

CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y EPIGENÓMICA DE LA HIDRADENITIS SUPURATIVA

Autora:
María del Pilar Gómez Palencia



VNIVERSITAT ID VALÈNCIA

VNIVERSITAT ID VALÈNCIA [ID VALÈNCIA] Facultat de Medicina i Odontologia

Programa de Doctorado en Medicina
Departamento de Medicina

Directores:
Dr. Antonio Jaime Martorell Calatayud
Dr. Juan Sandoval del Amor

Tutor:
Dr. Rafael Botella Estrada

Valencia, octubre 2021

Agradecimientos

Hoy, que con esta publicación finalizo una etapa muy importante de mi vida tanto a nivel personal como académico, quiero agradecer de todo corazón a muchas personas que han ayudado a materializar esta tesis doctoral.

En primer lugar, quiero agradecer a mis padres la oportunidad que me han dado de recibir la educación con la que hoy cuento y su apoyo incondicional en todos y cada uno de los pasos que he ido dando hasta llegar al día de hoy. No tengo palabras para expresar todo lo que siempre habéis hecho por mí. Y papá, tenías razón, el esfuerzo siempre tiene recompensa.

Pero hoy no estaría aquí si no hubiese tenido la suerte de tener a la Dra. Amparo Gómez como guía en este camino. Porque en todas las etapas por las que he ido pasando, ha estado aconsejándome con todo el cariño y la sensatez del mundo. Gracias, Amparito.

Y, necesariamente, es momento de agradecer al Dr. Antonio Martorell todo lo que ha hecho y hace desinteresadamente por mí. Fue él quien me dio el pasaje al mundo laboral y quien ha estado acompañándome durante toda la travesía como director de esta tesis, y también ahora, que ya se ve el puerto, como amigo. Gracias por creer en mí y darme la oportunidad, porque sin ti no estaría donde hoy estoy.

Al Dr. Juan Sandoval tengo que agradecerle su infinita paciencia y dedicación para conmigo, su comprensión para que pudiese compaginar mi trabajo con los días de laboratorio y sus aportaciones, tanto a nivel científico como personal, que me han permitido crecer y llegar hasta este momento. Y a Diana, gracias por tu ayuda y paciencia en el trabajo de laboratorio.

También quiero agradecer a mi tutor en la Universidad de Valencia, el Dr. Rafael Botella, su dedicación, cercanía y ayuda en todos los momentos que la he necesitado.

Es justo agradecer a todo el servicio de Dermatología del Hospital de Manises los años vividos con ellos. Gracias a los Doctores Alberto Alfaro y Luis Hueso, a las doctoras Cristina Pelufo, M^a Luisa García y Virginia Sanz, y a Marta Borrás y María Solera por todo lo aprendido con vosotros. Pero, sobretodo, gracias por convertirnos desde el primer minuto en mi hogar y hacer que sintiera que la consulta 25, además de parecer el camarote de los hermanos Marx, podía ser un remanso de paz.

Y también es necesario dar las gracias a mi nuevo equipo de trabajo. Gracias a mis compañeros de Janssen por vuestro apoyo y comprensión. Gracias a Victorio, Bea, Pilar, Eloísa, Rocío, Gaspar y Cristian por convertirnos en piezas tan importantes de mi día a día habiéndonos visto solo una vez.

A Alejandro, gracias por tu amistad durante los meses de confinamiento en los que los dos estábamos igual de perdidos en la nueva aventura que empezábamos. Gracias por hacerme compañía para que no me sintiera sola en casa, pero, sobretodo, gracias por la lección que día a día me estás enseñando. Gracias por tu entereza, tu coraje y tus ganas de vivir. Espero que, tal y como dijimos, el día que defienda esta tesis tengamos mucho más que celebrar.

Llegados a este punto, quiero también agradecer a mi familia valenciana, vuestra paciencia y cariño. Gracias Carlos, Ane, Carles y Cris por todas las mañanas, tardes y noches de desconexión que hemos pasado, porque sin ellas no habría llegado hasta este momento con el mismo humor. Pero, sobretodo, gracias al Dr. Jesús Castillo por cada una de las “cerves curativas o de desahogo” que nos hemos tomado. Gracias por acompañarme desde primero de carrera hasta el día de hoy.

También quiero dar las gracias a mis amigos de siempre. Gracias a mis amigas de RSH, Marta, Laura y Palma. Porque, aunque estemos lejos y no podamos vernos tanto como nos gustaría, ellas siempre están al otro lado del teléfono. Gracias.

A África, gracias por todo. Por estar pendiente de mi (se nota el instinto de súper mamá nuevo que tienes), por todos los ratos que hemos pasado y pasaremos, por querer que vaya a veros siempre y por corregir todo lo que escribo. Gracias por tu amistad.

A mis amigos de siempre, a Pablo, Fer y Clara. Porque si después de tantos años seguís a mi lado, es que debéis de quererme mucho. Gracias por todas las experiencias que hemos vivido juntos y, sobretodo, gracias por querer seguir viviéndolas.

Y gracias a Carmen y a Belén, las mejores médicas de familia que existen, y de las que tengo la suerte de ser amiga desde el colegio, por estar siempre a mi lado. Gracias por vuestra paciencia y vuestra amistad, por los planes súper calculados que nunca hacemos y por las improvisaciones que tanto disfrutamos. Gracias por el camino recorrido, y el que todavía queda por andar.

Llegando ya al final, quiero agradecer a una persona en especial que siempre ha estado a mi lado, sin importar si vivía en Sevilla, Santiago, Burgos o Barcelona. Gracias, Reyes, por ser lo más parecido a una hermana que he tenido. Por las llamadas infinitas y los viajes de primas. Porque no puedo estar más feliz de la nueva vida que tienes entre manos y de la que, dentro de poquitos meses, Joan y tú disfrutaréis.

Por último, gracias a todos los pacientes que han formado parte de este estudio. Agradecer su generosidad en proporcionar muestras para que la ciencia avance y humildemente podamos aportar nuestro granito de arena para mejorar su calidad de vida.

Tengo en mente una cita que puede considerarse una actitud de vida: “Rodéate siempre de personas que te inspiren a ser cada vez mejor”. Por suerte para mí, todos los que he nombrado anteriormente están incluidos en esta definición.

Abreviaturas y acrónimos

A

Acetil CoA	Acetil coenzima A
ADN	Ácido desoxirribonucleico
ARN	Ácido ribonucleico
ARNt	Ácido ribonucleico de transferencia
ARNasa	Enzima degradadora de ácido ribonucleico
ATP	Adenosin trifosfato

B

BRAF	Protooncogén B-RAF
------	--------------------

C

CARD14	Dominio 14 de unión a caspasas
CBP	Enzima de la familia de las HAT
CCR	Cáncer colorrectal
CD	Celulitis disecante
CGI	Islas de dinucleótidos citosina-guanina
CIMP	Islas CpG metiladas
cm	Centímetros
CNG	Trinucleótidos citosina-nucleótido-guanina
CpG	Dinucleótidos citosina-guanina

D

DC	Células dendríticas
----	---------------------

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

DICER	Ribonucleasa miembro de la familia de las ARNasa III
DNMT	ADN metiltransferasas

E

EC	Enfermedad de Crohn
EZH2	Enzima histona-lisina metiltransferasa

G

GO	Ontología de genes
GNAT	Enzima serotonina N-acetiltransferasa

H

HAT	Enzimas acetil transferasas de histonas
HDAC1	Enzima histona deacetilasa 1
HLA	Antígenos leucocitarios humanos, Human leukocyte antigen
HS	Hidradenitis supurativa Evaluación global efectuada por el facultativo,
HS-PGA	Hidradenitis suppurativa Physician global Assessment Clasificación de respuesta clínica en Hidradenitis supurativa,
HiSCR	Hidradenitis Suppurativa Clinical Response
HDAC	Enzimas deacetilasas de histonas

I

ID4	Inhibidor de la diferenciación
IFN	Interferón
IHS4	Herramienta internacional HS 4
IL	Interleuquina
IMC	Índice de masa corporal
IPL	Luz pulsada intensa

K

kg	Kilogramos
KRAS	Kirsten rat sarcoma viral oncogene

L

lncARN	Ácido ribonucleico no codificante largo
LINE-1	Elementos transponibles de clase I en el ADN

M

mARN	Ácido ribonucleico mensajero
MBD4	Proteína 4 con dominio de unión a metil-CpG
MBD2	Proteína 2 con dominio de unión a metil-CpG
MeCP2	Proteína de unión a metil-CpG
mg	Miligramos
MHC	Complejo mayor de histocompatibilidad
ml	Mililitros
MLH1	Gen que codifica proteína reparadora

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

miARN	Micro ácido ribonucleico
MSI	Microsatélites
MST1	Proteína estimuladora de macrófagos
mDC	Maduración de las células dendríticas
MYST	Enzima lisina N-acetiltransferasa

N

NCSTN	Gen nicastina
Nf-κB	Factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas
nm	Nanómetros
NOD2	Dominio de oligomerización de unión a nucleótidos 2
ng	Nanogramos

P

PAPA	Síndrome autoinflamatorio artritis piógena estéril, pioderma gangrenoso y acné
PASH	Síndrome autoinflamatorio pioderma gangrenoso, acné e hidradenitis supurativa
pb	Pares de bases
PBMC	Célula mononuclear de sangre periférica
PRINS	ARN no codificante largo específico de los primates
PSENI	Gen presenilina I
PSENEIN	Gen potenciador de presenilina II
PsA	Artritis psoriásica
PSO	Psoriasis

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

PTPN22 Proteína tirosina fosfatasa no receptor tipo 22

R

RT-PCR Reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real

S

S100A9 Proteína A9 de unión al calcio S100

SAPHO Síndrome autoinflamatorio sinovitis, acné, pustulosis, hiperostosis y osteítis

SELNBP1 Proteína 1 de unión a selenio

SHP-1 Enzima fosfotirosina fosfatasa

siARN Ácido ribonucleico interferentes

siRISC RNA-induced silencing complex

SSL Lesiones dentadas sésiles

SNP Polimorfismo de nucleótido único

SUV39H1 Enzima histona-lisina N-metiltransferasa

T

TDG Thymine DNA glycosylase

TET Proteínas ten eleven translocation

Th Linfocitos T helpers

TLR Receptores Toll like de los macrófagos

TNF α Factor de necrosis tumoral,

Tumor necrosis factor

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

U

UHRF1	Ubiquitin-like plant homeodomain and RING finger domain 1
μl	Microlitros

Z

ZNF106	Proteína de dedos de zinc 106
--------	-------------------------------

A mi tía Inma, gracias por ser como fuiste.

Indice

I. Introducción.....	1
II. Hipótesis y objetivos	61
III. Material y métodos.....	65
IV. Resultados	83
V. Discusión	131
VI. Conclusiones	141
VII. Bibliografía.....	141
VIII. Anexos.....	163

Indice

I. INTRODUCCIÓN.....	1
I. LA HIDRADENITIS SUPURATIVA.....	2
II. EPIDEMIOLOGÍA.....	3
III. ETIOPATOGENIA DE LA ENFERMEDAD.....	4
III.I. Factores predisponentes de la HS.....	7
III.I.I. Aspectos genéticos.....	7
III.I.II. Interleuquina 1b.....	7
III.I.III. Factor de necrosis tumoral aa.....	8
III.I.IV. Microbioma.....	8
III.II. Factores desencadenantes de la HS.....	8
III.II.I. Tabaco.....	8
III.II.II. Obesidad.....	9
III.III. Factores endocrinológicos.....	9
III.III.I. Ropa ajustada.....	9
III.III.II. Desodorantes o depilación.....	10
III.III.III. Fármacos.....	10
IV. MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA ENFERMEDAD.....	10
IV.I. Definición y apariencia clínica de las principales lesiones en la Hidradenitis supurativa.....	11
IV.I.I. Nódulos.....	11
IV.I.II. Abscesos.....	12
IV.I.III. Túnele.....	12
V. COMORBILIDADES ASOCIADAS A LA HIDRADENITIS SUPURATIVA.....	13
V.I. Enfermedades autoinmunes/inflamatorias.....	13
V.I.I. Enfermedad de Crohn.....	13
V.I.II. Artritis.....	13
V.I.III. Síndrome de Sjögren.....	14

V.II. Enfermedades endocrino-metabólicas	14
V.II.I. Síndrome metabólico	14
V.II.II. Factores hormonales.....	15
V.III. Enfermedades dermatológicas.....	15
V.III.I. Síndromes de oclusión folicular.....	15
V.III.II. Acné	15
V.III.III. Celulitis disecante del cuero cabelludo	16
V.III.IV. Pioderma gangrenoso.....	16
V.IV. Enfermedades psiquiátricas	17
V.IV.I. <i>Depresión</i>	17
VI. CLASIFICACIÓN DE LA ENFERMEDAD	17
VI.I. Clasificación según severidad.....	17
VI.I.I. Clasificación de Hurley y Hurley modificado.....	17
VI.I.II. Clasificación Sartorius y Sartorius modificado.....	18
VI.I.III. Evaluación global efectuada por el facultativo (Hidradenitis Suppurativa Ph sician Global Assessment) o HS-PGA.....	20
VI.I.IV. Clasificación de respuesta clínica en Hidradenitis suppurativa (Hidradenitis S ppurativa Clinical Response) o HiSCR.....	20
VI.II. Clasificación según fenotipos.....	21
VI.II.I. Modelo axilo-mamario, folicular y glúteo.....	21
VI.III. Clasificación según la presentación	22
VI.IV. Clasificación según tipicidad	23
VI.V. Clasificación por perfiles de progresión	23
VII. ABORDAJE TERAPEÚTICO DE LA HIDRADENITIS SUPURATIVA.....	24
VI I.I. Abordaje farmacológico	25
VII.I.I. Tratamientos locales	25
VII.I.II. Tratamientos sistémicos.....	25
VII.I.III. Terapia biológica.....	27
VII.II. Abordaje quirúrgico	28
VII.III. Otros tratamientos	31

VIII. MANEJO ECOGRÁFICO DE LA HIDRADENITIS SUPURATIVA.....	31
VIII.I. Ecografía y cirugía en la Hidradenitis Supurativa.....	34
IX. LA EPIGENÉTICA.....	38
X. MECANISMOS EPIGENÉTICOS.....	39
X.I. Metilación del ADN.....	40
X.I.I. Desmetilación del ADN.....	42
X.II. Modificaciones post-traduccionales de las histonas.....	43
X.II.I. Modificación de histonas dependiente de Adenosin Trifosfato (ATP).....	44
X.III. Ácidos Ribonucleicos no codificantes.....	45
XI. IMPLICACIÓN DE LA EPIGENÉTICA EN EL DESARROLLO DE ENFERMEDADES ..	47
XI.I. El papel de la epigenética en el desarrollo del cáncer.....	48
XI.I. El papel de la epigenética en el desarrollo de las enfermedades dermatológicas:	
Psoriasis e Hidradenitis supurativa.....	49
II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	59
I. FUNDAMENTOS.....	60
II. OBJETIVOS.....	61
III. MATERIAL Y MÉTODO.....	63
I. PROTOCOLO DE TOMA DE MUESTRAS.....	64
I.I. Criterios de inclusión de los pacientes participantes.....	64
I.II. Hoja de información al paciente y consentimiento informado.....	65
I.III. Recogida de datos clínicos pre-biopsia.....	66
I.IV. Toma de biopsia.....	67
II. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES SELECCIONADOS.....	68
III. PROCESAMIENTO DE LAS MUESTRAS.....	68
III.I. Extracción de ADN.....	68
III.II. Control de calidad del ADN mediante NanoDrop 2000.....	69
III.III. Control de integridad del ADN mediante electroforesis en gel.....	69

IV. ARRAY DE METILACIÓN DE ADN.....	70
IV.I. Día 1.....	72
IV.II. Día 2.....	72
IV.III. Día 3.....	73
IV.IV. Día 4.....	74
V. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	75
V.I. Normalización de datos.....	75
V.II. Filtrado de CpGs.....	75
V.III. Análisis de datos.....	76
V.III.I. Genes candidatos identificados en la psoriasis y que comparten mecanismo patogénico en la Hidradenitis supurativa.....	77
V.III.II. Genes candidatos identificados en la enfermedad de Crohn y que comparten mecanismo patogénico en la Hidradenitis supurativa.....	77
IV. RESULTADOS.....	79
I.RESULTADOS DEL PROTOCOLO DE TOMA DE BIOPSIAS DESARROLLADO PARA EL ESTUDIO.....	80
I.I Recogida de los datos clínicos.....	80
1.II Recogida y almacenamiento de muestras.....	80
1.III Concentración y calidad del ADN. Espectrofotometría y gráficos de absorción.....	80
I.IV Integridad del ADN. Electroforesis en gel.....	88
II. RESULTADOS DEL ESTUDIO EPIGENÓMICO.....	90
II.I Filtrado de CpGs.....	90
II.II Análisis exploratorio.....	90
II,III Análisis dirigido de metilación diferencial asociado a la enfermedad).....	92
III. ANÁLISIS DE ONTOLOGÍA GENÉTICA Y GENES CANDIDATOS.....	124
III.I. Análisis de genes candidatos.....	124

V. DISCUSIÓN.....	127
I. DISCUSIÓN DEL PROTOCOLO DE TOMA DE BIOPSIAS DESARROLLADO PARA EL ESTUDIO.....	128
II. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS DEL ANÁLISIS EPIGENÓMICO EN HIDRADENITIS SUPURATIVA.....	131
VI. CONCLUSIONES.....	137
VII. BIBLIOGRAFÍA.....	141
VIII. ANEXOS.....	163
ANEXO I.....	165
ANEXO II.....	171
ANEXO III.....	177
ANEXO IV.....	181
ANEXO V.....	191
ANEXO VI.....	205
ANEXO VII.....	245

Índice de figuras

I. Introducción

Figura 1.1. Distribución de pacientes con HS según la edad.....	3
Figura 1.2. El inflammasoma en la HS	5
Figura 1.3. Mecanismo etiopatogenio de la HS.....	6
Figura 1.4. Regiones anatómicas afectas según el sexo del paciente	10
Figura 1.5. Apariencia clínica de los nódulos.....	11
Figura 1.6. Apariencia clínica de los abscesos	12
Figura 1.7. Apariencia clínica de las fístulas	12
Figura 1.8. Modificación de la clasificación Hurley	18
Figura 1.9. Apariencia clínica de un nódulo pseudoquístico	33
Figura 1.10. Ecografía de un nódulo pseudoquístico.....	32
Figura 1.11. Ecografía de una colección fluida.....	32
Figura 1.12. Apariencia clínica de un tracto fistuloso.....	33
Figura 1.13. Ecografía de un trato fistuloso.....	33
Figura 1.14. Apariencia clínica de la lesión en la axila derecha	33
Figura 1.15. Apariencia clínica de la lesión en la axila izquierda.....	35
Figura 1.16. Imagen ecográfica de la lesión de la axila derecha.....	35
Figura 1.17. Imagen ecográfica de la lesión de la axila izquierda	35
Figura 1.18. Marcaje dérmico de toda la estructura a extirpar en la axila derecha	36
Figura 1.19. Marcaje dérmico de toda la estructura a extirpar en la axila izquierda	36
Figura 1.20. Apariencia clínica de la cicatriz de la axila derecha tras 1 semana de la cirugía	36
Figura 1.21. Apariencia clínica de la cicatriz de la axila izquierda tras 1 semana de la cirugía.....	37
Figura 1.22. Mecanismos epigenéticos y sus efectos sobre la expresión de genes	37
Figura 1.23. Metilación del ADN en el carbono de la citosina (SAM: S-adenosilmeteonina, donador del grupo metilo; SAH: S-adenosilcisteina; DNMT ADN metiltransferasa).....	40
Figura 1.24. Esquema de la estructura de un nucleosoma. Consta de un centro consistente de dos copias de histonas (H2A, H2B, H3 y H4) y ~150pb de ADN.....	41
Figura 1.25. Transferencia del grupo acetilo desde acetil CoA hacia la lisina	43
Figura 1.26. Rol de los lncRNAs.....	44
Figura 1.27. miARN no codificantes	45
Figura 1.28. Patogénesis de la psoriasis. Tomado y modificado de Rendon et al. 2019.....	46

Figura 1.29. Numero de publicaciones por año por cada sub disciplina	51
Figura 1.30. Diferenciación de zonas metiladas. A) Clasificación de las zonas de metilación (hipo e hipermetiladas).B) Distribución de las zonas hipo e hipermetiladas en las diferentes regiones del genoma	54
Figura 1.31. Expresión de genes en células enfermas y adyacentes	54
Figura 1.32. Resultados de la búsqueda “epigenetics” e “hidradenitis suppurativa” en Pubmed.....	55
Figura 1.33. Esquema de trabajo.....	56

III. Material y método

Figura 3.4. Distribución de las regiones anatómicas afectas en función del perfil de enfermedad de los pacientes afectos de HS	65
Figura 3.5. Esquema por días del protocolo de Illumina para realizar el array de ADN.....	71
Figura 3.6. Conversión de las citosinas no metiladas en uracilos mediante el tratamiento con bisulfito.....	72
Figura 3.7. Array metilación del ADN infinium EpicMethyl con las 32 muestras hibridadas	81
Figura 3.8. Escaneo de los arrays metilación del ADN infinium EpicMethyl con las 32 muestras hibridadas con el sistema Illumina iScan.....	82

IV. Resultados

Figura 4.1. Espectro de absorbancia de la muestra EPI-019 B.....	83
Figura 4.2. Espectro de absorbancia de la muestra EPI-023 A.....	83
Figura 4.3. Espectro de absorbancia de la muestra EPI-025 B.....	83
Figura 4.4. Espectro de absorbancia de la muestra EPI-027 C.....	83
Figura 4.5. Espectro de absorbancia de la muestra EPI-030 C.....	84
Figura 4.6. Espectro de absorbancia de la muestra EPI-036 C.....	84
Figura 4.7. Espectro de absorbancia de la muestra EPI-037 C.....	84
Figura 4.8. Espectro de absorbancia de la muestra EPI-038 C.....	84
Figura 4.9. Espectro de absorbancia de la muestra EPI-039 B.....	84
Figura 4.10. Espectro de absorbancia de la muestra EPI-003 B.....	84
Figura 4.11. Espectro de absorbancia de la muestra EPI-006 A.....	85
Figura 4.12. Espectro de absorbancia de la muestra EPI-014 B.....	85
Figura 4.13. Espectro de absorbancia de la muestra EPI-017 B.....	85
Figura 4.14. Espectro de absorbancia de la muestra EPI-047 B.....	85

Figura 4.15. Espectro de absorbancia de la muestra EPI-040 B.....	85
Figura 4.16. Espectro de absorbancia de la muestra EPI-048 A.....	85
Figura 4.17. Espectro de absorbancia de la muestra EPI-002 C.....	86
Figura 4.18. Espectro de absorbancia de la muestra EPI-004 B.....	86
Figura 4.19. Espectro de absorbancia de la muestra EPI-021 C.....	86
Figura 4.20. Espectro de absorbancia de la muestra EPI-026 A.....	86
Figura 4.21. Espectro de absorbancia de la muestra EPI-029 B.....	86
Figura 4.22. Espectro de absorbancia de la muestra EPI-032 B.....	86
Figura 4.23. Espectro de absorbancia de la muestra EPI-033 B.....	87
Figura 4.24. Espectro de absorbancia de la muestra EPI-034 C.....	87
Figura 4.25. Espectro de absorbancia de la muestra EPI-046 C.....	87
Figura 4.26. Espectro de absorbancia de la muestra EPI-015 B.....	87
Figura 4.27. Espectro de absorbancia de la muestra EPI-031 A.....	87
Figura 4.28. Espectro de absorbancia de la muestra EPI-035 B.....	87
Figura 4.29. Espectro de absorbancia de la muestra EPI-042 B.....	88
Figura 4.30. Espectro de absorbancia de la muestra EPI-045 A.....	88
Figura 4.31. Espectro de absorbancia de la muestra EPI-022 B.....	88
Figura 4.32. Espectro de absorbancia de la muestra EPI-043 A.....	88
Figura 4.33. Electroforesis de las muestras.....	89
Figura 4.34. Análisis de componentes principales diferenciando por colores a los dos grupos en estudio.	90
Figura 4.35. Heatmap de 5000 CpGs aleatorias en el que se representan todas las muestras.	91
Figura 4.36. Análisis de componentes principales diferenciando por colores tanto a los dos grupos como a las tres distintas localizaciones en estudio.	91
Figura 4.37. Heatmap representando los valores de metilación de las CpGs diferencialmente metiladas según el análisis de regresión basada en rangos.	92
Figura 4.38. Heatmap representando los valores de metilación de las CpGs seleccionadas por el modelo de regresión ajustado mediante elastic net.....	93

Indice de tablas

Tabla 4.1. Muestras correspondientes a los pacientes con subtipo inflamatorio (o progresor).....	81
Tabla 4.2. Muestras correspondientes a los pacientes con subtipo folicular (o no progresor).....	81
Tabla 4.3. Resultados del análisis Qubit en las muestras del subtipo infamatorio (o progresor).....	82
Tabla 4.4. Resultados del análisis Qubit en las muestras del subtipo infamatorio (o progresor).....	82
Tabla 5.1 Genes metilados diferencialmente implicados en los procesos de replicación y transcripción mediada por ADN y ARN polimerasas	95
Tabla 5.2. Genes metilados diferencialmente implicados en procesos metabólicos celulares	111
Tabla 5.3. Genes diferencialmente implicados en el desarrollo embrionario	121
Tabla 5.4. Características del gen EPN2	123

I. Introducción

I. LA HIDRADENITIS SUPURATIVA

La Hidradenitis Supurativa (HS), también conocida como acné inverso o enfermedad de Verneuil, es una enfermedad dermatológica crónica, inflamatoria, recurrente y progresiva que afecta a las áreas de vello con mayor presencia de glándulas apocrinas. Los síntomas de la HS incluyen nódulos subcutáneos dolorosos que pueden producir abscesos dérmicos profundos después de su ruptura, evolucionando a fistulas y, eventualmente, a cicatrices remanentes ¹ Las lesiones de HS aparecen principalmente en la región axilar e inguinal, pero también en las regiones perianal, perineal e (infra) mamaria ^{1,2}

Esta enfermedad perjudica de forma severa la calidad de vida del paciente, ya que además de ser un proceso patológico de elevada importancia, su repercusión no es únicamente psicológica, sino que también lleva asociada una limitación física, de las relaciones interpersonales, de autoestima y de la percepción de la imagen personal y pública. A la afectación física y emocional, hay que sumar el estigma y aislamiento provocado, no solo por la supuración y el olor que generan las lesiones, sino también por el hecho de tratarse de una enfermedad desconocida, y por lo tanto invisible para la sociedad ² La prevalencia de esta enfermedad se ha estimado en torno a más del 4% ³, aunque es una enfermedad infra diagnosticada a pesar de tener una valoración clínica sencilla que habitualmente no precisa la realización de pruebas complementarias ² El 87,4% de los pacientes que sufren esta enfermedad, afirman que la HS afecta a su vida diaria y más de un 31% que le afecta gravemente. Los principales síntomas que sufren son: dolor, supuración, afectación de la movilidad y mal olor ²

Clínicamente, suele debutar con nódulos blandos subcutáneos que empiezan en torno a la edad puberal. Estos nódulos pueden romperse o juntarse, formando dolorosos y profundos abscesos ⁴. Las localizaciones de las lesiones, unidas a la compleja fisiopatología de esta enfermedad pueden conducir a un fracaso en el tratamiento médico ⁴.

El abordaje terapéutico, al igual que la propia enfermedad, resulta de gran complejidad. Actualmente, se están probando diversos fármacos biológicos con buenos resultados (www.clinicaltrialsregister.eu), y se espera que puedan unirse próximamente a los fármacos anti TNF α para controlar de manera efectiva la Hidradenitis supurativa.

II. EPIDEMIOLOGÍA

La mayoría de los estudios que han sido publicados en los que se analiza la epidemiología de la HS han sido realizados en población europea o norteamericana. Al no existir estudios sobre la población española, al menos en la literatura revisada por mi persona, se hará referencia a la epidemiología de la enfermedad sobre las poblaciones anteriormente mencionadas.

Diversas publicaciones citan una proporción de entre el 1% y el 4% de personas afectadas por la HS, basándose en los datos obtenidos del estudio realizado por Jemec et al. en la población danesa en la década de los 90 ⁴. Posteriormente, el estudio realizado mediante encuestas remitidas a la población francesa en 2008 por Revuz et al. estimó una prevalencia del 0,97% ⁵. Solo un estudio ha sido realizado para calcular la prevalencia de la HS en Estados Unidos, y presentó como resultado un valor del 0,13%, valor sustancialmente inferior al de los estudios anteriormente presentados ⁶. La razón de estas diferencias se puede atribuir a cuestiones metodológicas y a las sobreestimaciones que se hagan en otros estudios, ya que se asume el diagnóstico de la enfermedad por parte de los pacientes en función de las encuestas, y sin otra confirmación objetiva.

Con respecto a la **distribución** en función de la edad, habitualmente la enfermedad se inicia tras la pubertad, generalmente al inicio de la tercera década, y suele permanecer activa durante la tercera y cuarta décadas de la vida. Además, se ha observado que en las mujeres existe con frecuencia una mejoría tras instaurarse la menopausia, y por tanto suelen ser varones los pacientes que mantienen actividad de la enfermedad a partir de los 50 años ⁷

En cuanto a la distribución por sexos, se ha observado que la esta enfermedad es más frecuente en mujeres que en hombres ⁴. Según el barómetro publicado en 2018 por la Asociación de Enfermos de Hidrosadenitis ⁸, los datos de incidencia de la enfermedad por rango de edad en España pueden resumirse en el siguiente gráfico:

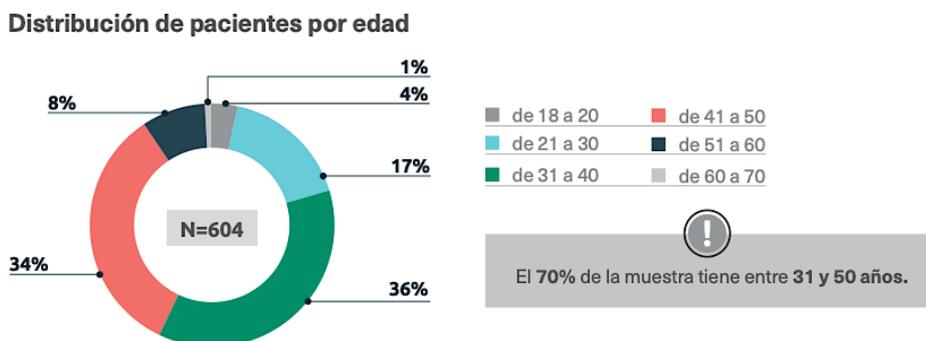


Figura 1.1. Distribución de pacientes con HS según la edad ⁸.

