

Aspectos de la IL-17 en la inmunopatogénesis de la psoriasis: un nuevo blanco terapéutico

Immunopathogenic aspects of IL-17 in psoriasis: a novel therapeutic target

Luis Carlos Ramírez¹, Margarita María Velásquez

1. Médico, residente de segundo año de Dermatología, Sección de Dermatología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.
2. Médica dermatóloga, doctora en Ciencias Básicas Biomédicas con énfasis en Inmunología; profesora, Sección de Dermatología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Centro de Investigaciones Dermatológicas, CIDERM, Medellín, Colombia.

RESUMEN

La psoriasis es una enfermedad crónica multifactorial, en la que intervienen factores ambientales, inmunológicos y genéticos. En su inmunopatogénesis participan múltiples citocinas que se han convertido en blanco terapéutico. La interleucina 17 (IL-17) es necesaria en la inmunidad contra patógenos intracelulares y extracelulares, y participa en la patogénesis de la psoriasis mediando la inflamación y el reclutamiento de diversas células del sistema inmunológico. Actualmente, se llevan a cabo estudios con medicamentos que bloquean esta citocina y su receptor, con resultados promisorios.

PALABRAS CLAVE: IL-17, psoriasis, inmunopatogénesis, citocinas.

SUMMARY

Psoriasis is a multifactorial, common disease in which environmental, immunological and genetic factors are involved. Its immunopathogenesis is mediated by multiple cytokines that have turned into a therapeutic target. IL-17 is necessary in the immunity against intracellular and extracellular pathogens, but can also contribute in the pathogenesis of psoriasis, mediating inflammation and recruiting cells. There are ongoing trials with drugs that block this cytokine and its receptor, with promising results.

KEY WORDS: IL-17, psoriasis, immunopathogenesis, cytokines.

Correspondencia:
Margarita María Velásquez

Email:
mmvelasquez@yahoo.com

*Recibido: 2 de diciembre de 2014
Aceptado: 25 de enero de 2015*

Conflictos de interés:
Margarita María Velásquez ha participado como consultora o conferencista para los laboratorios Abbott, Abbvie, Frosst, Merk Sharp & Dome, Novartis y Pfizer.

INTRODUCCIÓN

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica y debilitante, en la que interactúan factores genéticos, ambientales e inmunitarios. Tiene como órganos primarios la piel y las articulaciones, y se asocia simultáneamente con otras enfermedades, especialmente cardiovasculares.

El entendimiento de la inmunopatogénesis de la enfermedad ha dado como resultado el desarrollo de tra-

tamientos dirigidos que han demostrado ser efectivos a largo plazo. Esta revisión se enfoca en la relación de la interleucina 17 (IL-17) y la psoriasis, y su importancia como blanco terapéutico.

EPIDEMIOLOGÍA

La psoriasis es una enfermedad de distribución mundial, con una prevalencia promedio de 2 a 3 %, la cual varía

según el país; es más común en las latitudes norte que en el trópico^{1,2}. Afecta tanto adultos como niños y tiene un pico de incidencia entre los 20 y los 55 años, y no tiene diferencias según el sexo^{3,4}. Los pacientes con psoriasis presentan deterioro importante de la calidad de vida y menores niveles de empleo e ingresos que los que presentan otras enfermedades crónicas^{1,5}. Se clasifica en: psoriasis de tipo I, que es la más frecuente y se presenta generalmente en menores de 40 años, con características de mayor predisposición genética, mayor gravedad, recaídas más frecuentes y más asociada con artritis psoriásica; y psoriasis de tipo II, que se da en mayores de 40 años y es de curso generalmente más leve^{1,3,6}. La forma clínica más común es la psoriasis vulgar, que se presenta en 85 a 90 % de los pacientes⁷.

La enfermedad trasciende la piel, para considerarse una enfermedad con impacto multisistémico, al asociarse con enfermedades autoinmunitarias y metabólicas, entre estas, artritis reumatoide, diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica, obesidad, tabaquismo, enfermedad coronaria, enfermedad de Crohn y depresión^{8,9}. Hasta el 30 % de los pacientes con psoriasis en piel pueden presentar artritis psoriásica^{10,11}

GENÉTICA

Existe amplia evidencia del componente genético que influencia a la psoriasis, en modelos de estudio en gemelos y estudios de población. Se considera una enfermedad con componente poligénico complejo. La concordancia en gemelos monocigóticos es de 62 a 70 % comparado con 21 a 23 % en gemelos dicigóticos y una capacidad de heredarse de 60 a 90 %. Factores genéticos se conjugan con la exposición ambiental, para dar paso a la manifestación de la enfermedad¹².

