INTERPRETACIÓN DEL MECANISMO FISIOPATOGÉNICO DE LA PSORIASIS

INTERPRETATION ABOUT PHYSIOPATHOGENIC MECHANISM OF PSORIASIS

R L PANZERI *

SUMMARY The physiopathogenic mechanism of psoriasis continues representing a challenge for dermatologists, immunologists and molecular biologists; trying to discover the biochemical primary alteration and the set of immunological events on that they put in march for her clinical expression. Up to the present it is of unknown reason. It is defines as an inflammatory chronic disease that compromises dominant the skin, being characterized by papules and erythematic-scaly plates. The genetic factor is indispensable in order that the individual falls ill with psoriasis, but not sufficiently. A fault must exist in his immune system, without which the disease would not express either. An intrinsic aberration exists in the skin of the vulnerable patients. The genetic determinism, the deregulation and activation of the immune system with the subsequent waterfall of inflammatory half-full events for cytokines would be the base to interpret and to understand the development of the psoriasis.

KEY WORDS: physiopathogenic mechanism, inflammatory chronic disease, genetic determinism, deregulation and activation of the immune system, cytokines.

Rev Argent Dermatol 2009; 90: 118-132.

INTRODUCCIÓN

Se efectúa una interpretación de un probable mecanismo fisiopatogénico de la psoriasis, en consonancia con los conocimientos actuales. Dermatólogos, inmunólogos y biólogos moleculares han tratado hasta la fecha, aunque infructuosamente, de descubrir la alteración bioquímica primaria subyacente a esta enfermedad. Con el paso de los años se ha logrado clarificar, por lo menos en parte, el campo de los eventos inmunológicos [1] que se ponen en marcha para su expresión clínica. Todavía su causa es desconocida. [2] Se ha documentado la participación de la célula de Langerhans, célula presentadora de antígeno. Por lo tanto, debe existir un antígeno, que actualmente se interpreta como una señal de alarma que debe ser presentado a los linfocitos T del ganglio linfático regional; es así lógico el concepto de enfermedad antígeno-dependiente, antígeno que todavía no conocemos.[1]

Se la sindica como enfermedad autoinmunitaria, pero no del tipo tradicional con la presencia de auto-anticuerpos circulantes. Se acepta el concepto de auto-inmunitaria considerando que se produce un daño de lo propio, una autoagresión.[3] Los linfocitos T del ganglio linfático regional donde se efectúa la

* Médica Especialista en Anatomía Patológica y Dermatología. Docente Adscripta a Anatomía Patológica y Dermatología. Facultad de Medicina. Universidad de Buenos Aires.

e-mail: rlpanzeri@intramed.net

ISSN 0325-2787
ISSN ON-LINE 1851-300X

presentación antigénica, al recibir señales relacionadas con la agresión de la piel, "lo propio", en lugar de auto-eliminarse por el mecanismo de apoptosis, (es decir activación de la muerte celular programada), preservando de esta manera a lo propio, deciden ejecutar el mensaje recibido, por los vasos linfáticos eferentes al sitio cutáneo que van a agredir. De esta manera el linfocito T activado se aparta del principio dominante del sistema inmunitario que es la "tolerancia inmunológica: hay que tolerar lo propio, no agredirlo". El sistema inmune se halla disregulado, con inconvenientes para interpretar el mensaje y/o para decidir cómo tiene que manejarlo, basándose en la regla de oro del sistema inmune que se refiere a tolerar lo propio. Antes de agredir lo propio, en condiciones normales de homeostasis, el linfocito T debe autoejecutarse, para el bien común del huésped.[1,2,4,5,6]

El factor genético [7,8,9] es indispensable para que el individuo enferme de psoriasis, pero no suficiente, debe existir un defecto en su sistema inmune, sin el cual tampoco se expresaría la enfermedad. Defecto que se traduce en la intolerancia del linfocito T activado por lo propio.

Se destaca el rol de la célula de Langerhans [10] de los linfocitos T, de los queratinocitos, de los neutrófilos, macrófagos, mastocitos y de las citoquinas. Todos estos elementos son miembros participantes de un mismo proceso y a través de su interrelación e interacción, propenden a la expresión de la enfermedad mediante la liberación de citoquinas; estas moldean el territorio cutáneo a ser afectado. Preparan el microambiente dermo-epidérmico. Existe un juego interesante de citoquinas que cumplen con su función y además refuerzan o modulan la acción de las otras citoquinas.[11]

Existe un determinismo genético [7,11] que hace al paciente vulnerable a la psoriasis; sus queratinocitos y sus vasos capilares presentan anomalías estructurales. Son los queratinocitos y los vasos de la psoriasis como los llamaba el Profesor Abulafia, vasos dilatados, tortuosos, que contactan con la capa basal epidérmica, que rápidamente se rodean de mastocitos, que se degranulan, liberan histamina, que origina prurito. La célula de Langerghans (CL) [1,10,11] es la que comanda el proceso inmunológico e inflamatorio; inicia la respuesta inmune, presenta el antígeno al linfocito T virgen que expresa en su superficie su receptor que reconoce a su antígeno específico, y ella libera citoquinas que modifican el microambiente cutáneo a la espera del linfocito T, citoquinas proinflamatorias dominantes como la IL-1 y el TNF-± que realizan un intenso y capital trabajo para la expresión de la enfermedad junto con la interleuquina 8 entre otras. Se entabla un diálogo entre las células participantes a través de sus citoquinas. Se desarrolla un dinámico y complejo juego, donde todos sus participantes tienen como objeto el desarrollo del proceso que se ha puesto en marcha. Todos sus miembros actúan armónica y sincrónicamente para lograr un fin común. El componente vascular [12,13] es relevante; es capital la interacción a través de moléculas de adhesión para que puedan viajar por ellos, las células presentadoras y los leucocitos. Además se produce una hiperplasia vascular, coordinada por la citoquinas liberadas, las que además incrementan la permeabilidad parietal, permitiendo el paso de plasma y de elementos formes de la sangre.

Los queratinocitos exhiben alteraciones estructurales [12,13,14] en su diferenciación condicionadas por la base genética, además exhiben una hiperplasia, un sobrecrecimiento, que depende de las citoquinas liberadas y que histopatológicamente se traduce en acantosis, siendo dependiente de una reducción de la tasa mitótica; el ADN se sintetiza con mayor premura, hay así mayor densidad de queratinocitos que viajan a través de la epidermis más rápidamente. En estos pacientes entra en proliferación todo el pool de queratinocitos germinativos de la epidermis, el 100% y no el 60% que habitualmente se pone en juego.

DESARROLLO

CONCEPTOS INMUNOLÓGICOS

Es necesario conocer determinados conceptos inmunológicos vinculados a la presentación antigénica, el concepto de apoptosis y el de las citoquinas, para poder comprender la cascada de eventos inmunológicos, que se ponen en marcha para que el paciente enferme de psoriasis.