La cronicidad es el sello de la Hidradenitis Supurativa. La edad promedio de inicio es de 22, 1 años ($\pm 8,2$) y los casos prepuberales son excepcionales. En los pacientes con acné preexistente, el cuadro comienza después de que este haya desaparecido. En pacientes con antecedentes familiares, la enfermedad comienza antes. Son frecuentes las reactivaciones premenstruales; así como el embarazo y lactancia son periodos de remisión completa o parcial.

III. ETIOPATOGENIA DE LA ENFERMEDAD

La Hidradenitis Supurativa es una enfermedad inflamatoria del folículo pilosebáceo en la que existe un desequilibrio del sistema inmunológico, en una persona predispuesta genéticamente ⁹. La **causa** de la HS no está del todo clara, pero se sabe que es multifactorial. La genética juega un papel importante, ya que más de un 40% de los pacientes con HS tienen **historia familiar** de la enfermedad, pero no se ha encontrado concordancia en estudios con hermanos gemelos homocigóticos ¹⁰.

El principal efecto de la fisiopatología de la HS implica la oclusión y la consiguiente inflamación del folículo piloso. Estas condiciones, junto con la falta de regulación inmunológica innata y adaptativa, se convierten en elementos clave para el desarrollo de la enfermedad. La oclusión folicular conduce a la dilatación, seguida de la ruptura del folículo, lo que da lugar a que el contenido folicular, incluidas la queratina y las bacterias, se derrame en la dermis circundante e induzca una vigorosa respuesta quimiotáctica de los neutrófilos y los linfocitos. El infiltrado celular inflamatorio causa la formación de abscesos, lo que lleva a la destrucción de la unidad pilosebácea y, eventualmente de otras estructuras anexas adyacentes ¹¹. Así, podría entenderse como una tríada de oclusión folicular, que se trata de una oclusión reincidente, y en lo que además se suma la infección bacteriana ¹².

La comprensión de la inflamación en la hidradenitis supurativa la proporciona el inflammasoma (figura. 1.2) ¹³ El inflammasoma está formado por un grupo de complejos proteicos que reconoce los estímulos que controlan la producción de citoquinas proinflamatorias que regulan aspectos importantes de la inflamación, la reparación de los tejidos y la muerte de estos. El ensamblaje del inflammasoma se induce por la desregulación de las señales endógenas y exógenas que dan lugar a la liberación de IL-1 β ¹⁰. Entre las señales endógenas se encuentran el receptor Notch, la gamma secretasa y los polimorfismos del factor de necrosis tumoral α (TNF α), las hormonas endógenas, la resistencia a la insulina y los signos de estrés metabólico, como la elevación de la glucosa extracelular.

Entre las señales exógenas se encuentran el tabaco, la adiposidad visceral y el microbioma. Los inflammasomas también son capaces de reconocer señales de peligro, como los patrones moleculares asociados a los patógenos, lo que demuestra el importante papel que desempeñan los mecanismos inmunológicos innatos ¹⁰.

Las vías moleculares que siguen al ensamblaje del inflamasoma incluyen la producción de caspasa-1, que descompone la pro-IL-1 β inactiva en IL-1 β activa y eleva otras contrapartes de las citoquinas, como el TNF α ¹⁴.

La IL-1 β juega un papel fundamental en la perpetuación de la inflamación. El perfil de las citoquinas en la hidradenitis supurativa ha propuesto la participación de numerosos mediadores. El análisis tisular ha demostrado una elevación de los niveles de IL-1 β , 12, 17, 23 y del TNF α ; mientras que el análisis sérico ha demostrado una elevación de los niveles de IL-1 β , 6 y 17 y del TNF α ¹⁵. Estudios recientes han demostrado que las vías de la IL-12/Th-1, y la IL-23/Th-17 se expresan en la piel en la Hidradenitis supurativa, en la mucosa del colon en la enfermedad de Crohn y la piel que tiene presencia de psoriasis, lo que indica un punto en común en la patogénesis de estas condiciones autoinflamatorias ¹⁶.

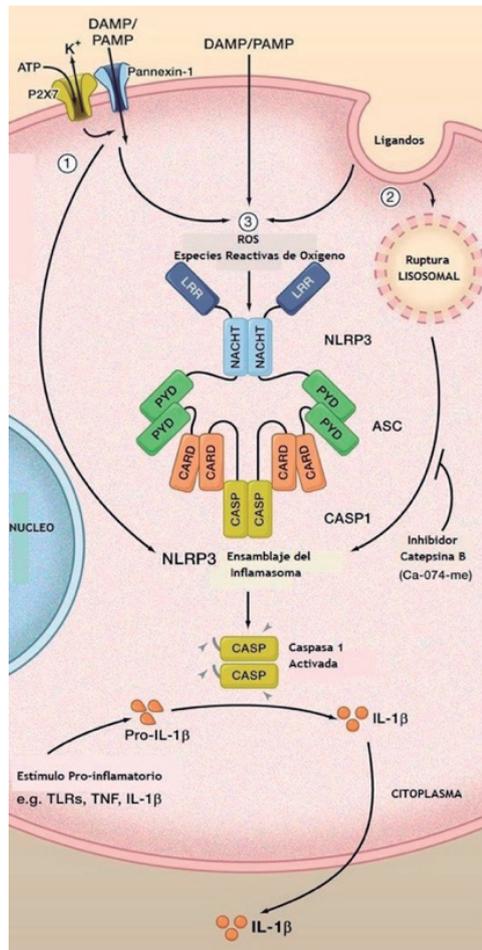
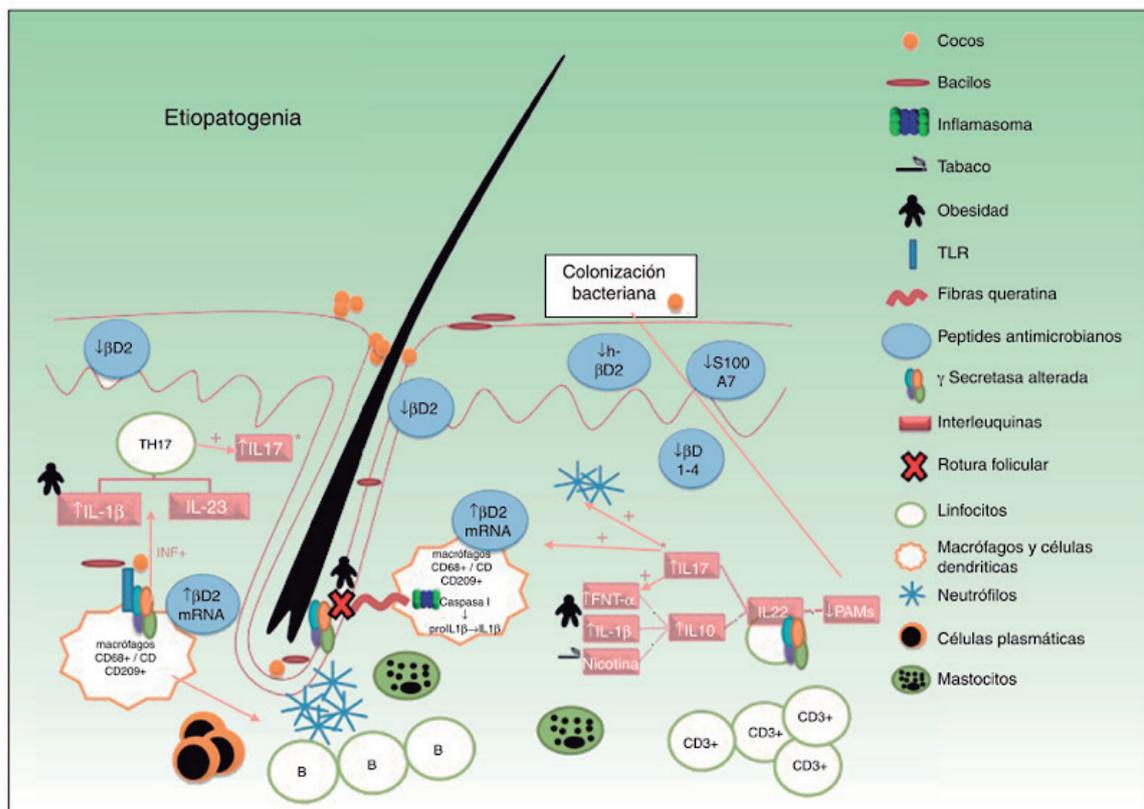


Figura 1.2. El inflamasoma en la HS ¹⁶.

I. INTRODUCCIÓN

Además, la existencia de nuevos estudios han sugerido que el factor de necrosis tumoral ($TNF\alpha$) está elevado en las lesiones activas ¹⁷, y que, además, el interferón gamma ($IFN-\gamma$) parece estar elevado en las lesiones que tienen supuración activa. Se ha demostrado que los marcadores de la inmunidad innata se encuentran disminuidos en piel lesionada y no lesionada, excepto la IL10, que se eleva ¹⁸. Se piensa que la supresión de la IL-22 junto con la vía IL-12/13 juegan un rol fundamental en la patogénesis ¹⁹.

También se ha estudiado la posible asociación con una función defectuosa de los queratinocitos ¹⁷, como la influencia del ambiente microbiótico del folículo piloso y de la glándula apocrina ²⁰.



Figural.3. Mecanismo etiopatogenio de la HS ²⁰.

III. I Factores predisponentes de la HS

III.I.I Aspectos genéticos

Si bien se ha estimado que, aproximadamente el 40% de los pacientes tiene familiares afectados, no se ha encontrado concordancia en estudios con hermanos gemelos homocigóticos¹⁰, aunque el patrón de herencia más frecuentemente observado es autosómico dominante. Se han identificado algunos genes implicados en el desarrollo de la enfermedad, que se encuentran situados en los regiones cromosómicas 1p21.1-1q25.3²¹.

Distintas mutaciones inactivantes han sido identificadas en los genes presenilina I (PSENI), potenciador de presenilina II (PSENE2) y nicastina (NCSTN), en grupos de pacientes que presentaban formas clínicas graves y atípicas²². Estos genes codifican 3 de las 4 subunidades de la γ -secretasa que están implicadas en la vía de los receptores Notch²³. Dichas mutaciones se han asociado con alteraciones epidérmicas y foliculares, que llevan a la ausencia o alteración en la formación de las glándulas sebáceas en estudios con modelos en ratones²⁴, lo que lleva a pensar que en el caso de las personas pueda ocurrir lo mismo.

III.I.II Interleuquina 1 β

En estudios sobre muestras de tejido de piel con lesiones, y con muestras de tejido sano perilesional, se ha observado una elevación significativamente mayor de IL-1 β en la piel lesional que en la sana (31 veces superior) y, también, concentraciones más elevadas en piel con HS que con psoriasis. Además, existe una correlación entre los niveles de interleuquina 1 β (IL-1 β) y la severidad de los síntomas²⁵

Es significativa la mayor reducción en los valores de IL-1 β con fármacos anti TNF α en comparación con el resto de interleuquinas pro-inflamatorias²⁵. La IL-1 β está implicada en la mayoría de los procesos autoinflamatorios, como en los síndromes SAPHO (sinovitis, acné, pustulosis, hiperostosis y osteítis), PAPA (artritis piógena estéril, pioderma gangrenoso y acné) y similares, siendo esta citoquina la diana terapéutica de los antagonistas selectivos del receptor de la IL-1 (anakinra)²⁶.

III.I.III Factor de necrosis tumoral α

Aunque la disparidad entre los distintos estudios publicados en cuanto al papel del TNF- α es alta, sí se ha demostrado la elevación de esta molécula y de su m-ARN en biopsias de piel con y sin lesión, siendo los valores cuantificados hasta 5 superiores en la hidradenitis supurativa en comparación con la psoriasis ²⁷.

De la misma forma que en el caso de la IL-1 β , se han podido relacionar los niveles de TNF- α en piel con lesiones con la severidad de la enfermedad ²⁸.

III.I.IV Microbioma

El microbioma humano, o flora microbiana, está compuesto por el conjunto de microorganismos que viven en el ser humano de forma simbiótica. Las alteraciones en el microbioma se han relacionado con el desarrollo de enfermedades autoinmunes como la enfermedad inflamatoria intestinal ²⁹.

Algunos estudios han demostrado la presencia del biofilm (comunidades complejas de microorganismos recubiertas de un polímero extracelular que les ayuda a retener el alimento y a protegerse de agentes tóxicos ³⁰) en los folículos pilosos y en los sinus de los trayectos fistulosos de la hidradenitis supurativa ³¹.

Aunque no se ha terminado de dilucidar qué papel desempeña el biofilm en el desarrollo de la enfermedad, parece lógico pensar que ante una colonización bacteriana, facilitada por el desequilibrio en los péptidos antimicrobianos, encontremos un estímulo para la cascada inflamatoria y la producción de citoquinas a partir del reconocimiento de patógenos por los receptores Toll-like (TLR) de los macrófagos ³¹.

III.II Factores desencadenantes de la HS

III.II.I Tabaco

Se estima que, entre un 70% y un 89% de pacientes que sufren la hidradenitis supurativa, son fumadores ³². El papel de la nicotina en el desencadenamiento del síndrome de hipersensibilidad sigue siendo especulativo. Los receptores nicotínicos de acetilcolina, los ligandos naturales de la nicotina, pueden encontrarse en todas las células supuestamente implicadas en la patogénesis de la HS, incluidos los queratinocitos, granulocitos neutrófilos, linfocitos y macrófagos ³³.

Se ha demostrado que la nicotina secretada en el sudor induce la hiperplasia epitelial infundibular a través de la señalización autocrina y paracrina de la acetilcolina y sus receptores en las células circundantes, al tiempo que también se regulan los propios receptores de la acetilcolina dentro del infundíbulo folicular. Se cree que el efecto combinado da lugar a una hiperqueratosis infundibular con una eventual oclusión y ruptura del folículo piloso³³. La nicotina del tabaco estimula la sobreproducción de IL-10¹⁵, y se relaciona con la disfunción de la vía de señalización de la γ -secretasa y Notch³⁴

III.II.II Obesidad

Se considera más un factor exacerbante, que desencadenante. El síndrome metabólico, al igual que en otros trastornos autoinmunes, parece estar relacionado de forma estadísticamente significativa con la HS. Los estudios que tratan de demostrar el hiperandrogenismo primario como causa de la enfermedad se han complicado por el hecho de que la mayoría de esos pacientes son obesos, lo que refuerza aún más el papel de la obesidad como factor de exacerbación³⁵. Además, se debe tener en cuenta que la obesidad influye en la irritación mecánica de los pliegues de la piel, la oclusión y la maceración³⁶

III.III Factores endocrinológicos

El predominio de estudio con casos en el sexo femenino, la existencia de brotes premenstruales, el inicio después de la menarquia o en la adolescencia y la mejoría experimentada por algunas pacientes durante el embarazo o tras la menopausia, sustentaban la hipótesis del hiperandrogenismo³⁵. Sin embargo, el tratamiento con anticonceptivos hormonales orales o inhibidores de la 5- α -reductasa no han alcanzado las tasas de respuesta terapéutica esperada. Este hecho, junto con estudios analíticos hormonales en las pacientes afectas, no refrendan estas hipótesis³⁷.

III.III.I Ropa ajustada

Múltiples estudios poblacionales de gran heterogeneidad demográfica en los EE. UU. han encontrado que el 70% de los pacientes de HS son obesos con un IMC >30 kg/m², una comorbilidad que contribuye aún más al componente de fricción de su enfermedad. Como la ropa interior entra en estrecho contacto con el cuerpo, especialmente en las áreas intertriginosas donde las lesiones HS se localizan con mayor frecuencia, la ropa interior ajustada puede exacerbar en gran medida el grado de inflamación en HS³⁸

III.III.II Desodorantes o depilación

Los resultados presentados en distintos estudios sugieren que la depilación láser es un novedoso enfoque terapéutico para prevenir la progresión de la enfermedad o mejorarla ³⁹. Hay que señalar que los irritantes (como los desodorantes) actúan como exacerbantes de la enfermedad, no como desencadenantes ⁴⁰.

III.III.III Fármacos

El litio, los anticonceptivos o la isotretinoína son alguno de los medicamentos que pueden generar brotes de repetición de la enfermedad ⁴¹, si bien no son los únicos. La combinación de alguno de los elementos patogenéticos anteriormente descritos favorece que, en determinados casos, se produzca la denominada progresión de la enfermedad.

La progresión de la enfermedad es una situación en la que las lesiones avanzan desde el estado de nódulo, pasando por la fase de absceso y finalizando en el estado de túnel y cicatriz, con tendencia a la formación de tejido cicatricial sintomático que obliga en muchos casos a proceder a la realización de cirugías mutilantes. Por tanto, la prevención de aquellos factores considerados de riesgo para la progresión de la enfermedad resultará clave para cambiar la historia de la enfermedad.

IV MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA ENFERMEDAD

De manera general, la HS se localiza en las áreas del cuerpo con glándulas apocrinas, como las axilas, las regiones inguinal y anogenital, el perineo y el área inframamaria de las pacientes femeninas, aunque también pueden aparecer lesiones en otras regiones anatómicas como la cintura, el abdomen (especialmente la región periumbilical), el tórax y la cabeza ⁴².



Figura 1.4. Regiones anatómicas afectas según el sexo del paciente ⁴².

Inicialmente, la HS se caracteriza por la presencia de nódulos subcutáneos dolorosos a la palpación (comúnmente llamados como “forúnculos” o “granos”). Hasta el 50% de los pacientes sienten una sensación de ardor o escozor, dolor, calor y / o hiperhidrosis, 12–48 horas antes de que un nódulo se manifieste ⁴.

La duración media de un solo nódulo doloroso es de 7 a 15 días. Con el tiempo, los nódulos pueden romperse y provocar abscesos dérmicos profundos y dolorosos. Después de esta formación, las lesiones a menudo confluyen en tractos fistulosos, que asocian una secreción purulenta y maloliente ¹¹.

Los tractos fistulosos son considerados actualmente el signo clave más importante de gravedad en HS, debido a su capacidad de generar estructuras cicatriciales irreversibles que requerirán un tratamiento quirúrgico. La importancia de esta lesión elemental se refleja en los diferentes sistemas de estadificación clínica disponibles en la actualidad, en los que la presencia de esta estructura modifica significativamente el estado de gravedad del paciente, lo que refleja una enfermedad más agresiva ⁴³discriminant analysis and receiver operating characteristic curves, as well as examination for correlation (Spearman’s rho.

IV.I Definición y apariencia clínica de las principales lesiones en la Hidradenitis supurativa ⁴⁴

- ***IV.I.I Nódulos:*** son lesiones principalmente redondas, con su estructura bien conservada. Se caracterizan por ser sólidas, eritematosas, firmes, similares a un granuloma piógeno, con un diámetro de unos 2 cm, que se encuentra ubicado en la piel o en el tejido subcutáneo.



Figura 1.5. Apariencia clínica de los nódulos.

I. INTRODUCCIÓN

- IV.I.III Abscesos: estas lesiones se caracterizan principalmente por ser fluctuantes, de aspecto redondo sin mantener la estructura conservada y de un tamaño mayor de 2 cm. Pueden ser drenantes o no, eritematosas, dolorosa espontáneamente como al tacto dolorosa.



Figura 1.6. Apariencia clínica de los abscesos.

- IV.I.III Túneles: Estas lesiones han sido recientemente renombradas desde el término clásico fistula. El hecho de que las estructuras lineales no conecten entre dos órganos distintos ha hecho que diferentes autores hayan concluido en utilizar el término túnel como semánticamente más correcto. Estas estructuras pueden ser simples o complejas. Los túneles simples se caracterizan por ser conductos de longitud variable, que suelen presentar una abertura en la piel y que a veces supura. Los túneles complejos reciben este nombre por la presencia de numerosas estructuras comunicadas asociadas a la mayor o menor presencia de tractos fibrosos.



Figura 1.7. Apariencia clínica de las fistulas.

V. COMORBILIDADES ASOCIADAS A LA HIDRADENITIS SUPURATIVA

Debido al carácter autoinflamatorio y la compleja etiopatogenia de la enfermedad, la Hidradenitis supurativa puede aparecer junto con otras enfermedades ampliamente estudiadas:

V.I Enfermedades autoinmunes/inflamatorias

V.I.I Enfermedad de Crohn

La enfermedad de Crohn (EC) es una enfermedad crónica que causa inflamación e irritación en el tubo digestivo. La enfermedad de Crohn afecta con más frecuencia al intestino delgado y el comienzo del intestino grueso. Sin embargo, la enfermedad puede afectar cualquier parte del tubo digestivo, desde la boca hasta el ano ⁴⁵.

Los estudios epidemiológicos sugieren que la enfermedad se produce en individuos genéticamente susceptibles como consecuencia de defectos en la función de la barrera mucosa y la desregulación del reconocimiento inmunológico de la flora intestinal ⁴⁶. Los pacientes afectados por ambas enfermedades se diferencian de los demás por tener una afectación más frecuente del colon y región perianal, y una mayor necesidad de inmunosupresión y de ileostomía y proctectomía definitivas ⁴⁷.

V.I.II Artritis

Entre las asociaciones más comunes de la HS con otras enfermedades inflamatorias está la artritis. Esto también ocurre con el acné quístico y el fulminante ⁴⁸. Curiosamente, la artritis que padecen los pacientes de HS suele ser B-27 negativo. Los antígenos HLA B16, B17, B27, B39 y Cw6 son los que están asociados con la artritis psoriásica, pero no parecen tener relación con la artritis en la Hidradenitis supurativa ⁴⁹. La artritis en la HS puede presentarse en una gran variedad de formas, como la artritis psoriásica, y otras variantes más raras como pueden ser: artritis aislada de la cadera ⁵⁰, dactilitis ⁵¹, artritis inflamatoria seronegativa ⁵², poliartritis ⁵³ o la artritis reactiva ⁵⁴.

V.I.III Síndrome de Sjögren

El síndrome de Sjögren es un trastorno inflamatorio crónico sistémico caracterizado por infiltraciones linfocíticas en órganos exocrinos. La mayoría de los pacientes con síndrome de Sjögren presentan síntomas de sequedad, como xerofthalmia (ojos secos), xerostomía (boca seca) y agrandamiento de la glándula parótida. La paniculitis de células plasmáticas en el síndrome de Sjögren y la hidradenitis supurativa suelen aparecer juntas ⁴⁸.

Una revisión exhaustiva de la literatura muestra que, entre todas las enfermedades vasculares del colágeno, el síndrome de Sjögren es el que tiene más estudios que lo relacionan con la Hidradenitis supurativa ⁴⁹.

V.II Enfermedades endocrino-metabólicas ^(2,14)

V.II.I Síndrome metabólico

Las comorbilidades metabólicas son condiciones médicas, relacionadas o resultantes del metabolismo, es decir, anabólicos o catabólicos. Las investigaciones anteriores sobre las comorbilidades metabólicas en las enfermedades inflamatorias han aportado pruebas de una asociación entre el síndrome metabólico y, por ejemplo, la psoriasis, la artritis reumatoide y el lupus eritematoso sistémico ⁵⁵ El síndrome metabólico es un conjunto de factores de riesgo cardiovascular que incluyen la diabetes/resistencia a la insulina, la hipertensión, la dislipemia y la obesidad, por lo que existe una clara superposición entre esta comorbilidad y los factores de riesgo de la obesidad y el tabaquismo ⁵⁶. Todos los estudios realizados hasta la fecha han sido de carácter observacional y, por consiguiente, no pueden demostrar la causalidad. Los posibles mecanismos fisiopatológicos que subyacen a la supuesta asociación de la HS y el síndrome metabólico introducen una hipótesis sobre los efectos a largo plazo del estado inflamatorio crónico de la HS, el estilo de vida sedentario (es decir, comer en exceso, falta de ejercicio físico) que puede acompañar a los pacientes con HS como consecuencia de la estigmatización psicológica, los factores neuropsicológicos inducidos por la inflamación que afectan al apetito y a los niveles de cortisona, y la farmacoterapia concomitante con el consiguiente aumento del riesgo cardiovascular ⁵⁶.

V.II.II Factores hormonales

La asociación entre los factores endocrinos y la etiología de la hidradenitis supurativa se sugiere a partir del aumento de la incidencia del síndrome de ovarios poliquísticos en pacientes con hidradenitis supurativa y la eficacia terapéutica de los antiandrógenos^{57,58}. Se ha informado de que los síntomas de la hidradenitis supurativa suelen empeorar durante la fase premenstrual y menstrual del ciclo, y que los pacientes experimentan brotes, especialmente durante la fase lútea, cuando los niveles de estrógeno son bajos y los niveles de progesterona son altos^{59,60}. Curiosamente, se ha informado de que los síntomas de la hidradenitis supurativa se alivian durante el embarazo⁵⁹, y la enfermedad reaparece después del parto^{60,61}. La hidradenitis supurativa puede exacerbarse en pacientes que toman una píldora anticonceptiva oral con alto contenido de progesterona, pero se observa una mejora con una píldora anticonceptiva oral con una proporción de estrógeno mayor que la de progesterona⁶². En la mayoría de los estudios sobre andrógenos en pacientes con hidradenitis supurativa se ha demostrado que sus niveles de andrógenos se encuentran en el límite superior de lo normal^{59,63}. Por lo tanto, se sugiere que en la hidradenitis supurativa se produce un aumento de la conversión periférica de andrógenos en las glándulas apocrinas, con características de disfunción de los órganos finales o de los receptores. La experiencia en nuestra clínica muestra una alta incidencia del 30% de síndrome de ovario poliquístico en pacientes femeninas con hidradenitis supurativa⁶⁴.

V.III Enfermedades dermatológicas

V.III.I Síndromes de oclusión folicular

Las enfermedades de oclusión folicular en la piel son comunes entre los pacientes con HS. La tríada o tétrada del acné conglobata, la celulitis disecante, la hidradenitis y los quistes pilonidales está ampliamente documentada^{65,66,52}. A veces cada uno de los componentes de la tétrada puede ocurrir de manera aislada, o en distintas combinaciones.

V.III.II Acné

El acné vulgar no parece ser sustancialmente más común en pacientes con HS frente a los que no sufren esta enfermedad. La prevalencia de acné, hirsutismo y menstruaciones irregulares no son más comunes en pacientes con HS que en los controles⁶¹

I. INTRODUCCIÓN

En un estudio que hizo un seguimiento de la tolerancia a la glucosa, las poblaciones de linfocitos y los tipos de HLA, se estudiaron 27 pacientes con hidradenitis supurativa no tratada. De estos pacientes, 18 no tenían historia previa de acné vulgar y 9 sí la tenían (una tasa de 33%). Entre los pacientes de HS diagnosticados en el Condado de Olmsted, Minnesota, entre 1968 y 2008, el 36.2% tenían un diagnóstico de acné ⁶⁷. Estas estadísticas son paralelas a la prevalencia del acné vulgar que se encuentra en los Estados Unidos. Las mujeres con acné inflamatorio eran más jóvenes que las que tenían acné comedido y las mujeres posmenopáusicas tenían menos acné que sus pares de la misma edad.

El acné se asocia con el hirsutismo facial, tamaño de poro aumentado y la excreción de sebo. Aquellos pacientes fumadores tenían una mayor presencia de acné, principalmente en forma de comedón, que los que eran no fumadores ⁶⁸.

V.III.III Celulitis disecante del cuero cabelludo

La celulitis disecante (CD) es una patología del cuero cabelludo, que aparece en forma de placas y abscesos, más comúnmente en hombres negros de entre 20 y 40 años ⁶⁹.

La histología de la CD se asemeja a la de la hidradenitis supurativa aunque está mucho menos documentada y es menos común que ésta ⁷⁰. Ambas comparten ciertas patologías coincidentes. Tanto la HS como la CD pueden evolucionar en un carcinoma de células escamosas, y se han relacionado con patologías reumatológicas ⁷¹.

V.III.IV Pioderma gangrenoso

La tríada clínica de pioderma gangrenoso, acné e hidradenitis supurativa (PASH) ha sido descrita recientemente como una nueva entidad de enfermedad, pero carece de una base genética definida ⁷²

V.IV Enfermedades psiquiátricas

V.IV.I Depresión

La Hidradenitis supurativa es una enfermedad crónica de la piel con un gran impacto en la calidad de vida de aquellas personas que la padecen, incluso cuando se compara con otras enfermedades dermatológicas. Para evaluar el estado psicológico de los pacientes, se utilizan distintos cuestionarios como SF-36 y su versión reducida SF-12 o DLQI (índice de calidad de vida dermatológica). Las puntuaciones de los distintos cuestionarios que evalúan la calidad de vida en los pacientes de HS se correlacionan con la gravedad de la enfermedad ⁷³.

VI. CLASIFICACIÓN DE LA ENFERMEDAD

Existen varios modelos de clasificación de la enfermedad, tanto cualitativos como cuantitativos, pero cabe resaltar que ninguno de ellos es perfecto; todos tienen ventajas e inconvenientes.

VI.I Clasificación según severidad

VI.I.I Clasificación de Hurley y Hurley modificado

La **clasificación de Hurley** fue propuesta en 1989 por Hurley, y organiza a los pacientes en 3 estadios, según la presencia nódulos y abscesos, extensión de cicatrices y tractos fistulosos.

- **Estadio I:** presencia de uno o más abscesos. No existen tractos fistulosos ni cicatrificaciones defectuosas.
- **Estadio II:** presencia de abscesos separados unos de otros en forma recurrente. Escasos tractos y cicatrices distróficas.
- **Estadio III:** múltiples abscesos, tractos fistulosos y cicatrices distróficas.

Esta clasificación es ampliamente utilizada por su simplicidad, si bien es cierto que no tiene en cuenta aspectos de relevancia, como pueden ser las regiones anatómicas que están afectadas. Además, al estar basada en algunas características que son estáticas, no resulta de utilidad para evaluar la respuesta a una terapia.

