

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN
FACULTAD DE MEDICINA



**“ ESTUDIO GENÉTICO Y BIOQUÍMICO DE LA SCD-1 EN
PACIENTES CON PSORIASIS, CON Y SIN RESISTENCIA A LA
INSULINA ”**

POR

DR. DANIEL ZACARÍAS VILLARREAL MARTÍNEZ

**COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL GRADO
DE ESPECIALISTA EN DERMATOLOGÍA**

DICIEMBRE 2024

**“ ESTUDIO GENÉTICO Y BIOQUÍMICO DE LA
SCD-1 EN PACIENTES CON PSORIASIS, CON Y SIN
RESISTENCIA A LA INSULINA”**

Aprobación de Tesis:

Dra. Alejandra Villarreal Martínez

Director de Tesis

Profesor del Servicio de Dermatología, Hospital Universitario “Dr. José E.
González”.



Dra. Med. Laura Elia Martínez Garza

Co-director de Tesis

Profesor del departamento de Genética de la Facultad de Medicina y Hospital
Universitario “Dr. José E. González”



Dra. C. Geovana Calvo Anguiano

Co-director de Tesis

Profesor del departamento de Genética de la Facultad de Medicina y Hospital
Universitario “Dr. José E. González”



Dra. Sonia Chávez Álvarez

Co-director de Tesis

Profesora del Servicio de Dermatología, Hospital Universitario "Dr. José E. González".



Dra. Med. Minerva Gómez

Co-director de Tesis

Coordinadora de Enseñanza y Profesora del Servicio de Dermatología, Hospital Universitario "Dr. José E. González".



Dr. Med. Jorge Ocampo Candiani

Co-director de Tesis

Jefe del Servicio y Coordinador de Investigación de Dermatología, Hospital Universitario "Dr. José E. González"



Dr. Med. Felipe Arturo Morales Martínez

Subdirector de Estudios de Posgrado, Hospital Universitario "Dr. José E. González"



DEDICATORIA

A mi familia; a mis padres, Jesús y Laura, quienes siempre han sido mi ejemplo por seguir y por haberme apoyado en cada etapa de mi vida. Por siempre haber sido mis maestros de vida y mayor apoyo sin los cuales no hubiera logrado alcanzar mis metas. Por siempre darme una segunda oportunidad sin importar mis fallas y mis defectos. Gracias por haberme asesorado en todos los aspectos de la vida, enseñarme el bien del mal, la responsabilidad, la empatía y la ética que los caracteriza. Por último, les agradezco por sus consejos y su inalcanzable trabajo para la realización de esta tesis.

A mis hermanos, Laura, Jesús y especialmente Alejandra quien fue mi directora de este grandísimo trabajo. Gracias por siempre apoyarme a alcanzar mis metas, por asesorarme en momentos de duda y compartir sus conocimientos que les han permitido convertirse en los excelentes médicos que son hoy en día. A mi asesora, le agradezco enormemente por su paciencia y por ser mi guía desde el primer día de la realización de este trabajo.

A mi novia Raquel, por darme su amor y apoyo todos los días. Por siempre estar a mi lado en mis peores momentos y ayudarme a salir adelante. Por ser un ejemplo del esfuerzo, la responsabilidad, resiliencia y pasión por su profesión. Le agradezco por haberme ayudado en la realización de esta tesis y por impulsarme a ser un mejor médico y persona.

A mis maestros del servicio de Dermatología: Dr. Med. Jorge Ocampo Candiani, Dra. Med. Minerva Gómez, Dr. Med. Osvaldo Vázquez, Dra. Fania Muñoz, Dra. Sonia Chávez, Dra. Érika Alba, Dr. Adrián Cuellar, Dra. Lucía Fernández, Dra. Sonia Ocampo, Dr. Jorge Ocampo Garza y en especial a la Dra. Med. Alejandra Villarreal. Les agradezco por haber sido mis mentores

durante los últimos tres años de esta hermosa especialidad. Por haberme aconsejado en los momentos de duda, compartir su sabiduría, sus conocimientos y guiarme en todo momento para convertirme en un gran especialista y persona.

A mis compañeros de generación: Gerardo, Jorge, Mayra, Andrea y Debanhi. Gracias por su amistad y apoyo incondicional durante este camino. Por hacer que los momentos difíciles fueran más agradables y por impulsarme a ser un mejor especialista.

A todo el equipo del Servicio de Genética Clínica quienes sin su apoyo no hubiera sido posible realizar este trabajo. A las Doctoras Geovanna Calvo y Consuelo Ruíz por su valioso trabajo en esta tesis. Así mismo al Dr. Jesús Rea y al LQI Marcelo Rodríguez por su asesoría.

Al personal de enfermería del servicio de Dermatología y Genética: el Lic. Daniel García, Lic. Anna Flores, Lic. Efigenia Martínez y Lic. Jessica Sosa. Gracias por su disposición y apoyo en todo momento para lograr la realización de este trabajo. Así mismo al personal del laboratorio de Endocrinología, en especial al QCB/MGDS Carlo Félix Bonilla por su colaboración con el procesamiento de las muestras.

A los pasantes en medicina del servicio de Dermatología: Dr. Jaír Valdez, Dra. Ana Laura Yee y Dra. Marian Cantú. Gracias por su ayuda y estar en la mejor disposición durante su pasantía en el servicio.

A los estudiantes de la Facultad de Medicina, Laura Marcela González y Héctor Zambrano por su valiosa ayuda y apoyo durante los últimos dos años.

Igualmente agradezco a mis pacientes, quienes son mi principal motor para la realización de mi especialidad. Les agradezco su disposición ya que sin ellos no hubiera sido posible realizar esta tesis.

Finalmente, le agradezco a Dios por haberme concedido una familia amorosa, una pareja que amo y admiro, por los amigos y compañeros que me rodean y por darme las cualidades que me han permitido llegar a donde estoy hoy en día.

TABLA DE CONTENIDO

CAPÍTULO I.....	11
RESUMEN	11
CAPÍTULO II	13
INTRODUCCIÓN.....	13
CAPÍTULO III	18
HIPÓTESIS.....	18
CAPÍTULO IV.....	20
OBJETIVOS.....	20
CAPÍTULO V	21
MATERIAL Y MÉTODOS.....	21
CAPÍTULO VI.....	28
RESULTADOS.....	28
CAPÍTULO VII.....	38
DISCUSIÓN	38
CAPÍTULO VIII.....	42
CONCLUSIÓN.....	42
CAPÍTULO IX.....	43
ANEXOS.....	43
<i>FORMATO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO</i>	43
CAPÍTULO X	57
BIBLIOGRAFÍA	57
CAPÍTULO XI.....	59
RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO.....	59

ÍNDICE DE TABLAS

1. Tabla 1: Comparación de datos antropométricos y bioquímicos (Casos con RI vs. Casos sin RI)	29
2. Tabla 2: Comparación de datos antropométricos y bioquímicos (Casos con RI vs. Casos sin RI)	30
3. Tabla 3: Comparación de datos antropométricos y bioquímicos (Casos sin RI vs. Controles)	31
4. Tabla 4: Comparación de datos antropométricos y bioquímicos (Casos con RI vs. Controles)	32
5. Tabla 5: Comparación de Acilcarnitinas entre casos y controles (Log)	33
6. Tabla 6: Cuantificación de aminoácidos mediante espectrofotometría de masas en casos y controles	34
7. Tabla 7: Análisis de asociación entre la psoriasis y las variantes rs1054411 y rs2234970	37

ÍNDICE DE FIGURAS

1. Figura 1. Esquema de cálculo del Índice de Severidad del Área de Psoriasis.....	24
2. Figura 2. Diagrama de Sujetos Incluidos.....	28
3. Figura 3. Expresión relativa del gen <i>SCD-1</i> entre tejido con psoriasis de los casos (con y sin RI) y tejido sano de los controles.....	35
4. Figura 4. Expresión relativa del gen <i>SCD-1</i> entre la piel con lesión y sin lesión en ambos grupos de casos y piel sana de los controles.....	35
5. Figura 5. Expresión relativa del gen <i>SCD-1</i> entre la piel con lesión y sin lesión en ambos grupos de casos.....	36

LISTA DE ABREVIATURAS

AC: Acilcarnitinas

AG: Ácidos Grasos

DMT2: Diabetes Mellitus Tipo 2

IFN: Interferón

IL: Interleucina

MUFA: Ácido Graso Monoinsaturado

QT: Queratinocito

RI: Resistencia a la Insulina

SCD-1: Esteraoil Coenzima Desaturasa 1

TGL: Triglicéridos

TNF-a: Factor de Necrosis Tumoral Alfa

CAPÍTULO I

RESUMEN

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria cutánea crónica caracterizada por la aparición de placas eritematoescamosas asociadas a prurito y con un impacto importante en la calidad de vida. Es un padecimiento multifactorial y la fisiopatología no está bien establecida. Los pacientes con psoriasis habitualmente padecen otras comorbilidades, sin embargo, las que más se han asociado son la obesidad y la resistencia a la insulina (RI).

La interacción entre estas patologías es compleja pero múltiples estudios han sugerido que además del estado proinflamatorio crónico, la disfunción mitocondrial y los defectos en la beta oxidación influyen en la aparición de estas entidades. Esto se ha demostrado mediante el exceso de ácidos grasos monoinsaturados (MUFAs) en pacientes con psoriasis, obesidad, RI y diabetes mellitus tipo 2 (DMT2).

La esteroil-coenzima desaturasa 1 (SCD-1) es una enzima que metaboliza la conversión de múltiples ácidos grasos saturados a su forma monoinsaturada. Algunos modelos murinos y en humanos identificaron que la actividad de esta enzima es un factor de riesgo para el desarrollo de resistencia a la insulina, diabetes y obesidad. Un estudio previo demostró que los pacientes con psoriasis con y sin resistencia a la insulina presentan un aumento característico de la forma monoinsaturada de ciertos ácidos grasos, lo cual sugiere un aumento en la actividad de esta enzima y que pudiera estar asociada en ambas patologías.

En el presente estudio se buscó comparar los perfiles de expresión de la enzima SCD-1 y buscar variantes genéticas del gen *SCD-1* en sangre y en piel de pacientes con psoriasis con y sin RI, y sujetos control.

Se encontró que los pacientes con psoriasis con y sin resistencia a la insulina presentaron un aumento de ciertos MUFAs en comparación con controles sanos, particularmente del C10:1, C12:1 y C14:1. Estos hallazgos sugieren que existe un aumento de la actividad enzimática en los pacientes con psoriasis. Adicionalmente, se encontraron dos variantes del gen *SCD-1*: rs1054411 en el exón 1 y rs2234970 en el exón 5. La primera predominó en casos con psoriasis, con y sin RI y se asoció con un mayor riesgo de tener una mayor cantidad de MUFAs. La segunda mostró un efecto de protección y se encontró elevada en los controles sanos. Finalmente, el análisis de la expresión de la enzima mostró que se encontraba disminuida en la piel afectada de los pacientes con psoriasis, lo cual explica la carencia de ácidos grasos esenciales que ayudan a mantener la integridad de la barrera cutánea.

El presente estudio es el primer trabajo que muestra las diferencias en la expresión de la enzima SCD1 en piel sana y enferma de sujetos con psoriasis, lo cual podría estar relacionado con la presencia de una variante polimórfica en el gen *SCD1* que aumenta el riesgo de presentar incremento de MUFAs, como se pudo evidenciar por el análisis de los ácidos grasos por espectrometría de masas en tándem.

