertemente por igual independientemente de la nacionalidad, pero no es el



---

caso. Lo anterior indica que el locus de susceptibilidad está en estrecha proximidad física con HLA-B y C, aunque los alelos de la enfermedad parecen estar localizados en diferentes haplotipos, con diferentes fuerzas de asociación alélica, <sup>76</sup> parece ser claro que la susceptibilidad depende fundamentalmente de los genes clase I (B y C) más que de los genes clase II (DR y DQ). Se ha propuesto que ciertos haplotipos extendidos de clase III pueden asociarse con psoriasis y en japoneses se encontró este haplotipo extendido (HLA-A2-Cw11-Bw46-C2C-BFS-C4A4-C4B2-DRw8). <sup>41</sup>

Los péptidos relacionados a la enfermedad derivados de Cw6 podrían ser presentados a las células T CD4+ por el heterodímero DQ9 (codificado por los alelos DQB1\*0303 y DQA1\*0201 pertenecientes al AH 57.1). Sin embargo, estos péptidos requerirían ser presentados por DQ2 en el caso de AH 13.1. Otra explicación es la hipótesis del “epítoto compartido”, en la cual se presume que los diferentes alelos codifican el mismo determinante estructural predisponente para la enfermedad. Algunos investigadores han sugerido que la presencia de alanina en la posición 73 en la hélice de la cadena alfa de la molécula HLA-C, puede ser un determinante para la psoriasis en poblaciones japonesa y judía principalmente. <sup>73,76,78</sup>

Recientemente dos amplias exploraciones del genoma han identificado un locus que codifica para la susceptibilidad a la psoriasis y este locus está situado en el intervalo de 12 cM entre los marcadores D6S426 y D6S276 en el cromosoma 6p21.3 (PSORS1). <sup>74,79,80,81</sup> Dicha región también denominada de “máxima asociación” contiene una gran variedad de genes importantes en la respuesta inmune.

Algunos de los genes del MHC no tienen función inmunológica por lo tanto, es posible que el gene o los genes de susceptibilidad a la psoriasis codificado por el MHC no tengan este tipo de función. <sup>80</sup>

En el **cuadro 6** se presenta de manera general la función de algunos de los genes que se han descrito actualmente en la enfermedad.

**Cuadro 6: Genes asociados y su función**

<b>CONTRIBUCION</b>	<b>FUNCION</b>
Clase I	Citotoxicidad (CD8+)
Clase II	Actividad Th1 (CD4+)
MICA	Expresados en células epiteliales y fibroblastos. Presentación a células NK y células $\gamma/\delta$ T.
Gene "S" (MHC-S)	Expresión en los queratinocitos en diferenciación Codifica para corneodesmosina (función de adhesión), su proteolisis lleva a descamación
PERB 11	Presente en epidermis normal y afectada
TNF	Proinflamatoria, induce expresión de IL-8 ICAM-1 y TGF- $\alpha$
Genes de linfotoxinas	Citotoxicidad indirecta
HSP 70 y HSP 65	Superantígenos
Complemento	Inflamación
HCR( Pg8)	Muy polimórfico, expresión incrementada en queratinocitos psoriásicos

Tomado de <sup>35, 82, 83, 84, 85, 86, 87</sup>

La región de "máxima asociación" incluye diversos genes no inmunológicos y algunos de ellos pueden expresarse principalmente en la piel, como se señalan a continuación: 1) El gene "S" (MHC-S). En 1993, Zhou y Chaplin describieron una nueva proteína, la cual estaba involucrada en la diferenciación de los queratinocitos. Esta proteína está codificada por un gene localizado dentro del MHC, aproximadamente 160 Kb teloméricas del HLA-C. A este gene se le denominó gene "S" y se ha propuesto como locus de susceptibilidad para la psoriasis, debido a su localización dentro del MHC. En 1997, Haftek y col, identificaron una proteína específica del queratinocito llamada corneodesmosina (CD), que se demostró como el producto proteico del MHC-S. <sup>82</sup> De acuerdo a los aspectos funcionales, se ha propuesto al gene que codifica para la CD como un fuerte candidato para ser el determinante PSORS1. La CD es secretada por los queratinosomas y es traslocada a la parte extracelular del desmosoma, difiriendo de todas las otras proteínas desmosómicas previamente descritas. Su función de adhesión es importante para la formación y funcionamiento del corneodesmosoma; por lo tanto, podría jugar un papel clave en el control de la cohesión de los corneocitos y su proteolisis parece ser el principal evento en el proceso de la descamación del corneocito. <sup>82</sup> El gene "S" se expresa exclusivamente en los queratinocitos en fase de diferenciación y está compuesto de dos exones (exon 1 con dos sitios polimórficos y exón 2 con siete sitios polimórficos), que

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

---

están separados por un intrón de 2.9 Kb. La proteína "S" contiene 486 aminoácidos en la secuencia de su cDNA y es muy similar a la loricrina y a las queratinas 1 y 10 del humano y del ratón, que son los principales componentes de la capa de células granulosas.<sup>83</sup> La distribución alélica de los marcadores HLA-Cw6, MHC-S (+619) y MHC-S (+1243) en psoriáticos y sanos mostró una fuerte asociación entre la psoriasis de inicio temprano y el alelo MHC-S (+1243). El sitio polimórfico MHC-S (+1243) codifica una sustitución serina por leucina en el dominio C-terminal, es posible que este cambio de aminoácido pueda afectar la proteólisis, la cual puede estar relacionada con la alteración en la descamación característica de la psoriasis, como ya se mencionó.<sup>84</sup> 2) El gene PERB11 (MIC) que está presente en la epidermis incluyendo los conductos de las glándulas y los folículos, en piel normal y afectada.<sup>35</sup> 3) Otros genes localizados en este sitio son SC1 y HCR (Pg8), este último se encuentra sobreexpresado en los queratinocitos con psoriasis y es un gene altamente polimórfico.<sup>35,85</sup> 4) El gene MICA está localizado a 46.445 bp de la región HLA-B y se extiende 11.720 bp. Estas moléculas son muy polimórficas pues se han descrito 30 variantes diferentes y de acuerdo a las copias de los tripletes GCT hay 5 alelos A4, A5, A6, A9 y A5.1 que se expresan específicamente en fibroblastos y células epiteliales, donde la inflamación y proliferación de la psoriasis toman lugar, por lo que alteraciones en su expresión pueden jugar un papel importante en la enfermedad. Un estudio en población china mostró que dos terceras partes de los pacientes eran portadores de A5.1 con una frecuencia de la positividad para A5.1 significativamente mayor en los pacientes que en los sanos.<sup>86</sup> y otro más en coreanos sugirió que el A5.1 puede ser un marcador genético relacionado con el inicio temprano de la enfermedad y juega un papel secundario al gene Cw\*0602 o a un gene desconocido estrechamente relacionado a él.<sup>87</sup>

5) Recientemente se identificó un fragmento de 60-kb llamado haplotipo de riesgo 1 (RH1) que pertenece al AH 57.1 que posiblemente contenga el alelo de susceptibilidad PSORS1, lo cual excluye a HLA-C y al gen S que codifica para la corneodesmosina como candidatos.<sup>88</sup>

La probabilidad de que los genes del MHC y los factores ambientales por sí solos no son suficientes para el desarrollo de la enfermedad, sugiere que también están involucrados otros genes. El alto grado de herencia de la enfermedad y los estudios realizados, indican que los alelos de susceptibilidad pueden heredarse de padres sin historia personal o familiar

de psoriasis; lo que indica que la enfermedad es poligénica.<sup>41</sup> En el **cuadro 7** se muestran los diferentes alelos y haplotipos asociados en familias y no relacionados.

**Cuadro 7: Alelos de susceptibilidad encontrados en familias y no relacionados**

POBLACION	ALELOS DE SUSCEPTIBILIDAD	TIPO F/E	FUENTE
Finlandia	HLA-Cw6	E	65
Israel	HLA-Cw6 y Cw7	E.	78
Japón	HLA-Cw1-DQB1*0303	E	89
	HLA-Cw6-B37-DRB1*1001-DQB1*501		90
	HLA-DRB1*1502-DQB1*0601		
	HLA-Cw6-DR7-DQA1*0201		
Taiwán	HLA-DRB1*0701 y DRB1*1401	F y E.	91
India	HLA-Cw*0602, B*3701 y B*5701	E.	92
Tailandia	HLA- A1-B57-DRB1*0701-DQA1*0201-DQB1*0303	E	93
	HLA-A2-B46-DRB1*0901-DQA1*0301-DQB1*0303		
Alemania	Cw7-B8-DRB1*0301-DQB1*02	F	94
	Cw6-B57-DRB1*0701-DQB1*0303		
	Cw6-B13-DRB1*0701-DQB1*02		
Italia	C1cenq21 (DIS305, DIS514, DIS498 y DIS1664)	F	95
Alemania	Cw6-B57-DRB1*0701/02-DQA1*0201-DQB1*0303	F	*
?	DRB1*0701-DQA1*0201-DQB1*0303	F	*
?	B13, B17	E	*
?	B13, B17, B27, B37	E	*
?	B13, B17, B37, Cw6	E	*
?	B13, B57(B17), B58(B17), B39(16), Cw6, DR7	E	*
?	DR7	E	*
Alemania	Cw6	E	*
?	B13, B37, B57, Cw6, Cw2, DR7	E	*
Japón	Cw11	E	*
Alemania	A30, B13, B57, Cw6	E	*
?	Cw9	E	*
Japón	A1, A2, B39, Bw46, Cw6, Cw7, Cw11	E	*
?	A2-Cw6-B13, A1-Cw6-B57, A24-Cw3-B62, A2-Cw6-B60, E		*
	A2-Cw2-B44		
Finlandia	A1, A2, B13, B17, Cw6, DR7, DQA1*0201	E	*

F = Familias, E = Esporádicos, \* Revisado en<sup>41</sup>

La complejidad genética de la psoriasis se demuestra por la identificación de por lo menos 12 loci o más, localizados en diferentes cromosomas que participan en la expresión la enfermedad, éstos se muestran en el **cuadro 8**.

**Cuadro 8: Loci de susceptibilidad en otros cromosomas**

<i>CROMOSOMA</i>	<i>LOCUS</i>	<i>FUENTE</i>
C1cenq21 (PSORS4)	CDE	75,95,96
C2p	?	75,76,80
C3q21 (PSORS5)	D3S1551	75,97
C4q (PSORS3)	D4S1535	42, 75 ,76, 79, 80
C5	D5S816	75
C8q	D8S284	41 ,42
C14	D14S50	74, 75
C16q	D16S3110	42, 79
C17q25 (PSORS2)	D17S802	42, 75, 95, 98
C19p (PSORS6)	?	99, 100
C20p	Entre D20S906 y D20S917	75, 76, 79, 80

La región **C1cenq21** es de interés ya que contiene el complejo de diferenciación epidérmica (CDE), que es un grupo de al menos 20 genes expresados durante la diferenciación epidérmica. Muchos de estos genes pertenecen a las pequeñas proteínas ricas en prolina (SSPR) y a familias del gene S100. Los genes SSPR están expresados en altos niveles durante la diferenciación de los queratinocitos epidérmicos y los productos del gene S100 juegan un papel importante en los efectos que ejerce el calcio en el crecimiento y diferenciación celular. Otros genes expresados en la piel están mapeados también en el C1q21, incluyendo a loricrina, involucrina, filagrina, tricohialina, proteína II de unión al ácido retinoico celular (CRABPII), dermatopontina y  $\beta$ -glucocerebrocidasa. Otros miembros de este grupo de genes como la psoriasina (S100A7), calgranulina A (MRP8), calgranulina B (MRP14), SPRR2-1 y CaN19 están marcadamente expresados en las lesiones de psoriasis. Interesantemente, la psoriasina actúa como una proteína quimiotáctica

---

inflamatoria potente y selectiva para los linfocitos T CD4+ y para neutrófilos, por lo que podría estar involucrada en la respuesta inflamatoria al inicio de la psoriasis.<sup>95, 101</sup> En el **C16** se confiere susceptibilidad a la enfermedad de Crohn, entre D16S409 y D16S419, se ha observado que la prevalencia de la psoriasis está incrementada en los pacientes con enfermedad de Crohn y que ambas enfermedades se caracterizan por una infiltración de células T en el epitelio estratificado y el tejido conectivo subyacente sin evidencia de un agente transmisible.<sup>42, 79</sup> Se han encontrado uno o más genes localizados en el **C17q25 (PSORS2)** con implicación en la susceptibilidad a la psoriasis y algunos de ellos están involucrados en la regulación inmunológica. El gene **ITGB4** codifica para la integrina  $\beta_4$  expresada en los queratinocitos y puede ser el receptor principal que media las interacciones de los queratinocitos epidérmicos con la membrana basal. Otros genes en esta región son: **CD7, SYCA1, ICAM-2, ILF, P4HB y TIMP2.**<sup>42, 75, 95, 98</sup>

## **2.10 MECANISMOS DE PATOGENESIS**

Hoy es evidente que sí bien las citocinas juegan un papel importante en la inmunopatogénesis de la psoriasis, las células T son las responsables centrales y perpetúan esta patología. Existen dos formas mediante las cuales las moléculas clase I que se han demostrado en la psoriasis pueden ser las responsables de esta enfermedad. La primera es que los péptidos específicos de la piel son reconocidos por las células Tc que tengan un receptor específico para los péptidos propios o extraños que intervienen en el proceso. La segunda está relacionada a las células NK, pues se sabe que los antígenos del locus C pueden activar o inhibir a las células NK. Por ejemplo el CD158a reconoce a los antígenos Cw2, 4, 5 y 6, y el CD158b reconoce a Cw1, 3, 7 y 8. NKB1 reconoce a la molécula Bw4 y CD94 es un receptor C que reconoce péptidos presentados por HLA-E.<sup>(35)</sup> Esto explicaría por qué la enfermedad es tan frecuente.<sup>35, 102</sup>

Además de las moléculas clase I del MHC clásicas, se ha observado también la expresión del antígeno CD1d en los queratinocitos psoriásicos, el cual puede presentar glicolípidos derivados de la epidermis a las células T-NK CD161 positivas. La molécula CD1d se codifica en el C1q cerca de otros genes implicados también en la psoriasis.<sup>102</sup>

---

La expresión de los genes clase II del MHC pueden jugar un papel importante en el desarrollo de la psoriasis, a través del reconocimiento de antígenos y posterior activación por parte de las células T CD4+. La patogénesis de la enfermedad incluye la activación primordial de cuatro poblaciones celulares los linfocitos, neutrófilos, queratinocitos y células endoteliales, así como la cooperación de otras células como fibroblastos y células cebadas. La activación de los linfocitos T es evidente pues histológicamente las lesiones muestran que el infiltrado temprano de linfocitos T y macrófagos en la piel precede a la proliferación epidérmica que es característica de la enfermedad y la proliferación de queratinocitos precede a la activación de células endoteliales.<sup>103</sup>

La evidencia fuerte de la activación de los linfocitos T en la psoriasis se ha derivado de la observación de que los fármacos inmunosupresores como anti-CD3, córticoesteroides y ciclosporina A, que actúan inhibiendo la activación de las células T y la liberación de citocinas, son tratamientos efectivos para la psoriasis. La demostración más convincente proviene de Krueger y Glottieb, quienes demostraron que una toxina diftérica fusionada con IL-2 eliminaba linfocitos T (CD25+) activados que expresaban el receptor para IL-2, inducía una significativa resolución de la psoriasis eliminando a las poblaciones de linfocitos T dérmicas y epidérmicas y revirtiendo el fenotipo epidérmico regenerativo. Actualmente se cree que la eliminación de las poblaciones linfocitarias por inducción de la apoptosis es un mecanismo de acción fundamental de la terapia con luz ultravioleta y el tratamiento con PUVA de la psoriasis.<sup>35, 104</sup>

