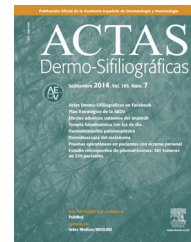




ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



HISTORIA Y HUMANIDADES EN DERMATOLOGÍA

Medicina darwiniana y psoriasis



J. Romaní de Gabriel

Servicio de Dermatología, Corporación Sanitaria ParcTaulí, Sabadell, Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, España

Recibido el 7 de mayo de 2014; aceptado el 26 de junio de 2014
Disponible en Internet el 14 de agosto de 2014

PALABRAS CLAVE

Psoriasis;
Medicina evolutiva;
Medicina darwiniana;
Síndrome metabólico;
Escudo químico

KEYWORDS

Psoriasis;
Evolutionary
medicine;
Darwinian medicine;
Metabolic syndrome;
Chemical shield

Resumen La medicina evolutiva o darwiniana entiende algunos procesos patológicos como intentos del organismo por solucionar un problema o generar mecanismos de defensa. Algunas enfermedades pueden haber representado una ventaja en ciertos estadios de la evolución humana. La psoriasis es una enfermedad poligénica con alta penetrancia y una prevalencia de hasta el 3% en las poblaciones de origen caucásico. Se ha descrito que las lesiones de psoriasis generan una mayor capacidad para la curación de las heridas, y de lucha contra la infección. Se ha postulado que, en ciertas poblaciones, los genes promotores de psoriasis han sido seleccionados ante la presión ambiental de ciertas infecciones como la lepra, el sida y la tuberculosis. La tendencia de los enfermos con psoriasis grave al desarrollo de síndrome metabólico puede representar un intento de reacción ante presiones ambientales y señales de alarma que desencadenan resistencia insulínica y ahorro de grasa.

© 2014 Elsevier España, S.L.U. y AEDV. Todos los derechos reservados.

Darwinian Medicine and Psoriasis

Abstract Darwinian medicine, or evolutionary medicine, regards some pathological conditions as attempts by the organism to solve a problem or develop defense mechanisms. At certain stages of human evolution, some diseases may have conferred a selective advantage. Psoriasis is a high-penetrance multigenic disorder with prevalence among whites of up to 3%. Psoriatic lesions have been linked with enhanced wound-healing qualities and greater capacity to fight infection. Leprosy, tuberculosis, and infections caused by viruses similar to human immunodeficiency virus have been postulated as environmental stressors that may have selected for psoriasis-promoting genes in some human populations. The tendency of patients with severe psoriasis to develop metabolic syndrome may reflect the body's attempt to react to environmental stresses and warning signs by triggering insulin resistance and fat storage.

© 2014 Elsevier España, S.L.U. and AEDV. All rights reserved.

Correo electrónico: jromani@tauli.cat

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2014.06.009>

0001-7310/© 2014 Elsevier España, S.L.U. y AEDV. Todos los derechos reservados.

«Nothing in biology makes sense except in the light of evolution»

T. Dobzhansky (1900-1975).

La teoría de la evolución solo se ha aplicado al conocimiento de las enfermedades en las últimas décadas. A dicho enfoque se le ha denominado medicina darwiniana^{1,2}. Bajo su prisma el organismo es un producto de ensayos y errores, y por lo tanto contiene instrucciones y pautas de funcionamiento internas que pueden ser útiles en determinadas condiciones ambientales, y que pueden no serlo en otras. De esa manera, pueden ponerse en marcha ciertos procesos que acaban generando enfermedades. Para que una enfermedad pueda encajar en este enfoque tiene que ser prevalente, heredable, con una susceptibilidad variable, y los beneficios que ofrece deben superar a los costes durante un periodo prolongado de la historia evolutiva de la especie. Además, no debe impedir la reproducción.

Para entender el enfoque darwiniano de la enfermedad podemos recurrir a la obesidad³. En el medio en el que evolucionaron los primeros homínidos, y en el que hemos pasado la mayor parte de nuestra historia evolutiva, la escasez de alimentos modeló un genotipo ahorrador. La abundancia de alimentos de elevada carga energética en el mundo desarrollado actual, junto con el sedentarismo, ha llevado a la población a la actual pandemia de obesidad. La aterosclerosis es un buen ejemplo de cómo ciertas ventajas se convierten en inconvenientes pasada la edad reproductiva³. Se ha demostrado que en cepas de ratones con una hiperactividad de los macrófagos el índice de infecciones en la etapa reproductora es bajo. Sin embargo, desarrollan aterosclerosis precoz. Esto se debe a que los macrófagos son la principal fuente de las células espumosas que aparecen en los primeros estadios de la placa de ateroma. La aterogénesis tardía es una compensación por una buena defensa antimicrobiana precoz.

