

Original

Asociación de polimorfismos del gen del receptor de vitamina D y la gravedad de la psoriasis

Claudia Romina Contreras¹, Isabel Acosta Colman², Ana Ayala Lugo³, Valerie Jolly³, María Teresa Martínez de Filártiga⁴, Maria Eugenia Acosta³

¹Universidad Nacional de Asunción, Facultad de Ciencias Médicas, Hospital de Clínicas, Cátedra y Servicio de Dermatología. San Lorenzo, Paraguay.

²Universidad Nacional de Asunción, Facultad de Ciencias Médicas, Hospital de Clínicas, Departamento de Reumatología. San Lorenzo, Paraguay.

³Universidad Nacional de Asunción, Instituto de Investigación en Ciencias de la Salud. San Lorenzo, Paraguay,

⁴Universidad Nacional de Asunción, Facultad de Ciencias Médicas. San Lorenzo, Paraguay.

RESUMEN

Fecha de envío

9/11/2024

Fecha de aprobación

9/12/2024

Palabras clave

vitamina D, receptor de la vitamina D, polimorfismos, enfermedades inmunomediadas, psoriasis, gravedad

Autor para

correspondencia

Correo electrónico:
ccontreras@fcmuna.edu.py
(C. R. Contreras)

Varios estudios han investigado la relación de la Vitamina D con enfermedades inmunomediadas y más recientemente, los polimorfismos de su receptor han sido relacionados con la susceptibilidad a padecer psoriasis y otras enfermedades inmunomediadas. Este estudio investigó la relación entre los polimorfismos del *vitamin D receptor (VDR)* y la gravedad de la psoriasis en 50 pacientes con psoriasis y 50 controles sanos en la Cátedra de Dermatología de la FCM_UNA durante mayo a noviembre del 2018. Se analizaron 3 polimorfismos del *VDR (Apa1, Taq1 y Fok1)* y se midieron los niveles de vitamina D. Aunque no se encontró asociación entre los polimorfismos y la gravedad de la psoriasis, sí se halló una asociación alélica en el polimorfismo *Taq1* en los pacientes con psoriasis. Se identificaron asociaciones significativas entre la insuficiencia de vitamina D y los polimorfismos *Taq1* y *Apa1*. También se encontró una relación entre estos mismos polimorfismos y pacientes con psoriasis que presentaban síndrome metabólico. Los niveles bajos de vitamina D fueron más comunes en pacientes con psoriasis moderada a severa y en aquellos con síndrome metabólico. Este fue el primer estudio de asociación genética realizado en Paraguay para la psoriasis, permitiendo la inclusión de los primeros 50 pacientes al biobanco de enfermedades inmunomediadas del país.

Association of vitamin D receptor gene polymorphisms and psoriasis severity

ABSTRACT

Keywords

vitamin D, vitamin D polymorphisms, immunemediated diseases, psoriasis, severity

Several studies have investigated the relationship between vitamin D and immune-mediated diseases, and more recently, polymorphisms of its receptor (*VDR*) have been linked to susceptibility to psoriasis and other immune-mediated conditions. This study explored the relationship between *VDR* polymorphisms and the severity of psoriasis in 50 patients with psoriasis and 50 healthy controls at the Dermatology Department of FCM_UNA from May to November 2018. Three *VDR* polymorphisms (*Apa1*, *Taq1*, and *Fok1*) were analyzed, and vitamin D levels were measured. Although no association was found between the polymorphisms and the severity of psoriasis, an allelic association was identified for the *Taq1* polymorphism in psoriasis patients. Significant associations were also found between vitamin D deficiency and the *Taq1* and *Apa1* polymorphisms. Additionally, a relationship was established between these polymorphisms and psoriasis patients with metabolic syndrome.

Corresponding author

Email:
ccontreras@fcmuna.edu.py
(C. R. Contreras)

Editor Responsible: Zoilo Morel¹

Universidad Nacional de Asunción, Facultad de Ciencias Médicas, Reumatología Pediátrica. San Lorenzo, Paraguay.
Universidad Católica Nuestra Señora de la Asunción, Instituto de Previsión Social, Hospital Central, Reumatología Pediátrica. Asunción, Paraguay.



Este es un artículo publicado en acceso abierto bajo una licencia Creative Commons

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades inflamatorias mediadas por mecanismos inmunes o IMIDs (*Immune-mediated inflammatory diseases*), son enfermedades sistémicas complejas de etiología multifactorial que comparten la respuesta inmune aberrante como vía final común, la psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica incluida en este grupo¹.

La vitamina D ejerce sus funciones biológicas mediante la unión a su receptor, el receptor de la vitamina D (*VDR*).⁵ A partir del descubrimiento de su presencia en células más allá de las implicadas en el equilibrio mineral y óseo, se han hecho numerosos estudios para intentar comprender sus acciones biológicas. Varios estudios han encontrado asociaciones estadísticamente significativas entre polimorfismos específicos del *VDR* y enfermedades autoinmunes^{2,4-8}.