Las clonas de linfocitos T involucradas en la fisiopatogenia de la psoriasis son principalmente linfocitos Th y Tc, ambos juegan un papel importante en el desarrollo y mantenimiento de las lesiones. En años anteriores, algunos investigadores demostraron la presencia de linfocitos Th al inicio de la enfermedad, mientras que los linfocitos Tc se encontraban en etapas tardías o de resolución.<sup>105</sup> Al inyectar células Th y Tc autólogas en la piel transplantada de ratones con inmunodeficiencia combinada severa se demostró que las Th crean un microambiente apropiado para que las células Tc inactivas presentes en la dermis se activen después de recibir una señal de ayuda de las células Th. La naturaleza precisa de esta señal se encuentra bajo investigación, pero se ha sugerido que estas últimas expresan CD40L después de activarse que se asocia con su receptor CD40 expresado en las CPA, aumentando su capacidad ayudadora debido a la sobreexpresión de moléculas

---

coestimuladoras como CD80 (B7-1) y CD86 (B7-2). Después de este reconocimiento las células Tc pueden atacar y destruir a las células tumorales.<sup>35</sup> Los linfocitos T se activan además con péptidos como los SAGs derivados de las bacterias, de los retrovirus (HIV-1) y virus del papiloma humano, la proteína M estreptocócica, derivados de queratinas homólogas y neuropéptidos como sustancia P.<sup>35, 103</sup> La activación de los linfocitos T en la psoriasis sigue cuatro pasos: el primero es la activación sistémica del linfocito Th a través de la presentación y reconocimiento antigénico que se lleva a cabo en el ganglio linfático, el segundo es la migración de estos linfocitos Th activados hacia la piel, ya que expresan en su superficie el CLA que interactúa con su ligando principal que es la E-selectina expresada en las células endoteliales y el tercero es el reclutamiento de los mismos en la piel. Por último los linfocitos Th activados y de memoria sobreexpresan en su superficie HLA-DR, CD25, CD45RO, CLA así como CD40L que se une al CD40 de las CPA activándolas y éstas a su vez activan a los linfocitos Tc intradérmicos inactivos.<sup>103</sup>

Los linfocitos Th y los Tc activados que se hallan en las placas de psoriasis liberan citocinas proinflamatorias del tipo I (TH1 y TC1 respectivamente) lo mismo que los queratinocitos y las células endoteliales. Estas estimulan la proliferación de los queratinocitos.<sup>5,35, 106, 107</sup> El patrón de citocinas en la piel psoriática contiene IL-1 $\alpha$  y  $\beta$ , IL-2, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  y  $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-12, TGF- $\alpha$  y  $\beta$  y GM-CSF.<sup>5, 34, 35, 104</sup>

La IL-1 se libera de las CPA y los queratinocitos y es de particular interés en la psoriasis por su capacidad para potenciar las interacciones entre las CPA y las células T, así como para estimular la producción de citocinas quimiotácticas e inducir moléculas de adhesión en el endotelio vascular como ELAM-1, VCAM-1 e ICAM-1. Es un factor quimiotáctico de los linfocitos T e induce la proliferación de queratinocitos y fibroblastos.<sup>34,48,108</sup>

La IL-2 es producida por los linfocitos T CD4+, CD8+ y las células NK, constituye el factor de crecimiento y activador más potente para los linfocitos T. En las placas de psoriasis se encuentran niveles altos de RNAm de IL-2 y en la piel sana se induce exacerbación de las lesiones después la inmunoterapia con IL-2, por lo que el tratamiento con antagonistas de la IL-2 es muy eficaz.<sup>48, 109</sup>

---

El IFN- $\gamma$  es una de las principales citocinas involucradas en la patogénesis de la enfermedad, producida básicamente por los linfocitos Th y Tc. Induce la hiperproliferación de los queratinocitos sin embargo, su capacidad para inducir un engrosamiento epidérmico representa una paradoja ya que el IFN- $\gamma$  es la citocina antiproliferativa más potente de queratinocitos, *in vitro*. Su efecto contrario *in vivo* puede deberse a que los queratinocitos de una placa de psoriasis tienen una respuesta anormal al IFN- $\gamma$ , o bien a que hace menos susceptibles a los queratinocitos a la apoptosis. Actualmente se sabe que la resistencia de los queratinocitos a la apoptosis se debe a que esta citocina puede incrementar los niveles de expresión de una proteína antiapoptótica Bcl-x en ellos.<sup>39,46</sup> No sólo la sobreexpresión de Bcl-x por sí misma es la responsable del engrosamiento epidérmico, sino que también existen otros cambios en el ciclo celular y en la regulación del crecimiento que se mencionarán más adelante.<sup>35, 106</sup> Además el IFN $\gamma$  junto con el TNF- $\alpha$  que también es producido por linfocitos Th y Tc inducen la expresión de ICAM-1 (en queratinocitos y células endoteliales), ELAM-1 y VCAM-1 (en células endoteliales).<sup>5, 106, 110</sup> Ambas citocinas inducen también la expresión de DR, IP-10 y UM4D4 en los queratinocitos fenotípicamente psoriáticos.<sup>5,106</sup> IP-10 es una citocina de 6-7 kD, estructuralmente homóloga a la familia de proteínas con actividades quimiotáctica y promotora del crecimiento.<sup>111</sup> UM4D4 se expresa normalmente en los linfocitos T, pero el fenotipo anormal de los queratinocitos psoriáticos incluye también la expresión de dicha molécula, lo cual puede hacerlos más susceptibles a los factores mitogénicos.<sup>112</sup> Estas dos citocinas también inducen la expresión de RANTES (del inglés Regulated on Activation, Normal T Expressed and Secreted) en los queratinocitos. Es una quimiocina tipo C-C que atrae para eosinófilos, linfocitos T de memoria y monocitos.<sup>25</sup>

La IL-6 es producida por linfocitos Th y Tc, fibroblastos, macrófagos, células endoteliales y queratinocitos; su expresión se induce con lipopolisacáridos, IL-1, TNF y PDGF (factor de crecimiento derivado de plaquetas). Es el principal mediador en la respuesta del hospedero contra el daño y las infecciones, estimula la producción de reactantes de fase aguda por el hígado, aumenta la proliferación y activación de los linfocitos B y T, y aumenta la activación de los macrófagos. La IL-6 activa los elementos celulares en el infiltrado cutáneo llevando a una exacerbación local de las lesiones, es altamente mitogénica y es el principal inductor de la expresión del gene de la proteína C

---

reactiva, por lo tanto la fiebre y los niveles altos de proteína C reactiva encontrados en la eritrodermia psoriática y en el tipo von Zumbusch pueden estar mediados por dicha interleucina.<sup>34</sup>

La IL-8 es producida por linfocitos, monocitos, neutrófilos, células endoteliales, fibroblastos dérmicos y queratinocitos en respuesta a mediadores inflamatorios como el IFN- $\gamma$ , la IL-1 y el TNF- $\alpha$ , es una citocina fuertemente quimioatrayente para linfocitos T, basófilos en los que induce liberación de histamina y para neutrófilos formando los microabscesos de polimorfonucleares (Munro-Sabouraud) en el estrato córneo de la epidermis psoriática, además también tiene efectos sobre la angiogénesis.<sup>34, 25, 113</sup>

La IL-12 es producida principalmente por las CPA y otras células *in vitro* también la producen (polimorfonucleares y queratinocitos). Juega un papel primordial en el desarrollo de la respuesta mediada por células Th1, debido a que ejercen efectos pleiotrópicos en las células NK y linfocitos T, como la estimulación de la citotoxicidad y la producción de IFN- $\gamma$ .<sup>114</sup> En la **figura 5** se ejemplifica la presentación antigénica y la posterior activación y liberación de citocinas para el desarrollo de una lesión psoriática.

Los receptores para el EGF (factor de crecimiento epidérmico) y el TGF- $\alpha$  (factor transformador de crecimiento- $\alpha$ ) se encuentran persistentemente expresados en la piel con psoriasis y en otras enfermedades hiperproliferativas. Se distribuyen en los queratinocitos basales en la piel del adulto, pero disminuyen en número conforme los queratinocitos se diferencian hasta llegar al estrato córneo. En las lesiones activas de psoriasis se presentan receptores para EGF/TGF- $\alpha$  que muestran un patrón de retención dentro del estrato córneo paraqueratósico, debido a la persistencia de los núcleos y de las membranas nucleares.<sup>115, 116</sup> También la inducción de moléculas coestimuladoras es esencial para la activación de las células T y se requieren de dos señales diferentes para completar la proliferación de células T. La primera es ejercida por un antígeno específico o un SA $\alpha$ , pero sin la señal 2 producida por CD80 y /o CD86, las células T no se activan por completo y pueden llegar a la anergia. La participación de la vía CD28:B7 tiene particular relevancia porque en la mayoría de las enfermedades cutáneas (incluyendo la psoriasis), la naturaleza del agente que inicia el problema se desconoce. Pero al dirigir la terapia contra la señal 2, se puede bloquear la activación de las células T patogénicas en muchas enfermedades,



---

Las características placas elevadas, eritemato-escamosas de la psoriasis reflejan también los siguientes procesos fisiopatológicos subyacentes:

1) Hiperproliferación epidérmica y pérdida de la diferenciación, encontrándose una capa germinativa dos veces más gruesa de lo normal, acortamiento del ciclo celular (311 a 36 horas), aumento en el tiempo de recambio epidérmico (27 a 4 días) y un incremento hasta el 26.6% de las células epidérmicas con psoriasis en fase de síntesis "S" comparada con el 7.8% de las células de la piel normal.<sup>18, 103</sup>

2) Expansión del plexo dérmico vascular (angiogénesis), que es la formación de una red de nuevos vasos capilares a partir de un lecho microvascular preexistente. Los componentes críticos de este proceso son la expresión de factores angiogénicos y/o una falta apropiada de la regulación de los factores angiostáticos, así como la proliferación y migración celular endotelial y el remodelamiento de la matriz extracelular.<sup>105</sup> Este proceso se acompaña por expresión de moléculas de adhesión, principalmente integrinas y por alteraciones en la matriz extracelular. Existe evidencia considerable de la participación de la angiogénesis en la piel psoriática, ya que la expansión del lecho vascular es resultado de la misma en el lecho vertical de los pequeños capilares en la dermis papilar. Los queratinocitos son productores de factores angiogénicos como el TGF- $\alpha$ , IL-8, VEGF, TNF- $\alpha$  y PDECGF/TP. La integrina  $\alpha$ V $\beta$ 3 tiene una función importante en la angiogénesis y se sobreexpresa en la piel con psoriasis, así como algunos otros de los factores angiogénicos mencionados.<sup>105, 117</sup>

3) Aumento de las terminaciones nerviosas, a través de la producción del factor de crecimiento nervioso (NGF) producido por los queratinocitos después de un trauma físico. El NGF se encuentra sobreexpresado en los queratinocitos con y sin lesiones de psoriasis, lo que correlaciona con la proliferación de terminaciones nerviosas y una sobreexpresación de neuropéptidos. Además el NGF es mitogénico para los queratinocitos y los protege de la apoptosis, recluta mastocitos y promueve su degranulación, activa a los linfocitos T y recluta células inflamatorias; e induce la expresión de RANTES que es quimiotáctica para las células T CD4+ de memoria y células T activadas. Los neuropéptidos como la SP, el VIP y el CGRP inducen proliferación de queratinocitos y células endoteliales, además son

---

quimiotáticos para neutrófilos y mastocitos degranulados; la SP activa a los linfocitos T e induce la expresión de moléculas de adhesión.<sup>23</sup>

Por esto y todo lo antes dicho es esencial explorar la genética de la enfermedad en mexicanos con el objeto de localizar los alelos responsables y buscar los mecanismos de etiopatogénesis para la aplicación futura de terapias moleculares específicas.

---

### **III PROTOCOLO DE ESTUDIO**

#### **3.1 Planteamiento del problema**

¿ Existe contribución de los genes clase II del MHC a la expresión de la psoriasis tipo I y II en mestizos mexicanos?

#### **3.2 Hipótesis**

Ho: Los genes clase II del MHC no contribuyen al desarrollo de la psoriasis tipo I y II en mestizos mexicanos.

Ha: Los genes clase II del MHC sí contribuyen al desarrollo de la psoriasis tipo I y II en mestizos mexicanos.

#### **3.3 Objetivos general y específicos**

##### **Objetivo general**

Demostrar cuales son los genes del MHC clase II que contribuyen a la expresión de la psoriasis tipo I y II en mestizos mexicanos y determinar si existen haplotipos ancestrales particulares en mexicanos; si es así se definirán sus orígenes.

##### **Objetivos específicos**

- 1 – Determinar la incidencia y prevalencia de la psoriasis en el CDP
- 2 – Clasificar los aspectos clínicos y epidemiológicos de la enfermedad
- 3.- Tipificar los alelos a nivel molecular de los loci DRB1, DRB2, DRB3, DRB4, DRB7, DRB52, DQA1, DQB1 en todos los sujetos incorporados al estudio.
- 4.- Demostrar mediante un análisis estadístico muy estricto si al comparar la distribución alélica entre pacientes y sanos existe alguna asociación significativa.
- 5.- Demostrar mediante el análisis familiar el ligamiento de la enfermedad con los genes MHC mediante a través de segregación de haplotipos junto con la del padecimiento.
- 6.- Comparar los resultados con la de otros grupos étnicos e intentar definir los orígenes de los haplotipos de la psoriasis en mexicanos.

---

### 3.4 Diseño de la investigación

*Tipo de estudio* se realizó un estudio prospectivo, transversal, experimental de casos y controles.

### 3.5 Poblaciones de estudio

**No relacionados.** Se incluyeron 56 pacientes mestizos mexicanos, familiarmente no relacionados, originarios en su mayoría del centro de la República Mexicana y que cumplieron con los criterios de inclusión, los cuales acudieron a la consulta de primera vez o subsecuente del Centro Dermatológico Pascua.

**Familias.** Se incluyeron 18 pacientes pertenecientes a tres familias y en las cuales hay por lo menos dos individuos enfermos y dos sanos. La familia 1 cuenta con 4 miembros, la 2 con 6 miembros y la 3 con 8 miembros. Todos originarios del centro de la República Mexicana y que cumplieron con los criterios de inclusión. Se realizaron árboles genealógicos de cada familia que se mostrarán más adelante.

### 3.6 Grupo testigo

Se seleccionaron 170 individuos familiarmente no relacionados, aparentemente sanos, sin antecedentes familiares o personales de las enfermedades estudiadas o de algún otro padecimiento autoinmune. Todos ellos son mestizos mexicanos originarios en su mayoría de la zona del altiplano, cuyos padres abuelos y bisabuelos son mestizos mexicanos nacidos en México y con apellidos hispánicos. Los sujetos incorporados al estudio forman parte del personal del InDRE, estudiantes, y donadores voluntarios de médula ósea.

Para los familiares los testigos son los individuos sanos pertenecientes a estas familias.

### 3.7) Especificaciones del grupo en estudio

#### Criterios de inclusión

- ❖ Mestizos mexicanos con diagnóstico clínico e histológico de psoriasis
- ❖ Ambos sexos
- ❖ Mayores de 15 años

- 
- ❖ Con y sin historia familiar de psoriasis

#### **Criterios de exclusión**

- ❖ Padres o abuelos extranjeros

#### **Criterios de eliminación**

- ❖ Deserción voluntaria
- ❖ Muestras incompletas

### **3.8) Determinación de las variables**

#### Aspectos clínico-epidemiológicos

- ❖ Sexo: masculino y femenino
- ❖ Edad: media y rangos
- ❖ Lugar de nacimiento: por estado de la República
- ❖ Antecedentes personales patológicos: presencia o ausencia de otras enfermedades autoinmunes
- ❖ Antecedentes familiares: presencia o ausencia de enfermedades autoinmunes
- ❖ Antecedentes personales no patológicos: tabaquismo y alcoholismo positivos
- ❖ Clasificación clínica: psoriasis en placas, gotas, piel cabelluda, palmo-plantar, eritrodérmica, invertida, pustulosa, ungueal.