Nuestro razonamiento sobre la medicina evolutiva debe incluir los mecanismos epigenéticos. El ambiente puede tener un efecto sobre la expresión de los genes, y estos cambios pueden ser heredables. La epigenética ha cambiado el concepto de que «somos únicamente aquello que está escrito en nuestros genes». La causa radica en la interacción del ácido nucleico con las histonas y su metilación. Estos procesos explicarían cambios adaptativos que pueden ocurrir de forma relativamente rápida, en cientos de años, a diferencia de los millones que son necesarios para que la selección natural de variantes genotípicas aleatorias pueda conseguir el mismo efecto.

Análisis de la psoriasis desde el punto de vista de la medicina darwiniana

La psoriasis es una enfermedad con una prevalencia global de alrededor del 2%⁴. En España un reciente estudio la sitúa en un 2,3%⁵. La prevalencia sigue en todos los países occidentales un gradiente norte-sur. Comparte con otras enfermedades autoinmunes (enfermedad de Crohn, lupus eritematoso, artritis reumatoide) muchas vías fisiopatológicas. Su base patogénica es fundamentalmente genética, con al menos 9 locus implicados (PSOR1-9), y está conducida por la activación de la inmunidad innata y adquirida.

Posee una prevalencia alta y una susceptibilidad variable, con lo que se presta a una interpretación bajo el punto de vista de la medicina evolutiva. Además, la psoriasis es una enfermedad sistémica, asociada fundamentalmente con la resistencia insulínica y la inflamación en otros órganos.

Prevalencia y distribución

La psoriasis tiene la penetrancia más alta de todas las enfermedades de base poligénica. Su heredabilidad se ha estimado entre un 60 y un 90%⁶, frente a un 50% en la enfermedad de Crohn y un 40-60% en la artritis reumatoide. Se han descrito, aunque de forma excepcional, dermatosis psoriasiformes en algunos primates⁷. El hecho de que los genes determinantes puedan manifestarse en otras especies, y que pueda ser inducida en ciertos modelos animales experimentales, significa que están presentes en el genoma desde estadios evolutivos anteriores al ser humano. Sin embargo, la psoriasis parece ser, salvo contadas excepciones, una enfermedad primordialmente humana, aún más en la etnia caucásica, y este hecho sugiere que está integrada en nuestra reostasis y nuestras peculiaridades como especie.

La psoriasis no es una enfermedad con una distribución homogénea. En 2 grupos étnicos, los esquimales y los aborígenes australianos, su prevalencia es tan baja que se la considera casi inexistente. Los esquimales presentan además una baja prevalencia de artropatías inflamatorias, diabetes, cardiopatía isquémica y asma^{8,9}. La explicación tradicional lo imputa al consumo de ácidos grasos esenciales procedentes del pescado azul como el factor protector contra estos procesos patológicos. Esta dieta asegura también el aporte de vitamina D que no podrían sintetizar de forma eficaz, dado su color de piel relativamente oscuro, y la baja insolación presente en las zonas árticas que constituyen su hábitat tradicional. El hecho de que la dieta tradicional *inuit* sea la causa de este fenotipo «protector» parece probado desde el momento en que estos individuos desarrollan las citadas enfermedades cuando pasan a consumir una dieta «occidental». Sin embargo, todos los intentos de mostrar un efecto terapéutico de los ácidos grasos en la psoriasis han resultado ser infructuosos. Parece que, además del factor ambiental, existen unas características genéticas propias, muy probablemente determinadas por el aislamiento geográfico y la deriva genética. Los esquimales parecen ser representantes de los primeros humanos que cruzaron el estrecho de Bering y colonizaron América desde Asia¹⁰.

Otra población donde la psoriasis es extremadamente rara son los aborígenes australianos, una etnia que, según los últimos estudios genéticos, desciende de una migración directa de los primeros homínidos africanos¹¹. Los aborígenes son, por lo tanto, una población muy homogénea desde el punto de vista genético, y sólo influida por los modos de vida occidentales a partir de la colonización de Australia en el siglo XVII.

