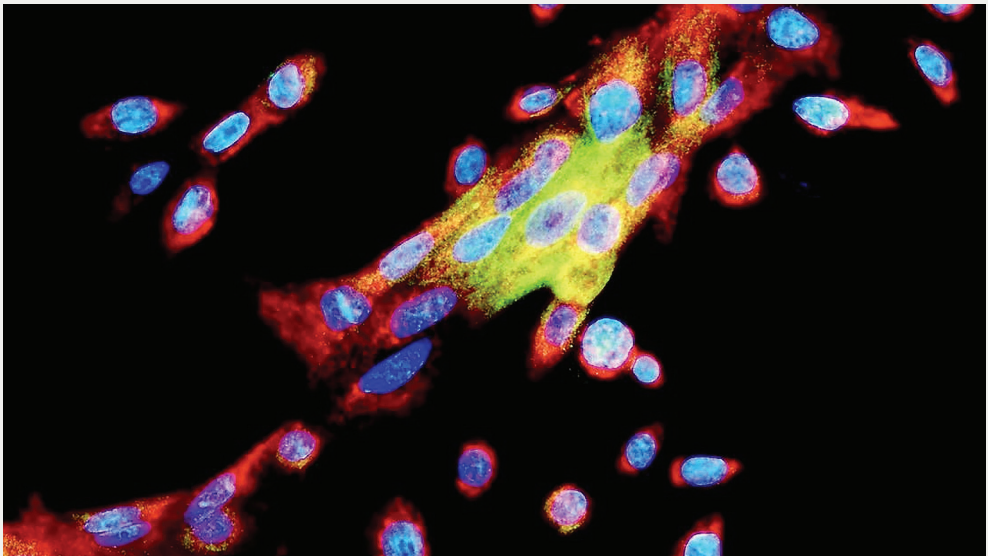


PREMIS DE LA SECCIÓ DE CIÈNCIES BIOLÒGIQUES, V

Els miARN en el lupus eritematós cutani: rol en la patogènesi i aplicabilitat clínica

CRISTINA SOLÉ MARCÉ

Premi IEC de la Secció de Ciències Biològiques
August Pi i Sunyer de Ciències de la Salut 2023



Institut
d'Estudis
Catalans

SECCIÓ
DE CIÈNCIES
BIOLÒGIQUES

Els miARN en el lupus
eritematós cutani:
rol en la patogènesi
i aplicabilitat clínica

PREMIS DE LA SECCIÓ DE CIÈNCIES BIOLÒGIQUES, V

Els miARN en el lupus eritematós cutani: rol en la patogènesi i aplicabilitat clínica

CRISTINA SOLÉ MARCÉ

Premi IEC de la Secció de Ciències Biològiques
August Pi i Sunyer de Ciències de la Salut 2023

Barcelona, 2024



Institut
d'Estudis
Catalans

SECCIÓ
DE CIÈNCIES
BIOLÒGIQUES

Biblioteca de Catalunya. Dades CIP

Solé Marcé, Cristina, autor

Els MiARN en el lupus eritematos cutani : rol en la patogènesi i aplicabilitat clínica. — Primera edició. — (Premis de la Secció de Ciències Biològiques ; 5)

Premi IEC de la Secció de Ciències Biològiques August Pi i Sunyer de Ciències de la Salut 2023
ISBN 9788499657769

I. Institut d'Estudis Catalanas. Secció de Ciències Biològiques II. Títol III. Col·lecció: Premis de la Secció de Ciències Biològiques ; 5

1. Lupus eritematos — Patogènesi 2. Pell — Malalties 3. MicroARN
616.5-02

© Cristina Solé Marcé

© 2024, Institut d'Estudis Catalans, per a aquesta edició
Carrer del Carme, 47. 08001 Barcelona

Primera edició: desembre de 2024

Disseny de la coberta: Azcunce | Ventura

Imatge de la coberta: Immunofluorescència de queratinòcits primaris aïllats d'una lesió de lupus discoide, utilitzada per a estudiar-ne la patogènesi. Els nuclis cel·lulars estan tenyits en blau (DAPI), la proteïna fosforilada NF-κB en verd i la interleucina-1 alfa en vermell. Fotografia de Cristina Solé Marcé, investigadora principal sènior-júnior, Unitat del Lupus, Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR)

Text revisat lingüísticament per la Unitat d'Edició del Servei Editorial de l'IEC

Compost per Jorge Campos
Imprès a Service Point FMI, SA

ISBN: 978-84-9965-776-9

Dipòsit legal: B 22676-2024

DOI: 10.2436/10.1500.19.1



Aquesta obra és d'ús lliure, però està sotmesa a les condicions de la llicència pública de Creative Commons. Es pot reproduir, distribuir i comunicar l'obra sempre que se'n reconegui l'autoria i l'entitat que la publica i no se'n faci un ús comercial ni cap obra derivada. Es pot trobar una còpia completa dels termes d'aquesta llicència a l'adreça: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/es/deed.ca>.

A proposta de la ponència formada per les senyores i els senyors Anicet Ramon Blanch i Gisbert, Jordi Camí Morell, Josefina Castro Fornieles, Marta Estrada i Miyares i Jaume Reventós Puigjaner (membres de la Secció de Ciències Biològiques), el Ple de l'Institut d'Estudis Catalans, en la sessió tinguda el dia 22 de març de 2023, acordà de concedir el Premi IEC de la Secció de Ciències Biològiques August Pi i Sunyer de Ciències de la Salut a Cristina Solé Marcé pel projecte *Teràpia gènica amb miRNAs d'interferència com a nova alternativa de tractament al lupus eritematós discoide (LED)*.

D'acord amb les bases d'aquest Premi, la Secció de Ciències Biològiques publica el treball de revisió sobre el tema de la recerca guanyadora amb el títol *Els miARN en el lupus eritematós cutani: rol en la patogènesi i aplicabilitat clínica*.

Taula

Resum	9
1. Definició i subtipus del lupus eritematós cutani	11
2. Diagnòstic i tractament del lupus eritematós cutani	14
3. Patogènesi del lupus eritematós cutani	19
4. Definició i biogènesi dels miARN	24
5. Els miARN en les malalties autoimmunes cutànies	25
6. Els miARN en el lupus eritematós cutani: similituds amb les malalties autoimmunes cutànies	30
7. Aplicabilitat clínica dels miARN com a biomarcadors o teràpia gènica en les malalties autoimmunes cutànies	33
8. Perspectives de futur	38
Referències bibliogràfiques	41

RESUM

El lupus eritematós cutani (LEC) és una malaltia dermatològica crònica autoimmunitària que sovint apareix en persones joves, sobretot dones, entre els vint i quaranta anys. Es classifica en diferents subtipus segons les característiques clíniques, histològiques, durada de les lesions i la seva evolució clínica. Els subtipus més importants són el lupus eritematós agut (LEA), el lupus eritematós cutani subagut (LECS) i el lupus eritematós cutani crònic (LECC). El tractament actual consisteix en corticoides tòpics, antimalàrics i en la prevenció de l'exposició solar. Aquest tractament convencional no és suficient i més del 30 % dels pacients són refractaris. Quan les lesions no són tractades adequadament o no responen al tractament, la seva persistència provoca seqüeles significatives que afecten l'estètica dels pacients, com poden ser l'alopecía o les cicatrius facials.

La patogènesi del LEC no és totalment coneguda; malgrat això, es defineix com una malaltia multifactorial en la qual hi ha factors ambientals, una desregulació de la resposta immunitària i una possible predisposició genètica. No s'ha trobat cap gen específic que provoqui les lesions de LEC, però s'ha descrit que existeixen petits ARN unicitenaris (miARN) involucrats en l'activació de les vies moleculars patogèniques de la pell. Aquests miARN han estat àmpliament estudiats en les malalties cutànies autoimmunitàries, com la psoriasis i la dermatitis atòpica, però recentment s'ha descobert el seu rol en la formació de les lesions de LEC. S'han descobert diversos miARN específics per a cada subtipus de LEC i alguns d'ells són comuns entre els diferents subtipus. Per exemple, el miR-31 i el miR-485-3p són específics per al lupus eritematós discoide (LED), mentre que el miR-885-5p s'ha descrit com a comú en els subtipus de LED i LECS.

De manera similar a altres malalties dermatològiques, com la psoriasi i la dermatitis atòpica, els miARN en el LEC poden ser aplicats a la pràctica clínica com a biomarcadors de diagnòstic, d'activitat o de seguiment al tractament. També s'està investigant la seva aplicabilitat com a teràpia gènica. Aquesta teràpia consisteix a inhibir o sobreexpressar l'expressió gènica dels miARN per frenar la inflamació local de les lesions i evitar la formació de fibrosi. En el cas de les malalties dermatològiques, la idea és administrar la teràpia de forma tòpica, directament en la regió de la pell afectada, per disminuir els possibles efectes adversos associats i, alhora, augmentar el seu poder terapèutic. Cal assenyalar que només s'han obtingut alguns resultats en l'ús dels miARN com a tractament per a la psoriasi; en el cas del LEC, això seria una teràpia totalment pionera. Encara que es troba en fases molt preliminars d'investigacions, és rellevant esmentar-la perquè obre la possibilitat de trobar una alternativa terapèutica per als pacients crònics i refractaris.

1. DEFINICIÓ I SUBTIPUS DEL LUPUS ERITEMATÓS CUTANI

El lupus eritematós cutani (LEC) és una malaltia autoimmunitària inflamatòria crònica amb un ampli espectre de manifestacions clíniques que tenen una evolució variable. Pot presentar-se com una malaltia dermatològica única sense cap altra alteració o com una manifestació del lupus eritematós sistèmic (LES) [1].

El LES també és una malaltia autoimmunitària crònica que es caracteritza per tenir circulant autoanticossos en la sang, principalment anticossos contra el nucli o l'ADN cel·lular, anomenats ANA, anticossos anti ADN, anti Sm, anti Ro, anti La o anti RNP [2]. El sistema immune del pacient amb LES identifica com a antigens el material genètic de les cèl·lules del seu propi cos i, per aquest motiu, produeix els autoanticossos com a resposta immunitària de protecció. Es creu que aquests autoanticossos es dipositen damunt els òrgans i causen inflamació, i que són els responsables de la varietat de manifestacions clíniques associades al LES. La manifestació cutània és una de les més prevalents: un 70-80% dels pacients amb LES la presenten [3], i en un 20-25% dels pacients és la seva primera manifestació [3]. L'eritema malar, conegut àmpliament com a *malar rash*, és la lesió cutània més característica. Consisteix en màcules i pàpules eritematoses, confluents, acompanyades a vegades d'edema, que estan distribuïdes de forma bilateral i simètrica a les galtes i al pont del nas. A causa que la seva forma recorda les ales d'una papallona; un dels símbols més representatius del LES és aquest animal (figura 1).

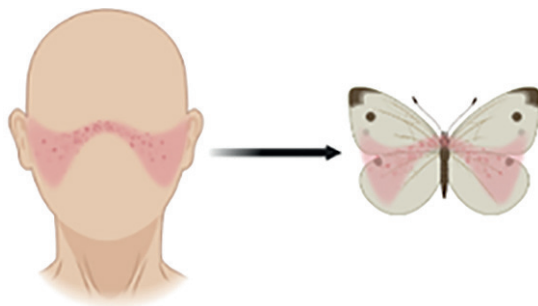


FIGURA 1. Una de les lesions cutànies més típiques del LES és l'eritema malar. És una lesió de lupus cutani agut que es caracteritza per tenir una forma bilateral i simètrica a les galtes i al pont del nas. Com que la seva distribució recorda unes ales de papallona i és una de les lesions més característiques del LES, s'ha utilitzat la papallona com a símbol de la malaltia.

FONT: Elaboració de l'autora.

Quan el LEC no està associat al LES, la seva única manifestació clínica és la dermatològica i pot no presentar cap altre tipus de manifestació en tota la seva evolució [4]. Tanmateix, s'ha de tenir en compte que un pacient amb LEC pot desenvolupar

lupar en qualsevol moment un LES. El risc que passi i el motiu encara són totalment desconeguts. L'única cosa que se sap és que els pacients que només pateixen LEC no tenen anti ADN, anti Sm o anti RNP com a autoanticossos circulants, sinó que els més característics són anti Ro/SSA o anti La/SSB [5].

Segons els darrers estudis publicats, la prevalença del LEC ajustada per edat i sexe va ser de 108,9 per cada 100.000 persones als Estats Units [4]. També reporten que la taxa d'incidència global entre el 1976 i el 2018 va ser de 3,9 per cada 100.000 persones (IC del 95 %, 3,4 a 4,5), i va ser estable respecte a les variables d'edat i sexe [4]. Igual que el lupus eritematós sistèmic (LES), el LEC és lleugerament més comú en dones (3:1), encara que aquesta prevalença no és tan elevada. No hi ha diferència entre els diferents tipus de races [4]. L'expressió clínica del LEC és molt heterogènia i acostuma a tenir un curs crònic i recurrent. Mitjançant l'anàlisi histològica de les biòpsies de pell, el Dr. Gilliam i el Dr. Sontheimer [5] van establir la classificació del LEC i van dividir-lo en dos grans subtipus: els que tenen lesions cutànies específiques i els que tenen lesions cutànies no específiques. Les lesions no específiques són aquelles lesions cutànies que poden ser associades al lupus, però no en són específiques, sinó que es poden associar a altres malalties; les més comunes són la vasculitis, la livedo reticular, l'alopecàcia o la síndrome de Raynaud, entre altres. En canvi, les lesions específiques rarament es troben en altres malalties i són característiques del lupus. Aquestes es poden subdividir segons les característiques clíniques, la durada de les lesions i les troballes histopatològiques [6] en lupus eritematós agut (LEA), lupus eritematós cutani subagut (LECS) i lupus eritematós cutani crònic (LECC), entre d'altres (taula 1).

TAULA 1. Característiques dels diferents subtipus de lupus eritematós cutani (LEC).

Lesions específiques del LEC				Lesions no específiques del LEC
Lupus eritematós agut (LEA)	Lupus eritematós cutani subagut (LECS)	Lupus eritematós cutani crònic (LECC)	Altres	
<ul style="list-style-type: none"> • Associat amb el LES • Facial • Eritema malar 	<ul style="list-style-type: none"> • Anul·lar • Fotosensible • Gran dimensió 	<ul style="list-style-type: none"> • Lupus discoide • Lupus túmid • Lupus profund • Lupus d'eritema perni 	<ul style="list-style-type: none"> • LEC bullós • Síndrome de Rowell 	<ul style="list-style-type: none"> • Vasculitis • Livedo reticular • Alopecàcia • Síndrome de Raynaud

El lupus eritematós agut (LEA) és la manifestació més associada al LES i es pot trobar localitzat o generalitzat. La forma localitzada més característica és l'anome-

nat *eritema malar*. És un eritema que afecta simètricament el pont del nas i les galtes, no té afectació en els plecs nasolabials i normalment no deixa seqüeles perquè no hi ha despigmentació. L'eritema malar està present en el 52 % dels pacients amb LES en el moment del seu diagnòstic. La forma generalitzada del LEA és menys freqüent i sovint es produeix de manera concomitant amb l'activitat de la malaltia sistèmica. És un exantema maculopapular eritematós que es manifesta a la part superior del cos, al coll, l'esquena o les extremitats, sobretot a les zones més exposades a la radiació ultraviolada. Com que està molt associat amb el LES, el 95 % dels pacients són positius per als ANA (anticossos antinuclears), anti ADN i anti Sm. A escala histològica, les lesions presenten degeneració líquüefaent de la capa basal, una interfície dispersa, edema de la dermis superior i un infiltrat lleu limfocitari perivascular i periannexial [7]. A escala d'immunofluorescència, es poden observar dipòsits granulars en la unió dèrmica-epidèrmica i dipòsits perivasculars en la dermis superior; normalment són dipòsits d'immunoglobulines IgM.

El lupus eritematós cutani subagut (LECS) consisteix en lesions fotosensibles i, per aquest motiu, es troben localitzades en zones del cos que estan exposades al sol, com per exemple el coll, el tòrax, la part de dalt de l'esquena, els braços o les mans; tanmateix, rarament es troben localitzades a la cara o al cap. Les lesions són màcules eritematoses que es converteixen en plaques policíclics anulars esteses, lesions papuloescatoses de tipus psoriàtic o una combinació d'ambdues [7]. Són lesions de gran dimensió, però no deixen hipopigmentació ni cap seqüela. El 70 % dels pacients amb LECS només tenen els anti Ro/SSA circulant com a autoanticossos, però en el 5 % dels casos també són positius per als anti ADN [8]. S'estima que el 50 % dels pacients amb LECS té associada la malaltia sistèmica del LES. La incidència anual d'aquest tipus de lupus cutani és de 0,7 per 100.000 habitants a Suècia [9] i de 0,63 per 100.000 habitants a Minnesota [10]. L'estudi histològic mostra degeneració hidròpica dels queratinòcits basals, edema dèrmic, hiperqueratosi, obstrucció folicular i un escàs infiltrat inflamatori superficial i profund que és majoritàriament limfocitari [11]. A diferència d'altres tipus de lupus cutanis, la densitat i profunditat de l'infiltrat inflamatori són menors i menys restringides a la part periannexial i perivascular. També té menys hiperqueratosi i el més específic són els dipòsits d'immunoglobulines IgG que es troben en un patró de distribució de partícules en pols (*dust-like particles*) detectades per immunofluorescència [12].

El lupus eritematós cutani crònic (LECC) és el subtipus més sever i el que deixa més seqüeles als pacients. Té diferents subtipus: el lupus túmid, el lupus profund o el lupus d'eritema perni (*chilblain*), però el subtipus més comú, entre un 50-98 %, és el lupus eritematós discoide (LED) [5]. Les lesions del LED es caracteritzen per ser maculopàpules de mida variable, amb descamació i vores mal definides [5]. Com que és un procés inflamatori repetitiu i persistent amb episodis de curació, va deixant cicatrius amb hiperpigmentació que poden arribar a produir una gran deformitat cutània

i ser mutilant en alguns casos (figura 2). Els pacients amb LED tenen baixos nivells d'ANA, anti dsDNA, anti Sm o anti Ro/SSA, i només un 5-18% evolucionen a la malaltia sistèmica LES [13]. Els trets microscòpics característics són la hiperqueratosi amb obturació follicular, aprimament i aplanament de l'epiteli i la degeneració hidròpica de la capa basal (degeneració per liqüefacció). A més, hi ha queratinòcits apoptòtics (cossos de Civatte) a la capa basal o a l'epiteli. Sobretot en lesions més cròniques, l'engrossiment de la membrana basal es fa evident usant la tinció amb àcid periòdic i reactiu de Schiff, la tinció de PAS (àcid periòdic de Schiff). A la dermis hi ha un infiltrat irregular liquenoide o limfocític sobretot situat als fol·licles pilosebàcics. Hi ha dipòsits de mucina intersticial i edema, i normalment no hi ha eosinòfils ni neutròfils. La immunofluorescència directa és una prova important que s'ha de realitzar en aquest subtipus. En el 50-90% dels casos es detecta la presència d'immunoglobulines en la lesió, tant de la classe IgG com IgM. La incidència observada ha estat diferent segons l'origen dels estudis duts a terme d'epidemiologia: a Minnesota han reportat una incidència de 3,56 per cada 100.000 habitants; a Nova Zelanda, de 27,24; a Europa, de 6,57, i a la Guaiana Francesa, de 3,56 [14, 15].



FIGURA 2. Pacient de trenta-quatre anys amb lesions de lupus eritematós cutani crònic (LECC). Malgrat el tractament, les lesions són cicatritzants i rebroten amb facilitat, cosa que limita de forma considerable la vida professional i social dels pacients afectats.
FONT: Fotografia de l'autora.