#### Aspectos genéticos y moleculares

- ❖ Tipificación de los alelos clase II: DRB1, DRB2, DRB3, DRB4, DRB7, DRB52, DQA1, DQB1

### **3.9) Materiales y Método**

#### **a) Formato de historia clínica**

Se realizó un expediente ( anexo 1) con los datos personales del paciente y con las variables descritas, a los pacientes con duda diagnóstica se les realizó una biopsia para su confirmación. A todos los pacientes se les extrajeron 20 ml de sangre periférica que se

---

mantuvieron en tubos con EDTA. Las muestras se enviaron al departamento de inmunogenética del InDRE para su procesamiento.

### ***b Obtención del DNA***

La purificación se realizó por el método de proteinasa K, fenol-cloroformo-alcohol isoamílico.<sup>118, 119</sup>

1. A cada uno de los individuos se le extrajeron 20mL de sangre periférica con EDTA como anticoagulante.
2. La sangre total se centrifuga a 3 000 rpm (1600 g) durante 15 min a 4°C y se desecha el plasma.
3. La capa superior de glóbulos blancos o “buffy coat” se transfiere a otro tubo (pueden pasar también algunos eritrocitos). Se agrega solución de lisis I hasta llenar el tubo y se agita suavemente.
4. Se centrifuga a 3 000 rpm durante 15 min a 4°C y se desecha el sobrenadante.
5. Los dos pasos anteriores se repiten hasta que las células blancas queden libres de eritrocitos (generalmente dos lisis son suficientes).
6. Al paquete de células blancas se le agrega solución de lisis II y se agita para desprenderlo del tubo. Se completa el volumen del tubo con la solución de lisis II.
7. Se centrifuga nuevamente a 3,000 rpm durante 15 min a 4°C y se desecha cuidadosamente el sobrenadante. En el fondo del tubo se encuentra el paquete de núcleos. Este botón se resuspende en 1 mL de SSC 1X.
8. Se añaden 4 mL del amortiguador de lisis para glóbulos blancos (WCLB) y se deja incubando toda la noche a 53°C en baño maría.
9. Se añade un volumen equivalente (v/v) de fenol saturado y se agita suavemente hasta obtener una emulsión completa.
10. Se centrifuga nuevamente 15 min a 3,000 rpm a 4°C y la fase superior se pasa a un tubo limpio cuidando de no tomar la interfase donde se encuentran las proteínas precipitadas

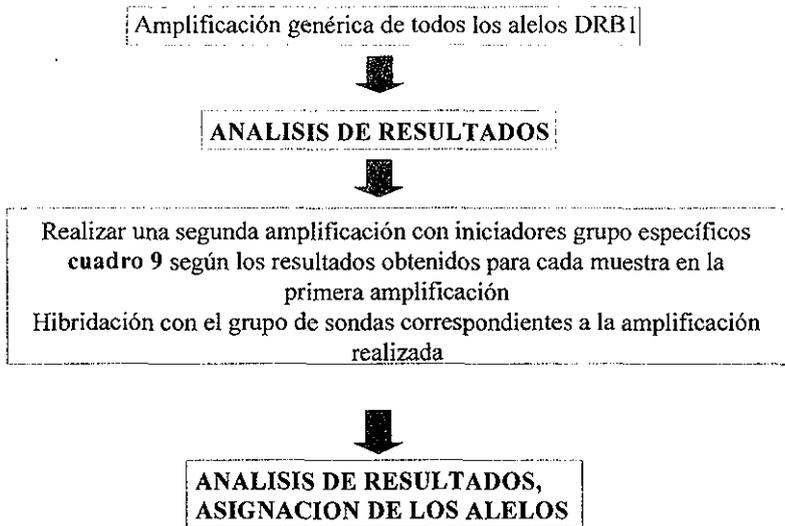
- 
11. Se repite una vez esta extracción con fenol saturado de la misma manera y después se hace una vez más con solución de fenol-cloroformo y otra con cloroformo/alcohol isoamílico.
  12. La fase superior de la última extracción se pasa a un tubo nuevo y se añade NaCl 5M para obtener una concentración final de 100 mM (aprox 200  $\mu$ L) e isopropanol absoluto frío volumen a volumen.
  13. Se agita suavemente hasta que el DNA forme un precipitado blanco que parece una medusa. Esta se recoge con la punta de una varilla.
  14. Se enjuaga con etanol al 70% frío sumergiendo y sacando la varilla con el DNA y se deja secar el DNA. Posteriormente se resuspende el DNA en TE 1X en un tubo eppendorf (el volumen depende del tamaño de la medusa).
  15. La concentración del DNA se obtiene leyendo la absorbancia que tiene a 260 nm contra un blanco de TE 1X. Al Multiplicar la lectura por 50 y por el factor de dilución se obtiene la concentración que se expresa en  $\mu$ g/mL.

***c) Tipificación de genes clase II por PCR-SSOP(79)***

Para la tipificación de los loci DQA1 y DQB1 se realizó la amplificación genérica por PCR del segundo exón de dichos genes. Para la tipificación de DRB1 se siguió la estrategia que se muestra en la figura 3. Una vez obtenido el producto de PCR, se coloca en membranas y se hibrida con sondas de oligonucleótidos secuencia específicas. El revelado de la hibridación se efectúa por quimioluminiscencia. Los iniciadores, sondas y condiciones empleadas fueron las recomendadas, en los protocolos desarrollados para el 12<sup>vo</sup> Taller Internacional de Hístocompatibilidad.<sup>120</sup> Se emplearon un total de 100 sondas para la tipificación DRB1, 29 para DQA1 y 36 para DQB1

---

**Figura 6: Estrategia para la tipificación del locus DRB1**



*d) Amplificación*

1. Los componentes de la mezcla de reacción que se muestran en el **Cuadro 10**, se descongelan y se añaden en un tubo eppendorf, utilizando los iniciadores correspondientes al locus que se va a amplificar.
2. Los tubos con las mezclas de reacción se colocan en el termociclador y se corre el programa que se indica en el **Cuadro 11** de acuerdo al locus que se va a amplificar.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**Cuadro 9: Iniciadores para tipificación clase II**

<i>Iniciadores</i>	<i>Codón</i>	<i>Secuencia</i>
HLA-DRB1 genérico		
2DRBAMP-A	(ITR8)-8	5'-.ccc.cac.agc acg.ttt.ctt.g.-3' 5'-.----.----.----.----.---c.-.-3' mezcla degenerada
2DRBAMP-B	87-94	5'- ccg ctg cac tgt gaa gct ct.-3'
<b>Iniciadores para subtipificar los subgrupos DR</b>		
DR1-DRB1		
2DRBAMP-1	8-14	5'-.ttc ttg tgg cag ctt aag tt.-3'
2DRBAMP-B		El mismo de la amplificación genérica
DR2-DRB1		
2DRBAMP-2	7-13	5'-.ttc ctg tgg cag cct aag agg.-3'
2DRBAMP-B		El mismo de la amplificación genérica
DR4-DRB1		
2DRBAMP-4	6-13	5'-.gt ttc ttg gag cag gtt aaa c.-3'
2DR86AMP-GR	86-92	5'-.ctg cac tgt gaa gct ctc ac.-3'
2DR86AMP-VR	86-92	5'-.ctg cac tgt gaa gct ctc ca -3'
DR52-DRB1		
2DRBAMP3	5-12	5'-.ca.cgt.ttc.ttg.gag.tac.tct.ac 3'
2DR86AMP-GR	86-92	5'-.ctg cac tgt gaa gct ctc ac.-3'
2DR86AMP-VR	86-92	5'-.ctg cac tgt gaa gct ctc ca -3'
DQA1		
2DQA AMP-A	11-17	5'-.at.ggt.gta.aac.ttg.tac.cag -3'
2DQA AMP-B	80-87	5'-.tt ggt.agc.ggt.aga.gtt.g-3'
DQB1		
2DQB AMP-A	13-20	5'-.cat.gtg.cta.ctt.cac.caa.cgg -3'
2DQB AMP-B	78-84	5'-.ctg gta.gtt.gtg.tct.gca.cac.-3'

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

**Cuadro 10: Mezclas de reacción**

	<i>Locus DRB1</i> genérico y grupo específicos	<i>Locus DQA1</i>	<i>Locus DQB1</i>	Final
DNTP's 200mM	10 µL	10 µL	10 µL	20 mM
Amortiguador 10X s/MgCl <sub>2</sub>	10 µL	10 µL	10 µL	1X
MgCl <sub>2</sub> 25mM	6 µL	6 µL	8µL	1.5 mM / 2 mM
Iniciadores (25 pmol/µL)	2 µL(c/u)	2 µL(c/u)	2 µL(c/u)	100 pmoles
Taq polimerasa (5 U/µL)	0.4 µL	0.4 µL	0.4 µL	0.02 U/µL
DNA (≈250 ng/µL)	2 µL	2 µL	2 µL	≈1µg
DdH <sub>2</sub> O	Cbp 100 µL	Cbp 100 µL	cbp 100 µL	

**Cuadro 11: Condiciones de amplificación.**

	<i>Locus DRB1</i>				<i>Locus DQA1</i>	<i>Locus DQB1</i>
	DR genérico	DR1	DR2 y DR4	DR52-DRB1		
Desnaturalización	96 °C 45''	96 °C 45''	96 °C 45''	96 °C 45''	96 °C 45''	96 °C 45''
Alineación	55 °C 45''	64 °C 45''	60 °C 45''	58 °C 45''	55 °C 45''	55 °C 45''
Extensión	72 °C 1'	72 °C 1'	72 °C 1'	72 °C 1'	72 °C 1'	72 °C 1'
Repeticiones	35	35	30	30	35	35
Extensión final	72 °C 10'	72 °C 10'	72 °C 10'	72 °C 10'	72 °C 10'	72 °C 10'

- Una vez terminada la amplificación se verifica que se haya obtenido una cantidad adecuada de producto mediante una electroforesis en un gel de agarosa al 2%.
- A 8 µL del producto amplificado se le añade 5 µL de amortiguador LB. Los productos se montan en los pozos del gel junto con un marcador de peso molecular y se corren durante 30 min a 130V.
- Para corroborar la presencia de las bandas el gel se coloca sobre un transiluminador de luz UV. Deben observarse bandas intensas y del peso molecular esperado; en caso contrario se repite la amplificación

e) *Hibridación con sondas alelo específicas*

- Los productos de PCR se diluyen 1:10 en TE.

2. Mediante un aparato de Dot-Blot manual, se siembran 50  $\mu\text{L}$  de la dilución en membranas de nylon cargadas positivamente.
3. Se desnaturaliza y se fija el DNA incubando las membranas en NaOH 0.4M 10 min.
4. Se neutraliza con SSPE 10X durante 10 min, se exponen a luz UV en un aparato de "cross-linking" en el programa adecuado. En este aparato se irradian con luz ultravioleta las membranas de forma tal que el DNA que se colocó en ellas queda covalentemente unido a la membrana y no se desprende durante las hibridaciones y lavados subsecuentes.
5. Las sondas se marcan con ddUTP-dig en su extremo 3' preparando la siguiente mezcla para 95 picomoles de oligonucleótido:.

Tailing Buffer 5X	4.0	$\mu\text{L}$
CoCl <sub>2</sub> (25 mM)	4.0	$\mu\text{L}$
Oligonucleótido (10 pmol/ $\mu\text{L}$ )	9.5	$\mu\text{L}$
dd UTP-Dig (1 nmol/ $\mu\text{L}$ )	1.0	$\mu\text{L}$
TdT (25 U/ $\mu\text{L}$ )	<u>1.5</u>	<u><math>\mu\text{L}</math></u>
	20.0	$\mu\text{L}$

6. Se incuban a 37°C durante 30' y se ajustan a 1 pmol de sonda marcada/  $\mu\text{L}$ .
7. Las membranas con el producto de PCR se colocan en tubos de 50 mL y se añade solución de prehibridación.
8. Se incuban al menos durante 2 horas a 42°C.
9. Transcurrida la incubación se añade la cantidad de sonda necesaria de acuerdo a los cuadros siguientes, y se hibrida durante toda la noche a 42°C.
- 10 Transcurrido el tiempo de hibridación la membrana se enjuaga 2 veces con SSPE 2X/SDS 1% a T°C ambiente. Se lava la membrana con SSPE 5X/SDS 0.1% a la temperatura específica de la sonda utilizada (T<sub>m</sub>) La T<sub>m</sub> se calcula de acuerdo a la composición de bases de la sonda según la fórmula empírica:  $T_m = 4(G+C) + 3(A+T)$

**f) Quimioluminiscencia**

1. Las membranas se enjuagan en amortiguador 1 dos veces y una en amortiguador 2

- 
2. Se incuban las membranas en amortiguador dos con anticuerpo anti-Digoxigenina (DIG) 1:10 000 durante 30 min a temperatura ambiente.
  3. Se enjuaga dos veces en amortiguador 1 por 2 min y una vez en amortiguador 3
  4. Se incuban en amortiguador 3 con CSPD (disodium 3-(4-methoxyspiro{1,2-dioxetane-3,2'-(5'-chloro)Tricyclo [3.3.1.1.<sup>3,7</sup>]Decan}-4-yl)) Phenylphosphate (1:500) durante 5 minutos.
  5. Se escurre el exceso de CSPD y se introducen las membranas en una bolsa de plástico que se sella con calor.
  6. Se incuban las membranas 30 min a 37°C y se colocan en un cassette de exposición con una placa radiográfica durante 15 min (En un cuarto oscuro).
  7. Se retira la placa radiográfica y se revela: 2 minutos en revelador, se enjuaga y se coloca durante 2 min en fijador, se enjuaga y se deja secar.
  8. Si la intensidad no es adecuada se puede volver a exponer un tiempo diferente, de acuerdo a si se desea una mayor o menor intensidad en la radiografía.

## REACTIVOS

Solución de lisis I, MgCl<sub>2</sub> 5 mM, Solución de lisis II, MgCl<sub>2</sub> 5 mM,

NONIDET (NP-40) 0.1 %, SSC 20X, NaCl 3.0 M, Citrato de sodio 0.3 M, H<sub>2</sub>O cbp. 1 L

Ajustar el pH a 7.0 con NaOH 10 M en 800 mL de agua destilada y después aforar a un litro.

*Amortiguador para lisis de células blancas (WCLB)*

Tris-HCl, pH 7.6 10 mM, EDTA, pH 8.0 10 mM, NaCl 50 mM, SDS 0.2%,

Proteinasa K (sigma) 300 µg/mL

Esterilizar por filtración y guardar la solución en alícuotas de 15 mL a - 20°C

Fenol saturado equilibrado, antes de utilizarlo debe equilibrarse a pH mayor de 7.8,

por que el DNA puede quedarse dentro de la fase orgánica (fenólica) si el pH es ácido.

---

El fenol bidestilado se debe almacenar a  $-20^{\circ}\text{C}$ . Cuando se prepara el fenol equilibrado se funde a  $68^{\circ}\text{C}$  (baño María).

Al fenol líquido se adiciona 8-hidroxiquinolina a una concentración final de 0.1%. La 8-hidroxiquinolina es un antioxidante, un inhibidor parcial de RNAsa y un quelante débil de iones.

Añadir un volumen igual de Tris-HCl 0.5 M, pH 8.0 a temperatura ambiente y agitar con una barra magnética durante 15 min, permitiendo que se separen las dos fases y eliminar la fase superior (acuosa). Adicionar a la fase inferior (fenólica) un volumen igual de Tris-HCl 0.1 M, pH 8.0 y agitar de igual forma que en el punto 2, remover la fase acuosa.

Repetir el paso 3, hasta que la fase fenólica alcance un pH mayor de 7.8 (aproximadamente pH 8.0).

Después de que el fenol está equilibrado, remover la fase acuosa y adicionar 0.1 volumen de Tris-HCl 0.1 M, pH 8.0 conteniendo 0.2 % de 2-mercaptoetanol. Guardar en un frasco ámbar a  $4^{\circ}\text{C}$  por periodos mayores de 1 mes.