Se han descrito múltiples regiones genéticas de propensión a desarrollar psoriasis, llamadas PSORS, de las que se han descrito 10 (PSORS1 a PSORS10); el locus PSORS1 es el más importante¹³ y se encuentra en el cromosoma 6 en la región del complejo mayor de histocompatibilidad (*Major Histocompatibility Complex*, MHC); el alelo HLA-Cw6*0602 podría estar asociado hasta con el 50 % de los casos de psoriasis^{2,12,14,15}.

Otros aspectos genéticos de interés son los polimorfismos de nucleótico único (*Single Nucleotide Polymorphism*, SNP). En estudios de asociación de genoma amplio (*Genome-Wide Association Studies*, GWAS), se han identificado múltiples de estos polimorfismos en genes que codifican para IL-12 (IL12B), IL-23 (IL23A), el receptor de IL-23 (IL23R) y moléculas de la vía de señalización de IL-17, en pacientes con psoriasis de diferentes poblaciones del mundo y algunos se han relacionado

con propensión o resistencia a la enfermedad, en alguna población específica^{12,16}.

HISTOPATOLOGÍA

El cambio patológico fundamental de la psoriasis implica una epidermis hiperproliferativa con retención del estrato córneo y aumento del índice mitótico basal de queratinocitos. De allí la manifestación típica de placas bien demarcadas, con escama plateada adherente sobre un fondo color salmón^{4,6}. En la histopatología se observa una epidermis acantósica, una capa granular delgada, agrupación de neutrófilos en el estrato córneo (microabscesos de Munro), importante dilatación de los vasos sanguíneos en la dermis papilar y grupos densos de células inflamatorias compuestos por linfocitos T CD4+ y células dendríticas en la dermis, linfocitos T CD8+ y neutrófilos en la epidermis^{17,18}.

FISIOPATOLOGÍA

En la inmunopatogénesis, actualmente se considera una enfermedad con alteración de la regulación de la inmunidad innata y adaptativa, influenciada por factores ambientales y genéticos.

Factores ambientales

Se reconocen factores ambientales para la exacerbación de la enfermedad, como trauma físico, estrés, tabaquismo, ingestión de alcohol, infecciones (específicamente por estreptococo en la forma de psoriasis en gotas), medicamentos como betabloqueadores, litio y antiinflamatorios no esteroideos¹¹.

Factores inmunológicos

Hasta la década de 1980, se consideraba que la fisiopatología de la psoriasis dependía únicamente de la cinética de los queratinocitos. Sin embargo, hechos como la resolución de las lesiones de psoriasis en pacientes que recibían ciclosporina para evitar el rechazo de trasplante renal y la remisión de la psoriasis en los pacientes con trasplante de médula ósea, llamaron la atención sobre el papel de las células del sistema inmunitario, en especial, de los linfocitos T^{2,6,18,19}.

Actualmente, se considera que depende de las células de la inmunidad innata y adaptativa, y la interacción con las células de la piel, incluyendo fibroblastos, queratinoцитos, mastocitos y células endoteliales²⁰.

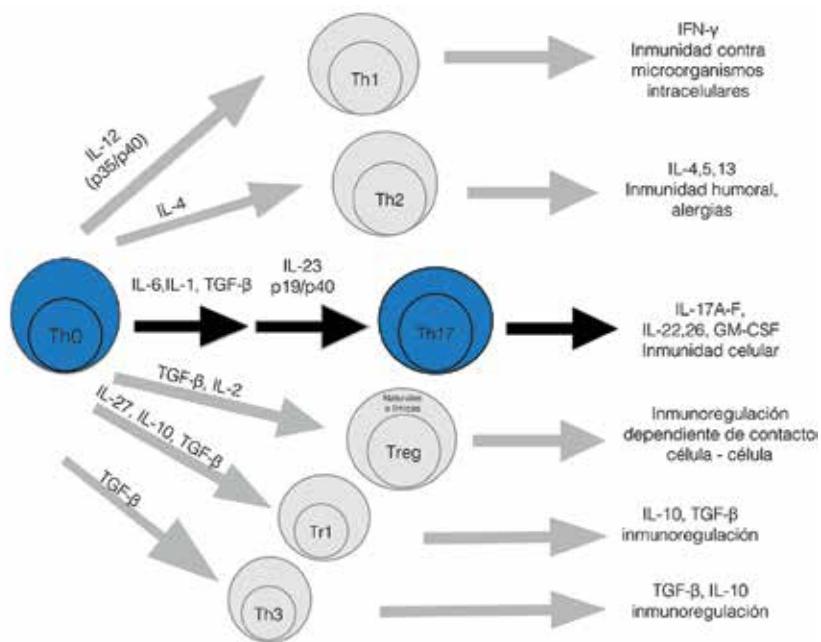


FIGURA 1. Diferenciación de las células T CD4+. Los linfocitos T CD4+ se polarizan a Th1, Th2, Th17 y T reguladores inducidos (Tr1 y Th3), según las citocinas presentes al momento de su activación por las células dendríticas. Las células Th17 son generadas por TGF- β , IL-1b, IL-6 e IL-21, la IL-23 favorece el mantenimiento de este linaje y su proliferación; estas células producen IL-17A-F, IL-22, GM-CSF, IL-26, GM-CSF^{3,24,56,58,59}.