Es útil conocer a los elementos celulares, a las citoquinas (Cq) participantes y a los procesos que se ponen en marcha, para poder integrar este proceso patogénico.[1,4,5,10,11]

a) Presentación Antigénica:

La célula de Langerhans (CL) es la primera representante del sistema inmune, está localizada en la piel y es responsable de la vigilancia inmunológica. Se ubica en el tercio superior de la epidermis, vinculándose con los queratinocitos (Qc) y melanocitos vecinos a través de las moléculas de adhesión intercelular. Se origina en la médula ósea a partir de una célula progenitora (CD 34^{+}) de la serie mieloide. Se encuentra en la piel en un estado inmaduro, no pudiendo así activar a los linfocitos T (LT), pero está en perfectas condiciones para capturar o endocitar al antígeno, el que debe ser procesado antes de ser presentado al LT. La CL inmadura expresa la molécula CD1a y su maduración se evidencia por el incremento en la síntesis y la expresión de las moléculas CD80 y CD86, que son las moléculas co-estimuladoras y por la disminución de la expresión de CD1a. El antígeno capturado se ubica en fagosomas que se unen a lisosomas constituyéndose fagolisosomas; los lisosomas vierten sus enzimas proteolíticas y lipasas que digieren al antígeno, siendo algunas partículas antigénicas no destruidas y llevadas a la membrana plasmática de la CL en forma de antígeno de superficie. La CL mientras procesa al antígeno, poniéndolo apto para su presentación al LT, libera citoquinas, que van modificando el microambiente cutáneo que va a ser afectado. Las CL a través de las moléculas de adhesión se unen a las células endoteliales en su viaje al ganglio linfático regional y allí debe unirse al LT para activarlo.

Las células se vinculan entre sí e interactúan a través de moléculas de adhesión intercelular. En la presentación antigénica en la zona para-cortical del ganglio linfático regional, la CPA y el LT se unen por lo tanto merced a la expresión de moléculas de adhesión intercelular. Estas cumplen importantísimas funciones biológicas, entre ellas la adhesión intercelular. Se reconocen cuatro grupos principales de estas moléculas: Caderinas, Selectinas, Integrinas y Superfarmilia de las Inmunoglobulinas. La CPA expresa en su superficie las moléculas de adhesión intercelular denominadas ICAM-1, que pertenecen a la superfamilia de las inmunoglobulinas; el LT expresa en su superficie las moléculas de adhesión intercelular denominadas LFA-1 y VLA-4, que pertenecen a la familia de las integrinas. Además la CPA y el LT expresan moléculas co-estimulantes. La CPA expresa principalmente las moléculas co-estimulantes B80 y B86 y el LT expresa dominantemente la molécula co-estimulante CD28.

La CPA y el LT se unen a través de la interacción de ICAM-1 con LFA-1 y VLA-4.

Las células de Langerhans procesan el antígeno y los determinantes antigénicos resultantes son transportados a la superficie celular, por las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) o (HLA). Actualmente su única función fisiológica conocida es unirse a péptidos antigénicos y transportarlos hacia la membrana celular; por lo tanto podrían definirse como proteínas presentadoras de antígenos. Existen dos clases principales de moléculas de histocompatibilidad, la de "Clase I" y la de "Clase II" que transportan determinantes antigénicos y los ubican en una hendidura o ranura, que ellas presentan para ser leídos por el receptor del LT (TCR). Estas moléculas, tanto las de "Clase I" como las de

"Clase II", son sintetizadas en el retículo endoplasmático.

Todas las células nucleadas del huésped expresan moléculas del CMH de "Clase I", siendo por lo tanto específicas de especie y son susceptibles de interactuar con LT, que expresan la molécula $CD8^+$ en su superficie. Pero sólo algunas poblaciones celulares expresan normalmente moléculas del CMH de "Clase II" como las CL, los macrófagos (Ma) y las células B (LB), siendo todas ellas células presentadoras de antígenos susceptibles de interactuar con los LT que expresan en su superficie la molécula $CD4^+$.

Las moléculas del CMH "Clase I" identifican antígenos intracelulares ubicados en el citosol; estos son detectados como fragmentos peptídicos y transportados a la superficie celular, unidos a un conjunto de proteínas codificadas en el CMH denominadas moléculas de "Clase I" del CMH. Estas moléculas son reconocidas solamente por linfocitos que expresan la molécula CD8.

Las moléculas del CMH "Clase II" identifican antígenos extracelulares, estos se ubican en vesículas y son detectados como fragmentos peptídicos y llevados a la superficie celular por un conjunto diferente de proteínas denominadas: moléculas del CMH "Clase "II". Estas moléculas son reconocidas solamente por LT que portan en su superficie la molécula $CD4^+$.

En la psoriasis el antígeno es portado por el CMH de "Clase II", serían por lo tanto antígenos extracelulares ubicados en vesículas (lisosomas) y solamente reconocidos por el LT que expresa en su superficie la molécula $CD4^+$.

El LT para activarse necesita de la presencia conjunta de la Interleukina 1 (IL-1) y el CMH de "Clase II" unido al antígeno. El LT reconoce al antígeno montado en el CLH de "Clase II" a nivel de su TCR; es decir, que el antígeno presentado por la CPA es leído y reconocido, por el TCR del LT específico para ese antígeno.

Cada TCR es específico para un complejo formado por un determinante antigénico particular y una molécula del CMH o HLA particular. Por ejemplo, si un TCR es específico para un determinante antigénico unido al HLA o CMH de "Clase II", no va a reconocer al mismo determinante antigénico si está unido al HLA-1, ni reconocerá a otro determinante antigénico aunque esté unido al HLA-2. Este fenómeno se denomina: restricción por el complejo mayor de histocompatibilidad.

Para que un LT virgen o naive se active, se necesita una secuencia de señales, fundamentalmente las señales 1 y 2.

La señal 1 tiene lugar con el reconocimiento del antígeno por el receptor. Los LT portan en su superficie al receptor TCR que se une a péptidos antigénicos específicos, presentados por el CMH de clase II de la CL.

La señal 2 se refiere a los co-estímulos. Involucra pares de moléculas de adhesión celular que se expresan en la mayoría de las CL y de las LT; CD80 y CD28 en la CL y CD28, en el LT. Se forman pares de moléculas CD80/CD28 y CD 86/CD 28. La señal 2, señal coestimuladora se refiere a la expresión y posterior interacción de las llamadas moléculas coestimuladoras en la superficie de CL y de LT.

Se necesitan las dos señales para que se active el LT. Si falla la llegada de una señal, por ejemplo, si recibe la señal 1 pero no recibe la señal 2, se cae en un estado de falta de respuesta inmune periférica. El requerimiento de las dos señales para activar los LT vírgenes o naive, es un importante medio que usa el sistema inmune para disminuir las probabilidades de respuestas no deseadas; por ejemplo, contra estructuras propias del huésped (autoantígenos). Es un método para asegurar que sólo se desarrolla una respuesta inmune frente a antígenos potencialmente dañinos, cuando las células especialmente diseñadas para presentar los antígenos pueden expresar ambas señales.