Fenol/cloroformo: para preparar el fenol/cloroformo debe eliminarse la fase superior del fenol saturado o tomar sólo la fase fenólica y mezclar cantidades iguales de fenol saturado y cloroformo/alcohol isoamílico. Mezclar, dejar a  $4^{\circ}\text{C}$  toda la noche y utilizar la fase inferior.

Cloroformo/alcohol isoamílico: tomar 24 partes de cloroformo puro y añadir una parte de alcohol isoamílico, mezclar y guardar a  $4^{\circ}\text{C}$ .

NaCl 5M, Etanol 70%, TE, Tris-HCl pH 8.0 10 mM, EDTA pH 8.0 1 Mm, EDTA conservar a  $-20^{\circ}\text{C}$ , NaCl 100 mM, EDTA 50 mM, ajustar a un pH 7.8 con NaOH,  $\text{NaClO}_4$  5M (conservar a  $-20^{\circ}\text{C}$ ), SDS 10%, Xileno

*Solución de lisis para tejidos fijado en bloques de parafina*

Tris-HCl pH 8.0 50 mM

EDTA pH 8.0 1 mM

Tween 20 0.5 %

---

### *Solución de Proteinasa K para tejido fijado en bloques de parafina*

Proteinasa K 20 mg/mL disuelta en agua, conservar a -20 en alícuotas de 100 µL

EDTA 0.5 M pH 8.0, STE, Tris-HCl pH 7.6 10 mM, EDTA pH 8.0 mM,

NaCl 10 mM, SDS 0.5%, Acetato de sodio 2.5 M pH 7.9

### **EQUIPO ESPECIAL**

Guantes, propipetas, pipetas graduadas, micropipetas, puntas para micropipetas, tubos para microcentrífuga de 1.5 y 0.5 ml, tubos para centrífuga de 50 ml, centrífuga refrigerada y microcentrífuga, probetas de diferentes volúmenes, espectrofotómetro (Gene-Quant), termocicladores MJ Research PTC 200 y Perkin-Elmer, cámara de electroforesis, fuente de poder, cámara para doteo, bomba, crosslinker, transiluminador, cámara Polaroid para transiluminador.

### **3.10) Análisis estadístico**

#### **a) Cálculo de frecuencias en la población y frecuencias génicas**

La frecuencia en la población (FP) representa el porcentaje de individuos portadores de un alelo en el total de individuos estudiados y la frecuencia génica (FG) es la frecuencia del gen en la población. Para calcular a partir de población familiarmente no relacionada se aplica la fórmula de Haldane. Los datos que se obtienen son exactos siempre y cuando el sistema genético que se está probando se encuentre en equilibrio de Hardy Weinberg en la población en cuestión.<sup>121, 122</sup> La fórmula que se aplica para calcular la FG es:

$$FP_i = \frac{n_i}{N} \quad FG_i = 1 - \sqrt{1 - FP_i}$$

En donde  $n_i$  = número de individuos portadores del alelo  $i$ ,  $N$  = tamaño de la población,  $FP_i$  = Frecuencia de  $i$  en la población,  $FG_i$  = Frecuencia génica de  $i$ .

#### **b) Prueba de Chi cuadrada con corrección de Yates $X^2 Y$**

La comparación de las frecuencias entre dos poblaciones (enfermos y testigos) se efectúa utilizando la prueba de Chi cuadrada ( $X^2$ ) lo que permite evaluar la significancia estadística de una probable asociación entre el marcador y la enfermedad. Si la frecuencia

de un alelo se encuentra significativamente elevada en los pacientes, dicho alelo se asocia a susceptibilidad y por el contrario, si se encuentra significativamente disminuída quiere decir que es un probable alelo de protección. Es importante usar la corrección de Yates cuando el número de grados de libertad es igual a uno y se trabaja con un universo de datos discretos, para corregir la continuidad de la distribución. En este caso en el que se comparan dos poblaciones la de sanos con la de enfermos, el número de grados de libertad (v) corresponde a uno que se deduce de:  $v=N-1$ , donde  $N=$  número de observaciones independientes (2 poblaciones).<sup>123</sup>

Para el cálculo de la  $X^2Y$ , se usa una tabla de  $2 \times 2$  y se emplean la fórmula que se indica a continuación en el cuadro 12.<sup>123</sup>

**Cuadro 12: Tabla de  $2 \times 2$  para el cálculo de  $X^2$**

	Con el alelo	Sin el alelo	Total
No. Pacientes	A	B	a+c
No. Testigos	C	D	c+d
Total	A+c	b+d	N=a+b+c+d

$$X^2 Y = \frac{(ad - bc - N / 2)^2 N}{(a + b)(c + d)(a + c)(b + d)}$$

Una vez que se tiene la  $X^2Y$ , se compara con el valor esperado para la distribución de  $X^2$  estableciendo el valor límite de significancia de 0.05 y los grados de libertad de 1. La comparación de estos datos revelará si existe o no diferencia entre ambas poblaciones. En el caso en que el valor de  $X^2$  obtenido sea igual o mayor que el valor límite de significancia existirá una asociación. El programa de análisis estadístico calcula el valor de significancia estadística (p) que corresponde al valor de  $X^2$  obtenido, en el caso que sea menor a 0.05 se tratará de una asociación real no debida al azar. Para hacer la evaluación más estricta se corrige el valor de p (pc) multiplicando la p por el número de comparaciones hechas, es decir por el número de alelos estudiados en cada locus. La razón de utilizar métodos estrictos de análisis estadísticos es que el sistema HLA es extraordinariamente polimórfico y al haber tantos alelos podríamos observar significancia estadística sin que corresponda a una asociación real.

TESIS CON  
 FALLA DE ORIGEN

Alternativamente se puede usar la prueba exacta de Fisher (**pf**) que es importante usar en los casos en los que alguno de los valores de la tabla 2x2 sea menor de 5.

$$pf = \frac{(a + b)! (a + c)! (b + d)! (c + d)!}{n! a! b! c! d!}$$

Una vez que se ha demostrado que un antígeno está incrementado o disminuido significativamente en alguno de los padecimientos, se calcula lo siguiente:

**c) Razón de Momios según Haldane (OR)**

Es una estimación de la intensidad de la asociación e indica cuantas veces más riesgo tiene un individuo sano portador del alelo en cuestión de desarrollar la enfermedad.<sup>119</sup> Mientras mayor sea este valor mayor será el riesgo de desarrollar la enfermedad en presencia del alelo. La fórmula es la siguiente:

$$OR = \frac{(2a + 1)(2d + 1)}{(2b + 1)(2c + 1)}$$

**d) Fracción etiológica (FE)**

Cuando un alelo se halla significativamente incrementado en los enfermos, se calcula la FE que es una medida relativa de cuanto de la asociación se debe al marcador en cuestión. Mientras más se acerca el valor a 1, la enfermedad se debe al marcador.<sup>119</sup>

$$FE = \frac{OR - 1}{OR} \times hp \quad hp = \frac{a}{a + b}$$

**e) Fracción preventiva (FP)**

Cuando un alelo se encuentra significativamente disminuido en los enfermos se evalúa la FP que es también, una medida relativa que en este caso indica cuánto de la protección se debe al marcador. Mientras más cercano a 1 sea este valor, más se debe la protección al marcador.<sup>119</sup>

**3.11) Evaluación de resultados en familias**

Se realiza a través de los análisis estadísticos siguientes:

a) Se arman los cuatro haplotipos posibles de acuerdo a los alelos de los padres que segregan en cada uno de los hijos, de este modo se obtienen solamente A y B que son los

---

dos haplotipos paternos así como C y D que son los dos haplotipos maternos. Las posibles combinaciones en los hijos son: AC, AD, BC y BD.

b) Para conocer si la segregación de los haplotipos en los enfermos se encuentra o no en desequilibrio de ligamiento de acuerdo a la ley de Hardy-Weinberg, es decir que se pueda determinar si la enfermedad o el riesgo segrega con los genes HLA, se desarrolló un método basado en el principio de que cuando se toman pares de hermanos al azar, de una serie de familias, ciertos tipos de pares iguales serán más frecuentes si es que existe ligamiento genético de los dos caracteres estudiados (enfermedad y marcador genético). La simplificación de este método se denomina "prueba de pares de hermanos", los cuales se clasifican en tres categorías: 1) los que tienen dos haplotipos iguales, 2) los que comparten un haplotipo y 3) los que tienen haplotipos diferentes.

Si la enfermedad segrega en forma independiente de los marcadores HLA, las proporciones esperadas dentro de las tres categorías descritas son 0.25, 0.50 y 0.25 respectivamente. Si existe ligamiento o enlace genético se desvían, para ello se aplica la prueba de  $\chi^2$  que evalúa la significancia estadística de la desviación, la cual deberá de ser menor de 0.05 para considerarla significativa. La fórmula que se aplica es la siguiente:

$$\chi^2 = \frac{(O - E)}{E}$$

O = Observados, E = Esperados

c) Para deducir el modo de herencia, recesivo o dominante en caso de encontrar ligamiento, se utiliza el método de "Lod Score" que es la proporción de probabilidad logarítmica. De cada familia se tienen los datos de los haplotipos HLA de los sujetos afectados y sanos, se calculan los Lod Score en cada una de ellas para diferentes fracciones de recombinación (0, 0.1, 0.2, ..., 0.5) entre el gen de susceptibilidad y el complejo HLA. La fracción de recombinación a la cual el valor de Lod es el máximo, es la probabilidad más alta de recombinación entre el locus y el gen de susceptibilidad. Por ejemplo, un Lod Score mayor de 3.00 se considera una evidencia significativa a favor del ligamiento y un Lod Score de -2.00 es evidencia en contra del ligamiento. Los scores de las diversas familias se suman, utilizándose el programa de computación LIPED del IX Taller Internacional de Histocompatibilidad.

#### IV RESULTADOS

Se estudiaron un total de 63 pacientes, de los cuales 56 tenían psoriasis tipo II (esporádicos) y 8 psoriasis tipo I (familiar). De éstos últimos se incluyeron también 10 familiares en el estudio conformadas en tres familias cuyos datos se muestran más adelante. En el **cuadro 13** se muestran las características clínicas de los pacientes.

**Cuadro 13: Características clínicas de los pacientes con psoriasis tipo I y II**

Características clínicas	Esporádicos N = 56	Familiar N = 8
<i>Sexo</i>		
Masculino	37 (66%)	4(50%)
Femenino	19 (34%)	4 (50%)
<i>Edad al momento del estudio</i>		
Media	43 años	46 años
Rango	15-71 años	21-71 años
<i>Edad al momento del inicio de la enfermedad</i>		
Media	36.6 años	23 años
Rango	7-70 años	10-36 años
<i>AHF</i>		
Enfermedades autoinmunes	0	2 (28%)
<i>APP</i>		
Enfermedades autoinmunes	0	0
<i>APNP</i>		
Tabaquismo	5 (9%)	0
Alcoholismo	21 (38%)	1 (14%)
Ambos	23 (41%)	3 (43%)

AHF = Antecedentes heredo-familiares; APP = Antecedentes personales patológicos;

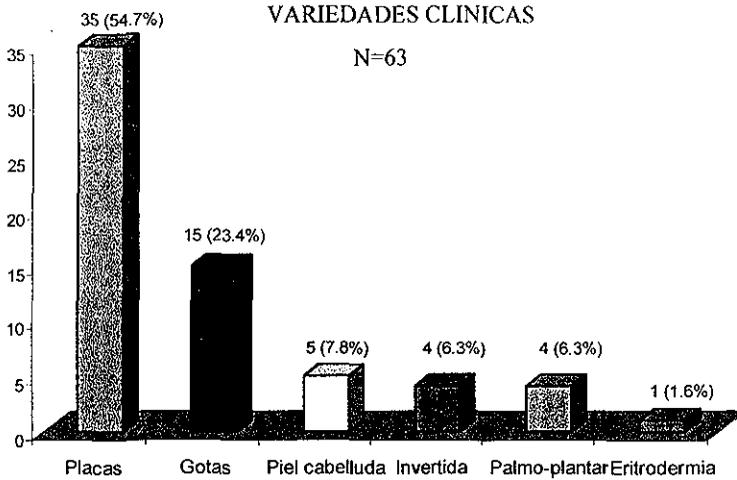
APNP = Antecedentes personales no patológicos

En los pacientes con psoriasis tipo II la relación hombre /mujer fue de 2:1 y en la tipo I no hubo predominio de sexos. Entre los antecedentes familiares se encontraron algunas enfermedades autoinmunes que incluyeron: tiroiditis de Hashimoto, alopecia areata, vitiligo y fiebre reumática crónica en la que no se demostró si hay cardiopatía.

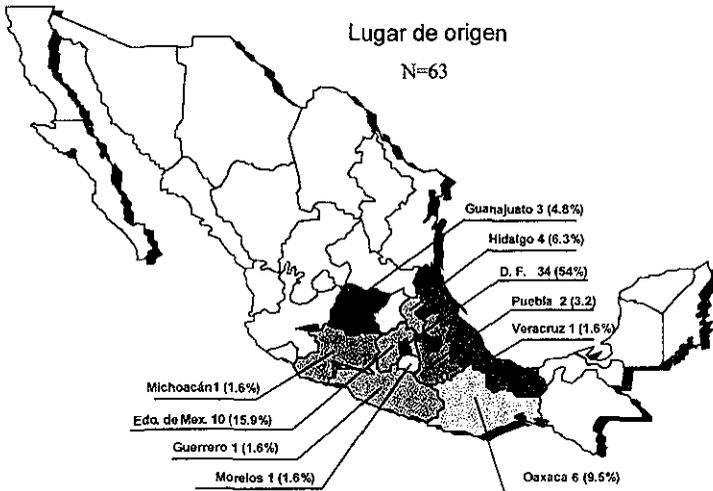
Las variedades clínicas más frecuentes en el total de los pacientes fueron la psoriasis en placas 35(56%) seguida de la psoriasis en gotas 15 (24%), datos que se muestran en la **Figura 7**. En la **figura 8** se muestra el lugar de origen de los individuos estudiados, en donde se observa que más de la mitad de los pacientes fueron originarios de D.F.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**Figura 7: Variedades clínicas en el total de los pacientes**



**Figura 8: Lugar de origen del total de los pacientes**



En el **cuadro 14** se muestran los estados de donde son originarios los familiares de los pacientes con psoriasis tipo I.

**Cuadro 14: Lugar de origen de los familiares**

FAMILIAR	FAMILIA 1	FAMILIA 2	FAMILIA 3
Madre	Guanajuato	Distrito Federal	Distrito Federal
Padre	?	Edo. de México	Distrito Federal
Abuelo materno	Coahuila	Michoacán	Morelia
Abuela materna	Aguascalientes	Michoacán	Edo. de México
Abuelo paterno	?	Distrito Federal	Distrito Federal
Abuela materna	?	Distrito Federal	Distrito Federal

En los **cuadros 15 y 16** se muestra la distribución de los alelos DQA1 y DQB1 respectivamente en los 56 pacientes con psoriasis tipo II. No se encontró ninguna desviación significativa en la distribución de los alelos DQA1 y DQB1 entre pacientes y los sujetos sanos. Sólo el DQB1\*0201 resultó significativamente desviado ( $\chi^2 = 4.10$ ,  $p = 0.04$ ) con una fracción preventiva de 43%, encontrándose disminuido en los pacientes con relación a los sanos, sugiriendo la presencia de un gen de protección.