La fisiopatología completa de la enfermedad aún está por dilucidarse, pero se propone una reacción inmunitaria compuesta por una fase de sensibilización, una fase silente y una fase efectora⁶. La fase de sensibilización se caracteriza por la presentación de un antígeno por una célula dendrítica a un linfocito T virgen en el ganglio linfático, para su activación y diferenciación en linfocitos efectores y, posteriormente, generación de linfocitos T de memoria. La fase silente es de duración variable hasta una nueva activación que lleva a la fase efectora, con reclutamiento e infiltración de linfocitos T efectores, neutrófilos y células dendríticas en la piel, que llevan a la propagación de la respuesta inflamatoria y a su perpetuación. La respuesta inmunitaria se perpetúa por la activación celular persistente y la producción de citocinas y quimiocinas, con fallas en la regulación de la respuesta inmunitaria. Aún está por aclararse si la respuesta continua de los linfocitos T, se debe a reconocimiento permanente de autoantígenos en la placa psoriásica o a activación persistente en respuesta a las citocinas^{6,21}.

Diferenciación de linfocitos T

La diferenciación de los linfocitos T CD4+ depende del ambiente de citocinas producido por las células de la inmunidad innata (células dendríticas, macrófagos, queratinocitos, células NKT). En los linfocitos T vírgenes, este proceso es dirigido por las células dendríticas en el ganglio linfático. La diferenciación a células Th1 se da por IL-12, con la subsecuente expresión del factor de transcripción T-bet, las Th2 por IL-4, IL-5 y IL-13 con expresión del factor de transcripción GATA-3 y las Th17 por TGF- β , IL-1b, IL-6 e IL-21 con expresión del factor de transcripción ROR γ T (**FIGURA 1**)²²⁻²⁴. Inicialmente, se consideró que la IL-23 influía en la diferenciación a Th17, pero en estudios subsecuentes, se demostró que el receptor de IL-23 sólo se encuentra en linfocitos T activados, por lo que se considera que esta citocina actúa más en la estabilización del linaje, la proliferación y la supervivencia de las Th17^{25,26}.

Acciones biológicas de la IL-17

Es un mediador de la inflamación, ayuda en el control de infecciones por bacterias Gram positivas y Gram negativas como *Staphylococcus aureus*, y también, al control

ACCIONES BIOLÓGICAS DE LA IL-17	
Induce respuestas proinflamatorias al aumentar la producción de :	
• Quimiocinas: CXCL1, CXCL8, CXCL10	
• Citocinas: TNF-α, IL-1, IL-6, GM-CSF, G-CSF	
• Péptidos antimicrobianos: mucinas, β defensinas, S100A7-9	
• Proteínas de remodelado tisular: amiloide sérico A, MMP1, activador de ligando de NF-κB	
Sinergismo con otras citocinas: TNF-α, IL-1, IFN-α	
Promoción de granulopoyesis	
Reclutamiento, movilización y activación de neutrófilos	
Conexión de inmunidad innata y adaptativa	
Respuesta a infecciones por bacterias Gram positivas y Gram negativas	
Protección contra infecciones por bacterias y hongos extracelulares	

TABLA 1. Acciones biológicas de la IL-17³⁶.

de *Mycobacterium tuberculosis*, *Candida albicans* y *Toxoplasma gondii* (TABLAS 1 Y 2).

IL-17 Y PSORIASIS

La IL-17 fue descrita inicialmente en 1995 y en 1998 se ini-

ciaron los reportes de detección de IL-17 en las lesiones psoriásicas²⁷.

El descubrimiento de las células Th17 en 2005, despertó el interés de estudiarlas en enfermedades autoinmunitarias, como la artritis reumatoide, la enfermedad de Crohn, la esclerosis múltiple y la psoriasis, las cuales se habían considerado hasta ese entonces como debidas a un perfil Th1^{22,23,28}.

Las células Th17 se caracterizan por producir IL-17A, IL-17F, IL-21, IL-22 y IL-26^{29,30}. Aunque la producción de IL-17 por los linfocitos T es importante, la mayor proporción de esta citocina es producida por células de la inmunidad innata, como neutrófilos y mastocitos, presentes en las lesiones psoriásicas. Estas células liberan IL-17 a la vez que forman estructuras denominadas trampas extracelulares. La IL-23 y la IL-1β inducen la formación de trampas extracelulares y la degranulación de los mastocitos. Las trampas extracelulares de los neutrófilos se forman por un proceso de muerte celular llamado netosis y pueden contener mieloperoxidasa, proteína 3 y péptidos antimicrobianos como LL-37 (catelicidina). La muerte por netosis puede ser inducida por bacterias extracelulares y hongos o sus componentes³¹.