Los polimorfismos son variaciones sutiles en la secuencia de ADN que ocurren de manera frecuente en la población y pueden tener efectos biológicos modestos y sutiles pero reales⁹. Su abundancia en el genoma humano así como su alta frecuencia en la población los ha hecho blancos para tratar de explicar las variaciones en el riesgo de enfermedades comunes¹⁰. Los estudios de asociación genética se constituyen en una herramienta importante para determinar si una variante genética está relacionada con una enfermedad o un rasgo característico de la misma. Si la asociación está presente, un alelo, un genotipo o haplotipo particular de un polimorfismo o polimorfismos se observarán con una frecuencia mayor que la esperable por casualidad en un individuo portador¹¹.

El gen *VDR* se localiza en el cromosoma 12q¹²⁻¹⁴ y se han informado varios polimorfismos comunes, 4 de los cuales son rs2228570, rs1544410, rs7975232 y rs731236, tradicionalmente conocidos como *FokI*, *BsmI*, *Apal* y *TaqI*^{10,12}. Los primeros trabajos que investigaron la asociación de los polimorfismos del *VDR* con la psoriasis se basaron en la observación de la inducibilidad o estabilidad del mRNA del *VDR* por la 1,25(OH)2D3, lo que llevaba a pensar en la heterogeneidad del genotipo del *VDR*¹³. Por esto, la complejidad del genotipo del *VDR* y las respuestas variables al tratamiento de la psoriasis con la 1,25(OH)2D3 sirvieron de sustento para estudiar la posibilidad de los polimorfismos del *VDR* como uno de los genes de susceptibilidad para la psoriasis¹⁴.

Múltiples estudios han investigado la relación del *VDR* con la psoriasis con resultados dispares. Asociaciones opuestas en los polimorfismos del gen del

VDR han sido reportado varias veces en diferentes poblaciones, lo que sugiere que las diferencias raciales desempeñan un papel importante^{13,15,16}. Además, los polimorfismos genéticos podrían interactuar de manera compleja con los factores ambientales para influenciar la susceptibilidad a la enfermedad y por último, el polimorfismo del *VDR* podría no ser la causa, pero podría estar en un desequilibrio tipo linkage con un locus que sí esté relacionado con la enfermedad, pudiendo esto encontrarse en algunas poblaciones y no en otras. Es por esto que la comparación de los diferentes estudios realizados en la genotipificación del *VDR* como predictor para la psoriasis debe estudiarse en diferentes grupos étnicos ya que presentan diferente genética¹⁶.

No existen estudios a nivel país que hayan estudiado las bases genéticas de los pacientes con psoriasis y menos aún los polimorfismos del *VDR*, por lo cual este sería el primer estudio en examinar esta asociación.

OBJETIVOS

Objetivo general: Determinar la existencia de asociación entre los polimorfismos del gen del *VDR* y la gravedad de la psoriasis.

Objetivos específicos: Describir las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con psoriasis, comparar los niveles de vitamina D entre los pacientes con psoriasis y los controles, analizar la asociación entre el déficit y la insuficiencia de Vitamina D con la gravedad de la psoriasis. describir los polimorfismos del *VDR* encontrados en los pacientes con psoriasis y los controles, valorar la relación entre los polimorfismos del gen del *VDR* y las formas graves de psoriasis, valorar la relación entre los polimorfismos del *VDR* y los pacientes con psoriasis y síndrome metabólico, crear el primer registro clínico y la primera cohorte de pacientes con psoriasis en el Biobanco de Enfermedades Inmunomediadas (IMIDs) del Paraguay.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio de asociación genética de casos y controles no relacionados. El muestreo fue no probabilístico por conveniencia de casos consecutivos. En este trabajo participaron 50 pacientes con psoriasis que acudieron al consultorio de la Cátedra de Dermatología de abril a noviembre del 2018. Se incluyeron también 50 controles sanos que fueron seleccionados entre pacientes o personal de blanco del mismo servicio, no emparejados por edad y sexo.

Criterios de inclusión generales (Casos y controles): Edad \geq 18 años, ambos sexos, nacionalidad paraguaya, abuelos y padres de origen paraguayo.

Criterios de inclusión específicos para los Casos: Pacientes con diagnóstico clínico (psoriasis vulgar, guttata, inversa, eritrodérmica, pustulosa) y/o histopatológico de psoriasis hayan recibido o no tratamiento previo.

Criterios de exclusión generales (Casos y controles): Pacientes que no hayan permitido el examen físico o la toma de muestra de sangre, otra nacionalidad diferente a la paraguaya, padres o abuelos extranjeros.

Análisis estadístico de las variables clínicas y laboratoriales: Las variables clínicas se consignaron en una hoja de cálculo de *Microsoft Excel versión 97-2003* para facilitar su exploración y análisis. En el análisis descriptivo las variables cualitativas fueron expresadas como frecuencias y porcentajes, y las cuantitativas como media y desvío estándar (DE). Para estimar la posible asociación de la insuficiencia y deficiencia de vitamina D entre casos y controles, así como su asociación con la gravedad y la presencia del síndrome metabólico en los casos, se utilizó el test de χ^2 , considerándose estadísticamente significativo los valores de $p \leq 0,05$. Estos datos fueron analizados estadísticamente por medio del programa Epi Info 7 y Epidat 4.2.