Las células presentadoras de antígenos en reposo expresan bajas cantidades de moléculas co-estimuladoras. Pero cuando reciben una señal de peligro o alarma, incrementan significativamente la expresión de estas mo-

léculas en su superficie, que son necesarias para generar la señal co-estimuladora 2 y de esta manera alcanzar una respuesta inmune periférica. [1,4,5,10,11]

b) Apoptosis:

El término proviene del griego y significa caída de hojas en otoño.

Es un ejemplo de vida de la naturaleza, donde el sacrificio de algunos miembros del todo, permite el beneficio del todo, del huésped. Se refiere a los cambios que se observan cuando por diversos estímulos, se activan distintos mecanismos que conducen a cambios funcionales que llevan a la muerte. Es un tipo de muerte celular programada o suicidio celular que permite la autopreservación. Por ejemplo, si el LT recibe el mensaje de agredir lo propio deberá en condiciones de equilibrio u homeostasis del huésped auto-eliminarse, activar el programa de muerte celular. [4,5,6]

c) Citoquinas:

Las células se comunican entre sí por una compleja trama de sustancias químicas elaboradas por la propia célula. Las Cq son glicoproteínas sintetizadas por todas las células nucleadas. Estas sustancias ejercen su efecto sobre la misma célula, sobre células vecinas o a distancia. Las Cq son esenciales en las reacciones inflamatorias, en las inmunes específicas y también en algunos procesos no inmunológicos. La epidermis además de poseer células inmuno-competentes como las células dendríticas, es una fábrica de Cq; en su interior las sintetizan los Qc, las CL, los melanocitos, los monocitos (Mo) y los Ma. Las células epidérmicas estimuladas producen Cq. Las Cq inician, mantienen y finalizan la respuesta inmune.

Las Cq incluyen: las interleuquinas, los factores estimulantes, el factor de necrosis tumoral, los interferones, los factores de crecimiento, los factores transformantes de crecimiento y las quimioquinas o factores quimiotácticos. [1,3,10,11]

PATOGENIA

En su origen se mencionan dominantemente dos factores: el factor genético y el factor inmunológico.

Factor Genético: numerosos estudios apoyan la base genética en el origen de la psoriasis, basados en la tendencia de la enfermedad a transmitirse en forma hereditaria. Se ha logrado demostrar la asociación con determinados antígenos mayores de histocompatibilidad (HLA) de "Clase I" como los B13, B17, B37, y Cw6. y de "Clase II" como el Dr7, los que respaldan la existencia de un modelo de herencia. No se ha logrado encontrar un grupo HLA específico, que supere el 70% de prevalencia en los pacientes con psoriasis. Por lo tanto, se cree que existe una heterogeneidad genética en los procesos, que regulan la respuesta ante los fenómenos que desencadenan la enfermedad.

Existe una aberración intrínseca en toda la piel de los pacientes denominados vulnerables a la psoriasis.

Se ha descripto un locus de vulnerabilidad a la psoriasis, que se localiza en el extremo distal del cromosoma 17q; este locus tiene un alto grado de probabilidad de contener un gen para al menos algunos casos de la enfermedad. [3,7,8,9]

El HLA-Cw6 es la más fuerte señal genética encontrada en la psoriasis. Su rol preciso sigue siendo desconocido; se ha postulado que estaría involucrada en la presentación antigénica a los LT tipo Th1 CD8+. En una reciente publicación datada en Abril de 2009, se han mencionado dos nuevos genes o señales genéticas: IL-12b e IL-23r, que estarían involucradas en la regulación del TNF [7].

El factor genético es indispensable para que el individuo enferme de psoriasis, pero no suficiente, debe existir además, un defecto en su sistema inmune, sin el cual tampoco se expresaría la enfermedad.

El determinismo genético, la activación y disregulación del sistema inmune, con la sub-

siguiente cascada de eventos inflamatorios, mediados por citoquinas, son la base para comprender el desarrollo de la psoriasis.

Factores Inmunológicos: se acepta a la psoriasis como una enfermedad dependiente de un antígeno, ya que, se ha comprobado la participación en su patogénesis de la célula de Langerhans, que es una célula presentadora de antígenos. Si la CL participa es que hay un antígeno para presentar. Enfermedad antígeno-dependiente.

Se la interpreta también como una enfermedad auto-inmunitaria, pero sin la presencia de auto-anticuerpos circulantes documentados; el concepto de auto-inmunitaria se justificaría porque los LT que se han activado luego de la presentación antigénica no entran en apoptosis, desconocen el principio de tolerancia inmunológica y viajan por los vasos linfáticos eferentes, para dirigirse al territorio cutáneo que van a agredir. De esta manera el LT, representando al sistema inmune, daña al huésped. No tolera lo propio, lo agrede, no produciéndose por lo tanto la selección negativa de clones, que consiste en la autoeliminación por apoptosis de los LT intolerantes.

En la presentación antigénica, el receptor del LT (TCR) lee al antígeno también interpretado como señal de alarma; si el mensaje que lee, se refiere a dañar lo propio, en condiciones normales, el LT debe eliminarse por apoptosis. Surge entonces la pregunta: ¿por qué no respeta el principio de tolerancia inmunológica y por qué no se auto-elimina? El LT tiene un comportamiento anormal, hallándose disregulado: podría no haber recibido las señales co-estimuladores necesarias para que se desarrolle una respuesta inmune normal, podría existir una falla estructural en el receptor TCR que le dificulta o impide la adecuada lectura del antígeno, podría no estar coordinado bioquímicamente el sistema interno de señalización; etc.: todas estas son posibles líneas de interpretación que continúan en estudio. Se desconoce el mecanismo íntimo por el cual el LT no preserva lo propio.

La CL siendo el primer eslabón del sistema inmune, comienza la secuencia de eventos inmunológicos en el desarrollo de la psoriasis.

Como toda célula presentadora de antígeno (CPA) expresa en su superficie la molécula de clase II del CMH, sin cuya expresión no es posible la presentación antigénica.

Para lograr la presentación antigénica debe cumplimentar una serie de pasos sin los cuales no logrará su cometido. El antígeno tal cual es endocitado no puede ser presentado, ya que no va a ser reconocido, para lograrlo debe procesarlo, obteniéndose de esta manera fragmentos peptídicos del tamaño indicado, para que el LT a través de su receptor TCR pueda reconocerlo. Por lo tanto el LT reconoce al determinante antigénico a través de su receptor de superficie TCR.

Para lograr este proceso se necesita que:

La CL debe expresar el CMH clase II, las moléculas coestimuladoras y las moléculas de adhesión intercelular.