Otras células productoras de IL-17 e IL-22 son los linfocitos T γδ y las células linfoides de la inmunidad innata, las cuales son más frecuentes en los epitelios y reconocen patógenos mediante los receptores de inmunidad innata. Son reclutadas a la piel por las quimiocinas liberadas por los queratinocitos activados y las células

CÉLULA BLANCO	PRODUCTOS	EFEKTOS	ENFERMEDADES ASOCIADAS
Macrófago Célula dendrítica	IL-1 TNF IL-6 PCR	Inflamación	Infecciones Psoriasis Rechazo de trasplante
Célula endotelial	IL-6 Coagulación MMP	Activación de vasos sanguíneos	Lesión por reperfusión Trombosis Aterosclerosis
Fibroblasto	IL-6 Quimiocinas Factores de crecimiento MMP	Destrucción de la matriz	Esclerosis múltiple Enfermedad de Crohn
Osteoblasto	RANKL MMP Osteoclastogénesis	Erosión ósea	Aflojamiento de prótesis Enfermedad periodontal Artritis reumatoide
Condrocito	MMP	Daño del cartílago	

MMP: metaloproteinasas de matriz extracelular; RANKL: ligando de receptor activador para el factor nuclear κB; PCR: proteína C reactiva.

TABLA 2. Acción de la IL-17 en diferentes blancos celulares, efectos y enfermedades asociadas. Tomada de Miossec P, Korn T, Kuchroo VK. Interleukin-17 and type 17 helper T cells. N Engl J Med. 2009;361:888-98. Adaptada con permiso del Dr. Pierre Miossec.

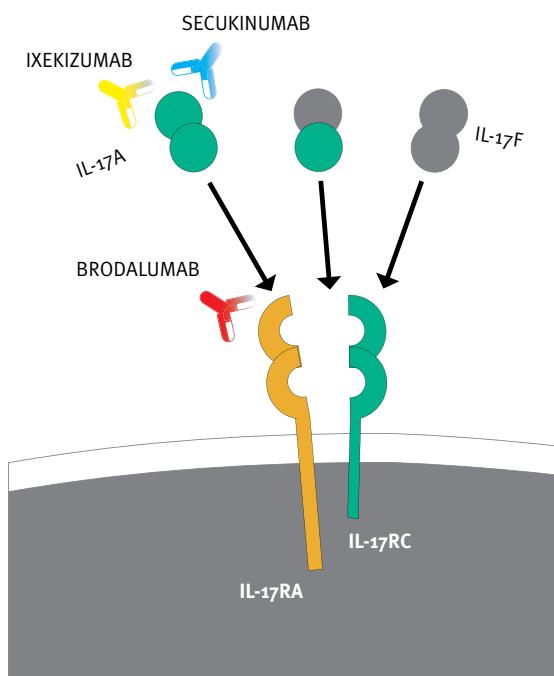


FIGURA 2. La subfamilia de citocinas IL-17 y sus receptores. Las citocinas IL-17 son seis (A-F), siendo IL-17A e F las más relacionadas con la psoriasis. Al parecer, el efecto de IL-17A es mayor. El receptor para IL-17A e F está compuesto por las subunidades IL-17RA e IL-17RC. Secukinumab e ixekizumab bloquean la IL-17A, mientras que brodalumab bloquea el receptor, IL-17RA³⁵.

dendríticas³².

Los linfocitos T CD8+ y las células NKT también producen IL-17; en los linfocitos CD8+ la producción de IL-17 parece depender de TGF-β e IL-6. Las células NKT expresan constitutivamente el receptor para IL-23 y el factor de transcripción ROR-γt, por lo que producen IL-17 de manera rápida e independiente de IL-6³³.

En general, la IL-17 producida, no solo por células de la inmunidad adaptativa, sino también por células de la inmunidad innata, juega un papel importante en la fisiopatología de la psoriasis y posiblemente en otras enfermedades mediadas por el eje de citocinas IL-17 e IL-23.

Las IL-17 son una subfamilia compuesta por seis citocinas, IL-17A a IL-17F. La IL17 A y la IL-17F son citocinas homodiméricas similares que también pueden dar lugar a heterodímeros IL-17A/IL-17F^{24,34,35}.

La IL-17A es una proteína de 15 kDa compuesta por 150 aminoácidos y es 10 a 30 veces más potente que la IL-17F en la activación de IL17RA³⁶. El receptor de IL17A es un heterodímero consistente en dos subunidades IL17RA y una subunidad IL17RC (**FIGURA 2**)^{21,25}. La interacción de IL17RA e IL17A media la activación del factor de transcripción NF-κB; sin embargo, es una activación débil, por lo que requiere la intervención de C/EBPb o C/EBPd para la codificación de ARNm y la posterior producción de citocinas y quimiocinas proinflamatorias^{34,35,37}.

