



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
FACULTAD DE MEDICINA**

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES PARA LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO**

**“BACTERIAS QUE COLONIZAN LA PIEL
AFECTADA Y NO AFECTADA DE LOS
PACIENTES CON PSORIASIS, SU
CORRELACIÓN CON EL GRADO DE GRAVEDAD,
ASI COMO EL TIPO DE RESPUESTA
INFLAMATORIA EN EL H.R. ADOLFO LOPEZ
MATEOS EN UN PERIODO DE 6 MESES DE
SEPTIEMBRE DE 2005 A FEBRERO DE 2006”**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE PRESENTA EL

DR. JOSÉ LUIS GALVEZ ROMERO

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD EN:

INMUNOLOGÍA Y ALERGIA CLÍNICA

ASESOR DE TESIS:

DR. JAVIER GÓMEZ VERA

AÑO 2007

No. DE REGISTRO: 38.2006





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

AGRADECIMIENTOS.

Agradecemos la participación voluntaria de los pacientes en este protocolo, así como a la enfermera C. María del Rosario Miranda Vargas por su valiosa ayuda en este trabajo. La muy preciada colaboración del Dr. Sigifredo Pedraza Sánchez y Q.F.B. Guadalupe Rodríguez Moreno en los estudios de proliferación in vitro, la colaboración de las Doctoras Lorena Estrada Aguilar y Esther Guevara Sangines en la evaluación clínica de los pacientes con psoriasis y la lectura de biopsias por el Dr. Fernando Enrique De la Torre Rendón. Un agradecimiento especial al Dr. Alejandro Escobar por permitirnos utilizar uno de sus dibujos para la figura 1

Í N D I C E

RESUMEN	5
SUMMARY	7
INTRODUCCIÓN	9
MATERIALES Y MÉTODOS	11
RESULTADOS	14
DISCUSIÓN	16
AGRADECIMIENTOS	20
REFERENCIAS	21
FIGURAS	30
TABLAS	33

RESUMEN

ANTECEDENTES: La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica de la piel con características de autoinmunidad, cuya exacerbación se ha asociado a infecciones por *Streptococcus* β hemolítico del grupo A, así como *Staphylococcus aureus*, mediados por superantígenos. Los superantígenos son moléculas que simultáneamente se unen al TCR de linfocitos T CD4+ ó CD8+ y con moléculas presentadoras de antígeno MHC-II. La respuesta a superantígenos en estos pacientes ha sido poco estudiada

OBJETIVO: Establecer la flora bacteriana de la piel afectada y no afectada en los pacientes con psoriasis.

OBJETIVO SECUNDARIO: Comparar la proliferación celular de linfocitos TCD4+ de sangre periférica de pacientes con psoriasis a SEB (enterotoxina B de estafilococo) y su relación con infecciones bacterianas

MATERIAL Y MÉTODOS: Se estudiaron nueve pacientes adultos con diagnóstico clínico de psoriasis, confirmado por biopsia, y siete individuos sanos voluntarios adultos. Se hicieron ensayos de linfoproliferación con células mononucleares de sangre, estimuladas con PHA (fitohemaglutinina) (control positivo) y el superantígeno SEB de *Staphylococcus aureus*, evaluados a 4 y 7 días por citometría de flujo (CF), midiendo número de ciclos y porcentajes de células CD4 en división. En los pacientes se hicieron cultivos de secreción nasal, exudado faríngeo, biopsias de piel afectada y no afectada; se compararon los resultados entre pacientes y sanos y se correlacionaron las características de los pacientes y sus resultados de los cultivos

RESULTADOS: En todos los cultivos de nasofaringe (9/9) se encontraron *Streptococcus* spp y *Staphylococcus* spp. En los cultivos de piel afectada se aisló al menos una especie bacteriana en 7/9 pacientes: en tres creció *Enterobacter*, en dos *Staphylococci* y en uno *Bacillus subtilis*, mientras que en sus muestras apareadas de piel sana no hubo desarrollo bacteriano. La proporción de células CD4+ y la proliferación entre pacientes y sanos fue similar en respuesta a PHA a los 4 y 7 días. Las células CD4 de los pacientes tuvieron menor respuesta proliferativa al SEB sólo a los 4 días de cultivo en relación a los sanos (P = 0.05).

CONCLUSIÓN: La respuesta proliferativa parcialmente disminuída a SEB en pacientes con psoriasis se relaciona presuntivamente con infección faríngea por *Streptococcus* o *Staphylococcus*

Palabras clave: Psoriasis, humano, superantígenos, Streptococcus, Staphylococcus, SEB, linfocitos T

SUMMARY

BACKGROUND: The psoriasis is a chronic inflammatory illness of the skin with autoimmune characteristics, whose increase has associated to infection for *Streptococcus* β hemolytic as well as *Staphylococcus aureus*, mediated by superantigens. The superantigens are molecules that simultaneously unit to TCR (T Cell Receptor) from lymphocytes T CD4+ or T CD8+ and with molecules bearers of antigen MHC-II (Major Histocompatibility Complex). The response to superantigens in these patients has been little studied.

OBJECTIVE: To establish the bacterial flora of affected and no affected skin in the patients with psoriasis.

SECONDARY OBJECTIVE: To compare the cellular proliferation of TCD4+ lymphocytes of outlying blood from patients with psoriasis to SEB (Staphylococcal Enterotoxin B) and its relationship with bacterial infections.

MATERIAL AND METHODS: Nine mature patients were studied with clinic diagnosis of psoriasis, confirmed by biopsy, and seven individuals healthy mature volunteers.

Linfoproliferation rehearsals were made with mononuclear cells of blood, stimulated with PHA (Phytohemagglutinin) (positive control) and SEB superantigen of *Staphylococcus aureus*, evaluated to 4 and 7 days by Flow Cytometry (FC), measuring numbers of cycles and percentage of CD4+ cells in division. In patients were made cultures of nasal secretion, pharyngeal exudate, biopsies of affected skin and affected no; the results were compared between patients and healthy and were correlated the patients characteristics and their culture results.

RESULTS: In all nasopharynx cultures (9/9) *Streptococcus* spp and *Staphylococcus* spp were found. In the affected skin cultures was isolated a bacterial species at least in 7/9 patients: in three *Enterobacter* grew, in two *Staphylococci* and in one *Bacillus subtilis*, while in its matched up samples of healthy skin there was no bacterial development. The proportion of CD4+ cells and the proliferation between patients and healthy was similar in response to PHA to the 4 and 7 days. The patients CD4+ cells only had smaller proliferate response to SEB at the 4 days of culture in relation to the healthy ones (P=0.05).

CONCLUSION: The partially low proliferate response to SEB in patients with psoriasis is in presumptive relation with pharyngeal infection for Streptococcus or Staphylococcus.

Key Words: Psoriasis, human, superantigen, Streptococcus, Staphylococcus, SEB (Staphylococcus Enterotoxin B), T lymphocytes.

