

# La gran paradoja

## The Big Paradox

La psoriasis es una enfermedad milenaria. Desde el punto de vista clínico, se caracteriza por la presencia de placas eritematodescamativas, principalmente en los sitios de traumatismo, como los codos y las rodillas. En el mundo microscópico, se observan ciertos cambios típicos y constantes en la epidermis, por una parte, la hiperplasia de ésta, y por otra, los queratinocitos, los cuales tienen un promedio de vida aumentado, una diferenciación terminal alterada y una inflamación crónica. Además, estos queratinocitos de la placa de psoriasis se caracterizan por presentar una actividad aumentada de la telomerasa y resistencia a la apoptosis (1).

Es tradicional que a los pacientes con psoriasis se les administren tratamientos que a su vez son cancerígenos, como el arsénico, la antralina, el alquitrán de hulla (*coal tar*) y la puvaterapia (terapia de psoraleno y rayos ultravioleta). Sin embargo, desde 1888, los observadores acuciosos han concluido que los tumores que se desarrollan en estos pacientes respetan las placas de psoriasis; es tan insólita la presencia de cáncer sobre las mencionadas placas, que los pocos casos han sido motivo de reporte en la literatura médica (2).

Se sabe que ciertas citoquinas, como interferón-gamma y el factor de necrosis tumoral-alfa son mediadores importantes de la inflamación crónica en las placas de psoriasis; además, estas citoquinas tienen la capacidad de inducir a los queratinocitos epidérmicos al estado senescente, en el cual, por definición, son resistentes a la transformación maligna. Este mecanismo podría explicar la paradoja de que las placas de psoriasis estén prácticamente protegidas de desarrollar cáncer de piel (3).

Ciertos conocimientos modernos que nos dan luces en torno a la relación estrecha entre inflamación y cáncer, también podrían en el futuro contribuir a dilucidar la paradoja de la placa de psoriasis y el cáncer de piel: las proteínas Fos y Jun tienen un papel definido en oncogénesis. El activador de proteína-1 (AP-1), miembro de la familia Fos/Jun, tiene funciones en la psoriasis como regulador de la expresión de citoquinas y modulador inmunológico. Esto se ha demostrado tanto en ratones como en humanos (4,5).

Igualmente, se ha demostrado que la presencia de los *peroxisoma proliferator-activated receptors* (PPAR) en la piel contribuye a la regulación de ciertas funciones celulares que incluyen la proliferación, la diferenciación y la respuesta inflamatoria. En efecto, los PPAR-alfa y PPAR-gamma —que inducen la diferenciación, inhiben la proliferación y regulan la apoptosis— están disminuidos en las placas hiperproliferativas de la psoriasis. La inmunorreactividad del PPAR-alfa está disminuida en los queratinocitos del carcinoma escamocelular, incluyendo las queratosis actínicas, mientras que el PPAR-delta está sobre regulado. En efecto el PPAR-delta —que tiene actividad antiapoptótica en la supervivencia y diferenciación de las células epiteliales— también está aumentado en el carcinoma escamocelular *in situ* e invasor. Este conocimiento no sólo es clave para el desarrollo de nuevos medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, sino también para los estados hiperproliferativos del cáncer de piel. Por esto, la comprensión de la paradoja placa de psoriasis-cáncer de piel no sólo permitirá satisfacer la curiosidad científica, sino que, además, tendrá un impacto directo en la terapéutica (6).

Similar comentario merecen los retinoides y sus análogos sintéticos, que cumplen un papel clave en la diferenciación, proliferación y apoptosis, tanto en el cáncer como en la psoriasis (7,8).

Por otra parte, existe una serie de medicamentos con efectos benéficos tanto para el tratamiento de la psoriasis como el del cáncer de piel: curcumina (9,10) thiazolidinediones (11), los derivados de la vitamina A y O (12) Sirulimus (13), entre otros.

Los resultados de las investigaciones en la piel de ratones sugieren que la activación del transductor de señal y activador de transcripción-3 (Stat-3, por su nombre en inglés: *signal transducer and activator of transcription-3*) incide no sólo en los estados iniciales de la carcinogénesis en la piel, sino también en la progresión tumoral. Así mismo, se encontró que el Stat-3 está activado en forma constante en los queratinocitos epidérmicos humanos de las placas de psoriasis (14).