La IL-17 ejerce su acción en células dendríticas, queratinocitos, macrófagos, fibroblastos y osteoblastos²⁵.

En psoriasis, la IL-17 ejerce su acción en los queratinocitos, en los que induce la expresión de quimiocinas y péptidos antimicrobianos, al igual que la expresión de CCL20 que, a su vez, recluta células que expresen su ligando, CCR6, específicamente células dendríticas mieloides y células Th17. Aumenta la expresión de las quimiocinas CXCL 1, 3, 5, 6 y 8, que activan el receptor CXCR2, presente en los neutrófilos^{38,39}. Además, incrementa la producción de péptidos antimicrobianos, como las β-defensinas, S100A7, S100A8, S100A9, con lo cual contribuye al estímulo proinflamatorio^{38,40}. Se ha demostrado en modelos animales que los ratones deficientes para IL17RA, son más resistentes a la inducción de psoriasis por la aplicación de imiquimod (análogo de TLR7), lo que sugiere la importancia de la vía de IL-17 en psoriasis⁴¹.

La IL-17 actúa sinérgicamente con otras citocinas, como TNF-α e IL-22, para estimular los queratinocitos, aumentando la expresión génica de otras citocinas proin-

IL-17A	IL-17F
Recluta neutrófilos, células dendríticas y células Th17. Angiogénesis Remodelado Inflamación vascular Arterioesclerosis Induce la expresión de IL-6, CCL20 y moléculas de adhesión. Induce la producción de péptidos antimicrobianos y TNF-α.	Induce la producción de IL-8 por queratinocitos. Quimiotaxis de neutrófilos Inhibe la apoptosis de queratinocitos.

TABLA 3. Principales acciones de la IL-17 A e IL-17 F en psoriasis.

flamatorias y retardando la diferenciación de queratinocitos^{38,42} (**TABLA 3**).

IL-17 COMO BLANCO TERAPÉUTICO

Los avances en el entendimiento de la fisiopatología de la psoriasis han incrementado el número de alternativas terapéuticas específicas y, a su vez, la eficacia del tratamiento^{35,43,44}.

El bloqueo del TNF- α ha demostrado ser efectivo en el tratamiento de la psoriasis moderada a grave. Sin embargo, esta es una citocina que afecta procesos de inmunidad innata y adaptativa, por lo que puede afectar la capacidad del sistema inmunitario para producir respuestas protectoras contra microorganismos intracelulares y de aquellos que requieran de la integridad de los granulomas para su contención, como *M. tuberculosis*²¹. Además, se ha demostrado que la eficacia terapéutica de estos medicamentos se correlaciona con la rápida disminución de IL-23 e IL-17, con posterior disminución de los genes dependientes de Th1^{45,46}.

El bloqueo de IL12 e IL23 se ha asociado con un riesgo incrementado de efectos cardiovasculares y, por esta razón, la molécula briakinumab –un antagonista de la fracción p40 de IL-12 e IL23– debió ser retirada en la fase de investigación. Sin embargo, este efecto no se pudo demostrar con el uso de ustekinumab en un metaanálisis que recopiló los datos de 22 estudios de ustekinumab y briakinumab porque no se encontraron diferencias estadísticamente significativas⁴⁷.

Por otro lado, se ha demostrado deficiencia de IL17RA en pacientes con candidiasis mucocutánea crónica⁴⁸. Se postula que el bloqueo de IL-17A debería traer menos efectos secundarios graves, en comparación con el bloqueo de TNF- α o de la subunidad p40 de IL-12 e IL-23 o la IL-23 directamente, debido a que aunque esta citocina es necesaria en la inmunidad mucocutánea contra *C. albicans*, sus efectos al parecer son redundantes en la inmunidad a otros patógenos^{21,43}.

Actualmente, se encuentran estudios en fase 3 de dos moléculas cuyo blanco terapéutico es IL-17A. Uno de ellos, ixekizumab, es un anticuerpo monoclonal ‘humанизado’ de tipo IgG4 contra la IL-17A para administración subcutánea; en un estudio de fase 2, doble ciego y de asignación aleatoria, de 142 pacientes, se demostró un PASI 75 a las 12 semanas hasta en 80 % de los pacientes que recibieron la máxima dosis, sin efectos adversos graves⁴⁹. En un estudio abierto de fase 3 para evaluar la eficacia y seguridad de ixekizumab a largo plazo en pacientes con psoriasis moderada a grave, se obtuvo una respuesta de

PASI 75 en 77 % de los pacientes a las 52 semanas, siendo la nasofaringitis y las infecciones del tracto respiratorio superior, los efectos secundarios más frecuentes⁵⁰.

