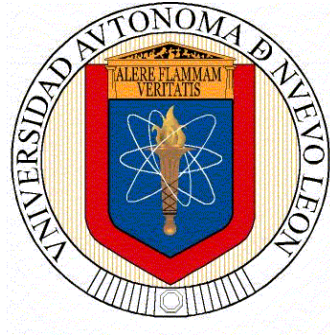


**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN
FACULTAD DE MEDICINA**



TESIS

**ANÁLISIS DE LA FUNCIÓN
MITOCONDRIAL EN PACIENTES CON PSORIASIS Y
SU ASOCIACIÓN CON LA RESISTENCIA A LA INSULINA**

PRESENTA:

ALEJANDRA VILLARREAL MARTÍNEZ

**COMO REQUISITO PARA OBTENER EL GRADO DE:
DOCTORADO EN MEDICINA**

JUNIO 2023



TÍTULO

ANÁLISIS DE LA FUNCIÓN MITOCONDRIAL EN PACIENTES CON PSORIASIS Y SU ASOCIACIÓN CON LA RESISTENCIA A LA INSULINA

POR:

DRA. ALEJANDRA VILLARREAL MARTÍNEZ

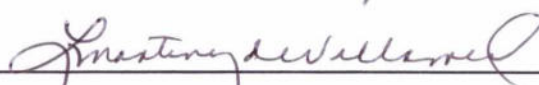
**COMO REQUISITO PARA OBTENER EL GRADO DE
DOCTOR EN MEDICINA**

JUNIO DE 2023

TÍTULO

ANÁLISIS DE LA FUNCIÓN MITOCONDRIAL EN PACIENTES CON PSORIASIS Y SU ASOCIACIÓN CON LA RESISTENCIA A LA INSULINA

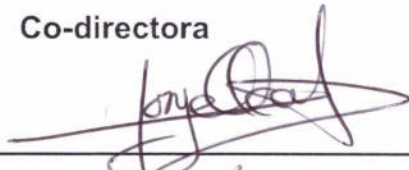
Aprobación de la Tesis:


Dra. Med. Laura Elia Martínez Garza

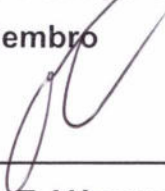
Directora de Tesis


Dra. med. Minerva Gómez Flores

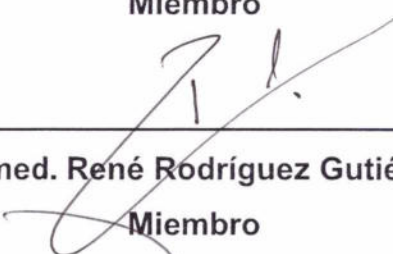
Co-directora


Dr. med. Jorge Ocampo Candiani

Miembro


Dr. med. Osvaldo T. Vázquez Martínez

Miembro


Dr. med. René Rodríguez Gutiérrez

Miembro


Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez

Subdirector de Estudios de Posgrado

DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS

A mis padres por su apoyo y ejemplo.

A mis maestros por sus enseñanzas.

Al equipo de trabajo de los Servicios de Dermatología y Endocrinología y al Departamento de Genética.

A los pacientes por su participación, sin ellos no hubiera sido posible realizar este trabajo.

TABLA DE CONTENIDO

	Página
DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS.	2
ÍNDICE DE CUADROS.	6
ÍNDICE DE FIGURAS.	6
LISTA DE ABREVIATURAS.	8
CAPÍTULO 1	11
RESUMEN.	11
CAPITULO II	13
INTRODUCCIÓN:	13
2.1 Psoriasis.	13
2.2 Incidencia.	14
2.3 Etiología.	14
2.4 Patogénesis.	15
2.5 Psoriasis como enfermedad sistémica.	17
2.6 Queratinocitos e inflamación.	17
2.7 Mitocondria y enfermedad autoinmune.	19
2.8 Estrés oxidativo y disfunción mitocondrial.	21
2.9 Resistencia a la insulina y enfermedades cutáneas.	23
2.10 Disfunción mitocondrial en la resistencia a la insulina.	27
2.11 Ácidos orgánicos: marcadores del metabolismo intermedio.	29
2.12 Fundamento de la investigación.	29
CAPÍTULO III	32
JUSTIFICACIÓN.	32
CAPÍTULO IV	33
HIPÓTESIS.	33
CAPÍTULO V	34
OBJETIVOS:	34
General.	34

Específicos.	34
CAPÍTULO VI	35
MATERIAL Y MÉTODOS:	35
6.1 Diseño metodológico del estudio.	35
6.2 Tipo de estudio.	35
6.3 Población de estudio.	35
6.4 Características de la población.	35
Criterios de inclusión.	35
Criterios de exclusión.	35
Criterios de eliminación.	35
6.5 Descripción del diseño.	36
6.6 Cálculo de HOMA.	36
6.7 Comparación de la beta oxidación mitocondrial y metabolismo intermedio en sujetos con psoriasis con y sin resistencia a la insulina y controles.	36
6.7.1 Cuantificación de acilcarnitinas.	37
6.7.2 Determinación de ácidos orgánicos.	37
6.7.3 Cuantificación y comparación del contenido de DNA mitocondrial en pacientes con psoriasis contra el de sujetos sanos.	38
6.7.4 Identificación de potenciales marcadores de la enfermedad.	39
6.8 Fundamento del cálculo de la muestra.	39
6.9 Análisis estadístico.	39
6.10 Mecanismo para mantener la confidencialidad de la información.	40
6.11 Aspectos bioéticos.	40
6.12 Bioseguridad.	40
CAPÍTULO VII	42
RESULTADOS:	42
7.1 Datos antropométricos, HOMA y PASI.	42
7.2 Comparación de acilcarnitinas.	44

7.3 Análisis de ácidos orgánicos.	50
7.4 Análisis de DNA mitocondrial.	50
CAPÍTULO VIII	51
DISCUSIÓN.	51
CAPÍTULO IX	60
CONCLUSIONES.	60
CAPÍTULO X	61
PERSPECTIVAS.	61
CAPÍTULO XI	62
ANEXOS:	62
Carta de consentimiento informado.	62
Publicaciones	70
CAPÍTULO XII	72
BIBLIOGRAFÍA.	72
CAPÍTULO XIII	80
RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO.	80

ÍNDICE DE CUADROS (4)

Cuadro 1. Comparación de datos antropométricos y bioquímicos entre los grupos (t Student).	43
Cuadro 2. Aminoácidos y acilcarnitinas estadísticamente diferentes entre los grupos. (ANOVA)	44
Cuadro 3. Aminoácidos y acilcarnitinas estadísticamente diferentes entre los grupos. (T-Student)	45
Cuadro 4. Síntesis de los resultados en la comparación de aminoácidos y acilcarnitinas entre los grupos.	49

ÍNDICE DE FIGURAS (9)

Figura 1. Lesiones psoriásicas en placa en diversas partes del cuerpo	14
Figura 2. Comorbilidades en psoriasis	26
Figura 3. Ruta metabólica del ácidos grasos y carbohidratos. Beta oxidación mitocondrial	28
Figura 4. Flujograma de trabajo	41
Figura 5. Comparación del contenido de DNA mitocondrial entre los grupos determinado por q-PCR.	50
Figura 6. Esquema que muestra el papel de la SCD en el	

desarrollo de la resistencia a la insulina. 54

Figura 7. Rutas de señalización de estrés y sobrevida reguladas por SCD. 55

Figura 8. Papel de AMPK en el metabolismo de carbohidratos, lípidos y función mitocondrial. 56

Figura 9. Propuesta de fisiopatología de psoriasis y resistencia a la insulina. 57

LISTA DE ABREVIATURAS

PRO	Prolina
PRO / PHE	Prolina/Fenilalanina
VAL	Valina
VAL/PHE	Valina/ Fenilalanina
LYS	Lisinea
MET	Metionina
MET / PHE	Metionina / Fenilalanina
C0	Carnitina libre
C0 / C16	Carnitina libre /Palmitoilcarnitina
C0 / C18	Carnitina libre /Estearoilcarnitina
C0 / [C16 + C18]	Carnitina libre / Palmitoilcarnitina + Estearoilcarnitina
PHE	Fenilalanina
PHE / TYR	Fenilalanina /Tirosina
ARG	Arginina
ARG / PHE	Arginina/ Fenilalanina
CIT	Citrulina
CIT / PHE	Citrulina/ Fenilalanina
CIT / TYR	Citrulina/Tirosina
TYR	Tirosina
C2	Acetilcarnitina
C3	Propionilcarnitina
C3 / MET	Propionilcarnitina /Metionina
C3 / C0	Propionilcarnitina / Carnitina libre
C3 / C2	Propionilcarnitina / Acetilcarnitina
C3 / C16	Propionilcarnitina / Palmitoilcarnitina
C4	Butirilcarnitina+Isobutirilcarnitina
C4 / C2	Butirilcarnitina+Isobutirilcarnitina/ Acetilcarnitina
C4 / C3	Butirilcarnitina+Isobutirilcarnitina/ Propionilcarnitina
C4 / C8	Butirilcarnitina+Isobutirilcarnitina /Octanoilcarnitina
C5:1	Tigililcarnitina
C5	Isovalerilcarnitina+Metilbutirilcarnitina
C5 / C0	Isovalerilcarnitina+Metilbutirilcarnitina /Carnitina libre
C5 / C2	Isovalerilcarnitina+Metilbutirilcarnitina/ Acetilcarnitina
C5 / C3	Isovalerilcarnitina+Metilbutirilcarnitina /Propionilcarnitina
C5 / C8	Isovalerilcarnitina+Metilbutirilcarnitina /Octanoilcarnitina
C4OH	3-Hidroxibutirilcarnitina
C6	Hexanoilcarnitina
C5OH	3-Hidroxiisovalerilcarnitina
C5OH / C0	3-Hidroxiisovalerilcarnitina /Carnitina libre
C5OH / C8	3-Hidroxiisovalerilcarnitina /Octanoilcarnitina

C6OH	3-Hidroxihexanoilcarnitina
C8:1	Octenoilcarnitina
C8	Octanoilcarnitina
C8 / C2	Octanoilcarnitina /Acetilcarnitina
C8 / C10	Octanoilcarnitina/Decanoilcarnitina
C8OH + C3DC / C4	3-Hidroxi octanoilcarnitina +Malonilcarnitina /Butirilcarnitina+Isobutirilcarnitina
C8OH + C3DC / C10	3-Hidroxi octanoilcarnitina+Malonilcarnitina /Decanoilcarnitina
C10:1	Decenoilcarnitina
C10:2	Decadienoilcarnitina
C10	Decanoilcarnitina
C4DC	Metilmalonilcarnitina
C4DC / C5OH	Metilmalonilcarnitina/3-Hidroxiisovalerilcarnitina
C10:1OH	3-Hidroxiisovalerilcarnitina
C5DC + C10OH	Glutarilcarnitina +3-Hidroxi decanoilcarnitina
C5DC + C10OH / C4	Glutarilcarnitina +3-Hidroxi decanoilcarnitina /Butirilcarnitina+Isobutirilcarnitina
C5DC + C10OH / C5OH	Glutarilcarnitina +3-Hidroxi decanoilcarnitina/3-Hidroxiisovalerilcarnitina
C5DC + C10OH / C8	Glutarilcarnitina +3-Hidroxi decanoilcarnitina)/Octanoilcarnitina
C5DC + C10OH / C16	Glutarilcarnitina +3-Hidroxi decanoilcarnitina)/Palmitoilcarnitina
C12:1	Dodecenoilcarnitina
C12	Dodecanoilcarnitina
C6DC	Metilglutarilcarnitina
C12:1OH	3-Hidroxi dodecenoilcarnitina
C12OH	3-Hidroxi dodecanoilcarnitina
C14:2	Tetradecadienoilcarnitina
C14:1	Tetradecenoilcarnitina
C14	Tetradecanoilcarnitina
C14:1 / C2	Tetradecenoilcarnitina/Acetilcarnitina
C14:1 / C12:1	Tetradecenoilcarnitina /Dodecenoilcarnitina
C14:1 / C16	Tetradecenoilcarnitina /Palmitoilcarnitina
C14:2OH	3-Hidroxi tetradecadienoilcarnitina
C14:1OH	3-Hidroxi tetradecenoilcarnitina
C14OH	3-Hidroxi tetradecanoilcarnitina
C16:1	Palmitoleilcarnitina
C16	Palmitoilcarnitina
C16:1OH	3-Hidroxi palmitoleilcarnitina
C16OH / C16	3-Hidroxi palmitoilcarnitina /Palmitoilcarnitina

C18:2	Linoleoilcarnitina
C18:1	Oleoilcarnitina
C18	Stearoilcarnitina
C18 / C3	Stearoilcarnitina /Propionilcarnitina
C18:2OH	3-Hidroxilinoilcarnitina
C18:1OH	3-Hidroxiolioilcarnitina
C18OH	3-Hidroxistearoilcarnitina

CAPÍTULO I

RESUMEN

La psoriasis está fuertemente asociada con la resistencia a la insulina. Se han reportado alteraciones en los perfiles de los lípidos y un aumento en la actividad de las enzimas cruciales en la beta oxidación. La β -oxidación mitocondrial se encuentra alterada en pacientes con resistencia a la insulina. Una disfunción mitocondrial común puede estar implicada en el origen de ambas enfermedades.

El objetivo de este estudio fue evaluar la β -oxidación mitocondrial, el metabolismo intermedio y el contenido mitocondrial en pacientes con psoriasis con o sin resistencia a la insulina, y compararlos con sujetos sanos. Los participantes fueron divididos en tres grupos: 1) psoriasis y RI (n = 26); 2) psoriasis sin RI (n = 17); y 3) controles sanos (n = 17). Se cuantificaron aminoácidos y acilcarnitinas mediante espectrometría de masas en tándem, se realizó determinación de ácidos orgánicos en orina mediante cromatografía de gases acoplado a espectrometría de masas y se cuantificó el DNA mitocondrial en todos los grupos. Cuando se compararon los dos grupos de pacientes con psoriasis se observaron 10 analitos diferentes: las relaciones de fenilalanina, citrulina.

Resultados: En la comparación de los valores de acilcarnitinas y aminoácidos entre ambos grupos de pacientes, se encontraron 10 analitos diferentes: las relaciones de fenilalanina, citrulina y glicina, C0, propionil-carnitina C3, C5, C6DC, C16, y C18:1OH. No se encontraron diferencias entre los IR y los no IR en los siguientes analitos: C5DC/C6OH, C16:1, Met/Leu, Met/Fe, C16:1/C16, y C5DC+C6OH/C4DC+C5OH. Tampoco se observó correlación entre el área de la psoriasis y el índice de severidad (PASI), IMC y duración de la misma, con los valores de ACs. Una mayor proporción de pacientes con psoriasis mostró un incremento de niveles de ácido úrico e hipúrico ($p= 0.01$). El contenido de DNA mitocondrial fue significativamente mayor en los casos que en los controles, sin diferencias entre IR y no IR. **Conclusión:** Los pacientes con psoriasis con y sin

resistencia a la insulina muestran un patrón diferente de acilcarnitinas. Este patrón distintivo de Acs sugiere el involucro de la función mitocondrial asociado a un incremento de la actividad de la enzima estearoil Co-A desaturasa (SCD) en pacientes con psoriasis con y sin RI.