INTRODUCCION

La psoriasis es una enfermedad crónica inflamatoria de la piel mediado por células T de causa desconocida, en algunos casos asociada a procesos autoinmunes con predisposición genética asociada y con procesos infecciosos exacerbantes.^[1] La prevalencia de la psoriasis es variable y se estima entre 0.6 a 4.8% en los Estados Unidos y Europa.^[2] Tiene un inicio bimodal (al final de la adolescencia y a finales de la quinta década de la vida)^[1-4] En México constituye una de las 15 dermatopatías más frecuentes, sin embargo, no existe información suficiente en nuestro país para cuantificar y caracterizar a la psoriasis como un problema de salud pública. Se considera en México una frecuencia probable de 1% a 3% de la población general (Consenso Mexicano)

Existe evidencia que el locus de los genes asociado a psoriasis se encuentra en el cromosoma 6 cerca del HLA Cw-6. Se propone la actividad de varios genes en combinación con el medio ambiente HLA-C (comodeosmin) , SLC9A3R1, NAT9, RAPTOR y SLC12A8.^[5-9] La principal anomalía de la psoriasis es una alteración de la cinética de los queratinocitos debido a un acortamiento de replicación celular de 311 a 36hrs, lo que da lugar a una producción de células epidérmicas 28 veces superior a lo normal. Los fenómenos inmunológicos juegan un papel crucial en la persistencia de las lesiones, ocurre infiltración de células T que rodean los vasos sanguíneos de la dermis superior y producen citocinas TH1.^[10-15] Hay abundantes TCD4+ en la dermis psoriática y CD8+ en la epidermis con predominio de las primeras.^[16-21] Las células T muestran un marcador de superficie llamado "Antígeno linfocítico cutáneo" (CLA por sus siglas en inglés),^[22] que les permite unirse a las selectinas P y E endoteliales, facilitando la migración a través de la vasculatura cutánea.^[23-25] Las células T CD8+ son CXCR3+ lo que les permite responder a gradientes de quimiocinas epidérmicas de los monocitos derivados de queratinocitos inducidos por INF- γ y la proteína 10 inducible por IFN (IP-10).^[26-33] Aunque no se conoce un autoantígeno específico de psoriasis expresado en el queratinocito, se ha propuesto que antígenos bacterianos pueden mimetizar con un antígeno propio e inducir un tipo de respuesta autoinmune^[15, 34, 35] . Dentro de los antígenos bacterianos propuestos como causantes de estos fenómenos están los superantígenos, los cuales estimulan específicamente linfocitos T que expresan determinadas familias V β de TCR (Receptor de célula T).^[35-38] Por otro lado se han

relacionado varios estímulos que exacerban la enfermedad en la piel, desde diversos fármacos (beta bloqueadores, litio, antimetabólicos, AINES, IECA, tetraciclinas, interferones, etc) hasta procesos infecciosos por Streptococci beta hemolítico del grupo A así como Staphylococci. El proceso inmunológico relacionado a estas infecciones está mediado por la presencia de superantígenos.^[39-50]

Los superantígenos son una familia de proteínas exógenas derivadas de virus o bacterias, con capacidad para activar policlonalmente linfocitos T CD4+, CD8+ y algunas veces gamma-delta.. Las propiedades inmunoestimulantes de los superantígenos son resultado directo de su interacción (como proteínas completas, sin necesidad de procesamiento) con el dominio V β del receptor de las células T (TCR) y las moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) clase II sobre la superficie de las células presentadoras del antígeno en un sitio independiente de la región determinante de la complementariedad (CDR, por sus siglas en inglés),^[40, 51-59] es decir, que no ocurre la presentación antigénica en el surco antigénico que se halla en la molécula MHC-II (Figura 1).

Dentro de las bacterias, *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pyogenes* producen en conjunto 19 diferentes superantígenos y estas bacterias se han encontrado asociadas con el inicio o exacerbación de la psoriasis^[60].

En el presente estudio, con el propósito de contribuir en el conocimiento de la inmunopatogenia de la psoriasis, hemos investigado la respuesta linfoproliferativa *in vitro* de muestras de pacientes con psoriasis, hacia el superantígeno SEB (Enterotoxina B de *Staphylococcus aureus*) y su relación con el estado clínico de los pacientes, incluyendo la presencia de infecciones sistémicas o localizadas (dérmicas) de *Staphylococcus* o *Streptococcus*.

MATERIALES Y METODOS.

Grupos de estudio. Se han estudiado hasta este momento a 9 pacientes adultos (de 42 a 65 años de edad, media = 53.5, 5 hombres y 4 mujeres) con diagnóstico de psoriasis establecido clínicamente en los Servicios de Dermatología y Alergia, confirmado por Patología en el Hospital Regional del ISSSTE Adolfo López Mateos. Los pacientes tuvieron un promedio de 15 años con la enfermedad (10-20 años). De los pacientes estudiados 8 presentaron psoriasis vulgar, dos de ellos con artritis psoriática; una sola paciente con psoriasis guttata. Para todos los estudios efectuados se contó con el consentimiento informado por escrito de los pacientes, así como con la aprobación de los comités científicos y de ética del hospital. Se tomaron de los pacientes muestras de exudado nasofaríngeo, y se cultivaron en diferentes medios convencionales para bacterias; de las lesiones cutáneas se tomaron muestras de biopsia por punción realizando previa antisepsia con yodo-povidona y se hicieron igualmente cultivos microbiológicos, tomándose además como referencia de control interno una muestra del mismo paciente de piel sana para cultivo. Se tomaron además muestras de sangre con anticoagulante EDTA para los ensayos in vitro de linfoproliferación.

Como grupo control, se estudiaron muestras de 7 individuos sanos (4 mujeres y 3 hombres) con edades entre 29 y 74 años (media = 51.5), sin antecedentes personales de enfermedades cutáneas ni historia clínica reciente de infecciones faríngeas de ningún tipo. De este grupo control sólo se tomaron las muestras de sangre para los ensayos in vitro de linfoproliferación.

Como escrutinio general se evaluó en los pacientes citometría hemática con diferencial, cuantificación de inmunoglobulinas (IgG, IgA, IgM, IgE), C3, C4, Proteína C-reactiva y Velocidad de Sedimentación Globular (VSG) con la finalidad de descartar inflamación aguda o inmunodepresión.

Ensayos de linfoproliferación in vitro: las muestras de sangre de los individuos estudiados se separaron por centrifugación en un gradiente de Fycoll por los métodos convencionales, se marcaron con CFSE (ver adelante) y se cultivaron en placas de cultivo de 48 pozos (Falcon) a una densidad de 1×10^6 células / mL de RPMI suplementado con 10% de suero fetal bovino (Gibco, Grand Island, N.Y., U.S.A.), 2 mM de L-glutamina y los antibióticos penicilina-

estreptomycin. Los cultivos fueron estimulados con 2µg/mL de fitohemaglutinina de *Phaseolus vulgaris* (Sigma Chemical, St. Louis MO) o con 10 ng/mL de Enterotoxina B de *Staphylococcus aureus* (SEB, Sigma) o sin estímulo (sólo medio de cultivo) e incubados a 37°C y 5% de CO₂ durante 7 días. Se tomaron muestras de los cultivos a los 4 y 7 días para teñir a las células CD4+ y medir la proliferación de dichas células por citometría de flujo (CF) evaluando la dilución serial del reactivo fluorocromo CFSE.

Marcado de las células con CFSE. Las células mononucleares (PBMC) de pacientes o testigos se marcaron con el reactivo CFSE (Carboxy-fluorescein diacetate succinimidyl ester), como lo describe Green ^[61]. Brevemente, los paquetes de PBMC obtenidos de la centrifugación por Ficoll fueron contados y resuspendidos (no más de 20 x 10⁶ células / muestra) en 0.5 mL de PBS con 0.5% de BSA (albúmina sérica bovina) y mezclados con 0.5 mL del mismo amortiguador conteniendo además CFSE a una concentración de 20 mM, en tubos de cultivo que se incubaron por 10 minutos a 37°C y 5% de CO₂. Enseguida fuera de la incubadora se agregó 5 mL de RPMI con 10% de SFB frío y se incubaron los tubos por 5 minutos en baño de hielo para parar el marcaje (“quenching”) de las células, se centrifugaron a 300 x g, se decantaron los sobrenadantes y se repitió el lavado dos veces más con el mismo medio de cultivo suplementado. Las células fueron resuspendidas en RPMI-10% SFB y cultivadas en pozos de placa de cultivo de 48 pozos para su estimulación y cosecha.