Por otro lado, secukinumab, un anticuerpo monoclonal humano IgG1k contra la IL-17A, en un estudio de fase 2, doble ciego y de asignación aleatoria, frente a placebo, en 125 pacientes, se demostró como eficaz en psoriasis moderada a grave, con una respuesta de PASI 75 a las 12 semanas en el 82 % de los pacientes que recibieron 150 mg subcutáneos cada mes y 52 % de aquellos que obtuvieron PASI 90 a las 12 semanas⁵¹. Se han evaluado dosis mayores de secukinumab, 300 mg cada mes, y con el uso de autoinyector para la administración por el paciente, reportándose un PASI 75 a las 12 semanas en 86,7 %⁵².

En dos estudios de fase 3, se reportó la eficacia del secukinumab en el manejo de la psoriasis moderada a grave en un periodo de 52 semanas: *erasure* para evaluar eficacia y seguridad, y *fixture* que, además, lo compara con etanercept. Este último mostró superioridad de secukinumab frente a etanercept, en un periodo de 52 semanas, mejorando 50 % del PASI en las primeras tres semanas de tratamiento a dosis de 300 mg cada mes, frente a siete semanas con etanercept⁵³.

Finalmente, el brodalumab es un anticuerpo monoclonal humano IgG2 contra el IL-17RA. En un estudio de fase 2, doble ciego y de asignación aleatoria, de 198 pacientes, se encontró un PASI 75 en el 77 % de los que recibieron brodalumab⁵⁴. En un estudio abierto de fase 3 de 144 pacientes con psoriasis moderada a grave que fueron tratados con brodalumab por 120 semanas se encontró aclaramiento completo y respuesta clínica sostenida en el 63 % de los pacientes con un perfil aceptable de efectos secundarios, entre los cuales los más frecuentes fueron nasofaringitis, infecciones del tracto respiratorio superior y artralgias⁵⁵.

CONCLUSIONES

La IL-17 es una citocina proinflamatoria que influye en las células de la inmunidad innata y adaptativa, por lo que constituye un blanco terapéutico atractivo en el tratamiento de la psoriasis. Dado que no todos los pacientes tienen el mismo perfil inmunológico, la psoriasis puede tener diferentes formas clínicas en las que una vía inmunológica se active de forma diferencial y no todos los pacientes mejoran con los mismos tratamientos. La identificación de nuevos blancos terapéuticos es esperanzadora para el manejo de una enfermedad que sigue siendo un reto terapéutico y en la que, a pesar de las opciones disponibles, se siguen presentando casos resistentes al tratamiento.

Los resultados de los ensayos clínicos con medicamentos que bloquean la vía IL-17 son promisorios y se debe estar atento a nuevos estudios de eficacia y seguridad con moléculas dirigidas a la IL-17, sus receptores o moléculas de la vía de señalización.