CAPÍTULO II.

INTRODUCCIÓN

2.1 PSORIASIS

La psoriasis es una enfermedad genética, inmunológica, multisistémica, inflamatoria y crónica, que puede ser desencadenada por factores ambientales y que se caracteriza por la presencia de placas eritemato-escamosas bien definidas localizadas principalmente en los codos, rodillas, región sacra y piel cabelluda, sin embargo, puede afectar toda la superficie cutánea, las articulaciones y las uñas.¹

La psoriasis es incurable y ocasiona discapacidad en el paciente con tratamiento médico inadecuado. Esta enfermedad no tiene predilección por algún sexo y predomina entre la segunda y cuarta décadas de la vida.² Puede clasificarse de acuerdo con su presentación clínica en: psoriasis en placa, guttata, pustulosa, eritrodérmica e invertida.³ Afecta a las personas con diferentes grados de severidad. Se considera psoriasis leve si ésta cubre menos del 2% de la superficie corporal, moderada cuando afecta del 3 al 10% de la superficie y severa cuando afecta a más del 10%. Del 75% al 80% de las personas con psoriasis presentan la forma leve y del 20% al 25% restante tiene psoriasis de moderada a severa (Figura 1). Esta enfermedad afecta la calidad de vida de quienes la padecen, comparable con otras enfermedades crónicas como cáncer, artritis, diabetes y depresión.



Figura 1. Lesiones psoriásicas en placa en diversas partes del cuerpo.

2.2 INCIDENCIA

Se estima que afecta a un 2% de la población mundial.¹ En México Representa alrededor del 2% de la consulta dermatológica y de acuerdo con el Instituto Nacional de Salud Pública en el 2006 se encontraba dentro de las primeras diez causas de consulta de especialidad y ocupaba el quinto lugar como problema dermatológico.

2.3 ETIOLOGÍA

La psoriasis es considerada una enfermedad multifactorial en la cual juegan un papel importante tanto factores intrínsecos como extrínsecos. Entre los factores de riesgo para desarrollar la enfermedad se han involucrado al sistema inmune, al medio ambiente y la predisposición genética. La psoriasis tiene una predisposición genética compleja, con un patrón de herencia multifactorial lo que significa que existe un riesgo determinado por el efecto aditivo de varios genes,

poligénico, aunado a un componente ambiental. Usualmente la psoriasis es desencadenada por diferentes causas como infecciones, inflamación, estrés, traumatismos y fármacos.⁴

2.4 PATOGÉNESIS

Anteriormente se pensaba que la causa primaria de la psoriasis era una hiperproliferación de queratinocitos asociada a una diferenciación anormal de la epidermis. En la actualidad se reconoce que la hiperplasia de la epidermis es una reacción a la activación del sistema inmune en ciertas áreas de la piel, mediado por linfocitos T CD8 y CD4 que se acumulan en la piel afectada, por lo que es considerada como una enfermedad mediada por el sistema inmune.⁵

Estudios de asociación del genoma completo, en pacientes con psoriasis, han identificado genes relacionados con el sistema inmune principalmente.⁶ Se considera que las placas de psoriasis se originan de interacciones desreguladas de los componentes innatos y adaptativos del sistema inmune con las células residentes de la piel.⁷ Diversos reportes indican que existe una alteración en la regulación del sistema inmune que incluye: la presencia de un mayor número de linfocitos y células mononucleares en las lesiones, la aparición de clones de células T a través del tiempo, el papel funcional de las células T y citocinas en los modelos humanos de psoriasis y la efectividad terapéutica de los fármacos dirigidos hacia los mecanismos patogénicos.

Otros estudios sostienen el importante rol del interferón α (INF- α) como inductor de la psoriasis. Las células dendríticas están incrementadas y activadas en lesiones tempranas a través de complejos del péptido antimicrobiano LL-37 y DNA. El transporte de las células T de la dermis hacia la epidermis donde permanecen alojadas ("homing") es un evento clave en el mantenimiento de la enfermedad, controlándose por la interacción de la α - β integrina del linfocito T con el colágeno tipo IV en la membrana basal de la epidermis. El bloqueo de esta interacción inhibe el desarrollo de psoriasis en algunos modelos clínicos. Las

células T en la psoriasis secretan predominantemente interferón- γ (INF- α) e interleucina (IL)-17. Recientemente se ha puesto interés en los linfocitos Th-17, ya que esta célula está especializada en la inmunovigilancia del epitelio y secreta IL-22 fuerte inductora de la proliferación de queratinocitos y la producción de péptidos antimicrobianos y quimiocinas. La reducción de las células Th-17 durante el tratamiento exitoso con agentes anti-factor de necrosis tumoral (TNF) sugiere un rol funcional en el desarrollo de la psoriasis. La hipótesis de una red de citocinas en la psoriasis propone un rol central de citocinas pro-inflamatorias, incluyendo el TNF- α . Esta teoría ha sido validada con el éxito clínico de la terapia anti-TNF- α . Las citocinas que juegan el papel más importante son: Interferones α, β, γ y TNF- α . Otras que se consideran importantes incluyen: IL-23, IL-17 e IL-22. Durante la homeostasis, los estados proinflamatorios son balanceados a través de mecanismos contra reguladores. A pesar de que estudios han indicado que el número de células T reguladoras no se encuentra alterado en la piel lesionada, parece existir un defecto en su actividad supresora. La IL-10, una importante citocina reguladora, se encuentra disminuida en la psoriasis.⁸

Además de la inflamación e hiperproliferación epidérmica, la angiogénesis también juega un papel importante en la patogénesis de la psoriasis. La función de las células endoteliales se encuentra alterada por el ambiente inflamatorio, ya que conlleva a la inducción y activación de varios factores proangiogénicos.^{9,10} Además, las células T reguladoras influyen en el microambiente angiogénico relacionado al factor de crecimiento vascular endotelial¹¹ y contribuyen a la hiperplasia epidérmica.¹²

Con lo anterior podemos resumir que la formación de placas de psoriasis se desarrolla como resultado de un estímulo externo en un paciente genéticamente susceptible. Este estímulo externo va a desencadenar una respuesta inflamatoria iniciada en los queratinocitos, éstos inician la cascada de eventos inflamatorios al liberar péptido antimicrobiano LL-37 que a su vez forman complejos con el DNA, que estimulan a las células dendríticas las cuales

producen TNF- α e IL-23. El TNF- α tiene algunas actividades pro-inflamatorias dentro de las cuales están la inducción de mediadores inflamatorios y moléculas de adhesión, los cuales están implicados en el mantenimiento de la enfermedad.⁷

2.5 PSORIASIS COMO ENFERMEDAD SISTÉMICA

La psoriasis está asociada con numerosas enfermedades como: artritis psoriásica, enfermedad de Crohn, depresión, enfermedad hepática no alcohólica, síndrome metabólico y trastornos cardiovasculares (CV). La relación con algunas de estas enfermedades puede explicarse debido a que tienen una asociación genética común. Se han reportado algunos genes asociados a psoriasis y artritis psoriásica (IL-23R) así como otros que asocian con psoriasis, diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) y enfermedad de Crohn (CDKAL1).⁷ En un estudio previo se encontró asociación, entre otros genes, con el RNF114 el cual se asocia a síndrome metabólico al igual que el gen CDKAL1.¹³

El incremento en la mortalidad cardiovascular (CV) se ha atribuido al aumento de los factores de riesgo en estos pacientes.¹⁴ Sin embargo lo anterior no puede explicar porque únicamente los pacientes con psoriasis severa exhiben este incremento en el riesgo.¹⁵⁻¹⁷ Actualmente debemos considerar a la psoriasis como una enfermedad sistémica con manifestaciones clínicas que van más allá de la piel. Esta asociación puede deberse en parte a la resistencia a la insulina y a la disfunción endotelial generados por el ambiente inflamatorio creado por las placas de psoriasis.⁷

2.6 QUERATINOCITOS E INFLAMACIÓN

La acumulación persistente e inadecuada de las células del sistema inmune en la piel es perjudicial y contribuye a la aparición de algunas dermatosis inflamatorias como la dermatitis atópica y la psoriasis. El entendimiento de la regulación de esta respuesta inmune es fundamental para el desarrollo de

nuevos tratamientos para estas enfermedades inflamatorias que cada vez son más frecuentes. La investigación de las conexiones entre el metabolismo y la respuesta inmune celular está ganando gran atención debido a la reciente conexión entre los procesos metabólicos e inflamatorios. Este nuevo campo de inmuno-metabolismo tiene sus bases en la observación de que la inflamación es el “sello distintivo” de muchos trastornos metabólicos crónicos.¹⁸ El concepto de reprogramación metabólica se refiere al mecanismo para guiar al sistema inmune influenciado por los procesos metabólicos intrínsecos de la célula.

Debido a su localización estratégica en la interfase entre el huésped y el ambiente, los queratinocitos son células altamente adaptativas que deben responder a estímulos externos comunicando a las células inmunes de la piel para que generen respuestas apropiadas. De esta manera los queratinocitos son un componente no hematopoyético importante en el sistema inmune que ayuda a mantener la homeostasis, controlando la inflamación dentro de la piel. Recientemente, mediante la visualización de imágenes *in-vivo* del metabolismo celular de los queratinocitos durante la inflamación, se ha identificado un nuevo mecanismo mediante el cual, cambios intrínsecos de adaptación celular en el metabolismo de las células epidérmicas, ayuda a dirigir sus respuestas inmunes. Las células epidérmicas durante la inflamación elevan su captación mitocondrial de ácidos grasos (AG), los cuales posterior a la β -oxidación, ayudan a la producción de metaloproteinasas y el reclutamiento de leucocitos. Lo anterior puede representar un ejemplo de reprogramación metabólica en una célula no inmunológica para organizar los procesos inflamatorios. Esta interfase metabólica-inmunológica a nivel de las células epidérmicas puede representar una diana terapéutica para disminuir la inflamación asociada a enfermedades crónicas de la piel.¹⁸

Por otro lado, hay estudios donde se ha visto que la β -oxidación mitocondrial juega un papel importante en el mantenimiento de las placas de psoriasis. La β -oxidación se encuentra incrementada en la piel afectada de los

pacientes y se considera necesaria como fuente de energía en las células que presentan una hiperproliferación.¹⁹ Lo anterior se ha sugerido porque algunos marcadores como la proteína epidérmica de unión a ácidos grasos (E-FABP) se encuentra incrementada en las lesiones de psoriasis. Por lo anterior, estos autores sugieren que la inhibición de la β -oxidación en la piel puede resultar en el bloqueo de una fuente de energía importante requerida para la proliferación celular y en la desaceleración del crecimiento celular.¹⁹

Actualmente los fármacos disponibles para el tratamiento de la psoriasis se enfocan principalmente en la supresión del sistema inmune. Sin embargo, estos fármacos que inhiben el sistema inmunitario no afectan el metabolismo de piel. Por lo anterior, aparentemente es necesario la supresión continua del sistema inmune o la eliminación de un factor desencadenante aún no identificado para inhibir la actividad de la enfermedad.¹⁹

2.7 MITOCONDRIA Y ENFERMEDADES AUTOINMUNES

La ultraestructura de la mitocondria fue descrita por primera vez por Palade en 1952. Consiste en organelos esféricos o en forma de barra delimitados por una pared que está compuesta por dos membranas continuas. La membrana interna se refleja en la matriz como pliegues vellosos (crestas mitocondriales), la cual puede formar un tercer tipo de membrana, mientras que el espacio entre las crestas (matriz) contiene una sustancia granular fina. Unidos a las crestas se observan los oxisomas, que consisten en partículas de aproximadamente 8nm de diámetro, que contienen las enzimas para la conversión de la energía de oxidación en trifosfato de adenosina (ATP). Se sabe que las mitocondrias se someten a cambios estructurales que están directamente relacionados con su nivel bioenergético, y la presencia de abundantes crestas y una matriz relativamente oscura indican mitocondrias metabólicamente activas.²⁰

La función principal de la mitocondria es generar energía como ATP mediante la fosforilación oxidativa (FO). En la mitocondria los metabolitos

generados a partir de la degradación de los carbohidratos, proteínas y ácidos grasos, particularmente la Acetil-CoA, son utilizados como combustibles en el ciclo del ácido cítrico y fosforilación oxidativa para generar un gradiente de protones utilizado para producir ATP a través de la vía de ATP sintasa. Por lo tanto, hay diversos niveles en los cuales pueden existir defectos que conlleven a una disminución de la función mitocondrial y como consecuencia a una disminución de la producción de energía.²¹

Desde hace mucho tiempo la mitocondria sido reconocida como el sitio principal de las vías bioenergéticas. Después de las primeras investigaciones acerca del estrés oxidativo (EO), a principios de los años noventa se encontraron implicaciones de un involucro de la mitocondria en el EO, asociándose a la disfunción mitocondrial y el EO en la patogénesis de algunas enfermedades, como las miopatías mitocondriales y la enfermedad de Parkinson.²² Además de los trastornos reconocidos como enfermedades mitocondriales, se han reportado anomalías en la función o en la ultraestructura de la mitocondria en diversas patologías no relacionadas. Éstas abarcan el envejecimiento, malformaciones y un gran número de enfermedades genéticas o adquiridas, como diabetes y trastornos cardiológicos, hematológicos, neurológicos, psiquiátricos, autoinmunes y dermatológicos.²²

La disfunción mitocondrial y los defectos en el metabolismo oxidativo son características de muchas enfermedades crónicas que actualmente no están clasificadas como enfermedades mitocondriales; por ejemplo, trastorno bipolar, esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson, esquizofrenia, depresión, autismo y síndrome de fatiga crónica. La disfunción mitocondrial en estos individuos puede ser resultado del estrés oxidativo. Actualmente hay evidencia que implica al estrés oxidativo como uno de los factores contribuyentes principales en la disfunción mitocondrial y en la alteración del funcionamiento bioenergético.