Análisis de la linfoproliferación por citometría de flujo. La proliferación celular fue evaluada por el método convencional de citometría de flujo, analizando la disminución serial de la fluorescencia emitida por el CFSE al irse dividiendo en los citoplasmas de las células a medida que las células proliferan ^[62]. Las células cosechadas a los días 4 ó 7 fueron marcadas con anticuerpo monoclonal anti-CD4 PE (Becton Dickinson, San Jose CA) y analizadas en un citómetro de flujo FACSort (Becton-Dickinson) usando el programa Cell Quest versión 3.01, adquiriendo al menos 30 000 células por cada tubo-condición estudiada. Tomando en cuenta los valores basales de proliferación espontánea en las células cultivadas sin estímulo (control negativo), se obtuvieron valores del porcentaje de células en proliferación (haciendo énfasis en

el análisis de las células CD4+) así como el número de ciclos de proliferación alcanzados por las células a los tiempos analizados.

Análisis estadístico. Los porcentajes de proliferación celular de las células CD4+ fueron analizados y comparados entre el grupo de pacientes y los testigos sanos, mediante la prueba t de Student después de la transformación logarítmica de los datos para normalizarlos. El análisis estadístico se hizo en el programa Excel de Microsoft, considerándose significativos los valores de $P = \text{ó} < \alpha 0.05$.

RESULTADOS

Staphylococcus y Streptococcus colonizan a pacientes con psoriasis.

Como se sabe, la colonización o infecciones por ciertas bacterias es una de las características importantes de la psoriasis; esta asociación de psoriasis con infecciones bacterianas puede ser incluso causa de exacerbación de la enfermedad cutánea. En los pacientes estudiados en este trabajo se buscaron bacterias en: a) exudados faríngeos, b) moco nasal, c) piel afectada y d) piel sana. **En la tabla 1** se resumen los hallazgos bacteriológicos de los cultivos. Notablemente la presencia de *Staphylococcus* o *Streptococcus* fue en el 100% de las muestras nasofaríngeas y en 3 de los 9 pacientes analizados se encontró *Staphylococcus epidermidis* en la piel afectada; estos hallazgos son consistentes con estudios previos ^[55, 63-71]

El número de ciclos de división de células CD4+ estimuladas con SEB o PHA es similar en pacientes con psoriasis y sanos.

Dado que distintas especies de *Staphylococcus* o *Streptococcus* han sido asociadas a la psoriasis, y a que esas bacterias tienen superantígenos capaces de activar a un gran número de linfocitos T, en este trabajo probamos la capacidad proliferativa de células CD4+ en respuesta al superantígeno SEB de *Staphylococcus aureus*, y se esperaba encontrar una respuesta exacerbada a dicho estímulo, comparado con la misma respuesta en sujetos sanos.

En la **figura 2** se ejemplifica un resultado representativo de proliferación celular en PBMC de un paciente, medido por citometría de flujo. Se muestran los estímulos PHA (control positivo) y SEB (probando) y se observan distintos patrones de proliferación de las células CD4+: con PHA los ciclos de división son más definidos y se pueden contar grupos de células que proliferaron 1, 2, 3, 4 ó 5 ciclos, mientras que con SEB la mayoría de las células proliferaron hasta 4 ó 5 ciclos. Las células a las que no se les puso estímulo (control negativo) sólo tuvieron un ciclo de proliferación (no mostrado en la figura 2).

Con las gráficas respectivas, equivalentes a las de la figura 2, se hicieron las tablas 2 y figura 3 en las que se compara entre pacientes y testigos sanos la proliferación de células CD4+. En la

tabla 2 se observa que el número promedio de ciclos de división celular fue semejante en ambos grupos y como era de esperarse, al día 7 de cultivo la proliferación celular fue mayor y máxima con el estímulo SEB.

Las células CD4 de pacientes con psoriasis proliferan menos que las de los testigos sanos sólo al día 4 de cultivo.

La proliferación celular se analizó por un lado respecto al número de ciclos de división, como se presenta en la tabla 2 y en donde no se vieron diferencias estadísticamente significativas, y por otra parte se analizó el porcentaje de células CD4 que proliferaron respecto al testigo negativo interno de células sin estímulo. Con esos porcentajes se hicieron las gráficas de la figura 2 y se analizaron para comparar diferencias en proliferación de las células CD4+. No se encontraron diferencias significativas en proliferación al día 7 con SEB ni con PHA ; sin embargo en el día 4 las células de los pacientes tuvieron una menor proliferación que las de los testigos sanos ($P=0.05$) cuando se estimularon con SEB, mientras que con PHA la proliferación fue equivalente para ambos grupos.

DISCUSION

Es sabido que la psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica con hiperproliferación de los queratinocitos y hay evidencias de que esta enfermedad cutánea es iniciada o exacerbada por infecciones agudas por *Streptococcus* o *Staphylococcus* tanto en la variedad guttata como en la vulgar^[41, 72-77] Algunas explicaciones propuestas para relacionar las infecciones bacterianas con la psoriasis, en cuya patogenia los mecanismos inmunes pueden ser inducidos a fenómenos de autoinmunidad, incluyen el mimetismo molecular y/o activación policlonal de linfocitos T por superantígenos bacterianos^[15, 34, 35, 78]

En este trabajo nosotros hemos encontrado una alta frecuencia de colonización por *Streptococci* y *Staphylococci* en nasofaringe de pacientes con psoriasis, de hecho se encontraron bacterias de uno u otro género en todos los pacientes estudiados, además de que en 3 de 9 biopsias de los mismos pacientes se aisló *Staphylococcus epidermidis* (Tabla 2). Estos resultados son consistentes con otros trabajos en donde se ha encontrado asociación entre psoriasis e infecciones por estas bacterias, por ejemplo Telfer y cols encontraron cultivos positivos para *Streptococcus* beta-hemolítico del grupo A en el 26% de los pacientes y este porcentaje subió al 58% cuando se buscaron anticuerpos específicos, mientras que en piel se ha reportado cultivos positivos en 60% de biopsias analizadas (Nordwig, 2005, J. Am. Acad. Dermatol.; 53:67-72). En otro estudio, se aisló *Staphylococcus aureus* en 15 de 25 pacientes con psoriasis y el 60% de esos aislados fueron cepas toxigénicas, siendo el superantígeno más abundante el SEB, seguido de SEA, SEC, SED, SEA/B SEB/C^[44, 65, 79-81] Un segundo hallazgo inesperado en nuestro trabajo fue la presencia de *Enterobacter spp.* (una bacteria típica de flora intestinal) también en 3 muestras de biopsia de piel afectada, de lo cual no hay reportes en la literatura. La explicación más obvia para este resultado es la autoinoculación por el propio paciente al rascarse sus lesiones.