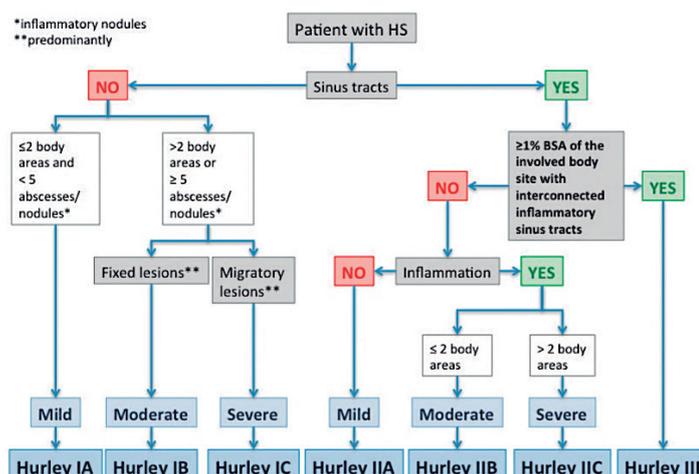


Figura 1.8. Modificación de la clasificación Hurley ⁷⁴.

Debido a estas limitaciones, en el año 2016 se propuso una modificación de la clasificación de Hurley. Esta modificación incluye un algoritmo de tres pasos, en el que se evalúa la presencia de tractos fistulosos, el grado de inflamación y la extensión, lo que permite al médico evaluar la gravedad de los diferentes fenotipos de la enfermedad ⁷⁴.

VI.I.II Clasificación Sartorius y Sartorius modificado

Debido a la necesidad de incorporar aspectos como las regiones anatómicas afectas, surgió un nuevo sistema, que incorpora regiones anatómicas, número y tipo de lesiones, distancia entre ellas y presencia de piel normal entre lesiones, además de una escala visual análoga del dolor y el DLQI ⁷⁵. Posteriormente, esta clasificación fue modificada para poder valorar la respuesta terapéutica ⁷⁶, siendo esta nueva clasificación más utilizada que la anterior.

En la clasificación Sartorius original, se valoran de forma aislada cada región anatómica que se encuentra afectada por la enfermedad, y se le da una puntuación a cada tipo de lesión existente, a la distancia que hay entre las 2 lesiones de mayor relevancia y al hecho de que las lesiones estén separadas por piel sana o no. De la suma de todos estos factores se obtiene una puntuación global ⁷⁵.

En la clasificación Sartorius modificada aparecen algunas innovaciones a la anterior, haciéndola más simple y enfocándola más a la existencia de lesiones inflamatorias. El objetivo de esta modificación es poder evaluar la respuesta terapéutica ⁷⁶. Las puntuaciones se obtienen de la siguiente forma ⁹:

- Número de zonas afectas: 3 puntos por cada región anatómica afectada.
- Número y gravedad de las lesiones:
 - o Nódulos: 1 punto.
 - o Fístulas: 6 puntos.
- Distancia entre las dos lesiones más relevantes, o tamaño si es la única lesión:
 - o < 5 cm: 1 punto.
 - o Entre 5 y 10 cm: 3 puntos.
 - o > 10 cm: 9 puntos.
- ¿Están todas las lesiones separadas por piel sana?
 - o Si: 0 puntos.
 - o No: 9 puntos.

El sumatorio de estas puntuaciones da un resultado numérico cuantitativo, que se puede asociar al estado de la enfermedad en ese momento concreto. Si el paciente responde de manera positiva a un tratamiento farmacológico, esta puntuación se verá disminuida; la clasificación de Sartorius modificada permite evaluar la respuesta terapéutica.

VI.I.III Evaluación global efectuada por el facultativo (Hidradenitis Suppurativa Physician Global Assessment) o HS-PGA

Actualmente, es el modelo de clasificación más extendido en los ensayos clínicos, ya que permite evaluar la respuesta terapéutica. Ese modelo clasifica la gravedad de la Hidradenitis suppurativa en 6 categorías, teniendo en cuenta el número total de nódulos (inflamatorios y no inflamatorios), abscesos y fístulas drenantes ⁷⁷.

- Limpio: sin nódulos inflamatorios ni inflamación.
- Mínimo: presencia solo de nódulos inflamatorios.
- Ligero: menos de 5 nódulos inflamatorios o un absceso o fístula drenante sin nódulos inflamatorios.
- Moderado: menos de 5 nódulos inflamatorios o un absceso o fístula drenante y uno o más nódulos inflamatorios o 2-5 abscesos o fístulas drenantes con menos de 10 nódulos inflamatorios.
- Grave: 2-5 abscesos o fístulas drenantes con 10 o más nódulos inflamatorios.
- Muy grave: más de 5 abscesos o fístulas drenantes.

Entre sus ventajas, destacan que sencilla, rápida de realizar y dinámica, lo que permite hacer un seguimiento de la progresión de la enfermedad. En cuanto a sus inconvenientes, se destaca que todas las regiones anatómicas se evalúan conjuntamente ⁷⁷.

VI.I.IV Clasificación de respuesta clínica en Hidradenitis suppurativa (Hidradenitis Suppurativa Clinical Response) o HiSCR

Se considera un parámetro para medir la respuesta terapéutica más que un modelo de clasificación. El HiSCR se define como la reducción del 50% de las lesiones inflamatorias. Por tanto, para poder decir que un paciente ha alcanzado el HiSCR esta reducción debe mantenerse desde la evaluación basal ⁷⁸.

IHS4

La Fundación Europea de la Hidradenitis suppurativa sugirió una nueva herramienta para clasificar la severidad de la HS. Esta herramienta, “**International HS4**” (**IHS4**), es una herramienta fácil de usar,

que ha sido validada para evaluar la severidad de HS, ya que propone que la naturaleza de las lesiones son un parámetro importante que considerar ³:

- 1 x nº de nódulos inflamatorios + 2 x nº de abscesos + 4 x nº de fístulas drenantes

Así, el resultado de este sumatorio permite clasificar la enfermedad en:

- Leve: 3 o menos
- Moderado: 4-10
- Severo: >11

VI.II Clasificación según fenotipos

Además de clasificar a la enfermedad según la severidad de los síntomas, también se puede clasificar según las manifestaciones clínicas o fenotipos. Se han propuesto cuatro modelos de clasificación según las manifestaciones fenotípicas:

VI.II.I Modelo axilo-mamario, folicular y glúteo ⁷⁹

Este modelo fue propuesto en 2013 por Canoui-Poutriene et al. En él, se presentan tres manifestaciones fenotípicas distintas:

- **Axilar-mamario:** aparece en axilas o región mamaria, más frecuentemente en mujeres, en pacientes fumadores y que tengan historia familiar de Hidradenitis supurativa. Se caracteriza, principalmente, por la aparición de cicatrices hipertróficas.
- **Folicular:** aparece con mayor frecuencia en hombres y pacientes fumadores. Las regiones anatómicas que se pueden ver afectadas son las axilas, pecho y cabeza, y las lesiones predominantes son los comedones junto con cicatrices hipertróficas. Además, suele darse en pacientes que han tenido acné juvenil e historia de Hidradenitis en la familia.
- **Glúteo:** se suele dar en aquellos pacientes con historia familiar de Hidradenitis y en aquellos que son fumadores. Cursa con pápulas y foliculitis en la región glútea y suele ser una enfermedad de menor gravedad, pero con una mayor duración.

VI.III Clasificación según la presentación ⁸⁰

En el año 2015, Van Der Zee and Jemec propusieron que la clasificación por Canoui-Poutriene no terminaba de cubrir todas las manifestaciones clínicas que los pacientes podían presentar. Así, presentaron una clasificación ampliada:

- **Normal:** los pacientes con HS regular cumplen todos los criterios de diagnóstico. Este es probablemente el tipo más común, y todos los pacientes de HS que carecen de otras características específicas pertenecen a esta categoría.
- **Furúnculo friccional:** estos pacientes presentan generalmente sobrepeso a lo que se le suma la presencia de múltiples nódulos y abscesos profundos en sitios expuestos a mayor fricción, como el abdomen, los muslos y las nalgas. La formación de túneles y fístulas en estas zonas es inusual.
- **Foliculitis cicatricial:** los pacientes con el tipo de foliculitis cicatricial tienen, además de la HS regular, pústulas, quistes, nódulos superficiales, cicatrices hipertróficas y comedones. Estas lesiones se ven con frecuencia en las nalgas, la región inguinal y la región púbica. La formación de tractos sinusales y fístulas en estos sitios puede ser inusual, y aunque las lesiones inflamatorias son pequeñas y superficiales (estadio Hurley I), normalmente se producen cicatrices. Estos pacientes también suelen tener sobrepeso y a menudo son fumadores.
- **Conglobata:** estos pacientes se caracterizan por la formación de quistes y lesiones de acné conglobata, especialmente en la espalda, pero también en la cara. Suelen tener antecedentes de la enfermedad en la familia y la Hidradenitis suele ser moderada o severa (estadio Hurley II o III). Los pacientes suelen ser hombres y no tienen sobrepeso.
- **Sindrómico:** los pacientes con el tipo sindrómico se caracterizan por la manifestación de enfermedades concomitantes, como el pioderma gangrenoso y la artritis.
- **Ectópico:** los pacientes con este subtipo se caracterizan únicamente por la presencia de lesiones en la cara.

VI.IV Clasificación según tipicidad⁸¹

También en el año 2015 se propuso la clasificación que, hasta la fecha, es más sencilla de usar. Naasan and Affleck⁸¹ proponen que los pacientes pueden clasificarse en dos subtipos, en los que únicamente se tienen en cuenta las regiones anatómicas afectas:

- **Típico:** la enfermedad aparece en aquellas regiones consideradas más típicas: axilas, ingles, perineo, nalgas y pliegues inframamarios.
- **Atípico:** las lesiones aparecen en regiones menos comunes: cara, cuello y extremidades distales.

Estas tres clasificaciones se basan en la distribución clínica de las lesiones y los tipos de lesiones (es decir, comedones, nódulos, presencia de cicatrices o fístulas). En algunos de los algoritmos de clasificación se tienen en cuenta la edad, el sexo y las comorbilidades de los pacientes, mientras que en otros únicamente la región anatómica en la que se presentan las lesiones. Se puede observar que existe una superposición entre estas clasificaciones propuestas y ningún descriptor parece ser definitivo para la clasificación de la enfermedad.

Sin embargo, también en el año 2015 apareció una cuarta propuesta en la que se recogía dos perfiles nuevos, folicular e inflamatorio, que gracias a estudios posteriores se rebautizaron como progresor y no progresor.

VI.V Clasificación por perfiles de progresión⁸²

El estudio realizado en 2015 por Martorell *et al.* , que llevó a la presentación de los perfiles de progresión, se amplió en 2020 al recoger un mayor número de pacientes y de variables para analizar, lo que permitió hacer una definición más exhaustiva de los perfiles propuestos:

- **No progresor o perfil folicular:** Este perfil se caracteriza por la presencia de comedones espontáneos en las áreas de pliegues, y por un predominio de nódulos inflamatorios y no inflamatorios superficiales o profundos. Esta variante, que suele tener su debut entre los 14 y los 18 años, no suele desarrollar abscesos y rara vez generan túneles/fístulas, las cuales suelen tener un carácter superficial. Estos pacientes muestran una mayor tendencia a transmisión

hereditaria, y la sintomatología más frecuente es el prurito, por encima del dolor. De forma característica, la forma folicular no muestra capacidad de progresión a situaciones más severas en el corto y medio plazo, lo que sugiere que la variante folicular se corresponde con una forma no progresora, con una evolución benigna, y que suele remitir con los años sin generar lesiones residuales mutilantes.

- **Progresor o perfil inflamatorio:** Este perfil de paciente se caracteriza por la ausencia de comedones espontáneos y por la presencia de un predominio de abscesos o túneles afectando a 2 o más áreas anatómicas. Estos casos, que suelen debutar a edades por encima de los 18 años (entre los 18 y los 30 años), se asocian a una mayor capacidad de generación de estructuras cicatriciales, con el dolor como síntoma más prevalente. A su vez, esta variante de comportamiento más crónico y agresivo se corresponde con una forma progresora de la enfermedad.
- **Variante mixta:** En este estudio se presenta un tercer perfil de pacientes, minoritario si se compara con los otros dos. Este nuevo perfil propuesto recibe el nombre de **perfil mixto**, y se ha descubierto debido a que un número muy pequeño de pacientes que son clasificados como foliculares, en un periodo no muy largo de tiempo (en torno a 18 meses, aproximadamente) presentan un perfil inflamatorio.

Recientemente, un análisis multicéntrico realizado en un estudio prospectivo de 197 casos muestra como el fenotipo inflamatorio se comporta como un factor pronóstico independiente para la progresión de la enfermedad. Este hecho es relevante en la práctica clínica dado que la detección y el tratamiento temprano de estos casos puede permitir un control de estos casos antes de que el desarrollo de estructuras cicatriciales irreversibles que alteren la vida del paciente a medio y a largo plazo ⁸²

VII. ABORDAJE TERAPEÚTICO DE LA HIDRADENITIS SUPURATIVA

Aunque el manejo integral de la Hidradenitis supurativa es complejo, ya que se trata de una enfermedad crónica, hay tratamientos que permiten controlar la enfermedad y mejorar los síntomas.

Actualmente, la enfermedad puede tratarse desde diversos abordajes, si bien es cierto que hay unas medidas generales previas al tratamiento farmacológico o quirúrgico de la enfermedad. Estas medidas, que pueden resumirse en adquirir un estilo de vida saludable, deben iniciarse en todos los pacientes, independientemente de la severidad que manifiesten en el momento del diagnóstico.

Las modificaciones en el estilo de vida deben incluir el cese del hábito tabáquico, la pérdida de peso y la adquisición de los hábitos alimentarios necesarios para tener una dieta equilibrada, en aquellos pacientes que lo necesitan. Además, junto a estas modificaciones, se debe recomendar evitar el estrés

mecánico en la piel provocado por el uso de prendas de vestir ajustadas, además del uso de jabones y antisépticos específicos.

Al margen de estas medidas, hay que tener en cuenta los efectos psicológicos que la enfermedad acarrea, por lo que es conveniente informar a los pacientes de que no es una enfermedad causada por higiene deficiente ni es una enfermedad contagiosa, así como deben ser informados también de que no es una enfermedad curable y que las recurrencias son comunes ⁸³.

VII.I Abordaje farmacológico

VII.I.I Tratamientos locales

- **Tópicos:** Uno de los primeros tratamientos locales tópicos que se utilizan para el control de los síntomas es el resorcinol al 15% en crema, ya es el único exfoliante descrito que presenta actividades queratolíticas, antipruríticas y antisépticas. Está indicado en lesiones recurrentes en pacientes con Hurley I y II. En caso de agudización, se recomienda aplicarlo dos veces al día sobre las lesiones; como tratamiento de mantenimiento, usarlo una vez al día ⁸⁴. El uso de la clindamicina tópica al 0.1%, está indicado para tratar lesiones en pacientes Hurley I, con lesiones superficiales, ya que en las lesiones más profundas no actúa con la misma eficacia. Se recomienda aplicarla cada 12 horas durante tres meses ⁸⁵.
- **Invasivos:** El tratamiento local invasivo por excelencia es el uso de infiltraciones de corticoides intralesionales, siendo el más utilizado el acetónido de triamcinolona de liberación lenta (acetónido de triamcinolona DEPOT 40 mg/ml) ⁷⁰.

VII.I.II Tratamientos sistémicos

- **Antibióticos:** La terapia antibiótica se puede considerar uno de los primeros escalones en la terapia farmacológica de la HS y de los más utilizados, aunque no se ha demostrado que llegue a modificar la historia natural de la enfermedad ⁶³. Además, hay que tener en cuenta que una vez que se suspende el tratamiento antibiótico, el brote es prácticamente inevitable. Pero, a pesar de esto, ayudan a disminuir las secreciones, el olor y el dolor ⁴¹. Los antibióticos pueden

ser administrados de tanto tópica como sistémicamente; obteniéndose con la administración sistémica mejores resultados que con la tópica.

En los últimos años se ha podido observar que la combinación de clindamicina con rifampicina orales, a dosis de 300 mg cada 12 horas (cada uno de ellos) durante al menos diez semanas, mejora significativamente las manifestaciones clínicas de la enfermedad. El efecto terapéutico se debe al efecto antiinflamatorio de estos antibióticos y, probablemente, a la capacidad que presentan para destruir el biofilm. El efecto adverso más frecuente son las molestias gastrointestinales y la diarrea, normalmente de carácter leve, por lo que se trata de un tratamiento bien tolerado y, por tanto, ampliamente utilizado ⁸⁶.

La **dapsona** es una sulfona que presenta efecto antibacteriano y antiinflamatorio y, fundamentalmente, antineutrofílico. Se trata de un fármaco no teratógeno que ha mostrado mejoría clínicamente significativa en pacientes con que presentan un estadio Hurley I y II ⁸⁷.

- **Retinoides:** El uso de **acitretina** se justifica con la presencia de hiperplasia psoriasiforme en la etiopatogenia de la HS. Tiene un futuro prometedor, si bien es cierto que al necesitarse dosis altas la tolerabilidad del tratamiento puede ser un problema ⁸⁸. En el caso de la **isotretinoína**, no se ha demostrado que pueda ser un buen fármaco para el tratamiento de la HS. Esto puede deberse a que su principal efecto es la atrofia de la glándula sebácea en aquellos pacientes que presenten hipertrofia de esta, como el acné juvenil, pero esta hipertrofia no aparece en los pacientes con HS ⁸⁸. Sin embargo, el caso de la **alitretinoína** es diferente, ya que tiene un mayor efecto inmunomodulador si se compara con la acitretina, pero el tiempo de teratogenicidad es menor ⁸⁷.

Otro medicamento cada vez más utilizado es la **metformina**. Ejerce un efecto antiandrogénico aumentando la sensibilidad a la insulina y reduciendo el hiperandrogenismo. En 2009 se publicó un caso de respuesta a metformina y posteriormente en 2013 una serie de casos con 25 pacientes, con reducción significativa del índice de Sartorius en 18 pacientes. Cabe destacar que se trataban de casos leves de HS. La metformina tiene un nivel de evidencia III y un grado de recomendación C. Se comienza con dosis de 500 mg/día la primera semana, posteriormente se aumenta a una dosis de 500 mg/12h durante la segunda semana y la dosis máxima sería 500 mg/8h desde la tercera semana ⁸⁹. Por último, también se utiliza el gluconato de zinc. El zinc tiene un conocido efecto inmunomodulador. En una serie de casos prospectiva de 22 pacientes con HS de leve a grave se utilizó a dosis de 90 mg/día de gluconato de zinc obteniendo

respuesta completa 8 pacientes y respuesta parcial 14 pacientes. Su nivel de evidencia es III y el grado de recomendación C ⁷

- **Terapia hormonal:** La opción de terapia hormonal para pacientes que acepten pasa por el uso de **acetato de ciproterona** asociado a **etinilestradiol**, ya que ofrece períodos de remisión más largos, pero rápidas recidivas también al disminuir las dosis ⁹⁰. El caso del tratamiento con **finasteride** es distinto, ya que se ha observado que no es efectivo en la mayoría de los pacientes.

Recientemente se ha valorado el uso de **espironolactona** a dosis del orden de 75 mg/día para el tratamiento de estos pacientes, consiguiendo buenos resultados con excelente tolerancia ⁹¹.

VII.I.III Terapia biológica:

- **Adalimumab:** El primer fármaco biológico aprobado para el tratamiento de la HS fue Adalimumab. Es un anticuerpo monoclonal, el cual se une a receptores del TNF α en la pared celular, modulando la respuesta biológica y la migración leucocitaria ⁹².

En la actualidad, existen más de 15 ensayos clínicos registrados para probar la eficacia y seguridad de distintos fármacos biológicos para el tratamiento de la Hidradenitis supurativa. Estos ensayos clínicos son de una importancia vital para el manejo de la enfermedad, ya que cuando un paciente agota la vía de Adalimumab, porque, por ejemplo, desarrolle una falta de eficacia frente al fármaco, la única opción de tratamiento es cambiar la vía de acción utilizando otros biológicos como medicación de uso compasivo. Resultados preliminares de los ensayos clínicos anteriormente mencionados sugieren que la inhibición de la vía de la IL-12/23, así como la de la IL-17 pueden ser alternativas aceptables en aquellos casos no respondedores al bloqueo selectivo de la vía anti TNF α .

- **Infliximab:** es el fármaco biológico que se ha utilizado de forma clásica para el manejo de la HS y es considerado tras adalimumab, un fármaco con un elevado nivel de evidencia ^{89,93}. Como ocurre con adalimumab obtiene mejor respuesta en la pauta intensificada a dosis de 5 mg/kg mensual ⁹³.(Pauta: dosis de 5 mg/kg en semana 0, 2, 6 y posteriormente mensual).

Recientemente, Ghias y colaboradores proponen el uso de dosis de 7.5 mg/kg cada 4 semanas, con la opción de intensificación a 10 mg/kg día en aquellas formas no respondedoras, como la posología ideal para el paciente con HS, tras un estudio prospectivo en el que se alcanzan

I. INTRODUCCIÓN

tasas de respuestas de hasta 70.8% de HiSCR en semana 12 con dosis de 7.5 mg/kg y del 50% de HiSCR en semana 12 en aquellos casos no respondedores a la dosis inferior ⁹⁴

- **Ustekinumab:** Es un anticuerpo monoclonal humano dirigido contra la subunidad p40 de las IL 12 y 23. Un estudio abierto con 17 pacientes tratados con la pauta de psoriasis de los cuales 12 casos completaron el protocolo de tratamiento mostró un HiSCR en un 47% de los pacientes a la semana 40 ^{95,96}. Recientemente un grupo español mostró su experiencia en el uso de Ustekinumab en pauta de enfermedad de Crohn para el control de la enfermedad (Dosis intravenosa inicial. Dosis mantenimiento, 90 mg cada 8 semanas) en pacientes que habían fallado previamente a anti-TNF α . El análisis en semana 16 mostró un HiSCR en la mitad de los pacientes, con una mejoría significativa en la calidad de vida y del dolor en hasta el 71,42 %, sin detectar efectos adversos ⁹⁷.
- **Anakinra:** Recientemente, un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y frente a placebo ha demostrado alcanzar un HiSCR el 78% de los pacientes a la semana 12 con anakinra a dosis de 100 mg/día. El brazo de tratamiento lo constituyeron 10 pacientes ⁹⁸.
- **Canakinumab:** es un anticuerpo monoclonal completamente humano anti IL1 β . Tiene la ventaja de una dosificación más cómoda que anakinra. Existe un caso publicado de HS y pioderma gangrenoso con respuesta terapéutica satisfactoria pero su elevado coste y experiencia limitada restringe el uso de esta medicación ⁹⁹.
- **Apremilast:** Apremilast a la dosis de 30 mg 2 veces al día, ha mostrado eficacia clínica significativa y una buena tolerancia en general en los pacientes con una HS moderada ¹⁰⁰ 30 mg twice daily, or placebo for 16 weeks. The primary outcome was the Hidradenitis Suppurativa Clinical Response at week 16. Linear mixed effects modeling (analysis of covariance. Así lo demuestra un estudio clínico controlado randomizado en el que 8 de los 15 pacientes incluidos en el grupo de apremilast (53.3%) alcanzaron el HiSCR en semana 16. Los eventos adversos más frecuentes registrados relacionados con el apremilast fueron la cefalea leve-moderada y los síntomas gastrointestinales que sin embargo no supusieron la retirada del tratamiento en ningún caso ¹⁰⁰

VII.II Abordaje quirúrgico

La cirugía está indicada para el tratamiento de aquellas estructuras no respondedoras al tratamiento médico que indirectamente favorecen el desarrollo de brotes secundariamente a su colonización por

bacterias. Estas estructuras incluyen a los abscesos y túneles epitelizados, así como a áreas fibróticas complejas que generan espacios intracutáneos con capacidad para ser colonizados.

Antes de proceder a practicar un tratamiento quirúrgico, se deben tener en cuenta diversos factores como las localizaciones afectadas, la extensión de la zona sobre la que se practicará la cirugía y si el paciente se encuentra en una fase estable de la enfermedad o, por el contrario, en un brote inflamatorio; además de realizar una adecuada cobertura antibiótica dependiendo de la intervención a realizar.

Es muy importante tener en cuenta los márgenes de resección que son los que marcarán las tasas de recurrencia ¹⁰¹. Se calcula que la tasa de recurrencia de las lesiones HS después una cirugía es de alrededor del 35%, y el riesgo de recurrencia se incrementa con escisiones locales limitadas y cerradas por primera intención ¹⁰².

Como cuidados previos a las cirugías, se recomienda disminuir la inflamación previamente en aquellos casos donde exista mucha inflamación y, por tanto, los márgenes no sean claros. En casos leves y moderados puede ser suficiente un ciclo de antibióticos durante 10-12 semanas, pudiendo añadir un ciclo corto de corticoides orales. En aquellos casos más severos pueden emplearse corticoides orales a dosis de 40 o 60 mg/día, 2 o 3 días y, posteriormente, en dosis descendente unos 10 o 12 días más ⁸⁷.

A la hora de abordar la cirugía, existen diversas técnicas:

- Incisión y drenaje: sobre la lesión inflamada, se realiza una incisión y se deja puesto un drenaje hasta la total cura del área tratada. Si bien esta técnica proporciona un alivio inmediato de la lesión dolorosa, su tasa de recidiva es muy alta ¹⁰³.
- Punch y desbridamiento: es una técnica mejorada de la incisión y drenaje. Sobre la lesión sobre la que se va a actuar, se utiliza un punch (sacabocados), seguido de un desbridamiento por presión alrededor y posterior cura. El objetivo de este método es extraer los restos de la glándula sebácea y/o del folículo que contiene aquellas células implicadas en la formación de las lesiones características de la enfermedad. El principal beneficio de esta técnica es que provoca un rápido alivio del dolor ⁷
- Destechamiento (“deroofting”): esta técnica se realiza con la ayuda de una sonda metálica, que se introduce a lo largo del tracto fistuloso y, con ayuda de una tijera o un electrobisturí, se va dejando expuesto el lecho de la lesión, realizando posteriormente la cura de este. Esta técnica presenta una tasa de recurrencia del 17%, aproximadamente ¹⁰⁴.

I. INTRODUCCIÓN

- *Extirpación localizada:* esta técnica se inicia con una incisión sobre la lesión a extirpar que, posteriormente, será eliminada. Como suelen ser lesiones de pequeño tamaño, se puede cerrar por primera intención o dejar que cure sola por segunda intención.

Debido a la sencillez de estas técnicas, se suelen realizar en consulta utilizando únicamente anestesia local sobre la zona de intervención. Sin embargo, si la zona sobre la que se va a actuar es mayor, o las lesiones son más complejas, la cirugía debe realizarse en un quirófano y utilizando otra técnica.

- *Extirpación amplia:* esta técnica consiste en la extirpación de toda un área afectada, teniendo en cuenta que es tan importante la extensión de piel extirpada en superficie como en profundidad. Se aconseja dejar un margen sobre la extirpación de aproximadamente 1 o 2 cm alrededor de la zona afectada, además del tejido celular subcutáneo hasta la fascia muscular o, al menos, 5 mm de grasa ¹⁰².

Estas cirugías pueden cerrarse de distintas maneras:

- *Cierre directo o primera intención:* se realiza cuando los bordes quirúrgicos están conservados y la herida tienen un tamaño óptimo para poder cerrarse con puntos.
- *Injertos:* son preferibles los injertos de forma diferida, tras un período de cicatrización por segunda intención, para así no perder parte del injerto, como suele suceder en los injertos inmediatos. En la región perianal, el injerto inmediato tiene una gran posibilidad de infección y pérdida de este, al igual que en el canal anal, que puede llevar a estenosis de este ¹⁰⁵
- *Colgajos:* el uso de estos permite una rápida recuperación de las heridas y una rápida vuelta a la vida cotidiana. Como inconveniente, suponen un mayor tiempo de intervención, así como mayor sangrado, dolor y pérdida potencial del colgajo por infección y recurrencia de enfermedad por debajo del colgajo.

Si no se ha podido extirpar de forma completa el área afectada, se aconseja el uso de colgajos músculo-cutáneos mejor que injertos, por su mayor facilidad de manejo en cuanto a recurrencias ¹⁰².

- *Cierre por segunda intención:* se considera el método de cierre de elección en múltiples ocasiones, a veces seguido de injerto libre de piel. Esta técnica favorece las estancias hospitalarias cortas, evita el dolor de la zona donante en caso de injerto o colgajo, así como permite una reducción de la morbilidad. Como desventaja, puede verse una recuperación total que puede llegar a durar meses ⁸⁷.

VII.III Otros tratamientos

- *Láseres y luces:* Se han empleado diversos equipos. El láser de CO₂ induce mejoría mediante la vaporización de las lesiones al llegar hasta la grasa subcutánea profunda o fascia. Las recurrencias son bajas ¹⁰⁶. Los láseres para depilación al igual que la IPL también mejoran las lesiones al disminuir el número de folículos filosos y el proceso inflamatorio asociado ¹⁰⁷. También el láser Nd YAG 1064 ha demostrado ser eficaz en pacientes con estadios Hurley II y III ¹⁰⁸. Por último, ha aumentado el número de publicaciones que emplean la terapia fotodinámica en series de casos ¹⁰⁹. Sin embargo, los resultados han sido dispares, con respuesta favorable en la mitad de los casos.
- *Radioterapia:* ha sido empleada en el pasado, aunque hoy día está en desuso por el riesgo de desarrollo de neoplasias y la existencia de otras alternativas. Los estudios clásicos muestran tasas de remisión completa del 38% y mejoría en el 40% de los casos ¹¹⁰.
- *Crioterapia:* en el manejo de los nódulos dolorosos o la crioinsuflación (aplicación del nitrógeno líquido sobre pequeños tractos fistulosos a través de una aguja de calibre larga y realizando 2 ciclos de congelamiento de toda el área) se han mostrado efectiva en algunos casos aislados ¹¹¹. Desafortunadamente requiere un tiempo de recuperación prolongado y se asocia a dolor importante.

VIII. MANEJO ECOGRÁFICO DE LA HIDRADENITIS SUPURATIVA

La ecografía permite la visualización in vivo de los cambios en el tejido y permite observar las dimensiones reales de las lesiones de hidradenitis. Las áreas ecolúcidas vistas reflejan el edema y el tejido inflamado, y estos cambios parecen afectar no solo a la piel, sino que también llegan a las profundidades del tejido subcutáneo. Esto puede reflejar el comportamiento clínicamente invasivo de la enfermedad. Estos cambios no son aparentes en el examen clínico, y se descubrió que los cambios visibles en la ecografía siempre se extendían más allá de los bordes clínicamente identificados de las lesiones ¹¹².