Análisis de los resultados genéticos: Las diferencias entre la frecuencia de alelos y la distribución de los genotipos de los 3 polimorfismos estudiados fueron comparadas mediante el test de χ^2 , considerándose estadísticamente significativo los valores de $p < 0,05$. El valor de la p fue ajustado al 5% del correspondiente original mediante la división del número de comparaciones con el grupo control (corrección de Bonferroni), arrojando esto una p de 0.017. El equilibrio de Hardy-Weinberg (HWE) se midió utilizando el test de χ^2 , considerándose equilibrio un valor $p > 0,05$ en el grupo control. El análisis estadístico genético se realizó con el software de lenguaje estadístico R.

Asuntos éticos: Se solicitó la autorización del jefe de cátedra de la Cátedra de Dermatología del Hospital de Clínicas y así también la aprobación del comité de Ética del Hospital. Los pacientes que accedieron a participar recibieron una hoja informativa con la explicación del trabajo, la naturaleza de este aclarando en el mismo que la participación es totalmente voluntaria. A todos los participantes se les hizo firmar un consentimiento informado, pudiendo ser retirado este en cualquier momento si el paciente así lo requiera. Se respetó la autonomía de los individuos en la participación del estudio y la confidencialidad en el manejo de

los datos dado que los nombres y muestras biológicas se mantuvieron codificados. La información obtenida fue manejada con fines científicos exclusivamente. Todos los participantes del estudio recibieron el mismo trato sin distinción de raza, religión, o nivel socioeconómico.

RESULTADOS

Características clínicas y demográficas de los pacientes con Psoriasis (casos).

Fueron estudiados 50 pacientes con psoriasis con una edad media de $46,7 \pm 15,7$ años (rango: 18-73), 64% (32/50) eran de sexo masculino y 36 % (18/50) del sexo femenino.

El 28 % (14/50) de los pacientes tenían antecedentes familiares de psoriasis. La forma clínica más frecuente fue la psoriasis en placa en un 86% (43/50) de los pacientes, siguiéndole en frecuencia la psoriasis en gotas o guttata en el 10 % (5/50) de los casos.

La edad media de inicio de la psoriasis fue de 40 ± 16 años (rango: 12-67), con una evolución de más de 5 años en el 50 % (25/50) de los casos. El síntoma más frecuente fue el prurito en el 92 % (46/50) de los pacientes. El 88% (44/50) de los pacientes presentaba compromiso del cuero cabelludo, el 62% (31/50) compromiso ungueal y el 10 % (5/50) de los pacientes presentó compromiso articular. El 68% (34/50) de los pacientes recibió tratamiento tópico con corticoides y el 36% (18/50) recibió metotrexate como medicación

Tabla 1 Características clínicas de los pacientes con psoriasis. □□□□

Características generales		n	%
Sexo	Femenino	18	36
	Masculino	32	64
Forma clínica	Placa	43	86
	Gotas	5	10
	Eritrodérmica	5	9,6
	Palmo plantar	1	2
	Inversa	1	2
Otras áreas afectadas	C. cabelludo	44	88
	Uñas	31	62
	Articulaciones	5	10
Síntomas	Prurito	46	92
	Artralgias	5	10
	Ardor	10	20
	Dolor	5	10
Tratamiento local	Corticoides	34	68
	Queratolíticos	21	42
	Calcipotriol	2	4
Tratamiento sistémico	Metotrexato	18	36
Fototerapia	UVA	14	28
	UVB	1	2
Síndrome metabólico		29	58

C. cabelludo: cuero cabelludo; PASI: Índice de severidad y área en psoriasis; UVA: Radiación ultravioleta A; UVB: Radiación ultravioleta B; UVB

sistémica. Se encontró que el síndrome metabólico estaba presente en el 58 % (29/50) de los pacientes. (Tabla 1) El 40% (20/50) de los pacientes del estudio presentó una psoriasis grave de acuerdo con el puntaje PASI, más del 70 % de los pacientes presentaron una psoriasis moderada a severa, pero menos del 40 % estaban con tratamiento sistémico. (Tabla2)

Tabla 2 Grado de severidad de los pacientes con psoriasis. *n*=50

PASI	N	%
Leve	13	26
Moderado	17	34
Severo	20	40

Características generales y nivel de Vitamina D de los controles

El grupo control incluyó 50 pacientes, 78 % (39/50) del sexo femenino y 22 % (11/50) del sexo masculino. La edad media de este grupo fue de 38,4 ± 10,8 años (20-68). El nivel promedio de vitamina D en este grupo fue de 21,9 ± 14 ng/dl (9-49,6).

Estado de vitamina D en pacientes con psoriasis y controles

Solo un 14 % (14/50) de casos y de controles tuvo niveles suficientes de vitamina D. La deficiencia de vitamina D fue más frecuente en los controles, mientras que la insuficiencia de esta vitamina fue más frecuente en los casos. La p encontrada al comparar los niveles promedios de vitamina D entre los casos y controles fue de 0,43 siendo la asociación no significativa. (Tabla 3)

Tabla 3 Estado de vitamina D en pacientes con Psoriasis y controles.