Hay evidencias de que la presencia de infecciones bacterianas nasofaríngeas se asocian con la psoriasis o su exacerbación; sin embargo la colonización de bacterias en las lesiones psoriáticas no se halla en el 100% de los pacientes y aunque se ha observado que la presencia de bacterias toxigénicas en la lesión correlaciona con la severidad de la psoriasis, en otro estudio no se encontraron bacterias en los sitios de las lesiones ni se encontraron linfocitos

T con TCR V β 2 ni TCR V β 8 susceptibles de responder a superantígenos, y sólo se halló una alta expresión de moléculas MHC-II en los queratinocitos de las lesiones de esos pacientes ^[47, 54, 67, 82, 83]

El otro aspecto de la estimulación bacteriana por superantígenos en este trabajo fue estudiado por la respuesta linfoproliferativa *in vitro* hacia el SEB. La única diferencia significativa encontrada fue una menor proliferación al SEB en células CD4+ de pacientes comparado con testigos sanos solamente al día 4 de cultivo, mientras que al día 7 la proliferación fue mayor (aunque no significativa) en las células de los pacientes. Esto sugiere un comportamiento bimodal en la cinética de estimulación en las células de los pacientes: inicialmente las células CD4+ de los pacientes con psoriasis al ser estimuladas por el SEB se activan –y deben producir citocinas pro-inflamatorias como el IFN- γ ^[27, 84-90] y producen relativamente poco IL-2 lo cual se manifiesta como una menor proliferación de linfocitos. Después, en una segunda etapa las células producen más IL-2 ^[91-95] y alcanzan niveles de linfoproliferación equivalentes o mayores a las de los testigos sanos. Esta respuesta baja transitoria puede estar causada posiblemente por mecanismos como la anergia de células T inducida por SEB (Llewelyn y Cohen, 2002), o menor expresión de CD11b o CD11d en las CPAs de los pacientes, como se ha observado en un modelo murino con ratones knockout para esas moléculas que tienen baja respuesta proliferativa a Enterotoxina A de Staphylococcus ¹⁹. Estas integrinas son necesarias para la adhesión y activación de vías de señalización (y proliferación) a través de la interacción de las células T con las CPA, es decir a través de señales coestimuladoras como CD28. Por otra parte la producción de IL-10 podría inhibir la producción de citocinas como IFN- γ e IL-2 y en consecuencia disminuir la proliferación celular, esto es algo que podría investigarse en la siguiente etapa de nuestro trabajo.

De manera análoga a nuestros resultados, Hioruchi y cols ^[69] encontraron una menor proliferación de células de sangre en respuesta a los superantígenos de Streptococcus CAP y SCAP, hallándose además que en los sueros de los pacientes existe un factor que inhibe la proliferación celular en testigos sanos. En nuestros experimentos la posibilidad de que algún factor soluble en el suero de los pacientes fuera la causa de la proliferación disminuida queda descartada porque los cultivos se hicieron en medio con suero fetal bovino tanto para los testigos sanos como para los pacientes.

En contraste, otros autores encontraron una mayor proliferación en células de sangre de pacientes con psoriasis en placa, al responder a antígenos de Streptococo beta – hemolítico ^[96] mientras que otros reportan mayor proliferación sólo en linfocitos derivados de piel de pacientes con psoriasis en respuesta a SEB, sin diferencia en los de sangre periférica ^[44]

Los resultados obtenidos hasta el momento en este trabajo han corroborado observaciones equivalentes hechas por otros investigadores en el área. En la siguiente etapa del trabajo la observación de la proliferación disminuida de células CD4 de pacientes con psoriasis en respuesta a SEB tendrá que ser corroborada y habrá que correlacionar la proliferación celular con la producción de citocinas como IFN- γ , IL-2 e IL-10 y el estado clínico, llevando a cabo más experimentos con otros superantígenos (al menos uno de Streptococo).

En conclusión, en este trabajo encontramos que los pacientes con psoriasis tienen asociada infección o colonización bacterianas nasofaríngeas o cutáneas y que inicialmente las células CD4 de los pacientes proliferan menos que las de los testigos sanos en respuesta a SEB, y posteriormente a los 7 días la proliferación es igual entre testigos y pacientes. La respuesta proliferativa transitoriamente disminuída puede estar relacionada con patrones específicos de activación celular y producción de citocinas que son tema del trabajo por hacer en el estudio de estos pacientes. El conocimiento que se amplíe en este campo será útil en mejoras al tratamiento de pacientes con psoriasis.

Referencias

1. Naldi L. Psoriasis. *Dermatol Clin* 1995; 13:635-47.
2. Taylor WJ. Epidemiology of psoriatic arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2002; 14:98-103.
3. Biondi Oriente C, Scarpa R, Oriente P. Prevalence and clinical features of juvenile psoriatic arthritis in 425 psoriatic patients. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* 1994; 186:109-10.
4. Taylor WJ, Porter GG, Helliwell PS. Operational definitions and observer reliability of the plain radiographic features of psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2003; 30:2645-58.
5. Baadsgaard O, Tong P, Elder JT, Hansen ER, Ho V, Hammerberg C, et al. UM4D4+ (CDw60) T cells are compartmentalized into psoriatic skin and release lymphokines that induce a keratinocyte phenotype expressed in psoriatic lesions. *J Invest Dermatol* 1990; 95:275-82.
6. Kulski JK, Lim CP, Dunn DS, Bellgard M. Genomic and phylogenetic analysis of the S100A7 (Psoriasin) gene duplications within the region of the S100 gene cluster on human chromosome 1q21. *J Mol Evol* 2003; 56:397-406.
7. Lew W, Lee E, Krueger JG. Psoriasis genomics: analysis of proinflammatory (type 1) gene expression in large plaque (Western) and small plaque (Asian) psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol* 2004; 150:668-76.
8. Shen Z, Wang G, Fan JY, Li W, Liu YF. HLA DR B1*04, *07-restricted epitopes on Keratin 17 for autoreactive T cells in psoriasis. *J Dermatol Sci* 2005; 38:25-39.
9. Weyand CM, Jendro M, Goronzy JJ. Soluble HLA-DR molecules in patients with HLA class II versus class I associated disorders. *Autoimmunity* 1991; 8:281-7.
10. Gilhar A, Ullmann Y, Kerner H, Assy B, Shalaginov R, Serafimovich S, et al. Psoriasis is mediated by a cutaneous defect triggered by activated immunocytes: induction of psoriasis by cells with natural killer receptors. *J Invest Dermatol* 2002; 119:384-91.
11. Gombert M, Dieu-Nosjean MC, Winterberg F, Bunemann E, Kubitzka RC, Da Cunha L, et al. CCL1-CCR8 interactions: an axis mediating the recruitment of T cells and Langerhans-type dendritic cells to sites of atopic skin inflammation. *J Immunol* 2005; 174:5082-91.

12. Hatano H. [Skin diseases and their relationship to systemic conditions. 11. Pustulosis]. *Nippon Rinsho* 1975; 33:3262-70.
13. Kaneko F, Suzuki M, Takiguchi Y, Itoh N, Minagawa T. Immunohistopathologic studies in the development of psoriatic lesion influenced by gamma-interferon and the producing cells. *J Dermatol Sci* 1990; 1:425-34.
14. Ortonne JP. Aetiology and pathogenesis of psoriasis. *Br J Dermatol* 1996; 135 Suppl 49:1-5.
15. Prinz JC. Which T cells cause psoriasis? *Clin Exp Dermatol* 1999; 24:291-5.
16. Austin LM, Ozawa M, Kikuchi T, Walters IB, Krueger JG. 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 differentiation bias is also measured in circulating blood T cells in psoriatic patients. *J Invest Dermatol* 1999; 113:752-9.
17. Bar-Eli M, Gallily R, Cohen HA, Wahba A. Monocyte function in psoriasis. *J Invest Dermatol* 1979; 73:147-9.
18. de Rie MA, Goedkoop AY, Bos JD. Overview of psoriasis. *Dermatol Ther* 2004; 17:341-9.
19. Karasek MA. Progress in our understanding of the biology of psoriasis. *Cutis* 1999; 64:319-22.
20. Ovigne JM, Baker BS, Brown DW, Powles AV, Fry L. Epidermal CD8+ T cells in chronic plaque psoriasis are Tc1 cells producing heterogeneous levels of interferon-gamma. *Exp Dermatol* 2001; 10:168-74.
21. Ovigne JM, Baker BS, Davison SC, Powles AV, Fry L. Epidermal CD8+ T cells reactive with group A streptococcal antigens in chronic plaque psoriasis. *Exp Dermatol* 2002; 11:357-64.
22. Santamaria-Babi LF. CLA(+) T cells in cutaneous diseases. *Eur J Dermatol* 2004; 14:13-8.
23. Ross EL, Barker JN, Allen MH, Chu AC, Groves RW, MacDonald DM. Langerhans' cell expression of the selectin ligand, sialyl Lewis x. *Immunology* 1994; 81:303-8.