El estrés oxidativo se desarrolla en un ambiente celular donde la producción de especies reactivas de oxígeno (ERO) o de las especies reactivas del nitrógeno (ERN) exceden la capacidad de eliminación de las defensas

antioxidantes de las células como los sistemas del glutatión y tioredoxina. ERO y ERN son los productos naturales de la fosforilación oxidativa. Estas especies reactivas pueden ser producidas por células inflamatorias activadas como macrófagos y microglía. El EO y la inflamación crónica están estrechamente interconectados.¹⁹ El estrés oxidativo activa factores de transcripción como el NF-kappa B y proteína 1, lo que conlleva a la producción de citocinas proinflamatorias (PICs), quimiocinas y activación y proliferación de linfocitos. La activación de otras células inmunes lleva a su vez a la producción de más ERO y ERN, principalmente en la forma de superóxido, óxido nítrico (ON) y peroxinitrato. El daño al tejido característico de la inflamación crónica es mediado directamente por macrófagos, neutrófilos y eosinófilos a través de la producción de PICs, ERO y ERN también pueden contribuir al desarrollo de estrés oxidativo crónico e inflamación a través de la modificación oxidativa y nitrosativa de proteínas, lípidos y ADN, resultando en la modificación de las bases de ADN y la estructura terciaria de las proteínas, peroxidación lipídica de las membranas celulares y la producción de aldehídos altamente reactivos y cetonas. El resultado neto de estos procesos es la formación directa e indirecta de patrones moleculares asociados a daños capaces de activar receptores sensibles a patógenos en la superficie y en el citoplasma de las células inmunes.²³

2.8 ESTRÉS OXIDATIVO Y DISFUNCIÓN MITOCONDRIAL

Evidencia reciente sugiere que las mitocondrias son reguladores vitales en la fisiología de la piel. El metabolismo mitocondrial regula la diferenciación de queratinocitos produciendo ERO, las cuales son necesarias para propagar las vías de señalización Notch y de la β -catenina que promueven la diferenciación epidérmica y el desarrollo del folículo piloso respectivamente.²¹ La piel es un blanco potencial para el daño oxidativo, ya que se encuentra expuesta a la radiación ultravioleta y a otros tipos de estrés ambiental de manera continua generando ERO. El daño oxidativo mediado por las ERO involucra un número

importante de moléculas biológicas ya que causa peroxidación lipídica, modificación del ADN y secreción de citocinas inflamatorias.²⁴

En un estudio donde se evaluó el posible involucro el estado de peroxidación lipídica-antioxidante en pacientes con psoriasis encontraron un aumento en la producción de ERO (malonil-dialdehído, óxido nítrico) y una disminución de las defensas antioxidantes (superóxido dismutasa, catalasa). Lo anterior sugiere un posible rol del estrés oxidativo en el desarrollo de psoriasis.²⁴ En otro estudio donde además de medir ERO midieron niveles séricos de citocromo *c* observaron que éste se encuentra aumentado de manera significativa en pacientes con psoriasis lo que sugiere que la inducción de la apoptosis mediada a través del sistema oxidativo puede jugar un papel en su patogénesis.²⁵

El posible rol de la mitocondria en la patogénesis de la psoriasis fue sugerido en 1988 por Klug y cols. Estos investigadores observaron que en las biopsias de lesiones de pacientes con psoriasis las mitocondrias de los queratinocitos mostraban una distribución perinuclear inusual posterior al tratamiento con ditranol (antralina). Observaron, además, que en las biopsias de piel de pacientes con dermatosis diferentes a psoriasis tratados con antralina, así como en pacientes con otras dermatosis crónicas no tratadas, no se observa la misma reacción mitocondrial que en las biopsias de pacientes con psoriasis. Estos hallazgos demostraron una evidencia estructural de una posible alteración en la función mitocondrial. Por lo que se consideró que era probable que este cambio mitocondrial fuera un factor esencial en la patogénesis de psoriasis.²⁰ Hasta la fecha el rol exacto no ha sido dilucidado.

En la actualidad se conoce que algunos de los mecanismos de acción de los fármacos utilizados en el tratamiento de la psoriasis producen alteraciones en la mitocondria de los queratinocitos.^{20,26,27} Desde mediados de los años ochenta se sabe que la antralina o ditranol, un fármaco tópico para el tratamiento de psoriasis, tiene su efecto inhibiendo el suministro de ATP en las células epidérmicas actuando como un desacoplador de la fosforilación oxidativa.²⁶ Hace

algunos años se propuso que la antralina se acumula en la mitocondria de los queratinocitos, disipando el potencial de membrana e induciendo la apoptosis de la célula a través de una vía dependiente del componente respiratorio de la mitocondria y que involucra la transferencia de electrones en el “pool” de la ubiquitina.²⁷ Los corticoesteroides tienen un efecto dosis-dependiente en la mitocondria; la administración a largo plazo de dosis bajas de corticoesteroides mejora la oxidación mitocondrial e incrementa el potencial de membrana, mientras dosis altas atenúan la función mitocondrial y reducen los niveles de proteínas mitocondrial anti-apoptóticas. Tras el tratamiento los receptores de glucocorticoides se trasladan a la mitocondria donde inducen la expresión de genes o desencadenan señales de apoptosis.²¹ La fototerapia con luz ultravioleta de banda estrecha (NB-UVB) es un tratamiento ampliamente utilizado en pacientes con psoriasis; se sabe que la radiación UVB es absorbida por cromóforos endógenos, seguido de una cascada de eventos como la producción de ERO, inducción de apoptosis y modificación de la expresión de citocinas. En un estudio reciente observaron que posterior al tratamiento con fototerapia había un incremento en la expresión de genes relacionados con la óxido-reducción y con el crecimiento y la organización de la mitocondria. Por lo anterior se sugirió que la óxido-reducción es crítica para la resolución de las placas de psoriasis posterior al tratamiento con fototerapia NB-UVB.²⁸

2.9 RESISTENCIA A LA INSULINA Y ENFERMEDADES CUTÁNEAS

La insulina es una hormona polipeptídica producida por las células beta de los islotes de Langerhans en el páncreas. Controla los niveles de glucosa en sangre por lo que juega un papel importante en el sistema metabólico. Tiene un rol importante en la homeostasis y fisiología de la piel, sin embargo, la función exacta de los señalamientos de la insulina permanece incierta. En condiciones de salud, la insulina regula el equilibrio entre la proliferación y diferenciación de queratinocitos, un prerrequisito para la formación de la estructura epidérmica. En

estados de inflamación crónica (acné, psoriasis), los altos niveles de citocinas inflamatorias activan a la proteína cinasa activada por mitógeno p38 (p38MAPK), la cual induce resistencia a la insulina mediante la fosforilación de los substratos del receptor de la insulina lo que conlleva al bloqueo de la diferenciación y al mismo tiempo a un incremento en la proliferación de los queratinocitos basales.

La resistencia a la insulina se define clínicamente por la incapacidad de una cantidad conocida de insulina exógena o endógena, de incrementar la captación de glucosa y su utilización en un individuo, así como lo hace en una población normal. Lo anterior causa un transporte de glucosa insulino-dependiente insuficiente en el músculo esquelético y tejido adiposo, así como una supresión de la producción hepática de glucosa. Como resultado de la resistencia a la insulina, el páncreas produce más insulina que en condiciones normales. Esta condición conocida como hiperinsulinemia acelera la lipogénesis con un aumento en la producción de ácidos grasos, disminuye los niveles de globulina fijadora de hormonas sexuales, incrementa la hormona luteinizante y folículo estimulante y finalmente lleva a un incremento en la producción de andrógenos ováricos, así como en su porción biológicamente activa lo que da como resultado a un estado de hiperandrogenismo. Algunas de las enfermedades cutáneas fuertemente asociadas a la resistencia a la insulina son: acantosis nigricans, acné y psoriasis.²⁵

Como se mencionó anteriormente, los pacientes con psoriasis están en un riesgo mayor de desarrollar enfermedades metabólicas y cardiovasculares, incluyendo diabetes y síndrome metabólico. También es bien conocido que el sobrepeso y la obesidad son factores de riesgo que exacerban la enfermedad. Sin embargo, la estricta conexión entre la psoriasis y las enfermedades metabólicas también se debe a que comparten similitudes en su patogénesis (inflamación crónica) mostrando factores como el exceso de tejido adiposo y resistencia a la insulina como “drive linking points”. En efecto el tejido adiposo es ahora reconocido como parte del sistema inmune innato y algunos factores secretados por éste como las adipocitocinas tienen un papel importante en la

patogénesis de ambas, la resistencia a la insulina y la psoriasis.²⁹

Las adipocitocinas como la leptina y la adiponectina son capaces de regular y afectar la sensibilidad a la insulina a través de modulación de los señalamientos de la insulina y las moléculas involucradas en el metabolismo de la glucosa y los lípidos, se encuentran desreguladas en una manera similar en la psoriasis y la obesidad, sobresaliendo los mecanismos de una posible asociación común con la resistencia a la insulina observada en esos pacientes. Además, éstas adipocitocinas regulan una gran variedad de funciones inmunes mostrando un papel activo en la fisiopatología de la psoriasis, destacando la conexión cercana de las alteraciones inmunológicas y metabólicas y vinculando las bases de la psoriasis y la resistencia a la insulina. La psoriasis se encuentra estrechamente relacionada con la resistencia a la insulina.²⁹

Se ha visto también una asociación significativa entre psoriasis y resistencia a la insulina con una razón de momios (OR) de 2.63 de homeostasis de glucosa anormal en pacientes con psoriasis comparado con controles, lo que sugiere que los tratamientos para psoriasis también deben ser diseñados para modificar el estilo de vida como modificaciones en la dieta y ejercicio aunado a farmacoterapia. Además, se reportaron índices de sensibilidad a la insulina significativamente bajos en pacientes con psoriasis, comparados con controles, demostrando una correlación positiva significativa de los niveles de insulina séricos e índices de resistencia a la insulina con la severidad de la psoriasis y disminuyendo posterior a tratamientos sistémicos.²⁹

Estos hallazgos fueron confirmados por Gyldenlove et al. quien mostró que los pacientes con tolerancia a la glucosa normal con psoriasis moderada a severa tenían una sensibilidad a la insulina disminuida comparados con controles apareados por edad, sexo e índice masa corporal, apoyando la noción que la psoriasis per se puede constituir una condición prediabética. La resistencia a la insulina también se ha señalado como un importante mecanismo que contribuye en el desarrollo de la psoriasis, conduciendo no únicamente las comorbilidades cardiovasculares si no también el fenotipo cutáneo. La resistencia a la insulina

contribuye de manera directa en el fenotipo epidérmico (hiperproliferación y diferenciación alterada de queratinocitos) observado en la psoriasis. Lo anterior sugiere que las citocinas que inducen la resistencia a la insulina en queratinocitos y las cinasas que modulan sus efectos pueden representar blancos terapéuticos atractivos para tratamientos antipsoriáticos nuevos.²⁹

En resumen, podemos decir que los pacientes con psoriasis tienen un alto riesgo de desarrollar resistencia a la insulina, la cual es capaz de influenciar la homeostasis de los queratinocitos y la patogénesis de la psoriasis por si sola (Figura 2). Hay numerosos factores moleculares responsables por esta conexión con el tejido adiposo y las adipocitocinas juegan un papel fundamental en ambas condiciones.²⁹

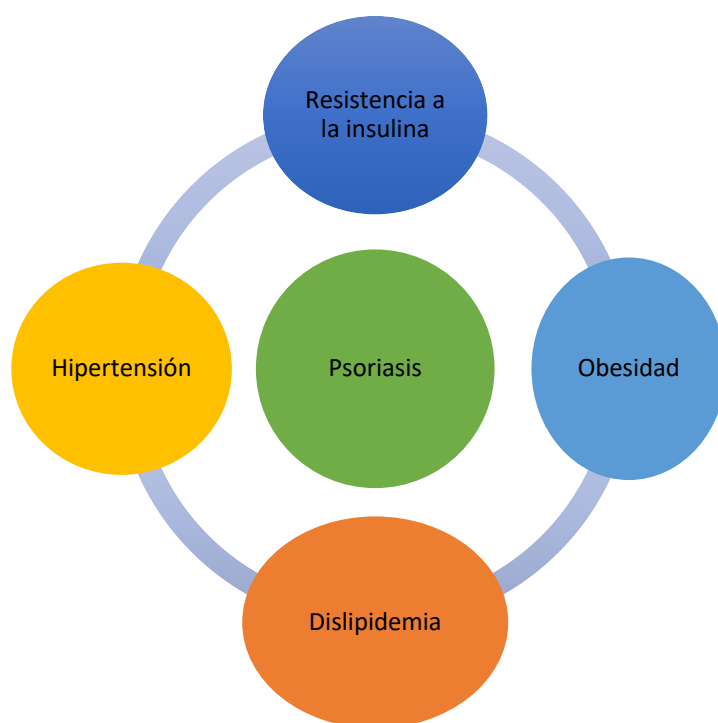


Figura 2. Comorbilidades en psoriasis

2.10 DISFUNCIÓN MITOCONDRIAL EN LA RESISTENCIA A LA INSULINA

La obesidad y la resistencia a la insulina son consideradas como predictores cruciales en el desarrollo de DMT2. La resistencia a la insulina está estrechamente relacionada con alteraciones en el metabolismo de los lípidos lo que tiene como consecuencia un incremento en el riesgo para enfermedad coronaria. La función mitocondrial parece tener un papel significativo en la patogénesis de la resistencia a la insulina. Las acilcarnitinas (AC) pertenecen a un grupo de marcadores para la función mitocondrial, especialmente para la β -oxidación de ácidos grasos (Figura 3). Son metabolitos intermedios de la β -oxidación y su formación es dependiente de la actividad de la enzima carnitina palmitoiltransferasa 1 (CPT1) responsable del transporte de ácidos grasos hacia la matriz mitocondrial. La oxidación de ácidos grasos incompleta tiene como resultado una elevación de las concentraciones de AC.³⁰

Los defectos en la β -oxidación de los ácidos grasos pueden valorarse basándose en los niveles de AC medidos mediante espectrometría de masas en tándem, la cual es ampliamente utilizada en el tamizaje neonatal para la detección de trastornos de la oxidación de los ácidos grasos y acidemias orgánicas.³¹ Existen reportes que indican que cuando un paciente tiene resistencia a la insulina o DM 2 se puede identificar un patrón de estos compuestos característico.^{30,31} En un estudio previo de nuestro grupo se observó que los pacientes con DMT2 presentan una β -oxidación anormal que sugiere una sobrecarga de nutrientes, ya que se observaron niveles elevados de triglicéridos, acetilcarnitina y butirilcarnitina (ambos derivados de los productos finales de la β -oxidación) así como un aumento en la excreción de metabolitos urinarios intermedios. Se observó además que la palmitoilcarnitina (C:16) puede ser un marcador temprano de resistencia a la insulina antes de que se presente DM 2.³¹

La resistencia a la insulina se encuentra asociada a otras enfermedades comunes: síndrome metabólico, síndrome de ovario poliquístico, cáncer, obesidad, DMT2 y dislipidemia y esteatohepatitis no alcohólica (EHNA). La

resistencia a la insulina representa el factor de riesgo principal para la EHNA y la enfermedad hepática no alcohólica ha sido considerada como un componente del síndrome de resistencia a la insulina. Dada esta asociación se han realizado estudios para valorar la función mitocondrial en pacientes con enfermedad hepática no alcohólica y se ha encontrado que la resistencia a la insulina, el incremento en la β -oxidación y en el estrés oxidativo hepático están presentes en el hígado graso y en la EHNA. La resistencia a la insulina incrementa la lipólisis, la carga de ácidos grasos en el hígado y de esta manera aumenta la β -oxidación hepática, creando estrés oxidativo. Además, se ha encontrado que la EHNA por sí sola se asocia a defectos estructurales de la mitocondria.³²