CAPÍTULO II INTRODUCCIÓN

Los lípidos son sustancias esenciales para el organismo que se encuentran en una basta cantidad de estructuras y ejercen funciones diversas. Están involucrados en la síntesis de las membranas celulares, transducción de señales, almacenamiento de energía y modificación proteica. Los lípidos principales como los triglicéridos, fosfolípidos, ésteres de colesterol y ceramidas son sintetizados a partir de ácidos grasos (AG), particularmente los monoinsaturados (MUFAs). Estos lípidos principales tienen funciones biológicas distintas y las alteraciones en el perfil celular de los MUFAs puede provocar efectos metabólicos y sistémicos asociados a inflamación y estrés. ⁽¹⁾

La epidermis es un tejido con una importante actividad para la síntesis de lípidos, inclusive más que el hígado. La mayoría de los AG pueden ser sintetizados de novo por los queratinocitos (QTs) mediante la enzima sintetasa de ácidos grasos (SAG). Esta enzima se encuentra altamente expresada en el estrato granuloso y moderadamente en la capa más alta del estrato espinoso, lo cual sugiere que la síntesis de AG puede incrementar durante la diferenciación epidérmica. Los AG tienen diferentes funciones en la epidermis y se encuentran en forma de triglicéridos (TGL), glucosilceramidas y ceramidas. Estudios han demostrado que la substitución del ácido linoleico (18:2) por su forma monoinsaturada (C18:1) da lugar a defectos en la barrera asociados a cambios proliferativos en la epidermis. ⁽²⁾

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria cutánea crónica caracterizada por la proliferación descontrolada de los QTs. Su etiología es multifactorial, por lo que se encuentran involucrados la susceptibilidad genética y los factores adversos del ambiente. Afecta aproximadamente al 2% de la población y en alrededor del 50% de los casos se presentan en las primeras tres décadas de

la vida. Clínicamente se caracteriza por la presencia de placas eritematosas, induradas, escamosas y acompañadas de prurito. La principal causa descrita es una desregulación de la respuesta inmune, la cual se manifiesta en individuos que tienen uno o varios genes de susceptibilidad, ya sea específicos de la piel, de la inmunidad o de factores ambientales que activan la enfermedad. ⁽³⁾

El papel de los efectores de la respuesta inmunológica en la fisiopatología de la psoriasis es complejo, sin embargo, se sabe que incluye una interacción entre las células dendríticas, linfocitos T17 cooperadores, receptores tipo Toll y varias citocinas como el interferón alfa y gamma (IFN- α/γ), el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), y las interleucinas (IL) 12, 22, 23 y 17. La generación constante de un ambiente inflamatorio con liberación de quimiocinas estimulantes promueve la formación de la placa psoriásica, volviéndose un ciclo continuo. ⁽⁴⁾

Si bien se ha demostrado que el papel del sistema inmunológico es fundamental para el desarrollo de la enfermedad, se requieren de ciertos estímulos ambientales que la activen y el entenderlos es clave para el desarrollo de tratamientos dirigidos. Dentro de los factores ambientales, se ha visto que la obesidad y el síndrome metabólico son dos entidades que comúnmente coexisten en pacientes con psoriasis y correlacionan con la severidad de la enfermedad. El tejido adiposo puede fungir como un órgano inmunológico en pacientes que tienen un metabolismo alterado de los lípidos. ⁽⁴⁾

Los adipocitos en estos pacientes secretan una cantidad importante de citocinas como TNF- α , IL-6 y leptina, los cuales modulan vías pro-inflamatorias y la actividad de las células del sistema inmune. Adicionalmente, la IL-6 promueve la lipólisis, elevando el número de AG libres en circulación y promoviendo la resistencia a la insulina y disfunción de las células inmunológicas en

los tejidos locales y distantes. Esto se ha estudiado en modelos murinos con psoriasis en donde mejoran importantemente al recibir una dieta baja en AG. ⁽⁴⁾

Importantemente, la acumulación de los AG libres promueve la producción de especies reactivas del oxígeno dentro de los macrófagos, lo que a su vez lleva a la activación del inflamósoma y a la resistencia a la insulina mediada por la IL-1B. Esta inflamación crónica promueve la alteración del sistema inmunológico y explica por qué los pacientes con obesidad tienen riesgo a desarrollar enfermedades autoinmunes. ⁽⁴⁾

Adicionalmente, la investigación reciente ha demostrado que la función mitocondrial juega un papel en la fisiopatología de la psoriasis. Se ha visto que los pacientes con psoriasis tienen un metabolismo lipídico alterado y aumento de estrés oxidativo. También, varios tratamientos utilizados en la psoriasis como la antralina, los corticoesteroides y la fototerapia producen cambios en las mitocondrias de los QTs. Así mismo, el ADN mitocondrial se encuentra elevado en los pacientes con psoriasis y la expresión de las proteínas reguladoras mitocondriales se encuentra disminuida. ⁽⁵⁾

De igual manera, varios estudios han mostrado que la disfunción mitocondrial se asocia con la resistencia a la insulina (RI), principalmente debido a la disminución de la beta oxidación y exceso de ácidos grasos insaturados que llegan a las mitocondrias. Un estudio analizó la beta oxidación mitocondrial mediante la medición de acilcarnitinas (ACs) utilizando espectrofotometría de masas en tándem (MS/MS). Se encontró que los pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2 (DMT2) expresan un patrón particular de ACs caracterizado por el aumento de la relación de las formas monoinsaturadas del ácido linoleico y palmítico (C16/C16:1 y C18/C18:1). Estas ACs de cadena corta, media y larga son utilizados para la síntesis de AG los cuales pueden llegar a

saturar la función mitocondrial. ⁽⁶⁾ Otros estudios también han observado estos patrones característicos de ACs en los pacientes con RI, DM y obesidad. ^(7,8)

A pesar de que existe una relación estrecha entre la psoriasis, la obesidad y la RI aún no se han logrado caracterizar con precisión los mecanismos moleculares que comparten estas entidades. La esteroil-coenzima desaturasa (SCD) es una enzima que cataliza la conversión de los AG saturados a su forma monoinsaturada (MUFAs). Existen dos isoformas de la enzima en humanos, sin embargo, la que predomina en tejidos y ejerce función biológica es la 1 (SCD-1). Gracias al estudio en modelos murinos, se ha visto que esta enzima tiene un papel en diversos procesos metabólicos como lipogénesis, oxidación de AG, sensibilización a la insulina e inflamación. Adicionalmente, el aumento en su actividad se ha implicado en patologías como diabetes, aterosclerosis, cáncer y obesidad. ⁽⁹⁾

Estudios en ratones knock-out para el gen SCD-1 (SKO), ya sea de forma global o en la piel, han mostrado que presentan cambios importantes en los lípidos cutáneos y en la integridad cutánea, además de presentar un mayor gasto de energía protegiéndolos contra la obesidad, intolerancia a la glucosa y esteatosis hepática. Estos ratones se caracterizan por un fenotipo delgado, hipermetabólico, con resistencia genética y dietética para la obesidad y la RI, además de un fenotipo característico de la piel. Suelen mostrar una significativa inflamación cutánea, evidenciada por aumento de la expresión de genes inflamatorios relacionados con psoriasis, daño tisular y proceso de cicatrización de heridas. Aunque la psoriasis en general está asociada a obesidad, la observación del incremento de estos marcadores de inflamación en la piel de los SKO puede ser explicado por el aumento del metabolismo energéticos en estos animales. Los

modelos mencionados han mostrado una importante conexión entre la expresión específica de la piel y el metabolismo energético general. ⁽¹⁰⁾

Como se mencionó previamente, la SCD-1 cataliza la conversión de AG saturados a monoinsaturados, particularmente el ácido oleico (C18 a C18:1) y el ácido palmitoleico (C16 a C16:1), los cuales a su vez son los MUFA más importantes en la piel, ya que son necesarios para la producción de ceramidas esenciales que mantienen la integridad de la barrera cutánea. ^(1, 10) La actividad de la enzima puede medirse mediante metabolómica al cuantificar estos ácidos grasos monoinsaturados en sangre. Un estudio previo del grupo de trabajo encontró una mayor cantidad de estos MUFAs en pacientes con RI y psoriasis comparada con controles sanos, lo cual sugiere que en estas enfermedades la actividad de la enzima se encuentra elevada y presentan disfunción en la beta oxidación. ⁽⁵⁾

CAPÍTULO III

HIPÓTESIS

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria de la piel con mecanismos fisiopatológicos complejos. Estudios recientes han demostrado su asociación con la alteración en el metabolismo de los lípidos, similar a los que se presentan en la obesidad y la RI. Debido a esto, es importante determinar el posible involucro que tiene el metabolismo de los ácidos grasos en estas entidades, con el objetivo de obtener un mejor entendimiento de las patologías y ofrecer nuevos blancos terapéuticos.

En un estudio previo realizado por el grupo de trabajo, en donde se analizó la beta oxidación mitocondrial de los ácidos grasos y su asociación con RI y psoriasis, se reportó un patrón diferencial de ACs en pacientes con psoriasis con y sin RI, caracterizado por un incremento de los ácidos grasos monoinsaturados palmitoleico (C16:1) y oleico (C18:1), así como una elevación de la relación C16:1/ C16. Este patrón sugiere un involucro mitocondrial con incremento en la actividad de la enzima SCD-1

Por lo anterior, nos planteamos la pregunta de si los pacientes con psoriasis tienen un aumento de la expresión del gen *SCD1* que pudiera explicar el incremento de la actividad de la enzima, encontrada en el estudio previo y, por otro lado, si este incremento de la expresión del gen es global o específico en la piel y si pudiera estar relacionado con alguna variante genética con ganancia de función.

Preguntas de Investigación

¿Los pacientes con psoriasis con y sin resistencia a la insulina presentan una mayor expresión del gen de la enzima SCD-1 comparado con controles sanos?

¿Los pacientes con psoriasis con y sin resistencia a la insulina presentan un polimorfismo en el gen *SCD-1* asociado con aumento de función?

¿El aumento de la actividad de la SCD-1 forma parte de la fisiopatología de la psoriasis y de la resistencia a la insulina?

Hipótesis Alternativa

Los pacientes con psoriasis con y sin RI tienen mayor actividad de SCD1, por aumento en la expresión del gen y ésta es diferente en diversos tejidos.

Hipótesis Nula

Los pacientes con psoriasis con y sin RI no tienen mayor actividad de SCD1, por aumento en la expresión del gen y no es diferente en diversos tejidos.

CAPÍTULO IV

OBJETIVOS

Objetivo General

Comparar los perfiles de expresión de la enzima SCD-1 y buscar variantes genéticas del gen *SCD-1* en sangre y en piel de pacientes con psoriasis con y sin RI, y sujetos control.

Objetivos Específicos

1. Analizar los valores de acilcarnitinas y aminoácidos en sangre de pacientes con Psoriasis con y sin RI y controles.
2. Cuantificar la expresión del gen *SCD-1* en sangre y piel en sujetos con psoriasis con y sin RI y en controles sanos.
3. Comparar la expresión de SCD-1 en pacientes contra controles.
4. Realizar secuenciación del gen SCD-1 en casos y controles en sangre y piel.
5. Buscar variantes genéticas de riesgo.
6. Realizar una correlación genotipo-fenotipo.
7. Encontrar un posible marcador genético de riesgo para psoriasis, asociado al metabolismo de los lípidos, que pueda ser utilizado para la búsqueda de nuevos tratamientos.

CAPÍTULO V

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del Estudio

Observacional, transversal, comparativo, prospectivo.

Casos y controles.

Universo del Estudio

Población objetivo: Sujetos femeninos y masculinos > de 18 años con diagnóstico clínico de psoriasis en placa con y sin RI.

Población elegible: Sujetos femeninos y masculinos > de 18 años con diagnóstico clínico de psoriasis en placa con y sin RI que acudan a consulta de Dermatología en el Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”.

Tamaño de la Muestra

Se utilizó una fórmula de diferencia de dos medias para el cálculo del tamaño de muestra entre el grupo control con una media de 1.84 (DE 0.32) y el grupo experimental con una media de 2.22 (DE 0.47) en la relación de C18/C18:1 (oleilcarnitin/estearoilcarnitin). Se tomó un valor de significancia de 0.05 y un poder del 80%, por lo que se utilizó un valor de K de 8.9. Se requiere un tamaño de muestra de 20 pacientes por grupo de estudio. Los parámetros fueron establecidos con base en la literatura escrita por Villarreal-Martínez et al.

ESTIMACIÓN DE MEDIA EN DOS POBLACIONES

$$n = \frac{K(\sigma_1^2 + \sigma_2^2)}{(\mu_1 - \mu_2)^2}$$

valor K	8.9	79.21	2.87737		
sigma 1	0.32	0.1024	0.3233	n =	19.9263850
sigma 2	0.47	0.2209			
valor μ_1	1.84	0.1444			
valor μ_2	2.22				

Criterios de Inclusión

Casos: Pacientes con diagnóstico clínico de psoriasis en placa, mayores de 18 años, que no se encuentren recibiendo tratamiento, sin diagnóstico o tratamiento previo de resistencia a la insulina, DMT2 o dislipidemia.