I. INTRODUCCIÓN

La ecografía cutánea representa una herramienta fundamental en el correcto diagnóstico y estadiaje de la enfermedad, además de poder emplearla en el manejo terapéutico ¹¹²⁻¹¹⁶ La ecografía Doppler color resulta de gran utilidad para objetivar la presencia de actividad inflamatoria

La misma progresión descrita en la aparición secuencial que pueden tener las lesiones, puede observarse con la ecografía. Lo primero que ecográficamente se observa es un engrosamiento del folículo piloso, hecho que está directamente relacionado con el desarrollo de la enfermedad ¹¹⁴. En segundo lugar, se produce una alteración del patrón de la dermis, primeramente, perifolicular y, posteriormente, difuso, con la presencia del engrosamiento dérmico que muestra el proceso inflamatorio subyacente, provocado por los diferentes mediadores inmunitarios. La hipoecogenicidad presente y su extensión permite hacer una orientación acerca del grado de inflamación que presenta la enfermedad en ese momento ¹¹⁷.

En aquellos pacientes que presenten una elevada carga inflamatoria en las regiones anatómicas que tienen afectadas, se observan los llamados nódulos pseudoquísticos dérmicos. Ecográficamente, estos nódulos se caracterizan por ser estructuras redondeadas u ovaladas anecogénicas ⁹.



Figura 1.9. Apariencia clínica de un nódulo pseudoquístico. Figura 1.10. Ecografía de un nódulo pseudoquístico.

El siguiente paso es la aparición de las llamadas de colecciones fluidas, ecográficamente caracterizadas por depósitos fluidos anecoicos en la dermis o en la hipodermis, normalmente conectados a la base del folículo piloso que se encuentra alterado ¹¹⁴.

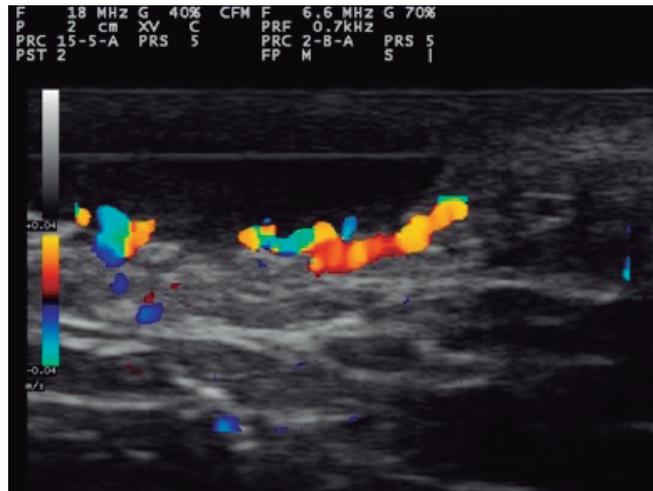


Figura 1.11. Ecografía de una colección fluida.

Por último, aparecen los tractos fistulosos. Son estructuras anecoicas en bandas, que pueden atravesar las distintas capas que forman la piel ⁹.

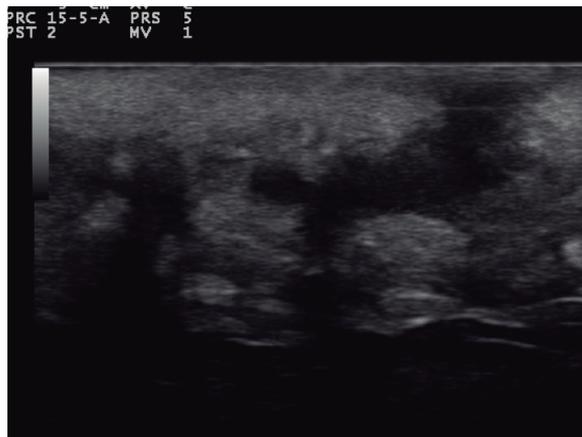


Figura 1.13. Ecografía de un tracto fistuloso

Figura 1.12. Apariencia clínica de un tracto fistuloso.

La ecografía cutánea muestra una serie de cambios sonográficos que nos pueden ayudar a detectar precozmente la respuesta terapéutica. El primer fenómeno que se produce en un paciente con HS que presenta una respuesta terapéutica es la disminución de la actividad inflamatoria. Este fenómeno, muchas veces clínicamente imperceptible, se traduce ecográficamente en una disminución o ausencia de actividad Doppler. En caso de que la respuesta terapéutica se mantenga en el tiempo, se comenzarán a ver cambios ecográficos sugestivos de reparación del tejido dañado por la inflamación, que incluirían la formación de haces hiper e isoecogénicos que ocupan las áreas anecoicas de las colecciones líquidas y de las fistulas.

I. INTRODUCCIÓN

En este caso, resulta interesante el seguimiento especial de las fistulas, ya que un porcentaje importante de las mismas pueden resolverse totalmente mediante tratamiento médico sin necesidad de cirugía mediante el mantenimiento del área libre de inflamación. Finalmente, en aquellos casos en los que la actividad inflamatoria ha sido muy intensa y la respuesta terapéutica favorable, se apreciará la existencia de tabiques hiperecogénicos paralelos a la epidermis, correspondientes con áreas de cicatrización residual.

Una de las ventajas más importantes de la ecografía, dejando a un lado su inocuidad, es su capacidad para mostrar en tiempo real la estructura cutánea. Esto nos puede ser muy útil en la aplicación de técnicas invasivas, a fin de orientar de forma más específica nuestra acción terapéutica. En este sentido, una de las principales técnicas realizadas en el paciente con HS es la infiltración de acetónido de triamcinolona (40 mg/ml) o betametasona (3 mg/ml) en las lesiones problema. En este caso, la ecografía permite asegurar la inyección del medicamento en la zona patológica, y evitar dañar estructuras adyacentes.

De este modo, el tratamiento ecoguiado en ésta y otras patologías permite alcanzar respuesta completa de una lesión con una probabilidad superior frente a la aplicación de la técnica a ciegas.

VIII.I Ecografía y cirugía en la Hidradenitis Supurativa

En el caso de los pacientes que presentan un estadio severo o muy severo de la enfermedad, la terapia biológica no suele ser suficiente para lograr un control de los síntomas clínicos. En muchas ocasiones, estos pacientes suelen necesitar extirpaciones amplias de estructuras fistulosas estáticas residuales que no remiten con el tratamiento farmacológico.

Para evitar las recidivas en las cirugías provocadas por la no extirpación total de las lesiones, recientemente se ha propuesto el uso de la ecografía cutánea para realizar un marcaje prequirúrgico de la lesión que va a ser extirpada en el quirófano.

A continuación, se presenta un caso real de marcaje prequirúrgico realizado en el servicio de dermatología del hospital de Manises:

Localización clínica de las lesiones: en primer lugar, se evalúa el área que va a ser extirpada. En este caso, las imágenes clínicas corresponden a las zonas axilar derecha e izquierda.



Figura 1.14. Apariencia clínica de la lesión en la axila derecha.



Figura 1.15. Apariencia clínica de la lesión en la axila izquierda.

Ecografía de las lesiones: una vez que las regiones anatómicas que van a ser sometidas a la cirugía se evalúan clínicamente, se realiza la ecografía para visualizar la extensión real de la estructura:

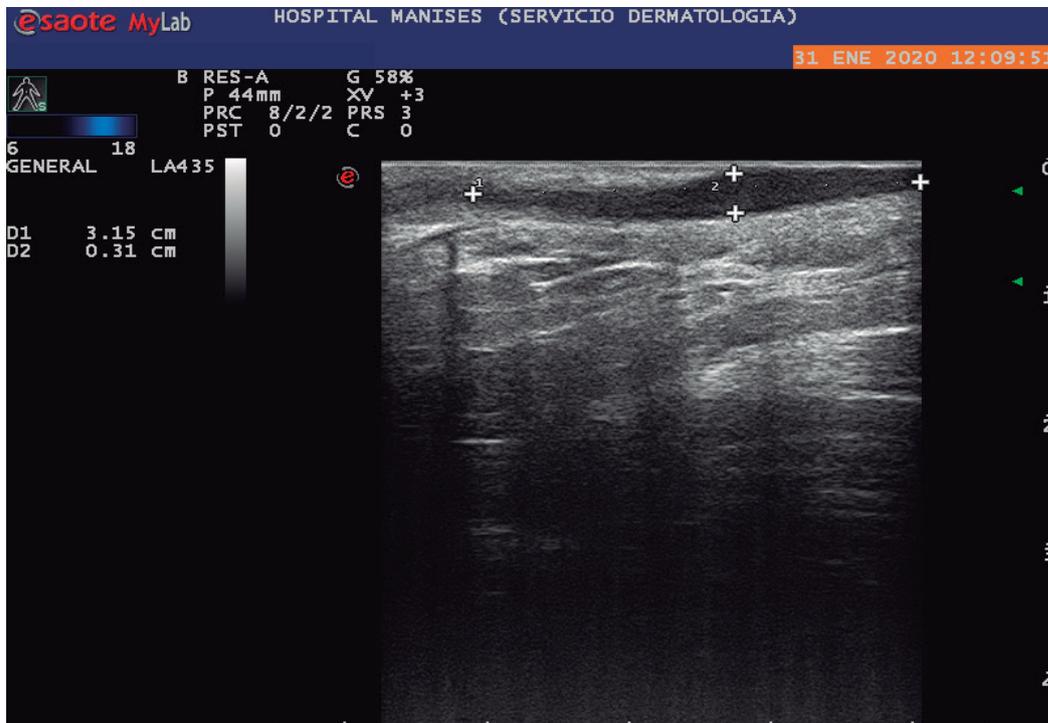


Figura 1.16. Imagen ecográfica de la lesión de la axila derecha.

I. INTRODUCCIÓN



Figura 1.17. Imagen ecográfica de la lesión de la axila izquierda.

Si se compara el tamaño clínico con el real calculado en la ecografía, se observa que la estructura real es mayor que la que se manifiesta clínicamente.

Marcaje de las lesiones: se utiliza la ecografía como guía para marcar sobre la piel el área que se deberá extirpar en el quirófano:



Figura 1.18. Marcaje dérmico de toda la estructura a extirpar en la axila derecha.



Figura 1.19. Marcaje dérmico de toda la estructura a extirpar en la axila izquierda.

Cirugía: bajo sedación y con anestesia local, se realiza la extirpación total de las regiones marcadas con la guía ecográfica. Una vez realizada la cirugía, el paciente recibe el alta hospitalaria a su domicilio.

Revisión de la herida: diez días después de la cirugía, se revisa que la herida quirúrgica no haya sufrido ninguna infección y esté cicatrizando correctamente. En este caso, debido a que los bordes de la herida estaban conservados y dicha herida era estrecha, se optó por un cierre directo.



Figura 1.20. Apariencia clínica de la cicatriz de la axila derecha tras 1 semana de la cirugía.



Figura 1.21. Apariencia clínica de la cicatriz de la axila izquierda tras 1 semana de la cirugía.

El hecho de poder realizar un abordaje conjunto entre dermatólogo y cirujano en estos casos permite en primer lugar que la cirugía esté guiada de manera precisa al área afectada y que el número de recidivas disminuya, ya que se consigue la extirpación total del área lesionada, lo que conlleva a un alto grado de satisfacción del paciente tanto con la cirugía como con los profesionales sanitarios que le atienden.

IX. LA EPIGENÉTICA

En 1809, el naturalista francés Jean-Baptiste Lamarck publicó “*Philosophie zoologique*” un manual de biología en el que enunciaba una teoría novedosa en la cual postulaba que el entorno ejercía una fuerza de cambio sobre los animales para adaptarse al medio en el que viven mediante cambios en sus planes corporales, fisiología y comportamiento¹¹⁸.

El ejemplo que Lamarck utilizaba en su manual para ilustrar su teoría era el del cuello de las jirafas. Así, un animal similar a un antílope ve cómo su entorno se vuelve cada vez más seco, de modo que la hierba y los arbustos empiezan a escasear cada vez más y necesita recurrir a alimentarse de las hojas de los árboles con mayor frecuencia. Esto hace que estirar el cuello se transforme en uno de los hábitos definitorios del día a día de la vida de algunos de los miembros de su especie¹¹⁸.

De esta manera, según la teoría de Lamarck, los pseudo-antílopes que no hacían todo lo posible por acceder a las hojas de los árboles estirando el cuello tendían a morir dejando poca o ninguna descendencia, mientras que los que estiran el cuello no solo sobreviven, sino que esta característica física se mantiene en su descendencia. Así, con el paso del tiempo y de las generaciones, aparece una forma de vida que antes no existía: la jirafa¹¹⁸.

Esta hipótesis, que nunca fue aceptada por los genetistas modernos, fue desterrada al olvido en favor de la teoría de la evolución de Darwin. No obstante, hoy en día podríamos decir que estas dos teorías podrían aproximarse y establecer los principios de la epigenética moderna: la herencia parece desempeñar un papel importante en la definición del fenotipo de los organismos, dejando inalteradas las bases -la secuencia del ADN- pero modificando la expresión de los genes.

Hoy en día, la influencia del ambiente sobre la biología celular y el desarrollo de la enfermedad es bien conocida y cada vez más estudiada. En este sentido, la epigenética se ha definido como la relación entre las células y su entorno. El estilo de vida, el estrés, el tabaco, el alcohol, las situaciones patológicas o la ingesta farmacológica pueden ser factores que contribuyan a modificar el epigenoma de los individuos.

Por tanto, la epigenética podría definirse clásicamente como los “cambios heredables en la función génica que no afectan a la secuencia del genoma”, explicándose así cómo dos genotipos idénticos pueden dar lugar a fenotipos diferentes en respuesta a un estímulo ambiental. Sin embargo, en el año 2007, Bird redefinió el término epigenética como el estudio de todos los mecanismos implicados en la regulación de la función de la cromatina, es decir, el estudio de los “cambios estructurales en los cromosomas para registrar, modificar o perpetrar la actividad de expresión génica”¹¹⁹.

Actualmente, se han descrito tres mecanismos moleculares como los principales mediadores de los cambios epigenéticos:

El primero de ellos es la **metilación del ADN**. En mamíferos, a través de una reacción química de transferencia, un grupo metilo es transferido a los residuos de guanina y/o citosina. Se considera como una modificación epigenética altamente heredable, ya que investigaciones al respecto han evidenciado que este patrón de metilación del ADN puede mantenerse durante la división mitótica y después de la fertilización. En casi todos los casos de metilación del ADN conlleva a un silenciamiento de genes a largo plazo.

Otro de estos mediadores es la **modificación postraduccional de las histonas**, estas modificaciones son más dinámicas y no están relacionadas de manera directa con un efecto definido, sino con el contexto en el que se encuentren; es decir, se sugiere la presencia de un “código de histonas” en el cual se determinará el efecto activador o represor sobre la expresión de un gen.

En tercer lugar, pero no menos importante, se encuentran los **micro ARN no codificantes**, entre ellos el ARN de interferencia, mediante los cuales se regula la expresión de genes con secuencia complementaria ¹²⁰.

Durante los últimos años los procesos epigenéticos mejor estudiados han sido la metilación del ADN y las modificaciones de las histonas, aunque el estudio de los restantes mecanismos un campo emergente de investigación que promete resultados positivos en un futuro próximo.

X. MECANISMOS EPIGENÉTICOS

En las células eucariotas el ADN se encuentra en el núcleo, parcialmente plegado y formando un complejo de unión proteína-ADN que recibe el nombre de «nucleosoma» ¹²¹.

El nucleosoma está formado por un conjunto de ocho proteínas llamadas histonas, cubiertas por 146 pares de bases de ADN. Esta estructura puede ser transformada mediante modificaciones, tanto a nivel del ADN como de las histonas, generando regiones del ADN expuestas, en mayor o menor grado, a la maquinaria transcripcional ¹²² Los fenómenos moleculares que cambian estas estructuras, ADN e histonas, reciben el nombre de modificaciones epigenéticas ¹²³.

Los mecanismos moleculares considerados epigenéticos incluyen metilación del ADN, modificaciones postraduccionales de histonas, modificación de cromatina dependiente de ATP y ARN no codificantes

¹²³.

I. INTRODUCCIÓN

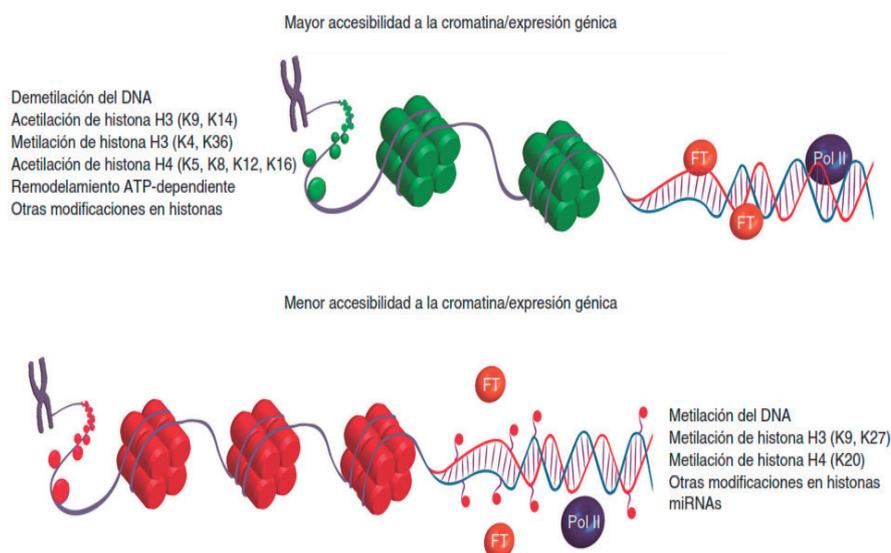


Figura 1.22. Mecanismos epigenéticos y sus efectos sobre la expresión de genes ¹²⁰

X.1 Metilación del ADN

La metilación del ADN consiste en una modificación química del propio ADN en el que se enlaza covalentemente un grupo metilo (-CH₃) al carbono 5' de la citosina en un contexto de un dinucleótido Citosina-Guanina (CpG), aunque en los últimos años también se ha descrito la metilación del ADN en el triplete Citosina-Nucleótido-Guanina (CNG).

En el genoma humano, la representación del dinucleótido CpG es inferior a lo esperado estadísticamente y no se distribuye de manera aleatoria; se agrupa en secuencias que se repiten y de alta densidad, denominadas islas CpG (CGI). Estas regiones se localizan en el promotor de, aproximadamente, el 70% de los genes¹²⁴ Además, se han identificado islas CpG intercaladas con extensas regiones de CpG de baja densidad a través del genoma humano. Se han establecido distintos criterios para definir una CGI: una definición aceptada establece una CGI como una secuencia de ADN (ventana de 200 a 2000 pb) con un contenido de GC mayor al 50% y una relación CpG observada/esperada de más de 0,6 ¹²⁵.

En condiciones normales, la metilación del ADN en las células somáticas se encuentra principalmente en las secuencias repetitivas intergénicas, manteniendo así la estabilidad cromosómica y evitando las translocaciones que pueden derivarse de secuencias parasitarias. Sin embargo, las islas CpG suelen estar hipometiladas en condiciones normales¹²⁶, apareciendo sólo en los genes con impronta y en los genes implicados en el desarrollo embrionario silenciados¹²⁷.

El proceso de metilación del ADN consiste en la transferencia de un grupo metilo a la posición 5' del anillo de citosina proveniente del S-adenosil-L-metionina originando 5-metilcitosina. Esta reacción es llevada a cabo por las ADN metiltransferasas (DNMT). La familia DNMT está compuesta de 5 enzimas: DNMT1, DNMT2, DNMT3a, DNMT3b y DNMT3L (DNMT3-like), aunque sólo DNMT1, -3a y -3b presentan actividad metiltransferasa. (Figura 1.23).

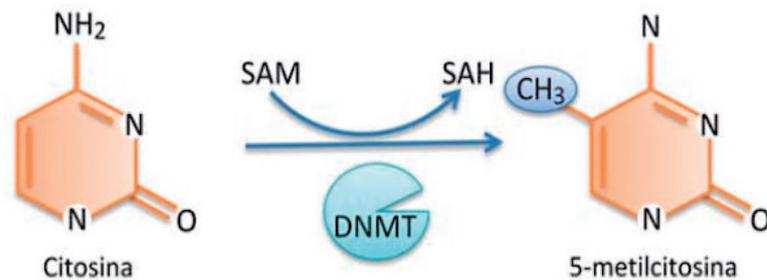


Figura 1.23. Metilación del ADN en el carbono de la citosina (SAM: S-adenosilmetionina, donador del grupo metilo; SAH: S-adenosilhomocisteína; DNMT ADN metiltransferasa)

En este sentido, DNMT1 está principalmente involucrada en el mantenimiento de la metilación del ADN después de la mitosis para asegurar un patrón de metilación idéntico entre las dos células hijas.

La subunidad UHRF1 (ubiquitin-like plant homeodomain and RING finger domain 1) es la encargada de reconocer los CpGs hemimetilados. DNMT3a y DNMT3b están principalmente involucradas en la metilación de novo durante el desarrollo embrionario, desempeñando un papel crítico en el establecimiento del patrón de metilación del ADN a nivel genómico. Este proceso se produce en las primeras etapas del desarrollo humano, siendo crítico para la salud reproductiva y maduración neuronal.

DNMT2 tiene como función la metilación del ARN de transferencia (ARNt), en concreto, el ARNt del ácido aspártico¹²⁸ Además, la DNMT2 muestra una débil actividad metiltransferasa in vitro. Se ha demostrado que su eliminación no afecta al epigenoma de las células embrionarias, lo que sugiere que no está involucrado en la determinación del patrón global de metilación del ADN^{129,130}.

Por otro lado, DNMT3L no muestra la actividad metiltransferasa, pero está relacionada con la represión de la expresión génica, ya que recluta histonas desacetilasas a los promotores metilados¹³¹

Además, DNMT3L induce la actividad metiltransferasa de la DNMT3a mediante el reconocimiento de DNMT3a y el extremo N-terminal de la histona H3 cuando no se metila en la lisina 4, induciendo la metilación de novo en esas regiones¹³².

El silenciamiento causado por metilación ocurre principalmente a través de una reducción de los factores de transcripción cuando la modificación se encuentra en un sitio de unión para el factor específico o el reclutamiento de represores como proteínas de unión a CpG y desacetilasas de histonas.

Se considera que el patrón de metilación del genoma en células somáticas diferenciadas es estable y heredable; pese a esto, se ha documentado reprogramación de los patrones de metilación durante los estadios del desarrollo en células germinales y embriones en etapa de preimplantación¹³³. Las células germinales primordiales sufren una desmetilación genómica, mientras las células germinales maduras están hipermetiladas en comparación con las células somáticas^{134,135}. Se ha estimado que entre 6 y 8% de islas CpG están metiladas en el ADN genómico del cerebro, de la sangre, del músculo y del bazo¹³⁶ observando además metilación de islas CpG tejido específica en genes de gran importancia en el desarrollo, lo que sugiere un mecanismo programado de metilación del ADN¹³⁷.

X.II Desmetilación del ADN

La desmetilación global del ADN es crucial para el mantenimiento de los estados pluripotentes en embriones tempranos y la eliminación de los patrones parentales. La desmetilación del ADN puede ser un proceso pasivo o activo.

Por una parte, en el mecanismo pasivo, tras sucesivos ciclos de replicación del ADN en ausencia de los enzimas funcionales DNMT1/UHRF1 se diluye el contenido global de 5metilC. Esto puede ser debido a la presencia de cofactores que secuestran las enzimas o por la presencia de marcas de histonas, como la acetilación, que no permiten que la enzima se una al ADN. Por otra, el mecanismo activo de la desmetilación del ADN implica la acción de diferentes enzimas que tienen diversas funciones

1. La reparación de la escisión de nucleótidos. Esta actividad escinde nucleótidos de regiones genómicas cortas que contienen 5metilC. La familia de proteínas Gadd45 (proteína inducible por daños al ADN y proteína del ADN-45) estimula la desmetilación activa del ADN a través de este proceso; sin embargo, los ratones Knock-out no muestran alteración global en los niveles de metilación del ADN, por lo que esta vía está poco esclarecida¹³⁸.
2. La reparación directa de 5mC por ADN glicosidasas. Las enzimas TDG y MBD4 (thymine DNA glycosylase y methyl-CpG binding domain-containing protein 4, respectivamente) muestran actividad de escisión de 5mC; sin embargo, su actividad sobre 5mC es mucho menor que sobre

otros nucleótidos. La desaminación y reparación de la base 5mC genera timina y el desajuste resultante T:G es reparado por glicosilasas del ADN.

Otro mecanismo activo para la desmetilación del ADN involucra las proteínas TET (ten-eleven translocation), que catalizan la oxidación iterativa de 5mC a 5-hidroximetilcitosina, 5-formilcitosina y 5-carboxilcitosina y se consideran como potenciales impulsores de la reprogramación epigenética por desmetilación de ADN¹³⁹.

X.II Modificaciones post-traduccionales de las histonas

Las histonas son las proteínas estructurales de los nucleosomas. Están constituidas por dos copias de cuatro proteínas, todas con estructura similar, lo que facilita su interacción con el ADN. Se denominan histonas 2a, histona 2B, histona3 e histona 4 (H2A, H2B, H3 y H4) (figura 1.24), alrededor de las cuales se empaqueta el ADN formando los nucleosomas, lo que sugiere que actúan como reguladores positivos y negativos de la expresión de genes, permitiendo o inhibiendo la unión de las proteínas a los factores de transcripción⁶.

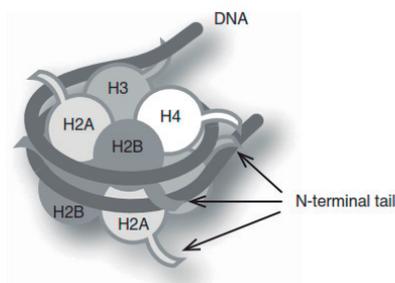
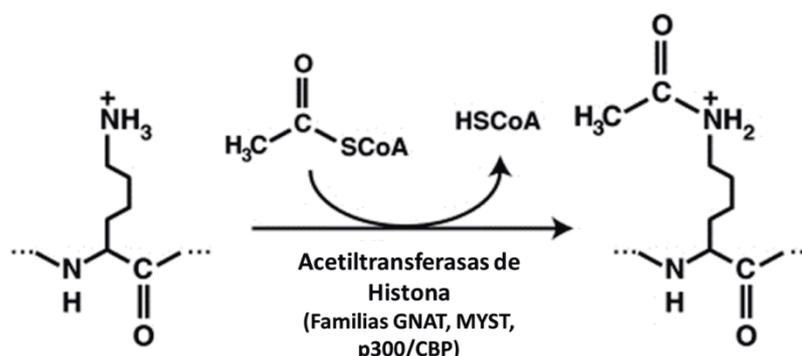


Figura 1.24. Esquema de la estructura de un nucleosoma. Consta de un centro consistente de dos copias de histonas (H2A, H2B, H3 y H4) y ~150pb de ADN¹⁴⁰

Las modificaciones en las histonas incluyen acetilación, metilación y ubiquitinación de los residuos de lisina; metilación y citrulinación de la arginina; y fosforilación en serina, treonina y tirosina 140

Hasta el año 2015 se habían identificado más de 50 enzimas que catalizan la modificación de las histonas, las cuales se clasifican de acuerdo a su función¹²⁰. La acetilación ocurre en los residuos de lisina e involucra la transferencia de un grupo acetilo desde el acetil CoA, reacción que es catalizada por tres familias de enzimas de acetil-transferasas de histonas (HAT) (figura 1.25).



En mamíferos esta reacción es llevada a cabo por 3 familias de acetil-transferasas de histonas (HAT), denominadas GNAT, MYST y CBP/p30021. Esta modificación se considera un activador de la expresión que estabiliza la carga básica de la lisina en la histona disminuyendo su afinidad por el ADN, lo cual impide la formación de una cromatina altamente compactada ¹⁴¹. Las acetilaciones de histonas mejor caracterizadas son aquellas que ocurren en los residuos de lisina 9 (K9), K14, K18 y K56 en H3, y K5, K8, K13 y K16 en H4 ¹⁴².

Este proceso es reversible gracias a la acción de, al menos, cuatro clases de deacetilasas de histonas (HDAC I, II, III y IV), las cuales catalizan las reacción reversa de las HAT ¹⁴¹. Esta actividad enzimática se relaciona con el silenciamiento de genes, progresión del ciclo celular, diferenciación y la respuesta inducida por daño al ADN ¹⁴³.

Estas modificaciones no siguen necesariamente un código para permitir o reprimir la transcripción genes, ya que algunas modificaciones surgen como consecuencia de la activación de genes a través de la ARN polimerasa. Sin embargo las modificaciones de las histonas específicas pueden servir como indicador epigenético del estado de la cromatina ¹²⁰.

X.II.I Modificación de histonas dependiente de Adenosin Trifosfato (ATP)

La cromatina puede ser modificada en un proceso que depende de ATP. Mediante este mecanismo, la interacción entre el ADN y las histonas se libera parcialmente, de manera que se permite que la histona se deslice sobre el ADN, colocándose en una nueva posición respecto de la cadena de ADN ¹⁴⁴.

Este mecanismo posibilita el reemplazo entre las variantes de H2 modificadas y no modificadas, llevando a desestabilizar la interacción con H4 lo que origina la apertura de la cromatina; esta actividad ha sido descrita en cuatro familias de proteínas (SWI/SNF, ISWI, NURD/Mi-2/CHD e INO80), las cuales están relacionadas con la replicación del ADN, progresión del ciclo celular, supresión de tumores diferenciación, regulación del cromosoma X, etc ¹²⁰.

X.III Ácidos Ribonucleicos no codificantes

Los ARN no codificantes representan a un grupo de ácidos nucleicos que no codifican para una proteína, pero que son capaces de regular negativamente la expresión de un gen en forma postraduccional, normalmente induciendo su degradación o inhibiendo las dianas específicas ¹⁴⁵.

La idea de que los ARN no codificantes puedan modificar la expresión genética se remonta al año 1960, sin embargo en las últimas décadas es que este mecanismo ha comenzado a cobrar fuerzas. Dentro de los ARN no codificantes se pueden mencionar a los ARN no codificante largos (lncARN), los micro ARN (miARN) y los ARN interferentes (siARN).