La CPA debe incrementar la expresión de las moléculas de superficie denominadas coestimuladoras, ya que en reposo las expresa en bajas cantidades, pero cuando incorpora al antígeno, interpretado como señal de alarma, las sobre-expresa. Estas son las moléculas CD80 y CD86 que van a interactuar con la molécula CD28 que debe expresar el LT en su superficie. Esta interacción constituye la señal 2, co-estimuladora, sin la cual no se puede activar el LT. La CPA debe expresar en su superficie las moléculas de adhesión intercelular: ICAM-1, sin cuya expresión no se puede unir al LT, el que debe presentar también moléculas de adhesión, la LFA-1 y la VLA-4. La unión entre ambas células depende de la interacción entre sus moléculas de adhesión; la ICAM-1 en la CPA y las LFA-1 y la VLA-4 en el LT. En el desarrollo de la psoriasis existen Cq que incrementan la expresión de estas moléculas de adhesión intercelular: la IL-1 estimula la expresión de ICAM-1 (perteneciente a la súper familia de las inmunoglobulinas) en la CPA, así como la IL-8 estimula la

expresión de LFA-1 y de VLA-4 (perteneciente al grupo de las integrinas) en el LT. La expresión de ICAM le permite también a la CL unirse a la Ce y poder viajar por los vasos linfáticos hacia el territorio cutáneo a agredir:

La CL en presencia del antígeno lo incorpora a su citoplasma (lo endocita), comienza el proceso de fagocitosis. Parte del antígeno es destruido y parte es procesado, convirtiéndose en el determinante antigénico que va a expresar la célula en su superficie. Este determinante antigénico es llevado desde el citoplasma a la superficie por un set de proteínas del complejo mayor del CMH "Clase II".

En la superficie celular el determinante antigénico se ubica en una hendidura del CMH "Clase II", estando así listo para ser presentado al LT.

Mientras la CPA prepara al antígeno para poder ser ubicarlo en el CMH "Clase II" y luego ser presentado al LT, produce Cq que modifican al territorio o microambiente cutáneo que va a ser agredido. [1,2,3,11,12]

Las CPA liberan factor estimulador de colonias de granulocitos y monocitos (GM-CSF), factor estimulador de colonias de monocitos (M-CSF), factor estimulador de granulocitos (GM-CSF), factor de necrosis tumoral a (TNF-a), e interleuquinas (IL): IL-1, IL-6 e IL-8. [1,11]

Interleuquina 1 (IL-1): posee dos isotipos a y b. El queratinocito es la primera fuente de IL-1a y la CL lo es para la IL-1 b. Ambos isotipos cumplen similares actividades biológicas. Todo tipo celular responde a la IL-1. Esta participa fundamentalmente en la respuesta inflamatoria. Aumenta la expresión de genes que codifican proteínas participantes en la inflamación y en la respuesta inmune. Numerosas células sintetizan IL-1, entre ellas los Qc, Mo, Ma, CL, LT, células NK, células B, Ce, melanocitos, etc. Posee efectos pro-inflamatorios, aumenta la producción y liberación de citoquinas, activa a las CL, amplifica la función inmuno-moduladora, produce la activación metabólica y quimiotaxis de linfocitos y leucocitos polimorfonucleares, participa en la maduración y expansión clonal de los LT, regula y aumenta la expresión de determinadas moléculas de adhesión intercelular en las CL y en las células endoteliales.

En la Ps la IL-1 participa en las respuestas inflamatoria e inmunológica. Poseyendo efectos pro-inflamatorios e inmunomoduladores activa a la CL, incrementa la síntesis y liberación de citoquinas, facilita la quimioatracción de LT y de Neu, participa en la maduración y proliferación de los LT y colabora también incrementando la expresión de moléculas de adhesión intercelular en las CL y en las Ce. [1,11]

Interleuquina (IL-6): es el factor de diferenciación de las células B. La producen la CL, los Ma, los Qc y las células endoteliales (Ce) dérmicas. Sus efectos biológicos son parecidos a los de la IL-1 y el TNF-±, con los que actúa sinérgicamente. Participa en la proliferación y diferenciación final de las células B, estimula la proliferación de los Qc, participa en la regulación del sistema inmune (SI), participa en la activación, crecimiento y diferenciación de células T (cofactor de activación de CT), regula la angiogénesis por inducción del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), promoviendo la formación de vasos. Participa en el desarrollo de la enfermedad inflamatoria proliferativa crónica, que agrupa a patologías caracterizadas por inflamación crónica, reacciones inmunológicas y proliferación celular prolongada; entre ellas, la psoriasis.

En la Ps la IL-6 actúa sinérgicamente con la IL-1 y con el TNF-± con los que posee efectos biológicos parecidos. Participa en la regulación del SI, participa en la activación, crecimiento y diferenciación de los LT, regula la angiogénesis, promoviendo la formación de vasos, por inducción del VEGF y estimula la proliferación de Qc. [1,11]

Interleuquina 8 (IL-8): es un factor quimiotáctico de leucocitos. La producen la célula de Langerhans, los Mo, los Qc, los linfocitos, los NK y los neutrófilos (Neu), entre otros. Induce

la quimiotaxis y la activación de neutrófilos, linfocitos, eosinófilos y basófilos; induce angiogénesis y la liberación de histamina por los basófilos. Regula la migración de LT en la reacción inflamatoria. Promueve la proliferación de Qc y Ce, aumenta la permeabilidad vascular y estimula la expresión de moléculas de adhesión intercelular en las CL (ICAM-1) y en los LT (LFA-1 y VL-4).

En la PS la IL-8 produce factores quimiotácticos para numerosas células participantes, pero dominantemente para LT y sobre todo para los Neu, promoviendo la formación de la Pústula de Kogoj y del microabsceso de Munro. Induce la liberación de histamina por los basófilos (Prurito). Induce angiogénesis. Promueve la proliferación de Qc (hiperplasia epidérmica) y de Ce (angiogénesis). Aumenta la permeabilidad vascular (efecto pro-inflamatorio) y estimula la expresión de moléculas de adhesión en las CL y en los LT. [1,11]

Factor de necrosis tumoral a (TNF-±): fue descrito en 1940 por Valy Menkim como un mediador de la inflamación que denominó "necrosín". Varios años antes Coley demostró su efecto anticancerígeno. Es producido por células tumorales y células normales, entre las últimas, los Ma son los principales productores, pero también los LT, NK, CL, Ce, Qc y otras.

El TNF es una de las Cq pro-inflamatorias más importantes junto con la IL-1. Forma parte de las señales intracelulares que desencadenan la cascada inflamatoria. Está directamente relacionado con los mecanismos de apoptosis. Es necesario para la protección contra las infecciones. Es anticancerígeno. Participa en la regulación del sistema inmune. Esta involucrado en la patogenia de muchas enfermedades autoinmunes, entre ellas la psoriasis.

Es una citoquina clave en el desarrollo de la psoriasis, ayuda a transmitir señales entre las células que intervienen en las respuestas inmunitarias e inflamatorias. Modula las acciones de las células inmunitarias cutáneas de forma directa e indirecta, lo que hace que sea importante no sólo para iniciar, sino también para perpetuar el ciclo de la inflamación crónica. En los Ma, las CL y los LT, el TNF a promueve la síntesis de Cq pro-inflamatorias y quimioquinas, con lo que aumenta la inflamación y el infiltrado celular. También interviene sobre el endotelio, incrementando las moléculas de adhesión intercelular y la secreción del VEGF; es lo que determina el aumento de la angiogénesis. En la epidermis provoca una mayor proliferación de Qc, lo que se traduce en hiperqueratosis (aumento del espesor de la capa córnea) y acantosis (aumento del espesor del cuerpo mucoso de Malpighi). El TNF está presente en todos los componentes de la formación de la placa de psoriasis: hiperqueratosis, acantosis, inflamación y aumento de la vascularización.