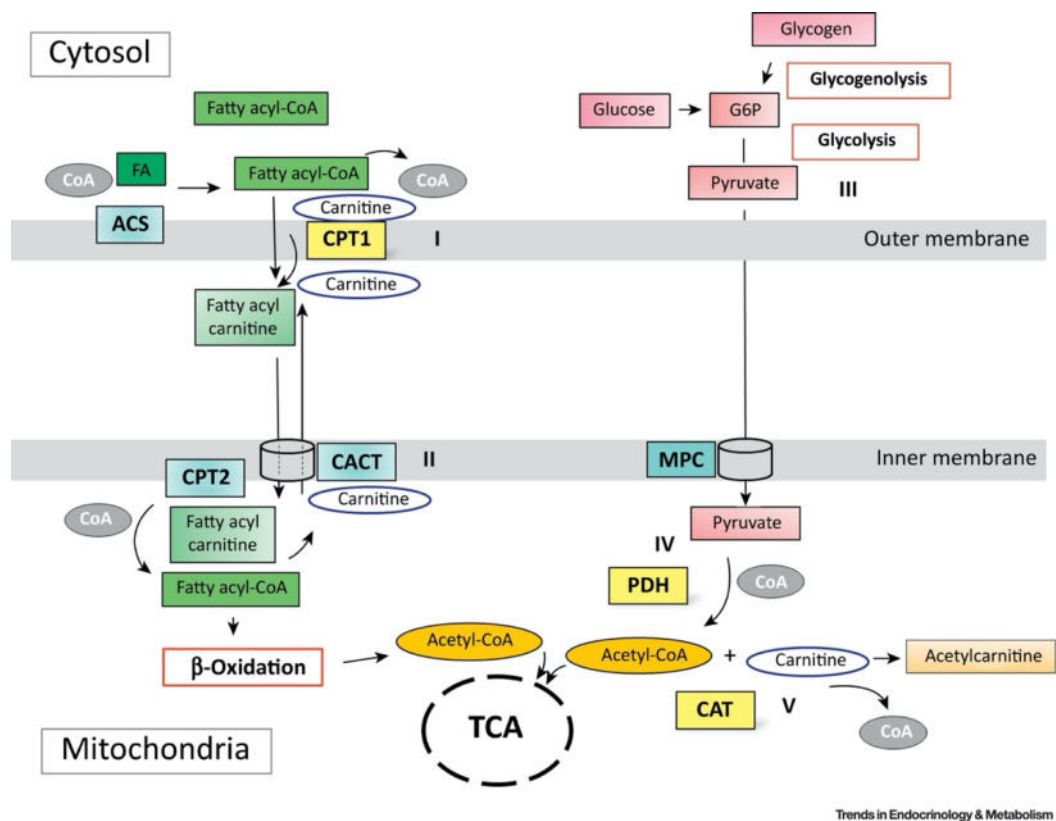


Figura 3. Ruta metabólica del ácidos grasos y carbohidratos. Beta oxidación mitocondrial

2.11 ÁCIDOS ORGÁNICOS: MARCADORES DEL METABOLISMO INTERMEDIO

Los ácidos orgánicos son sub-productos de las proteínas, carbohidratos y del catabolismo de las grasas por lo que son considerados marcadores del metabolismo intermedio. Su determinación se realiza mediante cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas. Se prefiere utilizar orina para su detección, en vez de plasma, debido a que se obtiene una extracción más eficiente. En las enfermedades mitocondriales puede observarse un aumento en la excreción de intermediarios del ácido tricarboxílico (TCA), ácido etilmalónico, y 3-metilglutacónico, sin embargo, rara vez son diagnósticos de un trastorno mitocondrial específico. Otro hallazgo frecuente, en el análisis de ácidos grasos en orina de pacientes con enfermedades mitocondriales, es la aciduria dicarboxílica, la cual es resultado de un metabolismo microsomal de ácidos grasos. Lo anterior es causado por una alteración de la β -oxidación de ácidos grasos debido a una deficiencia primaria o inhibición secundaria.³³

2.12 FUNDAMENTO

Actualmente la psoriasis es considerada como una enfermedad sistémica que está asociada a síndrome metabólico y/o sus componentes, que pueden incluir resistencia a la insulina, obesidad, dislipidemia e hipertensión. Hay también algunas alteraciones en el metabolismo de los lípidos y en el estrés oxidativo en los pacientes. Se han encontrado niveles elevados de lípidos en sangre y peroxidación lipídica, así como una disminución en la actividad de enzimas anti-oxidantes. En la epidermis de placas con psoriasis se ha observado un incremento notable en los niveles de lípidos totales, LDL oxidadas, fosfolípidos, triacilglicerolos y colesterol. En general, un estado oxidativo desequilibrado influye en la proliferación, diferenciación y apoptosis celular en la psoriasis.

La CPT-1 es la enzima que limita el transporte de ácidos grasos de cadena larga hacia la mitocondria. Como mencionamos anteriormente una oxidación de ácidos grasos incompleta eleva la concentración de acilcarnitinas.³⁰ El etomoxir es un fármaco que inhibe de manera irreversible la CPT-1 disminuyendo la oxidación de ácidos grasos. Estudios in vitro han demostrado que este fármaco puede inhibir a la CPT-1 en la piel y que la inhibición de esta vía metabólica es de beneficio en el tratamiento de psoriasis. El etomoxir bloquea la oxidación de ácidos grasos y de esta manera bloquea la hiperproliferación y autoestimulación de las células bajo el ataque del sistema inmune. Estos autores sugieren dos mecanismos que intervienen en el desarrollo y progresión de la psoriasis. Un mecanismo es la inducción de la inflamación debido a una infección por patógenos y la activación subsecuente del sistema inmune y la otra es un mecanismo metabólico sistémico en el cual el tejido blanco cambia su metabolismo. Estos mecanismos explican los efectos benéficos de los fármacos que bloquean el sistema inmune pero también de las dietas de aceite de pescado en la psoriasis. Una dieta vegetariana, que consiste principalmente en glucosa y ácidos grasos insaturados tienen también un efecto benéfico en psoriasis.¹⁹ Las AC además han demostrado tener el potencial de activar vías inflamatorias. Lo que explicaría la relación entre psoriasis y sus comorbilidades (resistencia a la insulina, DM 2).³³

Lo que proponemos es que la psoriasis presenta una alteración en la β -oxidación y que esta alteración puede valorarse mediante la cuantificación de AC. Como mencionamos anteriormente existe evidencia suficiente para suponer esta participación de la β -oxidación en la fisiopatología de la psoriasis, entre las cuales están los fármacos desarrollados para el tratamiento. Además aplicando la teoría del inmuno-metabolismo en donde los queratinocitos responden a agresiones del medio ambiente alterando su metabolismo para modular respuestas inmunes y a esto le sumamos la evidencia que existe que las AC tienen un papel importante en activar vías inflamatorias, podríamos suponer que uno de los componentes dentro de la fisiopatología de la psoriasis podría deberse a defectos en las vías

metabólicas de la mitocondria similar a lo que sucede en la resistencia a la insulina y DM 2.

CAPÍTULO III.

JUSTIFICACIÓN

A la fecha no hay estudios que analicen la función mitocondrial en pacientes con psoriasis, lo cual pudiera arrojar información sobre la fisiopatología de la enfermedad, lo que daría lugar a la identificación de nuevos blancos terapéuticos.

CAPÍTULO IV

HIPÓTESIS

A) Hipótesis de trabajo: Los pacientes con psoriasis presentan una alteración de la función mitocondrial.

B) Hipótesis nula: Los pacientes con psoriasis no presentan una alteración de la función mitocondrial.

CAPÍTULO V

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL:

Evaluar la beta oxidación mitocondrial en pacientes con psoriasis.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- 1.- Evaluar la función mitocondrial en pacientes con psoriasis y su asociación con resistencia a la insulina mediante la cuantificación de DNA mitocondrial, acilcarnitinas y ácidos orgánicos.
- 2.- Comparar el contenido de DNA mitocondrial en pacientes con psoriasis contra el de sujetos sanos.
- 3.- Comparar la beta oxidación mitocondrial y metabolismo intermedio en sujetos con psoriasis con y sin resistencia a la insulina.
- 4.- Identificar potenciales biomarcadores de la enfermedad.

CAPÍTULO VI

MATERIAL Y MÉTODOS

6.1 Diseño metodológico del estudio:

Estudio observacional, transversal, comparativo, prospectivo.

6.2 Tipo de estudio:

Casos y controles

6.3 Población de Estudio:

Lugar de referencia y método de reclutamiento:

Pacientes con diagnóstico clínico de psoriasis en placa, que acudan a la consulta del Servicio de dermatología del Hospital Universitario “Dr. José E. González” durante el periodo de Junio 2017 a Junio 2019.

6.4 Características de la población:

Criterios de inclusión: Pacientes con diagnóstico clínico de psoriasis en placa, mayores de 18 años, que no se encontraran recibiendo tratamiento, sin historia familiar o diagnóstico previo de resistencia a la insulina, DM tipo 2 y dislipidemia. Se incluyó un grupo de controles sanos sin antecedentes de psoriasis, sin historia familiar o diagnóstico previo de resistencia a la insulina, DM tipo 2 o dislipidemia.

Criterios de exclusión: Pacientes con otro tipo de psoriasis, 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.

6.5 Descripción del diseño

Inicialmente a todos los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, se les realizó historia clínica y somatometría para clasificar el grado de severidad de psoriasis. Se realizaron dos mediciones: PASI (Psoriasis area and severity index) y BSA (Body surface area). El PASI mide el grado de eritema, escama, engrosamiento y porcentaje corporal comprometido. 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 considerará 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.

Se solicitó a los pacientes y a los controles que acudieran, con ayuno de 12 a 14 horas, al Servicio de Endocrinología para la toma de las muestras.

6.6 Cálculo de HOMA (Homeostatic Model Assessment)

Se tomó una muestra sangre venosa periférica (5 mL) para las determinaciones de insulina y glucosa sanguínea realizadas en el departamento de Endocrinología. Una vez obtenidos los resultados se conformaron tres grupos de estudio de acuerdo con el cálculo de HOMA. Estableciendo un valor de HOMA mayor 3 como resistencia a la insulina). ³⁴⁻³⁵

Grupo 1: pacientes con diagnóstico clínico de psoriasis en placa, mayores de edad, que no hayan recibido tratamiento y HOMA normal. (HOMA menor a 3)

Grupo 2: pacientes con diagnóstico clínico de psoriasis en placa, mayores de edad, que no hayan recibido tratamiento y HOMA anormal. (HOMA mayor a 3)

Grupo 3: sujetos sin psoriasis, sin antecedentes de DM tipo 2, IMC y HOMA normal.

6.7 Comparación de la beta oxidación mitocondrial y metabolismo intermedio en sujetos con psoriasis con y sin resistencia a la insulina y controles.

6.7.1 Cuantificación de acilcarnitinas:

A todos los participantes se les tomó una muestra de sangre capilar del pulpejo por punción en el pulpejo, la cual 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 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). Se utilizó el software Mass Lynx y la base de datos Chemoview para el análisis y cálculo de las concentraciones.

6.7.2 Determinación de ácidos orgánicos:

Se tomó una muestra de orina para la determinación de ácidos orgánicos los cuales fueron analizados mediante cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas. (GC/MS).

El principio de la determinación de ácidos orgánicos en orina mediante (GC/MS) se basa en identificar diferentes componentes del metabolismo intermedio mediante un solo análisis. SE utilizó un cromatógrafo de gases acoplada a espectrometría de masas (GC/MS) marca Agilent Technologies 7890B/5799.

Los procesos para el análisis de AO se resumen en tres pasos: La extracción, la derivatización y la Inyección (Figura. 3). Para la Extracción se requiere el uso de acetato de etilo, posteriormente requiere centrifugarse para separar la fase orgánica en un tubo de ensayo y por último se realiza un secado bajo fuente de nitrógeno; Para la Derivatización se requiere agregar un derivatizante N,N-bis (trimethylsilyl) tri-fluoracetamide (BSTFA) + trimethylchlorosilane (TMCS) 99:1, y posteriormente se calienta durante 20 min a una temperatura de 65 °C. Por último para la fase de Inyección es necesario programar el cromatógrafo con el método correspondiente e inyectar 5 µl de muestra con un inyector automatizado.

La cuantificación de acilcarnitinas, así como la determinación de ácidos orgánicos se realizaron en el departamento de Genética.

6.7.3 Cuantificación y comparación del contenido de DNA mitocondrial en pacientes con psoriasis contra el de sujetos sanos.

Se recolectaron muestras sanguíneas en tubos con EDTA de 3ml y se almacenaron a -20°C hasta el momento de realizar el análisis, en el departamento de Genética del Hospital Universitario. El DNA genómico se aisló mediante el kit Wizard DNA Purification (Promega). La cuantificación del ADN mitocondrial se realizó por PCR cuantitativa en tiempo real (RT-PCR) utilizando el gen RNase P como control endógeno (TAQMAN RNASE P CONTROL REAGENTS KIT 1000RXN AB) y el gen mitochondrial 7S, encoding Dloop como gen blanco (TAQMAN GENE ASSAYS MTO MED AB). RNase P es un gen nuclear de una sola copia que codifica el RNA para la enzima RNase P. Se

utilizará el sistema de detección de secuenciación rápida ABI Prism 3130 (Applied Biosystems, Foster City, CA).

6.7.4 Identificar potenciales biomarcadores de la enfermedad.

Para identificar potenciales biomarcadores de psoriasis se analizarán las diferencias significativas entre los grupos en relación con DNA mitocondrial, perfil de acilcarnitinas y/ de ácidos orgánicos.

6.8 Cálculo del tamaño de muestra:

Número de sujetos por incluir y fundamento del cálculo: Se realizó un muestro preliminar con 5 participantes por grupo (total 15 sujetos) para obtener datos preliminares ya que no existe información al respecto. Una vez obtenida esta información se hizo el cálculo del tamaño de la muestra basados en la significancia estadística de los principales marcadores.

Se utilizó para el cálculo de tamaño de la muestra la prueba de la diferencia estandarizada (DE) para comparación de medias, con un error bilateral alfa del 5% y una potencia del 80%.³⁶

$$n = 16/(DE)^2$$

$$DE = d/s$$

d=diferencia entre medias

s= desviación estándar.

6.9 Análisis estadístico:

Se obtuvieron medias y desviaciones estándar de los valores cuantitativos y se utilizó 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 estableció un valor de $p < 0.05$ como significancia estadística.

SPSS Versión 24

6.10 Mecanismos para proteger la confidencialidad de la información

La información se utilizó únicamente con el propósito de diagnóstico y tratamiento del paciente, a la cual tuvo acceso únicamente los médicos tratantes del departamento de dermatología y de genética.