La teoría actual es que este tipo de poblaciones no padece psoriasis por un fenómeno de deriva genética. De forma relativamente rápida ha habido una selección natural de la expresión de ciertos alelos que no mostraban ninguna utilidad en ciertos ambientes nuevos para la especie humana².

La deriva genética parece haber actuado conservando e implementando la frecuencia de los alelos psoriásicos en la población caucásica, un grupo resultante de migraciones desde África más tardías de las que protagonizaron esquimales y aborígenes. ¿Qué ventajas podría representar la psoriasis para esta población? Hablamos de un grupo humano muy amplio, que procede de las migraciones hacia el norte de los *Homo sapiens* que habitaban África hace unos 200.000 años. La colonización de Europa tuvo lugar hace unos 100.000 años, durante una larga época de glaciación. Al remitir la época glacial, hace 15.000 años, comienza el desarrollo de la agricultura y la ganadería, pero hasta entonces el hombre europeo presenta un metabolismo que prima la resistencia insulínica con el fin de ahorrar energía para los momentos de escasez, la gran capacidad física, la necesidad de una deambulación constante para conseguir el alimento, la resistencia al frío y el descenso gradual del fototipo con el fin de preservar la síntesis de vitamina D en condiciones de baja irradiancia.

Las posibles ventajas evolutivas de la psoriasis

Los desencadenantes habituales de los brotes de psoriasis son la infección estreptocócica (psoriasis guttata), el estrés psicológico, los traumatismos locales (fenómeno de Koebner) o el consumo de algunos fármacos. Desde el punto de vista evolutivo la psoriasis representa una reacción cutánea, articular y metabólica que aparece ante una situación de alarma.

El escudo químico

Las lesiones de psoriasis no tienen, a diferencia de la dermatitis atópica, una tendencia a la sobreinfección, y contienen un medio rico en células y péptidos antimicrobianos que actúan como la primera línea de defensa¹². Esta característica de la psoriasis ha llevado a formular la hipótesis del «escudo químico»^{13,14}. La existencia de psoriasis puede representar una activación aberrante de alelos que codifican para el control de las infecciones. Se ha publicado que los pacientes con psoriasis muestran ciertas características genéticas ligadas con una activación de las células NK y otras vías necesarias para el óptimo control de las infecciones víricas, por ejemplo la infección por el VIH¹⁵. Un estudio genético concluyó que los pacientes psoriásicos seropositivos presentaban las variantes genéticas que determinan protección contra la infección por el VIH.

Otro ejemplo de las posibles ventajas antiinfecciosas de la psoriasis lo tenemos en la provincia canadiense de Newfoundland. Este territorio está poblado por un conjunto de individuos genéticamente aislados, descendientes de los primeros pobladores procedentes de Irlanda, Escocia e Inglaterra, establecidos allí desde hace 300 años. Este medio millón de personas se ha convertido en un modelo ideal para el estudio de la genética y la epigenética. En Newfoundland la prevalencia de psoriasis es entre 5 y 10 veces superior a la de otras poblaciones caucásicas^{16,17}. ¿A qué se atribuye esta deriva, cuando en las poblaciones fundadoras precedentes de las islas británicas la prevalencia de la enfermedad roza el 2%? La respuesta hay que encontrarla en las ventajas evolutivas que representó la psoriasis durante esos 300 años y

la incidencia histórica de tuberculosis. A principios del siglo xx la tuberculosis era aún la principal causa de muerte en Newfoundland, representando una tasa de mortalidad de 348/100.000, aproximadamente el doble de la de Inglaterra en ese periodo¹⁸. Lo siguió siendo hasta los años 50. Esta elevada incidencia se fundamentaba en el rigor del clima, la nutrición deficiente, y el hacinamiento y el aislamiento de la población.