Controles: Sujetos sanos sin antecedentes de psoriasis, sin diagnóstico previo de resistencia a la insulina, DM tipo 2 o dislipidemia.

Criterios de exclusión

Pacientes con otro tipo de psoriasis (Artritis Psoriásica, Psoriasis Guttata, Psoriasis de Piel Cabelluda y Eritrodermia Psoriásica), menores de 18 años, pacientes con diagnóstico previo de resistencia a la insulina, DM tipo 2, dislipidemia, embarazo

Criterios de eliminación

Muestras que no puedan ser procesadas o casos donde la información clínica del paciente sea insuficiente.

Descripción del diseño:

El reclutamiento de los sujetos se realizó en el Servicio de Dermatología del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”. Se invitó a participar a mujeres y hombres que acudieron a la consulta del Servicio y que aceptaron participar, siguiendo los lineamientos de las buenas prácticas clínicas. Se les explicó con términos adecuados para su comprensión, los beneficios, riesgos y el compromiso que adquieren al participar en el estudio. Se dio oportunidad al paciente de aclarar dudas y decidir su participación.

El equipo de investigación y dos testigos obtuvieron el consentimiento informado por escrito del sujeto de estudio. Se le hizo saber que en cualquier momento podía retirarse sin que esto afectara la calidad de atención médica que se brindó.

A todos los pacientes que aceptaron y cumplieron con los criterios de inclusión, se les hicieron tres visitas. En la primera se llevó a cabo la historia clínica y somatometría para clasificar el grado de severidad de psoriasis. Se midieron el PASI (Psoriasis area and severity index) y BSA (Body surface area). El PASI mide el grado de eritema, escama, engrosamiento y porcentaje corporal comprometido (**Figura 1**). El BSA consiste en el cálculo directo de la superficie corporal afectada. Emplea la palma de la mano del paciente como el equivalente al 1% de la superficie corporal. Se consideró una psoriasis leve si PASI= 0-20 o BSA menor a 3, moderada si PASI= 21-50 o BSA 3-10 o severa si PASI= 51-72 o BSA mayor a 10. En el caso de los controles, no se realizaron las escalas de severidad de psoriasis.

En la segunda visita, se solicitó a los pacientes y a los controles que acudieran, con ayuno de 12 a 14 horas, para la toma de las muestras y para la realización de las biopsias cutáneas. En el caso de pacientes con psoriasis se tomaron dos biopsias de piel y en el caso de los controles solamente una. Inmediatamente después, las muestras de sangre y piel se almacenaron en los

congeladores de genética molecular hasta el momento de su procesamiento y fin del estudio. Esto con el objetivo de preservar el material para realizar los estudios genéticos y moleculares. En la tercera visita, tanto los casos como controles recibieron los resultados de los análisis solicitados y se les explicó la importancia clínica de los mismos.

Índice de la severidad del área de Psoriasis (PASI)

PASI combina la valoración de la severidad de lesiones y el área afectada en una sola cifra entre los valores de 0 (ninguna enfermedad) a 72 (enfermedad máxima). El cuerpo se divide en cuatro secciones: (miembros inferiores, 40%; tronco, 30%; miembros superiores, 20%; y cabeza, 10%).

<p>• Severidad de las lesiones: 0= ninguno 4= máximo.</p> <p>• Área implicada. Para cada sección, se estima el porcentaje de la superficie corporal total implicada y después se transforma en una graduación de 0 a 6:</p>					
Gradro	Porcentaje de área implicada				
0	0% de área implicada				
1	Menos del 10% del área implicada				
2	10-29% del área implicada				
3	30-49% del área implicada				
4	50-69% del área implicada				
5	70-89% del área implicada				
6	90-100% del área implicada				
Cabeza (C)		Extremidades superiores (EES)			
Severidad:	Eritema	0-4	Severidad:	Eritema	0-4
	Descamación	0-4		Descamación	0-4
	Induración	0-4		Induración	0-4
Suma			Suma		
x Área afectada (grado)			x Área afectada (grado)		
TOTAL			TOTAL		
x 0.1			x 0.2		
Tronco (T)		Extremidades inferiores (EEI)			
Severidad:	Eritema	0-4	Severidad:	Eritema	0-4
	Descamación	0-4		Descamación	0-4
	Induración	0-4		Induración	0-4
Suma			Suma		
x Área afectada (grado)			x Área afectada (grado)		
TOTAL			TOTAL		
x 0.3			x 0.4		
PASI (C) + PASI (EES) + PASI (T) + PASI (EEI) =					

leve = <20,
moderado= 21 a 50,
severo= 51 a 72.

Figura 1. Esquema de cálculo del Índice de Severidad del Área de Psoriasis.

Cálculo de HOMA (Homeostatic Model Assessment).

Se tomó una muestra de sangre venosa periférica (5 ml) para las determinaciones de insulina y glucosa sanguínea, las cuales se analizaron en el Servicio de Endocrinología. Una vez obtenidos los resultados se conformaron tres grupos de estudio de acuerdo con el HOMA, utilizando el calculador de HOMA versión 2.2.

- Grupo 1: pacientes con diagnóstico clínico de psoriasis en placa, mayores de edad, que no hayan recibido tratamiento y HOMA normal (< 3.0).
- Grupo 2: pacientes con diagnóstico clínico de psoriasis en placa, mayores de edad, que no hayan recibido tratamiento y HOMA anormal (> 3.0).
- Grupo 3: sujetos sin psoriasis, sin antecedentes de DM tipo 2, IMC y HOMA normal (< 3.0).

Comparación de la beta oxidación mitocondrial en sujetos con psoriasis con y sin resistencia a la insulina y controles:

Cuantificación de acilcarnitinas y aminoácidos.

A todos los participantes se les tomó una muestra de sangre capilar del pulpejo por punción y se colocó en papel filtro (Whatman 903, Whatman Inc., USA). Las muestras se analizaron para la determinación de aminoácidos y acilcarnitinas utilizando un kit no derivatizado, NeoBase™ (PerkinElmer®) mediante un espectrómetro de masas en tándem con triple cuadrupolo, con una bomba HPLC (TQD MS/MS Systems Waters, Shelton, CT®). Se utilizó una solución de PQ / NARBY para calibración (m/z : 23.06, 84.88, 172.89, 472.67), el software Mass Lynx y la base de datos Chemoview para el análisis y cálculo de las concentraciones. Las pruebas se realizaron en el departamento de Genética.

Análisis del gen *SCD-1* en tejidos:

Toma de biopsia de piel.

Se tomaron dos biopsias de piel en los pacientes con psoriasis y solamente una en los controles.

1. Se les entregó un consentimiento informado con el formato oficial del Hospital Universitario previo a la toma de la muestra (Casos y Controles respectivamente).

2. Posteriormente, se realizó asepsia con alcohol del área cutánea y se infiltró la piel con 2 cc de lidocaína con epinefrina.
3. Se tomaron dos muestras utilizando un sacabocado de 4 mm para pacientes con psoriasis y una para los controles.
4. Finalmente se cerró la herida con sutura epidérmica y puntos simples.
5. Dependiendo del área anatómica, se citaron los pacientes a retiro de puntos en un transcurso de 7 a 10 días.

Toma de muestra de sangre.

A cada paciente se le tomó una muestra de sangre periférica (en tubo EDTA) para extracción de RNA y DNA y se mantuvo en condiciones adecuadas para su análisis posterior. Las muestras serán almacenadas en el laboratorio de genética molecular por un lapso de 1.9 años hasta marzo del 2025. Una vez transcurrido este tiempo, las muestras serán deshechadas de acuerdo a la norma establecida para muestras biológicas no infecciosas.

Análisis de expresión de del gen *SCD-1* por q-PCR.

Se aisló ARN total de piel y sangre utilizando el minikit RNAeasy de QIAGEN (Valencia, CA). La cantidad y calidad del ARN aislado se determinó mediante un bioanalizador Agilent 2100 (Palo Alto, CA). Para la RT-PCR en tiempo real, se utilizaron las secuencias base del GenBank: *SCD1*, CCGGGAGAATATCCTGGTTT (forward), GCGGTACTIONACTGGCAGAGT (reverse); y beta globina como control.

Secuenciación del gen *SCD-1* (técnica de Sanger):

Extracción de DNA.

Se realizó la extracción de DNA genómico (50ng) de cada muestra (piel y sangre) con el kit DNeasy Blood & Tissue Kits de QIAGEN (Valencia, CA).

Se llevó a cabo la amplificación del gen en un volumen de reacción de 10 µl con 12,5 ng de cada cebador, dNTP 150 µM, MgCl₂ 1,5 mM, KCl 50 mM, Tris-HCl 20 mM y 0,25 unidades de polimerasa Platinum Taq (Invitrogen, Carlsbad, CA).

Las condiciones de la PCR consistieron en 94 ° C durante 2 minutos, 35 ciclos de 94° C durante 30 segundos, 60 ° C durante 30 segundos y 72°C durante 30 segundos, seguido de una extensión adicional de 5 minutos a 72°C.

Los productos de PCR se secuenciaron en un secuenciador ABI 3500 utilizando un protocolo estándar y se procedió a la genotipificación y análisis de las secuencias para la búsqueda de variantes.

Identificación de variantes genéticas de riesgo.

Se hizo una correlación genotipo fenotipo para buscar asociación. Se evaluó la frecuencia de variables genéticas y su asociación con la enfermedad mediante el análisis de éstas utilizando predictores in silico.

Análisis estadístico:

Se obtuvieron medias y desviaciones estándar de los valores cuantitativos y se analizaron mediante estadística paramétrica para la comparación entre los grupos (prueba t de Student).

Para la comparación de los datos no paramétricos se utilizó la prueba de Chi cuadrada.

Se utilizó un valor de $p < 0.05$ como significancia estadística. El análisis se hizo utilizando el software SPSS Versión 24.

CAPÍTULO VI RESULTADOS

Se incluyó un total de 47 pacientes en el estudio, dentro de los cuales, 20 padecían psoriasis en placa y resistencia a la insulina (HOMA > 3.0), 9 psoriasis en placas sin resistencia a la insulina y 18 controles sanos sin psoriasis ni resistencia a la insulina (**Figura 2**).



Figura 2. Diagrama de Sujetos Incluidos.

No se presentó diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la edad ($p = 0.14$) y sexo de los tres grupos. El grupo de casos con RI tenía una edad promedio de 46 años (± 14.3), el grupo de casos sin RI fue de 42.5 (± 10.5) y en los controles fue de 38.9 (± 13.9). En cuanto al sexo masculino, en el grupo de casos con RI era del 60%, en el grupo de casos sin RI era de 44.4% y en los controles fue del 40%.

Se realizó una comparación de datos antropométricos y bioquímicos en base a peso, talla, IMC, niveles de glucosa e insulina, entre los pacientes con psoriasis con y sin RI ($n=29$) y controles sanos ($n=18$). Se observaron diferencias estadísticamente significativas en ambos grupos en cuanto a peso, IMC, glucosa, insulina y HOMA (**Tabla 1**). Los pacientes del grupo control contaban con un peso promedio de 67.8 kg (± 12.1) y en el grupo de casos fue de 87.13 kg (± 19.8). En cuanto al IMC, el grupo de pacientes con psoriasis presentó un promedio de 30.9 kg (± 6.0) lo cual corresponde a obesidad grado I, mientras que el grupo de controles fue de 24.32

kg (+/- 2.9). Así mismo los valores de glucosa, insulina e índice de HOMA fueron superiores en el grupo de pacientes con psoriasis con valores de 95.2 mg/dL (+/- 14.3), 15.93 uUI/mL (+/- 8.9) y 3.81 (+/- 2.3) respectivamente.