Los **ARN no codificantes largos** (lncRNAs por su nombre en inglés, *long noncoding RNAs*) se definen como aquellos transcritos de ARN que presentan al menos 200 nucleótidos de longitud ¹⁴⁶

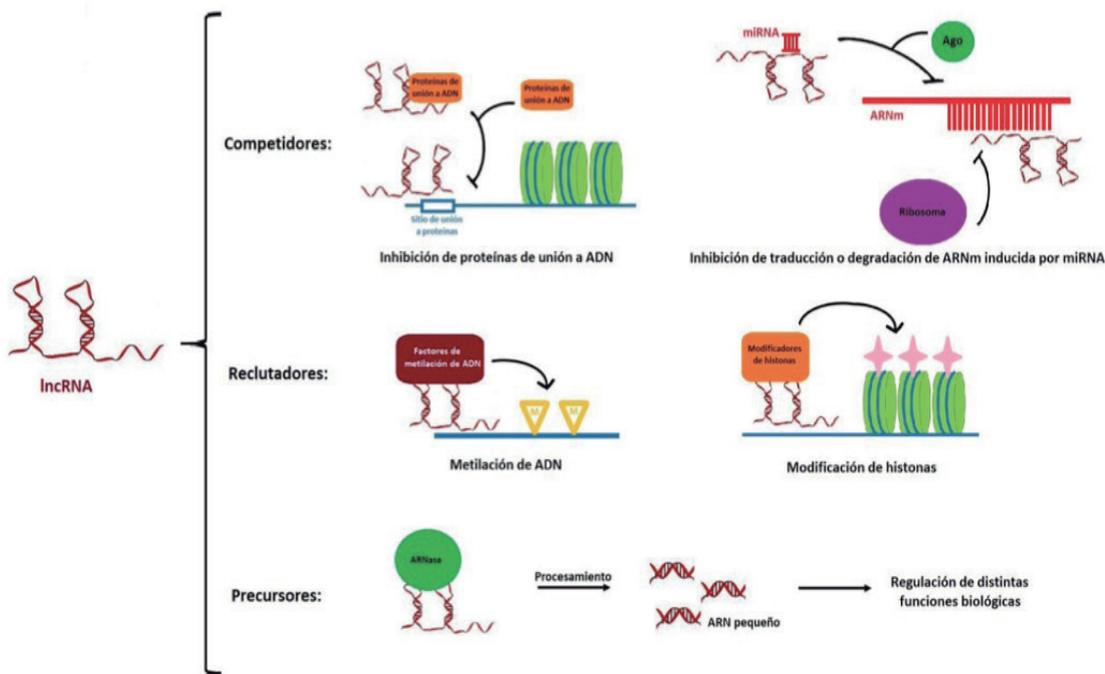


Figura 1.26. Rol de los lncRNAs ¹⁴⁸

I. INTRODUCCIÓN

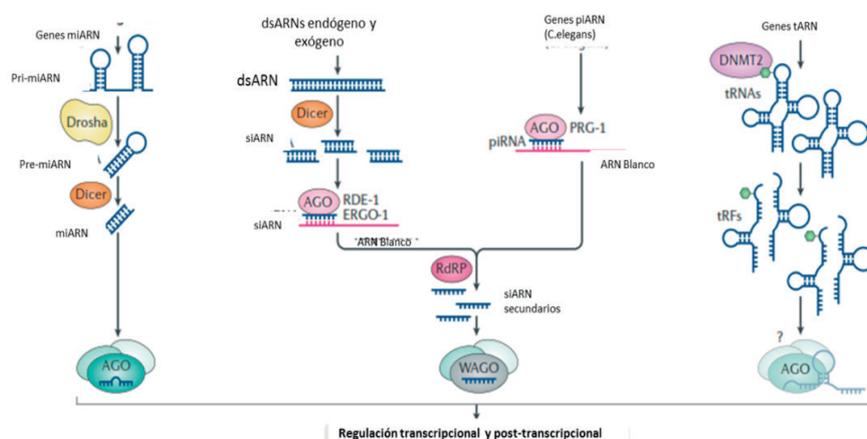


Figura 1.27. miARN no codificantes ¹⁷

Los micro ARN (miARN) juegan actualmente un papel importante en una amplia variedad de procesos biológicos, como lo son la proliferación diferenciación celular, transducción de señales, apoptosis y desarrollo de órganos. Sin embargo, el control de la expresión de genes mediada por éstos miARN ha emergido como un importante mecanismo regulatorio en la homeostasis inmune, ya que se ha demostrado la inhibición o la sobreexpresión de genes desregulados por miARN que puede tener usos terapéuticos en enfermedades humanas ¹⁴⁹. En las últimas décadas, se ha considerado como uno de los mecanismos de la herencia epigenética más estudiados, siendo el nematodo *C.elegans* el modelo en el que más se ha investigado.

Los siARN tienen un tamaño de 21 a 25 nucleótidos y son sintetizados a partir de pre- cursores de ARN de doble cadena, que pueden variar de tamaño y origen. Estos precursores son procesados por miembros de la familia de enzimas que degradan ARN, conocidas como la familia de la ARNasa tipo III. En particular, la enzima que degrada los precursores de dsARN hasta siARN se conoce como DICER. Los siARN resultantes son incorporados a un complejo denominado siRISC (RNA-induced silencing complex) ¹⁵⁰transmitiendo información entre el DnA y la maquinaria de síntesis de pro-teínas. Los RnA de transferencia (tRnA. Este complejo esta formado por numerosas proteínas celulares. La incorporación del siARN al siRISC está acoplada a la separación de las dos cadenas en cadenas sencillas, sólo una de las cuales, conocida como cadena guía, se mantiene asociada al complejo y sirve para identificar el mRNA con la secuencia complementaria. Cuando las moléculas de mRNA complementarias son encontradas, la interacción entre el siARN y este mRNA desemboca en el corte del mRNA y su posterior degradación ¹⁵⁰transmitiendo información entre el DnA y la maquinaria de síntesis de pro-teínas. Los RnA de transferencia (tRnA.

XI. IMPLICACIÓN DE LA EPIGENÉTICA EN EL DESARROLLO DE ENFERMEDADES

Los primeros estudios epidemiológicos permitieron formular la hipótesis del desarrollo u origen fetal de la salud y la enfermedad (de sus siglas en inglés DOaHD), la cual sugiere que la exposición a factores ambientales tales como químicos, drogas, estrés, durante el desarrollo intrauterino o en etapas tempranas del desarrollo, podría predisponer al organismo al desarrollo de diversas enfermedades en la edad adulta.

Así, en 2018 se publicó un estudio epidemiológico retrospectivo en el que se estudiaba la epigenética en el desarrollo fetal¹⁵¹. En el año 2013, Lumey, epidemiólogo de la Universidad de Columbia de Estados Unidos, inició este estudio retrospectivo en el que analizaba los registros de fallecimientos de cientos de miles de holandeses, incluyendo los nacidos durante entre 1944 y 1945, periodo en el que el país estuvo sumido en la hambruna.

En 1944, los maquinistas ferroviarios de Holanda se pusieron en huelga tratando así de paralizar el transporte de tropas alemanas, y poder ayudar indirectamente a las fuerzas aliadas. El problema de esta huelga radicó en su fracaso. El ejército nazi bloqueó la entrada de alimentos en el país y, como consecuencia de esto, Holanda se sumió en una hambruna. Como en toda situación extrema, las mujeres embarazadas fueron el grupo poblacional más vulnerable; y los niños nacidos durante ese período aciago sufrieron durante el resto de sus vidas de obesidad, diabetes, esquizofrenia y otras enfermedades en una proporción muy superior al resto de la población.

Las personas que fueron fetos durante estos dos años tuvieron una mortalidad, a partir de los 68 años, un 10% más alta en relación con los nacidos antes o después de este periodo. Según los resultados de este estudio publicado en 2018, los fetos de estas madres sometidas a una drástica restricción alimenticia sufrieron un silenciamiento de determinados genes y esta situación perduró el resto de sus vidas.

En concreto, la hambruna sufrida por las madres gestantes determinó la adición de grupos metilo al gen PIM3 de los fetos. Este gen es un proto-oncogén que puede impedir la apoptosis, promover la supervivencia celular y la traducción de proteínas. Además, puede contribuir a la tumorigénesis a través del mecanismo de señalización a través de la fosforilación de BAD que induce la liberación de la proteína anti-apoptótica Bcl-X(L), de la regulación de la progresión del ciclo celular, la síntesis de proteínas y por la regulación de la actividad transcripcional MYC. Adicionalmente a este papel en la tumorigénesis, también puede regular negativamente la secreción de insulina mediante la inhibición de la activación de MAPK1/3 (ERK1/2), a través de SOCS6. Participa también en el control del metabolismo energético y la regulación de la actividad de AMPK en la modulación de los niveles de *proteína MYC y PPARG1A y el crecimiento celular*¹⁵².

Así, Lumey afirma en su estudio que el metabolismo de estas personas nacidas con el gen PIM3 metilado no trabajó correctamente durante la vida adulta¹⁵¹.

XI.1 El papel de la epigenética en el desarrollo del cáncer

El cáncer es un claro ejemplo en el que se ha evidenciado que las alteraciones del epigenoma pueden conllevar al desarrollo de esta enfermedad¹⁵³. En conjunto, el estado epigenético dentro de las células está estrechamente controlado para mantener un estado de diferenciación adecuado. En el cáncer, esta fina programación genómica se ve alterada, lo que provoca una división celular incontrolada, defectos en la diferenciación y resistencia a la apoptosis¹⁵⁴.

Desde el descubrimiento de la metilación aberrante del ADN en la malignidad, los errores epigenéticos y sus causas se han convertido en un importante foco de atención en la investigación del cáncer en las últimas cuatro décadas. Se ha demostrado que las alteraciones del epigenoma repercuten prácticamente en todos los pasos de la formación, y la progresión de los tumores. En consecuencia, esos cambios son objetivos primordiales para la detección, el diagnóstico, la estratificación y la intervención terapéutica del cáncer¹⁵⁵.

Las alteraciones epigenéticas relacionadas con el cáncer cooperan a través de una red de señales que se refuerzan o contrarrestan mutuamente. El establecimiento, el mantenimiento y la modificación de las marcas epigenéticas están regulados de forma enrevesada, con una interacción entre las marcas y los escritores para dar forma y alterar el paisaje epigenético¹⁵⁶

Uno de los cánceres más estudiados en cuanto a los cambios epigenéticos que le afectan es el cáncer colorrectal. El paradigma actual de la patogénesis molecular del cáncer colorrectal (CCR) es que las neoplasias de colon pueden surgir a través de una variedad de vías moleculares discretas que son impulsadas predominantemente por diferentes mecanismos primarios, incluyendo la inestabilidad cromosómica, la inestabilidad de microsatélites (MSI), la inestabilidad epigenética (por ejemplo, la subclase de fenotipo metilador de islas CpG [CIMP] del CCR)¹⁵⁷, los microambientes tumorales alterados (por ejemplo, la subclase CMS4 del CCR)¹⁵⁸

En lo que respecta específicamente a las alteraciones epigenéticas encontradas en los pólipos colorrectales y en los CCR, la metilación aberrante del ADN es la clase de alteración epigenética mejor conocida en los CCR, y afecta tanto a la formación de pólipos de colon como a los CCR¹⁵⁹. El descubrimiento de una subclase molecular de CCR, definida como “fenotipo metilador de islas CpG (o CIMP)” en 1999 fue un avance significativo en la comprensión de los mecanismos moleculares que

dirigen la formación de tumores colorrectales y reveló el papel de la metilación aberrante del ADN, en particular, como una importante alteración epigenética en el CCR ¹⁵⁹.

Los CCR CIMP surgen predominantemente de lesiones dentadas sésiles (SSL) y presentan características clínico-patológicas y moleculares únicas, como la predilección por la localización proximal en el colon, el sexo femenino, la histología pobre y mucinosa, la presencia de frecuentes mutaciones de KRAS y BRAF, y la frecuente MSI debido a la metilación bialélica de MLH1 ¹⁶⁰

Las alteraciones del ADN en las neoplasias de colon incluyen tanto la hipermetilación como la hipometilación. La hipermetilación del ADN puede silenciar los genes supresores de tumores a través de los efectos sobre los promotores y los elementos de ADN no codificantes (por ejemplo, los potenciadores) ¹⁶⁰we showed that germline allele-specific expression (ASE. La hipometilación global del ADN se observa habitualmente en la mayoría de los cánceres, incluido el CCR. Se cree que influye en el desarrollo del CCR al inducir la inestabilidad cromosómica, la pérdida global de la impronta y la activación del superencanto¹⁶⁰we showed that germline allele-specific expression (ASE. La hipometilación en todo el genoma suele producirse dentro de elementos repetitivos de ADN transponible, como las secuencias LINE-1 o de elementos de nucleótidos cortos intercalados (short interspersed transposable element o Alu)¹⁶¹. La hipo-metilación de LINE-1 se asocia inversamente con MSI y/o CIMP¹⁶²

Además, varios estudios han demostrado que un alto grado de hipometilación de LINE-1 se correlaciona con una peor supervivencia de los pacientes¹⁶³ $P = 0.009$ and $P < 0.001$, respectively. Una hipótesis es que la hipo-metilación de las secuencias de elementos transponibles de LINE/corta intercalación puede inducir la activación inadvertida de posibles proto-oncogenes, lo que implica que la hipometilación de LINE-1 tiene un papel funcional en la formación del CCR ¹⁶⁴

XII. El papel de la epigenética en el desarrollo de las enfermedades dermatológicas: Psoriasis e Hidradenitis supurativa

Al igual que la Hidradenitis supurativa, la psoriasis también es una enfermedad dermatológica de carácter autoinflamatorio e inmunomediada. Debido a la alta prevalencia que tiene esta enfermedad hay más estudios acerca de la epigenómica de la psoriasis.

I. INTRODUCCIÓN

La psoriasis es una condición crónica de la piel, mediada inmunológicamente que afecta al 1-3% de las personas caucásicas; en aproximadamente en el 30% de los casos la psoriasis es acompañada de artritis inflamatoria potencialmente destructiva llamada artritis psoriásica (PsA), la cual se ha asociado con importantes comorbilidades como obesidad, síndrome metabólico, arteroesclerosis, enfermedad inflamatoria del intestino uveítis y depresión. Todos estos factores llevan a una disminución en la calidad de vida incrementando la mortalidad y morbilidad, presentando además una importante carga económica ¹⁶⁵.

La prevalencia de esta enfermedad es de alrededor del 2% dependiendo de la región, con baja incidencia en países de África y Asia, mientras que en poblaciones caucásicas y escandinavas puede alcanzar valores de prevalencia del 11% ¹⁶⁶.

Los principales hallazgos clínicos muestran que el desarrollo de la placa psoriasisica no se limita a la inflamación de la capa epidérmica, sino que está conformada por la interacción de los queratinocitos con otros tipos celulares que abarcan la capa dérmica de la piel (células del sistema inmunitario innato y adaptativo, así como células vasculares). En líneas generales, la patogenia de esta enfermedad se divide en dos fases, la primera de ellas es una fase de iniciación posiblemente desencadenada por un trauma (fenómeno de Koebner), infección o uso de drogas; y la segunda fase, también llamada mantenimiento, que se caracteriza por una progresión clínica crónica (figura 1.28) ¹⁶⁶.

Una vez ha ocurrido un daño en la piel, los queratinocitos comienzan a segregar diversos péptidos antimicrobianos, entre ellos las proteínas LL37, β -defensinas, S100; éstas subsecuentemente se unen al material genético de las células dendríticas plasmocitoides estimulando la expresión de los receptores *toll-like* (TLR), lo que se ha descrito como un factor clave para el desarrollo de la placa psoriásica, posteriormente se produce la maduración de estas células dendríticas (mDC) mediada por INF e IL-7. Estas mDC migran hacia el drenaje de los nódulos linfáticos y promueven la liberación de TNF- α (factor de necrosis tumoral), IL-23 e IL-12 con la posterior modulación y diferenciación de los subconjuntos celulares Th1 y Th17.

La activación de la respuesta inmune adaptativa vía diferentes subconjuntos de linfocitos T conlleva al mantenimiento de la inflamación psoriásica (figura 1.28) ¹⁶⁶.

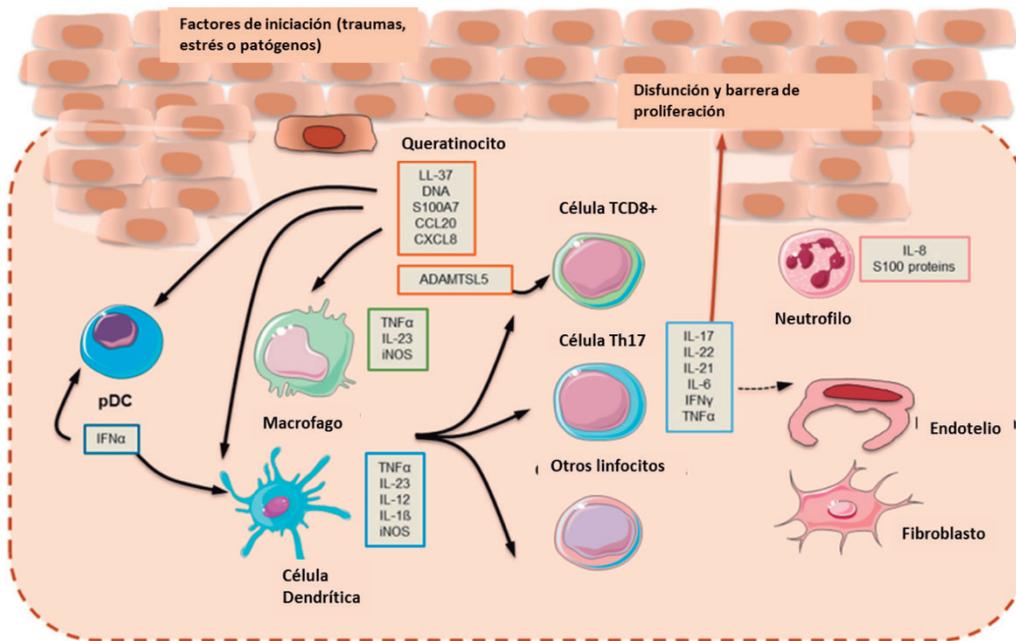


Figura 1.28. Patogénesis de la psoriasis. Tomado y modificado de Rendon et al. 2019¹⁶⁶

Dentro de las causas de esta enfermedad, se conoce que incluyen factores genéticos y ambientales, así como interacción entre esa información genética y el ambiente, llamada epigenética.

Para aclarar algunas evidencias al respecto Pollok et al. (2016)¹⁶⁵ revisaron diferentes investigaciones realizadas al respecto para el diseño de futuras investigaciones. Así, se analizaron 52 publicaciones en las que se evaluaban tanto el efecto de la huella genómica como las alteraciones epigenéticas en el desarrollo de esta condición, se pudo notar que el papel de la epigenética comenzó a analizarse a partir de finales de los años 90's y principios del 2000 cobrando un interés casi exponencial en las últimas décadas, mientras que las causas de origen genético han sido estudiadas desde los años 80 (figura 1.29).

I. INTRODUCCIÓN

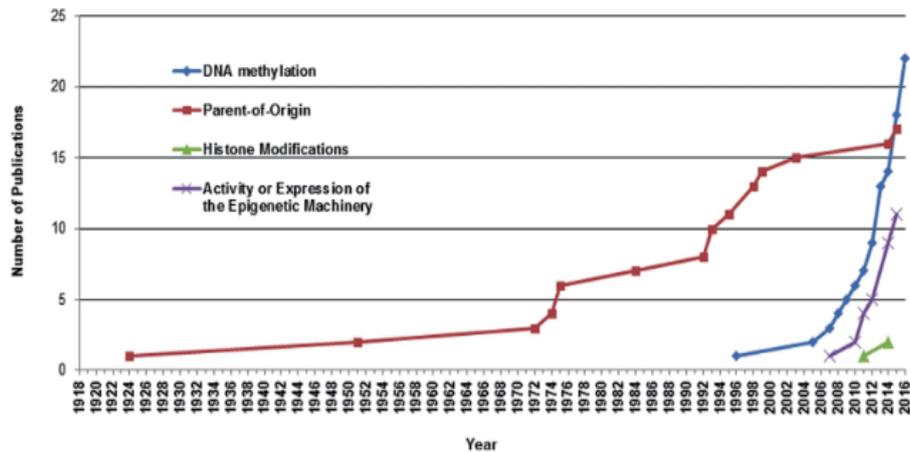


Figura 1.29. Numero de publicaciones por año por cada sub disciplina ¹⁶⁵

Dentro de los promotores empleados para el estudio de la metilación se encuentra el promotor 2 del locus SHP-1, el cual juega un papel negativo en la regulación de la proliferación y crecimiento celular, encontrándose significativamente hipometilado en células de piel de pacientes con psoriasis (niveles promedio de metilación 8,1% respecto a 98,4% en piel de pacientes saludables, con diferencias estadísticamente significativas).

Se ha evidenciado que esta desmetilación se asocia con la presencia de variantes clínicas de la enfermedad. Los promotores de los genes p15, p21 y p16 los cuales codifican para reguladores negativos del ciclo celular se encuentran hipometilado en células madre hematopoyéticas del paciente con psoriasis. Específicamente la hipometilación de p16 se ha asociado con psoriasis significativamente más severa.

Por otro lado, se ha descrito la hipermetilación del ID4 (inhibidor de la diferenciación) en biopsias de piel de pacientes con psoriasis, eczema, y carcinoma de células escamosas, sugiriendo que es una característica general de enfermedades paraqueratóticas de la piel pero no específicamente de psoriasis. En este sentido se analizó también el papel de la modificación de las histonas sobre la psoriasis, y las investigaciones al respecto muestran que la acetilación de la histona 4 (H4), asociada comúnmente con la activación transcripcional, está disminuida en pacientes con psoriasis ¹⁶⁵.

Como podemos notar hasta ahora, los estudios epigenéticos en este tipo de enfermedad son de gran importancia, ya que ayudan a definirla fenotípicamente, lo cual ha sido demostrado también a través de estudios del transcriptoma y proteoma, los cuales son diferentes en pacientes con artritis psoriasica vs aquellos que no la desarrollan. En este sentido estas variaciones epigenéticas podrían servir como biomarcadores de alto valor para medir la susceptibilidad, severidad y respuesta a la terapia ¹⁶⁵.

Recientes estudios de inmunoprecipitación de ADN metilado sugieren que esta modificación puede tener un papel importante en la desregulación epigenética de las rutas biológicas de la psoriasis. miARN-31 inducido por Nf- κ B es uno de los miARN más frecuentes identificados en la piel de pacientes con psoriasis y en modelos murinos, desencadenando en una proliferación anormal, incremento de la acantosis e inhibición de la recuperación en modelos de ratones IL-23. Un estudio al respecto ha confirmado que la proteína fosfatasa 6 (pp6c) es un regulador negativo del ciclo celular, y su expresión es inhibida directamente por este miARN-31 aumentando así la proliferación de los queratinocitos.

Por otro lado, otros ARN no codificantes están estrechamente relacionados con la diferenciación de las células de la epidermis y con la inmunoregulación, así como los PRINS, los cuales se encuentran aumentados en las áreas de la piel sin lesión mientras que se ven disminuidos en las áreas de la lesión.

Dentro de estas modificaciones epigenéticas, se ha observado que la amplia metilación del genoma de las células mononucleares de sangre periférica (PBMC) en lesiones de la piel y sangre periférica de pacientes con psoriasis aumenta drásticamente la expresión de DNMT1, mientras que hay una disminución de MBD2 y MeCP2 y la acetilación a nivel de las histonas especialmente H4, lo que disminuye drásticamente la expresión P300 y CBP, mientras que hay una sobre expresión de HDAC1, SUV39H1 y EZH2.

Sin embargo los mecanismos por los cuales los factores ambientales influyen los cambios epigenéticos en pacientes con psoriasis no están del todo claros ¹⁶⁷. Chandra et al. (2018) ¹⁶⁸ propusieron evaluar el patrón de metilación del ADN en pacientes con psoriasis que presentaban diferentes características histopatológicas. Para ello, se evaluaron los patrones de metilación en genes claves, incluyendo entre ellos a S100A9, SELNBP1, CARD14 y PTPN22, en una representación de la población India.

Al analizar los patrones de metilación a lo largo del genoma, los autores observaron que existe un 62% de hipermetilación versus un 38% hipometilación en tejido de pacientes con psoriasis; igualmente hacen énfasis que estas regiones hipermetiladas corresponden principalmente a zonas intrónicas seguido de regiones promotoras (figura 1.30).

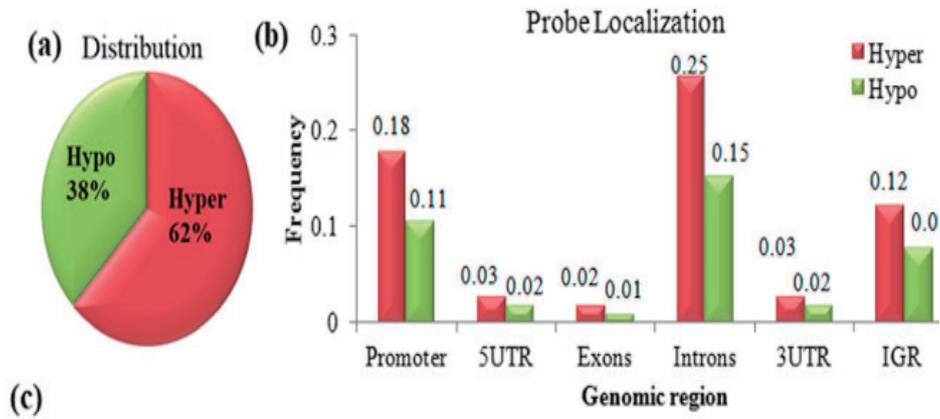


Figura 1.30. Diferenciación de zonas metiladas. A) Clasificación de las zonas de metilación (hipo e hipermetiladas). B) Distribución de las zonas hipo e hipermetiladas en las diferentes regiones del genoma 168.

Posteriormente, al analizar la metilación en los promotores y evaluar posteriormente la expresión de los mismos tanto en células normales como enfermas, observaron que en aquellos pacientes con psoriasis había una regulación negativa significativa en los genes SELENBP1 y ZNF106; mientras que PTPN22 y S100A9 predominó una regulación positiva por hipometilación (figura X1.31) ¹⁶⁸.

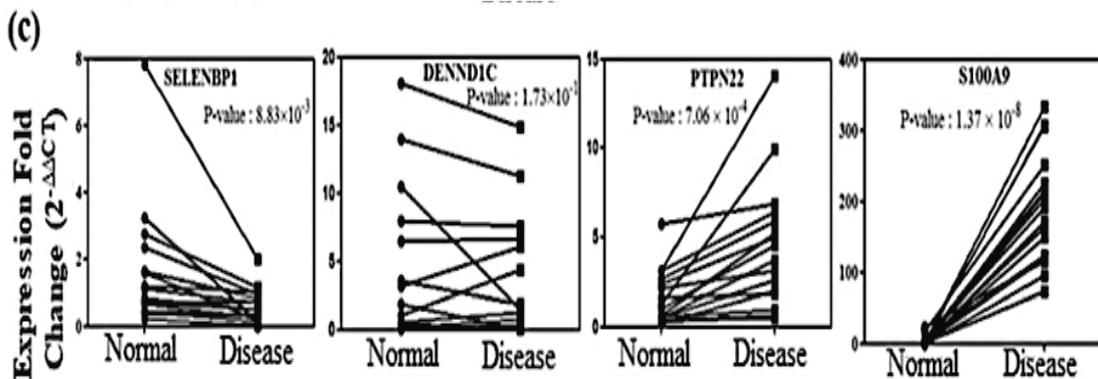


Figura 1.31. Expresión de genes en células enfermas y adyacentes ¹⁴⁹.

Los resultados muestran que hay una relación inversa entre la metilación y la expresión de genes considerados claves en la patogénesis de la psoriasis. Sugieren que la metilación del ADN tiene una participación importante en la regulación de las características fisiopatológicas de la psoriasis, lo cual podría utilizarse en un futuro para el desarrollo de medicamentos que permitan un mejor manejo clínico de la enfermedad.

En el caso de la Hidradenitis supurativa, los estudios publicados hasta la fecha en los que se relaciona la epigenética con esta enfermedad, son bastante escasos.

Si se mira el número de estudios publicados en los últimos diez años, al hacer una búsqueda conjunta con las palabras claves “epigenetics” e “hidradenitis suppurativa”, el resultado que se obtiene es el siguiente:

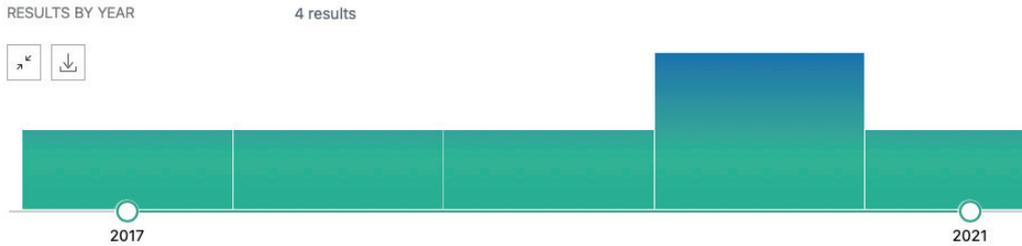


Figura 1.32. Resultados de la búsqueda “epigenetics” e “hidradenitis suppurativa” en Pubmed

Si bien es cierto que en la búsqueda aparecen 4 publicaciones, únicamente dos de ellas tratan acerca de la epigenómica de la Hidradenitis supurativa.

El primero de los artículos publicados se titula: “*Altered Global 5-Hydroxymethylation Status in Hidradenitis Suppurativa: Support for an Epigenetic Background*”¹⁶⁹. En él, se propone que los desequilibrios en la metilación del ADN pueden conducir a la desestabilización del genoma, de manera que se asume que juegan un papel en las enfermedades inflamatorias. Sin embargo, la metilación e hidroximetilación del ADN todavía no ha sido estudiada en la HS, lo que justifica este artículo.

Por tanto, el equipo investigador propone este estudio para investigar el estado de la metilación e hidroximetilación del ADN, comparando la piel lesional y perilesional en la HS con los controles sanos. Para tal fin, realizan un análisis inmunohistoquímico de la 5-metilcitosina (5-mC) y la 5-hidroximetilcitosina (5-hmC) en 30 muestras de tejido lesional, 30 muestras de tejido perilesional y 30 muestras de sujetos sanos como control.