Se ha postulado que la psoriasis puede conferir a los individuos un efecto protector sobre la tuberculosis (Gulliver W, comunicación oral). De forma adicional, los rigores climatológicos y nutricionales, que produjeron mermas de población muy importantes en la época colonial, pudieron promover un fenómeno de «cuello de botella», reduciendo rápidamente las variantes alélicas en un fenómeno habitual de deriva genética. Si la selección de los alelos portadores de psoriasis es un fenómeno puramente estocástico o un verdadero producto de la selección epigenética es algo que desconocemos, pero la teoría de la «selección psoriásica» como protectora contra la tuberculosis es interesante y atractiva. En esta línea, también se ha descrito que los pacientes psoriásicos en tratamiento inmunosupresor o biológico tienen menor propensión a desarrollar tuberculosis que los pacientes con otras enfermedades autoinmunes afines como la artritis reumatoide¹⁹. Para acabar, debemos reseñar que Newfoundland posee también la incidencia más elevada de diabetes y enfermedad de Crohn de Canadá²⁰, apoyando en cierta manera la selección de individuos con un fenotipo propenso a la enfermedad autoinmune y a la resistencia insulínica.

Otros autores se han detenido en explicar por qué la lepra y la psoriasis se comportan como enfermedades mutuamente excluyentes. Bassukas²¹ ha formulado la hipótesis de que el genotipo psoriásico ejerce un efecto protector contra la enfermedad de Hansen, aportando ventajas para la supervivencia en épocas en que podía haber diezmado la población humana. La expansión del genotipo psoriásico en la Europa del norte tardomedieval coincide con el declive de la lepra, un hecho que nos recuerda a lo que hemos explicado para la población del este de Canadá y la tuberculosis. La resistencia a las infecciones en la psoriasis estaría genéticamente determinada y ligada a los haplotipos asociados a HLA-Cw*6.

Ahorro de energía y metainflamación sistémica

Se ha demostrado la asociación de la psoriasis cutánea con un mayor contenido de grasa corporal, especialmente centrado en la cintura abdominal, y con la activación del sistema de las adipocitoquinas producidas en ese tejido adiposo^{22,23}. El paciente con psoriasis presenta una inflamación sistémica de bajo grado a la que contribuirían tanto la propia inflamación cutánea y articular como el estado inflamatorio que provoca la activación del tejido adiposo.

Para entender la capacidad proinflamatoria del adipocito debemos entender que las células del sistema inmunitario, del tejido hepático y del tejido adiposo tienen un antecesor común en los invertebrados. El homólogo de estos 3 tejidos en los insectos se denomina cuerpo graso²⁴. Este órgano contiene una célula pluripotencial que es a la vez inmunocito,

hepatocito y adipocito. Este hecho de la fisiología comparada nos ayuda a entender cómo el adipocito se comporta también como una célula del sistema inmunitario, y algunas de las adipocitoquinas que produce son a la vez mediadores de la inmunidad innata, y tanto provocan inflamación como resistencia insulínica y depósito de grasa en el hígado. Es el caso de la lipocalina-2 o NGAL (lipocalina asociada a la gelatinasa del neutrófilo), la resistina o la proteína ligadora de adipocitos y ácidos grasos (AFABP)²³.

Una teoría sobre la patogenia de la obesidad incluye la puesta en marcha de una reacción inmunitaria, posiblemente protagonizada por la inmunidad innata, contra antígenos procedentes del microbioma cutáneo o intestinal. El efecto del microbioma se está estudiando también en la psoriasis²⁵. Se ha descrito que los psoriásicos que tienen una mayor concentración plasmática de péptido ligador de lipopolisacárido (un parámetro que sirve para medir la endotoxemia sistémica de bajo grado) asocian una mayor incidencia de síndrome metabólico²⁶. Se ha especulado que el microbioma puede tener una acción promotora de la respuesta inflamatoria en la artritis psoriásica²⁵. Ese eje cutáneo-articular-intestinal puede estar conectado, fundamentalmente por la activación Th17.

Curación de heridas

Las lesiones de psoriasis presentan características comunes con las heridas en fase de curación. Morhenn et al.²⁷ demostraron que la piel tanto lesional como no lesional de los pacientes con psoriasis presenta una capacidad acelerada de curación de heridas. Este hecho podría representar una ventaja para el hombre del paleolítico en su etapa reproductiva, y se añade a los putativos efectos protectores de los genes codificadores de la enfermedad psoriásica. Una «coraza química» protectora contra ciertas infecciones, que desencadena una alerta inflamatoria que prepara al organismo para el ahorro de energía, y que a la vez promueve la curación rápida de las heridas parece una ventaja ideal para los humanos del paleolítico que tenían que estar en movimiento para conseguir el alimento, soportar periodos de hambre y luchar contra sus depredadores.