En la Ps el TNF-± citoquina pro-inflamatoria dominante junto con la IL-1: participa en las reacciones inflamatorias e inmunológicas y en la coordinación de la transmisión de señales entre las células que intervienen en la inflamación; modula la respuesta inmune; incrementa la expresión de moléculas de adhesión en las Ce; participa en la angiogénesis estimulando la producción y liberación de VEGF [1,11]

El TNF es una molécula extracelular específica que ha sido identificada como la principal diana terapéutica selectiva de los tratamientos biológicos. Al ser bloqueada se impiden las respuestas inmunitarias efectoras que dañan la piel. Los productos biológicos (producidos in-vivo) que se dirigen contra el TNF son el Etanercept y el Infliximab, representantes de la moderna terapia biológica. Además existen productos moleculares dirigidos contra los LT como el Efalizumab y el Alefacept. [11]

La CL habitante del microambiente epidérmico posee características citomorfológicas que son propias de este hábitat, presenta citoplasma abundante, prolongaciones dendríti-

cas y se vincula con las células vecinas a través de moléculas de adhesión.

El territorio epidérmico tiene sus propias características bioquímicas, biomoleculares y estructurales, generándose así un microambiente epidérmico con características definidas, diferente del microambiente dérmico. [4,5,6]

El comportamiento de las células está determinado por las proteínas que estas expresan en la superficie. La expresión de los genes correspondientes a esas proteínas está regulada por el microambiente, considerado biológicamente lo epigenético. Este microambiente se halla constituido por citoquinas, hormonas, factores de crecimiento, etc. que le son propios, le permiten a la célula asegurar su supervivencia y su comportamiento normal. Cuando los factores propios de ese microambiente se modifican, como ocurre en el caso de la psoriasis; el comportamiento de la célula, en este caso el queratinocito se modifica. El aluvión de modificaciones inflamatorias e inmunológicas moduladas por las citoquinas, lleva a la multiplicación de los queratinocitos como respuesta entre otros factores, a la dinámica movilización de citoquinas.[1]

La CL una vez que ha procesado al Ag y hallándose este engarzado en la ranura del CMH clase II y liberadas las Cq, que modifican el territorio cutáneo a la espera del LT, se desconecta de las células de la vecindad, a través de la pérdida de las moléculas de adhesión, llega a la membrana basal que representa un obstáculo a superar y lo logra mediante la liberación de metaloproteasas. Llega así a la dermis. El microambiente dérmico no le es afín y por lo tanto debe adaptarse a él, la CL como toda célula es inteligente y está preparada para la adversidad, modifica su citomorfología para poder transcurrir por los intersticios colágenos, se alarga, se hace ahusada, se convierte en célula velo para poder penetrar en los vasos linfáticos, que la llevarán a la zona paracortical del ganglio linfático regional, donde le va a presentar el antígeno específico al LT con su TCR específico para ese Ag. La CL se une a las Ce por la interacción de moléculas de adhesión; las CL expresan ICAM y las Ce expresan Selectinas E y P, ICAM-1 y VEGF, la expresión de estas moléculas se halla regulada principalmente por la IL-1 y el TNF±.

La CL avanza a lo largo del vaso rolando a través de las Ce. Así llega a su destino.

En la zona paracortical del ganglio linfático regional se produce la presentación antigénica. La CL y el LT primero se unen por medio de sus moléculas de adhesión. La CL expresa ICAM-1 y el LT expresa LFA-1 y VLA-4; la expresión de estas moléculas se halla modulada por diversas citoquinas participantes en este proceso de desarrollo de la enfermedad.

El TCR del LT reconoce al Ag siempre que se encuentre unido al CMH de clase II de la CL y esta exprese las moléculas coestimuladoras, de esta manera y en presencia de la IL-1 el LT se activa. [1,4,5,6,11]

La prestación antigénica requiere de la célula presentadora (CL), portadora de la molécula CMH clase II que le confiere el rango de presentadores de Ag, de un antígeno a ser presentado, el que debe ubicarse en una hendidura que exhibe el CMH clase II y de una célula a la que se le va a presentar el Ag, que es el LT virgen y expresa en su superficie la molécula CD4. Las células participantes se vinculan a través de moléculas de adhesión intercelular. Una vez conectadas, se produce la interacción entre la molécula CMH clase II que porta al Ag y el receptor del LT (TCR), que va a leer e interpretar a su antígeno específico.

A este LT activado que expresa la molécula CD4 se lo denomina colaborador y corresponde al tipo th-1; la respuesta th-1 se caracteriza por la liberación de las siguientes Cq: IL-2, Interferón Gamma (IFN-³) y TNF-b. Estas Cq son consideradas del tipo 1.

LT activado CD4 th-1 produce y libera: IL-

2, IFN-³, y TNF-b, constituyéndose así la respuesta th-1.

Interleuquina 2 (IL-2): fue la primera Cq aislada, conocida como factor de crecimiento de los LT. La sintetizan los LT CD4+, los LT CD8+ y las células NK. Tiene acción fundamentalmente inmunoestimulante. Es necesaria para que se produzca la Respuesta Inmune (RI) adquirida celular Ag específica. Aumenta las defensas innatas del huésped mediante sus efectos sobre las células NK, estimulando la producción de Cq, como el IFN-³. Aumenta la producción de LT CD4+ y LT CD8+ (expansión clonal de LT), estimula la diferenciación del LT en th-1. Influye sobre el tamaño, la función y el mantenimiento de los LT memoria. Incrementa la producción de TNF-±, de IFN-³ y de Cq derivadas. Los receptores de IL-2 se encuentran elevados en algunas enfermedades de la piel, entre ellas la psoriasis. El LT al activarse expresa receptores para la IL-2.

La IL-2 al unirse a su receptor ubicado en la membrana celular del LT CD4 (th-1), induce la división, proliferación y maduración de los LT; de esta manera se originan los LT CD4 (th-2) y CD8. Además estimula la proliferación de Qc y el aumento del desarrollo de los linfocitos B.