2. DIAGNÒSTIC I TRACTAMENT DEL LUPUS ERITEMATÓS CUTANI

Per fer el diagnòstic del LEC és necessari realitzar una història clínica completa del pacient, una exhaustiva exploració física i unes anàlisis de sang per avaluar els autoanticossos circulants i determinar-ne la serologia. No obstant això, el pas més crític és dur a terme una biòpsia de la lesió cutània, ja que amb una mostra de pell es podran emprar tècniques d'immunohistoquímica i immunofluorescència, que són essencials per al diagnòstic i la identificació del subtipus de LEC [16].

Normalment, la biòpsia cutània es realitza amb un punxó estèril amb un diàmetre de 4 o 6 mil·límetres. És aconsellable fer la biòpsia de la lesió en fase activa, amb un mínim d'uns tres mesos d'antiguitat, per assegurar una caracterització correcta del sistema immunològic i dels dipòsits d'immunoglobulines [16]. La biòpsia s'hauria de fer per sobre de la capa de greix subcutani; només en el cas del subtipus de lupus paniculitis seria necessari fer una biòpsia amb una incisió més profunda. La mostra de la biòpsia es prepara en parafina i s'examina mitjançant la tècnica d'immunohistoquímica d'hematoxilina i eosina per a la caracterització histològica. Un aspecte rellevant per al diagnòstic del LEC és la identificació de canvis vacuolars o hidròpics en la pell, així com la presència d'infiltrats limfocitaris [16].

Ara bé, la tècnica més important per al diagnòstic és la immunofluorescència directa [17]. A través d'aquesta tècnica, es pot observar una banda coneguda com a *banda lúpica*, que es caracteritza per la presència d'acumulació d'immunoglobulines i complement a la unió dermoepidèrmica. Aquestes acumulacions normalment mostren un aspecte granular i contenen complement 3 (C3), immunoglobulines del tipus G (IgG) i M (IgM) i, en alguns casos, A (IgA) [17]. Les tres característiques essencials de la banda lúpica són: 1) la detecció d'acumulacions d'IgG o IgM soles o combinades amb altres immunoglobulines a la zona de la membrana basal epidèrmica o apèndix; 2) la banda pot ser homogènia o granular, encara que també pot estar formada per fibrilles, fils o punts dispersos; 3) la banda ha de mostrar una brillantor intensa, o sigui, ser altament positiva en la immunofluorescència (figura 3).

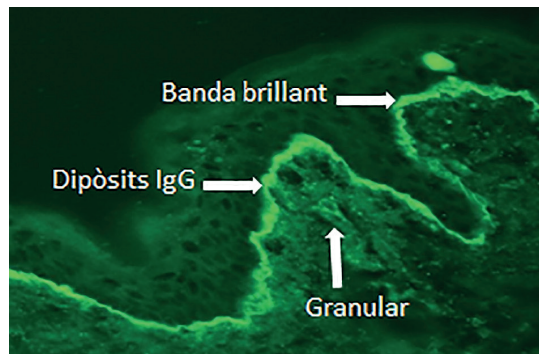


FIGURA 3. Immunofluorescència que determina la banda lúpica en una biòpsia de pell per fer el diagnòstic de LEC. Conté les tres característiques principals: dipòsits d'IgG, aspecte granular i homogènia i ser una banda brillant.

FONT: Imatge modificada de Reich *et al.* [17].

La banda lúpica és específica del LEC, però no n'és exclusiva; en algunes mostres histològiques podria no ser-hi present. Per tant, el diagnòstic ha de basar-se en

una avaluació completa que inclogui dades clíniques, serològiques i histològiques. La serologia és particularment important per determinar si hi ha una associació amb el lupus sistèmic o si la malaltia es limita al LEC. En molts casos, però, els pacients amb LEC que no tenen malaltia sistèmica de lupus poden, en algun moment, desenvolupar una manifestació sistèmica i evolucionar cap al LES. Les raons d'aquesta evolució encara no estan del tot clares i no hi ha biomarcadors de pronòstic que puguin predir-la o controlar-la. L'únic fet conegut és que hi ha un 18,1 % de probabilitat que això succeeixi en els primers tres anys després del diagnòstic de LEC, i que els nivells elevats d'ANA, anti ADN, anti Ro o anti La són factors de risc [18].

En general, la gestió del LEC és més senzilla en comparació amb la del LES, principalment perquè la manifestació és només cutània. No obstant això, l'impacte d'aquesta malaltia a la societat és significatiu, i és la tercera causa més comuna de discapacitat en el context de les malalties dermatològiques, amb un 45 % dels pacients amb lupus que pateixen algun tipus de limitació estètica en la seva vida professional i social [19]. Per aquest motiu, és crucial destinar recursos per millorar-ne el tractament, sobretot per al subtipus LECC, amb l'objectiu de prevenir les cicatrius desfigurants, l'atròfia i la despigmentació.

En l'actualitat, la primera línia de tractament inclou la protecció solar mitjançant l'ús de cremes protectores contra la radiació ultraviolada, ja que més del 60 % dels pacients són fotosensibles. També es recomana l'ús de roba resistent als raigs ultraviolats de tipus A i B [20]. Els primers fàrmacs que se solen utilitzar són les cremes tòpiques de corticoides o agents anticalcineurínics [20]. En aquest sentit, els corticoides tòpics poden variar en la intensitat de l'acció. S'acostumen a utilitzar els corticoides més suaus en les lesions facials (com la metilprednisolona), els de força mitjana per a les lesions localitzades a l'esquena o els braços (com el furoat de mometasona, el valerat de betametasona o l'acetònid de triamcinolona) i els més forts per a les lesions a les mans o als peus (com el clobetasol). Els agents anticalcineurínics, com el tacrolimus o el pimecrolimus, actuen per reduir l'activitat dels limfòcits T inhibint la calcineurina, que és l'enzim responsable de la fosforilació del factor nuclear que activa els limfòcits T [21]. Aquests agents s'apliquen com a tractament tòpic per als subtipus més crònics i agressius de lupus cutani, amb una solució del 0,1 % [22]. Si el tractament tòpic no té èxit, s'hi afegeixen els tractaments sistèmics, començant amb la inclusió d'agents antimalàrics com la cloroquina o la hidroxicloroquina. És important destacar que aquests fàrmacs tenen diversos efectes secundaris; la toxicitat ocular és una de les complicacions més freqüents i crítiques. La prevalença de la toxicitat ocular és del 7,5 % en els primers cinc anys i pot augmentar fins al 20 % després d'un tractament continuat amb una durada de vint anys [23]. Donat que el LEC és una malaltia crònica que requereix tractament continu, és fonamental tenir en compte aquestes dades. Se-

guint les directrius de l'Acadèmia Americana d'Oftalmologia, la dosi òptima per prevenir el dany retinal és de 5 mg d'hidroxicloroquina per quilogram de pes real del pacient [24]. En cas de no obtenir els resultats desitjats amb aquest tractament, es pot afegir la quinacrina, un altre antimalàric, tot i que aquest té un major risc de retinopatia [25]. Finalment, com a tractament inicial, també es poden afegir els corticoides sistèmics, ja que els estudis realitzats per la Societat Europea de Lupus Eritematós Cutani (EUSCLE) n'han demostrat una eficàcia significativa, amb un 94,3 % de respostes positives [26]. S'ha de tenir en compte que els corticoides sistèmics poden tenir molts efectes secundaris, particularment en les dones, i poden provocar l'aparició prematura d'osteoporosi.

La segona línia de tractament per als pacients refractaris de LEC implica l'ús de fàrmacs immunosupressors, com ara el metotrexat o el micofenolat [27, 28]. També s'han investigat els retinoides orals o la dapsona, però els resultats més prometedors s'han obtingut amb l'ús d'immunomoduladors, com la talidomida o la lenalidomida [29].

Els immunomoduladors, malgrat ser considerats la tercera línia de tractament, han demostrat una alta taxa de remissions clíniques, d'aproximadament un 80-90%. Aquesta eficàcia ha portat molts especialistes a optar per utilitzar-los en primer lloc, abans de recórrer als altres mètodes establerts de tractament. Això els permet evitar una inflamació crònica de les lesions cutànies i, per tant, la formació de fibrosi i seqüeles permanents, especialment en pacients amb lesions de LED [30, 31]. Cal destacar que un inconvenient d'aquests fàrmacs és que, quan es retiren, més del 80 % dels pacients experimenten recaigudes, fet que requereix un tractament continu. Així com passa amb els corticoides, els immunomoduladors poden provocar efectes secundaris significatius. Entre els més comuns es troben la somnolència, les amenorrees i els problemes gastrointestinals. A més, cal esmentar que són fàrmacs teratogènics i s'ha observat que poden causar neuropatia perifèrica en el 20-30 % dels pacients [32]. Per aquesta raó, s'estan duent a terme investigacions per comprendre millor el seu mecanisme d'acció i trobar alternatives terapèutiques que minimitzin els efectes secundaris assenyalats [33].

Pel que fa als fàrmacs biològics, fins ara només el belimumab, un anticòs monoclonal que inhibeix el factor d'activació de les cèl·lules B, conegut com a *B-lymphocyte stimulator* (BLyS), ha estat aprovat per al tractament del LES. No obstant això, no està indicat per al tractament del LEC en absència de manifestacions sistèmiques [34]. D'entre els altres fàrmacs biològics que s'han investigat com a possibles tractaments per al LEC, es troba el rituximab, un anticòs monoclonal anti CD20, que ha mostrat eficàcia en una petita sèrie de pacients amb lupus profund i LECS [35]. Un altre fàrmac biològic que està guanyant acceptació en el tractament del LES i que sembla que mostra una bona resposta en les manifestacions cutànies és l'anifrolumab. Aquest anticòs monoclonal inhibeix el receptor de la subunitat 1 de

l'interferó. En petites sèries de pacients amb LEC, l'anifrolumab ha demostrat una millora clínica del 41 % en només vuit setmanes [36]. No obstant això, s'ha de subratllar que aquests resultats són encara molt preliminars i que cal realitzar més investigacions per extreure conclusions definitives. En aquest context, s'està estudiant l'ús d'anticossos monoclonals dirigits contra els receptors de les cèl·lules plasmàtiques dendrítiques, com el litifilimab (anti BDCA2). En un assaig clínic en fase 2 amb una durada de setze setmanes, s'ha aconseguit una reducció significativa de les lesions amb una tolerabilitat acceptable. Tot i així, són necessaris assaigs més amplis amb un nombre més gran de pacients i una durada més extensa [37].

Cal tenir en compte que l'algoritme de tractament establert i esmentat per al LEC (figura 4) s'aplica principalment a les lesions locals i senzilles. En casos de pacients amb lesions generalitzades i més agressives, normalment es comença amb una combinació de tractament tòpic i sistèmic, incloent-hi l'ús d'agents anti-malàrics i/o corticoides. S'afegeixen ràpidament altres opcions de tractament de segona i tercera línia per evitar la formació d'atròfia i seqüeles permanents, que podrien afectar significativament la qualitat de vida del pacient.

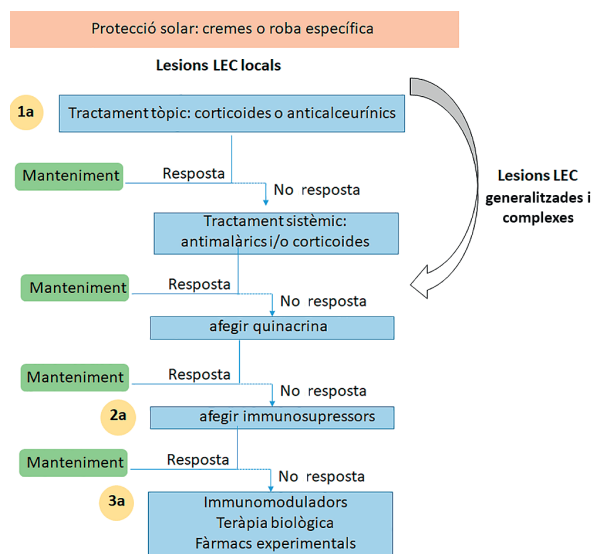


FIGURA 4. Algoritme de tractament per a les lesions de LEC locals, o generalitzades i complexes. La primera línia de tractament consisteix en tractaments tòpics seguits de tractament sistèmic amb antimalàrics o corticoides. La segona línia consisteix en l'ús dels immunosupressors i, finalment, la tercera línia es basa en l'ús d'immunomoduladors, teràpies biològiques o fàrmacs experimentals. El manteniment de la teràpia depèn de cada pacient i el tipus de lesió de LEC, per tal de minimitzar sempre els efectes adversos del tractament.

FONT: Imatge modificada de Kuhn *et al.* [20].

No obstant això, no s'ha aprovat cap medicament específicament per al tractament del LEC, i actualment es continuen usant diversos agents autoritzats per al LES i altres malalties autoimmunes. S'ha de dir que el 30 % dels pacients, i principalment aquells amb LED, són refractaris i la resolució de la lesió no s'aconsegueix o és molt lenta i deixa normalment seqüeles. Per aquest motiu, ara com ara en els casos refractaris de LED no hi ha ni un consens ni una pauta de tractament establerta, perquè la resposta als immunosupressors és molt variable [38]. Encara hi ha una necessitat crucial de desenvolupar un tractament específic per a les lesions cutànies del lupus crònic refractari.

3. PATOGÈNESI DEL LUPUS ERITEMATÓS CUTANI

La patogènesi del LEC encara no és del tot coneguda. Malgrat això, la investigació ens ha ajudat a saber que no hi ha un únic factor, sinó que és una malaltia multifactorial en la qual semblen determinants els factors ambientals, la desregulació de la resposta immunitària i la predisposició genètica.

Dins dels factors ambientals, s'ha observat que diversos fàrmacs poden induir lesions cutànies en pacients amb diagnòstic de LES (figura 5). Normalment, aquestes lesions induïdes per fàrmacs solen ser del subtipus subagut i rarament corresponen al lupus eritematós cutani crònic. Els fàrmacs que més sovint es relacionen amb les lesions de LECS són els antihipertensius, particularment la hidroclorotiazida i els bloquejadors dels canals de calci, així com la terbinafina. Altres fàrmacs que han estat implicats en aquestes lesions, encara que menys freqüentment, inclouen agents quimioterapèutics, antihistamínics, leflunomida, interferó, antiepilèptics, estatines, lansoprazol i antiinflamatoris no esteroïdes (AINE) com el naproxè i el piroxicam [39]. El mecanisme exacte pel qual aquests fàrmacs induïxen les lesions encara no és del tot conegut, però se sospita que augmenten la resposta immunitària innata, incrementant el nombre de neutròfils. Aquests neutròfils formen estructures conegudes com a *trampes extracel·lulars de neutròfils* (NET), que estan formades per xarxes de cromatina, proteïnes granulars i ADN, amb l'objectiu de capturar i eliminar patògens. Les NET podrien exposar més autoantígens i, per tant, contribuir a un augment d'autoanticossos i autoimmunitat [40]. Alguns inhibidors del factor de necrosi tumoral alfa (TNF α) podrien causar LECS com a conseqüència de la immunogenicitat d'aquests medicaments, encara que les formulacions més recents tenen una immunogenicitat més baixa, si bé es continuen registrant casos d'inducció de les lesions. També es planteja la possibilitat d'un component de «desemmascarament» d'un LECS preexistent, que podria estar predisposat però inactiu [41].

Altres factors ambientals que s'han descrit podrien ser el tabac o el sedentarisme, ja que augmenten els nivells de citocines i promouen estats inflamatoris [42].

Tot i així, el factor ambiental més associat amb el LEC sembla que és l'exposició a la radiació ultraviolada (UV) (figura 5).

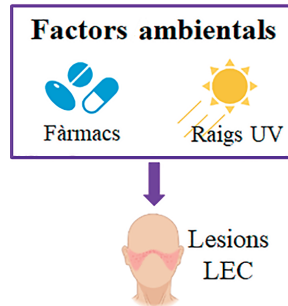


FIGURA 5. Factors ambientals que poden induir les lesions de LEC. Els fàrmacs antihipertensius, AINE, antihistamínic, entre altres, o els raigs UV són els factors més importants.
FONT: Elaboració de l'autora.

Les investigacions suggereixen que l'exposició als raigs UV pot actuar com un factor desencadenant en el LEC, perquè promou el dany a la pell, augmenta la producció de citocines per part de les cèl·lules epitelials i provoca l'apoptosi o la necrosi dels queratinòcits [43]. Quan els queratinòcits moren, alliberen citocines inflamatòries i quimiocines que atrauen limfòcits i cèl·lules plasmàtiques cap a la zona afectada. La mort cel·lular dels queratinòcits també resulta en l'alliberament de restes nuclears, i en combinació amb un procés d'aclariment cel·lular deficient, aquestes restes poden estimular les cèl·lules presentadores d'antigen, la qual cosa incrementa la producció d'autoanticossos [44]. S'ha demostrat que la protecció contra la radiació ultraviolada mitjançant l'ús de cremes protectores pot prevenir significativament les lesions cutànies en el LEC; això reforça la idea que l'exposició als raigs UV és un factor crucial en la patogènesi [45].

La desregulació del sistema immunològic també es considera crucial per comprendre la patogènesi de les lesions de LEC. Aquesta desregulació afecta tant la immunitat innata com l'adaptativa, i involucra cèl·lules presentadores d'antigen, limfòcits T i B (figura 6).

Tal com s'ha mencionat anteriorment, la mort dels queratinòcits, sigui per l'exposició UV o per altres motius, produeix restes cel·lulars que les cèl·lules presentadores d'antigen, com les cèl·lules dendrítiques plasmàtiques (pDC), identifiquen i activen la resposta dels limfòcits T. S'ha descobert que en les lesions de lupus discoide hi ha moltes pDC presents i que aquestes augmenten més després de la sobreexposició a la radiació UV [46]. Les pDC són les principals cèl·lules productores d'interferó tipus I, que és una de les citocines clau que s'ha descrit en les lesions de LEC. L'interferó alfa indueix la producció de quimiocines implicades en el reclutament dels lim-

fòcits, com la quimiocina CXC lligand 9 (CXCL9) o lligand 10 (CXCL10), la qual cosa promou més l'estat inflamatori [47]. També s'ha observat que hi ha grans quantitats de neutròfils en les lesions de lupus discoide, lupus agut, subagut i panniculitis [48]. Els neutròfils formen les NET que promouen més l'activació immunològica. Els macròfags també s'han vist presents, sobretot, en les lesions del lupus discoide. Aquests modulen la diferenciació de les cèl·lules T cap a la diferenciació per ser T col·laboradors 1 (Th1) i promouen la inflamació local [49].

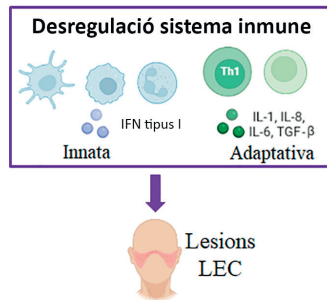


FIGURA 6. La desregulació immunològica també és un altre factor determinant per a la formació de les lesions de LEC. La immunitat innata està bàsicament desregulada a escala de les cèl·lules dendrítiques, els neutròfils i els macròfags, i produeix elevades quantitats d'interferó tipus I (IFN I). En la immunitat adaptativa els limfòcits, sobretot els tipus Th1, són els responsables de produir citocines inflamatòries, com són les interleucines (IL) tipus 1, tipus 8, tipus 6 o el factor de creixement transformant beta (TGF- β).

FONT: Elaboració de l'autora.