También podríamos encontrar una punta de unión entre la psoriasis y el cáncer de piel en las *stem cells* epidérmicas. Efectivamente, estas células constituyen probablemente un factor patogénico primario en la proliferación epidérmica en la psoriasis y cada día existe más evidencia de que el cáncer de la piel se origina de *stem cells* (15).

Por esto, el artículo del Dr. Alejandro Gómez Aulí, titulado "Psoriasis y cáncer", publicado en el volumen 12, número 4 de la *Revista Colombiana de Cancerología* (16) es bienvenido, y ojalá sea la semilla para futuras investigaciones básicas en nuestro país que contribuyan a dar luces sobre esta paradoja placa de psoriasis-cáncer de piel.

**Álvaro Acosta de Hart, MD**

*Coordinador de la Clínica Piel  
Instituto Colombiano de Cancerología*

## Referencias

1. Coates LC, Anderson RR, Fitzgerald O, Gottlieb AB, Kelly SG, Lubrano E, et al. Clues to the pathogenesis of psoriasis and psoriatic arthritis from imaging: a literature review. *J Rheumatol.* 2008;35(7):1438-42.
2. Nickoloff BJ. Creation of psoriatic plaques: the ultimate tumor suppressor pathway. A new model for an ancient T-cell-mediate skin disease. *Viewpoint. J Cutan Pathol.* 2001;28(2):57-64.
3. Chaturvedi V, Cesnjaj M, Bacon P, Panella J, Choubey D, Diaz MO, et al. Role of INK4a/Arf locus-encoded senescent checkpoints activated in normal and psoriatic keratinocytes. *Am J Pathol.* 2003;162(1):161-70.
4. Zenz R, Eferl R, Scheinecker C, Redlich K, Smolen J, Schonthaler HB, et al. Activator protein 1 (Fos/Jun) functions in inflammatory bone and skin disease. *Arthritis Res Ther.* 2008;10(1):201.
5. Zenz R, Waqner EF. Jun signalling in the epidermis: From developmental defects to psoriasis and skin tumors. *Int J Biochem Cell Biol.* 2006;38(7):1043-9.
6. Serznig P, Seifert M, Tilgen W, Reichrath J. Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) and the human skin: importance of PPARs in skin physiology and dermatologic diseases. *Am J Clin Dermatol.* 2008;9(1):15-31.
7. Njar VC, Gediva L, Purushottamachar P, Chopra P, Vasaitis TS, Khandelwal A, et al. Retinoic acid metabolism blocking agents (RAMBAs) for treatment of cancer and dermatological diseases. *Bioorg Med Chem.* 2006;14(13):4323-40.
8. McCaffery P, Simons C. Prospective teratology of retinoic acid metabolic blocking agents (RAMBAs) and loss of CYP26 activity. *Curr Pharm Des.* 2007;13(29):3020-37.
9. Thangapazham RL, Sharma A, Maheshwari RK. Beneficial role of curcumin in skin diseases. *Adv Exp Med Biol.* 2007;595:343-57.

10. Hsu CH, Cheng AL. Clinical studies with curcumin. *Adv Exp Med Biol.* 2007;595:471-80.
11. Boyd AS. Thiazolidinediones in dermatology. *Int J Dermatol.* 2007;46(6):557-63.
12. Reichrath J, Lehmann B, Carlberg C, Varani J, Zouboulis CC. Vitamins as hormones. *Horm Metab Res.* 2007;39(2):71-84.
13. Paghдал KV, Schwartz RA. Sirolimus (rapamycin): from the soil of Easter Island to a bright future. *JAm Acad Dermatol.* 2007;57(6):1046-50.
14. Sano S, Chan KS, DiGiovanni J. Impact of Stat3 activation upon skin biology: a dichotomy of its role between homeostasis and diseases. *J Dermatol Sci.* 2008;50(1):1-14.
15. Kamstrup M, Faurschou A, Gniadecki R, Wulf HC. Epidermal stem cells-role in normal, wounded and pathological psoriatic and cancer skin. *Curr Stem Cell Res Ther.* 2008;3(2):146-50.
16. Gómez AA. Psoriasis y cancer. *Rev Colomb Cancerol.* 2008;12(3):150-155.