REFERENCIAS

1. Christophers E. Psoriasis -epidemiology and clinical spectrum. *Clin Exp Dermatol.* 2001;26:314-20.
2. Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med.* 2009;361:496-509.
3. González C, Castro L, Londoño A, Vargas A, Velásquez M. Psoriasis: aspectos epidemiológicos, inmunológicos, clínicos y terapéuticos. En: Olmos E, editor. Texto de dermatología. Segunda edición. Bogotá: Servicio de Dermatología, Hospital San José; 2013. p. 655-73.
4. Gudjonsson J, Elder J. Psoriasis. In: Wolff K, Goldsmith L, Katz S, Gilchrest B, Paller A, Leffell D. Fitzpatrick's dermatology in general medicine. New York: McGraw-Hill; 2007. p. 169-93.
5. Horn EJ, Fox KM, Patel V, Chiou C-F, Dann F, Lebwohl M. Association of patient-reported psoriasis severity with income and employment. *J Am Acad Dermatol.* 2007;57:963-71.
6. Sabat R, Philipp S, Höflich C, Kreutzer S, Wallace E, Asadullah K, et al. Immunopathogenesis of psoriasis. *Exp Dermatol.* 2007;16:779-98.
7. Griffiths CE, Barker JN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet.* 2007;370:263-71.
8. Wu JJ, Nguyen TU, Poon K-YT, Herrinton LJ. The association of psoriasis with autoimmune diseases. *J Am Acad Dermatol.* 2012;67:924-30.
9. Londoño A, González C, Castro L. Psoriasis y su relación con el síndrome metabólico. *Rev Colomb Reumatol.* 2013;20:228-36.
10. González S, Queiro R, Ballina J. Actualización en la patogenia de la artritis psoriásica. *Reumatol Clín.* 2012;8:1-6.
11. Chandran V, Raychaudhuri SP. Geoepidemiology and environmental factors of psoriasis and psoriatic arthritis. *J Autoimmun.* 2010;34:J314-21.
12. Chandran V. The genetics of psoriasis and psoriatic arthritis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2012;44:149-56.
13. Bowcock AM, Krueger JG. Getting under the skin: The immunogenetics of psoriasis. *Nat Rev Immunol.* 2005;5:699-711.
14. Rahman P, Elder JT. Genetic epidemiology of psoriasis and psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(Suppl.2):ii37-9.
15. Asumalahti K, Laitinen T, Itkonen-Vatjus R, Lokki M-L, Suomela S, Snellman E, et al. A candidate gene for psoriasis near HLA-C, HCR (Pg8), is highly polymorphic with a disease-associated susceptibility allele. *Hum Mol Genet.* 2000;9:1533-42.
16. Nair RP, Duffin KC, Helms C, Ding J, Stuart PE, Goldgar D, et al. Genome-wide scan reveals association of psoriasis with IL-23 and NF-κB pathways. *Nat Genet.* 2009;41:199-204.
17. Schön MP, Boehncke W-H. Psoriasis. *N Engl J Med.* 2005;352:1899-912.
18. Newman MD, Weinberg JM. The pathophysiology of psoriasis. Milestones in drug therapy: Treatment of psoriasis. New York: Springer; 2008. p. 11-21.
19. Nickoloff BJ, Qin J-Z, Nestle FO. Immunopathogenesis of psoriasis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2007;33:45-56.
20. Ghoreschi K, Weigert C, Röcken M. Immunopathogenesis and role of T cells in psoriasis. *Clin Dermatol.* 2007;25:574-80.
21. Girolomoni G, Mrowietz U, Paul C. Psoriasis: Rationale for targeting interleukin-17: IL-17 in psoriasis. *Br J Dermatol.* 2012;167:717-24.
22. Di Cesare A, Di Meglio P, Nestle FO. The IL-23/Th17 axis in the immunopathogenesis of psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2009;129:1339-50.
23. van Beelen AJ, Teunissen MB, Kapsenberg ML, de Jong EC. Interleukin-17 in inflammatory skin disorders. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2007;7:374-81.
24. Gaffen SL. Recent advances in the IL-17 cytokine family. *Curr Opin Immunol.* 2011;23:613-9.
25. Raychaudhuri SP. Role of IL-17 in psoriasis and psoriatic arthritis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2013;44:183-93.
26. Stockinger B, Veldhoen M, Martin B. Th17 T cells: Linking innate and adaptive immunity. *Semin Immunol.* 2007;19:353-61.
27. Teunissen MBM, Koomen CW, de Waal Malefyk R, Wierenga EA, Bos JD. Interleukin-17 and interferon-γ synergize in the enhancement of proinflammatory cytokine production by human keratinocytes. *J Invest Dermatol.* 1998;111:645-9.
28. Lowes MA, Kikuchi T, Fuentes-Duculan J, Cardinale I, Zaba LC, Haider AS, et al. Psoriasis vulgaris lesions contain discrete populations of Th1 and Th17 T cells. *J Invest Dermatol.* 2008;128:1207-11.
29. Miossec P. IL-17 and Th17 cells in human inflammatory diseases. *Microbes Infect.* 2009;11:625-30.
30. Pappu R, Ramírez-Carrozzi V, Sambandam A. The interleukin-17 cytokine family: Critical players in host defence and inflammatory diseases: IL-17 cytokine family. *Immunology.* 2011;134:8-16.
31. Lin AM, Rubin CJ, Khandpur R, Wang JY, Riblett M, Yalavarthi S, et al. Mast cells and neutrophils release IL-17 through extracellular trap formation in psoriasis. *J Immunol.* 2011;187:490-500.
32. Becher B, Pantelyushin S. Hiding under the skin: Interleukin-17-producing γδ T cells go under the skin? *Nat Med.* 2012;18:1748-50.
33. Flores-García Y, Talamás-Rohana P. Interleucina 17, funciones biológicas y su receptor. *REB Revista de Educación Bioquímica.* 2012;31:3-9.
34. Gu C, Wu L, Li X. IL-17 family: Cytokines, receptors and signaling. *Cytokine.* 2013;64:477-85.
35. Martin DA, Towne JE, Kricorian G, Klekotka P, Gudjonsson JE, Krueger JG, et al. The emerging role of IL-17 in the pathogenesis of psoriasis: Preclinical and clinical findings. *J Invest Dermatol.* 2012;133:17-26.
36. Pappu R, Ramírez-Carrozzi V, Ota N, Ouyang W, Hu Y. The IL-17 family cytokines in immunity and disease. *J Clin Immunol.* 2010;30:185-95.
37. Gaffen SL. Structure and signalling in the IL-17 receptor family. *Nat Rev Immunol.* 2009;9:556-67.
38. Nograles KE, Zaba LC, Guttman-Yassky E, Fuentes-Duculan J, Suárez-Fariñas M, Cardinale I, et al. Th17 cytokines interleukin (IL)-17 and IL-22 modulate distinct inflammatory and keratinoocyte-response pathways. *Br J Dermatol.* 2008;159:1092-102.
39. Nograles KE, Davidovici B, Krueger JG. New insights in the immunologic basis of psoriasis. *Semin Cutan Med Surg.* 2010;29:3-9.