**Cuadro 15: Distribución de los alelos DQA1 en pacientes con psoriasis tipo II y sujetos sanos**

DQA1 locus	Pacientes N= 56	FG %	Testigos N= 170	FG %
*0101/4	8	7.4	29	8.9
*0102	7	6.5	30	9.2
*0103	2	1.8	9	2.7
*0201	4	3.6	22	6.7
*0401	18	17.6	47	15.3
*0501	21	20.9	83	28.5
*03011	31	32.8	87	30.2
*0601	-	-	1	0.3

FG= Frecuencia génica,  $\chi^2 = 0.15 - 2.65$   $p = NS$

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**Cuadro 16: Distribución de los alelos DQB1 en pacientes con psoriasis tipo II y sujetos sanos**

DQB1:locus	Pacientes N = 56	FG %	Testigos N = 170	FG %	$\chi^2$	p	FP
*0201	5	4.6	33	10.2	4.10	0.04	0.43
*0301	20	19.8	75	25.5			
*0302	31	33.1	80	27.2			
*0402	18	17.6	48	15.3			
*0501	6	5.5	24	7.3			
*5031	2	1.8	4	1.2			
*0601	1	0.9	2	0.6			
*0602	4	3.6	19	5.7			
*0603	1	0.9	6	1.7			
*0604	1	0.9	6	1.7			
*0606	2	1.8	-	-			

FG= Frecuencia génica; FP= Fracción preventiva

La distribución de los alelos DRB1 se indica en el **cuadro 17**, se presentó una disminución en la frecuencia del DRB1\*0301 ( $\chi^2 = 3.96$ ,  $p=0.046$ ) con una fracción preventiva de 4.1%. Esta significancia se pierde al corregir el valor de p por el número de comparaciones hechas.

Se realizó un análisis por separado de los pacientes con psoriasis tipo II haciéndose la división clínica de psoriasis en placas y psoriasis en gotas comparados contra 60 sujetos sanos. En el **cuadro 18** se observa la distribución de los alelos DQA1 en los pacientes con la variedad en placas, sin encontrar alguna diferencia significativa.

En el **cuadro 19** se muestra la distribución de los alelos DQB1 y se observa la disminución de los alelos DQB1\*0201 ( $\chi^2 = 6.36$ ,  $p= 0.011$ ,  $FP=0.13$ ) y DQB1\*0602 ( $\chi^2 = 3.90$ ,  $p=0.04$ ,  $FP=0.07\%$ ). También el valor de p se pierde al corregirlo por el número de comparaciones hechas.

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

**Cuadro 17: Distribución de los alelos DRB1 en pacientes con psoriasis tipo II y sujetos sanos.**

DRB1 locus	Pacientes N = 56	FG %	Testigos N = 170	FG %	$\chi^2$ Y	P	FP
*07	4	3.6	22	6.7			
*0101	1	0.9	8	2.4			
*0102	5	4.6	15	4.5			
*0301	1	0.9	14	4.2	3.96	.04	.041
*0402	1	0.9	7	2.1			
*0403	3	2.7	6	1.8			
*0404	6	5.5	13	3.9			
*0407	21	20.9	45	14.2			
*0410	1	0.9	1	0.3			
*0411	4	3.6	9	2.7			
*0802	17	16.5	42	13.2			
*0804	2	0.9	-	-			
*1101	1	0.9	8	2.4			
*1102	1	0.9	1	0.3			
*1103	1	0.9	-	-			
*1104	2	1.8	7	2.1			
*1201	1	0.9	3	0.9			
*1301	3	2.7	8	2.4			
*1302	3	2.7	8	2.4			
*1401	2	1.8	5	1.5			
*1402	1	0.9	13	3.9			
*1406	9	8.4	19	5.7			
*1501	4	3.6	17	5.1			
*1502	1	0.9	3	0.9			
*1602	3	2.7	18	4.8			

FG= Frecuencia génica, FP= Fracción preventiva

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**Cuadro 18: Distribución de los alelos DQA1 en los pacientes con psoriasis en placas tipo II y sujetos sanos**

DQA1 locus	Pacientes N=29	FG %	Testigos N=60	FG %	$\chi^2$	p	FP
*0101/4	4	7.1	11	9.6	3.6	0.05	0.11
*0102	2	3.5	12	10.6			
*0103	1	1.7	4	3.4			
*0201	1	1.7	7	6.0			
*0401	11	21.2	14	12.4			
*0501	9	16.9	24	22.5			
*03011	16	32.3	37	38.1			

FG= Frecuencia génica; FP= Fracción preventiva

**Cuadro 19: Distribución de los alelos DQB1 en los pacientes con psoriasis en placas tipo II y sujetos sanos**

DQB1 locus	Pacientes N=29	FG %	Testigos N=60	FG %	$\chi^2$	p	FP
*0201	1	1.7	13	6.6	6.36	0.01	0.13
*0301	9	16.9	22	11.4			
*0302	16	33.0	34	18.3			
*0402	11	21.2	14	7.1			
*0501	3	5.3	9	4.5			
*05031	1	1.7	1	0.5			
*0601	-	-	2	0.9			
*0602	1	1.7	9	4.5			
*0603	1	1.7	3	1.5	3.90	0.04	0.07
*0604	-	-	2	0.9			
*0606	1	1.7	-	0.5			
*0609	-	-	1	0.5			

FG = Frecuencia génica, FP= Fracción preventiva

La distribución de los alelos DRB1 indicada en el cuadro 20, muestra una tendencia a la disminución de los alelos DRB1\*07 ( $\chi^2=2.77$ ,  $p=0.09$ ,  $FP=0.05$ ) y \*1501 ( $\chi^2=3.32$ ,  $p=0.06$ ,  $FP=0.06$ ), aunque los valores de p no son significativos.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**Cuadro 20: Distribución de los alelos DRB1 en los pacientes con psoriasis tipo II en placas y sujetos sanos**

DRB1 locus	Pacientes N = 29	FG %	Testigos N = 60	FG %	$\chi^2 Y$	p	FP
*07	1	1.7	7	6.0	2.77	0.09	0.05
*0101	1	1.7	4	3.4			
*0102	2	3.5	6	5.1			
*0301	-	-	5	4.2			
*0402	1	1.7	2	1.7			
*0403	1	1.7	1	0.8			
*0404	2	3.5	8	6.9			
*0405	-	-	4	3.4			
*0407	12	23.4	18	16.3			
*0410	1	1.7	-	-			
*0411	3	5.3	4	3.4			
*0413	-	-	1	0.8			
*0801	-	-	1	0.8			
*0802	10	19.1	13	11.5			
*0804	1	1.7	-	-			
*0901	-	-	1	0.8			
*1001	-	-	1	0.8			
*1101	-	1.7	3	2.5			
*1104	1	1.7	1	0.8			
*1301	3	5.3	2	1.7			
*1302	1	1.7	4	3.4			
*1401	1	1.7	2	1.7			
*1402	-	-	4	3.4			
*1406	5	9.0	5	4.2			
*1501	1	1.7	8	6.9	3.32	0.06	0.06
*1502	-	-	2	1.7			
*1601	-	-	1	0.8			
*1602	1	1.7	6	5.1			

FG=Frecuencia génica, FP = Fracción preventiva

En los cuadros 21, 22 y 23 se observa la distribución de los alelos DQA1, DQB1 y DRB1 respectivamente en los pacientes con psoriasis en gotas, no se encontraron frecuencias significativas.

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

**Cuadro 21: Distribución de los alelos DQA1 en pacientes con psoriasis tipo II en gotas y sujetos sanos**

DQA1 locus	Pacientes N= 15	FG %	Testigos N= 60	FG %
*0101/4	3	10.6	11	9.6
*0102	2	6.9	12	10.6
*0103	1	3.4	4	3.4
*0201	1	3.4	7	6.0
*0401	4	14.3	14	12.4
*0501	8	31.7	24	22.5
*03011	7	26.9	37	38.1

FG= Frecuencia génica,  $\chi^2 = 0.004 - 1.81, p= NS$

**Cuadro 22: Distribución de los alelos DQB1 en pacientes con psoriasis tipo II en gotas y sujetos sanos**

DQB1 locus	Pacientes N= 15	FG %	Testigos N= 60	FG %
*0201	2	6.9	13	6.6
*0301	7	26.9	22	11.4
*0302	7	26.9	34	18.3
*0402	4	14.3	14	7.1
*0501	3	10.6	9	4.5
*05031	-	-	1	0.5
*0601	1	3.4	2	0.5
*0602	1	3.4	9	4.5
*0603	-	-	3	1.5
*0604	-	-	2	0.9
*0606	1	3.4	-	0.5

FG= Frecuencia génica,  $\chi^2 = 0.02 - 3.10, p= NS$

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**Cuadro 23: Distribución de los alelos DRB1 en pacientes con psoriasis tipo II en gotas y sujetos sanos**

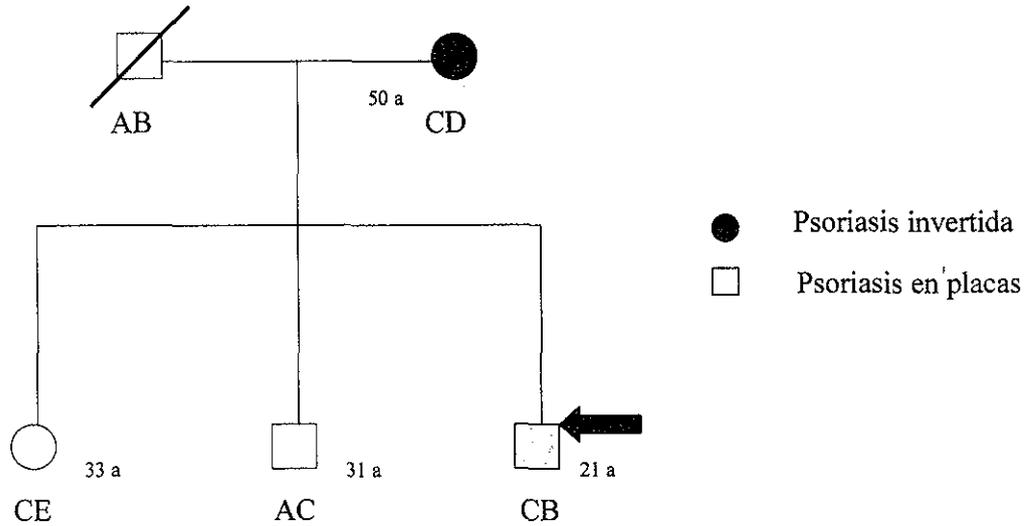
DRB1 locus	Pacientes N=15	FG %	Testigos N= 60	FG %
*07	1	3.4	7	6.0
*0101	-	-	4	3.4
*0102	3	10.5	6	5.1
*0301	1	3.4	5	4.2
*0402	-	-	2	1.7
*0403	1	3.4	1	0.8
*0404	3	10.5	8	6.9
*0405	-	-	4	3.4
*0407	3	10.5	18	16.3
*0411	-	-	4	1.7
*0413	-	-	1	3.4
*0801	-	-	1	0.8
*0802	4	14.3	13	0.8
*0901	-	-	1	11.5
*1001	-	-	1	0.8
*1101	-	-	3	0.8
*1103	1	3.4	-	0.8
*1104	1	3.4	1	2.5
*1301	-	-	2	0.8
*1302	1	3.4	4	1.7
*1401	-	-	2	3.4
*1402	1	3.4	4	1.7
*1406	3	10.5	5	3.4
*1501	1	3.4	8	4.2
*1502	1	3.4	2	6.9
*1601	-	-	1	1.7
*1602	1	3.4	6	0.8

FG= Frecuencia génica,  $\chi^2 = 0.004 - 3.10$ , p= NS

### ANALISIS DE FAMILIAS

Se incluyeron los 8 pacientes con psoriasis y 10 familiares sanos pertenecientes a 3 familias (1, 2 y 3). En las **figuras 8, 9 y 10** se esquematizan los árboles genealógicos de cada familia junto con los haplotipos que segregan en cada miembro familiar.

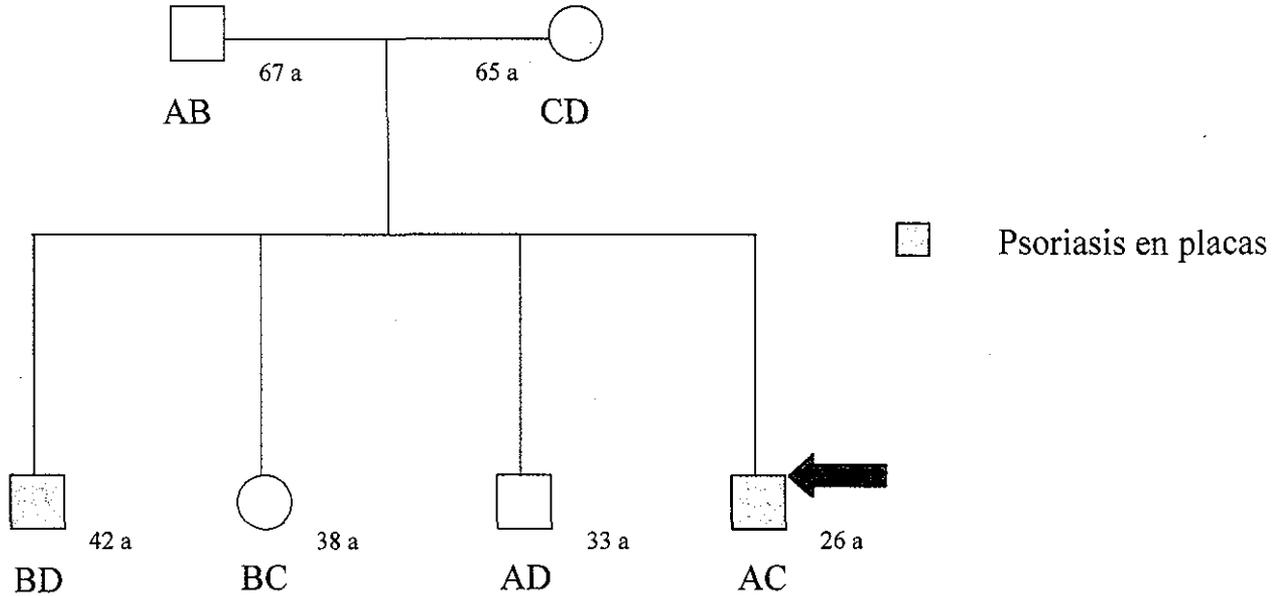
Familia 1



Loci/ Haplotipo	DQA1	DQB1	DRB1
A	501	301	1406
B	101/4	501	1401
C	101/4	5031	1401
D	102	604	1402/6
E	102	604	1303

TESIS CON  
 FALTA DE ORIGEN

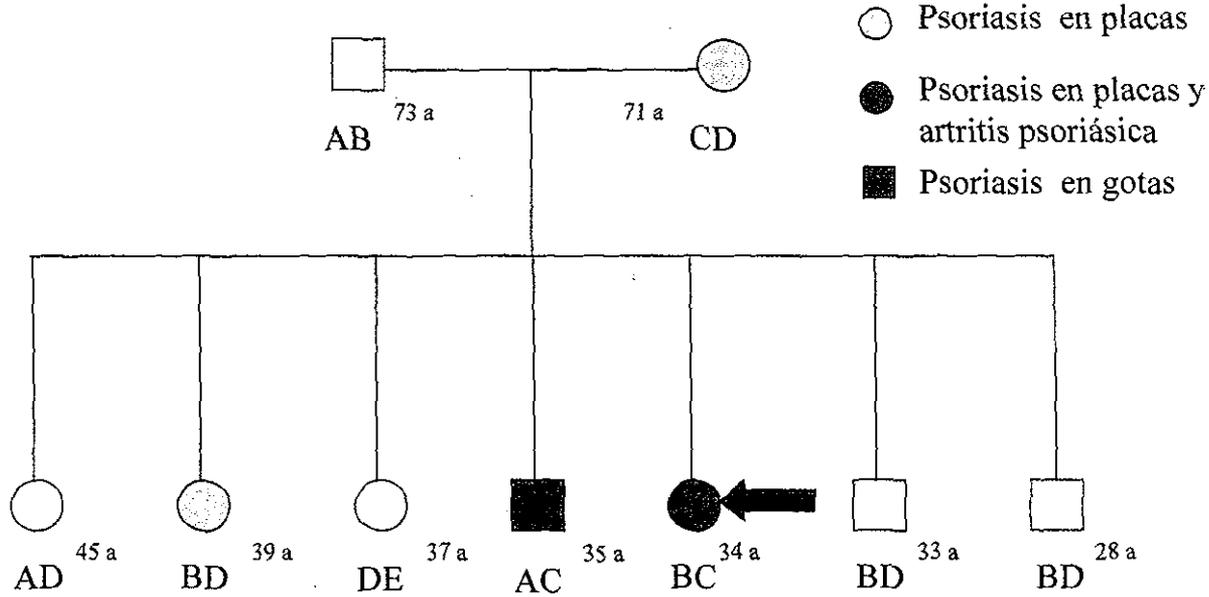
Familia 2



**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

Loci/ Haplotipo	DQA1	DQB1	DRB1
A	501	301	<b>1406</b>
B	201	201	<b>701</b>
C	301/2	302	404
D	401	402	802

Familia 3



**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

Loci/ Haplotipo	DQA1	DQB1	DRB1
A	101/4	501	101
B	<b>501</b>	<b>301</b>	<b>1406</b>
C	301/2	302	407
D	301/2	302	407
E	401	402	802

En el **cuadro 23** se muestra el análisis de pares de hermanos, en el que sólo se incluyeron los hermanos pertenecientes a las familias 2 y 3, debido a que en la familia 1 había solamente un hermano afectado y no se tenía la posibilidad de compararlo con otro. Los valores de p no fueron significativos, por lo que no es posible determinar el ligamiento genético de la enfermedad.