S'ha descobert que les lesions de LEC comparteixen infiltrats limfocitaris extensos amb alt predomini de limfòcits T CD4⁺ amb un desequilibri cap a Th1, limfòcits T CD8⁺ citotòxics, així com signatura d'interferó tipus I i citocines proinflamatòries IL-1 α , IL-1, IL-8, TNF- α , IL-6 [50]. En les lesions LEC s'ha observat menys limfòcits Th17 en comparació amb lesions de psoriasi o amb el lupus sistèmic LES [51], però en alguns articles s'ha observat una expressió gènica elevada de la IL-17 [52]. No queda gaire clar el paper dels limfòcits Th17 en les lesions de LEC. En canvi, sí que s'ha descrit que hi ha un nombre reduït de les cèl·lules T reguladores FoxP3⁺ (Tregs) en les lesions LEC, que explicaria que no hi hagués una supressió eficient de la inflamació [53]. Les cèl·lules T reguladores estan implicades en la inhibició de la inflamació mitjançant la secreció de citocines inhibidores, com la IL-10 i el TGF- β , i també mitjançant el contacte directe amb les cèl·lules T col·laboradores [54]. El rol dels limfòcits B no està del tot clar en les lesions de LEC. El motiu és que hi ha pacients que no presenten autoanticossos i d'altres que en presenten en elevades quantitats. La idea seria que els autoanticossos s'uneixen als autoantígens presents a la pell se-

gregant citocines i provocant de forma conseqüent la inflamació local, però no està del tot clar la implicació exacta en la patogènesi. A més, quan s'han aplicat teràpies monoclonals contra la cèl·lula B no s'han observat resultats significatius de millora de la lesió, cosa que també deixa entreveure que segurament aquest tipus celular no té un rol gaire important en la patogènesi de la lesió.

Els estudis genètics, inclosos els de famílies d'individus afectats i de poblacions afectades en estudis d'associació del genoma complet (en anglès, *genome-wide association study* o GWAS), han identificat polimorfismes genètics, mutacions i allels de risc en les poblacions amb LEC, però no un únic gen que sigui el causant directe de la lesió [55] (figura 7). Les vies més modificades o alterades per aquests polimorfismes estan relacionades amb la funció de les respostes immunitàries innates i adaptatives, predisposant a la desregulació immune que s'ha descrit anteriorment. Les més importants són les vies que inclouen l'apoptosi i/o mort celular, el processament de l'àcid desoxiribonucleic (ADN), la via de l'interferó tipus I (IFN I), la

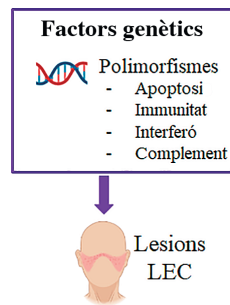


FIGURA 7. Els factors genètics predisposen a tenir lesions de LEC. No existeix un únic gen, però sí que s'han observat polimorfismes relacionats amb l'apoptosi celular, la immunitat innata o adaptativa, via interferó o del complement, entre altres.

FONT: Elaboració de l'autora.

migració de leucòcits, la cascada del complement i l'eliminació de les restes cel·lulars, els punts de control immunològic de les cèl·lules T, la presentació d'antígens i la producció d'anticossos [56]. Tot i que s'han trobat diversos allels de risc en LEC, només s'havia identificat una causa monogènica [57]. Les mutacions a l'exonucleasa 1 de tres reparacions principals (TREX1) representen l'única causa monogènica de lupus cutani identificada fins ara, i donen lloc a la manifestació rara familiar de lupus d'eritema perni (*chilbain*) [58]. Aquests pacients desenvolupen lesions de color vermell porpra induïdes pel fred a la part distal de les extremitats, que poden arribar a ulcerar-se o fer butllofes. El TREX1 és una exonucleasa d'ADN citoplasmàtica que té un paper essencial en la degradació homeostàtica de l'ADN monocatenari, i la deficiència de TREX1 dona lloc a la seva acumulació intracel·lular. El re-

coneixement d'aquests àcids nucleics acumulats pels receptors immunitaris innats dona lloc a una hiperactivació crònica de la via de l'interferó de tipus I [59].

Una investigació recent sobre el dimorfisme sexual en la pell humana va identificar el cofactor de transcripció membre de la família similar a vestigial 3 (VGLL3) com un regulador essencial dels gens esbiaixats en el gènere femení que pot contribuir a un fenotip d'autoimmunitat en les dones [60]. VGLL3 influeix en les respostes de l'interferó de tipus I i promou l'expressió de gens que codifiquen molècules inflamatòries, molts dels quals són variants de risc genètic identificat prèviament en malalties autoimmunes, inclòs en el LES. A la pell normal, VGLL3 s'expressa més altament en teixits derivats de dones. A més, la sobreexpressió del gen *VGLL3* en la pell dels ratolins empleats en l'experimentació científica va induir a la formació d'una malaltia semblant al LEC. Quan es va analitzar l'expressió de la pell de *VGLL3* i altres gens relacionats amb ell, com el factor activador de les cèl·lules B (BAFF) o la integrina alfa M (ITGAM), en les lesions dels pacients amb LECS no es van observar diferències de gènere. Aquest fet suggereix que el bloqueig del VGLL3 podria ser una bona teràpia per al LECS, ja que està present tant en els homes com en les dones en la lesió activa, i també que s'ha d'estudiar amb més detall la regulació del gen *VGLL3* i els mecanismes implicats en l'activació inicial de l'autoimmunitat en les dones.

Els estudis d'expressió gènica que utilitzen xips d'ADN amb mostres de teixit lesional i no lesional de pacients amb LEC i LED en els últims anys han revelat diferències en els perfils gènics; això ha confirmat la importància de la via de l'interferó tipus I, les vies relacionades amb les cèl·lules dendrítiques, les vies dels receptors de tipus Toll (TLR) i les vies dels limfòcits T, amb una major prevalença de les poblacions de limfòcits T col·laboradors tipus 1 en comparació amb les poblacions tipus 2 [61, 51]. Una diferència notable ha estat la persistència de les cèl·lules T reguladores en les lesions de LED que produeixen altes quantitats de TGF- β , una proteïna amb un paper antiinflamatori que també contribueix a la fibrosi [62]. Nivells elevats de TGF- β han estat associats a la formació de fibrosi en fibroblasts primaris de pacients amb LED, la qual cosa es tradueix en cicatrius més pronunciades i atròfia més marcada [63].

L'estudi dels canvis en l'expressió gènica, que activen o desactiven vies biològiques sense alterar el codi genètic subjacent, és conegut com a *epigenètica*. Aquests canvis poden ser regulats per factors com l'edat, factors ambientals externs i factors interns [64]. La metilació de l'ADN, que implica l'addició d'etiquetes metil al gen, és un exemple d'aquesta regulació epigenètica. Quan un gen està metilat, la seva expressió es silencia. En pacients amb lesions de LED, s'han observat regions metilades en l'ADN de les cèl·lules T CD4⁺ naïfs, que afecten la seva proliferació cel·lular, apoptosi i presentació d'antígens [65]. D'altra banda, en lesions de LECS, s'han detectat gens desmetilats relacionats amb la formació de perforina i CD70, molècules coestimuladores de les cèl·lules B. Aquesta desmetilació resulta en una sobreexpressió d'aquestes proteïnes, fet que provoca que les cèl·lules B produeixin més autoanticossos.

En els últims anys, s'ha posat èmfasi en la investigació dels microARN o miARN com un altre mecanisme epigenètic per controlar l'expressió gènica en malalties com el LEC. L'estudi de l'impacte dels miARN en el LEC pot oferir una millor comprensió dels mecanismes patogènics subjacents i pot identificar noves teràpies per restaurar els patrons epigenètics normals.

4. DEFINICIÓ I BIOGÈNESI DELS miARN

Els microARN, també coneguts com a *miR* o *miARN*, són seqüències d'ARN no codificants, petites, molt conservades, que oscil·len entre 19 i 25 nucleòtids [68]. Malgrat que actualment s'han reportat com a indispensables en la regulació de moltes vies biològiques i un mecanisme clau en l'epigenètica, no van ser descoberts fins a l'any 1993. El descobriment es va fer quan els investigadors estaven seqüenciant el genoma del cuc nematode *Caenorhabditis elegans* (*C. elegans*) per investigar els gens heterocrònics involucrats en la sincronització del desenvolupament de *C. elegans*. Durant aquesta investigació, van notar que el gen *lin-4* tenia un fragment de 700 parells de bases (pb) que no contenia els codons d'inici i final convencionals [69]. Curiosament, aquesta mutació no semblava afectar la funció del gen *lin-4*. També van descobrir que el gen *lin-4* tenia dos transcrits: un de 61 nucleòtids i un altre de 22 nucleòtids. De forma independent, un altre grup d'investigadors estudiava el gen *lin-14* i va descobrir que una mutació en aquest gen podia revertir el fenotip associat al gen *lin-4*. Això va fer que els investigadors consideressin que els transcrits *lin-4* podrien ser complementaris a una regió no traduïda 3' de l'ARN missatger del gen *lin-14*, i, per tant, podrien regular la traducció del gen *lin-14* mitjançant una interacció 3'-4' d'ARN contrasentit. Així es va descriure per primer cop un nou mecanisme de regulació i es va descobrir el primer miARN, el *lin-4* [70]. Posteriorment, es va identificar un altre miARN, el *let-7*, en la mateixa espècie, amb 21 nucleòtids de longitud, i es va descobrir que aquest miARN estava relacionat amb els gens *lin-14*, *lin-28*, *lin-41*, *lin-42* i *daf-12*. Quan es mutava el miARN *let-7*, es produïen alteracions en les funcions associades a aquests gens, com es podia observar durant el desenvolupament del *C. elegans* [71].

En els últims anys, s'han descobert milers de miARN utilitzant nous avenços en biologia molecular i bioinformàtica, i s'ha aconseguit així rellevància en la investigació translacional. Els miARN poden modular l'expressió gènica a la mateixa cèl·lula on s'estan sintetitzant, o poden ser secretats, embolcallats en vesícules extracel·lulars, transportats d'una cèl·lula parental a cèl·lules veïnes i regular funcions biològiques importants a les cèl·lules receptores [72]. A més, un únic miARN pot tenir múltiples gens objectius, i un únic gen pot ser dirigit per múltiples miARN [73], cosa que els converteix en un sistema potent per modular i ajustar l'expressió gènica, ja que regulen aproximadament el 60% de tots els gens que codifiquen proteïnes [74].

La biogènesi dels miARN s'ha investigat àmpliament per saber com es pot regular a escala cel·lular [75]. De forma general, s'ha descobert que les seqüències dels miARN que es troben en els gens d'ADN es transcriuen en el nucli de la cèl·lula mitjançant l'ARN-polimerasa II o III (Pol II o III). Un cop transcrits, el complex microprocessador talla el miARN primari (pri-miARN) per obtenir una seqüència de 70 nucleòtids anomenada *miARN precursor* (pre-miARN). El complex microprocessador està format per Drosha, un membre de la família RNasa III, i DGCR8, regió crítica de la síndrome de DiGeorge 8. El pre-miARN surt del nucli cel·lular cap al citoplasma mitjançant l'exportina-5, proteïna encarregada del transport nuclear. En el citoplasma l'endonucleasa RNasa DICER, junt amb el complex TRBP, elimina el llaç terminal i dona lloc a un dúplex de miARN. El dúplex s'unirà a la família de proteïnes argonautes (Ago2). La direccionalitat del miARN determinarà la seva nomenclatura en la forma madura. Les cadenes 5p i 3p es poden carregar a les proteïnes Ago2; tanmateix, la selecció del 5p o 3p es basa en l'estabilitat termodinàmica als extrems 5' del dúplex de miARN. Normalment, les cadenes amb una estabilitat de 5' inferior o 5' uracil es carreguen preferentment a Ago2 i s'anomenen *cadena guia*. La cadena restant s'anomena *cadena passatgera* o *cadena sentit* i es degrada. La cadena guia s'incorpora al complex de silenciament induït per ARN (RISC), formant així el complex de silenciament mínim induït per miARN (miRISC) i, a continuació, la forma madura del miARN és capaç de reconèixer i aparellar-se amb les seqüències d'ARNm complementàries (figura 8).

Els miARN estan implicats en la majoria de processos cel·lulars [76]. En condicions fisiològiques normals, els miARN estan regulant les funcions cel·lulars correctes. Tanmateix, en les malalties, els miARN poden canviar, la qual cosa indueix una expressió gènica alterada que condueix a un fenotip aberrant [77]. Quan estan desregulats, poden alterar els processos cel·lulars rellevants i afavorir així condicions patògenes. D'altra banda, també poden tenir un paper protector intentant restablir l'homeòstasi cel·lular. Un equilibri de miARN és clau per al funcionament correcte de la fisiologia cel·lular i dels teixits.

5. ELS miARN EN LES MALALTIES AUTOIMMUNES CUTÀNIES

Els miARN estan implicats en el desenvolupament, l'organogènesi, la proliferació i l'apoptosi, entre altres processos cel·lulars. En la fisiologia de la pell, recentment, s'han identificat diversos miARN que estan implicats en la proliferació epidermica i dèrmica, la pigmentació, l'envelliment, la cicatrització de ferides, el microbioma de la pell i la immunitat de la pell [78]. El miR-24 s'ha reportat que regula la diferenciació de l'epidermis [78] i el miR-21 controla la proliferació, diferenciació i transició de l'epiteli [78]. En condicions fisiològiques normals, els miARN regulen correctament les funcions cel·lulars. No obstant això, en la malal-

tia, els miARN poden canviar i induir una expressió gènica alterada que condueix a un fenotip aberrant. Quan estan desregulats, poden alterar els processos cel·lulars rellevants i afavorir condicions patològiques [79].

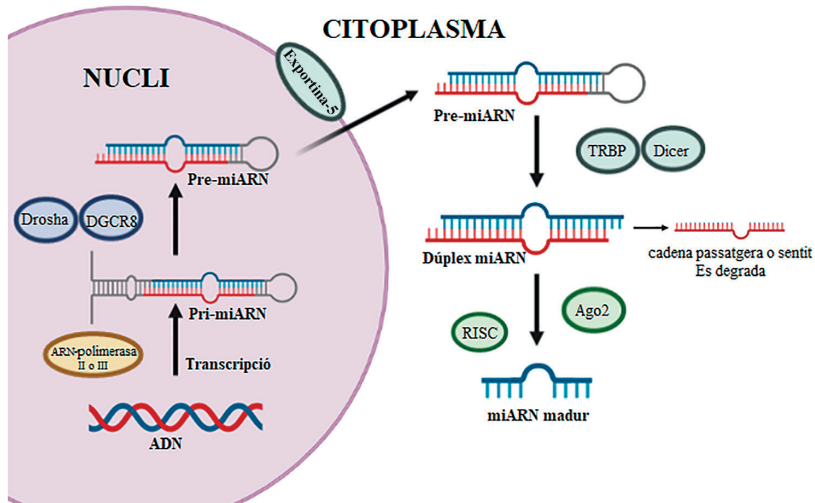


FIGURA 8. Mecanisme de la biogènesi dels miARN. El procés comença dins el nucli de la cèl·lula fins a obtenir el pre-miARN. Una proteïna transportadora trasllada el pre-miARN al citoplasma de la cèl·lula i allí s'aconseguirà la forma final madura i funcional.

FONT: Elaboració de l'autora.

Dins de les malalties dermatològiques podem incloure les malalties causades per infeccions (bacteriana, viral o fúngica), per al·lèrgies, per paràsits, per càncer o, fins i tot, per causes genètiques i/o desconegudes. Però si ens centrem en les malalties autoimmunes cutànies, aquestes es caracteritzen per tenir una desregulació del sistema immunitari que resulta en la formació d'autoanticossos contra els autoantígens de la pell. Tot i que la causa d'aquesta desregulació immunitària no és del tot coneguda, els desencadenants poden ser factors genètics, bioquímics o ambientals, entre altres. En els darrers anys, s'ha observat un augment en la prevalença de les malalties autoimmunes cutànies [80]. Entre les més conegudes es troben la psoriasi, el vitiligo, l'esclerodèrmia, el pèmfig, el LEC i la dermatomiositis. A escala mundial, les més prevalents són la psoriasi (2-3%) [81], el vitiligo (0,5%) [82], l'esclerodèrmia (7-48,9 per milió) [83] i el pèmfig (5-30 per milió) [82]. La dermatitis atòpica també és molt prevalent, ja que afecta entre un 1-3% de la població mundial. Inicialment és relacionava més amb comorbiditats al·lèrgiques com l'asma, la rinitis al·lèrgica, l'al·lèrgia alimentària; tanmateix, en els últims anys s'ha establert una connexió important amb l'autoimmunitat [84].

Tant la psoriasi com la dermatitis atòpica presenten similituds clíniques amb les lesions de LEC, i es manifesten amb eritema i descamació. També hi ha similituds en les citocines inflamatòries i vies biològiques. La psoriasi es caracteritza per la hiperproliferació i la diferenciació alterada dels queratinòcits epidèrmics i la infiltració de leucòcits, principalment neutròfils, cèl·lules mieloides i cèl·lules T, la qual cosa provoca la secreció de mediadors inflamatoris com TNF- α , interferó- γ (IFN- γ), interleucina-1 (IL-1), IL-22 i IL-18. S'ha identificat la via de senyalització IL-23/IL-17 com la principal, la qual provoca canvis moleculars i cel·lulars característics en les lesions psoriàsiques [85]. La dermatitis atòpica es caracteritza per la interrupció de la barrera epidèrmica, l'activació d'una resposta de les cèl·lules T col·laboradores tipus 2 (Th2) i la disrupció de la microbiota cutània [86]. S'observa un augment en les immunoglobulines tipus IgE i els eosinòfils en la lesió, que fan créixer la inflamació i el dany a la pell a través de la producció d'espècies reactives d'oxigen, citocines inflamatòries i l'alliberament de proteïnes de grànuls tòxics [87]. De forma similar, en el LEC hi ha infiltrats leucocitaris en la lesió [47, 50], i també es caracteritza per tenir alts nivells de citocines com TNF- α , interferó- γ (IFN- γ) i interleucina-1 (IL-1) [50]. Les lesions de LEC s'han definit més amb un perfil limfocitari T col·laborador tipus 1 o 2 (Th1 o Th2) que no pas del tipus 17 (Th17), tot i que alguns autors han donat importància a la IL-17 [52]. A continuació, ens centrarem en la importància dels miARN en la psoriasi i la dermatitis atòpica per intentar establir un conjunt de miARN i vies biològiques comunes entre aquestes dues malalties autoimmunes de la pell que són similars clínicament amb el LEC.

El rol dels miARN en la psoriasi s'ha investigat àmpliament, i s'han identificat més de 30 miARN rellevants per al desenvolupament de les lesions. Ens centrarem en els més destacats. El primer miARN identificat en les lesions de psoriasi va ser el miR-203. Aquest està expressat sobretot en els queratinòcits, està directament relacionat amb la producció d'inflamació i té com a gen diana el SOCS3. Altres estudis han confirmat el paper del miR-203 en la regulació de citocines pròpies de la psoriasi, com TNF- α , IL-24 i IL-8 en els queratinòcits [88-90]. A més, experiments *in vitro* han demostrat que la inhibició del miR-203 reverteix l'efecte que provoca l'estimulació amb interleucina-17 a les cèl·lules HaCaT, una línia cel·lular de queratinòcits humans immortals. Un cop inhibit el miR-203, es redueix la secreció del factor de creixement de l'endoteli vascular en aquestes cèl·lules, ja que s'inhibeix la via de senyalització JAK2/STAT3 implicada en la formació de l'angiogènesi patològica [88]. Recentment, s'ha descrit que el miR-203 promou la proliferació de queratinòcits mitjançant el bloqueig dels gens *NR1H3* i *PPARG* [90]. Per tant, el miR-203 té un paper important en la psoriasi, ja que contribueix a la hiperplàsia epidèrmica, la inflamació i l'angiogènesi (figura 9).