Estado de Vitamina D n(%) ng/dl	Suficiente >30	Insuficiente 20-29	Deficiente <20	P
Casos	7(14)	26 (52)	17 (34)	0,4311
Controles	7 (14)	20 (40)	23 (46)	

Vitamina D en los pacientes con psoriasis y su relación con la gravedad de la psoriasis

La concentración media de Vitamina D en los pacientes con psoriasis fue de 22,9 ± 7,3 ng/dl (3,63-42,3). Los niveles por debajo de lo deseable fueron más frecuentes en hombres, en los pacientes con psoriasis moderada a grave y en los pacientes con síndrome metabólico con una p de 0,5 en el primer caso y de 0,77 en el segundo, siendo la asociación no significativa en ambos casos. (Tabla 4).

Tabla 4 Factores asociados a los niveles de Vitamina D en pacientes con psoriasis *n*=50

Estado de Vitamina D n(%) ng/dl	Suficiente >30	Insuficiente 20-29	Deficiente <20	P
Sexo				0.626
Femenino	2 (11)	11 (61)	5 (28)	
Masculino	5 (16)	15 (47)	12 (38)	
PASI				0.5028
Leve	1 (7,7)	5 (38)	7 (54)	
Moderado	3 (18)	10 (59)	4 (24)	
Severo	3 (15)	11 (55)	6 (30)	
Síndrome Metabólico				0.7788
Si	4 (14)	14 (48)	11 (38)	
No	3 (14,3)	12 (57)	6 (28,6)	

Polimorfismos del VDR en casos y controles

La distribución de genotipos, genotipos y alelos del gen *VDR* en los pacientes con psoriasis y los controles sanos se presentan en la Tabla 5 y 6 respectivamente. En los controles normales, las frecuencias de los genotipos FF, TT y AA fueron 24% (12/50), 70 % (35/50) y 6% (3/50) respectivamente. En los pacientes con psoriasis, la frecuencia de los genotipos FF, TT y AA fueron 30% (15/50), 58% (29/50) y 12% (6/50). La distribución de los genotipos *FokI*, *TaqI* y *Apal* en los pacientes con psoriasis no mostró diferencias significativas en comparación con los controles sanos (Tabla 5). Se encontró una diferencia significativa en la distribución de alelos para el polimorfismo del *VDR TaqI* ya que los pacientes con psoriasis presentaban con mayor frecuencia el alelo menor t(A) 64%, mientras que los controles presentaban mayor frecuencia del alelo mayor T(G) 47%. Al tener en cuenta el HWE para estos hallazgos, los valores de la p fueron menores a 0,05 lo cual anula la significancia de estos resultados. No se encontró diferencias significativas entre la distribución de alelos de los *VDR FokI*, y *Apal* entre los casos y controles. (Tabla 5)

Tabla 5 Distribución de genotipos *FokI*, *TaqI* y *Apal* en casos y controles.

Genotipo	Controles n=50	Psoriasis n=50	p
FF	12 (24%)	15 (30%)	0.387
Ff	35 (70%)	29 (58%)	
ff	3 (6%)	6 (12%)	
TT	1 (2%)	4 (8%)	0.006
Tt	37 (74%)	28 (56%)	
tt	4 (8%)	18 (36%)	
AA	8 (16%)	12 (24%)	0.244
Aa	24 (48%)	16 (32%)	
Aa	17 (34%)	21 (42%)	

Tabla 6 Distribución de alelos y genotipos de *FokI*, *TaqI* y *Apal* en casos y controles.

Polimorfismo	Genotipo (n)			p(chi)	Alelo (%)			OR(95%IC)	HWE
	AA(ff)	AG(Ff)	GG(FF)		A(f)	G(F)	p		
FokI (rs2228570)	Casos (n=50)	6	29	15	41	59	1	1 (0,569; 1,757)	0,243
	Controles (n=50)	3	35	12	41	59			0,003
TaqI (rs7975236)	Casos (n=50)	18	28	4	64	36	0,049	1,86 (1,04; 3,31)	0,218
	Controles (n=50)	4	37	1	45	47			<0,0001
Apal (rs7975232)	Casos (n=50)	21	16	12	58	40	1	1 (0,566; 1,768)	0,1643
	Controles (n=50)	17	24	8	58	40			0,009

OR, Odds ratio; IC, intervalo de confianza; HWE, Equilibrio de Harley-Weinberg

Polimorfismos del VDR y vitamina D

Se encontró una asociación significativa entre el polimorfismo del VDR *Apal* (rs731232) y del polimorfismo *TaqI* (rs731236) en el grupo Insuficiente. Los casos con insuficiencia de vitamina D en el polimorfismo *Apal* eran predominantemente homocigotos, aa(AA) 20% (10/50) y AA(CC) 18% (9/50), mientras que los controles con insuficiencia de vitamina D eran predominantemente heterocigotos Aa(AC) 28% (14/50) con una p significativa ($p < 0.0017$). Los controles con insuficiencia de vitamina D en el polimorfismo *TaqI* son predominantemente heterocigotos Tt(AG) 40% (20/50), mientras que los casos si bien tienen una alta frecuencia heterocigota Tt(AG) 52% (26/50), también son homocigotos en el alelo menor tt(AA) en un 22% (11/50), con una p significativa ($p < 0.014$). (Tabla 7)