**Cuadro 23: Análisis de pares de hermanos**

Tipos de hermanos	Haplotipos compartidos		
	2	1	0
Afectados	Obs. 0	2 (40%)	3 (60%)
N= 5	Esp. 1 (25%)	2 (50%)	1 (25%)
	$\chi^2 = 1.5$	<b>p = 0.98</b>	NS
Sanos	Obs. 2 (33%)	2 (33%)	2 (33%)
N= 6	Esp. 1.5 (25%)	3 (50%)	1.5 (25%)
	$\chi^2 = 0.66$	<b>p = 0.98</b>	NS

En el **cuadro 24** se muestran las frecuencias de los alelos DRB1 y DQB1 en los hermanos afectados de las tres familias se encontró un incremento no significativo de los alelos DRB1\*1401 y \*1406 (20% y 30% respectivamente) con respecto a los sanos y se observó ligera disminución del DRB1 \*0407. También se observa una tendencia al incremento de DRB1\*0701, \*0404 y \*0802 sí se comparan con la población mestiza mexicana. Hay una tendencia a la disminución de los alelos DRB1\*1303 y \*0101 en sanos que probablemente se debe a la compensación de los alelos que se hallan aumentados.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**Cuadro 24: Frecuencias de DRB1 y DQB1 en enfermos y hermanos sanos**

DRB1	5 pacientes (10 haplotipos)	DRB1	8 sanos (16 haplotipos)	DQB1	5 pacientes (10 haplotipos)	DQB1	8 sanos (16 haplotipos)
*1401	2 (20%)	*1401	2 (12.5%)	*0501	1 (10%)	*5031	2 (12.5%)
*1406	3 (30%)	*1406	3 (18%)	*5031	1 (10%)	*0501	2 (12.5%)
*0407	2 (20%)	*1303	1 (6.25%)	*0201	1 (10%)	*0604	0
*0404	1 (10%)	*0101	1 (6.25%)	*0301	3 (30%)	*0201	1 (6.25%)
*0701	1 (10%)	*0407	4 (25%)	*0302	3 (30%)	*0301	4 (25%)
*0802	1 (10%)	*0404	1 (6.25%)	*0402	1 (10%)	*0302	5 (31%)
		*0701	1 (6.25%)			*0402	1 (6.25%)
		*0802	1 (6.25%)				

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

Realizamos la prueba de  $\chi^2$  para los valores anteriores comparando la frecuencia de cada alelo (DRB1 y DQB1) en sanos y enfermos sin encontrarse valores de p significativos, se muestran en el cuadro 26 y 27.

**Cuadro 26: Análisis de la distribución de alelos DRB1 en sanos y enfermos**

DRB1	OR	$\chi^2$	P
*1401	2.0	0.32	0.56
*1406	2.5	0.01	0.92
*0407	0.67	0.12	0.72
*1303, *0101, *1405	0	0.68	0.4
*0404, *0701, *0802	1.75	0.13	0.71

OR= Razón de momios

**Cuadro 27: Análisis de la distribución de alelos DQB1 en sanos y enfermos**

DQB1	OR	$\chi^2$	P
*0501, *5031	0.75	0.04	0.83
*0301	1.5	0.12	0.72
*0302	0.90	0.01	0.92
*0201, *0402	1.75	0.13	0.71

OR= Razón de momios

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

---

## V DISCUSION

La psoriasis es una enfermedad autoinmune y como la mayor parte de las enfermedades autoinmunes tiene un origen poligénico y multifactorial. Se han realizado amplios estudios del genoma donde se han identificado varios loci de susceptibilidad localizados en diferentes cromosomas. De entre ellos el locus de mayor efecto reside en el C6p21.3 dentro del MHC y ha sido designado como PSORS1. <sup>124, 88</sup>

La enfermedad en general no tiene predominio de raza y/o sexo. <sup>4, 6, 8</sup> Sin embargo, aquí se encontró un incremento en varones de 2:1 con respecto a las mujeres en los pacientes esporádicos y en los pacientes con la forma familiar la distribución por sexos fue similar. El exceso de varones en la psoriasis tipo II podría explicarse por un sesgo en el muestreo, aunque aparentemente la mayor parte de los pacientes que acuden a la consulta dermatológica en el CDP son mujeres (datos no publicados). No se ha informado hasta el momento si existe algún efecto hormonal protector en la psoriasis, pero se ha descrito el inicio y/o exacerbación con el embarazo. <sup>7</sup>

Está bien documentado que el consumo de alcohol y tabaco pueden dar inicio o agravar el padecimiento. <sup>21, 22</sup> En estos pacientes hubo un incremento en el consumo de ambos, aunque este hallazgo no tiene relevancia ya que no se midió con exactitud el grado de consumo y no se determinaron las mismas variables en el grupo de sanos. Los pacientes con psoriasis tipo II no tenían antecedentes familiares de enfermedades autoinmunes, pero dos (28%) de los pacientes con psoriasis tipo I pertenecientes a la misma familia (No 3), tenían un hermano fiebre reumática y el otro vitiligo y alopecia areata. Además la madre padecía de tiroiditis de Hashimoto y psoriasis. Cada una de estas enfermedades se han asociado con genes del MHC diferentes que pueden compartir un mecanismo inmunopatogénico común, como sucede en gran parte con las enfermedades de origen autoinmunológico.

Con respecto a la clasificación clínica las variedades de presentación más frecuentes en el total de los pacientes fueron la psoriasis en placas seguida por la psoriasis en gotas, lo cual está de acuerdo con lo informado en la literatura. <sup>1, 2, 7</sup> La mayoría de los pacientes son originarios del D.F. y no fue posible confirmar si existe alguna área donde la prevalencia de la enfermedad sea más alta. Aunque si es posible

---

demostrar que existe un componente mestizo importante, ya que la población del D.F. y del Edo. de México es principalmente mestiza (69.9% del total de los pacientes). Además había pacientes originarios de Guanajuato (4.8%) que tienen un componente caucasoide, así como pacientes de Oaxaca, Hidalgo y Puebla (9.5%, 6.3% y 3.2% respectivamente) que tienen un fondo genético mayormente amerindio. En las familias también se demostró el antecedente mestizo, pues están equilibrados la gente originaria de D.F. con poca gente del centro y norte del país. La incidencia y prevalencia del padecimiento durante 1997 en el CDP fue del 1.9% y 4.2% respectivamente y no se pueden extrapolar estos datos al resto de la población, ya que se trata de un centro dermatológico de concentración y el tamaño de muestra es pequeño. En México la incidencia estimada por el Dr. Amado Saúl es del 2%, pero es más común en los caucásicos de los países del norte de Europa como Noruega y Unión Soviética (5-10%), de moderada prevalencia entre los ingleses y enfermos de Estados Unidos (1.5-3%), baja en orientales y africanos como por ejemplo en Japón (0.1- 0.6%) y Angola (0.3%) y prácticamente nula en los nativos de Norte y Sudamérica (0-0-2%).<sup>6, 8, 42</sup> Lo que indica que el componente genético de la psoriasis en los mexicanos es de ancestros mediterráneos o caucasoides.

Existe una clasificación inmunogenética que divide a la psoriasis en dos tipos principales: la **tipo I** que es la forma familiar, de inicio temprano (antes de los 40 años) y que se asocia con Cw6, B13, B57 y DR7; y la **tipo II** o esporádica de inicio tardío (después de los 40 años) y con asociación a Cw2 y B27.<sup>67, 68, 69, 70</sup> La población de estudio en este trabajo se clasificó de acuerdo con lo anterior en pacientes con psoriasis tipo I y II, pero sólo en base a la edad de inicio y al antecedente familiar de la enfermedad, ya que no fue motivo de este trabajo la tipificación para lo genes clase I, la cual está actualmente en proceso.

El primer antígeno de clase II que se asoció a la psoriasis fue el DR7 (DRB1\*0701) y quizá es el más prevalente en pacientes con psoriasis tipo I, ya que forma parte de los haplotipos ancestrales 57.1 (Cw6-B57-DRB1\*0701-DQB1\*0303) y 13.1 (Cw6--B13-DRB1\*0701-DQB1\*02).<sup>41, 94</sup> Aunque también está presente en pacientes con psoriasis tipo II, incluso en un estudio realizado en taiwaneses se encontró una fuerte asociación de este alelo con la enfermedad (RR=6.4, pc=0.001).<sup>91</sup> Sin

---

embargo, en nuestros pacientes esporádicos con la variedad en placas observamos una tendencia a la disminución de DRB1\*07 ( $\chi^2= 2.77$ ,  $p= 0.09$ , FP= 0.05) así como DQB1\*0201 ( $\chi^2= 6.3$ ,  $p=0.01$ , FP= 0.13) y DQA1\*0201 que se encuentran en desequilibrio de ligamiento con DRB1\*07. Estos hallazgos sugieren que dichos alelos son de protección en mexicanos y no de susceptibilidad como en otras poblaciones. Estos datos apoyan con mayor intensidad que los genes de susceptibilidad para la psoriasis están localizados principalmente en la región de clase I del MHC y que los genes de clase II aparecen asociados por desequilibrio de ligamiento con éstos.

En los pacientes esporádicos con psoriasis en placas el haplotipo DRB1\*1501-DQB1\*0602-DQA1\*0102 mostró una tendencia a la disminución, aunque ésta se ve francamente reflejada en el alelo DQB1\*0602 ( $p=0.04$ , FP=0.7%). Este alelo podría estar relacionado con la protección para el desarrollo de la enfermedad en mestizos mexicanos, ya que los otros dos alelos DRB1 y DQA1 en este haplotipo se encuentran en desequilibrio de enlace con DQB1\*0602.

En el total de los pacientes con psoriasis tipo II, no se encontró ningún antígeno de clase II incrementado y hubo una disminución del alelo DRB1\*0301 ( $p=0.05$ , FP=0.4) que pudiera ser de protección para el desarrollo de la enfermedad en mestizos. No se ha propuesto que este alelo sea de protección en otras poblaciones con la forma esporádica de la enfermedad. Por el contrario en un estudio de familias alemanas se asoció por primera vez a la enfermedad, ya que forma parte del haplotipo ancestral 8.1 (A1-B8-Cw7-DRB1\*0301-DQB1\*02) que es el haplotipo ancestral más frecuente en caucásicos y que se encontró hasta en una cuarta parte de los pacientes con psoriasis vulgar. <sup>94</sup> Ciertamente las tendencias observadas en el total de los pacientes con psoriasis tipo II están reflejadas por los pacientes con la variedad en placas.

Diversos estudios en pacientes esporádicos con psoriasis muestran la asociación con otros antígenos de clase II que incluyen: DRB1\*1502-DQB1\*0601 ( $p< 0.05$ ) en japoneses, DRB1\*0901-DQA1\*0301-DQB1\*0303 (AH 46.1) ( $p< 0.05$ ) en tailandeses, DQB1\*0303 ( $Pc=0.01$ ) en japoneses con psoriasis pustulosa generalizada, DQA1\*0201-DQB1\*0303 que se encuentran en desequilibrio de ligamiento con DRB1\*0701. <sup>41, 89,</sup>

---

<sup>90, 91, 93</sup> Por último se ha encontrado que el alelo DQA1\*0501 tiene un efecto protector en taiwaneses y finlandeses. <sup>91</sup>

La expresión de la psoriasis depende más consistentemente del gen Cw\*0602, pues la proporción de pacientes que son positivos (54-80%) es 4 o 5 veces más alta que en los sanos (10-20%). <sup>85</sup> Se presenta en la mayoría de los grupos étnicos, mientras que el desequilibrio de ligamiento entre psoriasis y otros antígenos HLA-C (Cw2, Cw7, Cw11) varía significativamente dependiendo de fondo étnico. Los antígenos de clase I tienen un papel importante en la respuesta inmune como moléculas presentadoras de antígenos a los linfocitos Tc, sin embargo, los linfocitos Th pueden también jugar un papel muy importante la enfermedad, ya que se encuentran principalmente en las fases tempranas de las placas psoriáticas y además los agentes inmunosupresores como la ciclosporina que suprime la función de las células Th activadas es muy efectiva en el tratamiento para la psoriasis. <sup>90</sup> Por estos motivos no sería extraño mostrar diversos genes en distintas regiones participando en la enfermedad

En cuanto al análisis de familias con psoriasis no se corroboró ligamiento de los genes clase II con la enfermedad ya que el número de familias estudiadas fue muy pequeño. Sin embargo, llama la atención que los alelos DRB1\*1401 y \*1406 están incrementados en los pacientes (20% y 30%), en relación con los familiares sanos (12% y 18% para cada uno) y con respecto a la población general sana (1.6% y 5%). El DRB1\*1401 es de contribución mediterránea aunque también está presente en orientales. Estos datos apoyan los obtenidos en taiwaneses, donde hubo un incremento significativo de \*1401 (RR = 3.5, Pc ≤ 0.001) en pacientes con psoriasis tipo I o familiar. Además se publicó una fuerte asociación de los residuos polimórficos comunes (Phe 37 y Glu 74/Glu 74) en DRB1\*0701 y DRB1\*1401, que tienen la capacidad de unir y presentar antígenos pequeños, no polares y positivamente cargados causantes de la psoriasis, a los linfocitos Th llevándolos a su activación. <sup>91</sup> Es interesante señalar que el DRB1\*1401 que se encontró incrementado en los pacientes con la forma familiar comparte la fenilalanina en la posición 37 con el DRB1\*0701. Esto sugiere que esa es la posición de anclaje del péptido inductor del autorreconocimiento más importante. Más aún ese residuo está presente en el alelo de susceptibilidad en caucásicos y en los mestizos y taiwaneses el sustituto de este alelo es el \*1401 reconociendo el mismo

---

péptido. El alelo DRB1\*1406 en cambio, es de contribución asiática y es muy frecuente en amerindios.

Es importante mencionar que en la familia 1, el enfermo es homocigoto para el DRB1\*1401, lo que haría suponer una forma de herencia recesiva, ya que se requiere una doble dosis procedente de cada uno de los padres para que se exprese la enfermedad. El análisis de distribución de los alelos DRB1 en enfermos y familiares sanos mostró que los alelos DRB1\*14 (\*1401 y \*1406 principalmente) están incrementados no significativamente, pero muestran un riesgo relativo moderado de (OR=2.0 y OR=2.5 respectivamente), lo que indica que las personas sanas en la población y que son portadoras de estos alelos tienen 2 y 2.5 veces más riesgo de desarrollar psoriasis tipo I.

Además encontramos en los familiares sanos una disminución de los alelos DRB1\*1406, \*0404 y \*0802 (18% y 6.25%) en relación con la población general no relacionada de mestizos mexicanos. No se encontraron diferencias significativas en las frecuencias de DQB1 entre sanos y enfermos comparados con la población general.