Un altre miARN important en la psoriasi és el miR-31, que està implicat en la fisiologia normal de la pell mitjançant la regulació del creixement dels queratinòcits i la diferenciació del cabell [91]. S'han detectat nivells elevats de miR-31 a la sang i l'epidermis psoriàsica lesional, i el seu paper patogènic es basa principalment en l'alteració de la senyalització del factor nuclear kappa de les cèl·lules B activades (NF- κ B) [92, 93]. El NF- κ B és un mediador crucial en la patogènesi de la psoriasi i participa en la inflamació, la proliferació cel·lular, la diferenciació i l'apoptosi. La serina/treonina quinasa 40 (STK40), un regulador negatiu de la senyalització del NF- κ B, s'ha identificat com a objectiu directe per a miR-31 [94]. El miR-31 activa la via del NF- κ B mitjançant el bloqueig del gen *STK40* i promou la secreció de les quimiocines CXCL1, CXCL8, CXCL5 i la interleucina-1 β , tot activant les cèl·lules endotelials vasculares i atraient els leucòcits a la zona de la lesió. Quan els queratinòcits primaris es van estimular amb TGF β 1, una citocina molt expressada en la lesió de psoriasi, van augmentar significativament l'expressió gènica del miR-31 [94]. Aquest efecte també es va observar quan es van estimular els queratinòcits amb altres citocines rellevants en la lesió de psoriasi, com la IL-6, la IL-22, l'interferó- γ (IFN- γ) i el TNF- α [94]. Aquest miARN també està implicat en la proliferació de queratinòcits, ja que els estudis *in vivo* han demostrat que el miR-31 promou la hiperplàsia epidèrmica mitjançant el bloqueig del gen *PPP6C*, un gen regulador negatiu de la progressió de la fase G1-S en el cicle cel·lular [93]. L'endotelina-1, un pèptid implicat en la proliferació cel·lular i la quimiotaxi de leucòcits, s'ha associat positivament a nivells elevats de miR-31 a la sang [92]. En conjunt, miR-31 té un paper crucial en la psoriasi, ja que afavoreix la proliferació epidèrmica i la inflamació local de la lesió (figura 9).

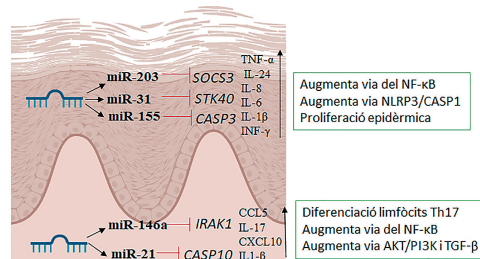


FIGURA 9. El rol dels miARN més importants en la lesió de la psoriasi.

FONT: Elaboració de l'autora.

El miR-146a està sobreexpressat en lesions de pell i cèl·lules mononuclears de sang perifèrica (PBMC) de pacients amb psoriasi [95, 96]. És conegut pel seu paper protector en la inflamació epidèrmica, ja que inhibeix els gens *NFKB1*, *IRAK1* i *CARD10* i també la producció de la quimiocina CCL5 [96-98]. Es va demostrar que els nivells d'expressió gènica de miR-146a a la pell i també en les mostres de PBMC dels pacients

amb psoriasi es correlacionen positivament amb els nivells d'IL-17 trobats en la pell i en el sèrum d'aquests pacients [96]. Tanmateix, el gen diana *IRAK1* només es va veure reduït en les mostres de PBMC, però no en les mostres de la pell lesionada. En estudis *in vivo* que utilitzaven models murins de psoriasi, es va demostrar que la inhibició del miR-146a promou l'inici de les lesions de psoriasi, la hiperproliferació epidèrmica, la formació d'inflamació mitjançant l'acumulació de d'IL-17 i també d'IL-8, que augmenta la infiltració de neutròfils en les zones de la lesió [98] (figura 9).

S'ha demostrat que el miR-155 està regulat a la sang i la pell lesional dels pacients amb psoriasi [99, 100]. Està implicat en el cicle cel·lular dels queratinòcits, ja que estudis *in vitro* van demostrar que la inhibició de miR-155 disminueix la proliferació dels queratinòcits i augmenta l'expressió dels gens apoptòtics *PTEN*, *PIP3*, *AKT*, *BAX* i *BCL2* [100]. El miR-155 també està implicat en la proliferació de queratinòcits, l'apoptosi i la inflamació de la psoriasi. La sobreexpressió de miR-155 perjudica l'apoptosi dels queratinòcits i possiblement bloqueja el gen *CASP3*, un gen diana validat del miR-155 [101]. A més, quan els queratinòcits són estimulats, hi ha una sobreexpressió del miR-155 amb un augment dels receptors de tipus Toll 4, de les proteïnes relacionades amb la via del NF- κ B com TNF- α , IL-18, IL-6 i IL-1 β , i s'activa la via de l'inflamasoma NLRP3/CASP1 [102] (figura 9).

Finalment, les cèl·lules epidèrmiques i les cèl·lules T infiltrades en lesions de psoriasi han mostrat una expressió augmentada de miR-21 [103]. Mitjançant experiments *in vitro*, s'ha demostrat que aquest miARN regula la proliferació dels queratinòcits perquè bloqueja el gen *CASP8* [104]. També promou la proliferació mitjançant la regulació de les vies de senyalització AKT/PI3K i TGF- β [105, 106]. Pel que fa al seu paper en la inflamació, es va observar que quan els queratinòcits estaven exposats a la radiació UV tipus B augmentava l'expressió gènica del miR-21. Aquesta regulació positiva promou la producció de citocines proinflamatòries, com la IL-6 i IL-1 β , i també de quimiocines, com la CCL5 i CXCL10, en els queratinòcits [106]. L'expressió gènica del miR-21 augmenta tant en les cèl·lules T col·laboradores diferenciades de tipus 1 com en les de tipus 2, després d'incitar la seva activació usant anticossos contra el CD3 i contra el CD28, cosa que indica que està implicat directament en l'activació dels limfòcits T col·laboradors independentment del seu subtipus [103] (figura 9).

Els perfils d'expressió de miARN a les lesions cutànies dels pacients amb dermatitis atòpica es caracteritzen per tenir elevada l'expressió gènica de miR-155, miR-146, let-7i, miR-24, miR-27a, miR-29a, miR-193a, miR-199a i miR-222 [107]. Altres autors han trobat també una expressió elevada de miR-4270, miR-211, miR-4529-3p i miR-29b [108] i una baixa expressió de miR-143, miR-184, miR-135a i miR-4454 en les biòpsies de pell dels pacients en comparació amb les biòpsies de pell de controls sans [109]. Els miARN més estudiats dins la patogènesi de la dermatitis atòpica han estat el miR-155-5p, el miR-146a i el miR-143 (figura 10).

El miR-155 s'expressa predominantment a la pell lesionada de la dermatitis atòpica en les cèl·lules immunitàries infiltrades. Aquest miARN té un paper en la regulació de la inflamació induïda per al·lèrgens perquè es dirigeix a CTLA4, un regulador negatiu de l'activació de cèl·lules T [110]. Afecta la proliferació i la diferenciació de cèl·lules T canviant cap a una resposta tipus Th17 [110]. S'ha estudiat el rol del miR-155 en ratolins i s'ha comprovat que l'augment de la seva expressió està relacionat amb un augment de la dermatitis atòpica [111]. També s'ha observat que els nivells d'expressió gènica del miR-155 augmenten en les cèl·lules HaCaT estimulades amb TNF- α , la qual cosa bloqueja el seu gen diana *PKIA* i promou més la disrupció de la unió estreta epitelial i l'augment de factors clau per promoure la inflamació [112] (figura 10).

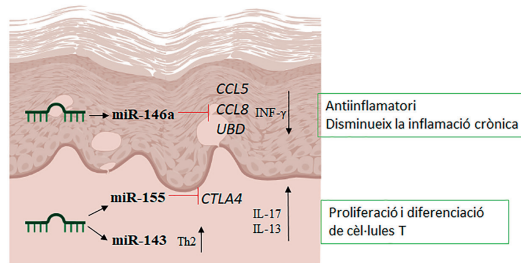


FIGURA 10. El rol dels miARN més importants en la lesió de la dermatitis atòpica.
FONT: Elaboració de l'autora.

S'ha descrit que el miR-146a està implicat en la resposta inflamatòria de la dermatitis atòpica. La seva expressió està augmentada en els queratinòcits i la pell lesionada crònica dels pacients. El rol del miR-146a és antiinflamatori, i alleuja la inflamació crònica de la pell en la dermatitis atòpica mitjançant la supressió de les respostes immunitàries innates en els queratinòcits. Té com a gens dianes diferents factors proinflamatoris, com els gens *CCL5*, *CCL8* i ubiquitina D (*UBD*), que indueixen la producció d'interferó- γ en els queratinòcits primaris humans [113] (figura 10).

Un altre miARN desregulat a la pell lesionada dels pacients amb dermatitis atòpica és el miR-143 [109]. Aquest té una relació directa amb el receptor IL-13 alfa 1 (*IL13R*) i modula l'activitat de la IL-13, que està implicada en les respostes limfocitàries tipus Th2 (figura 10).

6. ELS MIARN EN EL LUPUS ERITEMATÓS CUTANI: SIMILITUDS AMB LES MALALTIES AUTOIMMUNES CUTÀNIES

S'ha aprofundit àmpliament en el rol que tenen els miARN en la malaltia sistèmica del lupus. S'ha estudiat la seva detecció en sèrum, plasma, orina i PBMC. També s'han relacionat els nivells d'expressió gènica amb les diferents manifesta-

cions clíniques que pot presentar la malaltia del LES; tanmateix, s'ha dut a terme poca investigació centrada únicament en el LEC.

El primer estudi sobre miARN en el LEC va ser publicat l'any 2018. S'hi va dur a terme una anàlisi específica dels miARN per comparar les lesions de LED amb les lesions de LECS [114]. Els resultats d'aquest estudi van identificar una signatura diferent de miARN (miR-31 i miR-485-3p) en les lesions del LED en comparació amb la pell no lesionada.

El miR-31 es va identificar com un miARN derivat de queratinòcits ubicat a l'epidermis de les lesions de LED. Aquest miARN té un paper en l'apoptosi epidèrmica, ja que promou la regulació positiva de gens apoptòtics (*BIM*, *BAX*, *p53* i *CASP3*). A més, té un paper en l'activació del NF- κ B perquè augmenta la secreció de citocines inflamatòries com IL-1 β , IL-12 i IL-8 en els queratinòcits [114]. La interacció entre queratinòcits i limfòcits és crucial en les malalties autoimmunes cutànies, i es va trobar que el miR-31 promovia l'atracció de neutròfils i de monòcits intermedis, la qual cosa augmentava el reclutament de les cèl·lules immunitàries en la zona de la lesió de LED i, en conseqüència, perpetuava la inflamació [114].

El miR-485-3p es va trobar expressat en els limfòcits i fibroblasts infiltrants de les lesions de LED. El seu rol se centrava en l'activació de les cèl·lules T CD4⁺ i CD8⁺ i també en la promoció de la fibrosi mitjançant la regulació positiva dels gens fibròtics *SMAD3*, *COL3A1* i *TGFBR* en els fibroblasts primaris [114]. El mecanisme de fibrosi controlat pel miR-485-3p es basa en el fet que el seu gen diana és el coactivador del receptor gamma 1-alfa activat (*PPARGC1A*), conegut per exercir una funció protectora del desenvolupament de la fibrosi. Per tant, quan aquest miARN el bloqueja, s'elimina la funció protectora controlada pel gen *PPARGC1A* en la formació de fibrosi (figura 11).

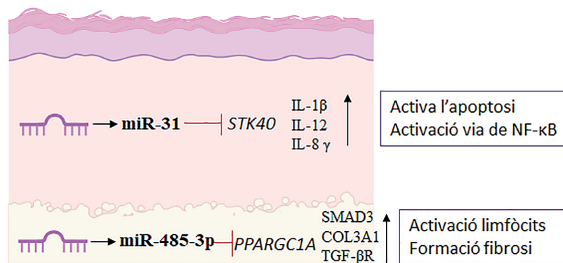


FIGURA 11. El rol dels miARN en la formació de la lesió de LED.

FONT: Elaboració de l'autora.

Posteriorment, es va dur a terme un estudi seleccionant una sèrie de miARN circulants que podien estar relacionats amb la resposta immune, amb la inflamació o amb la formació de la fibrosi en les lesions amb LEC [115]. Es va descobrir que tant el

miR-150, miR-1246, miR-21 i miR-146 estaven en baixos nivells d'expressió gènica en les mostres de PBMC dels pacients amb LECS i també LED. Es van relacionar aquests miARN amb els tipus cel·lulars i van veure que les cèl·lules CD123⁺/CD196⁺/IDO⁺ es correlacionaven positivament amb l'expressió gènica del miR-10 en les mostres dels pacients amb LED. En el teixit, van observar que les cèl·lules CD4⁺/IL-4⁺ i les CD20⁺/IL-10⁺ tenien una baixa regulació del miR-21 en les mostres dels pacients amb LECS. El miR-21 regula gens com *SMAD3*, *SMAD7* i *COL1A1*, relacionats directament amb la formació de la fibrosi; per tant, el seu rol podia estar estrictament relacionat amb la cicatrització de la lesió i podria explicar per què les lesions dels pacients amb LED deixen seqüeles i les lesions dels pacients amb LECS no ho fan.

Recentment, s'ha publicat un altre article sobre el rol dels miARN en la patogènesi del LEC [116]. En aquest cas, s'ha descobert que el miR-885-5p està en nivells baixos d'expressió gènica en les lesions de LEC, tant en les lesions de tipus LECS com en les de tipus LED, en comparació amb la pell sana dels mateixos pacients. La seva localització és principalment epidèrmica, la qual cosa indica que regula processos biològics relacionats amb els queratinòcits. Mitjançant experiments *in vitro* amb queratinòcits primaris, s'ha demostrat que l'expressió gènica del miR-885-5p disminueix en el moment que s'estimulen les cèl·lules amb interferó- α o se'ls indueix radiació UV tipus B, dos factors desencadenants de les lesions de LEC. En l'estudi s'identifiquen dos gens diana d'aquest miARN, el gen *PSMB5* i el gen *TRAF1*. Quan el gen *PSMB5* es troba en nivells alts, augmenten les citocines inflammatòries de la via de NF- κ B i també els gens de proliferació *K16*, *BIRC5*, *TP63* i *CDK4*. D'altra banda, quan el gen *TRAF1* està en nivell alt d'expressió, hi ha molta més atracció de leucòcits en la lesió. En conseqüència, l'estudi demostra que el rol del miR-885-5p en la patogènesi del LEC és controlar la inflamació epidèrmica i la seva proliferació mitjançant la inhibició del gen *PSMB5* i controlar el reclutament del sistema immune mitjançant la inhibició del gen *TRAF1* [116]. El fet que aquest miARN estigui en nivells baixos a les lesions de LEC provoca una inflamació i proliferació anormal dels queratinòcits i, alhora, un reclutament continu de limfòcits a la zona de la lesió (figura 12).

Si intentem trobar similituds en els miARN i/o vies biològiques entre les lesions de LEC, les lesions cutànies de psoriasi i les lesions de la dermatitis atòpica, podem concloure que no hi ha cap miARN que sigui comú en les tres patologies. Tanmateix, hi ha el miR-31, que és comú entre el LEC i la psoriasi, i el miR-155 i el miR-146, que són compartits entre la psoriasi i la dermatitis atòpica. El fet que el miR-31 sigui comú entre el LED i la psoriasi fa que les dues patologies comparteixin la via d'inflamació del NF- κ B, un procés d'apoptosi de queratinòcits desregulat i una hiperplàsia epidèrmica. D'altra banda, en la psoriasi i la dermatitis atòpica, que tenen en comú el miR-155 i el miR-146a, provoca que les dues patologies comparteixin la regulació dels limfòcits T col·laboradors tipus Th17 i la producció de quimiocines, com la CXCL8, fonamental per a aquestes dues malalties dermatològiques.

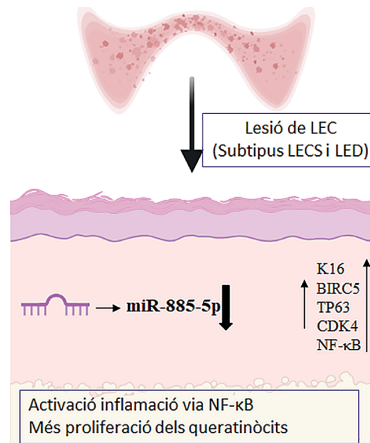


FIGURA 12. El miR-885-5p és l'únic miARN comú en els dos subtipus de LEC. El seu rol es basa en la perpetuació de la inflamació, la proliferació augmentada dels queratinòcits i també l'augment de l'atracció limfocitària en la zona de la lesió.

FONT: Elaboració de l'autora.

7. APLICABILITAT CLÍNICA DELS MIARN COM A BIOMARCADORS O TERÀPIA GÈNICA EN LES MALALTIES AUTOIMMUNES CUTÀNIES

Els miARN circulants s'han descrit com a biomarcadors, ja que es poden trobar en diferents líquids corporals com el sèrum, el plasma, l'orina, la saliva, les llàgrimes, el líquid amniòtic i el líquid cefalorraquidi. Algunes de les seves propietats innates els fan molt atractius com a biomarcadors potencials. Són accessibles, estables i resistent a la degradació causada per les ribonucleases, i es poden detectar fàcilment en petits volums de mostres mitjançant la tècnica de reacció en cadena de la polimerasa amb transcriptasa inversa (RT-qPCR) [117]. Tot i així, encara no està clar el seu origen o funció. No obstant això, s'ha observat que els canvis en els perfils de miARN circulants es correlacionen amb molts paràmetres i manifestacions clíniques, com malalties gastrointestinals, malalties cardiovasculars i càncers primaris i metastàtics [118]. Cal destacar que els miARN amb efectes de modulació immunològica importants en la patogènesi no són necessàriament els millors biomarcadors. Per exemple, els miARN en circulació mostren una correlació limitada o nul·la amb l'expressió de miARN a la pell, fet que els diferencia d'altres condicions. A més, no està clar si els miARN desregulats a la sang són específics de la malaltia o estan relacionats amb la inflamació sistèmica. Fins ara, malgrat haver-se estudiat diversos miARN, cap d'ells s'utilitza com a biomarcador en la pràctica clínica habitual.

La investigació duta a terme demostra que, sobretot en el cas de la psoriasi, hi ha diversos miARN que podrien ser utilitzats com a biomarcadors en les ma-

lalties inflammatòries de la pell, ja sigui per realitzar diagnòstics, per avaluar l'activitat de les lesions o per fer seguiment del tractament.

Biomarcadors de diagnòstic

Un bon biomarcador de diagnòstic hauria de ser capaç de diferenciar fàcilment les àrees de la pell afectades de les no afectades i ser específic de la malaltia dermatològica en comparació de les altres patologies. En els pacients amb psoriasis, s'ha observat que els nivells d'expressió gènica del miR-223 i del miR-143 estaven elevats en les mostres de PBMC. L'anàlisi de la corba característica (ROC) va demostrar que tant el miR-223 com el miR-143 tenien el potencial per distingir els pacients amb psoriasis dels controls sans [119], fet que suggeria que podrien ser possibles biomarcadors de diagnòstic. De manera similar, els nivells elevats del miR-369-3p en el sèrum i la pell també eren distintius en pacients amb psoriasis en comparació amb els controls sans [120]. Utilitzant mostres de teixit capil·lar, es va demostrar que el miR-424 i el miR-19a podrien ser bons biomarcadors de diagnòstic per a les lesions de psoriasis, ja que els seus nivells eren més elevats en comparació amb les lesions de dermatitis atòpica [121, 122]. L'anàlisi de les corbes ROC va revelar valors de l'àrea sota la corba (AUC) de 0,77 i 0,87, respectivament. En la dermatitis atòpica, es van trobar nivells elevats d'expressió del miR-203 i el miR-483-5p en el sèrum dels pacients, amb àrees sota la corba ROC (AUC) > 0,7. Sorprenentment, també es va observar l'expressió diferencial del miR-203 en l'orina d'aquests pacients, tot i que, en aquest cas, tenien nivells més baixos d'expressió [123]. L'expressió elevada del miR-155 també es va trobar en les cèl·lules T CD4⁺ perifèriques dels pacients amb dermatitis atòpica en comparació amb els individus sans, cosa que indica que també pot ser un biomarcador útil per al diagnòstic de la malaltia [107].