I. INTRODUCCIÓN

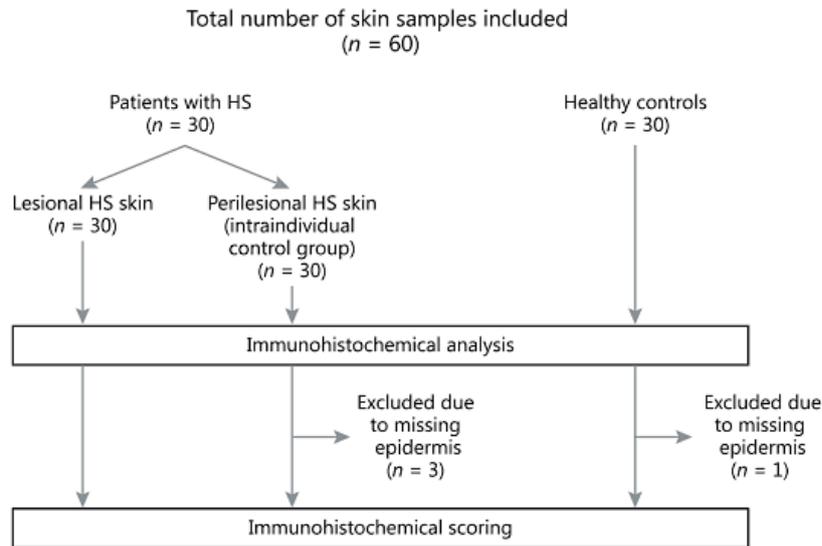


Figura 1.33. Esquema de trabajo ¹⁶⁹

Los niveles de 5-hmC fueron significativamente más bajos en la piel perilesional ($p < 0.0001$) y en la piel HS lesional ($p < 0.0001$) al compararlos con los controles sanos. No hubo diferencias significativas entre la piel con lesiones y la piel perilesional con respecto a los niveles de 5-hmC ($p = 0.6654$). En contraste con 5-hmC, la tinción de 5-mC tampoco mostró cambios significativos entre los 3 grupos.

El análisis estadístico no reveló ninguna asociación significativa entre las características de los pacientes, la gravedad de la enfermedad y los niveles de 5-mC y 5-hmC.

Lo que se concluye de este estudio es que los desequilibrios en la hidroximetilación del ADN podrían desempeñar un papel en la patogénesis de la enfermedad, papel de mayor importancia que el que tendría la metilación del ADN, razón que justifica una mayor investigación en este campo.

El segundo (y último) de los artículos que se han publicado hasta el momento se titula: “*Reduced ten-eleven translocation and isocitrate dehydrogenase expression in inflammatory hidradenitis suppurativa lesions*” ¹⁷⁰. En este artículo aparece el concepto de epigenética como tal. Se propone que, dado que los factores ambientales parecen predisponer a los pacientes a la hidradenitis suppurativa (HS), el estudio de las modificaciones epigenéticas es de gran interés para comprender mejor la patogénesis de la HS.

Así, el equipo investigador estudia la expresión de los reguladores de hidroximetilación del ADN, a saber, la familia de la TET (del inglés ten-eleven translocation) y la de la enzima isocitrato deshidrogenasa (IDH), en muestras de piel de pacientes con HS.

Para ello, se reclutaron 20 pacientes con HS y 12 sujetos sanos. Se analizó la expresión de TET1, TET2, TET3, IDH1, IDH2, IDH3a y IDH3b en tejido lesional y perilesional de pacientes con HS, así como en tejido de controles sanos, mediante la reacción en cadena de la polimerasa de transcripción inversa cuantitativa en tiempo real (RT-PCR). Además, se realizó una inmunohistoquímica para TET1, TET2 y TET3.

El análisis RT-PCR mostró que el ARNm de todos los genes estudiados estaba significativamente subexpresado en la piel con lesiones de HS en comparación con la piel sana.

La expresión de los ARNm de IDH1 e IDH2 también fue significativamente menor en la piel HS perilesional en comparación con la piel sana, y la expresión de los ARNm de TET3 fue significativamente menor en la piel lesional en comparación con la piel perilesional.

El análisis RT-PCR para la expresión de ARNm TET1, TET2 y TET3 se confirmó con un análisis inmunohistoquímico. El análisis de correlación reveló una correlación positiva significativa entre la TET y la expresión del gen IDH en la piel HS perilesional y lesional.

Por tanto, los resultados de este estudio sugieren que se producen cambios epigenéticos en el tejido con HS, y que la expresión aberrante de los reguladores de hidroximetilación del ADN puede desempeñar un papel en la patogénesis del HS.

II. Hipótesis y objetivos

I. FUNDAMENTOS

La Hidradenitis supurativa ha sido definida como una enfermedad cutánea, inflamatoria, crónica, recurrente y debilitante, que habitualmente se presenta tras la pubertad con lesiones profundas, inflamadas y dolorosas, afectando a las áreas corporales con presencia de glándulas apocrinas. Esta enfermedad afecta con mayor frecuencia a mujeres, en una proporción 3:1, a aproximadamente el 1% de la población y es considerada una enfermedad emergente.

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad son muy heterogéneas, en forma de lesiones inflamatorias, dolorosas y profundas que incluyen nódulos, abscesos y fistulas, afectando de forma variable a distintas regiones anatómicas.

Estas características que definen a la enfermedad hacen que los pacientes estén con tratamiento farmacológico desde el momento del diagnóstico, lo que hace que se reduzca el tiempo en el que se puede tomar una biopsia de las lesiones sin que el tratamiento pueda interferir en los resultados.

En el momento de iniciar el estudio, se percibió la necesidad de desarrollar un protocolo de recogida de muestras para el servicio de Dermatología que permitiese obtener una buena integridad de esta, así como que el paciente no tuviese que retrasar el inicio del tratamiento por este motivo.

La Hidradenitis supurativa es una enfermedad multifactorial, con un patrón de herencia autosómico dominante. Sin embargo, la complejidad que presenta esta enfermedad no se explica únicamente con la carga genética.

Hoy en día, las modificaciones epigenéticas están ampliamente estudiadas en enfermedades de gran complejidad, como son el cáncer y enfermedades cutáneas como la psoriasis. El estudio de estas modificaciones ha permitido dilucidar distintos mecanismos implicados en el desarrollo de estas patologías y, así, establecer biomarcadores epigenéticos que son de gran ayuda para el diagnóstico y seguimiento de distintos cánceres, como el de pulmón.

II. OBJETIVOS

La **hipótesis de trabajo** central de esta investigación es que las modificaciones epigenéticas en los pacientes con Hidradenitis supurativa podrían ser las responsables de que existan dos perfiles distintos de comportamiento de la enfermedad. Así, aquellos pacientes que se presenten un perfil folicular (también llamado perfil no progresor) presentarán unas modificaciones a nivel epigenético distintas de los pacientes que presentan un perfil inflamatorio (también llamado perfil progresor).

Por tanto, los objetivos del presente estudio son:

1. Diseño e implementación de un protocolo de recogida de datos clínicos y toma de muestras que permita mantener una óptima integridad en el ADN de las muestras seleccionadas y correlacionarlas correctamente con los datos clínicos asociados en el servicio de Dermatología del Hospital de Manises.
 - a. Selección de los pacientes en función de las manifestaciones clínicas de la enfermedad, según puedan clasificarse en perfil folicular (o no progresor) o inflamatorio (progresor).
 - b. Recogida de los datos clínicos de los pacientes de estudio para poder correlacionarlos con las muestras obtenidas.
 - c. Toma y almacenaje de biopsias de manera que se mantenga la integridad de estas en el tiempo.
2. Estudio de las firmas epigenéticas en los perfiles folicular (o no progresor) e inflamatorio (progresor) en la Hidradenitis supurativa, de manera que se pueda evaluar si existen diferencias entre ambos perfiles.
 - a. Analizar si existen diferencias a nivel epigenómico que permitan subclasificar a los pacientes según la región anatómica que esté afectada por las lesiones.
 - b. Analizar las interacciones y rutas que puedan presentar alteraciones epigenómicas en ambos perfiles y aquellos genes que puedan estar implicados.

III. Material y método

I. PROTOCOLO DE TOMA DE MUESTRAS

Debido a que no existía un protocolo de toma de datos clínicos y muestras biológicas de pacientes, se desarrolló uno para tal propósito.

Este protocolo consta de cuatro pasos y fue aprobado por la Comisión de Investigación del Hospital de Manises (Valencia) y por el Comité de Ética del Instituto de Investigación Sanitaria de La Fe (Valencia) en el marco del proyecto EPI-HS, código de proyecto **2017/0182** (Ver anexo I).

Los pacientes participantes en el análisis pertenecen a la consulta monográfica de Hidradenitis supurativa del Hospital de Manises, dirigida por el Dr. Martorell.

I.I. Criterios de inclusión de los pacientes participantes

La posibilidad de participación en el estudio se ofreció a aquellos pacientes que cumplían los siguientes criterios:

- Ser mayor de edad (18 años).
- Firmar la hoja de información al paciente y consentimiento informado. (Ver anexos II y III).
- No estar bajo tratamiento para la Hidradenitis supurativa en el momento de la biopsia, ni durante las 4 semanas anteriores.
- No haber recibido terapia biológica para la Hidradenitis supurativa ni para otra patología.
- Estar clasificados según fenotipo inflamatorio o folicular ¹
- Presencia de lesiones activas, tipo nódulo o absceso, en alguna de las siguientes regiones anatómicas:
 - Axila
 - Ingle – Muslo
 - Nalga

La selección de estas regiones anatómicas se justifica gracias al estudio realizado en el servicio de Dermatología del Hospital de Manises y publicado en enero de 2016 ¹namely follicular subtypes and inflammatory subtypes. Having an accurate definition of these two variants could help us to better identify patients who may require an early intervention with currently approved targeted immunomodulatory therapies. Objective: To define and distinguish between the epidemiological, clinical and analytic characteristics of these two HS phenotypes. Methods: An observational, descriptive, non-randomized and prospective study was conducted. Patients diagnosed with HS between May 2012 and April 2017 by a specialized unit were included. Ultrasound evaluation was performed in all cases. Results: About 197 patients were included, 100 women and 97 men, aged between 25 and 47 years. The mean age of onset was significantly different between phenotypes, ranging between 26.69 ± 9.05 in the inflammatory subtype and 17.62 ± 6.42 in the follicular subtype. Follicular subtype patients exhibited a significantly higher number of nodules combined with the presence of multiple comedons (5.65 ± 3.38 versus 0.89 ± 2.72).

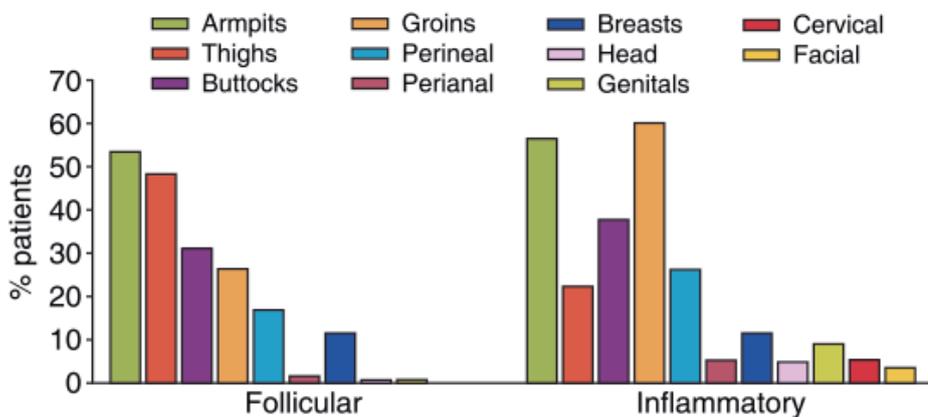


Figura 3.4. Distribución de las regiones anatómicas afectas en función del perfil de enfermedad de los pacientes afectados de HS ¹

I.II. Hoja de información al paciente y consentimiento informado

La hoja de información al paciente y consentimiento informado (anexos II y III) que se entrega a los pacientes fue aprobada por la Comisión de Investigación del Hospital de Manises (Valencia) y por el Comité de Ética del Instituto de Investigación Sanitaria de La Fe (Valencia).

En este documento se explica la naturaleza del estudio y que la participación en el mismo es voluntaria, los beneficios derivados de su participación en el estudio y que los datos personales serán confidenciales y tratados según la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales.

El documento se firma por duplicado, de manera que una copia se la lleva el paciente y la otra queda almacenada en el Servicio de Dermatología del Hospital de Manises.

I.III. Recogida de datos clínicos pre-biopsia

Previamente a la toma de la biopsia, el paciente es registrado en la base de datos del estudio. En esta base de datos se recogen características clínicas del paciente, antecedentes familiares y de medicaciones previas. Además, dicho registro queda anonimizado mediante la asignación de un código diseñado para el estudio en cuestión.

Los ítems recogidos en la base de datos se clasifican de la siguiente manera:

- Datos sociodemográficos: edad y sexo.
- Antecedentes personales:
 - o Hábito tabáquico.
 - o Hábito enólico.
 - o Síndrome de ovario poliquístico.
 - o Otras enfermedades inflamatorias.
 - o Enfermedades concomitantes.
- Antecedentes familiares de Hidradenitis supurativa y otras enfermedades inflamatorias.
- Antecedentes relacionados con la Hidradenitis supurativa:
 - o Perfil de la enfermedad.
 - o Edad de inicio y de diagnóstico.

- Relación de los brotes con alguna actividad.
- Presencia de lesiones distintas a las de la Hidradenitis, pero en relación con la enfermedad: acné, quiste pilonidal o sinus pilonidal.
- Tratamientos médicos previos:
 - Tópico.
 - Antibiótico sistémico.
 - Retinoide sistémico.
 - Antiandrógeno.
 - Inmunosupresor.
 - Terapia biológica.

I.IV. Toma de biopsia

- Se selecciona la región anatómica sobre la que se hará la toma de biopsia. Esta región seleccionada será un nódulo o absceso.
- Se anestesia la zona sobre la que se hará la biopsia.
- Toma de muestra sobre nódulo o absceso, utilizando un punch de 8 milímetros.
- La biopsia obtenida se divide en tres fragmentos, que se identifican según el código del paciente, y se almacenan a -20 grados.
- Se cura al paciente y se remite a su centro de salud para la retirada de puntos.

El reclutamiento de los pacientes comenzó en septiembre de 2017. Todas las características de los pacientes reclutados para el estudio se encuentran detalladas en el anexo IV.

II. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES SELECCIONADOS

Debido a las características de la enfermedad y los criterios de participación que los pacientes tenían que cumplir, finalmente se reclutaron en el estudio 32 sujetos, de los cuales 16 se enmarcaban en el perfil progresor (o inflamatorio) y los 16 restantes presentaban en el momento de la toma de la biopsia un perfil no progresor (o folicular).

En cuanto a las regiones anatómicas sobre las que se tomó la biopsia, en ambos grupos se obtuvieron 9 biopsias de ingle-muslo, 5 de axilas y 2 de nalgas.

III. PROCESAMIENTO DE LAS MUESTRAS

III.I. Extracción de ADN

El procesamiento de las muestras se realizó en colaboración con el Biobanco del Instituto de Investigación Sanitaria de La Fe, organismo que trabaja según el Sistema de Gestión de Calidad implantado y certificado (UNE-EN ISO 9001).

En total han participado en el estudio 32 pacientes, por tanto, se partió de 32 criotubos, con, aproximadamente, unos 2 mm³ de tejido congelado en cada uno de ellos.

La extracción de ADN se realizó utilizando el kit comercial “QIAamp® DNA Investigator Kit” (QIAGEN® ref. 56504); el ADN obtenido se disolvió en tampón Elution BUFFER (PerkinElmer® ref. CMG-763-2).

Debido a que las columnas QIAamp mini (QIAGEN®) purifican simultáneamente tanto ARN como ADN, si ambos están presentes en la muestra y, teniendo en cuenta que el ARN puede inhibir algunas reacciones enzimáticas posteriores, se añadieron 5 µL de una disolución de ARNasa A (10 mg/mL) (Mat. No. R1455S MN®), ya que lo que se necesita para los pasos posteriores es ADN libre de ARN.

III.II. Control de calidad del ADN mediante NanoDrop 2000

El control de calidad y cuantificación del ADN extraído se realizó utilizando un NanoDrop 2000. Este equipo permite realizar medidas de espectrofotometría en un amplio rango de longitudes de onda (220-750 nm) con gran exactitud y reproducibilidad, sin necesidad de emplear cubetas. Tan solo requiere un volumen de muestra de 1-2 µl y gracias a su pequeño tamaño y fácil manejo permite medir un gran número de muestras en poco tiempo.

Su funcionamiento se basa en el empleo de un sistema de retención de muestra que aprovecha la tensión superficial para formar un puente de líquido entre el pedestal inferior y un pedestal superior. En los espectrofotómetros NanoDrop el pedestal superior es el extremo de una fibra óptica conectada a una fuente de emisión de Xenón. Ambos pedestales definen un preciso y estrecho paso óptico cuya longitud varía automáticamente con la concentración de la muestra, permitiendo hacer mediciones en un rango muy amplio de concentraciones sin hacer diluciones. Esta característica lo hace idóneo para determinar la concentración y pureza de los ácidos nucleicos.

III.III. Control de integridad del ADN mediante electroforesis en gel

La **electroforesis en gel** es una técnica utilizada para separar fragmentos de ADN (u otras macromoléculas, como ARN y proteínas) por su tamaño y carga. La electroforesis consiste en aplicar una corriente a través de un gel que contiene las moléculas de interés. Con base en su tamaño y carga, las moléculas se desplazarán por el gel en diferentes direcciones o a distintas velocidades, con lo que se separan unas de otras ².

Todas las moléculas de ADN tienen la misma cantidad de carga por masa. Debido a esto, la electroforesis en gel separa los fragmentos de ADN únicamente por su tamaño. La electroforesis nos permite ver cuántos fragmentos diferentes de ADN están presentes en una muestra y, por tanto, saber el grado de degradación de una muestra ².

El Qubit es un espectrofotómetro que utiliza fluorocromos específicos para medir ácidos nucleicos y proteínas. A diferencia del Nanodrop, el Qubit permite la cuantificación de cadena simple o doble de DNA, cosa que produce una medida más precisa. Las medidas en el Qubit necesitan de una preparación previa de la muestra y de la elaboración de una recta patrón. Todos los componentes necesarios son facilitados en los kits disponibles. Se debe considerar en los ensayos de DNA de doble cadena que la concentración medida en el Nanodrop puede llegar a ser hasta 10 veces superior que la

III. MATERIAL Y MÉTODO

medida en el Qubit. En consecuencia, se debe considerar este efecto cuando se mide la concentración de una muestra.

IV. ARRAY DE METILACIÓN DE ADN

La plataforma seleccionada para el desarrollo de este estudio es la **plataforma de arrays de metilación del ADN Infinium EpicMethyl de Illumina**, por tanto, los pasos que se siguen una vez que se ha comprobado que el ADN es de calidad suficiente y se encuentra en estado de integridad, son lo que especifica Illumina en su protocolo.

Esta sección describe e ilustra el protocolo de ensayo. El ensayo requiere sólo 500 ng de ADN para el método manual, que es el seguido en este estudio.

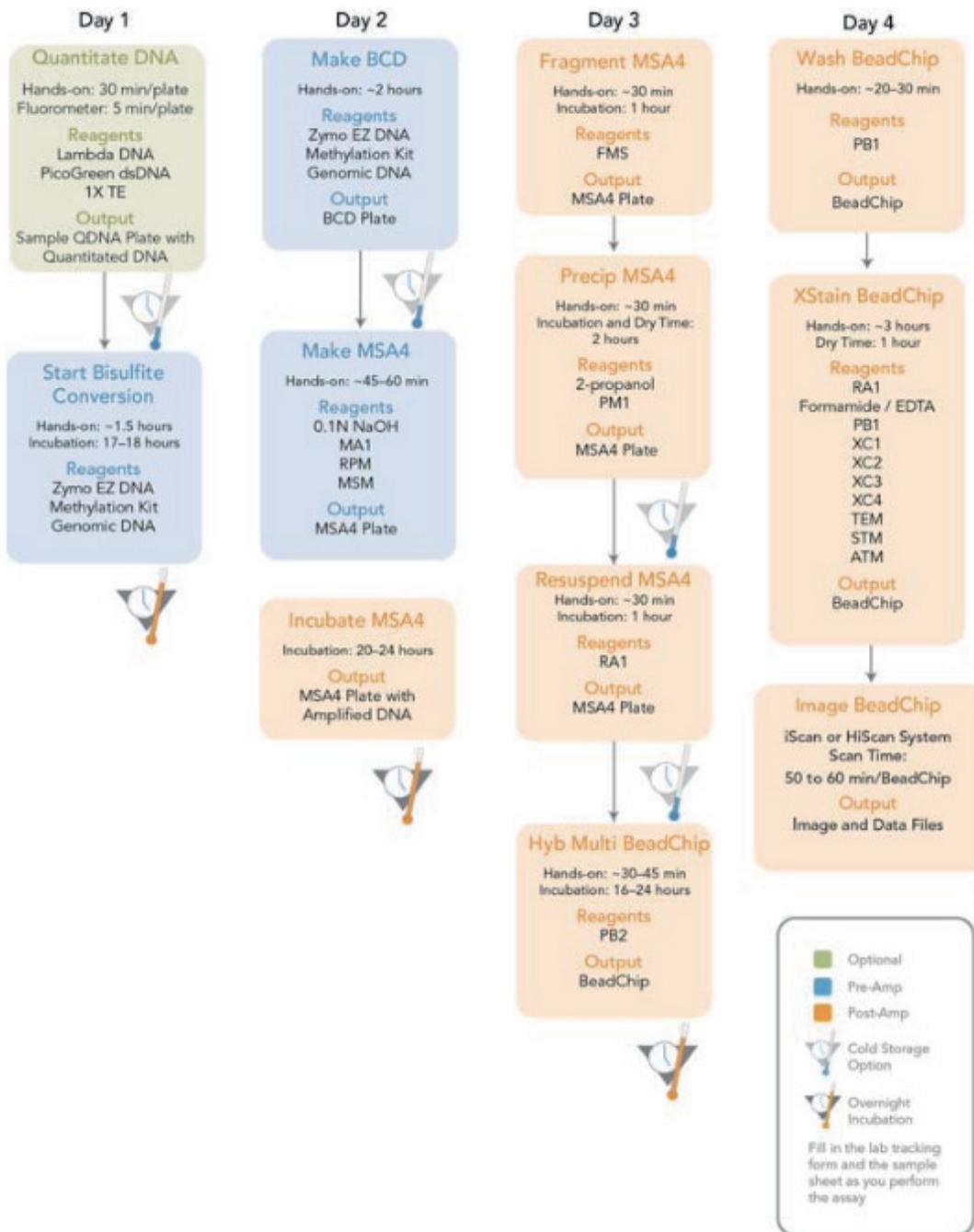


Figura 3.5. Esquema por días del protocolo de Illumina para realizar el array de ADN.

IV.I. Día 1

Conversión de las citosinas no metiladas

El ADN se trata con bisulfito de sodio utilizando un kit de conversión de bisulfito, especificado por Illumina. Después del tratamiento, las citosinas no metiladas se convierten en uracilo, mientras que las citosinas metiladas permanecen sin cambios.

Por tanto, este tratamiento convierte un fenómeno epigenético en una diferencia genética y, en consecuencia, analizable mediante diferentes técnicas. Este método se considera el “*gold standard*”, dada su potencial alta resolución cuando se combina con métodos de secuenciación ³.

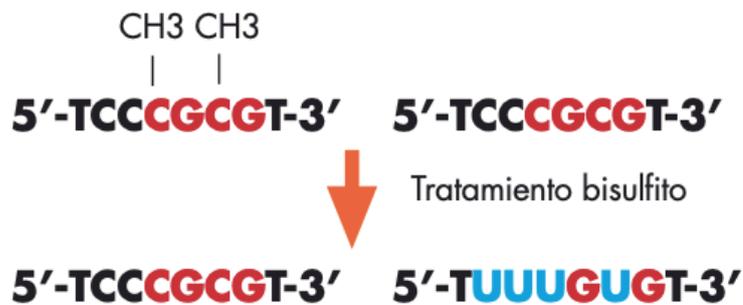


Figura 6.3. Conversión de las citosinas no metiladas en uracilos mediante el tratamiento con bisulfito.

IV.II. Día 2

Amplificación

Las muestras con las citosinas no metiladas convertidas en uracilos son desnaturalizadas y neutralizadas para prepararlas para la amplificación.

Incubación

El ADN desnaturalizado se amplifica isotérmicamente en un paso nocturno. La amplificación del genoma completo aumenta uniformemente la cantidad de la muestra de ADN en varios miles de veces sin introducir grandes cantidades de sesgo de amplificación.

IV.III. Día 3

Fragmentación

El producto amplificado se fragmenta mediante un proceso enzimático controlado que no requiere electroforesis en gel. El proceso utiliza la fragmentación del punto final para evitar la sobre fragmentación de la muestra.

Precipitación

Después de una precipitación con isopropanol, el ADN fragmentado se recoge por centrifugación a 4°C.

Resuspensión

El ADN precipitado se resuspende en el tampón de hibridación.

Hibridación

Se dispensan las muestras de ADN fragmentadas y resuspendidas en los BeadChips, o microesferas, y se incuban en el horno de hibridación Illumina para favorecer el proceso de hibridación de las muestras en los BeadChips.

El BeadChip Illumina es un método para el análisis de la expresión génica y el análisis de genotipado múltiple. El elemento esencial de la tecnología BeadChip es la unión de los oligonucleótidos en perlas de sílice.

La tecnología de Illumina para el análisis de expresión génica consiste en una serie de oligonucleótidos inmovilizados por enlaces covalentes en microesferas que se localizan en micropocillos en la superficie de la matriz o array. Estas sondas poseen una secuencia de 50 bases (mer), que es la encargada de hibridar con el ADN marcado y una secuencia denominada “*address*” que identifica cada microesfera dentro del array.



Figura 3.7. Array metilación del ADN infinium EpicMethyl con las 32 muestras hibridadas.

IV.IV. Día 4

Lavado

El ADN que no ha hibridado con la sonda es lavado, y el chip es preparado para su tinción y extensión.

Extensión

El chip se extiende y se tiñe en cámaras de flujo capilar. La extensión de base única de los oligos en el BeadChip, usando el ADN capturado como plantilla, incorpora etiquetas detectables en el BeadChip y determina el nivel de metilación de los sitios CpG de consulta.

Lectura

El sistema Illumina HiScan o iScan escanea el BeadChip, utilizando un láser para excitar el fluoróforo del producto de extensión de base única en las cuentas. El escáner registra imágenes de alta resolución de la luz emitida por los fluoróforos.

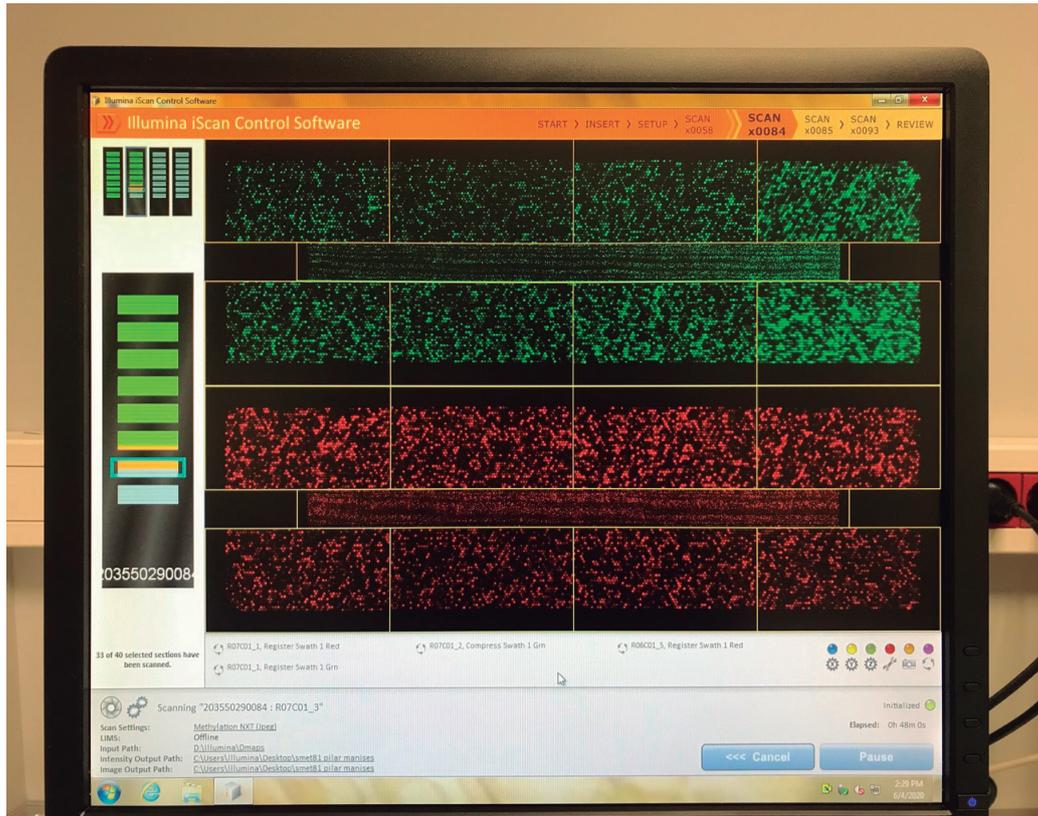


Figura 3.8. Escaneo de los arrays metilación del ADN infinium EpicMethyl con las 32 muestras hibridadas con el sistema Illumina iScan.

V. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

V.I. Normalización de datos

Los datos brutos (archivos .IDAT) fueron normalizados mediante normalización funcional utilizando el paquete de R minfi (versión 1.34).

V.II. Filtrado de CpGs

Se eliminaron aquellas CpGs con un elevado p valor de detección $P > 0.01$, así como las asociadas a SNPs. Además, se eliminaron todas las CpGs de los cromosomas sexuales.

V.III. Análisis de datos

Una vez obtenida la matriz de valores beta tras la normalización y el filtrado de los datos, se realizó un análisis exploratorio mediante PCA y mediante la representación en un heatmap con clustering de 5000 CpGs seleccionadas de manera aleatoria para visualizar posibles patrones generales o detectar outliers potenciales y observaciones anómalas.

Después se procedió al análisis de metilación diferencial mediante el ajuste, para cada CpG, de un modelo de regresión basado en rangos ⁴. El modelo incluyó la covariable localización para controlar posibles desequilibrios existentes entre los dos grupos (perfiles) a estudiar respecto a las localizaciones. Los p-valores de los modelos de regresión fueron ajustados por comparaciones múltiples mediante False Discovery Rate. Adicionalmente al análisis de metilación diferencial, se realizó un segundo análisis más sofisticado consistente en el ajuste de un modelo de regresión logística para la generación de un modelo predictivo capaz de discriminar entre el perfil no progresor y el perfil progresor. Este modelo se ajustó mediante penalización de elastic net relajado dado el elevadísimo número de variables con relación al total de observaciones en la muestra ⁵. El parámetro alpha del modelo de elastic net se fijó en 0.4 y los parámetros gamma y lambda se seleccionaron mediante 500 repeticiones de validación cruzada de 10 iteraciones.

