



# ACTAS Dermo-Sifiliográficas

Full English text available at  
[www.actasdermo.org](http://www.actasdermo.org)



## ARTÍCULO DE OPINIÓN

### Psoriasis, artritis psoriásica y enfermedad de Crohn: circuitos de citocinas y papel de la disbiosis



### Cytokine Pathways and the Role of Dysbiosis in Psoriasis, Psoriatic Arthritis, and Crohn Disease

L. Puig

*Servicio de Dermatología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España*

Desde el punto de vista patogénico, la psoriasis, la artritis psoriásica y otras espondiloartropatías, como la asociada a la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) y la propia EII (y la enfermedad de Crohn como su paradigma), comparten muchas características. La primera característica que se identificó y fue clave para plantear el concepto de enfermedad inflamatoria mediada inmunológicamente (IMID) fue la respuesta a agentes biológicos inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (TNF), común a todas ellas pero con sutiles diferencias que vale la pena destacar. Por ejemplo, en la enfermedad de Crohn la falta de eficacia de etanercept<sup>1</sup> (que nunca se ha explicado de forma completamente satisfactoria<sup>2</sup>), o que ustekinumab solo sea efectivo en pacientes con fracaso previo a más de un anti-TNF<sup>3</sup>, o el empeoramiento en pacientes tratados con agentes inhibidores de la interleucina (IL) 17A<sup>4</sup>, cuya eficacia espectacular en la psoriasis confirma su papel patogénico esencial en esta enfermedad<sup>5</sup>.

Otra característica común de las IMID es la aparición de manifestaciones paradójicas en el transcurso del tratamiento con agentes anti-TNF. Se han propuesto algunas posibles explicaciones para estas aparentes contradicciones, con activación de circuitos alternativos de citocinas. Por ejemplo, el bloqueo de TNF debido al tratamiento podría inducir un aumento en la producción de interferón alfa por las células dendríticas plasmocitoides, que activaría la producción de IL-17 (mantenida por IL-23) e IL-22 por las

correspondientes subpoblaciones de linfocitos T, así como la expresión de receptores para IL-22 en los queratinocitos<sup>6</sup>. Ello explicaría en parte la aparición de psoriasis paradójica en algunos pacientes (por ejemplo, con enfermedad de Crohn) tratados con anti-TNF, con una predisposición genética determinada por alelos infrecuentes del gen IL23R y que responde al tratamiento con ustekinumab<sup>7,8</sup>, mientras que la activación de otro circuito autorretroalimentado en el que intervendrían las citocinas IL-17C e IL-36 $\gamma$  contribuiría a explicar la activación de los queratinocitos en la psoriasis paradójica y podría proporcionar las bases para un nuevo abordaje terapéutico de esta<sup>9</sup> y quizá de otras dermatosis pustulosas.

Por lo que respecta al efecto contraproducente del bloqueo de IL-17A en la enfermedad de Crohn, se ha observado que los pacientes con enfermedad activa tienen niveles de linfocitos Th17 CD45RO+ CD4+ circulantes inferiores a los presentes cuando la enfermedad se controla con adalimumab; el recuento de linfocitos se correlaciona de forma inversa con la inflamación de la mucosa estimada por los niveles de calprotectina fecal<sup>10</sup>.

¿Cómo se explica esta aparente paradoja, puesto que la IL-23 (que expandiría las poblaciones de linfocitos Th17 y es capaz de activar linfocitos T $\gamma\delta$  residentes en los tejidos y productores de IL-17A) tiene un papel fundamental en la inflamación intestinal autoinmune en modelos murinos de EII<sup>11</sup>. Probablemente existan diversos tipos de linfocitos Th17, capaces de producir diferentes combinaciones de citocinas que determinan una acción antimicrobiana relativamente específica, y la microflora intestinal alterada en

Correo electrónico: [lpuig@santpau.cat](mailto:lpuig@santpau.cat)

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2015.09.008>

0001-7310/© 2015 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

la enfermedad de Crohn –en especial unas bacterias Gram+ denominadas bacterias filamentosas segmentarias– tendría un papel determinante en la diferenciación de los linfocitos Th17 y la producción de colitis en modelos murinos de EII<sup>11</sup>.

Los niveles de IL-22, producida por células linfoides innatas de tipo 3 en el intestino, resultan críticos para el mantenimiento funcional de la barrera intestinal, y en ausencia de IL-22 se produce un sobrecrecimiento de bacterias filamentosas segmentarias y un aumento en el número de linfocitos Th17 tanto en la mucosa como en los ganglios linfáticos correspondientes<sup>12,13</sup>. La inhibición de una de las citocinas producidas por los linfocitos Th17, la IL-17A, exacerba la enfermedad intestinal en algunos pacientes con enfermedad de Crohn, lo que concuerda con el papel protector de la IL-17A en algunos modelos murinos de colitis<sup>14</sup>. Aunque se ha propuesto un papel patógeno para la IL-17F y la IL-25 en la EII<sup>15</sup>, el tratamiento con brodalumab tampoco se ha demostrado efectivo<sup>2</sup>. Por otra parte, se ha postulado que las exacerbaciones observadas en pacientes tratados con inhibidores de la IL-17A podrían tener que ver con la alteración de la flora micológica intestinal<sup>16</sup>.