S'han realitzat diversos estudis que analitzen el perfil de miARN en pacients amb LES, però hi ha menys investigació en LEC. En el LES, s'han examinat miARN en sèrum, plasma i orina, i s'ha establert una relació entre aquests i diverses manifestacions de lupus, com ara nefritis, úlceres orals i anticoagulant lúpic, entre d'altres [124]. Pel que fa al lupus cutani, un estudi va incloure pacients amb lesions de LECS i LED, així com donants sans, per examinar un panell seleccionat de miARN relacionats amb la inflamació i la fibrosi en el sèrum [115]. Aquest estudi va demostrar que el miR-150, el miR-1246 i el miR-21 estaven regulats a la baixa tant en els casos dels pacients amb LECS com en cas de LED, en comparació amb els controls sans. Això suggereix que aquests miARN podrien ser útils com a biomarcadors de diagnòstic per al LEC. Pel que fa a les diferències entre els subtipus de LEC, no es van identificar miARN específics per al LED; tanmateix, els nivells baixos de miR-23b i miR-146 podrien ser característics del LECS [115].

Hi ha un altre estudi que va determinar que el miR-31 i el miR-485-3p presentaven nivells d'expressió més elevats en les lesions de LED en comparació amb les lesions de LECS [114]. Aquests miARN encara no han estat estudiats com a biomarcadors de diagnòstic per diferenciar els dos subtipus de LEC, però es podria fer l'estudi mitjançant hibridacions *in situ* per ajudar en el diagnòstic una vegada obtinguda la biòpsia de pell. Un altre estudi semblant també ha descrit el miR-885-5p com un miARN característic de les lesions de LEC. Malgrat això, aquest també s'ha considerat com a possible biomarcador diagnòstic i selectiu [116].

Biomarcadors de l'activitat de la lesió

Les dades actuals suggereixen que certs miARN podrien servir potencialment com a marcadors d'activitat en la psoriasi. Fins ara, la gravetat de la psoriasi s'ha avaluat mitjançant una puntuació PASI i BSA [125]. Tanmateix, els marcadors sèrics que reflecteixen l'activitat de la malaltia no han estat d'ús clínic en la psoriasi. Com s'ha descrit anteriorment, les expressions gèniques del miR-223 i del miR-143 estan elevades en les cèl·lules PBMC de pacients amb psoriasi, es correlacionen positivament amb la puntuació PASI i tenen una àrea sota la corba ROC (AUC) > 0,8 [120]. L'expressió gènica del miR-19a trobada en l'arrel del cabell es correlaciona inversament amb la durada de la malaltia i la primera visita a l'hospital [122]. Els nivells elevats de miR-1266 en el sèrum [126], la reducció de miR-126 i la regulació de miR-200c al plasma [127, 128] i l'augment de miR-146a i miR-155 en PBMC també poden ser indicadors de l'activitat de la psoriasi [99, 126]. D'altra banda, el miR-99a en PBMC es correlaciona negativament amb la gravetat de la malaltia [126]. Finalment, els nivells de miR-369-3p en el sèrum i la pell s'han relacionat amb la gravetat de la malaltia [129], i els nivells de miR-369-3p a la pell mostren una relació lineal positiva amb les puntuacions PASI [117, 129]. En canvi, els nivells baixos de miR-369-3p i miR-135b a la pell s'han associat amb una millora de la malaltia i una menor gravetat [120, 130].

Es va dur a terme un estudi que tenia com a objectiu identificar una signatura de miARN pronòstica en nens amb dermatitis atòpica a partir del sèrum i de l'orina mitjançant una anàlisi de perfils de miARN a tot el genoma. L'estudi va revelar que els nivells de miR-203 eren elevats en el sèrum dels nens amb dermatitis atòpica en comparació amb els controls sans i es van associar significativament amb l'augment de sTNFRI i sTNFRII. Tanmateix, es va observar una disminució notable de miR-203 en l'orina dels pacients. Això suggereix que miR-203 podria ser un potencial biomarcador per avaluar la gravetat de la inflamació en les lesions de dermatitis atòpica en població pediàtrica. No està clar si les dades es poden extrapolar als adults, ja que els nens amb dermatitis atòpica poden tenir diferents perfils d'expressió de miARN en comparació amb els adults. Es necessita una investigació més profunda per establir biomar-

cadors en la població adulta que puguin predir el pronòstic de la malaltia, identificar ràpidament les fases de recaiguda i monitorar la resposta al tractament.

Fins ara, l'activitat de la malaltia de LEC s'ha avaluat utilitzant l'índex de gravetat i l'àrea de la malaltia del lupus eritematos cutani (CLASI) [131]. S'ha identificat que els nivells sèrics de miR-150 mostren una correlació inversa amb la puntuació d'activitat CLASI en pacients amb LECS. Com que aquest miARN s'ha associat amb processos fibròtics dèrmics i renals, també podem inferir que pot estar implicat en l'activació de vies inflamatòries i profibròtiques [132, 133]. Per tant, el miR-150 podria ser un bon candidat per avaluar la gravetat de la malaltia en pacients amb LECS. Futurs estudis que analitzin altres miARN en el plasma o en altres fluids biològics podrien oferir nous i interessants treballs per identificar biomarcadors per al LEC.

Biomarcadors de seguiment del tractament

S'han realitzat estudis per analitzar els canvis en l'expressió de miARN durant i després del tractament en pacients amb psoriasi. Les cèl·lules T patològiques i les cèl·lules dendrítiques poden desencadenar una proliferació anormal de queratinòcits en la progressió de la psoriasi mitjançant diverses citocines, especialment TNF- α , que és essencial per a la patogènesi de la psoriasi. Per aquest motiu, el fàrmac biològic anti TNF- α , conegut comercialment com a etanercept, pot suprimir significativament l'expressió gènica en nivells sèrics de trenta-vuit miARN, entre els quals hi ha el miR-106b, el miR-26b, el miR-142-3p, el miR-223 i el miR-126 [134]. D'altra banda, està descrit que adalimumab, un altre fàrmac anti TNF- α , augmenta els nivells d'expressió del miR-23b. Aquests resultats indiquen que els canvis en els nivells de miARN poden reflectir un efecte prèviament desconegut de la teràpia anti TNF- α [135]. Curiosament, els nivells d'aquests miARN no es van alterar quan els pacients van ser tractats amb metotrexat, sinó només amb els fàrmacs mencionats. També s'ha descrit que l'expressió gènica del miR-146a-5p en les cèl·lules PBMC es correlaciona amb la bona resposta clínica en pacients amb psoriasi tractats usant adalimumab [136]. En canvi, els pacients que responien a etanercept tenien nivells elevats d'expressió gènica del miR-125a en el plasma [137].

Fins ara, no s'han fet estudis que avaluïn els canvis en els nivells de miARN com a resposta a teràpies de LEC o dermatitis atòpica. En l'àmbit clínic, l'ús de miARN com a biomarcadors de resposta al tractament seria molt útil, ja que podrien contribuir a un millor monitoratge de la malaltia, oferir indicacions més precoces sobre l'eficàcia del tractament i, fins i tot, ajudar a prevenir el desenvolupament de lesions cicatritzants fibròtiques que podrien afectar significativament la qualitat de vida dels pacients.

Les teràpies basades en miARN són les més recents dins de la gamma de teràpies basades en ARN que han aparegut en els darrers 10-15 anys [138]. Les dades

recopilades suggereixen que els miARN podrien ser objectius farmacològics prometedors per al tractament de diverses malalties [139]. Una aproximació terapèutica implica la inhibició dels miARN mitjançant l'ús d'anàlegs sintètics amb capacitat d'inhibició antisentit. A més, també es pot considerar una teràpia en la qual s'administra un anàleg de miARN amb una funció similar, conegut com a *miARN mímic*. No obstant això, quan s'administren de manera sistèmica, els miARN poden ser susceptibles a la degradació per part de les nucleases sèriques, eliminats per les cèl·lules del sistema immunitari i excretats a través dels ronyons mitjançant la filtració renal. En l'àmbit cel·lular, les característiques com la càrrega negativa, la hidrofília i la mida relativament gran dels miARN limiten la seva capacitat de penetració a través de les membranes cel·lulars.

Per aquesta raó, en les malalties dermatològiques es considera que una administració tòpica del miARN podria ser un enfocament més atractiu i podria ajudar a evitar els problemes sistèmics associats [140]. Els efectes secundaris, la dilució i la toxicitat sovint relacionats amb l'administració sistèmica podrien ser evitats quan els miARN es formulen i s'apliquen directament sobre la pell lesionada. La principal limitació en l'administració transdèrmica dels miARN és la barrera cutània, ja que la funció inherent de la pell és protegir el cos dels efectes no desitjats de l'entorn [141]. La capa còrnia, una de les capes de la pell, constitueix la principal barrera per a l'absorció percutània de compostos i, al mateix temps, evita la pèrdua d'aigua, ja que conté escates de queratinòcits no vius emmagatzemats en una matriu rica en lípids. Això fa que sigui impermeable i evita l'absorció de substàncies amb una mida més gran que 500 daltons, siguin hidrofíliques o lipofíliques [141]. A més, en el cas de la pell inflamada, la penetració pot ser encara més complicada [142].

L'administració directa dels miARN sense l'ús de vectors o vehicle adequats, coneguda com a administració «nua» del miARN, probablement produirà resultats insatisfactoris a causa de la seva degradació ràpida i d'una ineficaç penetració a través de la pell. Una opció per contrarestar aquest problema és incorporar els miARN en nanovehicles que en millorin l'estabilitat i l'administració, la qual cosa augmentaria la seva resistència a la degradació per part de les nucleases presents a la pell [143].

La nanotecnologia juntament amb la teràpia gènica dels miARN forma una combinació prometedora per al disseny de teràpies tòpiques en les malalties autoimmunes dermatològiques. La investigació en psoriasi ha estat líder en aquest àmbit. Un exemple és l'ús de vesícules liposomals com a vehicle per a l'administració de miARN en el tractament de la psoriasi [145]. Els liposomes són nanovehicles basats en lípids que ofereixen estabilitat, alta eficàcia de càrrega i baixa citotoxicitat. La formulació de liposomes implica la creació de bicapes de fosfolípids amfifílics que encapsulen un nucli aquós. En aquest estudi, Lambert i col·laboradors van combinar DOTAP, DOPE i colesterol com a estabilitzadors amb etanol al 30 % per crear els «SECosomes», una variant de liposoma amb una gran capacitat de penetració.

Aquest sistema va ser utilitzat per lliurar un silenciador d'RNA en un model de psoriasi de ratolí humanitzat amb pell, amb l'objectiu de silenciar l'expressió de la beta-defensina 2 humana i un pèptid antimicrobià que està sobreexpressat en les lesions de psoriasi [144]. Mitjançant la modificació de la composició del colesterol i la substitució del colat de sodi per 1,2-dioleoil-sn-glicero-3-fosfoetanolamina (DOPE), van desenvolupar un tipus modificat de SECosoma anomenat *DDC642*. Aquest *DDC642* era capaç de lliurar oligonucleòtids pre miR-145 o anti miR-203 en melanòcits i queratinòcits, respectivament, per modular els nivells dels seus gens diana. A més, els complexos *DDC642* van demostrar ser selectius, ja que van aconseguir reprimir els gens diana a l'epidermis del model de pell de psoriasi 3D humana sense afectar la dermis ni accedir al sistema circulatori [144]. Aquest estudi és una prova de concepte que els liposomes elàstics podrien ser utilitzats com a sistema d'administració tòpica per a teràpies basades en miARN en la psoriasi (figura 13).

Recentment, s'ha desenvolupat una teràpia gènica utilitzant un gel nanoportador que imita les lipoproteïnes d'alta densitat (rHDL) com a vehicle per encapsular l'anti miR-210. Aquesta teràpia s'ha avaluat com a tractament tòpic en ratolins amb psoriasi induïda per la molècula imiquimod (IMQ), un potent activador del sistema immune a través dels receptors TLR7/8. Aquesta substància s'empra àmpliament en models experimentals per induir la psoriasi [145]. La teràpia gènica amb el gel nanoportador va produir resultats significatius en el tractament de la psoriasi en aquests ratolins. Aquesta teràpia va reduir l'expressió de miR-210 en les lesions cutànies i en les cèl·lules T CD4⁺ de la melsa, millorant diversos aspectes de la dermatitis, com l'eritema, les escates, l'acantosi i la infiltració de cèl·lules inflamatòries en la pell. A més, es va observar una reducció en la proporció de cèl·lules T col·laboradores de tipus Th1 i Th17, a les cèl·lules dèrmiques i esplèniques dels ratolins tractats amb aquesta teràpia [145].

8. PERSPECTIVES DE FUTUR

El món dels miARN en el LEC encara està per explorar completament. S'ha demostrat que existeixen miARN específics per a cada tipus de lesió i que alguns són comuns als subtipus més característics (LECS i LED). S'han dut a terme estudis per comprendre el seu paper en la patogènesi del LEC. No obstant això, encara cal determinar si poden ser aplicats a la pràctica clínica com a biomarcadors o teràpies gèniques.

Per avançar en aquest àmbit, són necessaris projectes d'investigació que involucrin diversos instituts de recerca i hospitals, amb equips multidisciplinaris. Aquests estudis podrien explorar l'evolució de l'expressió del miR-885-5p en les lesions de LEC, com varia en funció de l'activitat de la malaltia i com es relaciona amb índexs d'activitat com el CLASI. A més, s'ha de determinar si aquesta expressió es normalitza quan les lesions desapareixen i si encara persisteixen expressions aberrants del miR-885-5p.

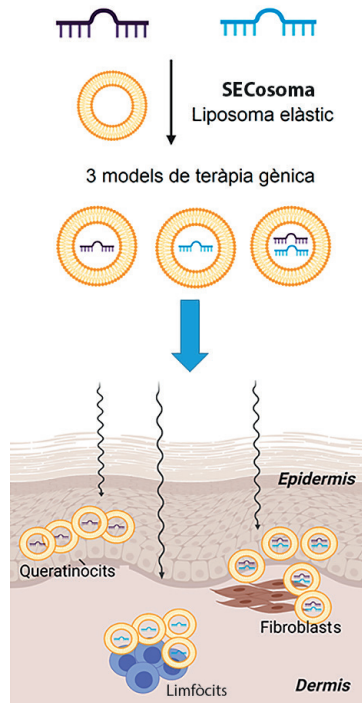


FIGURA 13. L'ús dels SECosomes per protegir els miARN i dissenyar una teràpia gènica per a les lesions cutànies autoimmunitàries. Canviant les característiques dels nanovehicles es podria dirigir cada nanopartícula a la seva cèl·lula diana.

FONT: Elaboració de l'autora.

De manera similar, s'hauria de dur a terme una investigació exhaustiva per entendre com l'expressió del miR-31 i del miR-485-3p canvia en resposta al tractament del LED. Això podria implicar l'estudi de diferències entre els pacients que responen a la primera o segona línia de tractament en comparació amb aquells que no hi responen. També es podria investigar si hi ha variacions en les expressions d'aquests miARN relacionades amb fàrmacs com els IMiD o biològics, amb l'objectiu de trobar biomarcadors per al seguiment del tractament.

Una altra perspectiva prometedora podria ser centrar-se en l'expressió dels miARN específics del LEC dins de les vesícules extracel·lulars (EV). S'ha observat que aquestes vesícules actuen com a vehicles que transporten i protegeixen les expressions dels miARN [73]. En altres manifestacions del lupus sistèmic, com la manifestació renal, s'ha descrit que hi ha diversos miARN encapsulats dins de les EV que poden predir una resposta positiva al tractament i que podrien ser aplicats a la pràctica clínica [146].

L'ús de miARN com a teràpia gènica per a les lesions de LEC, utilitzant un tractament tòpic, és una àrea d'investigació molt innovadora i pionera. Fins ara no s'ha realitzat cap estudi en aquest àmbit específic. Encara que aquesta idea pugui semblar una mica atrevida, s'han obtingut resultats prometedors en el tractament de la psoriasi mitjançant aquest enfocament [143, 145]. En el cas del LED, es podrien encapsular els miARN d'interferència (miARNi) específics com el miR-31 i el miR-485-3p emprant vehicles com liposomes elàstics (SECosomes), que s'han demostrat adequats per al tractament de lesions cutànies de psoriasi. Així, es podria inhibir l'expressió excessiva d'aquests miARN en les lesions del LED. De manera similar, es podria fer servir una nanoteràpia amb un mímic del miR-885-5p per restaurar l'expressió normal d'aquest miARN a les lesions de LEC i restablir així la fisiologia cutània òptima.

Per avaluar aquestes noves teràpies en malalties dermatològiques, i en particular en l'ús de tractaments tòpics, s'estan usant models de pell en 3D coneguts com a *organoides*. La pell és un òrgan complex amb múltiples capes i estructures, i la creació d'aquests models tridimensionals en cultius cel·lulars representa un desafiament important en el camp de la bioenginyeria biomèdica [147]. No obstant això, aquests models són útils per estudiar la interacció de les cèl·lules de la dermis i de l'epidermis, ja que poden simular molts dels processos que tenen lloc a les lesions cutànies. Això pot reduir significativament la necessitat d'utilitzar animals en experiments d'investigació. Malgrat això, encara és necessari l'ús d'animals per estudiar la seguretat, l'eficàcia i la biodistribució de les noves teràpies experimentals. Un dels models més estudiats de malaltia cutània similar al lupus és la malaltia cutània espontània que es desenvolupa en ratolins endogàmics MRL/lpr [148, 149]. Aquests ratolins desenvolupen espontàniament lesions cutànies similars a les del lupus cutani com a resultat de processos autoimmunes mediatos per cèl·lules T i la producció d'anticossos específics de teixit. L'ús d'aquests ratolins pot ser rellevant per a l'estudi d'avenços en el tractament del lupus cutani.

En resum, la teràpia basada en miARN té el potencial d'abordar amb eficàcia les malalties dermatològiques amb un component autoimmune que no responen adequadament als tractaments actuals, i evitar els efectes secundaris associats. Tot i que s'han realitzat molts estudis preclínic per explorar el paper dels miARN en la patogènesi de les malalties dermatològiques i la seva possible aplicació terapèutica, encara ens trobem en una etapa inicial. Per avançar en aquest camp, s'han d'abordar els reptes relacionats amb la degradació dels miARN, els possibles efectes fora de l'objectiu i la toxicitat per desenvolupar teràpies basades en miARN segures, eficaces i ben dirigides. També és essencial estandarditzar els assaigs de detecció i normalització, així com millorar l'anàlisi estadística de les dades per avaluar plenament l'aplicabilitat dels miARN com a biomarcadors i teràpies innovadores per a les malalties dermatològiques relacionades amb el LEC.

REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES

- [1] LEE, H. J.; SINHA, A. A. (2006). «Cutaneous Lupus Erythematosus: Understanding of clinical features, genetic basis, and pathobiology of disease guides therapeutic strategies». *Autoimmunity*, 39 (6), p. 433-444. <<https://doi.org/10.1080/08916930600886851>>.
- [2] TSOKOS, G. C. (2011). «Systemic lupus erythematosus». *New England Journal of Medicine*, 365 (22), p. 2110-2121. <<https://doi.org/10.1056/NEJMra1100359>>.
- [3] KUHN, A.; WENZEL, J.; BIJL, M. (2016). «Lupus erythematosus revisited». *Seminars in Immunopathology*, 38 (1), p. 97-112. <<https://doi.org/10.1007/s00281-015-0550-0>>.
- [4] HOCAOGLU, M.; DAVIS, M. D. P.; OSEI-ONOMAH, S-A.; VALENZUELA-ALMADA, M. O.; DABIT, J. Y.; DUONG, S. Q.; YANG, J. X.; HELMICK, C. G.; CROWSON, C.; DUARTE-GARCIA, A. (2022). «Epidemiology of cutaneous lupus erythematosus among adults over four decades (1976-2018): A lupus midwest network (LUMEN) study». *Mayo Clinic Proceedings*, 97 (12), p. 2282-2290. <<https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2022.06.022>>.
- [5] GILLIAM, J. N.; SONTHEIMER, R. D. (1981). «Distinctive cutaneous subsets in the spectrum of lupus erythematosus». *Journal of the American Academy of Dermatology*, 4 (5), p. 471-475. <[https://doi.org/10.1016/s0190-9622\(81\)80261-7](https://doi.org/10.1016/s0190-9622(81)80261-7)>.
- [6] WERTH, V. P. (2007). «Cutaneous Lupus: Insights into pathogenesis and disease classification». *Bulletin of the NYU Hospital for Joint Diseases*, 65 (3), p. 200-204.
- [7] SANDER, C. A.; YAZDI, A. S.; FLAIG, M. J.; KIND, P. (2005). «Histologic Findings in Cutaneous Lupus Erythematosus». A: KUHN, A.; LEHMANN, P.; RUZICKA, T. (ed.), *Cutaneous Lupus Erythematosus*. Berlin; Heidelberg: Springer. <https://doi.org/10.1007/3-540-26581-3_21>.
- [8] DENG, J. S.; SONTHEIMER, R. D.; GILLIAM, J. N. (1984). «Relationships between antinuclear and anti Ro/SS-A antibodies in subacute cutaneous lupus erythematosus». *Journal of the American Academy of Dermatology*, 11 (3), p. 494-499. <[https://doi.org/10.1016/s0190-9622\(84\)70198-8](https://doi.org/10.1016/s0190-9622(84)70198-8)>.
- [9] GRÖNHAGEN, C. M.; FORED, C. M.; GRANATH, F.; NYBERG, F. (2011). «Cutaneous lupus erythematosus and the association with systemic lupus erythematosus: A population-based cohort of 1088 patients in Sweden». *British Journal of Dermatology*, 164 (6), p. 1335-1341. <<https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2011.10272.x>>.
- [10] DUROSARO, O.; DAVIS, M. D.; REED, K. B.; ROHLINGER, A. L. (2009). «Incidence of cutaneous lupus erythematosus, 1965-2005: A population-based study». *Archives of Dermatology*, 145 (3), p. 249-253. <<https://doi.org/10.1001/archdermatol.2009.21>>.
- [11] PARODI, A.; CAPRONI, M.; CARDINALI, C.; BERNACCHI, E.; FULIGNI, A.; DE PANFILIS, G.; ZANE, C.; PAPINI, M.; VELLER, F. C.; VACCARO, M.; FABBRI, P. (2000). «Clinical, histological, and immunopathological features of 58 patients with subacute cutaneous lupus erythematosus: A review by the Italian group of immunodermatology». *Dermatology*, 200(1), p.6-10. <<https://doi.org/10.1159/000018307>>.
- [12] NIEBOER, C.; TAK-DIAMAND, Z.; VAN LEEUWEN-WALLAU, H. E. (1988). «Dust-like particles: A specific direct immunofluorescence pattern in subacute cutaneous lupus erythematosus». *British Journal of Dermatology*, 118 (6), p. 725-729. <<https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1988.tb02580.x>>.

- [13] CALLEN, J. P.; FOWLER, J. F.; KULICK, K. B. (1985). «Serologic and clinical features of patients with discoid lupus erythematosus: Relationship of antibodies to single-stranded deoxyribonucleic acid and of other antinuclear antibody subsets to clinical manifestations». *Journal of the American Academy of Dermatology*, 13 (5), p. 748-755. <<https://doi.org/10.1016/s0190-9622570217-4>>.
- [14] JARRETT, P.; THORNLEY, S.; SCRAGG, R. (2016). «Ethnic differences in the epidemiology of cutaneous lupus erythematosus in New Zealand». *Lupus*, 25 (13), p. 1497-1502. <<https://doi.org/10.1177/0961203316651745>>.
- [15] DELIGNY, C.; CLYTI, E.; SAINTE-MARIE, D.; COUPPIE, P.; HUONG, D. L. T.; PIETTE, J. C.; ARFI, S.; PRADINAUD, R. (2010). «Incidence of chronic cutaneous lupus erythematosus in French Guiana: A retrospective population-based study». *Arthritis Care Research (Hoboken)*, 62 (2), p. 279-282. <<https://doi.org/10.1002/acr.20079>>.
- [16] ELSTON, D. M.; STRATMAN, E. J.; MILLER, S. J. (2016). «Skin biopsy: Biopsy issues in specific diseases». *Journal of the American Academy of Dermatology*, 74 (1), p. 1-18. <<https://doi.org/10.1016/j.jaad.2015.06.033>>.
- [17] REICH, A.; MARCINOW, K.; BIALYNICKI-BIRULA, R. (2011). «The lupus band test in systemic lupus erythematosus patients». *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 7, p. 27-32. <<https://doi.org/10.2147/TCRM.S10145>>.
- [18] CHONG, B. F.; SONG, J.; OLSEN, N. J. (2012). «Determining risk factors for developing systemic lupus erythematosus in patients with discoid lupus erythematosus». *British Journal of Dermatology*, 166 (1), p. 29-35. <<https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2011.10610.x>>.
- [19] KLEIN, R.; MOGHADAM-KIA, S.; TAYLOR, L.; COLEY, C.; OKAWA, J.; LOMONICO, J.; CHREN, M. M.; WERTH, V. P. (2011). «Quality of life in cutaneous lupus erythematosus». *Journal of the American Academy of Dermatology*, 64 (4), p. 849-858. <<https://doi.org/10.1016/j.jaad.2010.02.008>>.
- [20] KUHN, A.; RULAND, V.; BONSMANN, G. (2011). «Cutaneous lupus erythematosus: update of the therapeutic options part I». *Journal of the American Academy of Dermatology*, 65 (3), p. e179-e193. <<https://doi.org/10.1016/j.jaad.2010.06.018>>.
- [21] STICHERLING, M. (2011). «Update on the use of topical calcineurin inhibitors in cutaneous lupus erythematosus». *Biologics*, 5, p. 21-31. <<https://doi.org/10.2147/BTT.S9806>>.
- [22] KUHN, A.; GENSCHE, K.; HAUST, M.; SCHNEIDER, S. W.; BONSMANN, G.; GAEBELEIN-WISSING, N.; LEHMANN, P.; WONS, A.; REITMEIR, P.; RULAND, V.; LUGER, T. A.; RUZICKA, T. (2011). «Efficacy of tacrolimus 0.1 % ointment in cutaneous lupus erythematosus: a multicenter, randomized, double-blind, vehicle-controlled trial». *Journal of the American Academy of Dermatology*, 65 (1), p. 54-64. e642. <<https://doi.org/10.1016/j.jaad.2010.03.037>>.
- [23] MELLES, R. B.; MARMOR, M. F. (2014). «The risk of toxic retinopathy in patients on long-term hydroxychloroquine therapy». *JAMA Ophthalmology*, 132 (12), p. 1453-1460. <<https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2014.3459>>.
- [24] MURRAY, J. J.; LEE, M. S. (2017). «Re: Marmor et al.: American Academy of Ophthalmology Statement: Recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy (2016 Revision)». *Ophthalmology*, 124, p. e28-e29. <<https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2016.06.062>>.

- [25] FELDMANN, R.; SALOMON, D.; SAURAT, J. H. (1994). «The association of the two antimalarials chloroquine and quinacrine for treatment-resistant chronic and subacute cutaneous lupus erythematosus». *Dermatology*, 189 (4), p. 425-427. <<https://doi.org/10.1159/000246899>>.
- [26] SIGGES, J.; BIAZAR, C.; LANDMANN, A.; RULAND, V.; PATSINAKIDIS, N.; AMLER, S.; BONSMANN, G.; KUHN, A.; EUSCLE Co-AUTHORS (2013). «Therapeutic strategies evaluated by the European Society of Cutaneous Lupus Erythematosus (EUSCLE) Core Set Questionnaire in more than 1000 patients with cutaneous lupus erythematosus». *Autoimmunity Reviews*, 12 (7), p. 694-702. <<https://doi.org/10.1016/j.jautrev.2012.10.005>>.
- [27] WENZEL, J.; BRÄHLER, S.; BAUER, R.; BIEBER, T.; TUTING, T. (2005). «Efficacy and safety of methotrexate in recalcitrant cutaneous lupus erythematosus: results of a retrospective study in 43 patients». *British Journal of Dermatology*, 153 (1), p. 157-162. <<https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2005.06552.x>>.
- [28] GAMMON, B.; HANSEN, C.; COSTNER, M. I. (2011). «Efficacy of mycophenolate mofetil in antimalarial-resistant cutaneous lupus erythematosus». *Journal of the American Academy of Dermatology*, 65 (4), p. 717-721.e2. <<https://doi.org/10.1016/j.jaad.2010.08.011>>.
- [29] KUHN, A.; RULAND, V.; BONSMANN, G. (2011). «Cutaneous lupus erythematosus: update of therapeutic options part II». *Journal of the American Academy of Dermatology*, 65 (3), e195-e213. <<https://doi.org/10.1016/j.jaad.2010.06.017>>.
- [30] CORTÉS-HERNÁNDEZ, J.; TORRES-SALIDO, M.; CASTRO-MARRERO, J.; VILARDELL-TARRES, M.; ORDI-ROS, J. (2012). «Thalidomide in the treatment of refractory cutaneous lupus erythematosus: prognostic factors of clinical outcome». *British Journal of Dermatology*, 166 (3), p. 616-623. <<https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2011.10693.x>>.
- [31] DOMINGO, S.; SOLÉ, C.; MOLINÉ, T.; FERRER, B.; ORDI-ROS, J.; CORTÉS-HERNÁNDEZ, J. (2020). «Efficacy of Thalidomide in Discoid Lupus Erythematosus: Insights into the Molecular Mechanisms». *Dermatology*, 236 (6), p. 467-476. <<https://doi.org/10.1159/000508672>>.
- [32] CUADRADO, M. J.; KARIM, Y.; SANNA, G.; SMITH, E.; KHAMASHTA, M. A.; HUGHES, G. R. (2005). «Thalidomide for the treatment of resistant cutaneous lupus: efficacy and safety of different therapeutic regimens». *American Journal of Medicine*, 118 (3), p. 246-250. <<https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2004.04.030>>.
- [33] DOMINGO, S.; SOLÉ, C.; MOLINÉ, T.; FERRER, B.; CORTÉS-HERNÁNDEZ, J. (2021). «Thalidomide exerts anti-inflammatory effects in cutaneous lupus by inhibiting the IRF4/NF-κB and AMPK1/mTOR pathways». *Biomedicines*, 9 (12), p. 1857. <<https://doi.org/10.3390/biomedicines9121857>>.
- [34] MANZI, S.; SANCHEZ-GUERRERO, J.; MERRILL, J. T.; FURIE, R.; GLADMAN, D.; NAVARRA, S. V.; GINZLER, E. M.; D'CRUZ, D. P.; DORIA, A.; COOPER, S.; ZHONG, Z. J.; HOUGH, D.; FREIMUTH, W.; PETRI, M. A.; BLISS-52 STUDY GROUP; BLISS-76 STUDY GROUP (2012). «Effects of belimumab, a B lymphocyte stimulator-specific inhibitor, on disease activity across multiple organ domains in patients with systemic lupus erythematosus: combined results from two phase III trials». *Annals of the Rheumatic Diseases*, 71 (11), p. 1833-1838. <<https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2011-200831>>.

- [35] KIEU, V.; O'BRIEN, T.; YAP, L. M.; BAKER, C.; FOLEY, P.; MASON, G.; PRINCE, H. M.; MCCORMACK, C. (2009). «Refractory subacute cutaneous lupus erythematosus successfully treated with rituximab». *Australasian Journal of Dermatology*, 50 (3), p. 202-206. <<https://doi.org/10.1111/j.1440-0960.2009.00539.x>>.
- [36] CHASSET, F.; JAUME, L.; MATHIN, A.; ABISROR, N.; DUTHEIL, A.; BARBAUD, A.; KOTTLER, D.; GIRARD, C.; JOUSSE-JOULIN, S.; TAUBER, M.; LIVIDEANU, C. B.; AVETTAND-FENOEL, V.; LHOE, R.; PHA, M.; AMOURA, Z.; EMSED (ETUDE DES MALADIES SYSTÉMIQUES EN DERMATOLOGIE) STUDY GROUP (2023) «Rapid efficacy of anifrolumab in refractory cutaneous lupus erythematosus». *Journal of the American Academy of Dermatology*, 89 (1), p. 171-173. <<https://doi.org/10.1016/j.jaad.2023.02.044>>.
- [37] WERTH, V. P.; FURIE, R. A.; ROMERO-DIAZ, J.; NAVARRA, S.; KALUNIAN, K.; VAN VOLLENHOVEN, R. F.; NYBERG, F.; KAFFENBERGER, B. H.; SHEIKH, S. Z.; RADUNOVIC, G.; HUANG, X.; CLARK, G.; CARROLL, H.; NAIK, H.; GAUDREAU, F.; MEYERS, A.; BARBEY, C.; MUSSELLI, C.; FRANCHIMONT, N.; LILAC TRIAL INVESTIGATORS (2022). «Trial of anti-BDCA2 antibody litiflimab for cutaneous lupus erythematosus». *The New England Journal of Medicine*, 387 (4), p. 321-331. <<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2118024>>.
- [38] SHI, H.; GUDJONSSON, J. E.; KAHLENBERG, J. M. (2020). «Treatment of cutaneous lupus erythematosus: current approaches and future strategies». *Current Opinion in Rheumatology*, 32 (3), p. 208-214. <<https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000704>>.
- [39] LOWE, G. C.; HENDERSON, C. L.; GRAU, R. H.; HANSEN, C. B.; SONTHEIMER, R. D. (2011). «A systematic review of drug-induced subacute cutaneous lupus erythematosus». *British Journal of Dermatology*, 164 (3), p. 465-472. <<https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2010.10110.x>>.
- [40] HOFFMAN, J. H.; ENK, A. H. (2016). «Neutrophil extracellular traps in dermatology: Caught in the NET». *Journal of Dermatological Science*, 84 (1), p. 3-10. <<https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2016.07.001>>.
- [41] VAGLIO, A.; GRAYSON, P. C.; FENAROLI, P.; GIANFREDA, D.; BOCCALETTI, V.; GHIGGERI, G. M.; MORONI, G. (2018). «Drug-induced lupus: Traditional and new concepts». *Autoimmunity Reviews*, 17 (9), p. 912-918. <<https://doi.org/10.1016/j.autrev.2018.03.016>>.
- [42] PARISIS, D.; BERNIER, C.; CHASSET, F.; ARNAUD, L. (2019). «Impact of tobacco smoking upon disease risk, activity, and therapeutic response in systemic lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis». *Autoimmunity Reviews*, 18 (11), 102393. <<https://doi.org/10.1016/j.autrev.2019.102393>>.
- [43] DENG, G. M. (2018). «Pathogenesis of skin injury of systemic lupus erythematosus». *Current Rheumatology Reports*, 20 (2), p. 5. <<https://doi.org/10.1007/s11926-018-0713-9>>.
- [44] WENZEL, J. (2019). «Cutaneous lupus erythematosus: New insights into pathogenesis and therapeutic strategies». *Nature Reviews Rheumatology*, 15 (9), p. 519-532. <<https://doi.org/10.1038/s41584-019-0272-0>>.
- [45] KREUTER, A.; LEHMANN, P. (2014). «Relevant new insights into the effects of photoprotection in cutaneous lupus erythematosus». *Experimental Dermatology*, 23 (10), p. 712-713. <<https://doi.org/10.1111/exd.12466>>.

- [46] SAADEH, D.; KURBAN, M.; ABBAS, O. (2016). «Update on the role of plasmacytoid dendritic cells in inflammatory/autoimmune skin diseases». *Experimental Dermatology*, 25 (6), p. 415-421. <<https://doi.org/10.1111/exd.12957>>.
- [47] BERTOLOTTI, A.; BONIFACE, K.; VERGIER, B.; MOSSALAYI, D.; TAIEB, A.; EZZEDINE, K.; SENESCHAL, J. (2014). «Type I interferon signature in the initiation of the immune response in vitiligo». *Pigment Cell Melanoma Research*, 27 (3), p. 398-407. <<https://doi.org/10.1111/pcmr.12219>>.
- [48] SAFI, R.; AL-HAGE, J.; ABBAS, O.; KIBBI, A. G.; NASSAR, D. (2019). «Investigating the presence of neutrophil extracellular traps in cutaneous lesions of different subtypes of lupus erythematosus». *Experimental Dermatology*, 28 (11), p. 1348-1352. <<https://doi.org/10.1111/exd.14040>>.
- [49] CHONG, B. F.; TSENG, L. C.; HOSLER, G. A.; TESKE, N. M.; ZHANG, S.; KARP, D. R.; OLSEN, N. J.; MOHAN, C. (2015). «A subset of CD163+ macrophages displays mixed polarizations in discoid lupus skin». *Arthritis Research Therapy*, 17, p. 324. <<https://doi.org/10.1186/s13075-015-0839-3>>.
- [50] ACHTMAN, J. C.; WERTH, V. P. (2015). «Pathophysiology of cutaneous lupus erythematosus». *Arthritis Research Therapy*, 17 (1), p. 182. <<https://doi.org/10.1186/s13075-015-0706-2>>.
- [51] JABBARI, A.; SUAREZ-FARINAS, M.; FUENTES-DUCULAN, J.; GONZALEZ, J.; CUETO, I.; FRANKS JR., A. G.; KRUEGER, J. G. (2014). «Dominant Th1 and minimal Th17 skewing in discoid lupus revealed by transcriptomic comparison with psoriasis». *Journal of Investigative Dermatology*, 134 (1), p. 87-95. <<https://doi.org/10.1038/jid.2013.269>>.
- [52] TANASESCU, C.; BALANESCU, E.; BALANESCU, P.; OLTEANU, R.; BADEA, C.; GRANCEA, C.; VAGU, C.; BLEOTU, C.; ARDELEANU, C.; GEORGESCU, A. (2010). «IL-17 in cutaneous lupus erythematosus». *European Journal of Internal Medicine*, 21 (3), p. 202-207. <<https://doi.org/10.1016/j.ejim.2010.03.004>>.
- [53] FRANZ, B.; FRITZSCHING, B.; RIEHL, A.; OBERLE, N.; KLEMKE, C-D.; SYKORA, J.; QUICK, S.; STUMPF, C.; HARTMANN, M.; ENK, A.; RUZICKA, T.; KRAMMER, P. H.; SURI-PAYER, E.; KUHN, A. (2007). «Low number of regulatory T cells in skin lesions of patients with cutaneous lupus erythematosus». *Arthritis and Rheumatism*, 56 (6), p. 1910-1920. <<https://doi.org/10.1002/art.22699>>.
- [54] TAYLOR, A.; VERHAGEN, J.; BLASER, K.; AKDIS, M.; AKDIS, C. A. (2006). «Mechanisms of immune suppression by interleukin-10 and transforming growth factor-beta: The role of T regulatory cells». *Immunology*, 117 (4), p. 433-442. <<https://doi.org/10.1111/j.1365-2567.2006.02321.x>>.
- [55] OSMOLA, A.; NAMYSŁ, J.; JAGODZIŃSKI, P. P.; PROKOP, J. (2004). «Genetic background of cutaneous forms of lupus erythematosus: Update on current evidence». *Journal of Applied Genetics*, 45 (1), p. 77-86.
- [56] LITTLE, A. J.; VESELY, M. D. (2020). «Cutaneous Lupus Erythematosus: Current and Future Pathogenesis-Directed Therapies». *Yale Journal of Biology and Medicine*, 93 (1), p. 81-95.
- [57] PATEL, J.; BORUCKI, R.; WERTH, V. P. (2020). «An Update on the Pathogenesis of Cutaneous Lupus Erythematosus and Its Role in Clinical Practice». *Current Rheumatology Reports*, 22 (10), p. 69. <<https://doi.org/10.1007/s11926-020-00946-z>>.