Parámetros	Casos (n=29) X±DE	Controles (n=18) X±DE	p
Sexo (M/H)	16/13	12/6	
Edad	44.9 ±13.2	38.9± 13.9	0.14
Peso (Kg)	87.13± 19.8	67.8 ±12.1	0.0005
Talla (Mts)	1.67 ± 0.09	1.66 ± 0.10	0.75
IMC	30.9 ± 6.0	24.32 ± 2.9	<0.0005
Glucosa (mg/dl)	95.2 ± 14.3	85.4 ± 5.2	0.007
Insulina (uUI/mL)	15.93 ± 8.9	7.2 ± 3.1	0.0002
HOMA	3.81 ± 2.3	1.5 ± 0.64	0.0001

Tabla 1: Comparación de datos antropométricos y bioquímicos (Casos con RI vs. Casos sin RI)

Así mismo se realizó un análisis con los mismos datos antropométricos bioquímicos entre ambos grupos de casos con y sin RI (**Tabla 2**). Se destacó la diferencia estadísticamente significativa entre los valores promedios de peso, IMC, insulina en índice de HOMA. Los pacientes con psoriasis + RI tuvieron valores promedio de 93.6 kg (+/- 20.5), IMC de 32.9 (+/- 5.6), insulina de 20.3 uUI/mL (+/- 7.0) y un HOMA de 4.9 (+/- 1.82), comparado con el grupo sin RI los cuales

tuvieron valores de 72.8 kg (+/- 6.7), 26.6 (+/- 4.5), 6.2 uUI/mL (+/- 2.5) y 1.4 (+/- 0.7) respectivamente. Adicionalmente se comparó el PASI y el tiempo de evolución en ambos grupos y no se encontró una diferencia estadísticamente significativa. El valor promedio de PASI en el grupo de RI fue de 14.48 (+/-11.73) y del grupo sin RI fue de 12.64 (+/- 15.76).

Parámetros	Casos con RI (n=20) X±DE	Casos sin RI (n=9) X±DE	p
Sexo (M/H)	8/12	5/4	
Edad	46 ± 14.3	42.5 ± 10.5	0.52
Peso (Kg.)	93.6 ±20.5	72.8± 6.7	0.006
Talla (Mts.)	1.68 ± 0.09	1.65 ± 0.09	0.5
IMC	32.9 ± 5.6	26.6 ± 4.5	0.006
Glucosa (mg/dl)	97.6 ± 14.6	89.9 ± 12.8	0.18
Insulina (uIU/mL)	20.3 ± 7.0	6.2 ± 2.5	<0.0005
HOMA	4.9 ± 1.82	1.4 ± 0.7	<0.0005
PASI	14.48 ± 11.73	12.64 ± 15.76	0.72
Años de evolución	8.7 ± 8.13	10.2 ± 11.05	0.68

Tabla 2: Comparación de datos antropométricos y bioquímicos (Casos con RI vs. Casos sin RI)

También se realizó una comparación con los mismos datos antropométricos y bioquímicos entre los grupos de pacientes con psoriasis sin RI y el grupo de controles sanos. En este análisis no se observaron diferencias estadísticamente significativas (**Tabla 3**).

Parámetros	Casos sin RI (n=9) X _± DE	Controles (n=18) X _± DE	p
Sexo (M/H)	5/4	12/6	
Edad	42.5 ± 10.5	38.9 ± 13.9	0.49
Peso (Kg.)	72.8 ± 6.7	67.8 ± 12.1	0.25
Talla (Mts.)	1.65 ± 0.09	1.66 ± 0.10	0.85
IMC	26.6 ± 4.5	24.32 ± 2.9	0.11
Glucosa (mg/dl)	89.9 ± 12.8	85.4 ± 5.2	0.2
Insulina (uUI/mL)	6.2 ± 2.5	7.2 ± 3.1	0.4
HOMA	1.4 ± 0.7	1.5 ± 0.64	0.69

Tabla 3: Comparación de datos antropométricos y bioquímicos (Casos sin RI vs. Controles)

Finalmente se realizó una comparación de los mismos datos entre los grupos de casos con RI y los controles (**Tabla 4**). Como era de esperarse se observaron diferencias estadísticamente significativas en los valores de peso, IMC, glucosa, insulina e índice de HOMA.

Parámetros	Casos con RI (n=20) X _± DE	Controles (n=18) X _± DE	p
Sexo (M/H)	8/12	12/6	
Edad	46 ± 20.5	38.9± 13.9	0.12
Peso (Kg.)	93.6± 19.8	67.8 ±12.1	0.0005
Talla (Mts.)	1.68 ± 0.09	1.66 ± 0.10	0.6
IMC	32.9 ± 5.6	24.32 ± 2.9	<0.0005
Glucosa (mg/dl)	97.6 ± 14.6	85.4 ± 5.2	0.001
Insulina (uUI/mL)	20.3 ± 7.0	7.2 ± 3.1	<0.0005
HOMA	4.9 ± 1.82	1.5 ± 0.64	<0.0005

Tabla 4: Comparación de datos antropométricos y bioquímicos (Casos con RI vs. Controles)

Respecto a los valores de ACs, se observó que los pacientes de ambos grupos de psoriasis (con y sin RI) mostraron un aumento estadísticamente significativo de la relación de las formas monoinsaturadas de ácidos grasos de cadena media y larga C10:1, C12:1 y C14:1 y de la relación de C14:1/C14, comparado con controles sanos (p = <0.0005, <0.0005, <0.0003 y <0.04 respectivamente) **(Tabla 5)**.

La cuantificación de aminoácidos mediante espectrometría de masas en tándem mostró un aumento estadísticamente significativo de la Arginina, Tirosina y Valina en el grupo de los casos (p = 0.02, 0.004 y 0.01 respectivamente) **(Tabla 6)**.

	Controles (X _± DE) n= 18	Casos (X _± DE) n	p
C0	35.4 ± 10.8	33.4 ± 8.45	0.48
C2	2.42 ± 0.3	2.65 ± 0.31	0.01
C3	0.40 ± 0.3	0.52 ± 0.32	0.20
C3DC+C4OH	2.66 ± 0.5	2.95 ± 0.43	0.05
C4	1.81 ± 0.3	1.41 ± 0.42	0.0008
C4/C3	2.21 ± 0.31	1.93 ± 0.43	0.02
C4/C8	0.82 ± 0.48	1.26 ± 0.54	0.006
C4DC+C5OH	1.04 ± 0.33	1.03 ± 0.33	0.88
C5	2.21 ± 0.35	1.9 ± 0.41	0.01
C5DC+C6OH	2.34 ± 0.29	2.55 ± 0.28	0.01
C6	3.39 ± 0.46	3.23 ± 0.33	0.18
C6DC	2.49 ± 0.28	2.43 ± 0.36	0.53
C8	2.63 ± 0.64	2.66 ± 0.38	0.81
C8/C10	0.43 ± 0.20	0.30 ± 0.14	0.01
C8:1	1.65 ± 0.20	1.81 ± 0.55	0.24
C10	2.2 ± 0.63	2.37 ± 0.39	0.26
C10:1	1.92 ± 0.2	2.49 ± 0.42	<0.0005
C10:2	4.5 ± 0.29	4.58 ± 0.12	0.26
C12	3.20 ± 0.56	3.29 ± 0.28	0.49
C12:1	2.40 ± 0.23	2.94 ± 0.47	<0.0005
C14	2.70 ± 0.35	2.85 ± 0.02	0.15
C14:1	2.39 ± 0.30	2.79 ± 0.36	0.0003
C14:1/C14	0.89 ± 0.17	0.98 ± 0.11	0.04
C14:2	3.80 ± 0.37	3.87 ± 0.32	0.48
C16	0.21 ± 0.28	0.180 ± 0.31	0.67
C16:1	2.88 ± 0.35	2.75 ± 0.44	0.27
C16:1OH	3.26 ± 0.33	3.37 ± 0.39	0.29
C16 OH	4.60 ± 0.000	4.55 ± 0.17	0.25
C18	0.57 ± 0.30	0.65 ± 0.34	0.46
C18:1	0.06 ± 0.29	0.08 ± 0.29	0.89
C18:1OH	4.05 ± 0.42	3.9 ± 0.32	0.48
C18:2	1.19 ± 0.24	0.95 ± 0.27	0.004
C16:1/C16	2.67 ± 0.34	2.57 ± 0.35	0.35
C18:1/C18	0.64 ± 0.22	0.72 ± 0.25	0.23

Tabla 5. Comparación de Acilcarnitinas entre casos y controles (Log)

Aminoácido	Controles (X±DE)	Casos (X±DE)	p
Alanina	322.39 ± 92.2	331.9 ± 81.5	0.70
Arginina	21.6 ± 10.9	31.1 ± 13.4	0.02
Citrulina	22.5 ± 6.6	26.0 ± 7.0	0.31
Glicina	320.6 ± 177.8	282.5 ± 66.6	0.09
Leucina	127.5 ± 40.2	144.5 ± 38.4	0.23
Metionina	13.0 ± 4.2	14.0 ± 3.4	0.71
Ornitina	83.5 ± 30.9	85.3 ± 10.2	0.96
Fenilalanina	49.5 ± 13.6	52.5 ± 7.9	0.38
Prolina	138.9 ± 46.5	156.9 ± 37.3	0.33
Tirosina	54.6 ± 16.9	66.4 ± 12.3	0.004
Valina	126.0 ± 36.5	161.7 ± 49.4	0.01
Arginina/Fenilalanina	0.44 ± 0.22	0.66 ± 0.34	0.02
Citrulina/ Arginina	1.5 ± 1.3	1.12 ± 1.13	0.42
Citrulina/ Fenilalanina	0.45 ± 0.14	0.55 ± 0.18	0.23
Citrulina/Tirosina	0.42 ± 0.14	0.44 ± 0.14	0.66
Glicina/Alanina	1.00 ± 0.4	0.9 ± 0.3	0.07
Leucina /Alanina	0.41 ± 0.11	0.51 ± 0.16	0.02
Leucina/Fenilalanina	2.50 ± 0.56	3.1 ± 0.86	0.07
Metionina/Leucina	0.10 ± 0.03	0.10 ± 0.02	0.29
Metionina/Fenilalanina	0.25 ± 0.08	0.15 ± 0.06	<0.0005
Fenilalanina/Tirosina	0.92 ± 0.3	0.82 ± 0.12	0.01
Valina/Leucina	0.95 ± 0.2	0.99 ± 0.1	0.74
Valina/Fenilalanina	2.44 ± 0.55	2.9 ± 0.66	0.04

Tabla 6. Cuantificación de aminoácidos mediante espectrofotometría de masas en casos y controles.

En cuanto al gen *SCD-1*, se analizó la expresión mediante la cuantificación del ARN en tejido con psoriasis de los casos y en tejido sano de los controles. Al momento de comparar la expresión entre los casos con y sin RI (englobados) y los controles, no se observó una diferencia estadísticamente significativa (**Figura 3**).

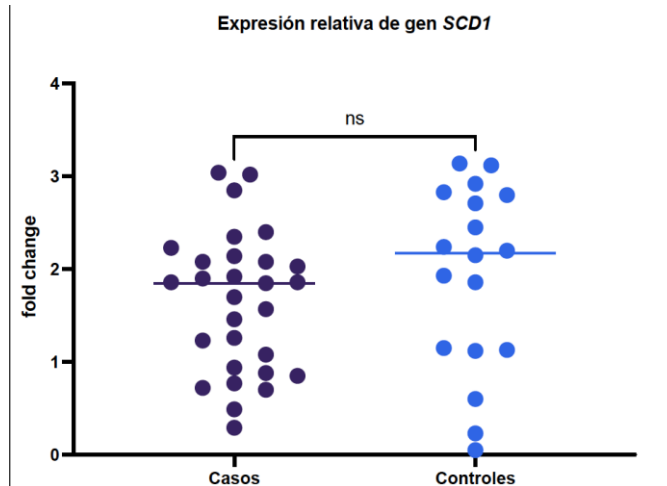


Figura 3. Expresión relativa del gen *SCD-1* entre tejido con psoriasis de los casos (con y sin RI) y tejido sano de los controles.

También se analizó la expresión por separado en piel afectada de los casos con RI, sin RI y piel sana de los controles. Se observó una tendencia a la disminución de la expresión en los casos sin RI, sin embargo, en ninguno de los grupos las diferencias fueron estadísticamente significativas (**Figura 4**).