En la actualidad se acepta que en la patogenia de la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa tiene un papel fundamental la presencia de un desequilibrio entre la respuesta inmunológica en la interfase mucosa frente a un microbioma intestinal alterado, en individuos con una determinada predisposición genética<sup>17</sup>. El microbioma es el conjunto de bacterias comensales asociadas a cada ser humano, localizadas en la piel, la vagina, la cavidad oral y principalmente (70%) el tracto gastrointestinal, en el que predominan los *phyla Bacteroidetes* y *Firmicutes*. El microbioma intestinal contribuye a la digestión de las fibras y polifenoles, a la producción de algunas vitaminas y al mantenimiento de la integridad de la barrera epitelial, regulando la homeostasis del sistema inmune del huésped<sup>18</sup>. Las alteraciones taxonómicas o el desequilibrio en el microbioma intestinal (disbiosis) se han asociado a diversas dolencias, incluyendo la obesidad, el cáncer colorrectal, las hepatopatías, el colon irritable, la EII y otras IMID<sup>19</sup>. Tanto en la EII como en las espondiloartritis se han descrito alteraciones en el microbioma intestinal, con una disminución en el número de *Firmicutes*, que indicarían otro posible mecanismo patogénico común<sup>20</sup>, y se postula la existencia de alteraciones análogas (disminución relativa de *Coprococcus* y otros *taxa* beneficiosos) en la artritis psoriásica<sup>21</sup>.

Numerosos estudios han demostrado que el microbioma intestinal puede afectar al equilibrio Th17/Treg en la lámina propia, y que los linfocitos Th17 intestinales pueden determinar la aparición de artritis en modelos experimentales. La activación de los receptores Toll-like tiene un papel determinante en la diferenciación de los linfocitos Th17 en la lámina propia y en la inducción de artritis autoinmune; los posibles mecanismos incluirían un reconocimiento cruzado de antígenos bacterianos y endógenos, una migración de linfocitos Th17 de origen intestinal a las articulaciones, o bien una alteración en el microambiente de citocinas que promovería la diferenciación de linfocitos Th17 autorreactivos<sup>22</sup>.

Aunque este mecanismo proporcionaría una explicación plausible del papel de una posible disbiosis en la patogenia de la psoriasis y la artritis psoriásica, en el caso de la primera se ha prestado más atención a posibles alteraciones

en el microbioma cutáneo, por analogía con la dermatitis atópica<sup>23</sup>.

El papel patogénico de la disbiosis intestinal, o alteración de la tolerancia inmunológica a la microflora intestinal, parece pues importante y común a las diversas IMID, pero para los médicos renuentes a poner en práctica las posibles implicaciones terapéuticas de este mecanismo, se ha propuesto como alternativa la existencia de una alteración del microbioma cutáneo, que podría tener un papel similar (alternativo o complementario) a la disbiosis intestinal en la psoriasis<sup>24</sup> y la artritis psoriásica<sup>25</sup>.

En conclusión, la psoriasis, la artritis psoriásica y la enfermedad de Crohn tienen características patogénicas comunes, pero también diferencias que pueden servir de base para un mejor conocimiento de los complejos circuitos inflamatorios implicados y el desarrollo de nuevas modalidades terapéuticas.

## Conflicto de intereses

L. Puig ha recibido honorarios en concepto de asesoría y/o conferencias, y ha participado como investigador en ensayos clínicos patrocinados por AbbVie, Amgen, Janssen, Lilly, Novartis y Pfizer.