6.11 Aspectos Bioéticos del estudio

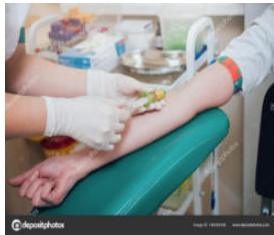
Este estudio obtuvo su aprobación por el Comité de ética e investigación del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” con la clave DE17-00006.

6.12 Bioseguridad

Una vez cumplido ese lapso se desecharán en los contenedores marcados para líquidos o RPBI. El resto de las muestras (orina, muestras para determinación de insulina, glucosa y acilcarnitinas) se desecharán en los contenedores marcados para líquidos o RPBI, los cuales son recolectados por el personal de intendencia una vez que estén al 80% de su capacidad son trasladados por la ruta marcada de RPBI hasta su disposición final el cual está a cargo del personal de mantenimiento del Hospital Universitario.



Historia clínica y somatometría:
PASI (Psoriasis area and severity
index) y BSA (Body surface area)



Sangre capilar: acilcarnitinas
Sangre venosa: insulina,
glucosa, DNA mitocondrial



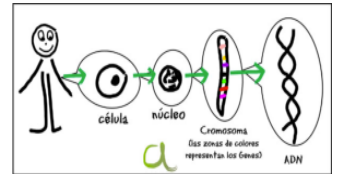
Orina: ácidos
orgánicos



Congelación hasta
proceso



Tres grupos de estudio de acuerdo
con el HOMA:
Grupo 1: pacientes con psoriasis en
placa y HOMA normal (< 3)
Grupo 2 : pacientes con psoriasis en
placa y HOMA anormal (> 3)
Grupo 3: sujetos sanos, sin psoriasis,
sin antecedentes de DM tipo 2, IMC y
HOMA normal.



DNA



Análisis

Figura 4. Flujograma de trabajo

CAPÍTULO VII

RESULTADOS

7.1 Datos antropométricos, HOMA y PASI

Se incluyó un total de 60 participantes. 26 pacientes con psoriasis y RI (15 hombres y 11 mujeres; rango de edad 25-70 años) y 17 pacientes con psoriasis sin RI (7 hombres y 10 mujeres; rango de edad 20-69 años). El grupo control lo conformó con 17 individuos sanos (9 hombres y 8 mujeres; rango de edad 24-65 años).

La edad, peso, glucosa en ayuno, insulina e índice HOMA fueron significativamente mayores en pacientes con RI que en controles ($p=0.0238$, $p=0.0000$, $p=0.0029$, $p=0.0000$, $p=0.0000$). El IMC fue significativamente menor en el grupo control que en los casos ($p=0.0029$). Se encontraron diferencias significativas al comparar la edad de inicio de psoriasis, pero no en la duración de la enfermedad o en el PASI. Todos los pacientes sin RI desarrollaron la enfermedad antes de los 40 años, comparado con el 50% de los pacientes con RI que desarrollaron psoriasis después de los 40 años ($p=0.0006$). No hubo una correlación entre PASI, IMC y la duración de la enfermedad con AC. (Cuadro 1).

Cuadro 1. Comparación de datos antropométricos y bioquímicos entre los grupos (t Student).

	Controles (n=17) Media±DE	Pso + RI (n=26) Media±DE	Pso no RI (n=17) Media ± DE	Controles vs Pso + RI valor p	Controles vs Pso No RI valor p	Pso + RI vs Pso no RI valor p
Edad	36±12	45±11	36±13	0.0238	0.9827	0.0295
Peso (kg)	69±10	90±15	74±11	0.0000	0.1838	0.0005
Altura (m)	1.71±0.07	1.67±0.10	1.65±0.08	0.2671	0.0476	0.4300
IMC	24±3	32±5	27±5	0.0000	0.0124	0.0029
Glucosa	84±15	114±42	86±13	0.0029	0.6794	0.0048
Insulina	8±4	25±9	10±3	0.0000	0.1136	0.0000
HOMA	2±1	7±3	2±1	0.0000	0.0652	0.0000
Edad de inicio (a)		39±14	26±8			0.0006
Duración de la enfermedad (a)		7±5	11±14			0.3377
PASI		10.0±8.6	9.4±12.7			0.8694

Las letras resaltadas (en negritas) indican los datos con diferencias significativas.

7.2 Comparación de Acilcarnitinas:

El análisis y comparación de los valores de acilcarnitinas entre los grupos (ANOVA) se muestra en el cuadro 2, donde se observan diferencias significativas entre los grupos en 14 analitos. En los pacientes con RI se encontraron 23 compuestos significativamente diferentes de los controles; la fenilalanina fue más alta ($p=0.015$) y las relaciones de metionina/leucina ($p=0.0174$), metionina/fenilalanina ($p=0.0156$), glicina/alanina ($p=0.0302$), citrulina/fenilalanina ($p=0.0016$) y citrulina/tirosina ($p=0.0201$) fueron más bajas; por otro lado carnitina libre ($p=0.0239$), carnitinas de cadena corta (C2 $p=0.0158$; C5 $p=0.0455$), mediana (C6DC $p=0.0041$; C8:1 $p=0.0020$), larga (C14:1 $p=0.0067$; C16 $p=0.0043$; C16:1 $p=0.0004$; C18:1 $p=0.0302$; C18:1OH $p=0.0029$), carnitinas saturadas y no saturadas fueron significativamente mayores en pacientes con RI. El cuadro 3 muestra el análisis comparativo mediante la prueba de t de Student.

Cuadro 2. Aminoácidos y acilcarnitinas estadísticamente diferentes entre los grupos. (ANOVA).

Compuesto	Controles n=17 Media	Pso + RI n=26 Media	Pso No RI n=17 Media	Valor p
Fenilalanina	40.34	46.908	39.776	0.015
Citrulina/fenilalanina (relación)	0.654	0.535	0.637	0.015
C0 Carnitina libre	24.834	31.028	24.336	0.016
C2 Acetilcarnitina	9.125	11.413	10.051	0.0451
C3DC+C4OH Malonilcarnitina+Hidroxibutiril carnitina	0.041	0.060	0.0470	0.0045

C5 Isovalerilcarnitina	0.110	0.138	0.102	0.0270
C6DC Metilglutarilcarnitina	0.045	0.062	0.051	0.0208
C8:1 Octenoilcarnitina	0.098	0.163	0.126	0.0123
C14OH 3-Hydroxytetradecanoylcarnitine	0.006	0.009	0.005	0.0090
C16 Palmitoilcarnitina	0.626	0.796	0.649	0.00672
C16:1 Palmitoleilcarnitina	0.045	0.064	0.056	0.00036
C18:1 Oleoilcarnitina	0.867	1.060	0.909	0.04378
C18:1OH Hidroxioleoilcarnitina	0.016	0.022	0.018	0.00093
C5DC+C6OH/C4DC+C5OH (R) Glutarilcarnitina+3 hidroxihexanoilcarnitina	0.196	0.289	0.297	0.02055

Las letras resaltadas indican los analitos significativamente diferentes.

Cuadro 3. Aminoácidos y acilcarnitinas estadísticamente diferentes entre los grupos. (T-Student)

Compuesto	Controles n=17 Media±DE	Casos n=43 Media±DE	Pso + RI n=26 Media±DE	Pso No RI n=17 Media±DE	Controle s vs Casos valor p	Controles vs Pso + RI valor p	Controles vs Pso No RI valor p	Pso No RI vs Pso + RI valor p
PHE Fenilalanine	40.34 ±8.0	44.09±10	46.91±9.5	39.78±8.1	0.1371	0.0150	0.8131	0.0101
CIT/PHE (R) Citrulina/fenilalanina	0.65±0.1	0.58±0.2	0.53±0.2	0.64±0.11	0.0074	0.0016	0.6019	0.0079
CIT/TYR (R) Citrulina/Tirosina	0.53±0.1	0.48±0.1	0.44±0.2	0.54±0.13	0.1215	0.0201	0.8075	0.0122

GLY/ALA(R) Glicina/Alanina	0.93±0.3	0.84±3	0.77±0.2	0.95 ±0.4	0.1650	0.0302	0.8895	0.1623
MET/LEU (R) Metionina/Leucina	0.11±0.0	0.09±0.0	0.09±0.0	0.09±0.02	0.0075	0.0174	0.0274	0.4666
MET/PHE (R) Metionina/Fenilalanina	0.12±0.0	0.09±0.0	0.09±0.0	0.10±0.02	0.0088	0.0156	0.0375	0.3825
C0 Carnitina libre	24.83±8.6	28.38±8.8	31.03±9.7	24.34±5.35	0.1249	0.0239	0.8941	0.0053
C2 Acetilcarnitina	9.12±2.2	10.87±3.2	11.41±3.8	10.05±1.86	0.0266	0.0158	0.1699	0.1682
C3 Propionilcarnitina	1.47±0.7	1.65±0.7	1.82±0.7	1.40±0.60	0.2562	0.0773	0.9921	0.0335
C3DC+C4OH Malonilcarnitina+Hidrox ibutiril carnitina	0.04±0.0	0.05±0.0	0.06±0.0	0.05±0.01	0.0090	0.0028	0.1468	0.0530
C5 Isovalerilcarnitina	0.11±0.7	0.12±0.0	0.14±0.0	0.10±0.03	0.2600	0.0455	0.7334	0.0072
C5DC+C6OH Glutarilcarnitina+3 hidroxihehanoilcarnitin a	0.07±0.0	0.09±0.0	0.10±0.0	0.09±0.02	0.0041	0.0051	0.0360	0.1974
C6DC Metilglutarilcarnitina	0.04±0.0	0.06±0.0	0.06±0.0	0.05±0.01	0.0146	0.0041	0.1712	0.0391
C8:1 Octenoilcarnitina	0.10±0.0	0.15±0.1	0.16±0.1	0.13±0.05	0.0043	0.0020	0.0648	0.1364
C14:1 Tetradecenoilcarnitina	0.04±0.0	0.05±0.0	0.06±0.0	0.05±0.02	0.0256	0.0067	0.2645	0.2402
C16 Palmitoilcarnitina	0.63±0.1	0.74±0.2	0.80±0.2	0.65±0.19	0.0454	0.0043	0.7728	0.0168
C16:1 Palmitoleilcarnitina	0.05±0.0	0.06±0.0	0.06±0.0	0.06±0.01	0.0008	0.0004	0.0101	0.1264

C18:1 Oleoilcarnitina	0.87±0.2	1.00±0.3	1.06±0.3	0.91±0.23	0.0878	0.0302	0.5354	0.0759
C18:1OH Hidroxiolcarnitina	0.02±0.0	0.02±0.0	0.02±0.0	0.02±0.00	0.0262	0.0029	0.4669	0.0128
C3DC+C4OH/C10 (R) Malonilcarnitina+ Hidroxiubutiril carnitina/Decanoilcarnitina	0.52±0.3	0.66±0.3	0.71±0.3	0.58±0.26	0.0810	0.0321	0.4071	0.1519
C5DC+C6OH/C4DC+C5 OH (R) Glutarilcarnitina+3 hidroxihehanoilcarnitina	0.20±0.1	0.29±0.1	0.29±0.1	0.30±0.11	0.0240	0.0231	0.0390	0.9246
C8/C10 (R) Octanoilcarnitina/ Decanoilcarnitina	0.69±0.1	0.77±0.1	0.79±0.1	0.76±0.18	0.0099	0.0017	0.2481	0.3871
C0/C18 (R) Carnitina/estearoilcarnitina	52.57±15.4	63.48±20.2	66.9±22.7	58.3±15.1	0.0412	0.0296	0.1869	0.2244
C16:1/C16 Palmitoleilcarnitina/Palmitoilcarnitina	0.074±0.0	0.086±0.0	0.08±0.02	0.092±0.0	0.0522	0.1550	0.0325	0.2156
C18:1/C18 Oleoilcarnitina/ Estearoilcarnitina	1.84±0.3	2.22±0.5	2.25±0.51	2.17±0.4	0.0022	0.0028	0.0173	0.5952

(RI, resistencia a la insulina; No IR, sin resistencia a la insulina; DE, desviación estándar) (Negritas indica diferencias significativas)

Los pacientes sin RI tuvieron únicamente siete analitos diferentes comparados con controles: los radios de metionina fueron menores y las carnitinas C5DC+C6OH ($p=0.0360$) y C16:1($p=0.010$) y los radios de C5DC+C6OH/C4DC+C5OH ($p=0.0390$), C16:1/C16 ($p=0.0325$), y C18:1/C18 ($p=0.0173$) fueron significativamente mayores

Al realizarse una comparación entre los grupos de psoriasis, nueve analitos resultaron diferentes: fenilalanina ($p=0.0101$), radios de citrulina/fenilalanina ($p=0.0079$), citrulina/tirosina ($p=0.0122$), y C0 ($p=0.0053$), C3 ($p=0.0335$), C5 ($p=0.0072$), C6DC ($p=0.0391$), C16 ($p=0.0168$), y C18:1OH ($p=0.0128$). No se encontraron diferencias entre C5DC+C6OH, C16:1, Met/Leu, Met/Fe, y las relaciones C16:1/C16 y C5DC+C6OH/C4DC+C5OH. En el cuadro 4 se muestra una síntesis de los resultados obtenidos en la comparación de ACs.

Cuadro 4. Síntesis de los resultados en la comparación de aminoácidos y acilcarnitinas entre los grupos.