24. Sigmundsdottir H, Johnston A, Gudjonsson JE, Bjarnason B, Valdimarsson H. Methotrexate markedly reduces the expression of vascular E-selectin, cutaneous lymphocyte-associated antigen and the numbers of mononuclear leucocytes in psoriatic skin. *Exp Dermatol* 2004; 13:426-34.
25. Zollner TM, Podda M, Pien C, Elliott PJ, Kaufmann R, Boehncke WH. Proteasome inhibition reduces superantigen-mediated T cell activation and the severity of psoriasis in a SCID-hu model. *J Clin Invest* 2002; 109:671-9.
26. Ackermann L, Harvima IT, Pelkonen J, Ritamaki-Salo V, Naukkarinen A, Harvima RJ, et al. Mast cells in psoriatic skin are strongly positive for interferon-gamma. *Br J Dermatol* 1999; 140:624-33.
27. Arican O, Aral M, Sasmaz S, Ciragil P. Serum levels of TNF-alpha, IFN-gamma, IL-6, IL-8, IL-12, IL-17, and IL-18 in patients with active psoriasis and correlation with disease severity. *Mediators Inflamm* 2005; 2005:273-9.
28. Baker BS, Ovigne JM, Fischetti VA, Powles A, Fry L. Reduced IFN-gamma responses associated with HLA-DR15 presentation of streptococcal cell wall proteins to dermal Th-1 cells in psoriasis. *J Clin Immunol* 2003; 23:407-14.
29. Barna M, Snijdwint FG, van der Heijden FL, Bos JD, Kapsenberg ML. Characterization of lesional psoriatic skin T lymphocyte clones. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* 1994; 186:9-11.
30. Bito T, Roy S, Sen CK, Packer L. Pine bark extract pycnogenol downregulates IFN-gamma-induced adhesion of T cells to human keratinocytes by inhibiting inducible ICAM-1 expression. *Free Radic Biol Med* 2000; 28:219-27.
31. Boorsma DM, Flier J, Sampat S, Ottevanger C, de Haan P, Hooft L, et al. Chemokine IP-10 expression in cultured human keratinocytes. *Arch Dermatol Res* 1998; 290:335-41.
32. Federici M, Giustizieri ML, Scarponi C, Girolomoni G, Albanesi C. Impaired IFN-gamma-dependent inflammatory responses in human keratinocytes overexpressing the suppressor of cytokine signaling 1. *J Immunol* 2002; 169:434-42.

33. Fraticelli P, Sironi M, Bianchi G, D'Ambrosio D, Albanesi C, Stoppacciaro A, et al. Fractalkine (CX3CL1) as an amplification circuit of polarized Th1 responses. *J Clin Invest* 2001; 107:1173-81.
34. Prinz JC, Gross B, Vollmer S, Trommler P, Strobel I, Meurer M, et al. T cell clones from psoriasis skin lesions can promote keratinocyte proliferation in vitro via secreted products. *Eur J Immunol* 1994; 24:593-8.
35. Prinz JC. Psoriasis vulgaris--a sterile antibacterial skin reaction mediated by cross-reactive T cells? An immunological view of the pathophysiology of psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 2001; 26:326-32.
36. Davison S, Allen M, Harmer A, Vaughan R, Barker JN. Increased T-cell receptor vbeta2 chain expression in skin homing lymphocytes in psoriasis. *Br J Dermatol* 1999; 140:845-8.
37. Lewis HM, Baker BS, Bokth S, Powles AV, Garioch JJ, Valdimarsson H, et al. Restricted T-cell receptor V beta gene usage in the skin of patients with guttate and chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 1993; 129:514-20.
38. Furukawa F, Tokura Y, Matsushita K, Iwasaki-Inuzuka K, Onagi-Suzuki K, Yagi H, et al. Selective expansions of T cells expressing V beta 8 and V beta 13 in skin lesions of patients with chronic cutaneous lupus erythematosus. *J Dermatol* 1996; 23:670-6.
39. Boehncke WH, Dressel D, Zollner TM, Kaufmann R. Pulling the trigger on psoriasis. *Nature* 1996; 379:777.
40. Boehncke WH. Psoriasis and bacterial superantigens--formal or causal correlation? *Trends Microbiol* 1996; 4:485-9.
41. Boehncke WH, Zollner TM, Dressel D, Kaufmann R. Induction of psoriasiform inflammation by a bacterial superantigen in the SCID-hu xenogeneic transplantation model. *J Cutan Pathol* 1997; 24:1-7.
42. Boehncke WH, Hardt-Weinelt K, Nilsson H, Wolter M, Dohlsten M, Ochsendorf FR, et al. Antagonistic effects of the staphylococcal enterotoxin a mutant, SEA(F47A/D227A), on psoriasis in the SCID-hu xenogeneic transplantation model. *J Invest Dermatol* 2001; 116:596-601.

43. Boehncke WH. Biologic effects of bacterial superantigens in a xenogeneic transplantation model for psoriasis. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2001; 6:231-2.
44. Bour H, Demidem A, Garrigue JL, Krasteva M, Schmitt D, Claudy A, et al. In vitro T cell response to staphylococcal enterotoxin B superantigen in chronic plaque type psoriasis. *Acta Derm Venereol* 1995; 75:218-21.
45. Curry JL, Qin JZ, Robinson J, Nickoloff BJ. Reactivity of resident immunocytes in normal and prepsoriatic skin using an ex vivo skin-explant model system. *Arch Pathol Lab Med* 2003; 127:289-96.
46. Leung DY, Walsh P, Giorno R, Norris DA. A potential role for superantigens in the pathogenesis of psoriasis. *J Invest Dermatol* 1993; 100:225-8.
47. Leung DY, Travers JB, Giorno R, Norris DA, Skinner R, Aelion J, et al. Evidence for a streptococcal superantigen-driven process in acute guttate psoriasis. *J Clin Invest* 1995; 96:2106-12.
48. Ockenfels HM. [Trigger factors for psoriasis]. *Hautarzt* 2003; 54:215-23.
49. Regana MS, Ezquerro GM, Millet PU. Serum levels of parathyroid hormone and parathyroid-related peptide in psoriasis. *Acta Derm Venereol* 2005; 85:420-3.
50. Yamamoto T, Katayama I, Nishioka K. Psoriasis and hepatitis C virus. *Acta Derm Venereol* 1995; 75:482-3.
51. Guilhou J. Immunopathogenesis of psoriasis: news in an old concept. *Dermatology* 1998; 197:310-2.
52. Griffiths CE, Voorhees JJ. Psoriasis, T cells and autoimmunity. *J R Soc Med* 1996; 89:315-9.
53. Lafon M. [Viral superantigens]. *Rev Med Interne* 2000; 21:713-6.
54. Leung DY, Travers JB, Norris DA. The role of superantigens in skin disease. *J Invest Dermatol* 1995; 105:37S-42S.
55. Nemptisor E. [Superantigens and their possible involvement in psoriasis and other diseases]. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* 1996; 100:52-5.
56. Rosen H. Superantigens. *Int J Dermatol* 1997; 36:14-6.
57. Rojas Ramos E, Cisneros Gonzalez N, Cairo Cueto SM. [Superantigens in human disease]. *Rev Alerg Mex* 1997; 44:77-82.