## Bibliografía

- Rutgeerts P, Vermeire S, van Assche G. Biological therapies for inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2009;136:1182–97.
- Kaser A. Not all monoclonals are created equal - Lessons from failed drug trials in Crohn's disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2014;28:437–49.
- Sandborn WJ, Gasink C, Gao LL, Blank MA, Johanns J, Guzzo C, et al., CERTIFI Study Group. Ustekinumab induction and maintenance therapy in refractory Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2012;367:1519–28.
- Hueber W, Sands BE, Lewitzky S, Vandemeulebroecke M, Reinisch W, Higgins PD, et al., Secukinumab in Crohn's Disease Study Group. Secukinumab, a human anti-IL-17A monoclonal antibody, for moderate to severe Crohn's disease: Unexpected results of a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *Gut*. 2012;61:1693–700.
- Reich K, Papp KA, Matheson RT, Tu JH, Bissonnette R, Bourcier M, et al. Evidence that a neutrophil-keratinocyte crosstalk is an early target of IL-17A inhibition in psoriasis. *Exp Dermatol*. 2015;24:529–35.
- Grine L, Dejager L, Libert C, Vandembroucke RE. An inflammatory triangle in psoriasis: TNF, type I IFNs and IL-17. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2015;26:25–33.
- Puig L, Morales-Múnera CE, López-Ferrer A, Geli C. Ustekinumab treatment of TNF antagonist-induced paradoxical psoriasis flare in a patient with psoriatic arthritis: Case report and review. *Dermatology*. 2012;225:14–7.
- Tillack C, Ehmann LM, Friedrich M, Laubender RP, Papay P, Vogelsang H, et al. Anti-TNF antibody-induced psoriasiform skin lesions in patients with inflammatory bowel disease are characterised by interferon- $\gamma$ -expressing Th1 cells and IL-17A/IL-22-expressing Th17 cells and respond to anti-IL-12/IL-23 antibody treatment. *Gut*. 2014;63:567–77.
- Friedrich M, Tillack C, Wollenberg A, Schaubert J, Brand S. IL-36 $\gamma$  sustains a proinflammatory self-amplifying loop with IL-17C in anti-TNF-induced psoriasiform skin lesions of patients with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20:1891–901.

10. Dige A, Støy S, Rasmussen TK, Kelsen J, Hvas CL, Sandahl TD, et al. Increased levels of circulating Th17 cells in quiescent versus active Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2013;7:248–55.
11. Burkett PR, Meyer zu Horste G, Kuchroo VK. Pouring fuel on the fire: Th17 cells, the environment, and autoimmunity. *J Clin Invest*. 2015;125:2211–9.
12. Hepworth MR, Monticelli LA, Fung TC, Ziegler CG, Grunberg S, Sinha R, et al. Innate lymphoid cells regulate CD4+ T-cell responses to intestinal commensal bacteria. *Nature*. 2013;498:113–7.
13. Hepworth MR, Fung TC, Masur SH, Kelsen JR, McConnell FM, Dubrot J, et al. Immune tolerance. Group 3 innate lymphoid cells mediate intestinal selection of commensal bacteria-specific CD4 T cells. *Science*. 2015;348:1031–5.
14. O'Connor W Jr, Kamanaka M, Booth CJ, Town T, Nakae S, Iwakura Y, et al. A protective function for interleukin 17A in T cell-mediated intestinal inflammation. *Nat Immunol*. 2009;10:603–9.
15. Xu XR, Liu CQ, Feng BS, Liu ZJ. Dysregulation of mucosal immune response in pathogenesis of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2014;20:3255–64.
16. Colombel JF, Sendid B, Jouault T, Poulain D. Secukinumab failure in Crohn's disease: The yeast connection? *Gut*. 2013;62:800–1.
17. Boyapati R, Satsangi J, Ho GT. Pathogenesis of Crohn's disease. *F1000Prime Rep*. 2015;7:44.
18. Zhang YJ, Li S, Gan RY, Zhou T, Xu DP, Li HB. Impacts of gut bacteria on human health and diseases. *Int J Mol Sci*. 2015;16:7493–519.
19. Wright EK, Kamm MA, Teo SM, Inouye M, Wagner J, Kirkwood CD. Recent advances in characterizing the gastrointestinal microbiome in Crohn's disease: A systematic review. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21:1219–28.
20. Gill T, Asquith M, Rosenbaum JT, Colbert RA. The intestinal microbiome in spondyloarthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2015;27:319–25.
21. Scher JU, Ubeda C, Artacho A, Attur M, Isaac S, Reddy SM, et al. Decreased bacterial diversity characterizes the altered gut microbiota in patients with psoriatic arthritis, resembling dysbiosis in inflammatory bowel disease. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67:128–39.
22. Rogier R, Koenders MI, Abdollahi-Roodsaz S. Toll-like receptor mediated modulation of T cell response by commensal intestinal microbiota as a trigger for autoimmune arthritis. *J Immunol Res*. 2015;2015:527696.
23. Muszer M, Noszczyńska M, Kasperkiewicz K, Skurnik M. Human microbiome: When a friend becomes an enemy. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2015;63:287–98.
24. Fry L, Baker BS, Powles AV, Engstrand L. Psoriasis is not an autoimmune disease? *Exp Dermatol*. 2015;24:241–4.
25. Castellino M, Eyre S, Upton M, Ho P, Barton A. The bacterial skin microbiome in psoriatic arthritis, an unexplored link in pathogenesis: Challenges and opportunities offered by recent technological advances. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53:777–84.