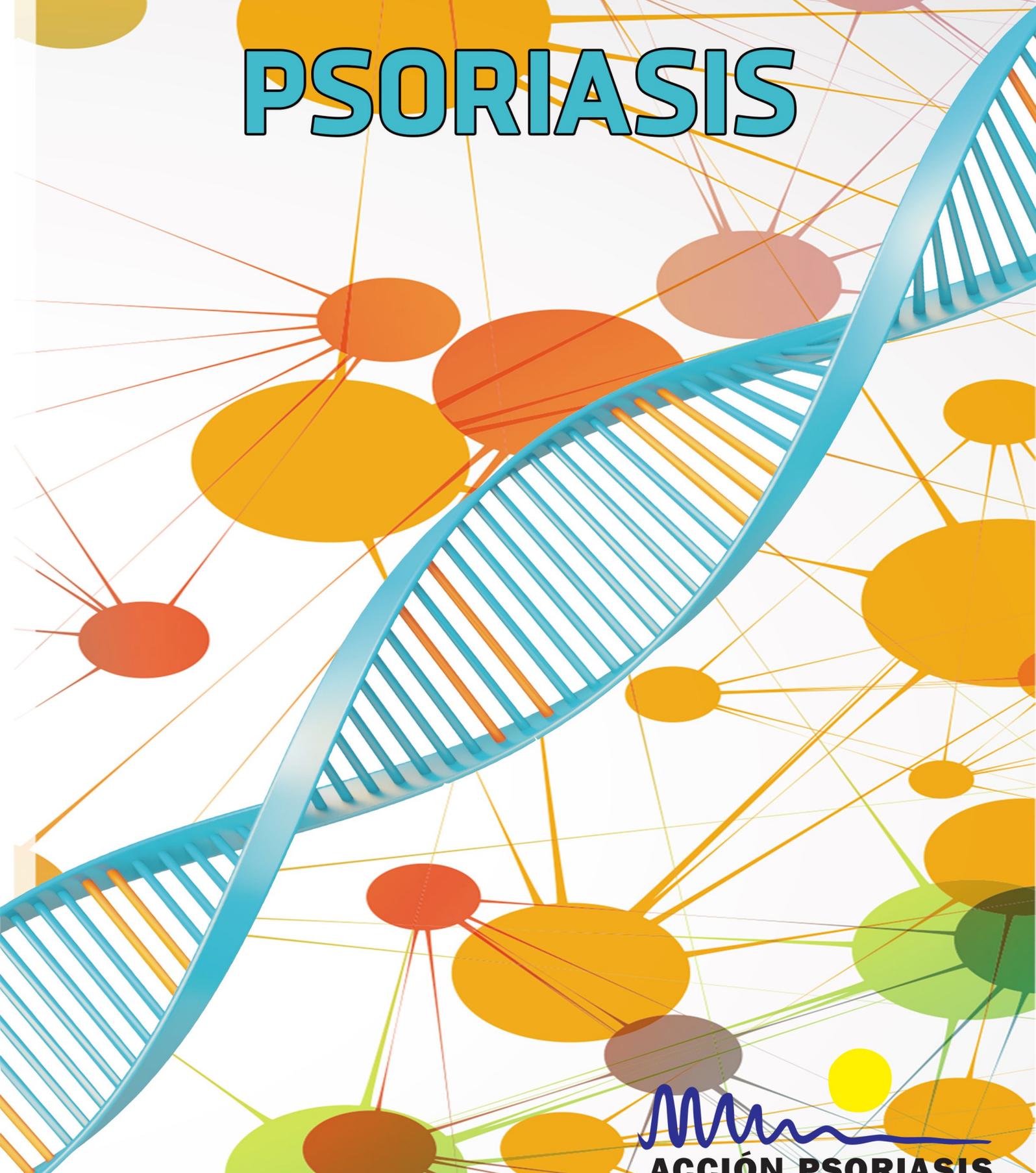


GENÉTICA Y PSORIASIS




ACCIÓN PSORIASIS

Psoriasis



¿Qué revela el genoma humano sobre la psoriasis?

Gracias a los últimos estudios de la secuenciación del ADN humano, la psoriasis ya no es una enfermedad exclusivamente relacionada con la epidermis. La inmunidad innata juega un papel protagonista que explicaría por qué los pacientes de psoriasis raramente padecen infecciones.