En la Ps: la IL-2 como en todas las patologías en las que interviene posee acción inmunoestimulante. Es necesaria para que se produzca la RI adquirida celular Ag específica, como la que se desarrolla en la PS. Incrementa la proliferación y diferenciación de linfocitos. Particularmente induce la diferenciación de LT en LT CD4+ th-1. Por lo tanto estimula la respuesta th-1, con la liberación de la Cq pertinentes. El la Ps destaca la presencia de numerosos LT activados, dominantemente LT CD4+ y th-1+. Predomina la respuesta inmunológica th-1. Hay un incremento de receptores para la IL-2, perpetuándose de esta manera dicho tipo de respuesta. Además estimula la proliferación de Qc, favoreciendo el sobrecrecimiento epidérmico propio de la Ps e incrementa la síntesis de TNF± y de IFg, cuyos efectos colaboran para crear el marco patogénico de la Ps. [1,11]

Interferón Gamma (IFN-³): conocido como factor activador de macrófagos. Es una glicoproteína producida principalmente por los LT, pero también pueden sintetizarlo las células NK. Constitucionalmente su concentración es mínima, pero aumenta su producción y liberación ante situaciones especiales de trauma, autoinmunidad, infección, y neoplasias. El receptor para el IFN-³ se encuentra en casi todas las células del individuo, pero principalmente en las células hematopoyéticas, LT, LB, Ma, Neu, plaquetas y células endoteliales. Es una Cq proinflamatoria; esta función se expresa mediante el estímulo de la fagocitosis celular y la liberación de sustancias mediadoras de la inflamación. Ejerce múltiples efectos biológicos: es el principal activador de Mo/Ma, aumenta su actividad citolítica, induciendo la síntesis de TNF± y potencia la actividad de las células NK, mediante el aumento de la IL-2. También activa a las células endoteliales. Tiene un efecto regulador de la respuesta inmune, actuando sobre las CL, los LT y los LB. Aumenta la expresión de CMH en las CPA profesionales, no profesionales o accesorias como los Qc. Toda sustancia reconocida como no propia puede activar a los LT e inducir a los LT memoria a liberar IFN-³ y otras Cqs.

En la Ps: su producción está incrementada, colabora en su desarrollo por su acción proinflamatoria favoreciendo la liberación de Cq proinflamatorias. Incrementa la población de Mo y de Ma, incrementa la síntesis de TNF±, Cq de capital importancia para el desarrollo de la enfermedad y de IL-2. Participa en la regulación de la RI. Aumenta la expresión de CMH de clase II sobre todo en las CL. Activa a las células endoteliales, participando así en el proceso de angiogénesis.

TNF-b: atrae leucocitos polimorfonucleares al sitio de la lesión, favoreciendo así el

desarrollo de los dos signos histológicos típicos: la pústula de Kogoj y el microabsceso de Munro. [1,11]

La IL-2 al unirse a su receptor ubicado en la membrana celular del LT CD4 th-1, induce la división, proliferación y maduración de los LT; de esta manera se originan los LT CD4 th-2 y de los LT CD8. [1,11]

El LT CD4+ th-2 libera cq : IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, e IL-10, constituyéndose así, la respuesta th-2.

Interleuquina 3 (IL-3): conocida como Factor múltiple estimulante de colonias. Es un factor de crecimiento hematopoyético. La sintetizan los LT activados por Ags específicos, el Mc, los Eo, los complejos Ag-Ac y las células NK. Las células blanco son las células precursoras de todos los linajes hematopoyéticos. Estimula el crecimiento, la diferenciación y la vida media de las células progenitoras hamatopoyéticas, LT, Mc, Neu, Ma, Bas y megacariocitos. Estimula las funciones de los Mc, Eos y Ma.

En la Ps: se destaca su función estimulante de los Mc. Eos, Ma, y LT. [1,11]

Las primeras células que aparecen en la dermis papilar rodeando a los vasos son los mastocitos, que se activan, se degranulan, con liberación de histamina y la consiguiente manifestación de prurito, síntoma que el paciente refiere tempranamente.

Interleuquina 4 (IL-4): es conocida como Factor 1 activador y diferenciador de LB. La sintetizan los LT activados, las células NK, los Qc, los Mc y los Eos. El receptor de la IL-4 se encuentra en la mayoría de las células del sistema hematopoyético, en las CL, en las Ce, en los LT, LB, Mc, Mo/Ma, etc. Estimula la proliferación de LB, LT, Mc y Ma, protegiéndolos de la apoptosis. Regula la diferenciación de células T CD4+ al subtipo th-2. Estimula la proliferación de Qc. Eleva la producción de IL-6 en Ce, Qc, etc. Induce la expresión de CMH tipo II. Regula la expresión de las moléculas de adhesión VCAM-1 a nivel de las Ce y de VLA-4 a nivel de los LT. Incrementa la producción del factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos. Facilita el crecimiento de mastocitos.

En la Ps se destacan las siguientes funciones: estimula la proliferación de LT, Mc y Ma. Estimula la proliferación de Qc. Eleva la producción de IL-6 por los Qc y las Ce, induce la expresión de CMH clase II, necesaria para la presentación antigénica. Induce la expresión de VCAM-1 en las CE y de VLA-4 en los LT, facilitando así la interacción entre ambas células. Incrementa la producción de GM-CSF. Facilita el crecimiento de los mastocitos, como ocurre con la IL-3. [1,11]

Interleuquina 5 (IL-5): la sintetizan fundamentalmente los LT CD4+, también lo hacen, aunque en menor cantidad los LB, las NK, los Ma, los Eos, etc. Controla la producción, la diferenciación, la activación y la localización de los eosinófilos. Facilita a diferenciación de los LB a células plasmáticas. Incrementa la producción de anticuerpos del tipo IgM e IgA.

En la Ps: se destaca su función como contralor de la producción, diferenciación y activación de los Eos, como participantes en el desarrollo del prurito. [1,11]

Las características de las IL-6 y de la IL-8 ya fueron comentadas. [1,11]

Interleuquina 10 (IL-10): la sintetizan los LT efectoras, las NK, los L B, los Mo/Ma, los Qc, las células dendríticas y los melanocitos. Modula la proliferación de células T, B, NK y Mc. Participa activamente en la regulación de las respuestas inmunes e inflamatorias. Modula la síntesis de citoquinas. Inhibe factores angiogénicos. Es inmunomoduladora e antiinflamatoria. Posee efecto supresor sobre los LT y sobre la Cq pro-inflamatorias. Suprime las respuestas inmunes con perfil Th-1, lo logra principalmente mediante la disminución o supresión de la síntesis y la liberación de la

IL-12 (esta interleuquina induce la respuestas Th-1 a partir de LT vírgenes, favoreciendo las enfermedades autoinmunes mediadas por LT de tipo th-1. Es sintetizada por CL, Neu, Mc, Eos, Ma, LB y LT periféricos). En la psoriasis su expresión suele ser débil.

En la Ps: se destaca su acción supresora de la síntesis y liberación de Cq proinflamatorias y disminuye o suprime las respuestas inmunes con perfil th-1, que son dominantes en la PS; estas funciones las logra mediante la disminución o la supresión de la liberación y la síntesis de la IL-12, cuya función preponderante es la inducción de las respuestas inmunes con perfil th-1. [1,11]

Infiltrado dérmico y epidérmico en la Ps: requiere de un reclutamiento de leucocitos de los vasos periféricos. Normalmente en el flujo sanguíneo los elementos formes de la sangre se ubican en el centro y el plasma en la periferia. Merced a las interacciones altamente específicas entre las moléculas de adhesión de los leucocitos y de las células endoteliales, ocurren los procesos de marginación, diapédesis y quimiotaxis.