58. Saloga J, Knop J. Superantigens in skin diseases. *Eur J Dermatol* 1999; 9:586-90; quiz 591.
59. Schafer R, Sheil JM. Superantigens and their role in infectious disease. *Adv Pediatr Infect Dis* 1995; 10:369-90.
60. Llewelyn M CJ. Superantigens: microbial agents that corrupt immunity. *Lancet Infect Dis* 2002; 2:156-162.
61. Green KJ RD. Exercise-induced changes to in vitro T-lymphocyte mitogen responses using CFSE. *J Appl Physiol* 2003; 95:57-63.
62. Brzesinska A MA, Sikiora E. Proliferation of CD8+ in culture of human T cells derived from peripheral blood of adult donors and cord blood of newborns. *Mech Ageing Develop* 2003; 124:379-387.
63. Thestrup-Pedersen K. Bacteria and the skin: clinical practice and therapy update. *Br J Dermatol* 1998; 139 Suppl 53:1-3.
64. Skov L, Baadsgaard O. Bacterial superantigens and inflammatory skin diseases. *Clin Exp Dermatol* 2000; 25:57-61.
65. Yamamoto T, Katayama I, Nishioka K. Clinical analysis of staphylococcal superantigen hyper-reactive patients with psoriasis vulgaris. *Eur J Dermatol* 1998; 8:325-9.
66. Lecewicz-Torun B, Pietrzak A, Rolinski J. The correlation between activity and a circulating lymphocyte pattern in plasma of patients with psoriasis preceded by an infection. *Ann Univ Mariae Curie Sklodowska [Med]* 1999; 54:269-76.
67. Travers JB, Hamid QA, Norris DA, Kuhn C, Giorno RC, Schlievert PM, et al. Epidermal HLA-DR and the enhancement of cutaneous reactivity to superantigenic toxins in psoriasis. *J Clin Invest* 1999; 104:1181-9.
68. Strickland I, Hauk PJ, Trumble AE, Picker LJ, Leung DY. Evidence for superantigen involvement in skin homing of T cells in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 1999; 112:249-53.
69. Horiuchi N, Aiba S, Ozawa H, Sugawara S, Rikiishi H, Kumagai K, et al. Peripheral blood lymphocytes from psoriatic patients are hyporesponsive to beta-streptococcal superantigens. *Br J Dermatol* 1998; 138:229-35.

70. Noble WC. Skin bacteriology and the role of *Staphylococcus aureus* in infection. *Br J Dermatol* 1998; 139 Suppl 53:9-12.
71. Olsen JV, Skov L, Baadsgaard O. [Superantigens and their importance for inflammatory skin diseases]. *Ugeskr Laeger* 1999; 161:4747-50.
72. Bata-Csorgo Z, Cooper KD, Ting KM, Voorhees JJ, Hammerberg C. Fibronectin and alpha5 integrin regulate keratinocyte cell cycling. A mechanism for increased fibronectin potentiation of T cell lymphokine-driven keratinocyte hyperproliferation in psoriasis. *J Clin Invest* 1998; 101:1509-18.
73. Chen SH, Arany I, Apisarnthanarax N, Rajaraman S, Tying SK, Horikoshi T, et al. Response of keratinocytes from normal and psoriatic epidermis to interferon-gamma differs in the expression of zinc-alpha(2)-glycoprotein and cathepsin D. *Faseb J* 2000; 14:565-71.
74. Fransson J, Emilson A, Scheynius A, Hammar H. Proliferation and interferon-gamma receptor expression in psoriatic and healthy keratinocytes are influenced by interactions between keratinocytes and fibroblasts in a skin equivalent model. *Arch Dermatol Res* 1995; 287:517-23.
75. Kastelan M, Massari LP, Pasic A, Gruber F. New trends in the immunopathogenesis of psoriasis. *Acta Dermatovenerol Croat* 2004; 12:26-9.
76. Schlaak JF, Buslau M, Jochum W, Hermann E, Girndt M, Gallati H, et al. T cells involved in psoriasis vulgaris belong to the Th1 subset. *J Invest Dermatol* 1994; 102:145-9.
77. Aiba S, Uddin Z, Nakagawa S, Sugawara S, Rikiishi H, Kumagai K, et al. Decreased IL-10 production by psoriatic peripheral blood mononuclear cells stimulated with streptococcal superantigen. *Exp Dermatol* 2002; 11:337-43.
78. Johnston A, Gudjonsson JE, Sigmundsdottir H, Love TJ, Valdimarsson H. Peripheral blood T cell responses to keratin peptides that share sequences with streptococcal M proteins are largely restricted to skin-homing CD8(+) T cells. *Clin Exp Immunol* 2004; 138:83-93.

79. Yamamoto T, Katayama I, Nishioka K. Peripheral blood mononuclear cell proliferative response against staphylococcal superantigens in patients with psoriasis arthropathy. *Eur J Dermatol* 1999; 9:17-21.
80. Liu M, Qu X, Zhou GF. [Effect of xiaoyin jiedu yin on Staphylococcus aureus enterotoxin B induced serum interleukin 8 in mice]. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi* 2001; 21:757-9.
81. Leung DY, Harbeck R, Bina P, Reiser RF, Yang E, Norris DA, et al. Presence of IgE antibodies to staphylococcal exotoxins on the skin of patients with atopic dermatitis. Evidence for a new group of allergens. *J Clin Invest* 1993; 92:1374-80.
82. Travers JB, Norris DA, Leung DY. The keratinocyte as a target for staphylococcal bacterial toxins. *J Investig Dermatol Symp Proc* 2001; 6:225-30.
83. Leung DY, Hauk P, Strickland I, Travers JB, Norris DA. The role of superantigens in human diseases: therapeutic implications for the treatment of skin diseases. *Br J Dermatol* 1998; 139 Suppl 53:17-29.
84. Banno T, Adachi M, Mukkamala L, Blumenberg M. Unique keratinocyte-specific effects of interferon-gamma that protect skin from viruses, identified using transcriptional profiling. *Antivir Ther* 2003; 8:541-54.
85. Bockelmann R, Horn T, Gollnick H, Bonnekoh B. Interferon-gamma-dependent in vitro model for the putative keratin 17 autoimmune loop in psoriasis: exploration of pharmaco- and gene-therapeutic effects. *Skin Pharmacol Physiol* 2005; 18:42-54.
86. Chodorowska G. Plasma concentrations of IFN-gamma and TNF-alpha in psoriatic patients before and after local treatment with dithranol ointment. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1998; 10:147-51.
87. Fierbeck G, Rassner G. [Gamma interferon in psoriatic arthritis]. *Dtsch Med Wochenschr* 1986; 111:1313-6.
88. Fransson J, Shen Q, Scheynius A, Hammar H. The effect of IFN-gamma on healthy and psoriatic keratinocytes in a skin equivalent model is influenced by the source of the keratinocytes and by their interactions with fibroblasts. *Arch Dermatol Res* 1996; 289:14-20.