Artículo publicado en la Revista Psoriasis nº 86

Verano 2016

- Hay una predisposición genética ya conocida que cifra en un 14% el riesgo de transmitir psoriasis a los hijos si uno de los progenitores tiene la enfermedad.
- La psoriasis ha pasado de ser una enfermedad epidérmica a una enfermedad vinculada a la inmunidad innata y se han descubierto más de 40 genes implicados en su origen.



www.accionpsoriasis.org



www.facebook.com/AccionPsoriasis



[@accionpsoriasis](https://twitter.com/accionpsoriasis)

¿QUÉ REVELA EL GENOMA HUMANO SOBRE LA PSORIASIS?

GENÉTICA Y PSORIASIS: AVANCES HACIA EL TRATAMIENTO PERSONALIZADO

Gracias a los últimos estudios de la secuenciación del ADN humano, la psoriasis ya no es una enfermedad exclusivamente relacionada con la epidermis. La **inmunidad innata** juega un papel protagonista que explicaría por qué los pacientes de psoriasis raramente padecen infecciones.

Además, las últimas revelaciones sobre el genoma abren la puerta a **tratamientos más personalizados** para cada paciente y a reducir, de este modo, los efectos secundarios. Así lo explica el **Dr. Pablo Coto Segura**, dermatólogo del Hospital Universitario Central de Asturias.

En febrero de 2001, se publicó por primera vez la secuencia completa del genoma humano. A partir de este hecho, la manera de entender e investigar las enfermedades cambió por completo, entramos en la llamada **era posgenómica**.

Para descifrar el genoma se tardaron 11 años y se invirtieron más de 3.000 millones de dólares.

Actualmente, la **secuenciación masiva** permite decodificar el genoma de una persona en pocos días por un precio no superior a 1.000 euros. La previsión es que, en el futuro, el tiempo y el coste de la secuenciación del genoma de cada persona sea aún más rápido y económico. Agilizar este proceso puede suponer un gran **beneficio para la investigación** de muchas enfermedades. Entre ellas, la psoriasis.

“El genoma humano, conocido como ADN, está formado por 23 cromosomas y un total de más de 30.000 genes que recogen la información genética de cada individuo”

Riesgo genético de padecer psoriasis

La genética de la psoriasis es heterogénea, no es igual en todos los pacientes. Hay dos formas de riesgo genético: familiar mendeliano y esporádico o no mendeliano. El primero supone una mutación en un gen que predispone fuertemente a la enfermedad, que se presenta en la mayoría o todos los portadores de una familia. En el riesgo esporádico no hay una mutación muy penetrante sino un patrón de herencia multifactorial.

Hay una predisposición genética ya conocida que cifra en un **14% el riesgo de transmitir psoriasis a los hijos** si uno de los progenitores tiene la enfermedad. Si los dos estuviesen afectados, el riesgo se eleva al 41%. No obstante, aún no se ha detallado la influencia genética en aspectos como la edad de aparición, gravedad, respuesta a los tratamientos o enfermedades relacionadas.

ciadas. Es importante destacar que un individuo puede tener el gen y **no manifestar nunca la enfermedad.**

Las revelaciones del genoma sobre la psoriasis

Antes de secuenciar el **genoma humano completo** solo se sabía que la psoriasis se encontraba asociada al **sistema HLA-C** (conjunto de moléculas implicadas en el **sistema inmunitario**) y concretamente en un alelo (una de las formas de un gen), el Cw6. En resumen, solo se conocía la localización aproximada de la enfer-

medad en términos generales.

Entre los años 80 y finales de los 90, se analizaron familias con varios miembros afectados, buscando los rasgos genéticos ligados a la enfermedad que se heredaban. Desafortunadamente se demostró que este tipo de estudios no eran del todo exitosos en el análisis de enfermedades multifactoriales como la psoriasis.

A finales del siglo XX se si-

guió la estrategia del gen candidato y empezaron los **estudios de asociación genética (GWAS)** en los que se escoge un grupo de individuos con psoriasis y otro grupo de personas libre de ella analizándose cientos de miles de variaciones en todo el genoma. El avance de la tecnología en este campo revolucionó la investigación, la ciencia dirigida por hipótesis dejó paso a la de carácter agnóstico.

En 2001 se logra secuenciar el genoma humano completo y, en 2007, llegan los primeros avances clave para la psoriasis y la artritis psoriásica. Se descubren **nuevos genes relacionados con el origen de la psoriasis**, lo que abre la posibilidad de desarrollar **terapias nuevas** para los pacientes.