Polimorfismos del VDR y gravedad de la psoriasis

En cuanto al genotipo de los polimorfismos del VDR, los pacientes con psoriasis moderada y severa eran más frecuentemente heterocigotos para los polimorfis-

mos del VDR *FokI* Ff(AG) 26% (13/50) y 20% (10/50), y *TaqI*, Tt(AG) 22% (11/50) y 20% (10/50) respectivamente. En cuanto al polimorfismo *Apal*, los pacientes con psoriasis moderada y severa eran más frecuentemente homocigotas en el alelo menor aa (AA), 10 (5/50) y 20 % (10/50) respectivamente. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. (Tabla 8).

Polimorfismos del VDR y síndrome metabólico (SM)

Se encontró asociación significativa para 2 de los polimorfismos del VDR estudiados y el síndrome metabólico. En el polimorfismo *Apal*, los pacientes con psoriasis y SM eran predominantemente homocigotos aa(AA) 34% (17/50), con una mayor frecuencia de alelos a(A) 42%.

En el polimorfismo *TaqI*, los pacientes que tenían síndrome metabólico eran más frecuentemente heterocigotas Tt(AG) 38% (19/50), con mayor frecuencia de alelos t(A) 39%. (Tabla 9).

Tabla 7. Polimorfismos del gen VDR y el estado de deficiencia o insuficiencia de Vitamina D de los sujetos incluidos

Polimorfismo		Genotipo			p(chi)	Alelo		p	OR (95%IC)	HWE	
		AA(ff)	AG(Ff)	GG(FF)		A(f)	G(F)				
FokI (rs2228570)	Deficiencia	Psoriasis	1	10	6	0,628	12	22	0,611	0,709 (0,284; 1,768)	0,591
		Control	2	16	5		20	26			0,092
	Insuficiencia	Psoriasis	4	14	8	0,297	22	30	1	0,992 (0,431; 2,285)	0,707
		Control	1	15	4		17	23			0,06
	Normal	Psoriasis	1	5	1	0,348	7	7	0,439	2,5 (0,524; 11,929)	0,5105
		Control	0	4	3		4	10			1
TaqI (rs7975236)	Deficiencia	Psoriasis	5	17	1	0,501	21	13	0,703	1,09 (0,447; 2,682)	0,3025
		Control	3	21	1		23	19			0,008
	Insuficiencia	Psoriasis	11	26	1	0,014	36	16	0,034	1 (0,438; 2,2805)	0,3587
		Control	1	20	3		17	21			0,022
	Normal	Psoriasis	2	7	2	0,25	7	7	0,076	1 (0,227; 4,4)	1
		Control	0	5	1		5	7			0,3939
Apal (rs7975232)	Deficiencia	Psoriasis	9	6	2	0,4879	24	10	0,417	1,66 (0,642; 4,303)	0,5729
		Control	10	6	6		26	18			0,07123
	Insuficiencia	Psoriasis	10	6	9	0,0017	26	24	0,034	0,583 (0,248; 1,37)	0,014
		Control	6	14	0		26	14			0,043
	Normal	Psoriasis	2	4	1	0,7165	8	6	0,976	1,78 (0,4; 7,94)	1
		Control	1	4	2		6	8			1

OR, Odds ratio; IC, intervalo de confianza; HWE, Equilibrio de Harley-Weinberg

Tabla 8 Distribución de alelos y genotipos de *FokI*, *TaqI* y *Apal* en pacientes con Psoriasis según gravedad.

Polimorfismo	Genotipo			p(chi)	Alelo			HWE
	AA(ff)	AG(Ff)	GG(FF)		A(f)	G(F)	p(chi)	
FokI (rs2228570)	Leve	3	6	4	12	14	0,6013	1
	Moderado	1	13	3	15	19		0,0534
	Severo	2	10	8	14	26		1
TaqI (rs7975236)	Leve	4	7	2	15	11	0,5633	1
	Moderado	5	11	1	21	13		0,302
	Severo	9	10	1	28	12		0,619
Apal (rs7975232)	Leve	5	5	3	15	11	0,8082	0,573
	Moderado	5	9	3	19	15		1
	Severo	11	2	6	24	14		0,008

OR, Odds ratio; IC, intervalo de confianza; HWE, Equilibrio de Harley-Weinberg

Tabla 9 Distribución de alelos y genotipos de *FokI*, *TaqI* y *Apal* en pacientes con Psoriasis y Síndrome Metabólico.