89. Hong K, Chu A, Ludviksson BR, Berg EL, Ehrhardt RO. IL-12, independently of IFN-gamma, plays a crucial role in the pathogenesis of a murine psoriasis-like skin disorder. *J Immunol* 1999; 162:7480-91.
90. Koga T, Duan H, Urabe K, Furue M. IFN-gamma -positive immunostaining in psoriatic lesional keratinocytes--reply to the comments of McKenzie et al. *Eur J Dermatol* 2003; 13:99.
91. Abernethy NJ, Hagan C, Tan PL, Watson JD. Dysregulated expression of CD69 and IL-2 receptor alpha and beta chains on CD8+ T lymphocytes in flaky skin mice. *Immunol Cell Biol* 2000; 78:596-602.
92. Bozza M, Bliss JL, Dorner AJ, Trepicchio WL. Interleukin-11 modulates Th1/Th2 cytokine production from activated CD4+ T cells. *J Interferon Cytokine Res* 2001; 21:21-30.
93. Murakata H, Harabuchi Y, Kataura A. Increased interleukin-6, interferon-gamma and tumour necrosis factor-alpha production by tonsillar mononuclear cells stimulated with alpha-streptococci in patients with pustulosis palmaris et plantaris. *Acta Otolaryngol* 1999; 119:384-91.
94. Raychaudhuri SP, Farber EM, Raychaudhuri SK. Immunomodulatory effects of peptide T on Th 1/Th 2 cytokines. *Int J Immunopharmacol* 1999; 21:609-15.
95. Takematsu H, Tagami H. Interleukin 2, soluble interleukin 2 receptor, and interferon-gamma in the suction blister fluids from psoriatic skin. *Arch Dermatol Res* 1990; 282:149-52.
96. Baker BS PA, Malkani AK, Lewis H, Valdimarsson H, Fry L. Altered cell-mediated immunity to group A haemolytic streptococcal antigens in chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 1991; 125:38-42.

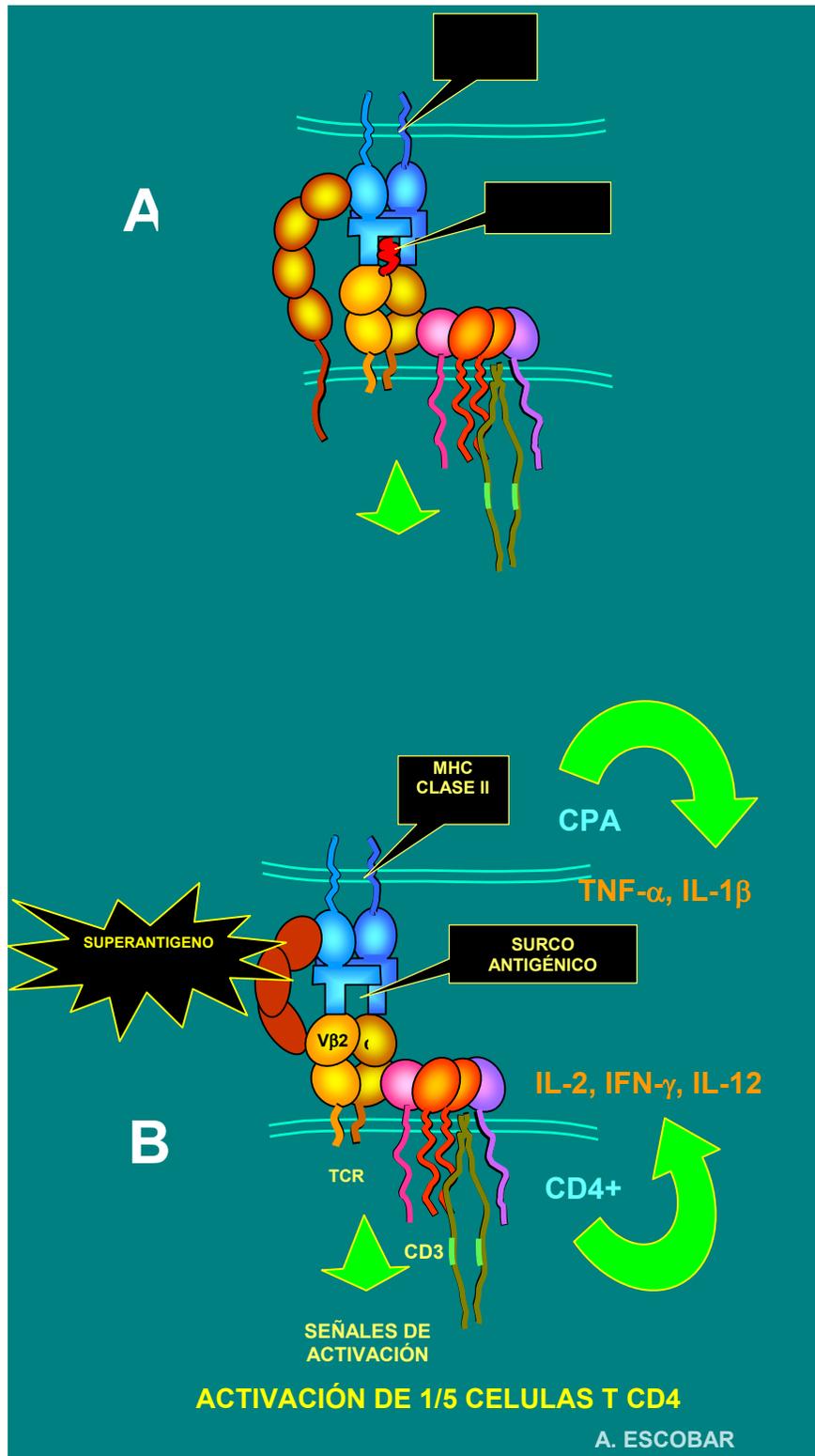


Fig.1 Mecanismos de activación celular del linfocito T por procesamiento y presentación antigénica convencional (A) y por estimulación directa ("bypass") con superantígeno (B)