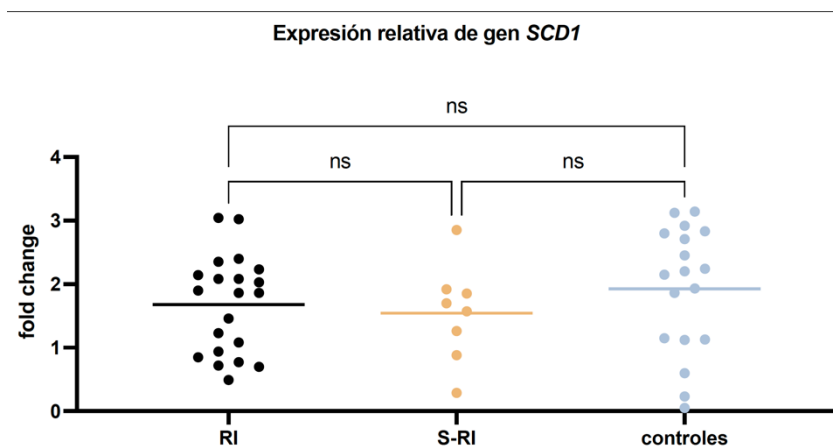


Figura 4. Expresión relativa del gen *SCD-1* entre la piel con lesión y sin lesión en ambos grupos de casos y piel sana de los controles.

De manera importante, al momento de comparar la expresión en la piel de los casos; tanto en piel sana como en la piel con psoriasis, se observó que la expresión de *SCD-1* se encontraba disminuida en el tejido enfermo. La diferencia de la expresión fue estadísticamente significativa ($p = 0.0382$). (**Figura 5**).

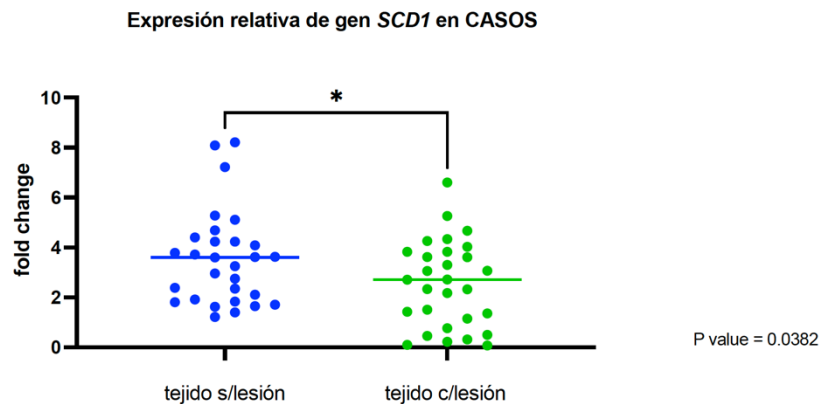


Figura 5. Expresión relativa del gen *SCD-1* entre la piel con lesión y sin lesión en ambos grupos de casos.

A través de la secuenciación del gen *SCD-1* se identificaron dos polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs); rs1054411 y rs2234970. Estos SNPs se encuentran en el exón 1 y 5 del gen y las variantes fueron analizadas con tablas de contingencia y fórmulas empleadas en genética de poblaciones: análisis de frecuencias, odds ratio (OR) y equilibrio de Hardy – Weinberg (HWE). El análisis se realizó bajo un modelo dominante para evaluar la posible asociación de las variantes con la psoriasis. Solo se consideraron significativos los valores $P < 0.05$ (**Tabla 7**).

El SNP rs105441, confiere un OR (razón de momios) de 1.65 (I.C.0.44-6.20) para los portadores de un alelo mutado (heterocigotos) y del 2.07 (I.C. 0.40-10.85) para los portadores de dos alelos con la variante (homocigotos). Sesenta y nueve porciento de los casos presentan las variantes en estado hetero u homocigoto comparado contra 56% de los cotroles ($p > 0.05$).

El SNP rs2234970, no se encontró en equilibrio de la ley de HW, probablemente por la n del estudio, sin embargo se puede ver que a diferencia del SNP del exón 1, esta variante es de protección tanto para heterocigotos (OR: 0.34; IC 0.08-1.39) como para homocigotos (OR: 0.77; IC 0.16-3.74).

SNP ID	Equilibrio de Hardy-Weinberg	Muestra	N	Genotipo n (%)			Odds ratio (95% CI)	Cálculo P del odds ratio	Frecuencia alélica (%)		Diferencia en la frecuencia alélica: P
				C/C	C/G	G/G			C	G	
rs1054411 (Exón 1)	> 0.05	Pacientes	29	9 (31)	13 (45)	7 (24)	1.65* (0.44-6.20)	0.46*	31 (53)	27 (47)	0.32
		Controles	18	8 (44)	7 (39)	3 (17)	2.07** (0.40-10.85)	0.38**	23 (64)	13 (36)	
				A/A	A/C	C/C			A	C	
rs2234970 (Exón 5)	< 0.05	Pacientes	29	13 (44.82)	8 (27.59)	8 (27.59)	0.34* (0.08-1.39)	0.13*	34 (59)	24 (41)	0.58
		Controles	18	5 (28)	9 (50)	4 (22)	0.77* (0.16-3.74)	0.74**	19 (53)	17 (47)	

Tabla 7. Análisis de asociación entre la psoriasis y las variantes rs1054411 y rs2234970.
*Resultado del genotipo heterocigoto; ** Resultado del genotipo homocigoto; CI, Intervalo de confianza.

CAPÍTULO VII

DISCUSIÓN

En el presente estudio se analizó la expresión y la estructura del gen *SCD-1* mediante la cuantificación de ARN y la secuenciación del gen. Como se mencionó previamente, este gen codifica para una enzima implicada en la conversión de ácidos grasos saturados a su forma monoinsaturada, los cuales son utilizados como sustratos para la producción de lípidos esenciales que ayudan a mantener la integridad de la barrera cutánea.

En un estudio previo realizado por nuestro grupo demostró un aumento de la actividad de la SCD-1 al notar un aumento de la relación de la forma monoinsaturada del ácido palmítico (C16:1) y el ácido linoleico (C18:1) en pacientes con Psoriasis con y sin RI ⁽⁵⁾, lo que sugería un aumento en la función de la SCD1.

La función de la SCD1 es convertir los ácidos grasos saturados (SFA) a monoinsaturados (MUFA). En este trabajo se encontró que los MUFA de cadena media y larga (C10:1, C12:1 y C14:1) se encontraban significativamente elevados en los pacientes con psoriasis, Los MUFA se han reportado como factores de riesgo para el desarrollo de enfermedades crónico-degenerativas como la DM2, obesidad y también para psoriasis. Los pacientes de nuestro estudio, además de psoriasis, la mayoría presentaba resistencia a la insulina, estado metabólico considerado como precedente al estado. Este incremento de MUFAs está directamente relacionado con las características de nuestros pacientes.

Si bien no se encontró un aumento de las relaciones de C16:1/C16 y de C18:1 /C18, encontradas en el estudio previo, si se observó un incremento significativo de la relación de C14:1/C14, considerada también un marcador de la actividad de SCD1.

Una posible explicación para estos hallazgos es que los estudios donde se ha demostrado un patrón característico de C16:1/C16 y C18:1/C18 se realizaron en pacientes con DMT2^(5,6). En este estudio, ningún paciente tenía diagnóstico de DMT2 y se ha visto en otros estudios que el patrón de ACs también se altera en pacientes con estados prediabéticos, en especial con valores elevados de C14:1⁽⁷⁾. Se pudiera asumir que la relación alterada en C16:1 y C18:1 se presenta en pacientes con DM establecida. No obstante, el aumento detectado en estos ácidos grasos indica que la actividad de la enzima se encuentra aumentada en pacientes con psoriasis con y sin resistencia a la insulina. Esto se ha logrado evidenciar en otros estudios en donde el aumento de los MUFAs se asocia con mayor riesgo para psoriasis ⁽¹¹⁾.

Mediante la secuenciación del gen *SCD-1* se lograron identificar dos variantes, una localizada en 5'UTR previo al exón 1 c.11C>G (rs1054411) y otra en el exón 5 c.670 A>C (rs2234970). La variante G (rs1054411) se presenta con mayor frecuencia en los casos aunque no de manera significativa comparada con controles. La presencia de un alelo en estado heterocigoto confiere un mayor riesgo (OR = 1.65) para tener un aumento de AG monoinsaturados y en estado homocigoto, el riesgo es aún mayor (OR = 2.07). Un estudio demostró que la variante rs1054411 resulta en un aumento intracelular de la enzima debido a un incremento en la estabilidad del ARN, disminución en la tasa de degradación y aumento en la susceptibilidad a los efectos estabilizadores de los diferentes AGs ⁽¹²⁾. Por tanto, los sujetos con esta variante tienen mayor riesgo de presentar enfermedades asociadas a un incremento de MUFAs tales como RI, DMT2 y obesidad, lo cual coincide con las condiciones metabólicas presentes en el grupo de psoriasis. Con relación a la psoriasis, el incremento de los MUFAs es un factor de riesgo para el desarrollo de la enfermedad, por lo que la presencia de esta variante alélica pudiera estar asociada a un mayor riesgo para psoriasis ⁽¹¹⁾. En cuanto a la variante rs2234970, se vió

mayormente representada en los controles comparado con los casos, aunque no de manera significativa. Sin embargo, esto coincide con el efecto encontrado ya que al contrario de la variante rs1054411, esta confiere protección para el aumento de los MUFAs. Esto se puede explicar porque se encuentra en mayor proporción en los controles que no tenían RI ni psoriasis.

En cuanto a la expresión, no se observó una diferencia estadísticamente significativa entre la piel psoriásica de los casos y la piel sana de los controles. Al momento de realizar una comparación de la expresión en piel afectada de casos con y sin RI y los controles sanos, se observó una tendencia de una menor expresión en la piel de los casos sin RI, sin embargo, la diferencia no es significativa. De manera interesante, cuando se analizó en piel sana y piel afectada de los casos con y sin RI se demostró que la expresión se encuentra disminuida en la piel con psoriasis. Esta diferencia fue estadísticamente significativa ($p = 0.0382$). El mecanismo por el cual la expresión se encuentra disminuida en el tejido afectado no se ha establecido del todo. Se ha demostrado que algunos factores son capaces de inhibir la expresión de la SCD-1 tales como la leptina, glucagón y ácido araquidónico ⁽¹²⁾.

En el caso de la psoriasis, el microambiente inflamatorio y las alteraciones mitocondriales ^(4,5) pudieran alterar la expresión enzimática. No obstante, la disminución de la expresión en la piel con psoriasis correlaciona de manera clínica con la disminución de ésteres de colesterol y ceramidas que caracteriza a las lesiones con psoriasis. La falta de estos lípidos esenciales provoca una alteración en la barrera cutánea, aumenta la pérdida transepidérmica de agua y contribuye a la xerosis y el prurito presentes en los pacientes ^(1,10).

Finalmente, respecto a la cuantificación de los aminoácidos, se observó un aumento estadísticamente significativo de la Arginina, Tirosina y Valina en el grupo de los casos. La

elevación de estos aminoácidos gluconeogénicos se han observado en pacientes con DMT2, incluso desde etapas tempranas. Sin embargo, aún se desconoce la relevancia clínica que pudieran tener en la fisiopatología de la psoriasis.

Una de las principales fortalezas de este trabajo es que es el primer estudio en el que se analizan las variantes genéticas y la expresión del gen *SCD-1* en pacientes con psoriasis y se estudia su asociación con la enfermedad y la resistencia a la insulina.

Es necesario aumentar el número de pacientes para fortalecer los hallazgos de la presente investigación.

CAPÍTULO VIII

CONCLUSIONES

El presente estudio es el primer trabajo que muestra las diferencias en la expresión de la enzima SCD1 en piel sana y enferma de sujetos con psoriasis, lo cual podría estar relacionado con la presencia de una variante polimórfica en el gen *SCD1* que aumenta el riesgo de presentar incremento de MUFAs, como se pudo evidenciar por el análisis de los ácidos grasos por espectrometría de masas en tándem.

Es importante tomar en cuenta que tanto la psoriasis como la resistencia a la insulina son enfermedades multifactoriales con una interacción compleja entre la predisposición genética y el medio ambiente. Los hallazgos en este estudio sugieren que existen variantes del gen *SCD-1* que confieren un aumento en el riesgo de padecer estas condiciones.