40. Krueger JG, Fretzin S, Suárez-Fariñas M, Haslett PA, Phipps KM, Cameron GS, et al. IL-17A is essential for cell activation and inflammatory gene circuits in subjects with psoriasis. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130:145-54.
41. van der Fits L, Mourits S, Voerman JS, Kant M, Boon L, Laman JD, et al. Imiquimod-induced psoriasis-like skin inflammation in mice is mediated via the IL-23/IL-17 axis. *J Immunol.* 2009;182:5836-45.
42. Chiricozzi A, Guttman-Yassky E, Suárez-Fariñas M, Nogales KE, Tian S, Cardinale I, et al. Integrative responses to IL-17 and TNF- α in human keratinocytes account for key inflammatory pathogenic circuits in psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2011;131:677-87.
43. Kupetsky EA, Mathers AR, Ferris LK. Anti-cytokine therapy in the treatment of psoriasis. *Cytokine.* 2013;61:704-12.
44. Crow JM. Therapeutics: Silencing psoriasis. *Nature.* 2012;492:S58-9.
45. Zaba LC, Suárez-Fariñas M, Fuentes-Duculan J, Nogales KE, Guttman-Yassky E, Cardinale I, et al. Effective treatment of psoriasis with etanercept is linked to suppression of IL-17 signaling, not immediate response TNF genes. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124:1022-30.
46. Antiga E, Volpi W, Cardilicchia E, Maggi L, Filì L, Manuelli C, et al. Etanercept downregulates the Th17 pathway and decreases the IL-17+/IL-10+ cell ratio in patients with psoriasis vulgaris. *J Clin Immunol.* 2012;32:1221-32.
47. Ryan C, Leonardi CL, Krueger JG, Kimball AB, Strober BE, Gordon KB, et al. Association between biologic therapies for chronic plaque psoriasis and cardiovascular events: A meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA.* 2011;306:864-71.
48. Puel A, Cypowyj S, Bustamante J, Wright JF, Liu L, Lim HK, et al. Chronic mucocutaneous candidiasis in humans with inborn errors of interleukin-17 immunity. *Science.* 2011;332:65-8.
49. Leonardi C, Matheson R, Zachariae C, Cameron G, Li L, Edson-Heredia E, et al. Anti-interleukin-17 monoclonal antibody ixekizumab in chronic plaque psoriasis. *N Engl J Med.* 2012;366:1190-9.
50. Gordon KB, Leonardi CL, Lebwohl M, Blauvelt A, Cameron GS, Braun D, et al. A 52-week, open-label study of the efficacy and safety of ixekizumab, an anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with chronic plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2014;71:1176-82.
51. Papp KA, Langley RG, Sigurgeirsson B, Abe M, Baker DR, Konno P, et al. Efficacy and safety of secukinumab in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase II dose-ranging study. *Br J Dermatol.* 2013;168:412-21.
52. Paul C, Lacour JP, Tedremets L, Kreutzer K, Jazayeri S, Adams S, et al. Efficacy, safety and usability of secukinumab administration by autoinjector/pen in psoriasis: A randomized, controlled trial (JUNCTURE); the JUNCTURE study group. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014;22: doi: 10.1111/jdv.12751.
53. Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, Reich M, Griffiths CEM. Secukinumab in plaque psoriasis -results of two phase 3 trials. *N Engl J Med.* 2014;371:326-38.
54. Papp KA, Leonardi C, Menter A, Ortonne J-P, Krueger JG, Kricorian G, et al. Brodalumab, an anti-interleukin-17-receptor antibody for psoriasis. *N Engl J Med.* 2012;366:1181-9.
55. Papp K, Leonardi C, Menter A, Thompson EHZ, Milmont CE, Kricorian G, et al. Safety and efficacy of brodalumab for psoriasis after 120 weeks of treatment. *J Am Acad Dermatol.* 2014;71:1183-90.
56. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Inmunología celular y molecular. Philadelphia: Elsevier. 2011. p. 214-9.
57. Miossec P, Korn T, Kuchroo VK. Interleukin-17 and type 17 helper T cells. *N Engl J Med.* 2009;361:888-98.
58. González C, Londoño A, Castro L. Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica Asocolderma, Grupo Colombiano de Psoriasis Colpsor. Guías basadas en la evidencia para el manejo de la psoriasis en Colombia. Bogotá: Editorial Panamericana; 2012
59. Giraldo C, Velásquez MM. Psoriasis: A review with emphasis on immunopathogenesis. *Iatreia.* 2009;22:272-83.