- [58] RICE, G.; NEWMAN, W. G.; DEAN, J.; PATRICK, T.; PARMAR, R.; FLINTOFF, K.; ROBINS, P.; HARVEY, S.; HOLLIS, T.; O'HARA, A.; HERRICK, A. L.; BOWDEN, A. P.; PERRINO, F. W.; LINDAHL, T.; BARNES, D. E.; CROW, Y. J. (2007). «Heterozygous mutations in TREX1 cause familial chilblain lupus and dominant Aicardi-Goutières syndrome». *American Journal of Human Genetics*, 80 (4), p. 811-815. <<https://doi.org/10.1086/513443>>.
- [59] GUNTHER, C.; BERNDT, N.; WOLF, C.; LEE-KIRSCH, M. A. (2015). «Familial chilblain lupus due to a novel mutation in the exonuclease III domain of 3' repair exonuclease 1 (TREX1)». *JAMA Dermatology*, 151 (4), p. 426-431. <<https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2014.3438>>.
- [60] LIANG, Y.; TSOI, L. C.; XING, X.; BEAMER, M. A.; SWINDELL, W. R.; SARKAR, M. K.; BERTHIER, C. C.; STUART, P. E.; HARMS, P. W.; NAIR, R. P.; ELDER, J. T.; VOORHEES, J. J.; KAHLENBERG, J. M.; GUDJONSSON, J. E. (2017). «A gene network regulated by the transcription factor VGLL3 as a promoter of sex-biased autoimmune diseases». *Nature Immunology*, 18 (2), p. 152-160. <<https://doi.org/10.1038/ni.3643>>.
- [61] DEY-RAO, R.; SMITH, J. R.; CHOW, S.; SINHA, A. A. (2014). «Differential gene expression analysis in CCLE lesions provides new insights regarding the genetics basis of skin vs. systemic disease». *Genomics*, 104 (2), p. 144-155. <<https://doi.org/10.1016/j.ygeno.2014.06.003>>.
- [62] WANG, X. J.; HAN, G.; OWENS, P.; SIDDIQUI, Y.; LI, A. G. (2006). «Role of TGF beta-mediated inflammation in cutaneous wound healing». *Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings*, 11 (1), p. 112-117. <<https://doi.org/10.1038/sj.jidsymp.5650004>>.
- [63] SOLÉ, C.; GIMENEZ-BARCONS, M.; FERRER, B.; ORDI-ROS, J.; CORTÉS-HERNÁNDEZ, J. (2016). «Microarray study reveals a transforming growth factor-B-dependent mechanism of fibrosis in discoid lupus erythematosus». *British Journal of Dermatology*, 175 (2), p. 302-313. <<https://doi.org/10.1111/bjd.14539>>.
- [64] ZHANG, L.; LU, Q.; CHANG, C. (2020). «Epigenetics in Health and Disease». *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 1253, p. 3-55. <https://doi.org/10.1007/978-981-15-3449-2_1>.
- [65] RENAUER, P.; COIT, P.; JEFFRIES, M. A.; MERRILL, J. T.; MCCUNE, W. J.; MAKSYMOWICZ-MCKINNON, K.; SAWALHA, A. H. (2015). «DNA methylation patterns in naive CD4⁺ T cells identify epigenetic susceptibility loci for malar rash and discoid rash in systemic lupus erythematosus». *Lupus Science Medicine*, 2 (1), e000101. <<https://doi.org/10.1136/lupus-2015-000101>>.
- [66] LUO, Y.; ZHANG, X.; ZHAO, M.; LU, Q. (2009). «DNA demethylation of the perforin promoter in CD4⁽⁺⁾ T cells from patients with subacute cutaneous lupus erythematosus». *Journal of Dermatological Science*, 56 (1), p. 33-36. <<https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2009.06.010>>.
- [67] LUO, Y.; ZHAO, M.; LU, Q. (2010). «Demethylation of promoter regulatory elements contributes to CD70 overexpression in CD4⁺ T cells from patients with subacute cutaneous lupus erythematosus». *Clinical and Experimental Dermatology*, 35 (4), p. 425-430. <<https://doi.org/10.1111/j.1365-2230.2009.03611.x>>.
- [68] SALIMINEJAD, K.; KHORSHID, H.; FARD, S.; GHAFFARI, S. (2019). «An overview of microRNAs: Biology, functions, therapeutics, and analysis methods». *Journal of Cellular Physiology*, 234 (5), p. 5451-5465. <<https://doi.org/10.1002/jcp.27486>>.

- [69] LEE, R. C.; FEINBAUM, R. L.; AMBROS, V. (1993). «The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*». *Cell*, 75 (5), p. 843-854. <[https://doi.org/10.1016/0092-8674\(93\)90529-y](https://doi.org/10.1016/0092-8674(93)90529-y)>.
- [70] WIGHTMAN, B.; HA, I.; RUVKUN, G. (1993). «Posttranscriptional regulation of the heterochronic gene *lin-14* by *lin-4* mediates temporal pattern formation in *C. Elegans*». *Cell*, 75 (5), p. 855-862. <[https://doi.org/10.1016/0092-8674\(93\)90530-4](https://doi.org/10.1016/0092-8674(93)90530-4)>.
- [71] REINHART, B. J.; SLACK, F. J.; BASSON, M.; PASQUINELLI, A. E.; BETTINGER, J. C.; ROUGVIE, A. E.; HORVITZ, H. R.; RUVKUN, G. (2000). «The 21-nucleotide *let-7* RNA regulates developmental timing in *Caenorhabditis elegans*». *Nature*, 403 (6772), p. 901-906. <<https://doi.org/10.1038/35002607>>.
- [72] VICKERS, K. C.; PALMISANO, B. T.; SHOUCRI, B. M.; SHAMBUREK, R. D.; REMALEY, A. T. (2011). «MicroRNAs are transported in plasma and delivered to recipient cells by high-density lipoproteins». *Nature Cell Biology*, 13 (4), p. 423-433. <<https://doi.org/10.1038/ncb2210>>.
- [73] JOHN, B.; ENRIGHT, A. J.; ARAVIN, A.; TUSCHL, T.; SANDER, C.; MARKS, D. S. (2004). «Human MicroRNA targets». *PLoS Biology*, 2 (11), p. e363. <<https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0020363>>.
- [74] FRIEDMAN, R. C.; FARH, K. K.; BURGE, C. B.; BARTEL, D. P. (2009). «Most mammalian mRNAs are conserved targets of microRNAs». *Genome Research*, 19 (1), p. 92-105. <<https://doi.org/10.1101/gr.082701.108>>.
- [75] BARTEL, D. P. (2004). «MicroRNAs: Genomics, biogenesis, mechanism, and function». *Cell*, 116 (2), p. 281-297. <[https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(04\)00045-5](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(04)00045-5)>.
- [76] VASUDEVAN, S.; TONG, Y.; STEITZ, J. A. (2008). «Cell-cycle control of microRNA-mediated translation regulation». *Cell Cycle*, 7 (11), p. 1545-1549. <<https://doi.org/10.4161/cc.7.11.6018>>.
- [77] SOIFER, H. S.; ROSSI, J. J.; SAETROM, P. (2007). «MicroRNAs in disease and potential therapeutic applications». *Molecular Therapy*, 15 (12), p. 2070-2079. <<https://doi.org/10.1038/sj.mt.6300311>>.
- [78] YI, R.; FUCHS, E. (2010). «MicroRNA-mediated control in the skin». *Cell Death and Differentiation*, 17 (2), p. 229-235. <<https://doi.org/10.1038/cdd.2009.92>>.
- [79] GERASYMCHUK, M.; CHERKASOVA, V.; KOVALCHUK, O.; KOVALCHUK, I. (2020). «The Role of microRNAs in Organismal and Skin Aging». *International Journal of Molecular Sciences*, 21 (15), p. 5281. <<https://doi.org/10.3390/ijms21155281>>.
- [80] KARIMKHANI, C.; DELLAVALLE, R. P.; COFFENG, L. E.; FLOHR, C.; HAY, R. J.; LANGAN, S. M.; NSOESIE, E. O.; FERRARI, A. J.; ERKSINE, H. E.; SILBERBERG, J. I.; VOS, T.; NAGHAVI, M. (2013). «Global Skin Disease Morbidity and Mortality: An Update From the Global Burden of Disease Study 2013». *JAMA Dermatology*, 153 (5), p. 406-412. <<https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2016.5538>>.
- [81] PARISI, R.; SYMMONS, D. P. M.; GRIFFITHS, C. E. M.; ASHCROFT, D. M.; IDENTIFICATION AND MANAGEMENT OF PSORIASIS AND ASSOCIATED COMORBIDITY (IMPACT) PROJECT TEAM (2013). «Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence». *The Journal of Investigative Dermatology*, 133 (2), p. 377-385. <<https://doi.org/10.1038/jid.2012.339>>.
- [82] DAS, D.; AKHTAR, S.; KURRA, S.; GUPTA, S.; SHARMA, A. (2019). «Emerging role of immune cell network in autoimmune skin disorders: An Update on pemphigus,

- vitiligo, and psoriasis». *Cytokine Growth Factor Reviews*, 45, p. 35-44. <<https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2019.01.001>>.
- [83] CHIFFLOT, H.; FAUTREL, B.; SORDET, C.; CHATELUS, E.; SIBILIA, J. (2008). «Incidence and prevalence of systemic sclerosis: a systematic literature review». *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 37 (4), p. 223-235. <<https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2007.05.003>>.
- [84] LU, Z.; ZENG, N.; CHENG, Y.; CHEN, Y.; LI, Y.; LU, Q.; XIA, Q.; LUO, D. (2021). «Atopic dermatitis and risk of autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis». *Allergy, Asthma, and Clinical Immunology: Official Journal of the Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology*, 17 (1), p. 96. <<https://doi.org/10.1186/s13223-021-00597-4>>.
- [85] LOWES, M. A.; SUÁREZ-FARIÑAS, M.; KRUEGER, J. G. (2014). «Immunology of psoriasis». *Annual Review of Immunology*, 32, p. 227-255. <<https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-032713-120225>>.
- [86] WEIDINGER, S.; BECK, L. A.; BIEBER, T.; KABASHIMA, K.; IRVINE, A. D. (2018). «Atopic dermatitis». *Nature Reviews Disease Primers*, 4 (1), p. 1. <<https://doi.org/10.1038/s41572-018-0001-z>>.
- [87] LIU, F. T.; GOODARZI, H.; CHEN, H. Y. (2011). «IgE, mast cells, and eosinophils in atopic dermatitis». *Clinical Reviews in Allergy Immunology*, 41 (3), p. 298-310. <<https://doi.org/10.1007/s12016-011-8252-4>>.
- [88] XU, Y.; JI, Y.; LAN, X.; GAO, X.; CHEN, H. D.; GENG, L. (2017). «miR-203 contributes to IL-17-induced VEGF secretion by targeting SOCS3 in keratinocytes». *Molecular medicine reports*, 16 (6), p. 8989-8996. <<https://doi.org/10.3892/mmr.2017.7759>>.
- [89] PRIMO, M. N.; BAK, R. O.; SCHIBLER, B.; MIKKELSEN, J. G. (2012). «Regulation of pro-inflammatory cytokines TNF α and IL24 by microRNA-203 in primary keratinocytes». *Cytokine*, 60 (3), p. 741-748. <<https://doi.org/10.1016/j.cyto.2012.07.031>>.
- [90] WEI, T.; XU, N.; MEISGEN, F.; STÄHLE, M.; SONKOLY, E.; PIVARCSI, A. (2013). «Interleukin-8 is regulated by miR-203 at the posttranscriptional level in primary human keratinocytes». *European Journal of Dermatology*.
- [91] LUAN, L.; SHI, J.; YU, Z.; ANDL, T. (2017). «The major miR-31 target genes STK40 and LATS2 and their implications in the regulation of keratinocyte growth and hair differentiation». *Experimental Dermatology*, 26 (6), p. 497-504. <<https://doi.org/10.1111/exd.13355>>.
- [92] BORSKA, L.; ANDRYS, C.; CHMELAROVA, M.; KOVARIKOVA, H.; KREJSEK, J.; HAMAKOVA, K.; BERANEK, M.; PALICKA, V.; KREMLACEK, J.; BORSKY, P. (2017). «Roles of miR-31 and endothelin-1 in psoriasis vulgaris: Pathophysiological functions and potential biomarkers». *Physiological Research*, 66 (6), p. 987-992. <<https://doi.org/10.33549/physiolres.933615>>.
- [93] YAN, S.; XU, Z.; LOU, F.; ZHANG, L.; KE, F.; BAI, J.; LIU, Z.; LIU, J.; WANG, H.; ZHU, H.; SUN, Y.; CAI, W.; GAO, Y.; SU, B.; LI, Q.; YANG, X.; YU, J.; LAI, Y.; YU, X.-Z.; ZHENG, Y.; SHEN, N.; CHIN Y. E.; WANG, H. (2015). «NF- κ B-induced microRNA-31 promotes epidermal hyperplasia by repressing protein phosphatase 6 in psoriasis». *Nature Communications*, 6, p. 7652. <<https://doi.org/10.1038/ncomms8652>>.
- [94] XU, N.; MEISGEN, F.; BUTLER, L. M.; HAN, G.; WANG, X. J.; SÖDERBERG-NAUCLÉR, C.; STÄHLE, M.; PIVARCSI, A.; SONKOLY, E. (2013). «MicroRNA-31 is overexpress-

- sed in psoriasis and modulates inflammatory cytokine and chemokine production in keratinocytes via targeting serine/threonine kinase 40». *Journal of Immunology*, 190 (2), p. 678-688. <<https://doi.org/10.4049/jimmunol.1202695>>.
- [95] SONKOLY, E.; WEI, T.; JANSON, P. C.; SÄÄF, A.; LUNDEBERG, L.; TENGVALL-LINDER, M.; NORSTEDT, G.; ALENIUS, H.; HOMEY, B.; SCHEYNIUS, A.; STÄHLE, M.; PIVARCSI, A. (2007). «MicroRNAs: Novel regulators involved in the pathogenesis of psoriasis?» *PLoS ONE*, 2 (7), p. e610. <<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0000610>>.
- [96] XIA, P.; FANG, X.; ZHANG, Z. H.; HUANG, Q.; YAN, K. X.; KANG, K. F.; HAN, L.; ZHENG, Z. Z. (2012). «Dysregulation of miRNA146a versus IRAK1 induces IL-17 persistence in the psoriatic skin lesions». *Immunology Letters*, 148 (2), p. 151-162. <<https://doi.org/10.1016/j.imlet.2012.09.004>>.
- [97] CRONE, S. G.; JACOBSEN, A.; FEDERSPIEL, B.; BARDRAM, L.; KROGH, A.; LUND, A. H.; FRIIS-HANSEN, L. (2012). «MicroRNA-146a inhibits G protein-coupled receptor-mediated activation of NF-kappaB by targeting CARD10 and COPS8 in gastric cancer». *Molecular Cancer*, 11, p. 71. <<https://doi.org/10.1186/1476-4598-11-71>>.
- [98] HUNG, P. S.; LIU, C. J.; CHOU, C. S.; KAO, S. Y.; YANG, C. C.; CHANG, K. W.; CHIU, T. H.; LIN, S. C. (2013). «miR-146a enhances the oncogenicity of oral carcinoma by concomitant targeting of the IRAK1, TRAF6, and NUMB genes». *PLoS ONE*, 8 (11), e79926. <<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0079926>>.
- [99] GARCÍA-RODRÍGUEZ, S.; ARIAS-SANTIAGO, S.; BLASCO-MORENTE, G.; ORGAZ-MOLINA, J.; ROSAL-VELA, A.; NAVARRO, P.; MAGRO-CHECA, C.; MARTÍNEZ-LÓPEZ, A.; RUIZ, J. C.; RAYA, E.; NARANJO-SINTES, R.; SANCHO, J.; ZUBIAUR, M. (2017). «Increased expression of microRNA-155 in peripheral blood mononuclear cells from psoriasis patients is related to disease activity». *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 31 (2), p. 312-322. <<https://doi.org/10.1111/jdv.13861>>.
- [100] EL-KOMY, M.; AMIN, I.; EL-HAWARY, M. S.; SAADI, D.; SHAKER, O. (2020). «Upregulation of miRNA-155, miRNA-210, and miRNA-20b in psoriasis patients and their relation to IL-17». *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*, 34. <<https://doi.org/10.1177/2058738420933742>>.
- [101] LUO, Q.; ZENG, J.; LI, W.; LIN, L.; ZHOU, X.; TIAN, X.; LIU, W.; ZHANG, L.; ZHANG, X. (2018). «Silencing of miR-155 suppresses inflammatory responses in psoriasis through inflammasome NLRP3 regulation». *International Journal of Molecular Medicine*, 42 (2), p. 1086-1095. <<https://doi.org/10.3892/ijmm.2018.3677>>.
- [102] WANG, H.; ZHANG, Y.; LUOMEI, J.; HUANG, P.; ZHOU, R.; PENG, Y. (2020). «The miR-155/GATA3/IL37 axis modulates the production of proinflammatory cytokines upon TNF- α stimulation to affect psoriasis development». *Experimental Dermatology*, 29 (7), p. 647-658. <<https://doi.org/10.1111/exd.14117>>.
- [103] MEISGEN, F.; XU, N.; WEI, T.; JANSON, P. C.; OBAD, S.; BROOM, O.; NAGY, N.; KAUPPINEN, S.; KEMÉNY, L.; STÄHLE, M.; PIVARCSI, A.; SONKOLY, E. (2012). «MiR-21 is up-regulated in psoriasis and suppresses T cell apoptosis». *Experimental Dermatology*, 21 (4), p. 312-314. <<https://doi.org/10.1111/j.1600-0625.2012.01462.x>>.
- [104] JIA, H. Y.; ZHANG, K.; LU, W. J.; XU, G. W.; ZHANG, J. F.; TANG, Z. L. (2019). «LncRNA MEG3 influences the proliferation and apoptosis of psoriasis epidermal