Se han realizado diversos estudios que muestran la asociación de psoriasis tipo I con los 4 haplotipos ancestrales (AH 57.1, AH 13.1, AH 8.1 y AH 46.1) previamente mencionados. Se ha observado que AH 57.1 conlleva mayor riesgo para el desarrollo de la enfermedad y que la psoriasis esporádica y familiar comparten los mismos alelos de riesgo. Además sugieren que los principales genes de susceptibilidad residen cerca del locus HLA-C y dan a conocer al menos 3 etiologías genéticas posibles para la psoriasis: la primera propone que más de un alelo en un solo locus puede conferir susceptibilidad; la segunda, que alelos en más de un locus dentro de la región HLA pueden conferir susceptibilidad; y la tercera que el "verdadero" locus de la enfermedad puede estar ligado, pero en forma separada a uno o más genes conocidos del HLA. <sup>76</sup> Además los loci de susceptibilidad mapeados en múltiples cromosomas como: C17q25 (PSORS 2), C4q (PSORS 3), C1cenq21 (PSORS 4), C3q21 (PSORS 5), C19p (PSORS 6) y otros más demuestran la complejidad de este padecimiento. <sup>75, 80, 95, 96, 97, 98, 99, 100</sup>

Como ya se mencionó el antígeno HLA-Cw6 está fuertemente involucrado en la psoriasis. Sin embargo, esta asociación no es tan fuerte como la observada entre el HLA-B27 y la EA, donde el 100% de los pacientes portan este alelo y Cw6 sólo está

---

presente en un 10% (japoneses) a 45% (caucásicos). Por lo tanto, el gen de susceptibilidad para la enfermedad puede no ser HLA-C, sino otro en desequilibrio de ligamiento con el locus C.<sup>124</sup> Es probable que el gen patogénico para la psoriasis vulgar esté localizado dentro de un intervalo reducido de 111 kb que se extiende 89-200 kb teloméricas del gene HLA-C y en donde se localizan el haplotipo de riesgo 1 (RH1), el cual es un fragmento de 60-kb del AH 57.1, así como los genes POU5F1, TCF 19, el gene S, OTF 3 y HCR (Pg 8) publicado recientemente como un gen candidato para el desarrollo de la enfermedad (RR 2.1, 95% de intervalo de confianza y  $p = .000068$ ).<sup>85, 88, 124</sup> También se ha mostrado que el gene MICA (A5.1) localizado en clase I puede ser relevante para el desarrollo de la enfermedad en chinos y coreanos.<sup>86, 87</sup>

De acuerdo a lo anterior es innegable la contribución de los genes del MHC en la expresión de la psoriasis y los resultados de este trabajo reflejan en parte el comportamiento inmunogenético de la enfermedad en mestizos mexicanos. Sin embargo, deben de ser tomados con cautela ya que este grupo de estudio no es lo suficientemente grande para ser representativo. Por lo que se deberá aumentar el tamaño de muestra por un lado y por el otro está en proceso el análisis de clase I que probablemente dará una información mayor. Los resultados sugieren que los verdaderos genes de susceptibilidad están localizado en la región de clase I.

Es indudable es que el análisis de los genes del MHC ayuda a comprender los mecanismos de etiopatogénesis que caracterizan a aquellas enfermedades de origen inmunológico y multifactorial. El posicionamiento y demostración de su participación como genes de susceptibilidad está conduciendo al desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas para combatir o controlar dichos padecimientos. Más aún la investigación en familias permitirá en el futuro próximo dirigir el enfoque hacia una medicina predictiva para poder evitar la instalación de la enfermedad o retardar su aparición.

---

## VI CONCLUSIONES

- 1) Las variedades clínicas de presentación más frecuentes de la enfermedad concuerdan con las presentadas en la literatura.
- 2) A diferencia de lo reportado en otras series se encontró un predominio de varones de 2:1 con respecto a las mujeres en la psoriasis tipo II. Esto no fue así para los enfermos con la forma familiar.
- 3) No se confirmó la susceptibilidad asociada a los genes clase II del MHC para la expresión de la psoriasis tipo II, lo que era de esperarse ya que recientemente se ha confirmado que el principal locus de susceptibilidad para la enfermedad se encuentra dentro de la región de clase I del MHC.
- 4) No se estableció ningún gen de protección evidente en la psoriasis tipo II variedad en placas, aunque se encontraron tendencias a la disminución del DRB1\*07, DQB1\*0201 y DQA1\*0201 que se encuentran en desequilibrio de ligamiento. Esto sugiere que dichos alelos son de protección en mexicanos y no de susceptibilidad como en otras poblaciones.
- 5) DQB1\*0602 se encontró disminuído en los pacientes esporádicos con la forma en placas, pudiendo representar un alelo de protección en mestizos. Los alelos DRB1\*1501 y DQA1\*0102 que se encuentran en desequilibrio de ligamiento con éste, también se encontraron disminuídos.
- 6) Las tendencias observadas en el total de pacientes con psoriasis tipo II están determinadas por los pacientes con la variedad en placas.
- 7) No se estableció ligamiento genético de la enfermedad en familias, debido al que el número de familias estudiadas fue reducido. Se confirmará el ligamiento o su ausencia aumentando el número de familias.
- 8) Se encontraron aumentados los alelos DRB1\*1401 y \*1406 en los enfermos con psoriasis tipo I, el primero es de contribución mediterránea y está presente también en orientales y el segundo es de contribución asiática y es frecuente en amerindios.

- 
- 9) Los resultados obtenidos en este trabajo indican que los genes de susceptibilidad se hallan probablemente en la región de clase I que está actualmente bajo investigación.

---

## VII ANEXO

### CEDULA DE RECOLECCION DE DATOS

No. \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_

Nombre: \_\_\_\_\_

Edad: \_\_\_\_\_ Sexo: M F

Edo. civil: 1) Soltero 2) Casado 3) Divorciado 4) Viudo 5) Unión libre

Grupo étnico: 1) Mestizo mexicano

Escolaridad: 1) Analfabeta 2) Primaria 3) Secundaria 4) Bachillerato 4) Profesional 5) Técnica

Lugar nacimiento: \_\_\_\_\_

Fecha nacimiento: \_\_\_\_\_

D / M / A

Lugar residencia: \_\_\_\_\_

Ocupación: 1) desempleado 2) empleado 3) obrero 4) hogar 5) estudiante 6) profesional

Origen abuela paterna: \_\_\_\_\_

Origen abuelo paterno: \_\_\_\_\_

Origen abuela materna: \_\_\_\_\_

Origen abuelo materno: \_\_\_\_\_

Origen madre: \_\_\_\_\_

Origen padre: \_\_\_\_\_

Residencia madre: \_\_\_\_\_

Residencia padre: \_\_\_\_\_

Antecedente familiar:

Enf. Crónico-degenerativa: Si No Especifique \_\_\_\_\_

Enf. Tiroidea: Si No Especifique \_\_\_\_\_

Enf. Colágeno-vascular: Si No Especifique \_\_\_\_\_

Enf. Dermatológica: Si No Especifique \_\_\_\_\_

Otras: \_\_\_\_\_

Antecedente personal patológico:

Enf. Crónico-degenerativa: Si No Especifique \_\_\_\_\_

Enf. Tiroidea: Si No Especifique \_\_\_\_\_

Enf. Colágeno-vascular: Si No Especifique \_\_\_\_\_

Enf. Dermatológica: Si No Especifique \_\_\_\_\_

Espondiloartropatías : Si No Especifique \_\_\_\_\_

Otras: \_\_\_\_\_

---

Antecedentes personales no patológicos:

Tabaquismo: Si No Leve Moderado Severo

Alcoholismo: Si No Leve Moderado Severo

Café: Si No Leve Moderado severo

Consumo pescados enlatados: Si No

Medicamentos: 1) Beta-bloqueadores 2) Antimaláricos 3) Litio 4) Indometacina 5) Esteroides

Padecimiento actual:

Edad de inicio: \_\_\_\_\_

Tiempo de evolución: \_\_\_\_\_

Tratamientos previos: 1) tópicos adecuados 2) tópicos inadecuados 3) sistémico adecuado 4) sistémico inadecuado

Respuesta a tratamiento: 1) excelente 2) buena 3) regular 4) mala

DIANOSTICO CLINICO: 1) Placas 2) Gotas 3) Piel cabelluda 4) Invertida 5) Pustulosa 6) Palmo-plantar 7) Ungueal

CLASIFICACION GENETICA: 1) Tipo I 2) Tipo II

Pruebas de laboratorio:

Antiestreptolisinas: Si No Títulos \_\_\_\_\_

Exudado Faríngeo: Si No Resultado \_\_\_\_\_

Resultado de Biopsia: \_\_\_\_\_

Paciente esporádico: Si No

No. de familia: \_\_\_\_\_

No. de miembros afectados: \_\_\_\_\_ Parentesco: \_\_\_\_\_

Edades afectados: \_\_\_\_\_

No. de miembros de la familia: \_\_\_\_\_

---

## VIII BIBLIOGRAFIA

1. Stern RS y Wu J. Psoriasis. En: Ardnt, Le Boit, Robinson et al. *Cutaneous Medicine and Surgery*. Saunders 1996;1: 295-321
2. Christophers E y Mrowietz U. Psoriasis. En: Fitzpatrick TB, Freedbeg IM, Eisen AZ y col. *Dermatology in General Medicine*. Mc Graw Hill 1999;1: 495-521
3. Fry L. Psoriasis. *Br J Dermatol* 1988;119:445-461
4. Elder JT, Nair RP y Voorhees JJ. Epidemiology and Genetics of Psoriasis. *J Invest Dermatol* 1994;102:24s-27s
5. Austin LM, Ozawa M, Kikuchi T y col. The Majority of Epidermal T cells in Psoriasis Vulgaris Lesions Can Produce Type 1 Cytokines, Interferon- $\gamma$ , Interleukin-2 and Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ , Defining TC1 (Cytotoxic T Lymphocyte) and TH1 Effector Populations: a Type 1 Blood T cells in Psoriatic Patients. *J Invest Dermatol* 1999;113:752-759.
6. Krueger GG y Duvic M. Epidemiology of Psoriasis: Clinical Issues. *J Invest Dermatol* 1994;102:14s-18s
7. Lebwohl M, Zanolli M et al. Psoriasis. In: *Dermatol Clin*. Saunders 1995;13:717-779
8. Abel EA. Psoriasis. *Scien Am Med* 1997;2:1-23
9. Gross WL, Packhäuser U, Hahn G y col. Lymphocyte activation by streptococcal antigens in psoriasis. *Br J Dermatol* 1977; 97:529-536
10. Gladman DD, Farewell VT, Kopciuk KA y col. HLA Markers and Progression in Psoriatic Arthritis. *J Rheumatol* 1998;25:730-733
11. Koopman WJ. Psoriatic Arthritis. En: *Arthritis and Allied Conditions. A Textbook of Rheumatology*. Baltimore Williams and Wilkins 1997;2:1229.
12. Fraga A, Gorodezky C, Lavalle C y col. HLA-B27 in Mexican pacientes with ankylosing spondylitis. *Arthritis and Rheumatism* 1979;22:302.
13. López-Larrea, González-Roces S, Peña M y col. Characterization of B27 Haplotypes by Oligotyping and Genomic Secuencing in the Mexican Mestizo Population with Ankylosing Spondylitis: Juvenile and Adult Onset. *Hum Immunol* 1995; 43:174-180.

- 
14. Muhammad Asim Khan. HLA-B27 Polymorphism and Association with Disease. *J Rheumatol* May 2000;1-11.
  15. Marksymowych WP, Jhangri GS, Gorodezky C y col. The LMP2 polymorphism is associated with susceptibility to acute anterior uveitis in HLA-B27 positive juvenile and adult Mexican subjects with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 1997;56:488-492.
  16. Maksymowych WP, Gorodezky C, Olivo A y col. HLA-DRB1\*08 Influences the Development of Disease in Mexican Mestizo with Spondyloarthropathy. *J Rheumatol* 1997;24:904-907.
  17. Lechler R y Warrens A. HLA in Health and Disease. Ed. Academic Press 2000:3-73
  18. Camisa C, Helm TN, Pathy AL y col. Pathogenesis. En: Camisa Charles. Psoriasis. Boston Blackwell Scientific Publications 1994:7-24
  19. Gold MH, Holy AK, Roenigk HH y col. Beta-blocking drugs and psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1988;19:837-841
  20. Katayama H y Kawada A. Exacerbation of Psoriasis induced by indomethacin. *J Dermatol* 1981;8:323-327
  21. Gupta MA, Scork NJ, Gupta AK y col. Alcohol intake and treatment responsiveness of psoriasis: A prospective study. *J Am Acad Dermatol* 1993;28:730-732
  22. Poikolainen K, Reunala T y Karvonen J. Smoking, alcohol and life events related to psoriasis women. *Br J Dermatol* 1994;130:473-477
  23. Farber EM y Raychaudhuri SP. Is psoriasis a neuroimmunologic disease? *Int J Dermatol* 1999;38:12-15
  24. Raychaudhuri SP, Jiang W-Y, Farber EM. Psoriatic keratinocytes express high levels of nerve growth factor. *Acta Derm Venereol* 1998;78:84-86.
  25. Fukuoka M, Ogino Y, Sato H y col. RANTES expression in psoriatic skin, and regulation of RANTES and IL-8 production in cultured epidermal keratinocytes by active vitamin D3 (tacalcitol). *Br J Dermatol* 1998;138:63-70.
  26. Raychaudhuri SP, Jiang W-Y, Farber EM y col. Upregulation of RANTES in Psoriatic Keratinocytes: a Possible Pathogenic Mechanism for Psoriasis. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1999;79:9-11

- 
27. Nauklarinen A, Nickoloff BJ, Farber EM. Quantification of cutaneous sensory nerves and their substance P content in psoriasis. *J Invest Dermatol* 1989;92:126-129.
  28. Al'Abadie MSK, Senior HJ, Bleehen SS y col. Neurogenic changes in psoriasis. An immunohistochemical study. *J Invest Dermatol* 1992;98:535.
  29. Leung DYM, Hauk P, Strickland I y col. The role of superantigens in human diseases: therapeutic implications for the treatment of skin diseases. *Br J Dermatol* 1998;139:17-29.
  30. Valdimarsson H, Baker BS, Jónsdóttir I y col. Psoriasis: a T-cell-mediated autoimmune disease induced by streptococcal superantigens? *Immunol Today* 1995;16:145-149.
  31. Wessels MR. Infecciones Estreptocócicas. En: Harrison, Isselbacher, Braunwald et al. *Principios de Medicina Interna*. Ed. Interamericana McGraw-Hill 1994;I: 720-727.
  32. Skov L and Baadsgaard O. Superantigens. Do they have a role in skin diseases? *Arch Dermatol* 1995;131:829-832.
  33. Bernerd F, Magnaldo T y Darmon M. Delayed Onset of Epidermal Differentiation in Psoriasis. *J Invest Dermatol* 1992;98:902-910.
  34. Baker BS y Fry L. The immunology of psoriasis. *Br J Dermatol* 1992;126:1-9.
  35. Nickoloff BJ. The Immunologic and Genetic Basis of Psoriasis. *Arch Dermatol* 1999;135:1104-1110.
  36. Iversen Ole-Jan. The expression of Retrovirus-Like Particles in Psoriasis. *J Invest Dermatol* 1990;95:41s-43s.
  37. Duvic Madeleine. Immunology of AIDS Related to Psoriasis. *J Invest Dermatol* 1990;95: 38s-40s.
  38. Elder JT, Nair RP, Guo SW y col. The Genetics of Psoriasis. *Arch Dermatol* 1994;130:216-224.
  39. Brandrup F, Hauge M, Henningsen K y col. Psoriasis in an Unselected Series of Twins. *Arch Dermatol* 1978;114:874-878.
  40. Brandrup F y Green A. The prevalence of Psoriasis in Denmark. *Acta Dermatovener* 1981;61:344-346.