Artritis psoriásica

Hasta el 30% de los pacientes con psoriasis cutánea pueden mostrar una artropatía característica, que en sus formas más extremas y evolucionadas puede llegar a ser invalidante. Para algunos autores²⁸ la psoriasis cutánea provoca una inflamación mantenida que a la larga acaba desembocando en la provocación de inflamación articular y síndrome metabólico (teoría de la marcha psoriásica). Bajo el punto de vista de la medicina evolutiva las artropatías inflamatorias, como la artritis reumatoide, se han interpretado como una señal de alarma para que el organismo disminuya su movilidad y su gasto energético¹. Aunque parezca paradójico para el bienestar y equilibrio de un organismo vivo, el hecho de limitar el movimiento por el dolor disminuye las necesidades de energía y deja vía libre a los genes ahorradores para que potencien el depósito de energía en forma de grasa. Tanto la artritis psoriásica como la artritis reumatoide asocian un mayor riesgo de desarrollo del síndrome metabólico,

debido a una situación de metainflamación crónica de bajo grado que activa mecanismos de resistencia insulínica²⁹. Es lógico plantearse la duda de si la inflamación es la causa o el efecto. Es muy probable que la relación entre psoriasis y tejido adiposo sea bidireccional, pero el hecho de que algunos trastornos metabólicos descritos en la psoriasis, como el aumento de lipocalinas y otras adipoquinas²³ no sean corregidos completamente con el tratamiento antipsoriásico, nos habla de un genotipo o epigenotipo proinflamatorio y proadipogénico que sigue actuando incluso cuando las lesiones cutáneas han sido controladas con el tratamiento. Bajo ese prisma el psoriásico sigue siendo psoriásico aun con un control absoluto de sus lesiones cutáneas.

Psoriasis y éxito reproductivo

Dejamos para el final de nuestro razonamiento un tema importante: si los genes portadores de la psoriasis, seleccionados por la evolución para convertirla en una enfermedad prevalente en la etnia caucásica, tenían ciertas ventajas evolutivas, ¿asegura la psoriasis la capacidad reproductiva de la especie o la interfiere? Los estudios sobre éxito de la gestación y psoriasis ofrecen resultados muy controvertidos. Un trabajo de 1987 concluyó que los recién nacidos de madres con psoriasis presentaban un alto peso³⁰, hecho que les podría conferir una ventaja evolutiva. Sin embargo, las publicaciones más recientes nos indican que las madres con psoriasis grave, que siguen una gestación bajo un medio proinflamatorio poco propicio al desarrollo fetal dan a luz con mayor frecuencia a recién nacidos de bajo peso, lo cual constituiría *a priori* una desventaja^{31,32}. Además, se ha descrito una mayor frecuencia de aborto recurrente o de parto por cesárea en las mujeres psoriásicas³³. En muchos casos el efecto desfavorable sobre la gestación parece venir dado por las propias comorbidades que presentan las mujeres con psoriasis (obesidad, hipertensión, diabetes, tabaquismo) o los propios tratamientos de la enfermedad.

Durante el embarazo se produciría un cambio hacia un estado inflamatorio con predominio de la respuesta Th2 en detrimento de la activación Th1-Th17 más propia de la psoriasis. Sin embargo, en el tercer trimestre, y ante la proximidad del parto, vuelven a predominar las citoquinas derivadas de la población Th1, con un papel protector frente a la infección en el parto, el puerperio y la vida neonatal³³.

Por último, un curioso trabajo de Traupe et al. publicado en 1992³⁴ concluyó que los hijos de padres con psoriasis nacen con más peso que aquellos con madres psoriásicas. Además, la penetrancia de la enfermedad depende del sexo del paciente. Estos hallazgos constituirían un caso de *imprinting* genómico, causado por modificaciones epigénéticas.

En su conjunto, las evidencias de las que disponemos no arrojan una luz definitiva sobre la relación entre la psoriasis, la gestación y la salud fetal. Sería interesante realizar nuevos trabajos explorando esta cuestión. Sin embargo, cualquier estudio debería contar con el posible efecto negativo de los tratamientos antipsoriásicos y las comorbidades, que dificultan en gran manera el análisis de la psoriasis como factor de riesgo en sí misma³³.