Polimorfismo	Genotipo (n)				Alelo (%)			OR(95%IC)	HWE
	AA(ff)	AG(Ff)	GG(FF)	p(chi)	A(f)	G(F)	p		
FokI (rs2228570)	No	3	13	5	19	23	0,598	1,35 (0,603; 3,028)	0,3937
	Si	3	16	10	22	36			0,4575
TaqI (rs7975236)	No	8	9	4	25	17	0,56	0,72(0,31; 1,63)	0,6596
	Si	10	19	0	39	19			0,0125
Apal (rs7975232)	No	4	8	8	16	24	0,0027	0,254 (0,108; 0,597)	0,6388
	Si	17	8	4	42	16			0,1515

OR, Odds ratio; IC, intervalo de confianza; HWE, Equilibrio de Harley-Weinberg

Creación de la cohorte de pacientes con psoriasis en el Biobanco de Enfermedades Inmunomediadas del Paraguay

Todos los pacientes que participaron de este estudio han accedido mediante la firma de un consentimiento informado, a que tanto sus datos clínicos como el material biológico obtenido durante este estudio sean ingresados al Biobanco de Enfermedades Inmunomediadas (IMIDs) del Paraguay (PY), constituyendo los primeros 50 pacientes con psoriasis de este Biobanco.

DISCUSIÓN

Actualmente se considera que la vitamina D tiene una función reguladora del sistema inmune, y que su acción es dependiente del receptor de la vitamina D. La deficiencia de la vitamina D así como los polimorfismos del receptor de esta vitamina han sido asociados con la psoriasis en algunos, pero no en todos los trabajos publicados.

En cuanto a los niveles de vitamina D de los pacientes con psoriasis y los casos estudiados en este trabajo, solo un 14 % (14/50) en ambos grupos tuvo niveles suficientes. La deficiencia de vitamina D fue más frecuente en los controles, mientras que la insuficiencia de esta vitamina fue más frecuente en los casos,

siendo esta asociación no significativa. El más reciente metaanálisis publicado examinando esta asociación, fue realizado por Lee et al. en el año 2018 en base a 12 trabajos, incluyendo 571 pacientes con psoriasis y 496 controles. Este metaanálisis encontró un nivel significativamente más bajo en los pacientes con psoriasis en comparación con los controles sanos. La diferencia del presente estudio y el metaanálisis en estos resultados podría deberse a la falta de emparejamiento por edad y sexo que constituye una limitación de este trabajo⁴.

Al evaluar la posible asociación de los niveles de vitamina D con la gravedad de la psoriasis, se encontró que el 59 % (10/17) de los pacientes con psoriasis moderada tenían niveles insuficientes y el 24 % (4/17) deficientes. Si bien los pacientes con psoriasis moderada y severa tenían niveles más bajos de vitamina D (mayor frecuencia de insuficiencia y deficiencia), esta diferencia no fue significativa. El metaanálisis de Lee et al. más arriba citado, encontró también una relación estadísticamente significativa entre los niveles circulantes de vitamina D y el PASI, siendo esta relación inversa. Estas asociaciones no fueron significativas en el presente trabajo⁴.

Los niveles bajos de vitamina D en los pacientes con psoriasis y la correlación negativa entre sus niveles indican que la vitamina D podría influir en la patogénesis de la psoriasis. La psoriasis es considerada

una enfermedad inflamatoria inmunomediada en la que intervienen las vías Th1/Th17/Th22 tanto del sistema inmune innato como el adquirido. Un nivel bajo de vitamina D ha sido asociado con un aumento en el riesgo de desarrollar enfermedades autoinmunes con respuestas de tipo Th1, incluyendo artritis reumatoide, diabetes mellitus tipo 1, enfermedad inflamatoria intestinal y esclerosis múltiple. Esto niveles bajos de vitamina D en los pacientes con psoriasis podrían ser atribuidos a la falta de exposición solar, el rechazo a la misma, el uso frecuente de fármacos que interfirieran en el metabolismo de la vitamina D (como los glucocorticoides y los agentes inmunosupresores), o al déficit de la ingesta de la vitamina⁴.

La deficiencia e insuficiencia de vitamina D encontrada en este trabajo fueron más frecuente en los pacientes que presentaban de manera concomitante psoriasis y síndrome metabólico, aunque esta diferencia no fue significativa. Sin embargo, existe evidencia en estudios observacionales que los niveles bajos de vitamina D pueden estar relacionados con las comorbilidades en los pacientes con psoriasis, incluyendo esto al síndrome metabólico y el riesgo cardiovascular¹⁸.

En este estudio, los genotipos más frecuentes en los pacientes con psoriasis fueron el Ff, el Tt y el aa para los polimorfismos del *VDR FokI*, *TaqI* y *Apal* respectivamente. Estos resultados son similares para los genotipos aa en los trabajos publicados por Park et al. en pacientes de Corea y Okita et al. en pacientes de Japón. Para el polimorfismo *TaqI*, el genotipo Tt también fue el más frecuente tanto en los casos como en los controles, siendo estos hallazgos similares a los publicados por Zuel-Fakkar et al. en pacientes de Egipto^{13,15,19}.

No se encontró diferencias significativas en la distribución de los genotipos de los polimorfismos de los *VDR FokI*, *TaqI* y *Apal* entre los pacientes con psoriasis y los controles. Estos resultados coinciden con los estudios realizados por Zuel-Fakkar en el año 2011 en Egipto y con el trabajo realizado por Rucevic et al. en el año 2012 en pacientes con psoriasis de Croacia^{19,20}.

Encontramos una asociación estadísticamente significativa en los pacientes con insuficiencia a la vitamina D y los polimorfismos del *VDR Apal* y *TaqI*, no encontrando en la bibliografía estudios que hayan tenido en cuenta esta asociación con la psoriasis⁴.