En la psoriasis participan tres grupos de estas moléculas: Selectinas (Selectina E y P), Superfamilia de las inmunoglobulinas (ICAM-1, ICAM-2 y VCAM-molécula de adhesión de las células vasculares) y las Integrinas (LFA-1 y VLA-4).

Las Ce expresan Selectinas P y E, ICAM-1, ICAM-2 y VCAM. Estas tres moléculas se fijan a sus respectivos ligandos en los leucocitos. La IL-1, el TNF-± y eL IFN g, regulan esta expresión molecular. La selectina P es estimulada entre otros factores por el neuropéptido P y la histamina. [1,3]

Componente vascular: existe un aumento de la proliferación vascular en la dermis papilar. Los vasos se hallan dilatados, tortuosos y con aumento de la permeabilidad; presentan anomalías que están determinadas genéticamente, como la dilatación y la tortuosidad. Luego la liberación de las interleuquinas como la IL-1, TNF-±, IFN-^{3}, incrementan la permeabilidad vascular y la angiogénesis. La predisposición genética y las ILs moldean los vasos de la psoriasis. El daño y el compromiso vascular son los que primero se identifican en la Ps. [1,3,12]

Participación de los queratinocitos en la génesis de la psoriasis: los queratinocitos, así como los vasos de la psoriasis, poseen anomalías estructurales determinadas genéticamente. La acción de las ILs liberadas por las células participantes en el proceso y por ellas mismas se produce el aumento de la tasa mitótica y la reducción del tiempo de tránsito transepitelial. Los queratinocitos son anómalos y no como se creía en otros tiempos inmaduros, por la aceleración de la proliferación epidérmica. Existe un trastorno en la proliferación (aumento de la tasa mitótica) y en la diferenciación (expresan citoqueratinas no habituales: ck 6 y ck16). En las lesiones activas la tasa de replicación se acelera en grado variable, según cada paciente. Consecuentemente, se produce el aumento de la actividad proliferativa, que se expresa histopatológicamente mediante la aparición de figuras mitóticas basales y suprabasales, de la acantosis con elongación regular de crestas interpupilares y clínicamente a través de la aparición de lesiones sobreelevadas, que van más allá del límite cutáneo superior normal. Los Qc basales conservan la expresión de las ck 5/4, pero los suprabasales dejan de expresar las ck 1/10 y expresan las ck 6/16, que se consideran características de los Qc en fase hiper-proliferativa.

La tasa de replicación del ADN reducida, conduce al incremento de la proliferación y se acompaña de una reducción del tiempo de tránsito, a través de la superficie epidérmica. Se produce la expresión temprana de ciertas proteínas estructurales, como la involucrina, que normalmente se expresan a nivel de las capas granular y córnea, expresándose en estos pacientes tempranamente a nivel suprabasal. Otro elemento que revela el trastorno

de la diferenciación, es que algunas células de la capa córnea pueden conservar organelas y el núcleo como las paraqueratóticas. [1,2,3,12,14]

Probables factores desencadenantes: los traumas físicos o emocionales, determinan la liberación extraneural en la piel de un neuropéptido, llamado neuropéptido o sustancia P (SP); esta sustancia actúa sobre mastocitos, neutrófilos, linfocitos y macrófagos. Todas estas células participan en la psoriasis. Al fijarse a los mastocitos induce su degranulación, con la liberación de histamina (prurito) y otros mediadores de la inflamación. Induce la expresión de selectinas P y E, la proliferación de LT, la producción de IL-1, GM CSF y la síntesis de ADN por los queratinocitos. Todas estas acciones son ejecutadas en el desarrollo de la psoriasis. Tanto biológica como caracterológicamente es fácil aceptar a los traumas sobre todo emocionales, como factor desencadenante a través de la liberación de la sustancia P.[3]

Participación de superantígenos: la producción de superantígenos por estreptococos y estafilococos ha sido involucrada en la patogenia de la psoriasis, a través de su acción estimuladora sobre los LT. En el último trabajo referido a este tema se señala la alta prevalencia del estafilococo *aureus* (EA) y la producción de superantígenos en pacientes con psoriasis. La colonización de la piel por el EA y la liberación de sus toxinas estarían asociadas con la enfermedad. [15]

Citoquinas cuya participación ha sido demostrada últimamente: en publicaciones de 2008 y 2009 se ha informado el aumento en sangre periférica y en la piel de los pacientes con psoriasis de la IL-12, IL-17**,** IL-18 y de la IL-23. La IL-12 y la IL-18 son producidas por los Ma; la IL-17 es producida por los LT activados de tipo Th1, fundamentalmente los CD8+ y la IL-23 por las CL. Estas cuatro ILs colaborarían en el desarrollo de las enfermedades autoinmunes, estimulando la liberación de IFN-^{3} por los LT tipo Th-1, participando y amplificando así la respuesta inmune celular. En la psoriasis están involucrados ambos tipos de respuesta inmune: la celular (LT) y la innata (CL, Ma y Qc).

Estas ILs participarían en la patogenia de la psoriasis.[16,17]

CONCLUSIONES

Debemos seguir buceando en el océano de la psoriasis, en esta enfermedad compleja y llena de misterios, que se deberán ir develando con el paso del tiempo. Misterios que involucran el campo genético, inmunológico y el emocional. Estos pacientes a diferencia de la mayoría, expresan un desarreglo genético e inmunológico, amén de una labilidad emocional. El sistema inmune como lo hace en las enfermedades autoinmunes pierde el respeto por lo propio, no lo tolera, lo agrede. Se deberá dilucidar por qué tal saña con lo propio, surge la pregunta acerca de por qué el LT representando cada uno de ellos el mundo inmune, altera o pierde su homeostasis interna, alterándose su capacidad para auto-regularse. En condiciones normales donde impera el concepto de tolerancia inmunológica, cuando un representante del sistema inmune recibe el mensaje o señal de alarma de causar un daño al huésped, debería poner en marcha el mecanismo de muerte celular programada y auto-ejecutarse abnegadamente para preservar al resto del todo, el sacrifico de uno por el bien de muchos, este principio se pone en juego a diario en el organismo para sobrevivir. Como en todas las enfermedades donde exista autoagresión tienen peso el desajuste y los desbordes emocionales; porque determinadas emociones pueden llevar a alguien a infrigirse daño, ya que, el super-yo puede llevar al autocastigo como si se hubiese hecho un daño o cometido un delito.