- cells by targeting miR-21/caspase-8». *BMC Molecular and Cellular Biology*, 20 (1), p. 46. <<https://doi.org/10.1186/s12860-019-0229-9>>.
- [105] YANG, C.; LUO, L.; BAI, X.; SHEN, K.; LIU, K.; WANG, J.; HU, D. (2020). «Highly-expressed microRNA-21 in adipose-derived stem cell exosomes can enhance the migration and proliferation of the HaCaT cells by increasing the MMP-9 expression through the PI3K/AKT pathway». *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 681, 108259. <<https://doi.org/10.1016/j.abb.2020.108259>>.
- [106] DEGUEURCE, G.; D'ERRICO, I.; PICH, C.; IBBERSON, M.; SCHÜTZ, F.; MONTAGNER, A.; SGANDURRA, M.; MURY, L.; JAFARI, P.; BODA, A.; MEUNIER, J.; REZZONICO, R.; BREMBILLA, N. C.; HOHL, D.; KOLIOS, A.; HOFBAUER, G.; XENARIOS, I.; MICHALIK, L. (2016). «Identification of a novel PPAR β / δ /miR-21-3p axis in UV-induced skin inflammation». *EMBO Molecular Medicine*, 8 (8), p. 919-936. <<https://doi.org/10.15252/emmm.201505384>>.
- [107] SONKOLY, E.; JANSON, P.; MAJURI, M. L.; SAVINKO, T.; FYHRQUIST, N.; EIDSMO, L.; XU, N.; MEISGEN, F.; WEI, T.; BRADLEY, M.; STENVANG, J.; KAUPPINEN, S.; ALENIUS, H.; LAUERMA, A.; HOMEY, B.; WINQVIST, O.; STÄHLE, M.; PIVARCSI, A. (2010). «MiR-155 is overexpressed in patients with atopic dermatitis and modulates T-cell proliferative responses by targeting cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4». *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 126 (3), p. 581-920. <<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.05.045>>.
- [108] GU, C.; LI, Y.; WU, J.; XU, J. (2017). «IFN- γ -induced microRNA-29b up-regulation contributes to keratinocyte apoptosis in atopic dermatitis through inhibiting Bcl2L2». *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, 10 (9), p. 10117-10126.
- [109] JIA, Q. N.; ZENG, Y. P. (2020). «Rapamycin blocks the IL-13-induced deficiency of Epidermal Barrier Related Proteins via upregulation of miR-143 in HaCaT Keratinocytes». *International Journal of Medical Sciences*, 17 (14), p. 2087-2094. <<https://doi.org/10.7150/ijms.45765>>.
- [110] MA, L.; XUE, H. B.; WANG, F.; SHU, C. M.; ZHANG, J. H. (2015). «MicroRNA-155 may be involved in the pathogenesis of atopic dermatitis by modulating the differentiation and function of T helper type 17 (Th17) cells». *Clinical and Experimental Immunology*, 181 (1), p. 142-149. <<https://doi.org/10.1111/cei.12624>>.
- [111] VENNEGAARD, M. T.; BONEFELD, C. M.; HAGEDORN, P. H.; BANGSGAARD, N.; LØVENDORF, M. B.; ØDUM, N.; WOETMANN, A.; GEISLER, C.; SKOV, L. (2012). «Allergic contact dermatitis induces upregulation of identical microRNAs in humans and mice». *Contact Dermatitis*, 67 (5), p. 298-305. <<https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.2012.02083.x>>.
- [112] WANG, X.; CHEN, Y.; YUAN, W.; YAO, L.; WANG, S.; JIA, Z.; WU, P.; LI, L.; WEI, P.; WANG, X.; HONG, M. (2019). «MicroRNA-155-5p is a key regulator of allergic inflammation, modulating the epithelial barrier by targeting PKI α ». *Cell Death Disease*, 10 (12), p. 884. <<https://doi.org/10.1038/s41419-019-2124-x>>.
- [113] REBANE, A.; RUNNEL, T.; AAB, A.; MASLOVSKAJA, J.; RÜCKERT, B.; ZIMMERMANN, M.; PLAAS, M.; KÄRNER, J.; TREIS, A.; PIHLAP, M.; HALJASORG, U.; HERMANN, H.; NAGY, N.; KEMENY, L.; ERM, T.; KINGO, K.; LI, M.; BOLDIN, M. P.; AKDIS, C. A. (2014). «MicroRNA-146a alleviates chronic skin inflammation in atopic dermatitis through suppression of innate immune responses in keratinocytes». *The Journal of*

- Allergy and Clinical Immunology*, 134 (4), p. 836-847. <<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.05.022>>.
- [114] SOLÉ, C.; DOMINGO, S.; FERRER, B.; MOLINÉ, T.; ORDI-ROS, J.; CORTÉS-HERNÁNDEZ, J. (2019). «MicroRNA Expression Profiling Identifies miR-31 and miR-485-3p as Regulators in the Pathogenesis of Discoid Cutaneous Lupus». *Journal of Investigative Dermatology*, 139 (1), p. 51-61. <<https://doi.org/10.1016/j.jid.2018.07.026>>.
- [115] MÉNDEZ-FLORES, S.; FURUZAWA-CARBALLEDA, J.; HERNÁNDEZ-MOLINA, G.; RAMÍREZ-MARTINEZ, G.; REGINO-ZAMARRIPA, N. E.; ORTIZ-QUINTERO, B.; JIMÉNEZ-ALVAREZ, L.; CRUZ-LAGUNAS, A.; ZÚÑIGA, J. (2019). «MicroRNA Expression in Cutaneous Lupus: A New Window to Understand Its Pathogenesis». *Mediators of Inflammation*, 2019, 5049245. <<https://doi.org/10.1155/2019/5049245>>.
- [116] SOLÉ, C.; DOMINGO, S.; PENZO, E.; MOLINÉ, T.; PORRES, L.; APARICIO, G.; FERRER, B.; CORTÉS-HERNÁNDEZ, J. (2023). «Downregulation of miR-885-5p promotes NF-κB pathway activation and immune recruitment in cutaneous lupus erythematosus». *Journal of Investigative Dermatology*, 143 (2), p. 209-219. <<https://doi.org/10.1016/j.jid.2022.08.036>>.
- [117] LUDWIG, N.; LEIDINGER, P.; BECKER, K.; BACKES, C.; FEHLMANN, T.; PALLASCH, C.; RHEINHEIMER, S.; MEDER, B.; STÄHLER, C.; MEESE, E.; KELLER, A. (2016). «Distribution of miRNA expression across human tissues». *Nucleic Acids Research*, 44 (8), p. 3865-3877. <<https://doi.org/10.1093/nar/gkw116>>.
- [118] CIESLA, M.; SKRZYPEK, K.; KOZAKOWSKA, M.; LOBODA, A.; JOZKOWICZ, A.; DULAK, J. (2011). «MicroRNAs as biomarkers of disease onset». *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 401 (7), p. 2051-2061. <<https://doi.org/10.1007/s00216-011-5001-8>>.
- [119] LØVENDORF, M. B.; ZIBERT, J. R.; GYLDENLØVE, M.; RØPKE, M. A.; SKOV, L. (2014). «MicroRNA-223 and miR-143 are important systemic biomarkers for disease activity in psoriasis». *Journal of Dermatological Science*, 75 (2), p. 133-139. <<https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2014.05.005>>.
- [120] GUO, S.; ZHANG, W.; WEI, C.; WANG, L.; ZHU, G.; SHI, Q.; LI, S.; GE, R.; LI, K.; GAO, L.; GAO, T.; WANG, G.; LI, C. (2013). «Serum and skin levels of miR-369-3p in patients with psoriasis and their correlation with disease severity». *European Journal of Dermatology*, 23 (5), p. 608-613. <<https://doi.org/10.1684/ejd.2013.2148>>.
- [121] TSURU, Y.; JINNIN, M.; ICHIHARA, A.; FUJISAWA, A.; MORIYA, C.; SAKAI, K.; FUKUSHIMA, S.; IHN, H. (2014). «miR-424 levels in hair shaft are increased in psoriatic patients». *Journal of Dermatology*, 41 (5), p. 382-385. <<https://doi.org/10.1111/1346-8138.12460>>.
- [122] HIRAO, H.; JINNIN, M.; ICHIHARA, A.; FUJISAWA, A.; MAKINO, K.; KAJIHARA, I.; SAKAI, K.; FUKUSHIMA, S.; INOUE, Y.; IHN, H. (2013). «Detection of hair root miR-19a as a novel diagnostic marker for psoriasis». *European Journal of Dermatology*, 23 (6), p. 807-811. <<https://doi.org/10.1684/ejd.2013.2190>>.
- [123] LV, Y.; QI, R.; XU, J.; DI, Z.; ZHENG, H.; HUO, W.; ZHANG, L.; CHEN, H.; GAO, X. (2014). «Profiling of serum and urinary microRNAs in children with atopic dermatitis». *PLoS ONE*, 9 (12), p. e115448. <<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0115448>>.
- [124] WANG, G.; TAM, L. S.; LI, E. K.; KWAN, B. C. H.; CHOW, K. M.; LUK, C. C. W.; LI, P. K. T.; SZETO, C. C. (2011). «Serum and urinary free microRNA level in patients

- with systemic lupus erythematosus». *Lupus*, 20 (5), p. 493-500. <<https://doi.org/10.1177/0961203310389841>>.
- [125] SPULS, P. I.; LECLUSE, L.; POULSEN, M.; BOS, J.; STERN, R. S.; NIJSTEN, T. (2010). «How good are clinical severity and outcome measures for psoriasis? Quantitative evaluation in a systematic review». *Journal of Investigative Dermatology*, 130 (4), p. 933-943. <<https://doi.org/10.1038/jid.2009.391>>.
- [126] YANG, Z.; ZENG, B.; TANG, X.; WANG, H.; WANG, C.; YAN, Z.; HUANG, P.; PAN, Y.; XU, B. (2016). «MicroRNA-146a and miR-99a are potential biomarkers for disease activity and clinical efficacy assessment in psoriasis patients treated with traditional Chinese medicine». *Journal of Ethnopharmacology*, 194, p. 727-732. <<https://doi.org/10.1016/j.jep.2016.08.028>>.
- [127] DUAN, Y.; ZOU, J.; MAO, J.; GUO, D.; WU, M.; XU, N.; ZHOU, J.; ZHANG, Y.; GUO, W.; JIN, W. (2019). «Plasma miR-126 expression correlates with risk and severity of psoriasis and its high level at baseline predicts worse response to Tripterygium wilfordii Hook F in combination with acitretin». *Biomedicine Pharmacotherapy*, 115, p. 108761. <<https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.108761>>.
- [128] MAGENTA, A.; D'AGOSTINO, M.; SILENO, S.; DI VITO, L.; URAS, C.; ABENI, D.; MARTINO, F.; BARILLÀ, F.; MADONNA, S.; ALBANESI, C.; NAPOLITANO, M.; CAPOGROSSI, M. C.; MELILLO, G. (2019). «The Oxidative Stress-Induced miR-200c Is Upregulated in Psoriasis and Correlates with Disease Severity and Determinants of Cardiovascular Risk». *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2019, 8061901. <<https://doi.org/10.1155/2019/8061901>>.
- [129] DENG, X.; SU, Y.; WU, H.; WU, R.; ZHANG, P.; DAI, Y.; CHAN, T.-M.; ZHAO, M.; LU, Q. (2015). «The role of microRNAs in autoimmune diseases with skin involvement». *Scandinavian Journal of Immunology*, 81 (3), p. 153-165. <<https://doi.org/10.1111/sji.12261>>.
- [130] CHICHARRO, P.; RODRÍGUEZ-JIMÉNEZ, P.; LLAMAS-VELASCO, M.; MONTES, N.; SANZ-GARCÍA, A.; CIBRIÁN, D.; VARA, A.; GÓMEZ, M. J.; JIMÉNEZ-FERNÁNDEZ, M.; MARTÍNEZ-FLETA, P.; SÁNCHEZ-GARCÍA, I.; LOZANO-PRieto, M.; TRIVIÑO, J. C.; MIÑAMBRES, R.; SÁNCHEZ-MADRID, F.; FUENTE, H. DE LA; DAUDEN, E. (2020). «Expression of miR-135b in Psoriatic Skin and Its Association with Disease Improvement». *Cells*, 9 (7), p. 1603. <<https://doi.org/10.3390/cells9071603>>.
- [131] ALBRECHT, J.; TAYLOR, L.; BERLIN, J. A.; DULAY, S.; ANG, S.; FAKHARZADEH, S.; KANTOR, J.; KIM, E.; MILITELLO, G.; MCGINNIS, K.; RICHARDSON, S.; TREAT, J.; VITTORIO, C.; VAN VOORHEES, A.; WERTH, V. P. (2005). «The CLASI (Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index): An Outcome Instrument for Cutaneous Lupus Erythematosus». *Journal of Investigative Dermatology*, 125 (5), p. 889-894. <<https://doi.org/10.1111/j.0022-202X.2005.23889.x>>.
- [132] ZHOU, H.; HASNI, S. A.; PEREZ, P.; TANDON, M.; JANG, S. I.; ZHENG, C.; KOPP, J. B.; AUSTIN III, H.; BALOW, J. E.; ALEVIZOS, I.; ILLEI, G. G. (2013). «miR-150 promotes renal fibrosis in lupus nephritis by downregulating SOCS1». *Journal of the American Society of Nephrology*, 24 (7), p. 1073-1087. <<https://doi.org/10.1681/ASN.2012080849>>.
- [133] HONDA, N.; JINNIN, M.; KIRA-ETOH, T.; MAKINO, K.; KAJIHARA, I.; MAKINO, T.; FUKUSHIMA, S.; INOUE, Y.; OKAMOTO, Y.; HASEGAWA, M.; FUJIMOTO, M.; IHN, H. (2013). «miR-150 down-regulation contributes to the constitutive type I collagen

- overexpression in scleroderma dermal fibroblasts via the induction of integrin $\beta 3$ ». *The American Journal of Pathology*, 182 (1), p. 206-216. <<https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2012.09.023>>.
- [134] PIVARCSI, A.; MEISGEN, F.; XU, N.; STÄHLE, M.; SONKOLY, E. (2013). «Changes in the level of serum microRNAs in patients with psoriasis after anti-tumour necrosis factor- α therapy». *The British Journal of Dermatology*, 169 (3), p. 563-570. <<https://doi.org/10.1111/bjd.12381>>.
- [135] RAABY, L.; LANGKILDE, A.; KJELLERUP, R. B.; VINTER, H.; KHATIB, S. H.; HJULER, K. F.; JOHANSEN, C.; IVERSEN, L. (2015). «Changes in mRNA expression precede changes in microRNA expression in lesional psoriatic skin during treatment with adalimumab». *The British Journal of Dermatology*, 173 (2), p. 436-447. <<https://doi.org/10.1111/bjd.13721>>.
- [136] MENSÀ, E.; RECCHIONI, R.; MARCHESELLI, F.; GIULIODORRI, K.; CONSALES, V.; MOLINELLI, E.; PRATTICHIZZO, F.; RIPPO, M. R.; CAMPANATI, A.; PROCOPIO, A. D.; OLIVIERI, F.; OFFIDANI, A. (2018). «MiR-146a-5p correlates with clinical efficacy in patients with psoriasis treated with the tumor necrosis factor-alpha inhibitor adalimumab». *The British Journal of Dermatology*, 179 (3), p. 787-789. <<https://doi.org/10.1111/bjd.16659>>.
- [137] PEI, D.; CAO, J.; QIN, G.; WANG, X. (2020). «Measurement of circulating miRNA-125a exhibits good value in the management of etanercept-treated psoriatic patients». *Journal of Dermatology*, 47 (2), p. 140-146. <<https://doi.org/10.1111/1346-8138.15157>>.
- [138] RUPAIMOOLE, R.; SLACK, F. J. (2017). «MicroRNA therapeutics: towards a new era for the management of cancer and other diseases». *Nature Reviews Drug Discovery*, 16 (3), p. 203-222. <<https://doi.org/10.1038/nrd.2016.246>>.
- [139] RUPAIMOOLE, R.; CALIN, G. A. (2011). «MicroRNA therapeutics: principles, expectations, and challenges». *Chinese Journal of Cancer*, 30 (6), p. 368-370. <<https://doi.org/10.5732/cjc.011.10186>>.
- [140] NASTITI, C. M. R. R.; PONTO, T.; ABD, E.; GRICE, J. E.; ROBERTS, M. S. (2017). «Topical nano and microemulsions for skin delivery». *Pharmaceutics*, 9 (4), p. 37. <<https://doi.org/10.3390/pharmaceutics9040037>>.
- [141] KASTING, G. B.; FILIPE, P.; SOUSA, J. J. S.; TOPGAARD, D. (2003). «Mobility of water in human stratum corneum». *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 92 (11), p. 2326-2340. <<https://doi.org/10.1002/jps.10483>>.
- [142] ABDEL-MOTTALEB, M. M.; NEUMANN, S.; LAMPRECHT, A. (2014). «Nanomedicine strategies for targeting skin inflammation». *Nanomedicine (London)*, 9 (11), p. 1727-1743. <<https://doi.org/10.2217/nnm.14.74>>.
- [143] LIU, F.; ZHANG, J.; QIN, L.; YANG, Z.; XIONG, B.; ZHANG, H.; LI, L. (2018). «Current transport systems and clinical applications for small interfering RNA (siRNA) drugs». *Molecular Diagnosis Therapy*, 22 (5), p. 551-569. <<https://doi.org/10.1007/s40291-018-0338-8>>.
- [144] DESMET, E.; BRACKE, S.; FORIER, K.; TAEVERNIER, L.; STUART, M. C.; SPIEGELEER, B. DE; RAEMDONCK, K. (2016). «An elastic liposomal formulation for RNAi-based topical treatment of skin disorders: Proof-of-concept in the treatment of psoriasis». *International Journal of Pharmaceutics*, 500 (1-2), p. 268-274. <<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2016.01.042>>.

- [145] FENG, H.; WU, R.; ZHANG, S.; KONG, Y.; LIU, Z.; WU, H.; WANG, H.; SU, Y.; ZHAO, M.; LU, Q. (2020). «Topical administration of nanocarrier miRNA-210 antisense ameliorates imiquimod-induced psoriasis-like dermatitis in mice». *Journal of Dermatology*, 47 (2), p. 147-154. <<https://doi.org/10.1111/1346-8138.15149>>.
- [146] GARCIA-VIVES, E.; SOLÉ, C.; MOLINÉ, T.; VIDAL, M.; AGRAZ, I.; ORDI-ROS, J.; CORTÉS-HERNÁNDEZ, J. (2020). «The urinary exosomal miRNA expression profile is predictive of clinical response in lupus nephritis». *International Journal of Molecular Sciences*, 21 (4), p. 1372. <<https://doi.org/10.3390/ijms21041372>>.
- [147] LEE, J.; RABBANI, C. C.; GAO, H.; STEINHART, M. R.; WOODRUFF, B. M.; PFLUM, Z. E.; KIM, A.; HELLER, S.; LIU, Y.; SHIPCHANDLER, T. Z.; KOEHLER, K. R. (2020). «Hair-bearing human skin generated entirely from pluripotent stem cells». *Nature*, 582 (7812), p. 399-404. <<https://doi.org/10.1038/s41586-020-2352-3>>.
- [148] GHOREISHI, M.; DUTZ, J. P. (2009). «Murine models of cutaneous involvement in lupus erythematosus». *Autoimmunity Reviews*, 8 (6), p. 484-487. <<https://doi.org/10.1016/j.autrev.2009.02.028>>.
- [149] KANAUCHI, H.; FURUKAWA, F.; IMAMURA, S. (1991). «Characterization of cutaneous infiltrates in MRL/lpr mice monitored from onset to the full development of lupus erythematosus-like skin lesions». *Journal of Investigative Dermatology*, 96 (4), p. 478-483. <<https://doi.org/10.1111/1523-1747.ep12470176>>.

PREMIS DE LA SECCIÓ DE CIÈNCIES BIOLÒGIQUES

Títols publicats

- 1 Clara RUIZ-GONZÁLEZ, *Metacomunitats microbianes: la dispersió i la connectivitat com a factors determinants de la diversitat i la funció dels microorganismes aquàtics = Microbial metacommunities: Dispersal and connectivity as key drivers of the diversity and function of aquatic microorganisms* (2020)
- 2 Marc GÜELL, *Noves funcions biològiques sintètiques i implicacions per al present i el futur de la societat* (2021)
- 3 Marc GÜELL, *New Synthetic Biological Functions and their Implications for the Present and Future of Society* (2021)
- 4 Arnau SEBÉ-PEDRÓS, *Diversitat, evolució i regulació dels tipus de cel·lulars animals = Animal cell type diversity, evolution and regulation* (2023)
- 5 Cristina SOLÉ, *Els miARN en el lupus eritematós cutani: rol en la patogènesi i aplicabilitat clínica* (2024)