Conclusiones

La medicina darwiniana retoma la teoría de la evolución y la implementa bajo el prisma de la genética, intentando buscar una explicación para la enfermedad en términos de adaptación al medio. El mérito de Darwin fue el haber formulado sus teorías en un momento en el que prácticamente no se habían establecido las bases científicas para explicarlas por completo. Darwin no conocía la existencia de los genes y su heredabilidad, pero tuvo la intuición y la audacia de atribuir los cambios a lo que él llamaba «variaciones accidentales». No fue hasta mucho después de la obra darwiniana cuando neodarwinistas como Huxley y Dobzhansky, en los años 40 del siglo xx, conectan la teoría de la selección natural con la genética, reforzando la validez del darwinismo. Hoy sabemos que el genoma controla el diseño y el funcionamiento de nuestro organismo, pero que este no es una máquina perfecta. Los genes evitan o promueven situaciones consideradas patológicas en cuanto son o no beneficiosas para la supervivencia. Bajo este punto de vista la psoriasis puede contemplarse como una enfermedad provocada por la expresión de un determinado conjunto de genes que interactúan con el ambiente. En ciertas épocas de la historia evolutiva humana la programación genética o epigenética de la psoriasis pudo estar motivada por una serie de necesidades y ventajas: ahorro energético, optimización de la capacidad de defensa antimicrobiana y aumento de la capacidad de curación de las heridas, entre otras posibles, como la función de camuflaje o de optimización de la termorregulación. La psoriasis es una enfermedad con una base genética que la convierte en inevitable. Sin embargo, el genoma es modulable y plástico hasta el extremo de poder silenciar la expresión de las enfermedades o convertirlas en una ventaja. En los años venideros podremos asistir a una nueva revolución terapéutica en las enfermedades autoinmunes que pasará por la farmacogenética y la actuación sobre la expresión de los genes. Está en nuestras manos entender dicha naturaleza de la psoriasis para poder modular su expresión con el tratamiento y con modificaciones del estilo de vida.

Conflicto de intereses

El autor declara que no tiene ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

A Antonio Fontdevila, del Departamento de Genética y Microbiología de la UAB, y a José Enrique Campillo, catedrático de Fisiología de la Universidad de Extremadura, por sus valiosas sugerencias y comentarios.