Existe una célula que comanda este proceso conduciendo a la expresión de la enfermedad, es la célula de Langerhans, que incorpora al antígeno, que es interpretado como señal de alarma, lo procesa y se lo presenta al LT del

ganglio linfático regional. La CL a través de Cq modifica el microambiente dérmico al que va a llegar el LT luego de activarse. La Cl merced a la inteligencia propia de toda célula, utiliza diversos recursos para abandonar su hábitat y poder viajar por los vasos, portando al Ag a nivel del CMH clase II que exhiben las CPA. El LT activado por su Ag específico que es leído por su receptor, al recibir el mensaje de dañar la piel, no entra en apoptosis y por los vasos linfáticos aferentes llega al territorio cutáneo que va a dañar. Todas las células involucradas sintetizan y liberan citoquinas, actúa una gran gama de ellas, destacándose el TNF±, el que actúa en todos los pasos que conllevan a la formación de la placa en actividad. Las Cq cumplen precisamente sus funciones y colaboran entre sí para lograr su objetivo, produciéndose un juego dinámico de Cq que se retroalimentan mutuamente, Cqs que tienen funciones que conllevan a la inflamación, modulan la respuesta inmune, favorecen la expresión del CMH clase II necesario para la presentación Ag, inducen la proliferación de las células participantes, estimulan la proliferación vascular conduciendo a la angiogénesis, promueven la síntesis del ADN a nivel de los Qc basales. Por lo tanto incrementan su proliferación, que se expresa clínicamente por un sobrecrecimiento epidérmico e histológicamente por acantosis, que es el incremento del espesor de la epidermis, Cqs que estimulan la migración selectiva de neutrófilos hacia la epidermis, conduciendo a la producción de los dos signos distintivos de la Ps: la micropústula de Kogoj y el microabsceso de Munro. En la primera la colección de neutrófilos se ubica en la parte superior del cuerpo mucoso de Malpighi, en el seno de una red espongiforme y en la segunda la colección tiene lugar en la capa córnea hiperqueratótica y paraqueratótica y Cqs que inducen la expresión de las moléculas de adhesión intercelular necesarias, para que las células se acerquen e interactúen. Todas ellas trabajan para la expresión fenotípica de la enfermedad.

El paciente con psoriasis es vulnerable genéticamente a padecerla, a este evento se acopla un defecto inmunológico y biomolecular subyacente, todavía no precisado plenamente.

Se ha documentado la participación de la célula de Langerhans, presentadora de antígeno, de ahí surge el concepto de enfermedad antígeno-dependiente.

Los LT activados no reconocen lo propio, de allí surge el concepto de enfermedad autoinmune.

La psoriasis se sustenta en su base genética, su desequilibrio inmune, en la presentación antigénica, la intolerancia a lo propio, la liberación e interacción de citoquinas proinflamatorias, inmunomoduladoras e inductoras de la proliferación vascular y de la proliferación epidérmica.

RESUMEN

La psoriasis es una enfermedad de base inmuno-genética, que se acompaña de enigmas en el compromiso genético, la compleja red bioquímica de interleuquinas participantes, la interacción de las moléculas de adhesión, el rol definitivo de las células involucradas: célula de Langerhans, linfocitos, queratinocitos, mastocitos y neutrófilos, en el sistema de señalización intercelular, el condicionamiento biológico del paciente vulnerable y en el rol dominante del stress, como factor desencadenante a través de la liberación de neuropéptidos. Todos estos enigmas se irán develando en el devenir del avance de los constantes estudios, que se realizan sobre esta dinámica enfermedad.

PALABRAS CLAVE

Mecanismo fisiopatogénico, enfermedad inflamatoria crónica, determinismo genético, disregulación y activación del sistema inmune, citoquinas.

REFERENCIAS

1) Abbas AK. Cellular and Molecular Immunology – Book and Web. Sexta Edición. Editorial Rústica. Madrid. España 2007.
2) Jordá E. Psoriasis. Actualizaciones temáticas en dermatología. Ediciones Manaus. Madrid. España 1994; 7-9.
3) Zivkovic D. Psoriasis a dermatológica enigma. Acta Med Croat 1998; 52 (4-5): 199-202.
4) Tejidos y Cáncer. En: Albert y col. Introducción a la Biología Celular. Segunda Edición. Editorial Panamericana. Buenos Aires. Argentina. 2005; 698-736.
5) El Citoesqueleto. En: Albert y col. Introducción a la Biología Celular. Segunda Edición. Editorial Panamericana. Buenos Aires. Argentina. 2005; 574-605.
6) Tejido Epitelial. En: Ross MH y Pawlina W. Histología: Texto y Atlas color con Biología Celular y Molecular. Quinta Edición. Editorial Panamericana. Buenos Aires. Argentina. 2007; 125-129.
7) Nair RP, Ding J, Duffin KC, Helms C, Voorhees JJ, Krueger GG, Bowcock AM, Abecasis GR, y Elder JT. Psoriasis Bench to Bedside: Genetics Meets Immunology. Arch Dermatol 2009; 145 (4): 462-464.
8) Rivas MV y Jarvis ED. Identification of aberrantly reguled genes in diseased skin using the DNA differential display technique. J Invest Dermatol 1997; 108 (2): 188-194.
9) Trembath R, Clugh L, Frodsham A, Terwilliger J, Rosbotham J y Barker J. A complete genomic search in susceptibility loci in psoriasis. J Invest Dermatol 1996; 106: 901.
10) Mitra RS, Judge TA y Nestle FO. Psoriatic skin-derives dendritic cell function in inhibited by exogenus B10. Differential modulation of B7-1 (CD80) and B7-2 (CD86) expression. J Immunol 1995; 154: 2668-2677.
11) Craig L, Leonardi MD, Jerold L, Powers MD, Robert T, Matheson MD, Bernard S, Goffe MD, Zitnik R, Wang A, Gottlieb AB, Ph.D., for the Etanercept Psoriasis Study Group. Etanercept as Monotherapy in Patients with Psoriasis. N Eng J Med 2003; 349: 2014-2022.
12) Toussaint S y Kamino H. Enfermedades eritematosas, papulosas y escamosas no infecciosas. En: Elder D, Elenitsas R, Jaworsky C y Johnson B (h). Lever Histopatología de la Piel. Octava Edición. Editorial Inter-Médica. Buenos Aires Argentina. 1999; 141-170.
13) Ocaña SJ y Wilhelmi CD. Psoriasis. En: Dermatología de Camacho. Editorial Drug Farma. Madrid. España 1996; 145-161.
14) Finch PW, Murphy F, Cardinale I y Krueger JG. Altered expresión of keratinocyte growth factor and its receptor in psoriasis. Am J Pathol 1997; 151 (6): 1619-1628.
15) Didem DB, Nizami D, Burcin O, Ramazan G, Yusuf O y Julide ZY. High prevalence of *Staphylococcus* and *Streptococci* cultivation and superantigen production in patients with psoriasis. Investigative report. Eur J Dermatol 2009; 19 (3): 238-242.
16) Johansen C, Usher PA, Kjellerup RB, Lundsgaard D, Iversen L y Kragballe K. Characterization of interleukin-17 isoforms and receptors in lesional psoriatic skin. Br J Dermatol 2009; 160 (2): 319-324.
17) Ilona K, Allen T, Bruce JE, Gundjonsson AJ, Abhishek A, Linhua V, Wojciech S, Yin L, Welling TH, Elder JT y Weiping Z. Induction of IL-17+T Cell Traffickin and development by IFN-^{3}: Mechanism and Pathological Relevance in psoriasis. J Immunol 2008; 181: 4733-4741.