En 2008, un nuevo descubrimiento sorprende a los investigadores: se identifica **la primera región asociada a la psoriasis fuera del sistema HLA**

EJE CRONOLÓGICO

LA PSORIASIS SÓLO SE ASOCIA AL GEN CW6
(SISTEMA INMUNITARIO ADAPTATIVO)



(moléculas implicadas en el sistema inmunitario). Esto marca un antes y un después en la investigación y se suceden un gran número de avances en pocos años. En 2009, por ejemplo, se descubre que los genes no actúan de forma aislada, sino interactúan a través de complejos mecanismos llamados epistasis. Esto explica la complejidad genética de la psoriasis y la conexión entre las enfermedades inmunológicas.

Los estudios de asociación genética (GWAS) han supuesto una increíble fuente de conocimiento de la genética de la psoriasis. Los resultados obtenidos se han podido combinar con otros datos, mejorando su poder estadístico para detectar nuevas localizaciones de la psoriasis en el genoma humano.

En total, ya son **44 los loci (localizaciones de genes) relacionados con el riesgo de desarrollar psoriasis**, la mayoría vinculados a la **inmunidad innata** (inmunidad que evita las infecciones). No obstante, la inves-

tigación del genoma solo explica el **14% del riesgo de padecer psoriasis. El 86% restante se explicaría por factores adquiridos y medioambientales, estilo de vida de cada individuo, etc.** Y por factores genéticos que revelará el genoma no investigado aún y que supone el 95% del total. Además, no se puede olvidar que el azar también juega un papel en nuestra predisposición a padecer la enfermedad.

En resumen, la psoriasis ha pasado de ser una enfermedad epidérmica a una enfermedad vinculada a la inmunidad innata y se han descubierto más de 40 genes implicados en su origen. Todo ello abre la puerta a la **investigación de nuevos fármacos**.

Tratamientos más personalizados

El descubrimiento que vincula la psoriasis con la inmunidad innata abre la puerta a pensar que la enfermedad es el resultado de un proceso evolutivo cuya finalidad es **potenciar la barrera de defensa frente**



INVESTIGACIÓN

SE DESCUBREN MÁS DE 40 NUEVOS GENES ASOCIADOS A LA PSORIASIS



2008

Se descubren los primeros genes asociados a la psoriasis fuera del Sistema Inmunitario Adaptativo.



2009

Se descubre la existencia de interacción entre genes relacionados con la psoriasis.



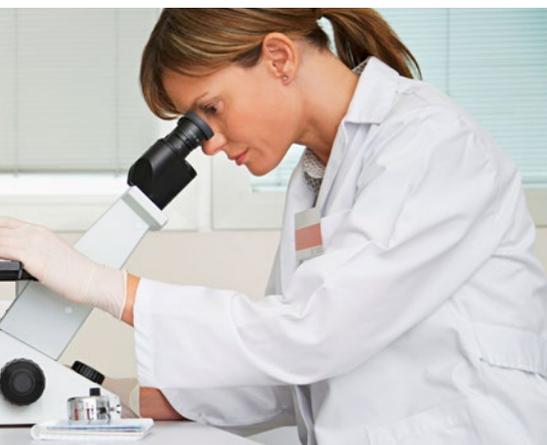
ACTUALIDAD

Explicación del 14% de riesgo genético de la enfermedad.



PESPECTIVAS FUTURO

Tratamiento personalizado + Nuevas herramientas para investigar el 86% restante de riesgo.



a los microbios. Esto explicaría que los pacientes con psoriasis no suelen sufrir infecciones.

Afortunadamente, las **técnicas de secuenciación masiva** (decodificación de miles de genes en un número minoritario de pacientes o pocos genes en miles de pacientes) aportarían una visión global de la psoriasis y explicarían las enfermedades relacionadas (hipertensión, diabetes, etc.). O lo que es más importante, ayudarían a plantear **terapias personalizadas** para cada paciente. De hecho entre los médicos **existe el convencimiento de que analizando el perfil genético de los individuos será posible personalizar las terapias para garantizar su éxito y evitar los posibles efectos secundarios.** Esto supondría acabar con la dinámica ensayo-error. Es decir, ganar eficacia.

Investigadores y médicos asumen que queda un largo camino por recorrer. Si los estudios GWAS - estudio de individuos con psoriasis e indivi-

duos sin psoriasis analizando variaciones en todo el genoma - siguen siendo los más adecuados para investigar la psoriasis, se necesitarán **nuevas herramientas bioinformáticas y matemáticas** que ayuden a gestionar la gran cantidad de información a analizar. Pero también es evidente que la decodificación de la secuencia del genoma supondrá un punto y aparte en el diagnóstico y los tratamientos para los pacientes de psoriasis.

Adaptación del artículo del Dr. Pablo Coto-Segura, Genética y psoriasis en la era posgenómica low-cost. De la ciencia dirigida por hipótesis a la ciencia agnóstica. Revista Piel. 2014.