Las CpGs con coeficientes distintos de cero tras la penalización se consideraron como seleccionadas por el modelo.

Finalmente, con las listas de CpGs obtenidas se seleccionaron los genes correspondientes y se realizó un análisis GO *Gene Ontology* mediante el software ShinyGO⁶. Los genes seleccionados para el estudio de ontología genética fueron los siguientes:

Genes candidatos que han sido identificados en la Hidradenitis supurativa:

- PSENI ⁷

- PSENN ⁷

- NCSTN ⁷

- TET1 ⁸

- TET2 ⁸
- TET3 ⁸
- IDH1 ⁸
- IDH2 ⁸
- IDH3a ⁸
- IDH3b ⁸

V.III.I. Genes candidatos identificados en la psoriasis y que comparten mecanismo patogénico en la Hidradenitis supurativa:

- IL-1 β ⁹
- IL-17 ^{10 11}
- IL-23 ¹¹
- FNT- α ^{9 11}

V.III.II. Genes candidatos identificados en la enfermedad de Crohn y que comparten mecanismo patogénico en la Hidradenitis supurativa:

- NOD2 ^{12 13}
- MHC ¹⁴
- MST1 3p21 ¹⁴

Todos los análisis se realizaron mediante el software R (versión 4.0.3) y los paquetes glmnet (versión 4.0-2) y Rfit (versión 0.24.2).

IV. Resultados

I. RESULTADOS DEL PROTOCOLO DE TOMA DE BIOPSIAS DESARROLLADO PARA EL ESTUDIO

El protocolo de recogida de datos clínicos y muestras de pacientes era una necesidad en el servicio de Dermatología, tanto de cara al desarrollo de este estudio como para estudios posteriores. Además, las muestras recogidas debían ser procesadas a nivel analítico, lo que pone de manifiesto si el protocolo y manipulación de muestras ha sido correcto o no, o si hay puntos que puedan ser optimizables de cara a futuros estudios.

I.I Recogida de los datos clínicos

Tal y como se puede ver en el anexo IV, se pudieron obtener todos los datos clínicos de los pacientes reclutados para el estudio, ya fuese por medio de entrevistas personales como mediante la revisión de la historia clínica.

1.II Recogida y almacenamiento de muestras

Una vez procesadas las muestras, se almacenaron en un congelador de -20° ubicado en el servicio de Dermatología, de manera que se pudo controlar la estabilidad de la temperatura durante el tiempo que duró el estudio, y así asegurarnos de que no sufrieron cambios de temperatura que pudieran afectar a la calidad e integridad del ADN.

1.III Concentración y calidad del ADN. Espectrofotometría y gráficos de absorción

Mediante espectrofotometría se puede determinar la concentración y la pureza de una muestra de ADN basándose en la capacidad de absorbancia de un compuesto presente en una solución a una longitud de onda determinada.

De este modo la concentración de la muestra de ADN se calcula teniendo en cuenta el valor de absorbancia obtenido a una longitud de onda de 260nm. Mientras que la relación de absorbancias $A_{260}/280$ y $A_{260}/230$ se utilizan para evaluar la pureza de las muestras, la relación $A_{260}/280$ es muy estable y se considera que un ADN de pureza óptima tiene un valor entre 1.8-2.0. Un ADN de pureza aceptable debe tener al menos una relación $A_{260}/280 > 1.6$. Un valor $A_{260}/280 < 1.6$ indica una posible contaminación por compuestos aromáticos como fenoles y proteínas. Una ratio $A_{260}/280 > 2.1$ podría deberse a la presencia de ARN en la muestra.

CÓDIGO	CONCENTRACIÓN	A 260/280	VOLUMEN	CANTIDAD
EPI-019 B	75,8 ng/ml	1,84	50 ml	3,79 mg
EPI-023 A	55,9 ng/ml	1,85	50 ml	2,80 mg
EPI-025 B	90 ng/ml	1,84	50 ml	4,50 mg
EPI-027 C	76,1 ng/ml	1,77	50 ml	3,81 mg
EPI-030 C	35 ng/ml	1,85	50 ml	1,75 mg
EPI-036 B	32,9 ng/ml	1,74	50 ml	1,65 mg
EPI-037 C	67,9 ng/ml	1,86	50 ml	3,40 mg
EPI-038 C	74,5 ng/ml	1,66	50 ml	3,73 mg
EPI-039 B	71,6 ng/ml	1,86	50 ml	3,58 mg
EPI-003 B	98,5 ng/ml	1,77	50 ml	4,93 mg
EPI-006 A	29,8 ng/ml	1,76	50 ml	1,49 mg
EPI-014 B	88,1 ng/ml	1,74	50 ml	4,41 mg
EPI-017 B	137,9 ng/ml	1,80	50 ml	6,90 mg
EPI-047 B	54,9 ng/ml	1,77	50 ml	2,75 mg
EPI-040 B	52 ng/ml	1,79	50 ml	2,60 mg
EPI-048 A	83,4 ng/ml	1,71	50 ml	4,17 mg

Tabla 4.1. Muestras correspondientes a los pacientes con subtipo inflamatorio (o progresor).

CÓDIGO	CONCENTRACIÓN	A 260/280	VOLUMEN	CANTIDAD
EPI-002 C	78,7 ng/ml	1,80	50 ml	3,94 mg
EPI-004 B	61,9 ng/ml	1,80	50 ml	3,10 mg
EPI-021 C	34 ng/ml	1,73	50 ml	1,70 mg
EPI-026 A	123 ng/ml	1,84	50 ml	6,15 mg
EPI-029 B	286,2 ng/ml	1,82	50 ml	14,31 mg
EPI-032 B	46,1 ng/ml	1,80	50 ml	2,31 mg
EPI-033 B	67 ng/ml	1,82	50 ml	3,35 mg
EPI-034 C	105,8 ng/ml	1,77	50 ml	5,29 mg
EPI-046 C	69,1 ng/ml	1,80	50 ml	3,46 mg
EPI-015 B	75,6 ng/ml	1,81	50 ml	3,78 mg
EPI-031 A	49,4 ng/ml	1,72	50 ml	2,47 mg
EPI-035 B	27,9 ng/ml	1,72	50 ml	1,40 mg
EPI-042 B	38,6 ng/ml	1,73	50 ml	1,93 mg
EPI-045 A	27,1 ng/ml	1,71	50 ml	1,36 mg
EPI-022 B	63,5 ng/ml	1,84	50 ml	3,18 mg
EPI-043 A	145,4 ng/ml	1,79	50 ml	7,27 mg

Tabla 4.2. Muestras correspondientes a los pacientes con subtipo folicular (o no progresor).

IV. RESULTADOS

Se observa que, en la mayoría de las muestras, la relación A260/280 se encuentra por encima de 1.7, valor que se acerca al considerado como óptimo para esta prueba.

El análisis por Qubit mostró concentraciones suficientes para la realización del estudio epigenómico, tal y como se observa en las tablas 4.3 y 4.4.

CÓDIGO	CONCENTRACIÓN QUBIT
EPI-019 B	9 ng/ml
EPI-023 A	12 ng/ml
EPI-025 B	60 ng/ml
EPI-027 C	50 ng/ml
EPI-030 C	29 ng/ml
EPI-036 B	16 ng/ml
EPI-037 C	41 ng/ml
EPI-038 C	33 ng/ml
EPI-039 B	114 ng/ml
EPI-003 B	57 ng/ml
EPI-006 A	22 ng/ml
EPI-014 B	26 ng/ml
EPI-017 B	28 ng/ml
EPI-047 B	38 ng/ml
EPI-040 B	27 ng/ml
EPI-048 A	38 ng/ml

Tabla 4.3. Resultados del análisis Qubit en las muestras del subtipo infamatorio (o progresor).

CÓDIGO	CONCENTRACIÓN QUBIT
EPI-002 C	57 ng/ml
EPI-004 B	41 ng/ml
EPI-021 C	41 ng/ml
EPI-026 A	21 ng/ml
EPI-029 B	156 ng/ml
EPI-032 B	17 ng/ml
EPI-033 B	23 ng/ml
EPI-034 C	50 ng/ml
EPI-046 C	39 ng/ml

EPI-015 B	46 ng/ml
EPI-031 A	29 ng/ml
EPI-035 B	9 ng/ml
EPI-042 B	20 ng/ml
EPI-045 A	7 ng/ml
EPI-022 B	78 ng/ml
EPI-043 A	28 ng/ml

Tabla 4.4. Resultados del análisis Qubit en las muestras del subtipo inflamatorio (o progresor).

Colección de figuras correspondientes al espectro de absorbancia obtenido de las muestras de pacientes clasificados como inflamatorios (o progresores):

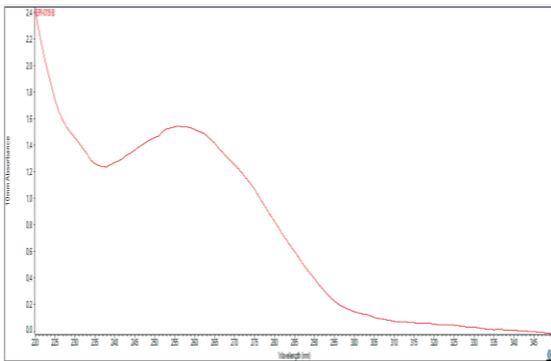


Figura 4.1. Espectro de absorbancia de la muestra EPI-019 B.

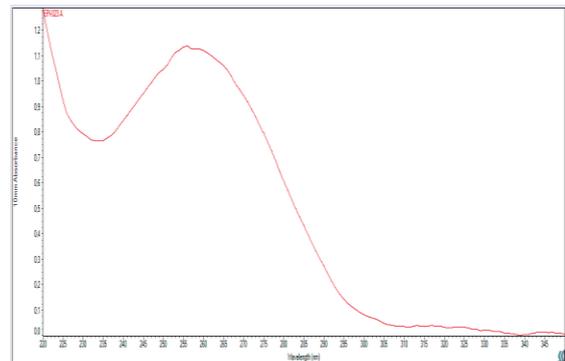


Figura 4.2. Espectro de absorbancia de la muestra EPI-023 A.

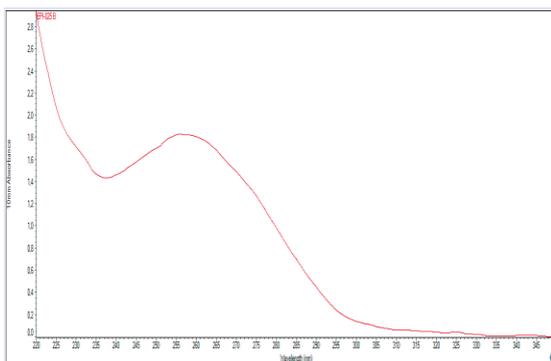


Figura 4.3. Espectro de absorbancia de la muestra EPI-025 B.

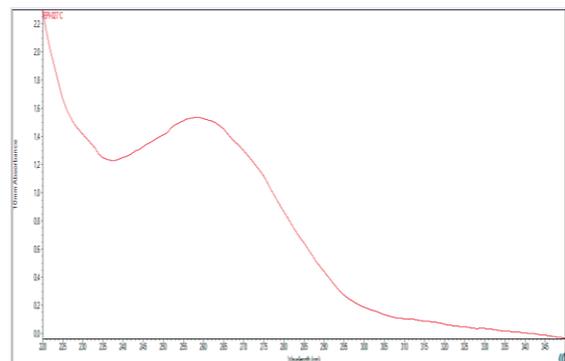


Figura 4.4. Espectro de absorbancia de la muestra EPI-027 C.

IV. RESULTADOS

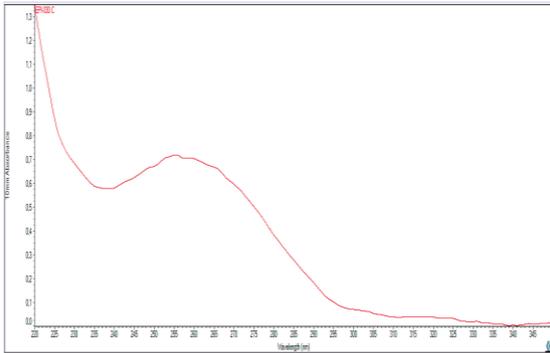


Figura 4.5. Espectro de absorbancia de la muestra EPI-030 C

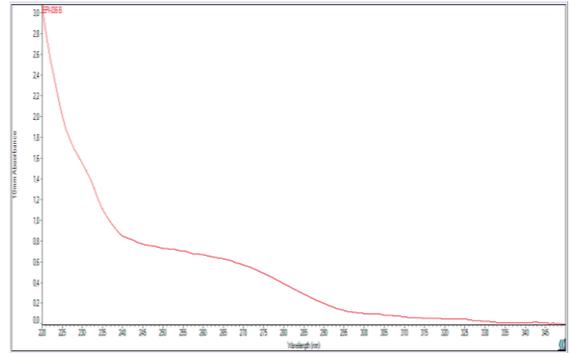


Figura 4.6. Espectro de absorbancia de la muestra EPI-036 C.

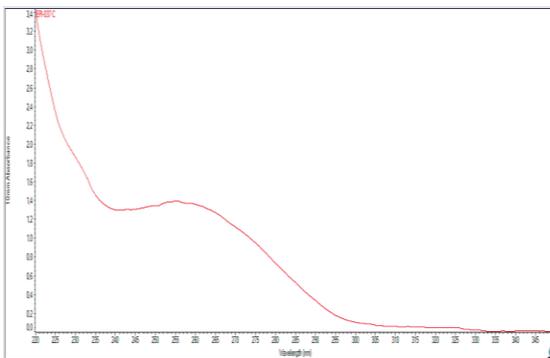


Figura 4.7. Espectro de absorbancia de la muestra EPI-037 C.

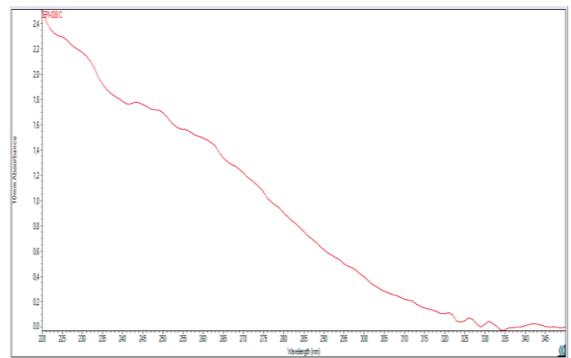


Figura 4.8. Espectro de absorbancia de la muestra EPI-038 C.

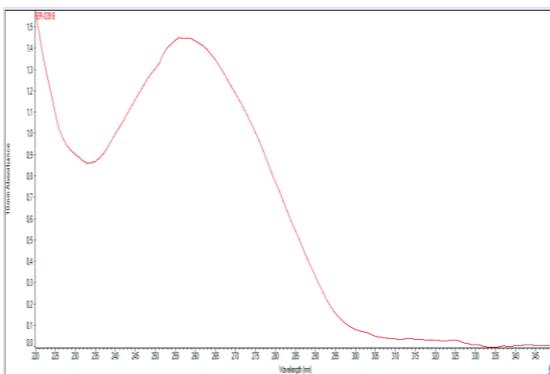


Figura 4.9. Espectro de absorbancia de la muestra EPI-039 B.

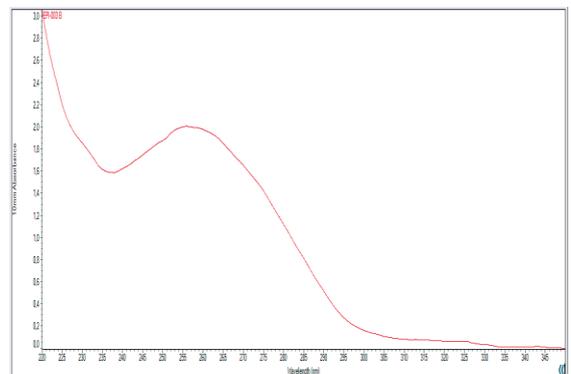


Figura 4.10. Espectro de absorbancia de la muestra EPI-003 B.

CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y EPIGENÓMICA DE LA HIDRADENITIS SUPURATIVA

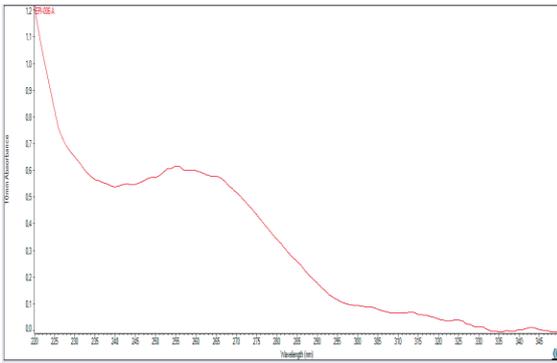


Figura 4.11. Espectro de absorción de la muestra EPI-006 A.

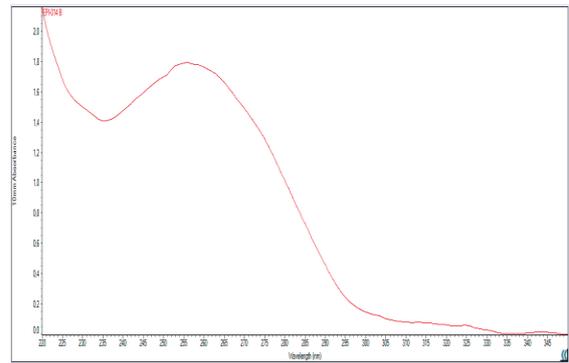


Figura 4.12. Espectro de absorción de la muestra EPI-014 B.

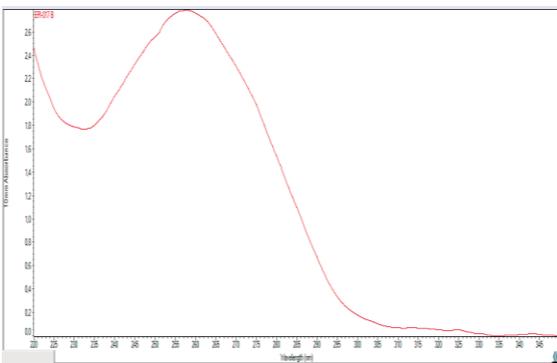


Figura 4.13. Espectro de absorción de la muestra EPI-017 B.

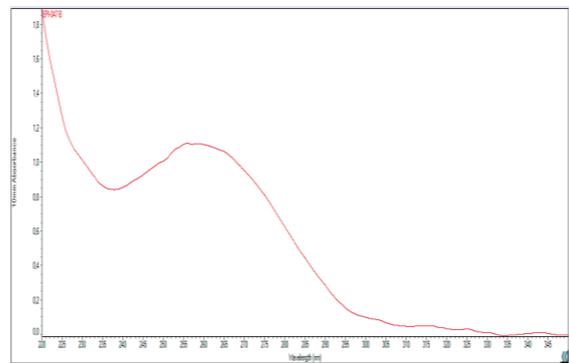


Figura 4.14. Espectro de absorción de la muestra EPI-047 B.

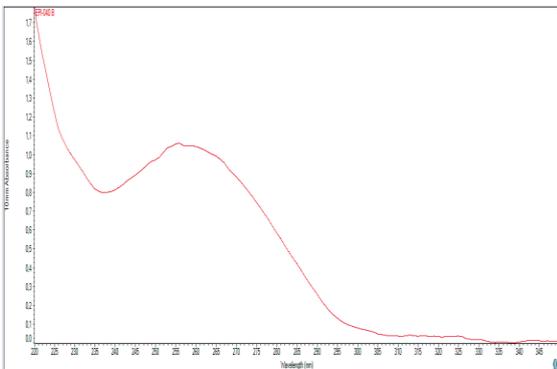


Figura 4.15. Espectro de absorción de la muestra EPI-040 B.

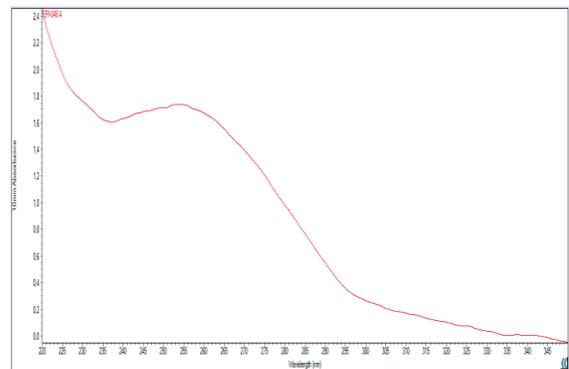


Figura 4.16. Espectro de absorción de la muestra EPI-048 A.

IV. RESULTADOS

Colección de figuras correspondientes al espectro de absorbanza obtenido de las muestras de pacientes clasificados como foliculares (o no progresores):

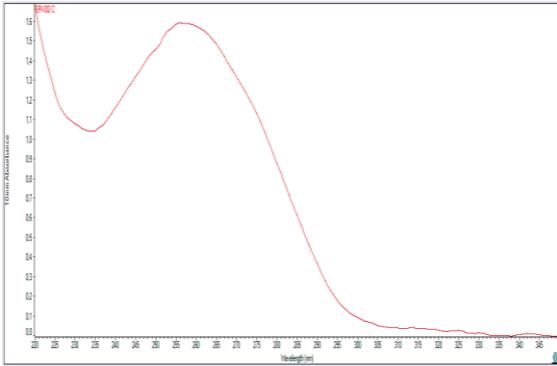


Figura 4.17. Espectro de absorbanza de la muestra EPI-002 C.

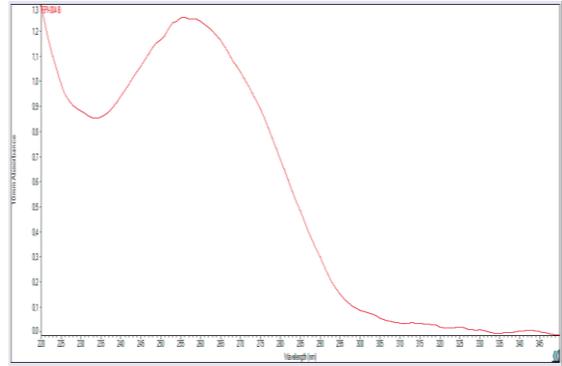


Figura 4.18. Espectro de absorbanza de la muestra EPI-004 B.

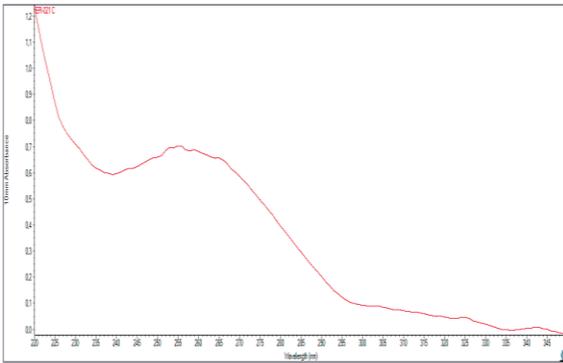


Figura 4.19. Espectro de absorbanza de la muestra EPI-021 C.

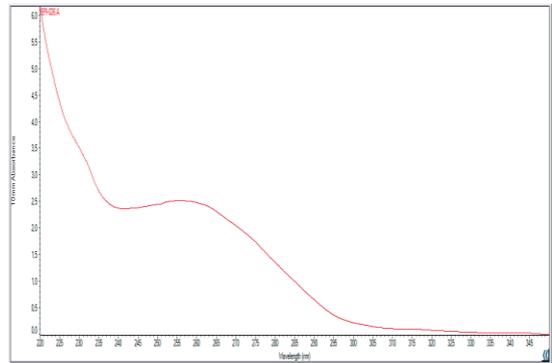


Figura 4.20. Espectro de absorbanza de la muestra EPI-026 A.

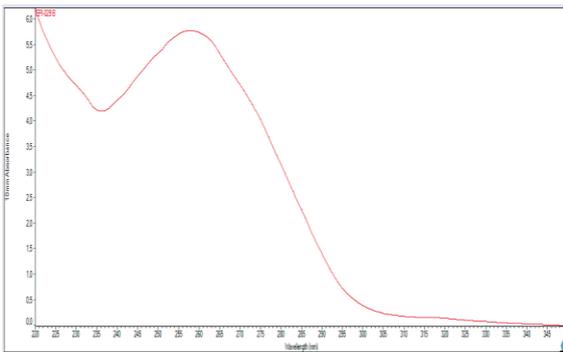


Figura 4.21. Espectro de absorbanza de la muestra EPI-029 B.

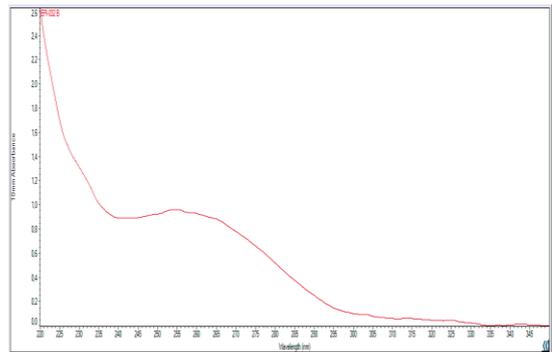


Figura 4.22. Espectro de absorbanza de la muestra EPI-032 B.

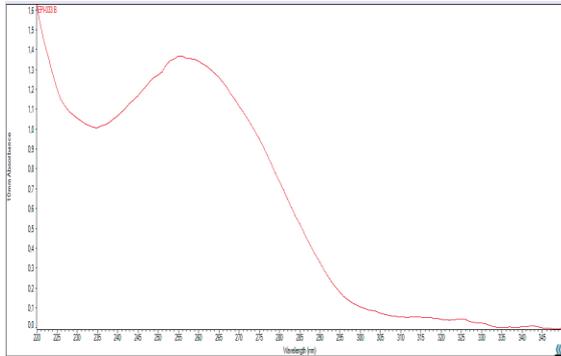


Figura 4.23. Espectro de absorbancia de la muestra EPI-033 B.

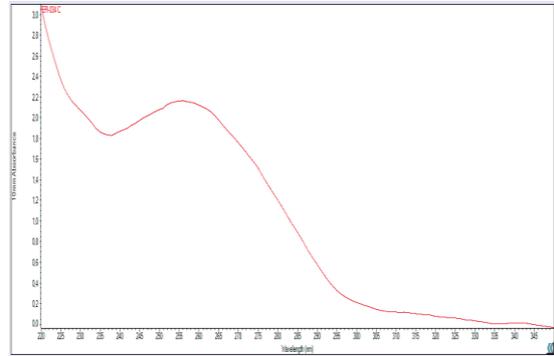


Figura 4.24. Espectro de absorbancia de la muestra EPI-034 C.

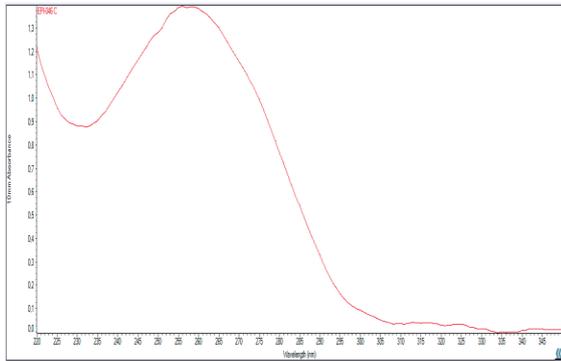


Figura 4.25. Espectro de absorbancia de la muestra EPI-046 C.

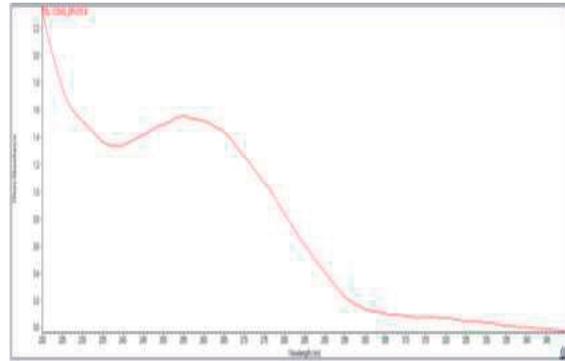


Figura 4.26. Espectro de absorbancia de la muestra EPI-015 B.

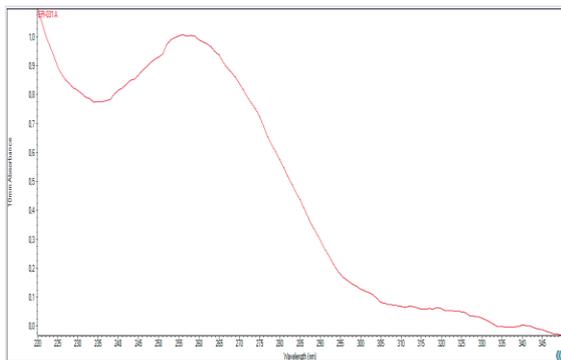


Figura 4.27. Espectro de absorbancia de la muestra EPI-031 A.

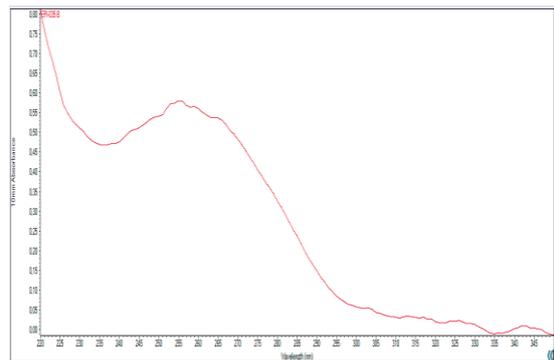


Figura 4.28. Espectro de absorbancia de la muestra EPI-035 B.

IV. RESULTADOS

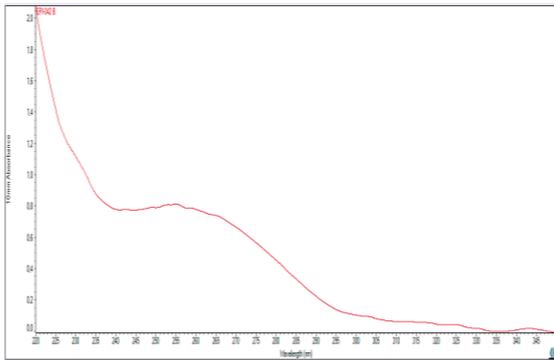


Figura 4.29. Espectro de absorbancia de la muestra EPI-042 B.