Bibliografía

- Nesse RM. How is Darwinian medicine useful? *West J Med.* 2001;174:358-60.
- Fontdevila A. *The dynamic genome. A Darwinian approach.* New York: Oxford University Press Inc; 2011.
- Campillo Álvarez JE. *El mono obeso.* Barcelona: Crítica SL; 2010.
- Gelfand JM, Weinstein R, Porter S, Neimann AL, Berlin JA, Margolis DJ. Prevalence and treatment of psoriasis in the United Kingdom. *Arch Dermatol.* 2005;141:1537-41.
- Ferrándiz C, Carrascosa JM, Toro M. Prevalencia de la psoriasis en la era de los agentes biológicos. *Actas Dermosifiliogr.* 2014;105:504-9.
- Oka A, Mabuchi T, Ozawa A, Inoko H. Current understandings of human genetics and genetic analysis of psoriasis. *J Dermatol.* 2012;39:231-41.
- Jayo MJ, Zanolli MD, Jayo JM. Psoriatic plaques in *Macaca fascicularis*. *Vet Pathol.* 1988;25:282-5.
- Kavli G, Stenvold SE, Vandbakk O. Low prevalence of psoriasis in Norwegian Lapps. *Acta Derm Venereol.* 1985;65:262-3.
- Horrobin DF. Low prevalences of coronary heart disease (CHD), psoriasis, asthma and rheumatoid arthritis in Eskimos: Are they caused by high dietary intake of eicosapentaenoic acid (EPA), a genetic variation of essential fatty acid (EFA) metabolism or a combination of both? *Med Hypotheses.* 1987;22:421-8.
- Hlegason A, Páisson G, Pedersen HS, Angulalik E, Gunnarsdóttir ED, Yngvadóttir B, et al. mtDNA variation in Inuit populations of Greenland and Canada: Migration history and population structure. *Am J Phys Anthropol.* 2006;130:123-34.
- Green AC. Australian aborigines and psoriasis. *Australasian J Dermatol.* 1984;25:18-24.
- The hygiene hypothesis and Darwinian medicine. Graham A.W. Rook, Series Editor Birkhäuser Verlag AG, Basel, Boston, Bern.
- Büchau AS, Gallo RL. Innate immunity and antimicrobial defense systems in psoriasis. *Clin Dermatol.* 2007;25:616-24.
- Harder J, Schröder JM. Psoriatic scales: A promising source for the isolation of human skin-derived antimicrobial peptides. *J Leukoc Biol.* 2005;77:476-86.
- Chen H, Hayashi G, Lai OY, Dilthey A, Kuebler PJ, Wong TV, et al. Psoriasis patients are enriched for genetic variants that protect against HIV-1 disease. *PLoS Genet.* 2012;8:1-18.
- Nall L, Gulliver W, Charmerly P, Farber EM. Search for the psoriasis susceptibility gene: The Newfoundland study. *Cutis.* 1999;64:323-9.
- Rahman P, Jones A, Curtis J, Bartlett S, Peddle L, Fernandez BA, et al. The Newfoundland population: A unique resource for genetic investigation of complex diseases. *Human Molecular Genetics.* 2003;12:167-72.
- History of tuberculosis and its prevalence in Newfoundland. [consultado 6 May 2014]. Disponible en: http://www.heritage.nf.ca/society/tb_20th.html
- Ramagopalan SV, Goldacre R, Skingsley A, Conlon C, Goldacre MJ. Associations between selected immune-mediated diseases and tuberculosis: Record-linkage studies. *BMC Med.* 2013;11:97.
- Annual report 2011. Department of health and community services. Diabetes in Newfoundland and Labrador. [consultado 6 May 2014]. Disponible en: <http://www.ag.gov.nl.ca/ag/annualReports/2010AnnualReport/2.9%20-%20Diabetes%20in%20NL.pdf>
- Bassukas ID1, Gaitanis G, Hundeiker M. Leprosy and the natural selection for psoriasis. *Med Hypotheses.* 2012;78:183-90.
- Romaní J, Caixàs A, Carrascosa JM, Ribera M, Rigla M, Luelmo J. Effect of narrow-band UVB therapy on inflammatory markers and body fat composition in moderate to severe psoriasis. *Br J Dermatol.* 2012;166:1237-44.
- Romaní J, Caixàs A, Ceperuelo-Mallafré V, Carrascosa JM, Ribera M, Rigla M, et al. Circulating levels of lipocalin 2 and retinol-binding protein 4 are increased in psoriatic patients and correlated with basal PASI. *Arch Derm Res.* 2013;305:105-12.
- Sondergaard L. Homology between the mammalian liver and the *Drosophila* fat body. *Trends Genet.* 1993;9:193.
- Eppinga H, Konstantinov SR, Peppelenbosch MP, Thio HB. The microbiome and psoriatic arthritis. *Curr Rheumatoid Rep.* 2014;16:407.

26. Romaní A, Caixàs X, Escoté X, Carrascosa JM, Ribera M, Rigla M, et al. Lipopolysaccharide-binding protein is increased in patients with psoriasis with metabolic syndrome and correlates with C-reactive protein. *Clin Exp Dermatol.* 2013;38:81–4.
27. Morhenn VB, Nelson TE, Gruol DL. The rate of wound healing is increased in psoriasis. *J Dermatol Sci.* 2013;72: 87–92.
28. Boehncke WH, Boehncke S, Tobin AM, Kirby B. The «psoriatic march»: A concept of how severe psoriasis may drive cardiovascular comorbidity. *Exp Dermatol.* 2011;20:303–7.
29. Khraishi M, MacDonald D, Rampakakis E. Prevalence of patient-reported comorbidities in early and established psoriatic arthritis cohorts. *Clin Rheumatol.* 2011;30: 885–7.
30. Voigtländer V, Hohenschutz C, Ernst V, Propping P. Increased birth weight in psoriasis vulgaris-An evolutionary advantage? *Z Hautkr.* 1987;62:978–82.
31. Lima XT, Janakiraman V, Hughes MD, Kimball AB. The impact of psoriasis on pregnancy outcomes. *J Invest Dermatol.* 2012;132:85–91.
32. Yang YW1, Chen CS, Chen YH, Lin HC. Psoriasis and pregnancy outcomes: A nationwide population-based study. *J Am Acad Dermatol.* 2011;64:71–7.
33. Ruiz V, Manubens E, Puig L. Psoriasis in pregnancy. A review (I). *Actas Dermosifiliogr.* 2013;29.
34. Traupe H, Van Gurp PJ, Happle R, Boezeman J, van de Kerkhof PC. Psoriasis vulgaris, fetal growth and genomic imprinting. *Am J Med Genet.* 1992;42:649–54.