Resultados			
Controles Vs Casos	Controles Vs Casos RI	Controles Vs Casos sin RI	Casos con RI Vs Casos sin RI
AA. Disminución relativa de metionina y citrulina. AC: Saturadas: Acetil carnitina (C2) Palmitoilcarnitina (C16) C5DC+C6OH Monoinsaturadas: C18:1, C14:1, C16:1, C18:1OH Relaciones: C8/C10 (cadena media) C0/C18 C18:1/C18	AA. Elevación de Fenilalanina, Deficiencia relativa de metionina. AC: Saturadas: Carnitina libre (C0) Acetil carnitina (C2)* Isovalerilcarnitina (C5) Palmitoilcarnitina (C16)** C5DC+C6OH Monoinsaturadas: C8:1, C14:1, C16:1, C18:1, C18:1 OH Relaciones: C8/C10 (cadena media) C0/C18 C18:1/C18	AA: Deficiencia relativa de metionina. AC: Monoinsaturadas: C16:1 <u>C5DC+C6OH</u> Relaciones: C16:1/C16 C18:1/C18	AA: Phe elevada AC: Saturadas C0 C3 C5 C16 Monoinsaturadas: C18:1OH Dicarboxílicas: C6DC

*Incremento de B-Ox

** Marcador de RI

C16:1/C16

C18:1/C18

Marcadores de actividad de enzima SCD (SFA MUFA) ➡

CAPÍTULO VIII: DISCUSIÓN

La psoriasis y la RI son problemas de salud importantes que se asocian comúnmente.^{29,37-39} Ambas enfermedades son multifactoriales, en su fisiopatología están involucrados factores poligénicos y ambientales.⁴⁰ Diversos estudios han demostrado similitudes en la etiología y la fisiopatología de ambas enfermedades, como la asociación de variantes genéticas entre ambas entidades,⁴¹ la inflamación como un factor desencadenante común²⁹, o que fármacos utilizados para el tratamiento de la resistencia a la insulina²⁹ así como una dieta baja en grasas y la pérdida de peso mejoran las placas de psoriasis y la RI.⁴²

Algunos reportes previos han demostrado que las tiazolidinedionas son de utilidad para el tratamiento de la psoriasis y la resistencia a la insulina.²⁹ Estos fármacos disminuyen la concentración de malonil-Co-A, liberando CPT-1 para iniciar la β -oxidación de los ácidos grasos en la mitocondria. Sin embargo, esta disminución de malonil-CoA es el resultado de la activación de la adenosina monofosfato quinasa (AMPK) que se ha demostrado que es prevenida por SCD-1.⁴³

El aumento del índice de masa corporal (IMC) es un factor de riesgo común para psoriasis y RI. En este estudio, ambos grupos de pacientes tuvieron un IMC mayor a los controles. En individuos con sobrepeso y obesos existe un estado de inflamación crónica de bajo grado que está asociado con un incremento en la expresión de citocinas pro-inflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa (FNT- α) e interleucina 6 (IL-6).⁴⁴ Estas citocinas se encuentran aumentadas en psoriasis y resistencia a la insulina. La edad también es un factor de riesgo para desarrollar RI. Se encontraron diferencias significativas en la edad de ambos grupos: únicamente el 50% de los pacientes con RI desarrollaron psoriasis después de los 40 años, sin diferencias en la

duración de la enfermedad, sin embargo, no se han encontrado diferencias en el PASI entre los pacientes con y sin RI.⁴⁵

Algunos autores han sugerido que esta asociación no es una comorbilidad, sino que las condiciones comparten una etiología común.³⁸⁻³⁹ Algunos reportes previos han señalado a la disfunción mitocondrial como un factor subyacente para el desarrollo de la psoriasis y la RI.⁴⁶ En cuanto a la función mitocondrial, algunos tratamientos para la psoriasis actúan sobre ella^{21,27,28} y se ha descrito que los pacientes con RI presentan una disfunción mitocondrial.³⁰

En este estudio, se analizó la β -oxidación mitocondrial en pacientes con psoriasis, con y sin resistencia a la insulina, mediante la cuantificación de acilcarnitinas en sangre con MS/MS, que representa principalmente la oxidación de ácidos grasos hepáticos.

Encontramos que los pacientes con resistencia a la insulina (que no se sabían intolerantes a los carbohidratos o diabéticos) mostraron un patrón distintivo similar a lo reportado previamente para diabetes, reflejando un incremento de la β -oxidación (niveles elevados de C2 en pacientes con psoriasis y RI) y una sobrecarga de ácidos grasos a la mitocondria (niveles elevados de AC de cadena corta, mediana y larga en pacientes con psoriasis y RI).

Estos datos son consistentes con lo informado por Sorokin et al., quienes también encontraron un aumento de acilcarnitinas en la sangre de pacientes psoriásicos que se interpretó como un aumento en la liberación de ácidos grasos libres de las células de depósito y una alteración de la β -oxidación.⁴⁷ Sin embargo, también encontraron mayores cantidades de ácidos grasos oxidados e insaturados, principalmente derivados de los ácidos linoleico (C18:2) y araquidónico (C20) en la sangre y la piel de los pacientes. En su estudio, los autores no mencionan el estado metabólico de los pacientes.⁴⁷

Existen reportes de alteraciones en la expresión y el metabolismo de los lípidos en la sangre y en las lesiones de pacientes con psoriasis. Las lesiones psoriásicas tienen una proporción de composición inadecuada de ceramidas y lípidos totales; los fosfolípidos, los triacilglicerolos y el colesterol están aumentados tanto en sangre como en la epidermis de los pacientes psoriásicos, con una disminución de la proporción de la fracción esterificada de ácidos grasos en la piel normal de los pacientes con psoriasis severa.⁴⁸

En nuestro estudio, cuando ambos grupos de psoriasis se compararon con el control, mostraron valores más altos de ácidos grasos saturados y monoinsaturados (MUFA), principalmente C16, C16:1, C18:1, C16:1/C16, C18:1/C18 además de C5DC+C6OH/C4DC+C5OH.

El ácido palmítico (C16) y el ácido esteárico (C18) son los ácidos grasos saturados más abundantes y provienen ya sea de la dieta o por síntesis de novo. Estos se convierten en ácidos grasos monoinsaturados (ácido palmitoleico (C16:1) y oleico (C18:1)) mediante una enzima del retículo endoplásmico denominada estearoil-Co A desaturasa 1 (SCD1). Las desaturasas, que catalizan la síntesis de C16:1 y C18:1 (MUFAs), muy importantes en el metabolismo de los lípidos en la piel. Estos MUFAs sintetizados endógenamente son relevantes para una variedad de funciones celulares, como la síntesis de diacilglicerolos, fosfolípidos, triglicéridos (TG), ésteres de cera y ésteres de colesterol necesarios para ejercer las diferentes funciones de la piel, como la formación de queratinocitos.⁴⁹ La actividad de SCD-1 está determinada por una mayor proporción de C16:1/C16 y C18:1/C18, la cual encontramos significativamente más elevada en ambos grupos de psoriasis en este estudio.

La SCD se expresa en el hígado, el músculo esquelético y el tejido adiposo y se ha asociado con la regulación de la oxidación de ácidos grasos. Los ratones knockout para el gen *Scd-1* tienen una adiposidad corporal reducida y una mayor sensibilidad a la insulina.⁵⁰ Una disminución en la actividad de SCD-

1 se ha asociado con un aumento en la β -oxidación; de lo contrario, el aumento de la grasa y el músculo esquelético, y los niveles de SCD-1 están relacionados con el aumento de la adiposidad (Figura 5).

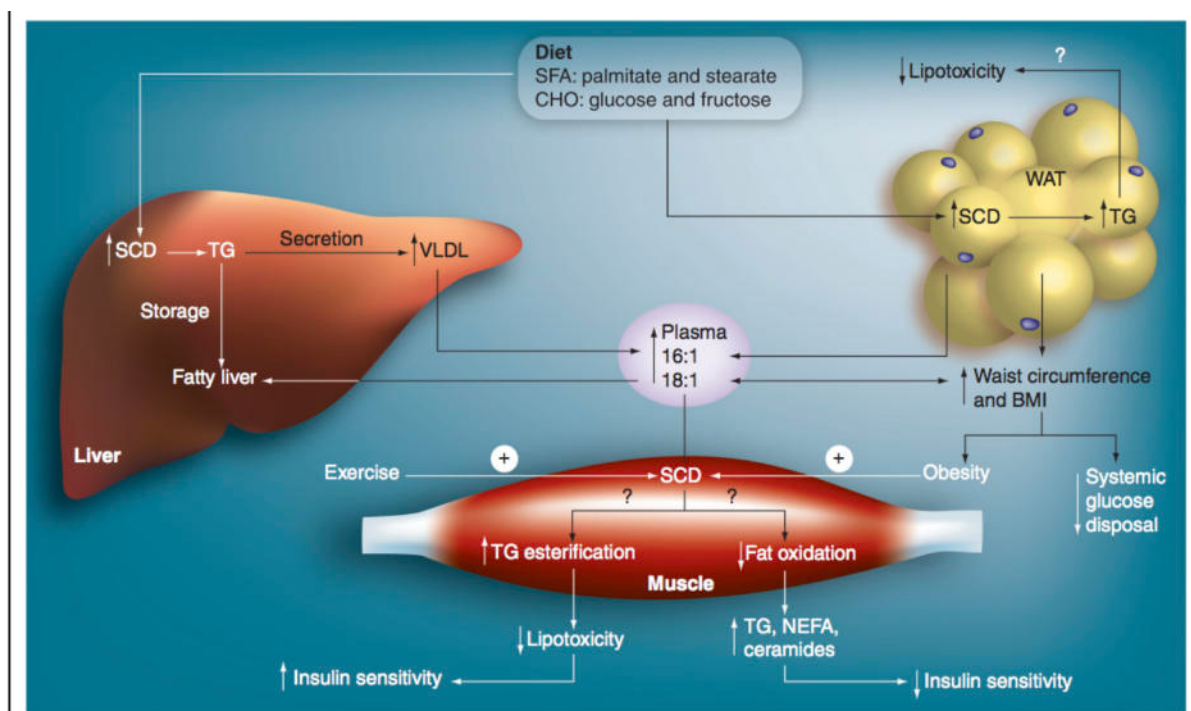
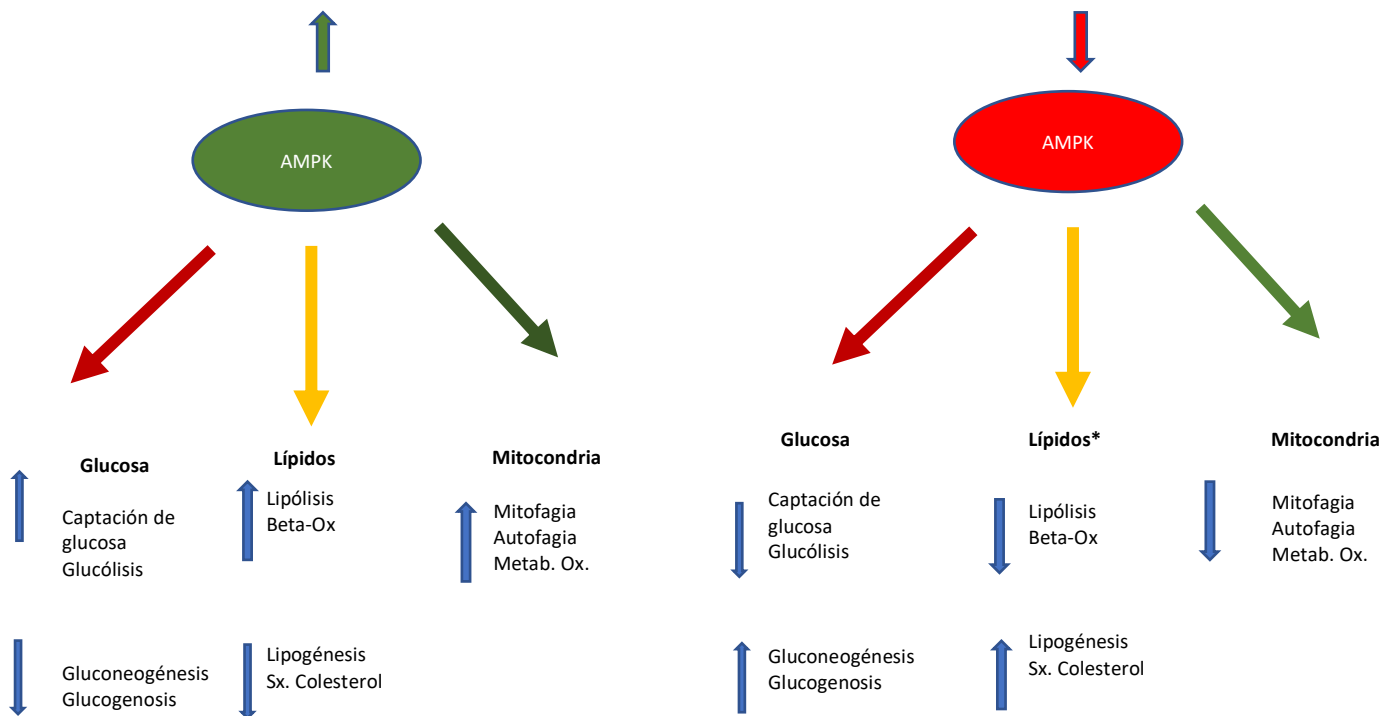


Figura 6. Esquema que muestra el papel de la SCD-1 en el desarrollo de la resistencia a la insulina

Dada la relación entre la adiposidad y la resistencia a la insulina en humanos, es probable que la SCD-1 desempeñe un papel directo en el desarrollo de la resistencia a la insulina, como han propuesto otros autores.⁴⁹ Algunas de las enzimas metabólicas lipídicas reguladas por la actividad de la SCD-1 son la sintasa de ácidos grasos hepática, la glicerol-3-aciltransferasa, la carnitina palmitoil transferasa (CPT1) y la acil-CoA-deshidrogenasa de cadena muy larga.⁵¹ La carnitina palmitoil transferasa I (CPT-I) es la enzima responsable de transportar los ácidos grasos esterificados a las mitocondrias, y el principal regulador de la β -oxidación.⁴²

La actividad aumentada de SCD-1 bloquea la AMPK, que está asociada con el metabolismo de la glucosa, las proteínas y los lípidos (figura 6). Los pacientes con psoriasis también pueden tener una función disminuida de AMPK, que es responsable de aumentar la lipogénesis, bloquear la β -oxidación mitocondrial y reducir la mitofagia (figura 7).⁵²

55



*Papel similar al de-malonil CoA (bloqueo de CPT1)

Figura 8. Papel de AMPK en el metabolismo de carbohidratos, lípidos y función mitocondrial.

Nuestros resultados sugieren que la actividad de SCD-1 aumenta, lo que lleva a un metabolismo de lípidos alterado con una mayor formación de MUFA. Esta alteración en presencia de susceptibilidad genética ya sea para psoriasis, DT2 o ambas, conduce al desarrollo de estas enfermedades (figura 8).