Si bien se ha postulado que los polimorfismos del *VDR* pueden estar asociados con la gravedad de la psoriasis y sus características clínicas, la falta de datos existentes ha limitado la comprobación de esta asociación. Uno de los pocos trabajos en examinar la asociación

de los polimorfismos del *VDR* con la gravedad de la psoriasis fue el de Okita et al. que no encontró relación significativa entre la distribución de los genotipos de estos *VDR* con el puntaje PASI. En el presente estudio tampoco se encontró una asociación significativa entre los diferentes polimorfismos del *VDR Apal*, *TaqI* y *FokI* con el PASI, puntaje que mide la gravedad de la psoriasis^{15,21}.

En este trabajo se encontró una asociación significativa entre los polimorfismos del *VDR Apal* y *TaqI* y los pacientes que presentaban psoriasis y síndrome metabólico de manera concomitante. Este hallazgo debe ser comparado con estudios futuros de otros autores que cotejen esta asociación ante la falta de resultados similares en la literatura disponible, aunque estudios recientes muestran una posible asociación de los polimorfismos del *VDR* con el desarrollo de eventos metabólicos, como la obesidad, la tolerancia anormal a la insulina, la dislipidemia y el síndrome metabólico (SM).

Con este trabajo, el Biobanco IMID-PY ha aumentado el número de enfermedades de muestras colectadas, ya que han ingresado las primeras 50 muestras donadas por pacientes paraguayos con psoriasis y que ha contribuido con datos clínicos y genéticos que contribuyen para el entendimiento de las enfermedades inmunomediadas en nuestra población. Un enfoque para mejorar los resultados es aplicando el principio de la medicina de precisión, mediante el cual el paciente recibe “la droga correcta, en el momento correcto, en la dosis correcta”. Lograr esto requiere grandes bases de datos que integren información clínica junto con información molecular o genética. Las nuevas tecnologías de análisis genómicos han permitido caracterizar la variabilidad molecular humana. En este sentido, los biobancos se encargan de coleccionar, procesar y almacenar las muestras de diferentes patologías con el objetivo de proveer muestras de gran calidad, característica fundamental para la optimización de estas tecnologías genómicas. En Paraguay se creó el primer Biobanco de enfermedades inmunomediadas IMID-PY el año 2014, siendo sus primeras muestras de pacientes con LUPUS, Artritis Reumatoide y Esclerodermia²²⁻²⁴.

CONCLUSIÓN

La insuficiencia de vitamina D fue más frecuente en los pacientes con psoriasis, mientras que la deficiencia de la misma fue más frecuente en el grupo control. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas.

La insuficiencia y deficiencia de vitamina D fueron

más frecuentes en los pacientes con psoriasis moderada a severa, aunque estas asociaciones no fueron significativas.

Los genotipos más frecuentes tanto en los pacientes con psoriasis como en los controles fueron el Ff, y el Tt para los polimorfismos del *VDR FokI* y *TaqI* respectivamente. El genotipo aa del polimorfismo del *VDR Apal* fue más frecuente en los pacientes, mientras que en los controles fue más frecuente el genotipo Aa.

No se encontró asociación significativa entre los polimorfismos *Apal*, *TaqI* y *FokI* del *VDR* con la psoriasis, pero sí se encontró una asociación significativa en la frecuencia alélica para el polimorfismo del *VDR TaqI* en su alelo menor t en los pacientes con psoriasis.

No se encontró asociación significativa entre los polimorfismos *Apal*, *TaqI* y *FokI* del *VDR* con la gravedad de la psoriasis.

Se encontró una asociación significativa en los pacientes con psoriasis y síndrome metabólico con los polimorfismos del *VDR TaqI* y *Apal*.

Los 50 pacientes con psoriasis participantes de este estudio accedieron a ser incluidos en el biobanco IMID-Py iniciando así la primera cohorte de psoriasis de este biobanco, lo que permitirá en el futuro más estudios sobre esta enfermedad.

EDITOR RESPONSABLE

Dr. Zoilo Morel.

CONFLICTOS DE INTERESES

Todos los autores declaran no presentar conflictos de intereses para la realización de este trabajo.

CONTRIBUCIÓN DE AUTORES

CRC: recolección de datos, redacción del manuscrito, MIA, corrección del manuscrito, MEA, corrección del manuscrito, AA, VJ, MTM, procesamiento de muestras, genotipado

FUENTE DE FINANCIAMIENTO

Este Proyecto fue cofinanciado por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) con apoyo del FEEI. La presente publicación ha sido elaborada con el

apoyo del CONACYT. El contenido de la misma es responsabilidad exclusiva de los autores y en ningún caso se debe considerar que refleja la opinión del CONACYT.