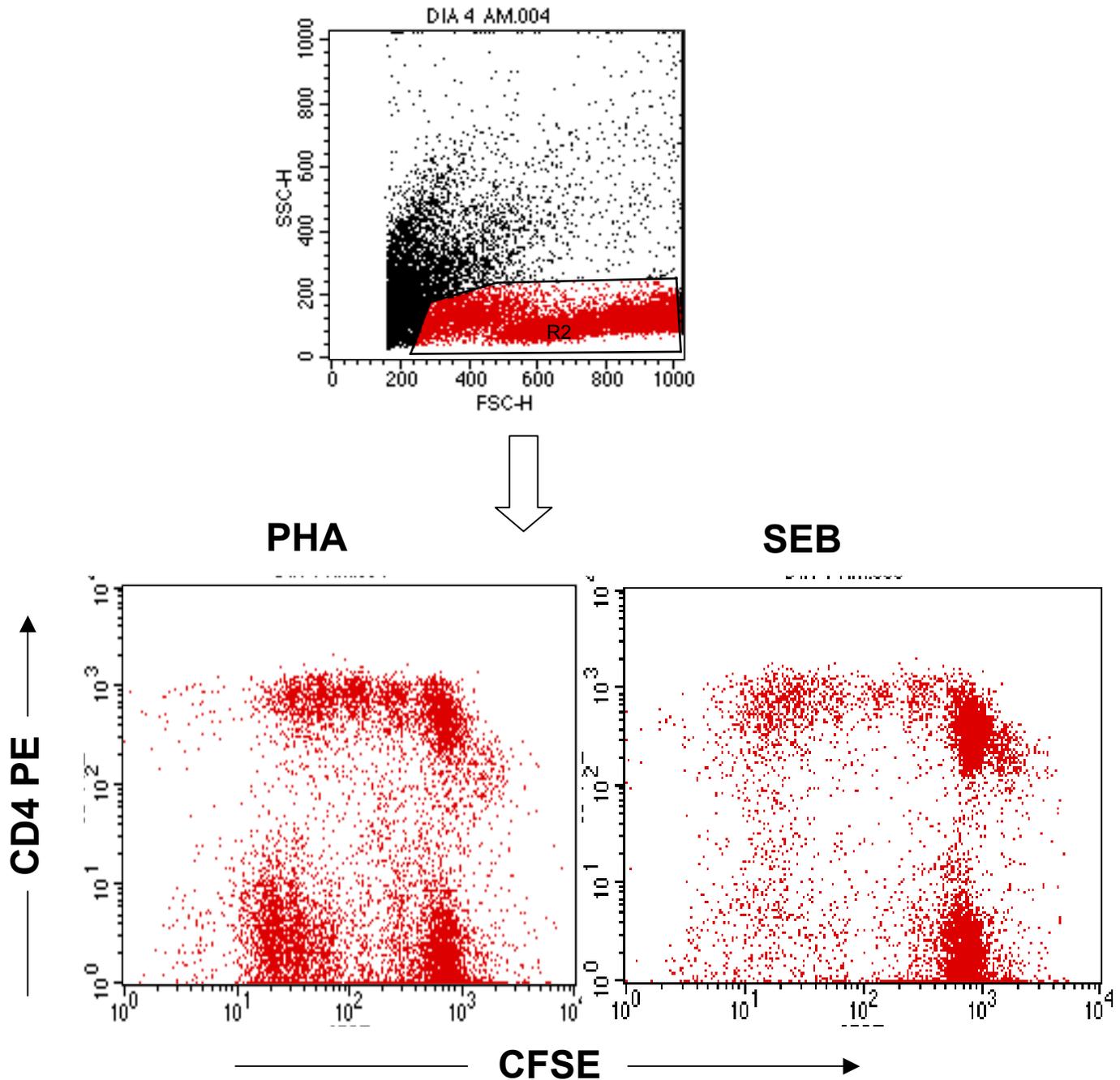


FIGURA 2. Análisis de la proliferación celular en células mononucleares de sangre (PBMC), de un paciente con Psoriasis. Las PBMC de los individuos estudiados fueron marcadas con CFSE, cultivadas en RPMI con 10% de suero fetal bovino y estimuladas con 2 μ g/mL de PHA o con 10 ng/mL de SEB y analizadas a 4 y 7 días post-estimulación. La gráfica superior muestra la selección de la población de linfocitos analizada y en las dos inferiores se ven los patrones de proliferación de células CD4+ y negativas a los 4 días post-estimulación

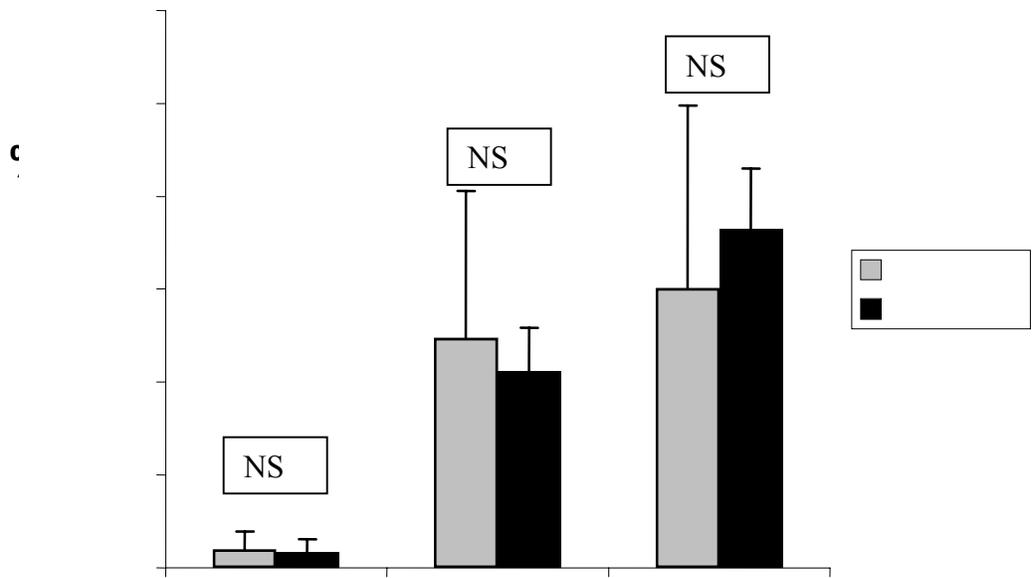
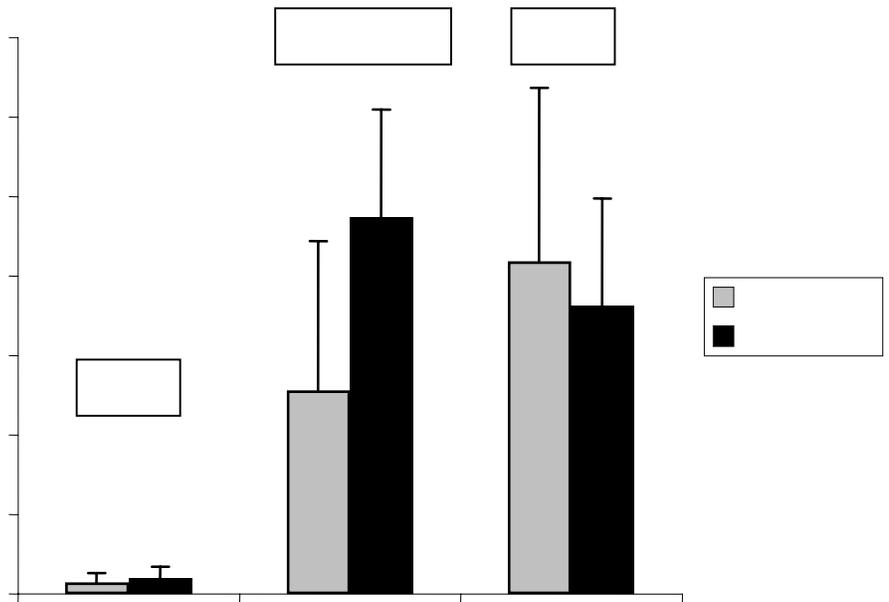


FIGURA 3: Comparación de los porcentajes de proliferación de células CD4+ en cultivos de células mononucleares de pacientes y sanos estimulados como se indica y medidos a los tiempos señalados. S/E= Sin estímulo, SEB 10= Enterotoxina B de Staphylococcus 10ng/mL, PHA= Fitohemaglutinina N.S. = no significativo

TABLAS

TABLA 1. Resultados de bacteriología en muestras de pacientes con Psoriasis.

Microorganismo aislado	Obtención de cultivos en muestras		
	Faringe	Nasal *	Piel afectada
<i>Staphylococcus aureus</i>	2/9		
<i>Staphylococcus epidermidis</i>		6/9	3/9
<i>Streptococcus alfa hemolitico</i>	3/9		
<i>Streptococcus pyogenes</i>	1/9		
<i>Neisseria spp.</i>	3/9	2/9	
<i>Enterobacter aerogenes</i>		2/9	1/9
<i>Enterobacter cloacae</i>			2/9
<i>Escherichia coli</i>		1/9	
<i>Bacillus subtilis</i>			1/9

* En muestra nasal de dos pacientes creció más de una especie bacteriana por lo que el número de cultivos positivos es mayor al número de pacientes estudiados

TABLA 2. Número promedio* de ciclos de división de células CD4+ en PBMC de pacientes y testigos sanos con los estímulos probados.

	DIA 4			DIA 7		
	MEDIO	SEB 10	PHA	MEDIO	SEB 10	PHA
PACIENTES	1.17	5.50	6.00	1.25	6.67	6.13
SANOS	1.29	5.71	5.00	1.14	6.00	5.29

* El número de ciclos de división celular se obtuvo de gráficas como la mostrada en la figura 1 y se calculó el valor promedio para cada grupo y estímulo.