CAPÍTULO IX ANEXOS

FORMATO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA CASOS

Título del Estudio	Estudio genético y bioquímico de la SCD-1 en pacientes con psoriasis con y sin resistencia a la insulina.
Nombre del Investigador Principal	Dra. Alejandra Villarreal Martínez
Servicio / Departamento	Departamento de Dermatología del Hospital Universitario José Eleuterio González
Teléfono de Contacto	8180201328
Persona de Contacto	Dra. Alejandra Villarreal Martínez
Versión de Documento	4
Fecha de Documento	01/Septiembre/23

Usted ha sido invitado(a) a participar en un estudio de investigación. Este documento contiene información importante acerca del propósito del estudio, lo que Usted hará si decide participar, y la forma en que nos gustaría utilizar su información personal y la de su salud.

Puede contener palabras que Usted no entienda. Por favor solicite a su médico o al personal del estudio que le explique cualquier palabra o información que no le quede clara.

1.-¿CUÁL ES EL PROPÓSITO DEL ESTUDIO?

El objetivo del estudio es buscar la actividad de una enzima en lesiones cutáneas y sangre periférica que pudieran explicar el origen de su enfermedad y de esta manera permitir el desarrollo de nuevos tratamientos en el futuro.

Se le pide participar porque cumple con los criterios de inclusión, los cuales son paciente mayor de 18 años con Diagnóstico de Psoriasis en Placa.

2.-¿CUÁL SERÁ LA DURACIÓN DEL ESTUDIO Y CUÁNTOS PARTICIPANTES HABRÁ EN ESTE ESTUDIO?

La duración del estudio será de aproximadamente 1 año y nueve meses.

Se incluirán 20 sujetos con diagnóstico de Psoriasis, 20 sujetos con diagnóstico de Psoriasis y Resistencia a la Insulina y 20 sujetos sanos.

En caso de aceptar, su participación se llevará cabo en tres visitas al servicio de Dermatología. La primera donde se le realizará una historia clínica completa así como toma de medidas corporales y se calculará la severidad de la enfermedad. Una segunda visita donde se le tomarán dos biopsias de piel de 4 mm, dos muestras de sangre venosa, una para análisis de ADN y otra para medición de glucosa y de insulina, y además una muestra de sangre capilar obtenida por punción digital para el análisis la expresión de la enzima. Finalmente, una tercera visita donde se le entregarán los resultados y se le explicarán la relevancia de los mismos.

3.-¿CUÁLES SON LOS REQUISITOS QUE SE TOMARÁN EN CUENTA PARA MI PARTICIPACIÓN?

Se incluirán aquellos pacientes mayores de 18 años con diagnóstico clínico de Psoriasis en Placa sin diagnóstico previo de Resistencia a la Insulina, Diabetes Mellitus o Dislipidemia.

Se excluirán aquellos pacientes menores de 18 años, que tengan un diagnóstico distinto al de Psoriasis en Placas o que tengan antecedente de alguna de las condiciones previamente mencionadas.

4.-¿CUÁL ES EL TRATAMIENTO DEL ESTUDIO?

Si usted decide participar en este estudio de investigación usted no recibirá ningún tratamiento.

5.-¿CUÁLES SON LOS PROCEDIMIENTOS QUE SE ME REALIZARÁN?

Los procedimientos que se le realizarán serán los siguientes:

Toma de muestra sanguínea venosa para medición de glucosa e insulina.

Toma de biopsia de dos biopsias de piel mediante sacabocado de 4 mm y anestesia local.

Toma muestra de sangre capilar obtenida por punción digital para el análisis la expresión de la enzima.

6.-¿QUÉ VA A HACER SI USTED DECIDE PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO?

Si usted ACEPTA participar en este proyecto de investigación. Nosotros obtendremos de usted la siguiente información y las siguientes muestras biológicas:

Información Demográfica: Fecha de nacimiento, historia familiar de psoriasis u otras enfermedades. Si ha recibido algún tipo de tratamiento y si padece de otras enfermedades.

Información sobre la enfermedad: Revisaremos su expediente clínico para obtener información de su historial clínico así como los exámenes de laboratorio que se le hayan realizado.

Su participación se llevará cabo en tres visitas al servicio de Dermatología. La primera donde se le realizará una historia clínica completa así como toma de medidas corporales y se calculará la severidad de la enfermedad. Una segunda visita donde se le tomarán dos biopsias de piel de 4 mm, dos muestras de sangre venosa, una para análisis de ADN y otra para medición de glucosa y de insulina, y además una muestra de sangre capilar obtenida por punción digital para el análisis la expresión de la enzima. Finalmente, una tercera visita donde se le entregarán los resultados y se le explicarán la relevancia de los mismos. Cada visita tendrá un tiempo aproximado de media hora.

Muestras Biológicas: El personal del estudio extraerá una muestra de sangre de una vena del brazo que será recolectada en dos tubos (aproximadamente 5 a 10 ml en cada tubo) para determinaciones de insulina, glucosa y ADN mitocondrial. Se obtendrá una muestra de sangre capilar por punción digital y las biopsias de piel serán almacenadas para su procesamiento en el laboratorio de genética.

7.-¿CUÁLES SON LOS POSIBLES RIESGOS O MOLESTIAS?

Usted puede sentir algunas inconveniencias razonables en el sitio de la punción donde se extrajo la sangre. La introducción de una aguja en la vena para la obtención de sangre puede producir molestias. Puede haber una lesión pequeña y existe una posibilidad mínima de infección o un hematoma (moretón) en el sitio de la punción. Usted puede sentir mareo o desvanecimiento durante la toma de la muestra de sangre.

Adicionalmente, durante la toma de la biopsia puede sentir dolor al momento de la aplicación de la anestesia local. Posteriormente, puede presentar sangrado mínimo durante el procedimiento, así como dolor leve o ardor durante el periodo de cicatrización previo al retiro de puntos.

8.-¿CUÁLES SON LOS POSIBLES BENEFICIOS PARA USTED O PARA OTROS?

Los posibles beneficios para usted de este estudio incluyen tener una consulta inicial en el servicio de Dermatología, determinar si presenta resistencia a la insulina y con esto realizar una intervención terapéutica oportuna, así como determinar la presencia de ciertos polimorfismos genéticos asociados a la Psoriasis y a la Resistencia a la Insulina.

La participación en este estudio puede ayudar a los médicos y científicos a comprender mejor los mecanismos involucrados en la Psoriasis y la Resistencia a la Insulina.

9.-¿QUÉ OTROS PROCEDIMIENTOS O TRATAMIENTOS PODRÍAN ESTAR DISPONIBLES PARA USTED?

Usted no tiene que participar en este estudio de investigación si no lo desea y podrá continuar con su tratamiento médico habitual.

10.-¿SU PARTICIPACIÓN EN ESTE ESTUDIO LE GENERARÁ ALGÚN COSTO?

No habrá costos para Usted por participar en este estudio.

Se realizarán pruebas o procedimientos que son parte de este estudio, los cuales serán pagados por el médico del estudio, y otros exámenes y procedimientos que son parte de su cuidado médico habitual que no serán pagados.

11.-¿SE LE PROPORCIONARÁ ALGUNA COMPENSACIÓN ECONÓMICA PARA GASTOS DE TRANSPORTACIÓN?

A Usted no se le proporcionará ninguna compensación para sus gastos de transportación.

12.-¿RECIBIRÁ ALGÚN PAGO POR SU PARTICIPACIÓN EN ESTE ESTUDIO?

Usted no recibirá ningún pago por la participación en este estudio.

13.-¿SE ALMACENARÁN MUESTRAS DE SANGRE O TEJIDOS PARA FUTURAS INVESTIGACIONES?

Autorizar el almacenamiento de sus muestras de sangre o tejidos para futuras investigaciones de su enfermedad no le generará un costo a Usted. Sus muestras serán utilizadas sólo para esta línea de investigación o enfermedades afines y no se comercializarán ni serán usadas para crear líneas celulares inmortales. La investigación que se realice con ellas puede llevar al desarrollo de nuevos productos o medicamentos en un futuro. Usted no recibirá ninguna compensación ahora o en el futuro por el uso de estas muestras. Las muestras serán almacenadas en el laboratorio de genética molecular por un lapso de 1.9 años. Una vez transcurrido este tiempo, las muestras serán deshechadas de acuerdo a la norma establecida para muestras biológicas no infecciosas.

Nombre del Sujeto de Investigación

Firma

Fecha

PRIMER TESTIGO

Nombre del Primer Testigo

Firma

Dirección

Fecha

Relación con el Sujeto de Investigación

SEGUNDO TESTIGO

Nombre del Segundo Testigo

Firma

Dirección

Fecha

Relación con el Sujeto de Investigación

14.-¿QUÉ DEBE HACER SI LE PASA ALGO COMO RESULTADO DE PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO?

Si Usted llega a presentar una complicación asociada a la toma de sangre o de biopsia cutánea deberá notificarlo a la brevedad para recibir el tratamiento adecuado.

Los gastos que genere dicha condición sólo le serán pagados si el médico del estudio ha decidido que la lesión / enfermedad está directamente relacionada con los procedimientos del estudio, y no es el resultado de una condición pre-existente, de la progresión normal de su enfermedad, o porque no se han seguido las indicaciones que el médico de estudio ha recomendado.

15.-¿CUÁLES SON SUS DERECHOS COMO SUJETO DE INVESTIGACIÓN?

Si decide participar en este estudio, Usted tiene derecho a ser tratado con respeto, incluyendo la decisión de continuar o no su participación en el estudio. Usted es libre de terminar su participación en este estudio en cualquier momento.

16.- ¿PUEDE TERMINAR SU PARTICIPACIÓN EN CUALQUIER MOMENTO DEL ESTUDIO?

Su participación es estrictamente voluntaria. Si desea suspender su participación, puede hacerlo con libertad en cualquier momento. Si elige no participar o retirarse del estudio, su atención médica presente y/o futura no se verá afectada y no incurrirá en sanciones ni perderá los beneficios a los que usted tendría derecho de algún otro modo.

Su participación también podrá ser suspendida o terminada por el médico del estudio, sin su consentimiento, por cualquiera de las siguientes circunstancias:

- Que el estudio haya sido cancelado.
- Que el médico considere que es lo mejor para Usted.
- Que necesita algún procedimiento o medicamento que interfiere con esta investigación.
- Que no ha seguido las indicaciones del médico lo que pudiera traer como consecuencias problemas en su salud.

Si Usted decide retirarse de este estudio, deberá realizar lo siguiente:

- Notificar a su médico tratante del estudio
- Deberá de regresar todo el material que su médico le solicite.

Si su participación en el estudio se da por terminada, por cualquier razón, por su seguridad, el médico continuará con seguimientos clínicos. Además, su información médica recabada hasta ese momento podrá ser utilizada para fines de la investigación.

17.- ¿CÓMO SE PROTEGERÁ LA CONFIDENCIALIDAD DE SUS DATOS PERSONALES Y LA INFORMACIÓN DE SU EXPEDIENTE CLÍNICO?

Si acepta participar en la investigación, el médico del estudio recabará y registrará información personal confidencial acerca de su salud y de su tratamiento. Esta información no contendrá su nombre completo ni su domicilio, pero podrá contener otra información acerca de Usted, tal como iniciales y su fecha de nacimiento. Toda esta información tiene como finalidad garantizar la integridad científica de la investigación. Su nombre no será conocido fuera de la Institución al menos que lo requiera nuestra Ley.

Usted tiene el derecho de controlar el uso de sus datos personales de acuerdo a la Ley Federal de Protección de datos Personales en Posición de Particulares, así mismo de solicitar el acceso, corrección y oposición de su información personal. La solicitud será procesada de acuerdo a las regulaciones de protección de datos vigentes. Sin embargo, cierta información no podrá estar disponible hasta que el estudio sea completado, esto con la finalidad de proteger la integridad del Estudio.

La Facultad de Medicina y Hospital Universitario, así como el Investigador serán los responsables de salvaguardar la información de acuerdo con las regulaciones locales.

Usted tiene el derecho de solicitar por escrito al médico un resumen de su expediente clínico.

La información personal acerca de su salud y de su tratamiento del estudio podrá procesarse o transferirse a terceros en otros países para fines de investigación y de reportes de seguridad, incluyendo agencias reguladoras locales (Secretaría de Salud SSA a través de la COFEPRIS), así como al Comité de Ética en Investigación y al Comité de Investigación de nuestra Institución.