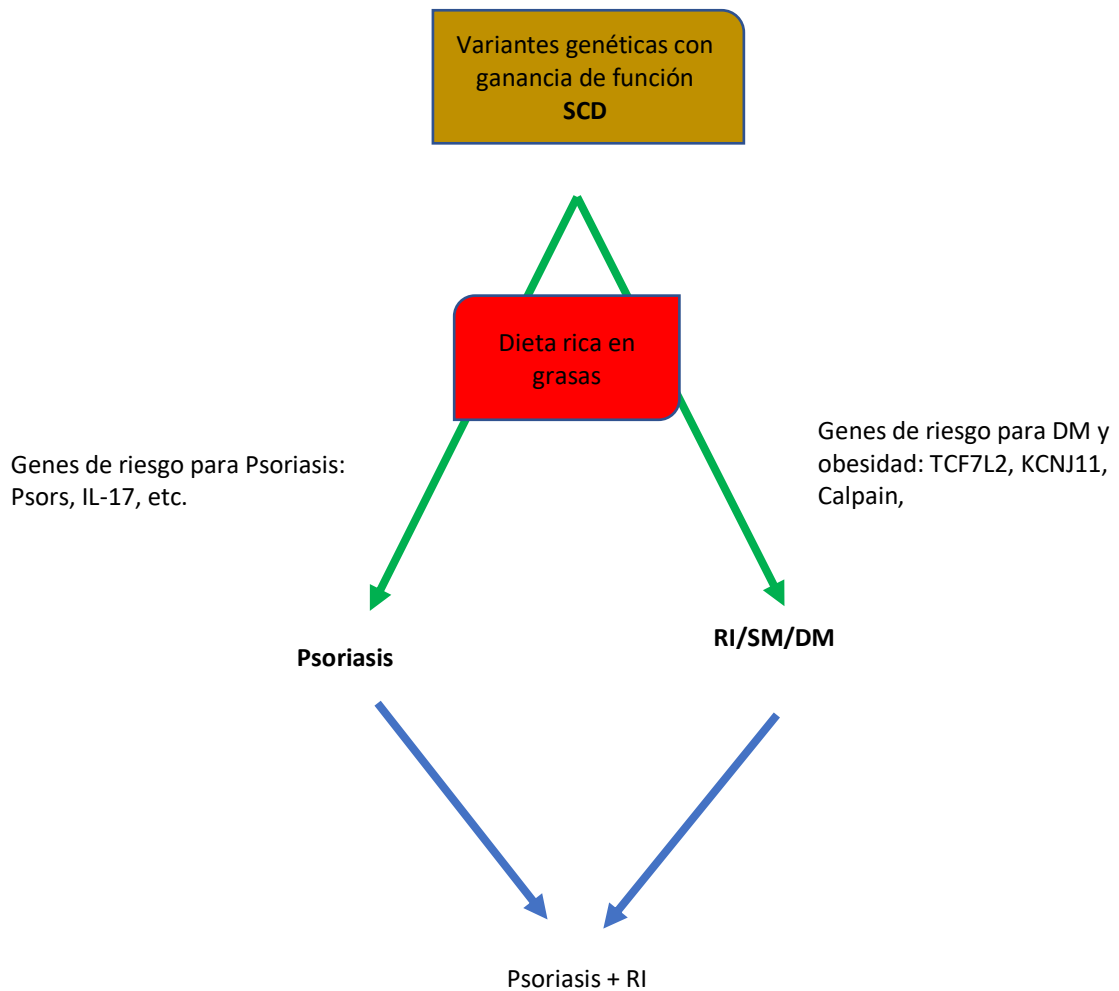


Figura 9. Propuesta de fisiopatología de psoriasis y resistencia a la insulina

Recientemente, la AMPK se ha implicado en la regulación de la apoptosis. Aunque el mecanismo molecular por el cual la AMPK induce y/o inhibe la muerte celular no está claro, la activación de la AMPK induce la apoptosis en las células cancerosas. Por lo tanto, si hay un aumento de la actividad de SCD-1 que bloquea la función de AMPK, esto podría estar relacionado con el aumento de la supervivencia de los queratinocitos que se observa en la psoriasis.⁵³ Son necesarios más estudios para analizar la actividad de SCD1 en estos pacientes.

La mayor cantidad de C5DC + C6OH y la relación C5DC + C6OH/C4DC + C5OH indican mayores cantidades de lisina e hidroxilisina, que son AA importantes en la producción de colágeno.⁵⁴ Este aumento puede deberse a una mayor demanda de síntesis de colágeno y proliferación de queratinocitos en los pacientes con psoriasis, como lo propuesto por Kamleh et al.⁵⁵

Otro hallazgo interesante es el aumento del contenido de mtDNA encontrado en nuestros pacientes, independiente de la RI, lo que concuerda con lo reportado por de Therianou et al⁵⁶, quienes encontraron un aumento del contenido mitocondrial en el suero de pacientes psoriáticos. Sin embargo, su estudio no diferenció a los sujetos IR de los no IR, lo cual es esencial, ya que se ha informado un bajo contenido de ADNmt en pacientes IR sin psoriasis.⁵⁷ Estos hallazgos sugieren un papel clave de la mitocondria en la psoriasis.

El aumento de la excreción de ácido úrico en pacientes con psoriasis y RI encontrado en nuestro estudio es consistente con reportes previos de una asociación significativa con obesidad en pacientes diabéticos.⁵⁸

Una fortaleza de nuestro estudio es que comparamos las diferencias metabólicas en pacientes psoriáticos con y sin RI e incluimos sujetos control sin riesgo de desarrollar RI. El pequeño número de pacientes puede ser una debilidad del estudio, pero las diferencias estadísticamente significativas entre los metabolitos informados respaldan el papel de la mitocondria en la psoriasis.

Aunque este estudio no fue diseñado para dilucidar qué se desarrolla primero, la psoriasis o la RI, ambas son condiciones multifactoriales en las que la susceptibilidad genética subyace a un entorno adverso, y la obesidad es un factor de riesgo de empeoramiento. Según nuestros resultados, podemos especular que el aumento de la actividad de la enzima SCD-1 es el primer evento

que desencadena la psoriasis en pacientes genéticamente susceptibles. Las cantidades más altas de C16:1 que se encuentran en ambos grupos de pacientes con psoriasis es un indicador del aumento de la actividad de esta enzima.⁴⁹ SCD-1 ejerce funciones reguladoras potentes en la inflamación celular y las respuestas al estrés en distintos tipos de células, incluidas las células β , los adipocitos, macrófagos, células endoteliales y miocitos.⁵⁹ El aumento de la actividad de la SCD se ha asociado con la resistencia a la insulina.⁶⁰

La RI en pacientes con psoriasis de inicio temprano aparece a medida que los sujetos envejecen y aumentan de peso, como lo pudimos observar, ya que el 50% de los pacientes del grupo con RI tenían psoriasis de inicio temprano. Aquellos con RI y psoriasis de inicio tardío, que tiene una base genética diferente en comparación con aquellos con psoriasis de inicio temprano⁶¹, también son mayores y obesos y, por lo tanto, más susceptibles de presentar ambas condiciones simultáneamente. Es importante mencionar que ninguno de los pacientes conocía su RI hasta el ingreso al estudio; por lo tanto, es posible que estos pacientes sean diagnosticados más tarde en la vida.

CAPÍTULO IX: CONCLUSIONES

En conclusión, los pacientes con psoriasis tienen una alteración en el metabolismo de los lípidos. Los pacientes con psoriasis con y sin RI tienen un patrón de acilcarnitinas diferente que refleja una alteración en la β -oxidación. Los pacientes con susceptibilidad genética para desarrollar enfermedades como la psoriasis, RI o ambas pueden tener una mayor actividad de la SCD-1.

Estas alteraciones enzimáticas y la disfunción de la β -oxidación también pueden ser responsables de las manifestaciones clínicas en estos pacientes. Esto no solo puede servir como un posible objetivo de tratamiento, sino también como un posible mecanismo de detección.

CAPÍTULO X: PERSPECTIVAS

- Evaluar actividad de SCD en pacientes con psoriasis.
- Evaluar variantes de SCD con ganancia de función en pacientes con psoriasis.
- Evaluar variantes de SCD en RI/SM/DM.
- Hacer un estudio para evaluar el papel de los medicamentos para tratamiento a RI, como la Metformina (actúa estimulando AMPK) y con tiazolidinedionas (TZD) (actúan en PPAR) en psoriasis.

CAPÍTULO XI: ANEXOS

I. CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO



FORMATO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO



Título del Estudio	Análisis de la función mitocondrial en pacientes con psoriasis y su asociación con resistencia a la insulina
Nombre del Investigador Principal	Dra. Laura Elia Martínez Garza
Servicio / Departamento	Dermatología/Genética
Teléfono de Contacto	83-29-42-17
Persona de Contacto	Dra. Laura Elia Martínez Garza
Versión de Documento	1.2 para Grupo Control
Fecha de Documento	09 junio 2017

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.

¿CUÁL ES EL PROPÓSITO DEL ESTUDIO?

El propósito de este estudio es evaluar el papel de la mitocondria en pacientes con psoriasis y su asociación con resistencia a la insulina mediante la cuantificación de DNA mitocondrial, acilcarnitinas y ácidos orgánicos.

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

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.

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

La duración del estudio será de 18 meses

Se incluirán 15 en este centro inicialmente.

COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN



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

Los criterios de inclusión y de exclusión son los siguientes:

Inclusión: Pacientes con diagnóstico clínico de psoriasis en placa, mayores de 18 años, que no se encuentren recibiendo tratamiento, sin historia familiar o diagnóstico previo de resistencia a la insulina, Diabetes mellitus tipo 2 y dislipidemia (lípidos elevados en sangre)

Se incluirá un grupo de controles sanos sin antecedentes de psoriasis, sin historia familiar o diagnóstico previo de resistencia a la insulina, Diabetes mellitus tipo 2 y dislipidemia.

Exclusión: Pacientes con otro tipo de psoriasis, menores de 18 años, pacientes con diagnóstico previo de resistencia a la insulina, DM tipo 2, dislipidemia, embarazo

¿CUÁL ES EL TRATAMIENTO DEL ESTUDIO?

En este estudio no se prescribirá tratamiento alguno.

¿CUÁLES SON LOS PROCEDIMIENTOS QUE SE ME REALIZARÁN?

Los procedimientos que se le realizarán serán los siguientes:

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 en el dedo y se le solicitará también una muestra de orina.

¿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 se le solicitará también una muestra de orina.

¿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

COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN



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.

¿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.

¿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.

¿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.

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

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

¿RECIBIRÁ ALGÚN PAGO POR SU PARTICIPACIÓN EN ESTE ESTUDIO?

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

¿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 investigación 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. Una vez obtenidas y procesadas las muestras para obtención de DNA mitocondrial éstas serán almacenadas en el banco del



COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

3

Formato de Consentimiento Informado
Versión 1.2 09 junio 2017 para Grupo Control



departamento de genética a una temperatura de -80°C durante el periodo del estudio para su análisis final. Una vez cumplido ese lapso se desecharán en los contenedores marcados para líquidos o RPBI.

¿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.

¿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.

¿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.

COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN



¿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.

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. José Gerardo Garza Leal**, Presidente del

COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN





Comité de Ética en Investigación de nuestra Institución o al **Lic Antonio Zapata de la Riva** 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.
- ☐ 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 (sangre, orina) 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 una copia de este documento de consentimiento firmado.


COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

6

Formato de Consentimiento Informado
Versión 1.2 09 junio 2017 para Grupo Control



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


COMITÉ DE ÉTICA EN 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

COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

II. PUBLICACIONES



Mitochondrial function in psoriasis and insulin resistance: a pilot study

A. Villarreal-Martínez,^{1,*} M. Gómez-Flores,¹ J. Ocampo-Candiani,¹ C. Ruiz-Herrera,² M.D.R. Torres-Sepúlveda,² M. Rodríguez-Rivera,² G. Calvo-Anguiano,² L. Martínez-de-Villarreal²

¹Dermatology, Hospital Universitario "Dr. José E. González", Universidad Autónoma de Nuevo León, Nuevo León, Mexico; ²Genetics, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, Mexico

Background: Psoriasis is characterized by keratinocyte proliferation and chronic inflammation, and for a higher association with insulin resistance (IR) and other diseases. Lipid profile disturbances and up-regulation of expression of enzymes crucial for fatty acid oxidation have been reported in patients with psoriasis. Mitochondrial beta-oxidation is altered in patients with IR. A common mitochondrial dysfunction could be involved in the origin of both inflammatory diseases.

Objectives: Evaluate mitochondrial beta-oxidation in psoriatic patients with or without insulin resistance.

Methods: Blood and urine samples from patients with clinical diagnosis of psoriasis, and healthy lean subjects, were obtained. Insulin and glucose were determined by conventional methods. Amino acids (AA) and acylcarnitines (AC) profiles were obtained by MS/MS, urinary organic acids were analyzed by GC-MS. According to HOMA-IR values, patients were distributed into 2 groups: 1) patients with psoriasis and IR, 2) patients with psoriasis without IR. Healthy subjects were included as controls.

Results: Comparison of psoriatic patients ($n = 20$) vs. controls ($n = 10$) showed significantly higher levels of C2 ($P = 0.004$) and C16:1 ($P = 0.005$), and relative higher amounts of citrulline and valine. Patients with psoriasis and IR as compared to controls exhibit significant higher amounts of: C3DC, C5, C6DC, C14:1, C16, C16:1 and C18:1. Comparison between psoriatic patients with and without IR showed significant differences in C3, C3DC, C5, C16, C16OH, C18:1 and C18OH. Palmitic acid excretion was higher in psoriatic subjects. Significantly higher amount of C2 (acetylcarnitine) is a reflection of an increased beta-oxidation, in psoriatic patients. C16:1 (palmitoleic carnitine) could be a marker of psoriasis. Acylcarnitine pattern in IR psoriatic patients resembles the one previously reported in IR subjects.

Aceptado para presentación oral

JEADV

VOLUME 33, SUPPLEMENT 3, APRIL 2019

6th Congress of the Skin Inflammation and Psoriasis
International Network
25-27 April, 2019
Paris, France

Mitochondrial dysfunction: The pathological link between psoriasis and insulin resistance?

Alejandra Villarreal-Martinez¹  | Laura Elia Martinez-de-Villarreal² |
 Minerva Gomez-Flores¹ | Sonia Chavez-Alvarez¹  | Ricardo Cerda-Flores³ |
 Jorge Ocampo-Candiani¹  | Consuelo Ruiz-Herrera² | Marcelo R. Rodriguez-Rivera² |
 Jesús Zacarías Villarreal-Perez⁴ | José Gerardo Gonzalez-Gonzalez⁴ | Geovana Calvo-Anguiano²

¹Servicio de Dermatología, Hospital Universitario "Dr. José E. González", Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, Mexico

²Departamento de Genética, Hospital Universitario "Dr. José E. González", Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, Mexico

³Departamento de Genética de Poblaciones, Facultad de Enfermería, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, Mexico

⁴Servicio de Endocrinología, Hospital Universitario "Dr. José E. González", Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, Mexico

Correspondence

Geovana Calvo-Anguiano, Departamento de Genética, Hospital Universitario "Dr. José E. González", Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, N.L., México. Avenida Francisco I. Madero y Avenida José Eleuterio González S/N. Mitras Centro, Monterrey, Nuevo León 64460, Mexico.
 Email: gcalvo.ang@gmail.com

Abstract

Background: Psoriasis is strongly associated with insulin resistance (IR). Lipid profile disturbances and upregulation of enzymes crucial for fatty acid oxidation have been reported in patients with psoriasis. Mitochondrial β -oxidation is altered in patients with IR. Common mitochondrial dysfunction may be involved in the origin of both diseases.

Objective: This study aimed to evaluate mitochondrial β -oxidation, intermediary metabolism, and mitochondrial content in psoriatic patients with or without IR and compare them to healthy controls.

Methods: The participants were divided into three groups: (1) psoriasis and IR ($n = 26$); (2) psoriasis without IR ($n = 17$); and (3) healthy controls ($n = 17$). Quantification of amino acids and acylcarnitines (AC) by tandem mass spectrometry, determination of urinary organic acids by gas chromatography/mass spectrometry (GC/MS), and mitochondrial DNA quantification were performed in all groups.