BIBLIOGRAFÍA

- David T, Ling SF, Barton A. Genetics of immune-mediated inflammatory diseases. *Clin Exp Immunol*. julio de 2018;193(1):3–12.
- Umar M, Sastry KS, Al Ali F, Al-Khulaifi M, Wang E, Chouchane Al. Vitamin D and the Pathophysiology of Inflammatory Skin Diseases. *Skin Pharmacol Physiol*. 2018;31(2):74–86.
- Filoni A, Vestita M, Congedo M, Giudice G, Tafuri S, Bonamonte D. Association between psoriasis and vitamin D: Duration of disease correlates with decreased vitamin D serum levels: An observational case-control study. *Medicine (Baltimore)*. junio de 2018;97(25):e11185.
- Lee YH, Song GG. Association between circulating 25-hydroxyvitamin D levels and psoriasis, and correlation with disease severity: a meta-analysis. *Clin Exp Dermatol*. 2018;43(5):529–35.
- Bikle DD, Oda Y, Tu C-L, Jiang Y. NOVEL MECHANISMS FOR THE VITAMIN D RECEPTOR (VDR) IN THE SKIN AND IN SKIN CANCER. *J Steroid Biochem Mol Biol*. abril de 2015;148:47–51.
- Skaaby T, Husemoen LLN, Thuesen BH, Linneberg A. Prospective population-based study of the association between vitamin D status and incidence of autoimmune disease. *Endocrine*. septiembre de 2015;50(1):231–8.
- Acikbas I, Sanli B, Tepeli E, Ergin S, Aktan S, Bagci H. Vitamin D receptor gene polymorphisms and haplotypes (Apa I, Bsm I, Fok I, Taq I) in Turkish psoriasis patients. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res*. el 1 de noviembre de 2012;18(11):CR661–6.
- Di Meglio P, Villanova F, Nestle FO. Psoriasis. *Cold Spring Harb Perspect Med [Internet]*. agosto de 2014 [citado el 18 de agosto de 2019];4(8). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4109580/>
- Reference GH. What are single nucleotide polymorphisms (SNPs)? [Internet]. Genetics Home Reference. [citado el 21 de octubre de 2019]. Disponible en: <https://ghr.nlm.nih.gov/primer/genomicresearch/snp>
- Uitterlinden AG, Fang Y, Van Meurs JBJ, Pols HAP, Van Leeuwen JPTM. Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms. *Gene*. el 1 de septiembre de 2004;338(2):143–56.
- Esparragón FR, Pérez JCR, Bello MAG. [Practical Guide to genetic association studies. Considerations for its clinical use]. *Nefrol Publicacion Of Soc Espanola Nefrol*. 2009;29(6):582–8.
- Abouzid M, Karazniewicz-Lada M, Glowka F. Genetic Determinants of Vitamin D-Related Disorders; Focus on Vitamin D Receptor. *Curr Drug Metab*. 2018;19(12):1042–52.
- Park B-S, Lee D-Y, Youn J-I, Park J-S, Kim I-G. Vitamin D Receptor Polymorphism is Associated with Psoriasis. *J Invest Dermatol*. el 1 de enero de 1999;112(1):113–6.
- Bizzaro G, Antico A, Fortunato A, Bizzaro N. Vitamin D and Autoimmune Diseases: Is Vitamin D Receptor (VDR) Polymorphism the Culprit? *Isr Med Assoc J IMAJ*. julio de 2017;19(7):438–43.
- Okita H, Ohtsuka T, Yamakage A, Yamazaki S. Polymorphism of the vitamin D(3) receptor in patients with psoriasis. *Arch Dermatol Res*. julio de 2002;294(4):159–62.
- Kaya T, Erdal EM, Tursen U, Camdeviren H, Gunduz O, Soylemez F, et al. Association between vitamin D receptor gene polymorphism and psoriasis among the Turkish population. *Arch Dermatol Res*. el 1 de junio de 2002;294(6):286–9.
- Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. julio de 2011;96(7):1911–30.
- Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. Psoriasis and metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Am Acad Dermatol*. abril de 2013;68(4):654–62.
- Zuel-Fakkar NM, Kamel MM, Asaad MK, Mahran MZ, Shehab AA. A study of *Apal* and *TaqI* genotypes of the vitamin D receptor in Egyptian patients with psoriasis. *Clin Exp Dermatol*. junio de 2011;36(4):355–9.
- Rucevic I, Stefanic M, Tokic S, Vuksic M, Glavas-Obrovac L, Barisic-Drusko V. Lack of association of vitamin D receptor gene 3'-haplotypes with psoriasis in Croatian patients. *J Dermatol*. enero de 2012;39(1):58–62.
- Lee YH, Choi SJ, Ji JD, Song GG. Vitamin D receptor *Apal*, *TaqI*, *BsmI*, and *FokI* polymorphisms and psoriasis susceptibility: a meta-analysis. *Mol Biol Rep*. junio de 2012;39(6):6471–8.
- Marsal S, Cañete J, Tornero J, Fernandez-Nebro A, Hernanz JM, Panes J, et al. IMID-Biobank: Biobank of immune-mediated inflammatory diseases (IMIDs). *J Transl Med*. el 25 de noviembre de 2010;8(Suppl 1):P6.
- Paskal W, Paskal AM, Dębski T, Gryziak M, Jaworowski J. Aspects of Modern Biobank Activity – Comprehensive Review. *Pathol Oncol Res*. 2018;24(4):771.
- Pinho JRR. Precision Medicine. *Einstein*. 2017;15(1):7–9.