Para los propósitos de este estudio, autoridades sanitarias como la Secretaría de Salud y el Comité de Ética en Investigación y/o el Comité de Investigación de nuestra Institución, podrán inspeccionar su expediente clínico, incluso los datos que fueron recabados antes del inicio de su participación, los cuales pueden incluir su nombre, domicilio u otra información personal.

En caso necesario estas auditorías o inspecciones podrán hacer fotocopias de parte o de todo su expediente clínico. La razón de esto es asegurar que el estudio se está llevando a cabo apropiadamente con la finalidad de salvaguardar sus derechos como sujeto en investigación.

Los resultados de este estudio de investigación podrán presentarse en reuniones o en publicaciones.

La información recabada durante este estudio será recopilada en bases de datos del investigador, los cuales podrán ser usados en otros estudios en el futuro. Estos datos no incluirán información médica personal confidencial. Se mantendrá el anonimato.

Al firmar este documento, Usted autoriza el uso y revelaciones de la información acerca de su estado de salud y tratamiento identificado en esta forma de consentimiento. No perderá ninguno de sus derechos legales como sujeto de investigación. Si hay cambios en el uso de su información, su médico le informará.

18.- SI TIENE PREGUNTAS O INQUIETUDES ACERCA DE ESTE ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN, ¿A QUIÉN PUEDE LLAMAR?

En caso de tener alguna pregunta relacionada a sus derechos como sujeto de investigación de la Facultad de Medicina y Hospital Universitario podrá contactar al **Dr. Óscar de la Garza Castro**, Presidente del Comité de Ética en Investigación de nuestra Institución o al **Lic. Jaime Iván Aponte Vázquez** en caso de tener dudas en relación a sus derechos como paciente.

Comité de Ética en Investigación del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”.

Av. Francisco I. Madero y Av. Gonzalitos s/n

Col. Mitras Centro, Monterrey, Nuevo León México.

CP 64460

Teléfonos: 8183294050 ext. 2870 a 2874

Correo electrónico: investigacionclinica@meduanl.com

RESUMEN CONSENTIMIENTO

PARA LLENAR POR EL SUJETO DE INVESTIGACIÓN

- Mi participación es completamente voluntaria.
- Confirmando que he leído y entendido este documento y la información proporcionada del estudio.
- Confirmando que se me ha explicado el estudio, que he tenido la oportunidad de hacer preguntas y que se me ha dado el tiempo suficiente para decidir sobre mi participación. Sé con quién debo comunicarme si tengo más preguntas.
- Entiendo que las secciones de mis anotaciones médicas serán revisadas cuando sea pertinente por el Comité de Ética en Investigación o cualquier otra autoridad regulatoria para proteger mi participación en el estudio.
- Acepto que mis datos personales se archiven bajo códigos que permitan mi identificación.
- Acepto que mis materiales biológicos (muestra de sangre, ADN y biopsias de piel) recolectados puedan usarse para los fines que convengan a este estudio.
- Acepto que mi médico general sea informado de mi participación en este estudio.
- Acepto que la información acerca de este estudio y los resultados de cualquier examen o procedimiento pueden ser incluidos en mi expediente clínico.
- Confirmando que se me ha entregado un duplicado de este documento de consentimiento firmado.

Nombre del Sujeto de Investigación

Firma

Fecha

PRIMER TESTIGO

Nombre del Primer Testigo

Firma

Dirección

Fecha

Relación con el Sujeto de Investigación

SEGUNDO TESTIGO

Nombre del Segundo Testigo

Firma

Dirección

Fecha

Relación con el Sujeto de Investigación

PERSONA QUE OBTIENE CONSENTIMIENTO

He discutido lo anterior y he aclarado las dudas. A mi más leal saber y entender, el sujeto está proporcionando su consentimiento tanto voluntariamente como de una manera informada, y él/ella posee el derecho legal y la capacidad mental suficiente para otorgar este consentimiento.

Nombre de la Persona que obtiene el Consentimiento

Firma

Fecha

Título del Estudio	Estudio genético y bioquímico de la SCD-1 en pacientes con psoriasis con y sin resistencia a la insulina
Nombre del Investigador Principal	Dra. Alejandra Villarreal Martínez
Servicio / Departamento	Dermatología
Teléfono de Contacto	8180201328
Persona de Contacto	Dra. Alejandra Villarreal Martínez
Versión de Documento	4
Fecha de Documento	01/septiembre/23

Usted ha sido invitado(a) a participar en un estudio de investigación. Este documento contiene información importante acerca del propósito del estudio, lo que Usted hará si decide participar, y la forma en que nos gustaría utilizar su información personal y la de su salud.

Puede contener palabras que Usted no entienda. Por favor solicite a su médico o al personal del estudio que le explique cualquier palabra o información que no le quede clara.

1. ¿CUÁL ES EL PROPÓSITO DEL ESTUDIO?

El objetivo del estudio es buscar la actividad de una enzima en lesiones cutáneas y sangre periférica que pudieran explicar el origen de la psoriasis en placas y de esta manera permitir el desarrollo de nuevos tratamientos en el futuro.

Se le está solicitando su participación en un estudio de investigación sobre la psoriasis en placas. En este estudio deseamos examinar muestras biológicas (sangre y piel) en personas que presentan psoriasis en placas y en pacientes sanos.

La investigación en la que Usted participará es importante porque con los resultados obtenidos se espera poder establecer un método de diagnóstico temprano, así como, un mejor tratamiento de la psoriasis.

2. ¿CUÁL SERÁ LA DURACIÓN DEL ESTUDIO Y CUÁNTOS PARTICIPANTES HABRÁ EN ESTE ESTUDIO?

La duración del estudio será de aproximadamente 1 año y medio.

Se incluirán 20 sujetos con diagnóstico de Psoriasis, 20 sujetos con diagnóstico de Psoriasis y Resistencia a la Insulina y 20 sujetos sanos.

En caso de aceptar, su participación se llevará cabo en tres visitas al servicio de Dermatología. La primera donde se le realizará una historia clínica completa así como toma de medidas corporales. Una segunda visita donde se le tomará una biopsia de piel de 4 mm, dos muestras de sangre venosa, una para análisis de ADN y otra para medición de glucosa y de insulina, y además una muestra de sangre capilar obtenida por punción digital para el análisis la expresión de la enzima. Finalmente, una tercera visita donde se le entregarán los resultados y se le explicarán la relevancia de los mismos. Cada visita tendrá una duración estimada de media hora.

3. ¿CUÁLES SON LOS REQUISITOS QUE SE TOMARÁN EN CUENTA PARA MI PARTICIPACIÓN?

Se incluirán pacientes sin psoriasis con un IMC dentro de parámetros normales y sin antecedentes familiares sin diabetes.

Se excluirán aquellos pacientes menores de 18 años, que tengan antecedente de Psoriasis en Placas o que tengan antecedente de alguna de las condiciones previamente mencionadas.

4. ¿CUÁL ES EL TRATAMIENTO DEL ESTUDIO?

En este estudio no se prescribirá tratamiento alguno.

5. ¿CUÁLES SON LOS PROCEDIMIENTOS QUE SE ME REALIZARÁN?

Los procedimientos que se le realizarán serán los siguientes:

Toma de muestra sanguínea venosa para medición de glucosa e insulina.

Toma de biopsia de piel mediante sacabocado de 4 mm.

Toma muestra de sangre capilar obtenida por punción digital para el análisis la expresión de la enzima.

Cada uno de estos procedimientos tendrá una duración estimada de 20 minutos.

6. ¿QUÉ VA A HACER SI USTED DECIDE PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO?

Si usted ACEPTA participar en este proyecto de investigación. Nosotros obtendremos de usted la siguiente información y las siguientes muestras biológicas:

Información Demográfica: Fecha de nacimiento, historia familiar de psoriasis u otras enfermedades. Si ha recibido algún tipo de tratamiento y si padece de otras enfermedades.

Información sobre la enfermedad: Revisaremos su expediente clínico para obtener información de su historial clínico así como los exámenes de laboratorio que se le hayan realizado.

Muestras Biológicas: El personal del estudio extraerá una muestra de sangre de una vena del brazo que será recolectada en dos tubos (aproximadamente 5 a 10 ml en cada tubo) para determinaciones de insulina, glucosa y ADN mitocondrial. Se obtendrá una muestra de sangre capilar por punción digital y las biopsias de piel serán almacenadas para su procesamiento en el laboratorio de genética.

7. ¿CUÁLES SON LOS POSIBLES RIESGOS O MOLESTIAS?

Usted puede sentir algunas inconveniencias razonables en el sitio de la punción donde se extrajo la sangre. La introducción de una aguja en la vena para la obtención de sangre puede producir molestias. Puede haber una lesión pequeña y existe una posibilidad mínima de infección o un hematoma (moretón) en el sitio de la punción. Usted puede sentir mareo o desvanecimiento durante la toma de la muestra de sangre.

Adicionalmente, durante la toma de la biopsia puede sentir dolor al momento de la aplicación de la anestesia local. Posteriormente, puede presentar sangrado mínimo durante el procedimiento, así como dolor leve o ardor durante el periodo de cicatrización previo al retiro de puntos.

8. ¿CUÁLES SON LOS POSIBLES BENEFICIOS PARA USTED O PARA OTROS?

Ninguno de los exámenes generará un beneficio directo e inmediato para usted, pero estos pueden ayudarnos a conseguir otras nuevas formas para identificar, prevenir y tratar la psoriasis en placa en otros pacientes.

9. ¿QUÉ OTROS PROCEDIMIENTOS O TRATAMIENTOS PODRÍAN ESTAR DISPONIBLES PARA USTED?

Usted no tiene que participar en este estudio de investigación si no lo desea y su tratamiento no se verá afectado.

10. ¿SU PARTICIPACIÓN EN ESTE ESTUDIO LE GENERARÁ ALGÚN COSTO?

No habrá costos para Usted por participar en este estudio.

Se realizarán pruebas o procedimientos que son parte de este estudio, los cuales serán pagados por el médico del estudio, y otros exámenes y procedimientos que son parte de su cuidado médico habitual que no serán pagados. Si Usted no cuenta con un seguro médico o su seguro no cubre los gastos de atención médica habitual, Usted será el responsable de cubrir esos gastos.

11. ¿SE LE PROPORCIONARÁ ALGUNA COMPENSACIÓN ECONÓMICA PARA GASTOS DE TRANSPORTACIÓN?

A Usted no se le proporcionará ninguna compensación para sus gastos de transportación.

12. ¿RECIBIRÁ ALGÚN PAGO POR SU PARTICIPACIÓN EN ESTE ESTUDIO?

Usted no recibirá ningún pago por la participación en este estudio.

13. ¿SE ALMACENARÁN MUESTRAS DE SANGRE O TEJIDOS PARA FUTURAS INVESTIGACIONES?

Autorizar el almacenamiento de sus muestras de sangre o tejidos para futuras investigaciones de su enfermedad no le generará un costo a Usted. Sus muestras serán utilizadas sólo para esta línea de investigación o enfermedades afines y no se comercializarán ni serán usadas para crear líneas celulares inmortales. La investigación que se realice con ellas puede llevar al desarrollo de nuevos productos o medicamentos en un futuro. Usted no recibirá ninguna compensación ahora o en el futuro por el uso de estas muestras. Las muestras serán almacenadas en el laboratorio de genética molecular por un lapso de 1.9 años. Una vez transcurrido este tiempo, las muestras serán deshechadas de acuerdo a la norma establecida para muestras biológicas no infecciosas.

Nombre del Sujeto de Investigación

Firma

Fecha

PRIMER TESTIGO

Nombre del Primer Testigo

Firma

Dirección

Fecha

Relación con el Sujeto de Investigación

SEGUNDO TESTIGO

Nombre del Segundo Testigo

Firma

Dirección

Fecha

Relación con el Sujeto de Investigación

14. ¿QUÉ DEBE HACER SI LE PASA ALGO COMO RESULTADO DE PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO?

Si Usted sufre una lesión o enfermedad durante su participación en el estudio, debe buscar tratamiento a través de su médico de cabecera o centro de atención médica de elección y debe informárselo inmediatamente al médico del estudio.