Results: When comparisons were made between the two psoriatic groups, no differences were found between: C5DC + C6OH, C16:1, Met/Leu, Met/Phe, C16:1/C16, and C5DC + C6OH/C4DC + C5OH ratios. Nine analytes were different: phenylalanine, Cit/Phe, and Cit/Tyr ratios, C0, C3, C5, C6DC, C16, and C18:1OH. There were no correlations between psoriasis area and severity index (PASI), body mass index (BMI) and duration of disease with ACs. A higher proportion of patients with psoriasis showed increased urine levels of uric acid and hippuric acid ($p = 0.01$). The mtDNA content was significantly higher in cases than in controls, with no differences between IR and non-IR psoriatic patients.

Conclusions: Psoriasis patients with and without IR have a different acylcarnitine profile reflecting impaired β -oxidation. A distinctive profile of acylcarnitines suggests an involvement of mitochondrial function associated with an increase in stearoyl CoA desaturase (SCD) activity in psoriatic patients with and without IR.

Factor de impacto: 9.

CAPÍTULO XII: BIBLIOGRAFÍA

1. Menter A, Gottlieb A, Feldman SR, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis Section1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol*. 2008;**58**(5):826-850.
2. Arenas, R. Psoriasis In: Dermatología: Atlas, diagnóstico y tratamiento. Ed. McGraw Hill, 2009 Cap. 121, pp.594.
3. Griffiths CE, Christophers E, Barker JN, et al. A classification of psoriasis vulgaris according to phenotype. *Br J Dermatol*. 2007;**156**(2):258-262.
4. Elder JT, Nair RP, Voorhees JJ. Epidemiology and the genetics of psoriasis. *J Invest Dermatol*. 1994;**102**(6):24S-27S.
5. Schön MP, Boehncke WH. Psoriasis. *N Engl J Med*. 2005;**352**(18):1899–1912.
6. Elder JT. Genome-wide association scan yields new insights into the immunopathogenesis of psoriasis. *Genes Immun*. 2009;**10**(3):201–209.
7. Boehncke W. Etiology and Pathogenesis of Psoriasis. *Rheum Dis Clin N Am*. 2015; **41**(4):665-675.
8. Nestle, F, Kaplan, DH and Barker, J. Psoriasis. *N Engl J Med*. 2009;**361**(5):496-509.
9. Costa C, Incio J, Soares R. Angiogenesis, and chronic inflammation: cause or consequence? *Angiogenesis*. 2007;**10**(3):149–166.
10. Rosenberger C, Solovan C, Rosenberger AD, et al. Upregulation of hypoxia- inducible factors in normal and psoriatic skin. *J Invest Dermatol*. 2007;**127**(10): 2445–2452.
11. Teige I, Hvid H, Svensson L, et al. Regulatory T cells control VEGF-

- dependent skin inflammation. *J Invest Dermatol*. 2009;**129**(6):1437–1445.
12. Elias PM, Arbiser J, Brown BE, et al. Epidermal vascular endothelial growth factor production is required for permeability barrier homeostasis, dermal angiogenesis, and the development of epidermal hyperplasia: implications for the pathogenesis of psoriasis. *Am J Pathol*. 2008;**173**(3):689–699.
 13. Villarreal-Martínez A, Gallardo-Blanco H, Cerda-Flores R, et al. Candidate gene polymorphisms and risk of psoriasis: A pilot study. *Exp Ther Med*. 2016;**11** (4):1217-1222.
 14. Gisondi P, Tessari G, Conti A, et al. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a hospital-based case-control study. *Br J Dermatol*. 2007;**157**(1): 68–73.
 15. Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB, et al. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *JAMA*. 2006;**296**(14):1735–1741.
 16. Mallbris L, Akre O, Granath F, et al. Increased risk for cardiovascular mortality in psoriasis inpatients but not in outpatients. *Eur J Epidemiol*. 2004;**19**(3): 225–30.
 17. Ludwig RJ, Herzog C, Rostock A, et al. Psoriasis: a possible risk factor for development of coronary artery calcification. *Br J Dermatol*. 2007;**156**(2):271–276.
 18. Hall C, Crosier K, Crosier P. Live imaging epidermal cell metabolism during inflammation: a new immunometabolic role for epidermal keratinocytes. *Inflammation and Cell Signaling*. 2014;**1**:e318.
 19. Caspary F, Elliott G, Navé B.T. A new therapeutic approach to treat psoriasis by inhibition of fatty acid oxidation by Etomoxir. *B J Dermatol*. 2005;**153**(5):937-944.
 20. Klug H, Schuize P. Unusual mitochondrial reaction in psoriatic

keratinocytes. *Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol*.1988;**56**(3):201-203.

21. Feichtinger R, Sperl W, Bauer J, et al. Mitochondrial dysfunction: a neglected component of skin diseases. *Exp Dermatol*. 2014;**23**(9): 607-614.
22. Pagano G, Talamanca A, Castello G, et al. Oxidative Stress and Mitochondrial Dysfunction across Broad-Ranging Pathologies: Toward Mitochondria-Targeted Clinical Strategies. *Oxid Med Cell Longev*. 2014;2014:541230.
23. Morris G, Berk M. The many roads to mitochondrial dysfunction in neuroimmune and neuropsychiatric disorders. *BMC Med*. 2015;**13**:68.
24. Kadam DP, Suryakar AN, Ankush RD, Kadam CY, Deshpande KH. Role of Oxidative stress in various stages of psoriasis. *Ind J Clin Biochem*. 2010; **25**(4):388-392.
25. Gabr SA, Al-Ghadir AH. Role of cellular oxidative stress and cytochrome c in the pathogenesis of psoriasis. *Arch Dermatol Res*. 2012;**304**(6):451-457.
26. Morlière P, Dubertret L, Sa e Melo T, et al. The effect of anthralin (dithranol) on mitochondria. *Br J Dermatol*. 1985;**112**(5):509-515.
27. McGill A, Frank A, Emmet N, Leech SN, Turnbull DM, Birch-Machin MA, et al. The antipsoriatic drug anthralin accumulates in keratinocyte mitochondria, dissipates mitochondrial membrane potential, and induces apoptosis through a pathway dependent on respiratory competent mitochondria. *FASEB J*. 2005;**19**(8):1012-1014.
28. Gu X, Nylander E, Coates PJ, Nylander K. Oxidation reduction is a key process for successful treatment of psoriasis by narrow-band UVB phototherapy. *Acta Derm Venereol*. 2015;**95**(2):140-146.

- 29.** Napolitano M, Megna M, Monfrecola G. Insulin Resistance and Skin Diseases. *Scientific World Journal*. 2015:479354.
- 30.** Mai M, Tönjes A, Kovacs P, Stumvoll M, Fiedler GM, Leichtle AB. Serum Levels of Acylcarnitines are altered in prediabetic conditions. *Plos One*. 2013;**8**(12): e82459.
- 31.** Villarreal-Pérez JZ, Villarreal-Martínez J, Lavallo-González F, Torres Sepúlveda M, Ruiz-Herrera C, et al. Plasma and urine metabolic profiles are reflective of altered beta-oxidation in non-diabetic obese subjects and patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetology and Metabolic Syndrome*. 2014;**6**:129.
- 32.** Sanyal AJ, Campell-Sargent C, Mirshahi F, Rizzo WB, Contos MJ, Sterling RK, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities. *Gastroenterology*. 2001;**120**(5):1183-1192.
- 33.** Mitochondrial Medicine Society's Committee on Diagnosis, Haas RH, Parikh S, Falk MJ, Saneto RP, Wolf NI, Darin N, Wong LJ, Cohen BH, Naviaux RK. The In-depth Evaluation of Suspected Mitochondrial Disease. *Mol Genet Metab*. 2008;**94**(1):16-37
- 34.** Buccini Graciela S, Wolfthal D.L. Valores de corte para índices de insulinoresistencia, insulinosensibilidad e insulino secreción derivados de la fórmula HOMA y del programa HOMA2. Interpretación de los datos. *RAEM*. 2008;**45**(1):3-21.
- 35.** Qu HQ, Li Q, Rentfro AR, Fisher-Hoch SP, McCormick JB. The definition of insulin resistance using HOMA-IR for Americans of Mexican descent using machine learning. *PLoS One*. 2011;**6**(6):e21041.
- 36.** García-García J.A., Reding-Bernal A, López-Alvarenga JC. Cálculo del

tamaño de la muestra en investigación en educación médica. *Inv Ed Med*. 2013;**2**(8):217-224

37. Hao Y, Zhu YJ, Zou S, et al. Metabolic Syndrome and Psoriasis: Mechanisms and Future Directions. *Front Immunol*. 2021;**12**:711060.
38. Abramczyk R, Queller JN, Rachfal AW, Schwartz SS. Diabetes and Psoriasis: Different Sides of the Same Prism. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2020;**13**:3571-3577.
39. Fitzgerald R, Sadlier M, Connolly M, Tobin AM. Psoriasis and insulin resistance: a review. *J Diab Res Clin Met*. 2014;**3**:3.
40. Davidovici BB, Sattar N, Prinz J, Puig L, et al. Psoriasis and systemic inflammatory diseases: potential mechanistic links between skin disease and co-morbid conditions. *J Invest Dermatol*. 2010;**130**(7):1785-17
41. Wang H, Wang Z, Rani PL, et al. Identification of PTPN22, ST6GAL1 and JAZF1 as psoriasis risk genes demonstrates shared pathogenesis between psoriasis and diabetes. *Exp Dermatol*. 2017;**26**(11):1112-1117.
42. Caspary F, Elliott G, Navé B.T. A new therapeutic approach to treat psoriasis by inhibition of fatty acid oxidation by Etomoxir. *B J Dermatol*. 2005;**153**(5):937-944.
43. Colca JR, McDonald WG, Kletzien RF. Mitochondrial target of thiazolidinediones. *Diabetes Obes Metab*. 2014;**16**(11):1048-1054.
44. Rodríguez-Hernández H, Simental-Mendía LE, Rodríguez-Ramírez G, Reyes-Romero MA. Obesity and inflammation: epidemiology, risk factors, and markers of inflammation. *Int J Endocrinol*. 2013;**2013**:678159.

45. Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB, Gelfand JM. Prevalence of cardiovascular risk factors in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2006;**55**(5):829-35.
46. Alwehaidah MS, Al-Kafaji G, Bakhiet M, Alfadhli S. Next-generation sequencing of the whole mitochondrial genome identifies novel and common variants in patients with psoriasis, type 2 diabetes mellitus and psoriasis with comorbid type 2 diabetes mellitus. *Biomed Rep*. 2021;**14**(5):41.
47. Sorokin AV, Domenichiello AF, Dey AK, *et al*. Bioactive Lipid Mediator Profiles in Human Psoriasis Skin and Blood. *J Invest Dermatol*. 2018;**138**(7):1518-1528.
48. Nowowiejska J, Baran A, Flisiak I. Aberrations in Lipid Expression and Metabolism in Psoriasis. *Int J Mol Sci*. 2021;**22**(12):6561.
49. Sampath H, Ntambi J. Role of stearoyl-CoA desaturase in human metabolic disease. *Future Lipidology*. 2008;**3**:2,163-173.
50. Ntambi JM, Miyazaki M, Stoehr JP, *et al*. Loss of stearoyl-CoA desaturase-1 function protects mice against adiposity. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2002;**20**;99(17):11482-6.
51. Koeberle A, Löser K, Thürmer M. Stearoyl-CoA desaturase-1 and adaptive stress signaling. *Biochim Biophys Acta*. 2016;**1861**(11):1719-1726.
52. Lin SC, Hardie DG. AMPK: Sensing Glucose as well as Cellular Energy Status. *Cell Metab*. 2018;**27**(2):299-313.

- 53.** Villanueva-Paz M, Cotán D, Garrido-Maraver J, *et al.* AMPK Regulation of Cell Growth, Apoptosis, Autophagy, and Bioenergetics. *Exp Suppl.* 2016;**107**:45-71.
- 54.** Yamauchi M, Sricholpech M. Lysine post-translational modifications of collagen. *Essays Biochem.* 2012;**52**:113-133.
- 55.** Kamleh MA, Snowden SG, Grapov D, *et al.* LC-MS metabolomics of psoriasis patients reveals disease severity-dependent increases in circulating amino acids that are ameliorated by anti-TNF α treatment. *J Proteome Res.* 2015;**14**(1):557-566.
- 56.** Therianou A, Vasiadi M, Delivanis DA, *et al.* Mitochondrial dysfunction in affected skin and increased mitochondrial DNA in serum from patients with psoriasis. *Exp Dermatol.* 2019;**28**(1):72-75.
- 57.** Razeek, E., Mahmoud, M., Zekrie, E, *et al.* Association of peripheral blood mitochondrial DNA content with type 2 diabetic patients. *Journal of Applied Sciences Research.* 2012;**8**(10): 4958-4963.
- 58.** Liu F, Chen S, Zhao W, *et al.* Urine Uric Acid Excretion Levels are Positively Associated with Obesity and Abdominal Obesity in Type 2 Diabetes Patients without Chronic Kidney Disease. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2021;**14**:4691-4703.
- 59.** Danilenko DM. An Overview of the Pathogenesis of Immune-mediated Skin Injury. *Toxicol Pathol.* 2016;**44**(4):536-544.
- 60.** Brown JM, Rudel LL. Stearoyl-coenzyme A desaturase 1 inhibition and the metabolic syndrome: considerations for future drug discovery. *Curr Opin Lipidol.* 2010;**21**(3):192-197

61.Queiro R, Tejón P, Alonso S, Coto P. Age at disease onset: a key factor for understanding psoriatic disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;**53**(7):1178-1185.

CAPÍTULO XIII.

RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO

ALEJANDRA VILLARREAL MARTÍNEZ.

Candidata para obtener el Grado de Doctor en Medicina.

Tesis: ANÁLISIS DE LA FUNCIÓN MITOCONDRIAL EN PACIENTES CON PSORIASIS Y SU ASOCIACIÓN CON LA RESISTENCIA A LA INSULINA.

Campo de estudio: Ciencias de la Salud, Dermatología

Biografía:

Datos Personales: Nacida en Monterrey, Nuevo León, el 21 de agosto de 1983.

Educación: Egresada de la Universidad Autónoma de Nuevo León.

Grado obtenido: Médico Cirujano Partero en 2007.

Especialista en Dermatología 2009-2013

Máster Patología Cutánea Avanzada 2014. Universidad de Barcelona.

Máster Dermatología Estética 2021. Universidad de Alcalá.

Experiencia Profesional: Profesor Titular Asociado del Servicio de Dermatología del Hospital Universitario “Dr. José E. González” de la Universidad Autónoma de Nuevo León desde 2014.

Coordinadora del Curso de Pregrado de Dermatología de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Nuevo León desde 2019.

Miembro del Sistema Nacional de Investigadores desde el año 2018.

Actualmente Nivel I desde el año 2021.

Mas de 30 publicaciones en revistas médicas indexadas nacionales e internacionales

Presentación de trabajos en congresos nacionales e internacionales.

Directora de tesis de especialidad.

Certificada por el “Consejo Mexicano de Dermatología”

Miembro del Colegio de Dermatólogos de Nuevo León.