- 
41. Henseler Tilo. The Genetics of Psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1997;37:S1-S11.
  42. Bhalerao J y Bowcock AM. The genetics of psoriasis: a complex disorder of the skin and immune system. *Hum Mol Genet* 1998;7:1537-1545.
  43. Lin-Xi Ran. Psoriasis in China. *J Dermatol* 1993;20:746-755.
  44. Yip Yiu Shing. The prevalence of psoriasis in Mongoloid race. *J Am Acad Dermatol* 1984;10:965-969.
  45. Gunawardena DA, Gunawardena KA, Vasanthanathan NS y col. Psoriasis in Sri-Lanka- a computer analysis of 1366 cases. *Br J Dermatol* 1978;98:85-95
  46. Kanwar AJ, Belhaj MS, Bharija SC y col. Psoriasis among Arabs: a study from Libya. *J Dermatol* 1984;11:378-382.
  47. McCluskey J y Peh A C. The human leucocyte antigens and clinical medicine: an overview. *Rev Immunogenetics* 1999;1:3-20.
  48. Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. *Inmunología Celular y Molecular*. Ed. McGraw-Hill Interamericana 1999: 105-148
  49. Roitt I, Brostoff J, Male D. *Inmunología*. Ed. Harcourt Brace 1997:5.3-5.7
  50. Trowsdale J. Organization of the human MHC. In: Svejgaard A, Buus S, Fugger L. *HLA and Disease, The Molecular Basis*. Munksgaard Dinamarca 1997:21-37
  51. Steffensen R, Christiansen OB, Bennet EP y col. HLA-E polymorphism in patients with recurrent spontaneous abortion. *Tissue Antigens* 1998;52:569-572
  52. Carsella ED, Rouas-Freiss N, Paul P y Dausset J. HLA-G: a tolerance molecule from the major histocompatibility complex. *Immunol Today* 1999;20:60-62
  53. Rhodes DA y Trowsdale J. Genetics and molecular genetics of the MHC. *Rev Immunogenetics* 1999;1:21-31
  54. Carroll MC, Campbell DR, Bentley DR. A molecular map of the human major histocompatibility complex class III region linking complement genes C4, C2 and factor B. *Nature* 1984;307:237-241
  55. York IA y Rock KL. Antigen processing and presentation by the class I major histocompatibility complex. *Annu Rev Immunol* 1996;14:369-396

- 
56. Watts Colin y Powis Simon. Pathways of antigen processing and presentation. *Rev Immunogenetics* 1999;1:60-74
  57. Monaco JJ. A molecular model of MHC class-I-restricted antigen processing. *Immunol Today* 1992;13:173-178
  58. Benham A, Tulp A y Neefjes J. Synthesis and assembly of MHC-peptide complexes. Congress perspective. *Immunol Today* 1995.
  59. Nelson CA y Fremont DH. Structural principles of MHC class II antigen presentation. *Rev Immunogenetics* 1999;1:47-59
  60. Vogt AB, Hämmerling, Kropshofer H. HLA-DM and HLA-DO: A Chaperone and its Modulator Influencing the Peptide Repertoire Seen by T Cells. *The Immunologist* 1998;6:186-193
  61. Regueiro JR y López Larrea C. La presentación de antígenos a los linfocitos T $\alpha\beta$ . En: Regueiro JR. *Inmunología. Biología y patología del sistema inmun.* Ed Panamericana 2<sup>a</sup> ed. 1996:55-60.
  62. HLA informatics group [www.anthonynolan.org](http://www.anthonynolan.org). UK/HIG
  63. Abele DC, Dobson RL y Graham JB. Heredity and Psoriasis. Study of a large family. *Arch Dermatol* 1963;88:38-47.
  64. Wueper KD, Coulter SN y Haberman A. Psoriasis Vulgaris: A Genetic Approach. *J Invest Dermatol* 1990;95:2s-4s
  65. Tilikainen A, Lassus A, Karvonen J y col. Psoriasis and HLA-Cw6. *Br J Dermatol* 1980;102:179-184.
  66. Farber EM, Nall LO y Watson W. Natural History of Psoriasis in 61 Twin Pairs. *Arch Dermatol* 1979;109:207-211
  67. Christophers E y Henseler T. Psoriasis Types I and II as subtypes of nonpustular psoriasis. *Seminars in Dermatology* 1992;11:261-266
  68. Enerbäck, Martinsson T, Inerot A y col. Evidence that HLA-Cw6 determines early Onset of psoriasis, obtained using sequence-specific primers (PCR-SSP). *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1997;77:273-276

- 
69. Enerbäck C, Martinsson T, Inerot A y col. Significantly earlier age at onset for the HLA-Cw6-positive than for Cw6-negative psoriatic sibling. *J Invest Dermatol* 1997;695
  70. Swanbeck G, Inerot A, Martinsson T. Age at onset and different types of psoriasis. *Br J Dermatol* 1995;133:768-673.
  71. Marcusson JA, Johannesson A y Möller E. HLA-A, B, C and DR antigens in psoriasis. *Tissue Antigens* 1981;17:525-529
  72. Nakagawa H, Asahina A, Akazaki S y col. Association of Cw11 in Japanese patients with psoriasis vulgaris. *Tissue Antigens* 1990;36:241-242
  73. Asahina A, Akazaki S, Nakagawa H y col. Specific nucleotide sequence of HLA-C is strongly associated with psoriasis vulgaris. *J Invest Dermatol* 1991;97:254-258
  74. Trembath RC, Lee-Clough R, Rosbotham JL y col. Identification of a major susceptibility locus on chromosome 6p and evidence for further disease loci revealed by a two stage genome-wide search in psoriasis. *Hum Mol Genet* 1997;6:813-820
  75. Samuelson L, Elunol F, Torinsson A y col. A genome-wide search for genes predisposing to familial psoriasis by using a stratification approach. *Hum Genet* 1999;105:523-529
  76. Jenisch S, Henseler T, Nair RP. Linkage Analysis of Human Leucocyte Antigen (HLA) Markers in Familial Psoriasis: Strong Disequilibrium Effects Provide Evidence for a Major Determinant in the HLA-B/C Region. *Am J Hum Genet* 1998;63:191-199
  77. Schmith-Egenolf M, Eiermann TH, Boehncke WH y col. Familial juvenile onset psoriasis is associated with the human leukocyte antigen (HLA) clas I side of the extended haplotype Cw6-B57-DRB1\*0701-DQA1\*0201-DQB1\*0303: a population and family based study. *J Invest Dermatol* 1996;106:711-714
  78. Roitberg-Tambur A, Friedman A, Tzfonl EE y col. Do specific pockets of HLA-C molecules predispose Jewish patients to psoriasis vulgaris? *J Am Acad Dermatol* 1994;31:964-968

- 
79. Nair RP, Henseler T, Jenisch S y col. Evidence for two psoriasis susceptibility loci (HLA an 17q) and two novel candidate regions (16p and 20p) by genome-wide scan. *Hum Mol Genet* 1997;6:1349-1356
  80. Balendran N, Lee-Clough R, Arguello JR y col. Characterization of the major susceptibility region for psoriasis at chromosome 6p21.3. *J Invest Dermatol* 1999;113:322-328
  81. Burden AD, Javed S, Baily M y col. Genetics of psoriasis paternal inheritance and a locus on chromosome 6p. *J Invest Dermatol* 1998;110:958-960
  82. Jenisch S, Koch S, Henseler T y col. Corneodesmosin gene polymorphism demonstrates strong linkage disequilibrium with HLA and association with psoriasis vulgaris. *Tissue Antigens* 1999;54:439-449
  83. Ishihara M, Yamagata N, Ohno S y col. Genetic polymorphisms in the keratin-like S gene within the human major histocompatibility complex and association analysis on the susceptibility to psoriasis vulgaris. *Tissue Antigens* 1999;48:182-186
  84. Tazi Ahnini R, Camp NJ, Cork MJ y col. Novel genetic association between the corneodesmosin (MHCS) gene and susceptibility to psoriasis. *Hum Mol Genet* 1999;8:1135-1140
  85. Asumalahti K, Laitinen T, Itkonen-Vatjus R y col. A candidate gene for psoriasis near HLA-C, HCR (Pg8), is highly polymorphic with a disease-associated susceptibility allele. *Hum Mol Genet* 2000;9:1533-1542
  86. Cheng L, Zhang SZ, Xiao CY y col. The A5.1 allele of the major histocompatibility complex class I chain-related gene A is associated with psoriasis vulgaris in Chinese. *Br J Dermatol* 2000;143:324-329
  87. Choi HB, Han H, Youn JI y col. MICA 5.1 allele is a susceptibility marker for psoriasis in the Korean population. *Tissue Antigens* 2000;56:548-550
  88. Nair RP, Stuart P, Henseler T y col. Localization of Psoriasis-Susceptibility Locus PSORS1 to a 60-kb Interval Telomeric to HLA-C. *Am J Hum Genet* 2000;66:1833-1844

- 
89. Ozawa A, Miyahara M, Sugai J y col. HLA class I and II alleles and susceptibility to generalized pustular psoriasis: significant associations with HLA-Cw1 and HLA-DQB1\*0303. *J Dermatol* 1998;25:573-581
  90. Saeki H, Kuwata S, Nakagawa H y col. Analysis of HLA class II and TAP alleles in Japanese patients with psoriasis vulgaris. *Hum Immunol* 1998;59:503-511
  91. Shiou-Hwa J, Tsen-Fang T, Wei-Ling T y col. HLA-DRB1\*0701 and DRB1\*1401 are associated with genetic susceptibility to psoriasis vulgaris in Taiwanese population. *Br J Dermatol* 1998;139:978-983
  92. Rani R, Narayan R, Fernández-Viña MA y col. Role of HLA-B and C alleles in development of psoriasis in patients from North India. *Tissue Antigens* 1998;51:618-622
  93. Vejbaesya S, Eiermann TH, Suthipinitthram P y col. Serological and molecular analysis of HLA class I and II alleles in Thai patients with psoriasis vulgaris. *Tissue Antigens* 1998;52:389-392
  94. Jenisch S, Westphal E, Nair RP y col. Linkage disequilibrium analysis of familial psoriasis: identification of multiple disease associated MHC haplotypes. *Tissue Antigens* 1999;53:135-146.
  95. Capon F, Novelli G, Semprini S y col. Searching for psoriasis susceptibility genes in Italy: genome scan and evidence for a new locus on chromosome 1. *J Invest Dermatol* 1999; 112:32-35
  96. Capon F, Semprini S, Dallapiccola B y col. Evidence for interaction between psoriasis susceptibility loci on chromosomes 6p21 and 1q21. *Am J Hum Genet* 1999;65:1798-1800
  97. Enlund F, Samuelson L, Enerbäck C y col. Psoriasis susceptibility locus in chromosome region 3q21 identified in patients from southwest Sweden. *Eur J Hum Genet* 1999;7:783-790
  98. Tomfohrde J, Silverman A, Barnes R y col. Gene for familial psoriasis susceptibility mapped to the distal end of human chromosome 17q. *Science* 1994;264:1141-1145
  99. Burden AD. Identifying a gene for psoriasis on chromosome 6 (PSOR1). *Br J Dermatol* 2000;143:238-241

- 
100. Lee Y-A, Rüschenhoff F, Windemuth C y col. Genomewide Scan in German Families Reveals Evidence for a Novel Psoriasis-Susceptibility Locus on Chromosome 19p13. *Am J Hum Genet* 2000;67:1020-1024
  101. Jinquan T, Vorum H, Gronhøj C y col. Psoriasin: A novel chemotactic protein. *J Invest Dermatol* 1996;107:5-9
  102. Nickoloff BJ, Wrone-Smith T, Bonish B y col. Response of murine and normal human skin to injection of allogeneic blood-derived psoriatic immunocytes: detection of T cells expressing receptors typically present on natural killer cells including CD95, CD158, and CD161. *Arch Dermatol* 1999;135:546-552
  103. Ortonne JP. Aetiology and pathogenesis of psoriasis *Br J Dermatol* 1996;135 Suppl 49:1-5
  104. Norris DA, Travers JB and Leung DYM. Lymphocyte activation in the pathogenesis of psoriasis. *J Invest Dermatol* 1997;109:1-3
  105. Baker J N.W.N. Pathogenesis of psoriasis. *J Dermatol* 1998;25:778-781
  106. Szabo SK, Hammerberg C, Yoshida Y y col. Identification and quantitation of Interferon- $\gamma$  producing T cells in psoriatic lesions: localization to both Cd4+ and Cd8+ subsets. *J Invest Dermatol* 1998;111:1072-1078
  107. Uyemura K, Yamamura M, Fivenson DF y col. The cytokine network in lesional and lesion-free psoriatic skin is characterized by a T-helper type I cell-mediated response. *J Invest Dermatol* 1993;101:701-705
  108. Cooper KD, Hammerberg C, Baadsgaard O y col. Interleukin-1 in Human Skin: Dysregulation in Psoriasis. *J Invest Dermatol* 1990;95:24S-26S
  109. Lee RE, Gaspari AA, Lotze MT y col. Interleukin 2 and psoriasis. *Arch Dermatol* 1988;124:1811-1815
  110. Nickoloff BJ and Griffiths CEM. Lymphocyte trafficking in psoriasis: a new perspective emphasizing the dermal dendrocyte with active dermal recruitment mediated via endothelial cells followed by intra-epidermal T-cell activation. *J Invest Dermatol* 1990;95:35S-37S
  111. Gottlieb AB. Immunologic mechanisms in psoriasis. *J Invest Dermatol* 1990;95:18s-19s

- 
112. Baadgaard O, Fisher G, Voorhees JJ y Cooper KD. The role of the immune system in the pathogenesis of psoriasis. *J Invest Dermatol* 1990;95:32s-34s
  113. Tuschil A, Lam C, Halsberg A y col. Interleukin-8 stimulates calcium transients and promotes epidermal cell proliferation. *J Invest Dermatol* 1992;99:294-298
  114. Yawalkar N, Karlen S, Hunger R y col. Expression of Interleukin-12 is increased in psoriatic skin. *J Invest Dermatol* 1998;111:1053-1057
  115. Elder JT, Klein SB, Tavakkol A y col. Growth Factor and proto-oncogene expression in psoriasis. *J Invest Dermatol* 1990;95:7s-9s
  116. King LE, Gates RE, Stoscheck CM y col. Epidermal Growth Factor/Transforming Growth Factor Alpha Receptors and psoriasis. *J Invest Dermatol* 1990;95:10s-12s
  117. Creamer D, Allen MH, Sousa A. Localization of endothelial proliferation and microvascular expansion in active plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 1997;136:859-865
  118. Sambrook J, Fritsch EF, Maniatis. *Molecular Cloning : a laboratory manual* 2nd ed. Cold Spring Harbor Laboratory Press. Nueva York 1989. Appendix E. 6. 34-6. 35, E3-E4.
  119. Gorodezky C. *Manual de Técnicas de Biología Molecular*. Departamento de Inmunogenética, INDRE, SSA 1997.
  120. Bignon JD, Fernández-Viña MA, Cheneau M. HLA DNA classII typing by PCR-SSOP: 12th International Workshop Experience. En: Charron D, EDK Paris (ed): "Genetic Diversity of HLA functional and Medical Implications" 1997;1:21-25
  121. Zachary AA. *Statistical Analyses of Genetic Data*. *Ashi Quarterly*, Winter 1995, 4-7.
  122. Haldane JBS. The estimation and significance of the logarithm of a ration of frequencies. *Ann Hum Genet* 1956, 20:309-311.
  123. Spiegel MR. *Schaum's Outline of Theory and Problems of Statics*, Schaum Publishing Company. New York. 1961, 191-203.
  124. Oka A, Tamiya G, Tomizawa M y col. Association analysis using refined microsatellite markers localizes a suscetibility locus for psoriasis vulgaris within a 111 kb segment telomeric to the HLA-C gene. *Hum Mol Genet* 1999;8:2165-2170