Los gastos que genere dicha lesión o enfermedad sólo le serán pagados si el médico del estudio ha decidido que la lesión / enfermedad está directamente relacionada con los procedimientos del estudio, y no es el resultado de una condición pre-existente de la progresión normal de su enfermedad, o porque no se han seguido las indicaciones que el médico de estudio ha recomendado.

15. ¿CUÁLES SON SUS DERECHOS COMO SUJETO DE INVESTIGACIÓN?

Si decide participar en este estudio, Usted tiene derecho a ser tratado con respeto, incluyendo la decisión de continuar o no su en el estudio. Usted es libre de terminar su participación en este estudio en cualquier momento.

16. ¿PUEDE TERMINAR SU PARTICIPACIÓN EN CUALQUIER MOMENTO DEL ESTUDIO?

Su participación es estrictamente voluntaria. Si desea suspender su participación, puede hacerlo con libertad en cualquier momento. Si elige no participar o retirarse del estudio, su atención médica presente y/o futura no se verá afectada y no incurrirá en sanciones ni perderá los beneficios a los que usted tendría derecho de algún otro modo.

Su participación también podrá ser suspendida o terminada por el médico del estudio, sin su consentimiento, por cualquiera de las siguientes circunstancias:

- Que el estudio haya sido cancelado.
- Que el médico considere que es lo mejor para Usted.
- Que necesita algún procedimiento o medicamento que interfiere con esta investigación.
- Que no ha seguido las indicaciones del médico lo que pudiera traer como consecuencias problemas en su salud.

Si Usted decide retirarse de este estudio, deberá realizar lo siguiente:

- Notificar a su médico tratante del estudio
- Deberá de regresar todo el material que su médico le solicite.

Si su participación en el estudio se da por terminada, por cualquier razón, por su seguridad, el médico continuará con seguimientos clínicos. Además, su información médica recabada hasta ese momento podrá ser utilizada para fines de la investigación.

17. ¿CÓMO SE PROTEGERÁ LA CONFIDENCIALIDAD DE SUS DATOS PERSONALES Y LA INFORMACIÓN DE SU EXPEDIENTE CLÍNICO?

Si acepta participar en la investigación, el médico del estudio recabará y registrará información personal confidencial acerca de su salud y de su tratamiento. Esta información no contendrá su nombre completo ni su domicilio, pero podrá contener otra información acerca de Usted, tal como iniciales y su fecha de nacimiento. Toda esta información tiene como finalidad garantizar la integridad científica de la investigación. Su nombre no será conocido fuera de la Institución al menos que lo requiera nuestra Ley.

Usted tiene el derecho de controlar el uso de sus datos personales de acuerdo a la Ley Federal de Protección de datos Personales en Posición de Particulares, así mismo de solicitar el acceso, corrección y oposición de su información personal. La solicitud será procesada de acuerdo a las regulaciones de protección de datos vigentes. Sin embargo, cierta información no podrá estar disponible hasta que el estudio sea completado, esto con la finalidad de proteger la integridad del Estudio.

La Facultad de Medicina y Hospital Universitario, así como el Investigador serán los responsables de salvaguardar la información de acuerdo con las regulaciones locales.

Usted tiene el derecho de solicitar por escrito al médico un resumen de su expediente clínico.

La información personal acerca de su salud y de su tratamiento del estudio podrá procesarse o transferirse a terceros en otros países para fines de investigación y de reportes de seguridad, incluyendo agencias reguladoras locales (Secretaría de Salud SSA), así como al Comité de Ética en Investigación y al Comité de Investigación de nuestra Institución.

Para los propósitos de este estudio, autoridades sanitarias como la Secretaría de Salud y el Comité de Ética en Investigación y/o el Comité de Investigación de nuestra Institución, podrán inspeccionar su expediente clínico, incluso los datos que fueron recabados antes del inicio de su participación, los cuales pueden incluir su nombre, domicilio u otra información personal.

En caso necesario estas auditorías o inspecciones podrán hacer fotocopias de parte o de todo su expediente clínico. La razón de esto es asegurar que el estudio se está llevando a cabo apropiadamente con la finalidad de salvaguardar sus derechos como sujeto en investigación.

Los resultados de este estudio de investigación podrán presentarse en reuniones o en publicaciones.

La información recabada durante este estudio será recopilada en bases de datos del investigador, los cuales podrán ser usados en otros estudios en el futuro. Estos datos no incluirán información médica personal confidencial. Se mantendrá el anonimato.

Al firmar este documento, Usted autoriza el uso y revelaciones de la información acerca de su estado de salud y tratamiento identificado en esta forma de consentimiento. No perderá ninguno de sus derechos legales como sujeto de investigación. Si hay cambios en el uso de su información, su médico le informará.

18. SI TIENE PREGUNTAS O INQUIETUDES ACERCA DE ESTE ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN, ¿A QUIÉN PUEDE LLAMAR?

En caso de tener alguna pregunta relacionada a sus derechos como sujeto de investigación de la Facultad de Medicina y Hospital Universitario podrá contactar al **Dr. Óscar de la Garza Castro**, Presidente del Comité de Ética en Investigación de nuestra Institución o al **Lic Jaime Iván Aponte Vázquez** en caso de tener dudas en relación a sus derechos como paciente.

Comité de Ética en Investigación del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”.
Av. Francisco I. Madero y Av. Gonzalitos s/n
Col. Mitras Centro, Monterrey, Nuevo León México.
CP 66460
Teléfonos: (81) 83294000 ext. 2870 a 2874
Correo electrónico: investigacionclinica@meduanl.com

RESUMEN CONSENTIMIENTO

PARA LLENAR POR EL SUJETO DE INVESTIGACIÓN

- Mi participación es completamente voluntaria.
- Confirмо que he leído y entendido este documento y la información proporcionada del estudio.
- Confirмо que se me ha explicado el estudio, que he tenido la oportunidad de hacer preguntas y que se me ha dado el tiempo suficiente para decidir sobre mi participación. Sé con quién debo comunicarme si tengo más preguntas.
- Entiendo que las secciones de mis anotaciones médicas serán revisadas cuando sea pertinente por el Comité de Ética en Investigación o cualquier otra autoridad regulatoria para proteger mi participación en el estudio.
- Acepto que mis datos personales se archiven bajo códigos que permitan mi identificación.
- Acepto que mis materiales biológicos (muestra de sangre, ADN y biopsias de piel) recolectados puedan usarse para los fines que convengan a este estudio.
- Acepto que mi médico general sea informado de mi participación en este estudio.
- Acepto que la información acerca de este estudio y los resultados de cualquier examen o procedimiento pueden ser incluidos en mi expediente clínico.
- Confirмо que se me ha entregado una copia de este documento de consentimiento firmado.

Nombre del Sujeto de Investigación

Firma

Fecha

PRIMER TESTIGO

Nombre del Primer Testigo

Firma

Dirección

Fecha

Relación con el Sujeto de Investigación

SEGUNDO TESTIGO

Nombre del Segundo Testigo

Firma

Dirección

Fecha

Relación con el Sujeto de Investigación

PERSONA QUE OBTIENE CONSENTIMIENTO

He discutido lo anterior y he aclarado las dudas. A mi más leal saber y entender, el sujeto está proporcionando su consentimiento tanto voluntariamente como de una manera informada, y él/ella posee el derecho legal y la capacidad mental suficiente para otorgar este consentimiento.

Nombre de la Persona que obtiene el Consentimiento

Firma

Fecha

**CAPÍTULO IX
BIBLIOGRAFÍA**

1. Liu X, Strable MS, Ntambi JM. Stearoyl CoA desaturase 1: role in cellular inflammation and stress. *Adv Nutr*. 2011 Jan;2(1):15-22.
2. Khnykin D, Miner JH, Jahnsen F. Role of fatty acid transporters in epidermis: Implications for health and disease. *Dermatoendocrinol*. 2011 Apr;3(2):53-61.
3. Menter A, Gottlieb A, Feldman SR, Van Voorhees AS, Leonardi CL, Gordon KB, Lebwohl M, Koo JY, Elmets CA, Korman NJ, Beutner KR, Bhushan R. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol*. 2008 May;58(5):826-50.
4. Liu S, He M, Jiang J, Duan X, Chai B, Zhang J, Tao Q, Chen H. Triggers for the onset and recurrence of psoriasis: a review and update. *Cell Commun Signal*. 2024 Feb 12;22(1):108.
5. Villarreal-Martinez A, Martinez-de-Villarreal LE, Gomez-Flores M, Chavez-Alvarez S, Cerda-Flores R, Ocampo-Candiani J, Ruiz-Herrera C, Rodriguez-Rivera MR, Villarreal-Perez JZ, Gonzalez-Gonzalez JG, Calvo-Anguiano G. Mitochondrial dysfunction: The pathological link between psoriasis and insulin resistance? *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2023 Feb;37(2):340-347.
6. Villarreal-Pérez JZ, Villarreal-Martínez JZ, Lavallo-González FJ, Torres-Sepúlveda Mdel R, Ruiz-Herrera C, Cerda-Flores RM, Castillo-García ER, Rodríguez-Sánchez IP, Martínez de Villarreal LE. Plasma and urine metabolic profiles are reflective of altered beta-oxidation in non-diabetic obese subjects and patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetol Metab Syndr*. 2014 Nov 27;6:129.
7. Mai M, Tönjes A, Kovacs P, Stumvoll M, Fiedler GM, Leichtle AB. Serum levels of acylcarnitines are altered in prediabetic conditions. *PLoS One*. 2013 Dec 16;8(12):e82459

8. Mihalik SJ, Goodpaster BH, Kelley DE, Chace DH, Vockley J, Toledo FG, DeLany JP. Increased levels of plasma acylcarnitines in obesity and type 2 diabetes and identification of a marker of glucolipotoxicity. *Obesity (Silver Spring)*. 2010 Sep;18(9):1695-700. doi: 10.1038/oby.2009.510.
9. Sampath H, Ntambi JM. The role of stearoyl-CoA desaturase in obesity, insulin resistance, and inflammation. *Ann N Y Acad Sci*. 2011 Dec;1243:47-53.
10. Ntambi JM, Miyazaki M, Stoehr JP, Lan H, Kendziorski CM, Yandell BS, Song Y, Cohen P, Friedman JM, Attie AD. Loss of stearoyl-CoA desaturase-1 function protects mice against adiposity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002 Aug 20;99(17):11482-6.
11. Lei H, Chen X, Cheng B, Song L, Luo R, Wang S, Kang T, Wang Q, Zheng Y. The effects of unsaturated fatty acids on psoriasis: A two-sample Mendelian randomization study. *Food Sci Nutr*. 2023 Jul 5;11(10):6073-6084.
12. Tibori K, Orosz G, Zámbo V, Szelényi P, Sarnyai F, Tamási V, Rónai Z, Mátyási J, Tóth B, Csala M, Kereszturi É. Molecular Mechanisms Underlying the Elevated Expression of a Potentially Type 2 Diabetes Mellitus Associated SCD1 Variant. *Int J Mol Sci*. 2022 Jun 2;23(11):6221.

CAPÍTULO XI

RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO

Daniel Zacarías Villarreal Martínez

Candidato para el Grado de Especialidad en Dermatología

Tesis: Estudio Genético y Bioquímico de la SCD-1 en Pacientes con Psoriasis con y sin Resistencia a la Insulina

Campo de Estudio: Ciencia de la Salud.

Biografía: Nacido el 26 de mayo de 1995 en Monterrey, Nuevo León, México. Residente de Monterrey, Nuevo León, México desde el primer mes de vida. Padres: Jesús Zacarías Villarreal Pérez y Laura Elia Martínez Garza. Hermanos: Laura Villarreal Martínez, Alejandra Villarreal Martínez y Jesús Zacarías Villarreal Martínez. Abuelos paternos: Zacarías Villarreal Dávila y Carolina Pérez Gómez. Abuelos maternos: Antonio Martínez Martínez y Olga Garza Mendoza.

Educación: Preescolar, primaria y secundaria realizadas en el Pan American School en San Pedro, Nuevo León. Bachillerato Médico y de Biociencias realizado en la Preparatoria del Tecnológico de Monterrey Campus Eugenio Garza Sada. Egresado de Médico Cirujano y Partero de la UANL. Servicio Social Clínico en el Servicio de Hematología del Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González". Actualmente Residente de tercer año de Dermatología del Hospital Universitario