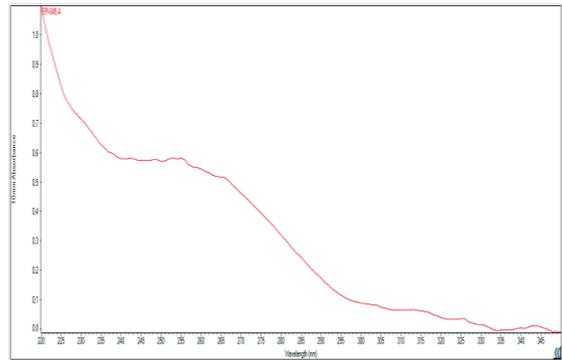


Figura 4.30. Espectro de absorbancia de la muestra EPI-045 A.

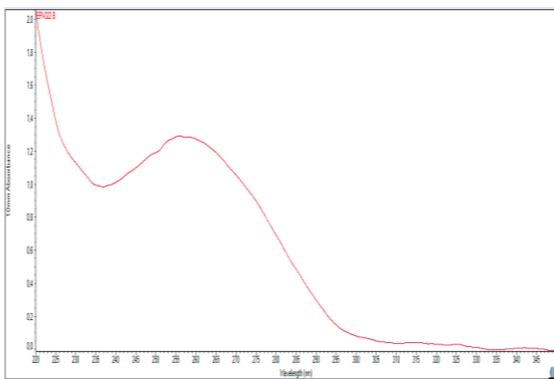


Figura 4.31. Espectro de absorbancia de la muestra EPI-022 B.

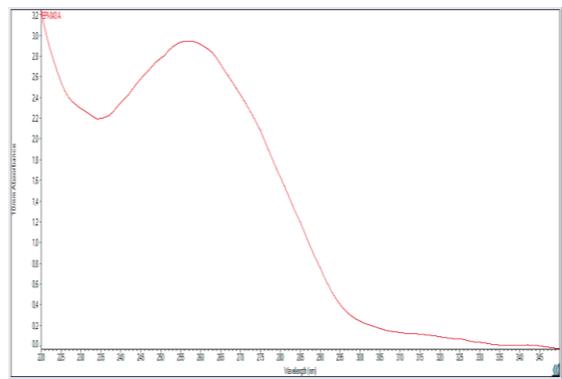


Figura 4.32. Espectro de absorbancia de la muestra EPI-043 A.

La representación de los espectros de absorbancia para cada una de las muestras seleccionadas en el estudio confirma que tanto la concentración como la calidad son óptimas para el estudio.

I.IV Integridad del ADN. Electroforesis en gel

La electroforesis en gel es una técnica que nos permite ver cuántos fragmentos diferentes de ADN están presentes en una muestra y, por tanto, saber el grado de degradación de una muestra ¹. Cuantas más bandas se observan en el gel de agarosa, mayor será la degradación de las muestras.



Figura 4.33. Electroforesis de las muestras

Tal y como se puede observar en la figura 4.33, no se observa degradación en ninguna de las muestras que se seleccionaron para el estudio.

II. RESULTADOS DEL ESTUDIO EPIGENÓMICO

Todos los análisis de los datos obtenidos se analizaron utilizando el software R (versión 4.0.3).

II.I Filtrado de CpGs

Se encontraron 2475 CpGs con un p valor de detección $p > 0.01$. Las CpGs asociadas a SNPs y cromosomas sexuales fueron 2836 y 19681 CpGs, respectivamente. Por procedimiento analítico, no se cogen para el estudio las CpGs que no tengan p valor estadísticamente significativo. Además, dado que los SNP cercanos al sitio CpG pueden alterar los niveles de metilación, también se eliminan estas CpGs para el estudio estadístico. Por último, y para evitar posibles sesgos debidos al sexo, también se eliminan las CpGs asociadas a los cromosomas sexuales.

Después del filtrado de todas estas CpGs quedaron para el análisis de datos 841403 CpGs.

II.II Análisis exploratorio

Tanto el análisis de componentes principales, como el mapa de calor (heatmap) mostraron una mezcla bastante homogénea de las distintas muestras, no encontrándose agrupaciones evidentes de distintos grupos o subgrupos ni valores extremos o anómalos (Figuras 4.34 y 4.35).

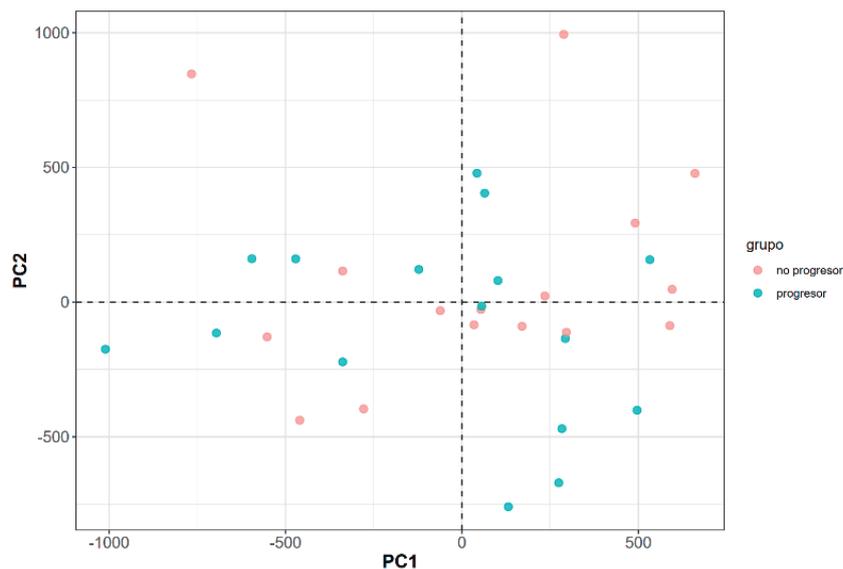


Figura 4.34. Análisis de componentes principales diferenciando por colores a los dos grupos en estudio. No se observan agrupaciones evidentes ni valores extremos o anómalos.

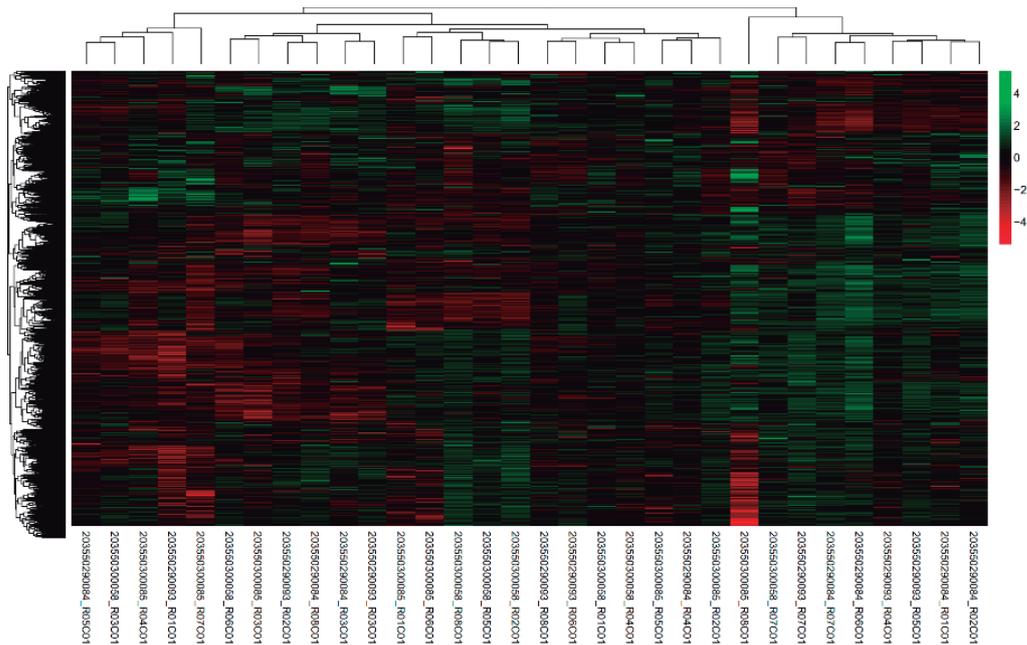


Figura 4.35. Heatmap de 5000 CpGs aleatorias en el que se representan todas las muestras. Al igual que en el análisis de componentes principales, no se ven agrupaciones evidentes ni valores extremos o anómalos

Adicionalmente, se repitió la gráfica de análisis de componentes principales distinguiendo también las distintas localizaciones, por si hubiera algún tipo de agrupación debida a la localización de la enfermedad. Sin embargo, tampoco se encontró ningún patrón claro al respecto (Figura 4.36).

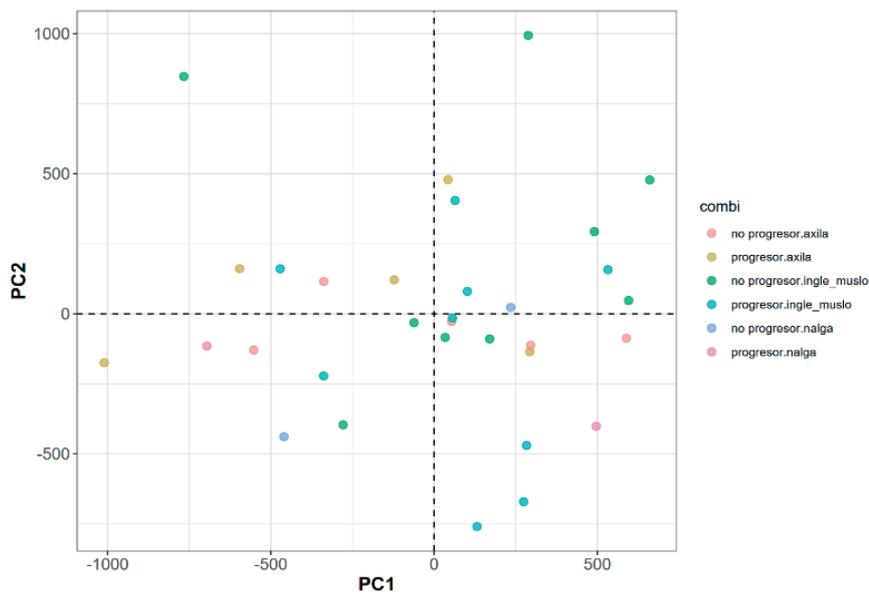


Figura 4.36. Análisis de componentes principales diferenciando por colores tanto a los dos grupos como a las tres distintas localizaciones en estudio. No se observan agrupaciones evidentes

II.III Análisis dirigido de metilación diferencial asociado a la enfermedad

El análisis de metilación diferencial tiene como objetivo encontrar las diferencias de metilación entre grupos específicos, tales como diferencias de metilación específicas de la sonda o locus.

El análisis de metilación diferencial mediante el ajuste de modelos de regresión basada en rangos encontró 54673 CpGs con diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. Sin embargo, dado el elevado número de p-valores estimados (841403) se procedió a ajustar los mismos mediante *False Discovery Rate*. Tras el ajuste de los p-valores, el número de CpGs con diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos fue de 29 (dato que corresponde con 26 genes). En el anexo V se encuentra información completa de cada una de las CpGs seleccionadas en el análisis. Adicionalmente, se representan los valores de estas CpGs en un heatmap que permite visualizar las diferencias existentes entre los grupos estudiados respecto a estas CpGs (Figura 4.37).

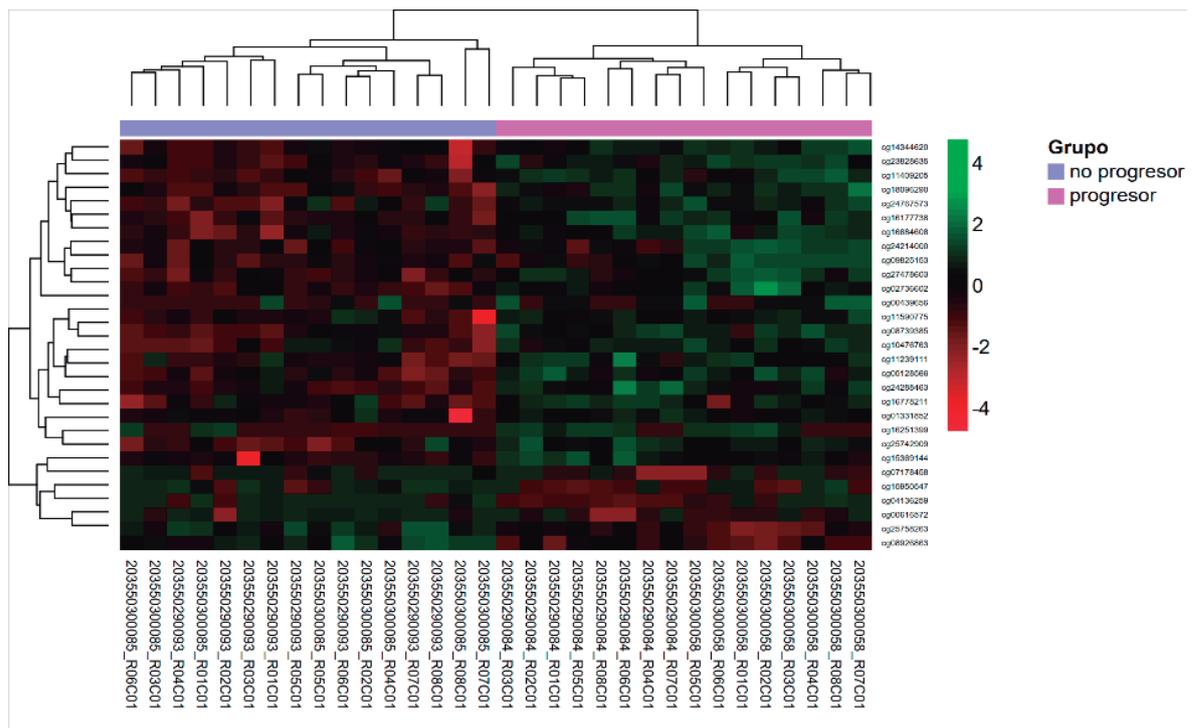


Figura 4.37. Heatmap representando los valores de metilación de las CpGs diferencialmente metiladas según el análisis de regresión basada en rangos. Se observa una buena separación entre el perfil progresor y el no progresor

Tras el análisis de regresión basada en rangos, se procedió a ajustar un modelo de regresión logística penalizada mediante elastic net. Este modelo estudia las combinaciones de CpGs que permiten diferenciar entre grupos. Las 500 repeticiones de validación cruzada determinaron que los valores $\lambda = 0.07$ y $\gamma = 1$ eran los óptimos para el ajuste del modelo. Una vez ajustado, el modelo seleccionó 146 CpGs (corresponden con 135 genes) como capaces de discriminar entre los perfiles progresor y no progresor. En el anexo V se encuentra la información completa de cada una de las CpGs seleccionadas en el análisis. Adicionalmente, se representan los valores de estas CpGs en un heatmap que permite visualizar las diferencias existentes entre los grupos estudiados respecto a estas CpGs (Figura 4.38).

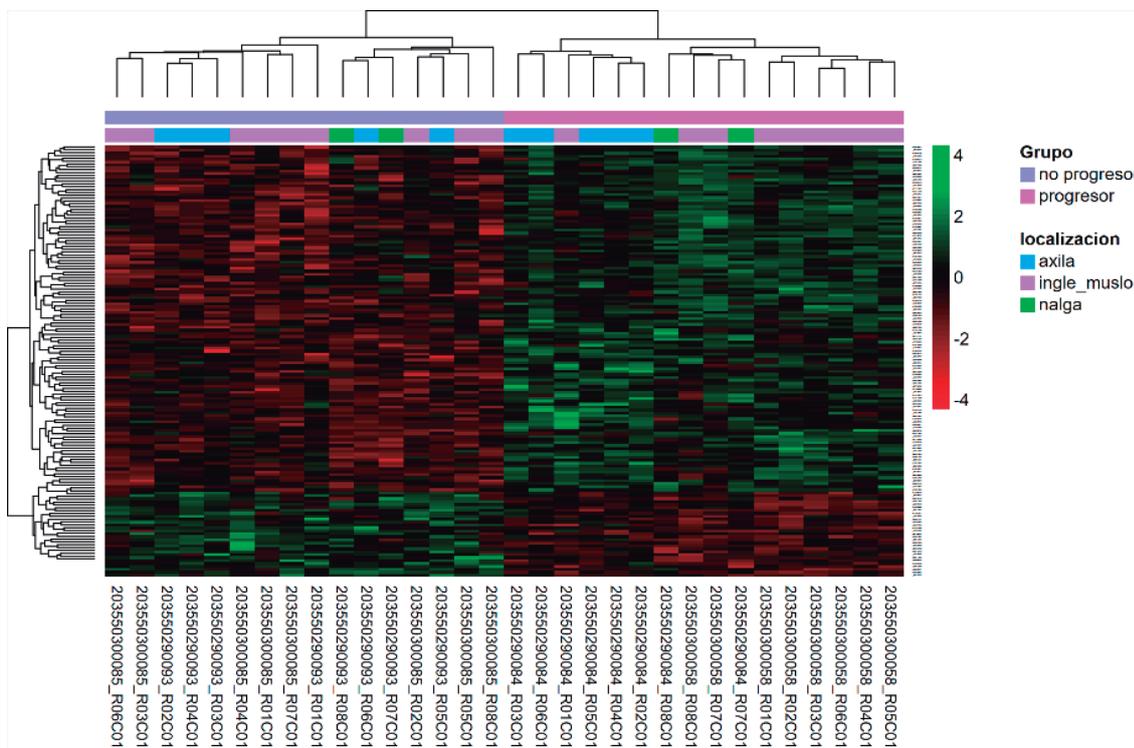


Figura 4.38. Heatmap representando los valores de metilación de las CpGs seleccionadas por el modelo de regresión ajustado mediante elastic net. Se observa una capacidad muy buena de discriminación entre el perfil progresor y el no progresor.

Los 135 genes que se encontraron diferencialmente metilados se estudiaron para saber qué proteínas codifican, cuál es su función molecular y en qué procesos biológicos están implicados, utilizando la herramienta online uniprot (<https://www.uniprot.org>) (anexo VI).

IV. RESULTADOS

Así, se encuentran diferencialmente metilados genes que codifican proteínas implicadas en los procesos de replicación y transcripción mediado por las ADN y ARN polimerasas, como son AP3B1, ATF7IP, RTRAF, Cbx7, GTF2IRD1, INTS6, KHDRBS1, MEIS3, NR4A2, PHRF1, POLQ, POLR2B, FOXP4, RPS6KA4, SMYD3, TP73, ZBTB24, ZHX2, ZNF141, ZNF354A y ZNF626, genes implicados en procesos metabólicos tanto celulares como de metabolitos, como son ALDH1A2, CTSB, ENPP7, ERLIN2, NR4A2, POLR2B, QDPR, ACOX1, SLC19A1, SSH1, UXS1, genes implicados en el desarrollo embrionario, como ALDH1A2 y NR4A2, o el gen EPN2, que codifica la proteína epsina-2, implicada en la regulación positiva de la vía de señalización Notch. Las características de estos grupos de genes son las siguientes:

Replicación y transcripción mediada por ADN y ARN polimerasas
AP3B1, cromosoma 5
<ul style="list-style-type: none">- Proteína: Subunidad beta-1 del complejo AP-3- Función molecular:<ul style="list-style-type: none">o Unión de proteínas dependiente de GTPo Unión a la proteína fosfatasa- Proceso biológico:<ul style="list-style-type: none">o Transporte axonal anterógradoo Transporte anterógrado de vesículas sinápticaso Procesamiento y presentación de antígenos, antígeno lipídico exógeno vía MHC clase Ibo Coagulación sanguíneao Morfogénesis celularo Proceso de modificación de las proteínas celulareso Homeostasis celular de iones de zinco Establecimiento de la localización de proteínas en la membrana mitocondrial implicada en la fisión mitocondrialo Diferenciación de granulocitoso Diferenciación de células progenitoras hematopoyéticaso Homeostasis del número de célulaso Respuesta inflamatoriao Transporte intracelular de proteínaso Morfogénesis pulmonaro Organización del lisosomao Organización del melanosomao Transcripción de ARNm por la ARN polimerasa IIo Organización de los gránulos densos de las plaquetaso Regulación positiva de la diferenciación de las células T NKo Regulación positiva de la transcripción por la ARN polimerasa IIo Localización de proteínas en la superficie celularo Orientación de la proteína al lisosomao Regulación de la actividad catalíticao Proceso del sistema respiratorio

IV. RESULTADOS

ATF7IP, cromosoma 12

- Proteína: Proteína activadora del factor de transcripción 7-interactiva 1
- Función molecular:
 - Actividad ATPasa
 - Actividad de co-represor de la transcripción
- Proceso biológico:
 - Metilación del ADN
 - Regulación negativa de la transcripción, provocada por el ADN
 - Regulación negativa de la transcripción por la ARN polimerasa II
 - Regulación positiva del ensamblaje de la heterocromatina dependiente de la metilación del ADN
 - Regulación positiva de la transcripción, provocada por el ADN
 - Estabilización de proteínas
 - Regulación de la estabilidad de las proteínas
 - Regulación de la transcripción de la ARN polimerasa II Ensamblaje del complejo de preiniciación
 - Proceso viral

RTRAF, cromosoma 14

- Proteína: Proteína del factor de transcripción, traducción y transporte del ARN
- Función molecular:
 - Unión de proteínas idénticas
 - Unión de ARN
 - Unión del complejo de la ARN polimerasa II
- Proceso biológico:
 - Regulación negativa de la actividad de la proteína quinasa
 - Regulación positiva de la transcripción por la ARN polimerasa II
 - Transporte de ARN
 - Empalme del ARNt, mediante corte endonucleolítico y ligadura
 - Proceso viral

Cbx7, cromosoma 22

- Proteína: Proteína cromobox homóloga a la 7
- Función molecular:
 - Unión a la cromatina
 - Unión de histonas metiladas
 - Unión de ARN monocatenario
- Proceso biológico:
 - Organización de la cromatina
 - Regulación negativa de la transcripción por la ARN polimerasa II
 - Regulación positiva de la elongación de la transcripción a partir del promotor de la ARN polimerasa II
 - Desarrollo de las glándulas sebáceas

GTF2IRD1, cromosoma 7

- Proteína: Proteína general del factor de transcripción II-I que contiene el dominio de repetición 1
- Función molecular:
 - Actividad del factor de transcripción de unión al ADN
 - Actividad del factor de transcripción de unión al ADN, específico de la ARN polimerasa II
 - Actividad del represor de la transcripción de unión al ADN, específica de la ARN polimerasa II
 - Unión al ADN específica de la región reguladora cis de la ARN polimerasa II
- Proceso biológico:
 - Desarrollo de organismos multicelulares
 - Regulación negativa de la transcripción por la ARN polimerasa II
 - Regulación de la transcripción, templada por el ADN
 - Transcripción por la ARN polimerasa II
 - Transición entre la fibra lenta y la rápida S

IV. RESULTADOS

INTS6, cromosoma 13

- Proteína: Subunidad 6 del complejo integrador
- Función molecular:
 - Actividad del receptor de señalización transmembrana
- Proceso biológico:
 - Procesamiento del extremo 3 del ARNsn
 - Procesamiento del ARNsn
 - Transcripción del snRNA por la ARN polimerasa II

KHDRBS1, cromosoma 1

- Proteína: Proteína 1 asociada a la transducción de señales, que contiene un dominio KH y se une al ARN
- Función molecular:
 - Unión del ADN
 - Unión de proteínas idénticas
 - Unión de ARNm
 - Unión de poli(A)
 - Unión de ARN poli(U)
 - Unión de complejos proteicos
 - Unión de dominios proteicos específicos
 - Unión a la proteína tirosina quinasa
 - Unión de ARN
 - Unión del dominio SH2
 - Unión del dominio SH3
 - Actividad de adaptador de señalización
- Proceso biológico:
 - Transición G1/S del ciclo celular mitótico
 - Transición G2/M del ciclo celular mitótico
 - Procesamiento del ARNm
 - Regulación negativa de la transcripción, provocada por el ADN
 - Regulación negativa de la transcripción por la ARN polimerasa II
 - Regulación positiva de la exportación de ARN del núcleo
 - Regulación positiva de la iniciación de la traducción
 - Regulación del splicing alternativo del ARNm, a través del espliceosoma
 - Regulación del empalme del ARNm, a través del espliceosoma
 - Regulación de la exportación de ARN desde el núcleo
 - Espermatogénesis
 - Vía de señalización del receptor de células T

MEIS3, cromosoma 19

- Proteína: Proteína homeobox Meis3
- Función molecular:
 - Actividad del activador de la transcripción de unión al ADN, específica de la ARN polimerasa II
 - Actividad de factor de transcripción de unión al ADN, específica de la ARN polimerasa II
 - Región reguladora cis de la ARN polimerasa II, específica de la secuencia de unión al ADN
 - Unión al ADN específica de la secuencia
 - Unión al ADN de doble cadena específica de la secuencia
- Proceso biológico:
 - Morfogénesis de órganos animales
 - Desarrollo del cerebro
 - Especificación del patrón embrionario
 - Desarrollo del ojo
 - Regulación positiva de la proliferación de la población celular
 - Regulación positiva de la transcripción por la ARN polimerasa II

NR4A2, cromosoma 2

- Proteína: Receptor nuclear subfamilia 4 grupo A miembro 2
- Función molecular:
 - Unión de beta-catenina
 - Unión al ADN
 - Actividad del activador de la transcripción de unión al ADN, específica de la ARN polimerasa II S
 - Actividad del factor de transcripción de unión al ADN, específica de la ARN polimerasa II
 - Unión del receptor de glucocorticoides
 - Actividad del receptor nuclear Fuente:
 - Actividad de heterodimerización de proteínas
 - Unión del receptor X retinoide
 - Región reguladora cis de la ARN polimerasa II, unión al ADN específica de la secuencia
 - Unión de ADN de doble cadena específica de la secuencia
 - Unión de iones de zinc
- Proceso biológico:
 - Comportamiento locomotor del adulto
 - Vía de señalización canónica Wnt
 - Respuesta celular al estímulo de la hormona liberadora de corticotropina
 - Respuesta celular al estímulo extracelular
 - Respuesta celular al estrés oxidativo
 - Diferenciación de las neuronas del sistema nervioso central
 - Axonogénesis de las neuronas de proyección del sistema nervioso central
 - Proceso biosintético de la dopamina
 - Diferenciación de las neuronas dopaminérgicas
 - Diferenciación de las células grasas
 - Síndrome de adaptación general
 - Desarrollo de la habénula

PHRF1, cromosoma 11

- Proteína: Proteína 1 que contiene el dominio PHD y RING
- Función molecular:
 - Unión de iones metálicos
 - Fijación específica de dominios de proteínas
 - Unión a la ARN polimerasa
- Proceso biológico:
 - Procesamiento del ARNm
 - Transcripción por la ARN polimerasa II

POLQ, cromosoma 3

- Proteína: ADN polimerasa theta
- Función molecular:
 - Actividad exonucleasa 5'-3'
 - Actividad de la 5'-desoxirribosa-5-fosfato liasa
 - Unión al ATP
 - Unión a la cromatina
 - Unión de ADN dañado
 - Actividad de la ADN polimerasa dirigida al ADN
 - Unión de proteínas idénticas
 - Actividad de la helicasa de ADN monocatenario
- Proceso biológico:
 - Reparación de escisión de bases
 - Respuesta celular al estímulo de daño en el ADN
 - Replicación del ADN dependiente del ADN
 - reparación del ADN
 - Reparación de la rotura de la doble cadena
 - Reparación de la rotura de la doble cadena mediante la unión alternativa de extremos no homólogos S
 - Reparación de la rotura de la doble cadena mediante recombinación homóloga
 - Regulación negativa de la reparación de la rotura de la doble cadena

POLR2B, cromosoma 4

- Proteína: Subunidad de la ARN polimerasa II dirigida por el ADN RPB2
- Función molecular:
 - Unión de la cromatina
 - Unión al ADN
 - Actividad de la ARN polimerasa dirigida al ADN 5'-3'
 - Unión de iones metálicos
 - Unión de ribonucleósidos
 - Unión a ARN
- Proceso biológico:
 - Captación de ARNm con 7-metilguanosina
 - Vía de señalización del receptor del factor de crecimiento de fibroblastos
 - Empalme del ARNm, a través del espliceosoma
 - Regulación negativa de la recombinación del ADN en el telómero
 - Regulación positiva de la transcripción viral
 - Regulación del silenciamiento de genes por miRNA
 - Proceso metabólico del ARN
 - Transcripción de ARNs por la ARN polimerasa II
 - Transcripción, templada por el ADN
 - Transcripción por la ARN polimerasa II
 - Reparación de escisión de nucleótidos acoplada a la transcripción
 - Elongación de la transcripción a partir del promotor de la ARN polimerasa II
 - Iniciación de la transcripción a partir del promotor de la ARN polimerasa II

FOXP4, cromosoma 6

- Proteína: Proteína de caja de horquilla P4
- Función molecular:
 - Actividad del factor de transcripción de unión al ADN, específico de la ARN polimerasa II
 - Actividad de represión de la transcripción por unión al ADN, específica de la ARN polimerasa II
 - Unión de iones metálicos
 - Unión al ADN específica de la región cis de la ARN polimerasa II
- Proceso biológico:
 - Regulación negativa de la transcripción por la ARN polimerasa II
 - Regulación de la transcripción por la ARN polimerasa I

RPS6KA4, cromosoma 11

- Proteína: Proteína ribosomal S6 quinasa alfa-4
- Función molecular:
 - Unión de ATP
 - Unión de iones de magnesio
 - Actividad de la proteína serina/treonina quinasa
 - Actividad de la proteína serina quinasa
 - Actividad de la proteína treonina quinasa
 - Actividad de la proteína ribosómica S6 cinasa
- Proceso biológico:
 - Fosforilación de la histona H3-S10
 - Fosforilación de la histona H3-S28
 - Fosforilación de la histona
 - Respuesta inflamatoria
 - Vía de señalización mediada por la interleucina 1
 - Transducción de señales intracelulares
 - Regulación negativa de la producción de citoquinas
 - Fosforilación de peptidil-serina
 - Regulación positiva de la actividad del factor de transcripción CREB
 - Regulación positiva de la acetilación de las histonas
 - Regulación positiva de la fosforilación de las histonas
 - Regulación positiva de la actividad del factor de transcripción NF- κ B
 - Regulación positiva de la transcripción por la ARN polimerasa II
 - Fosforilación de proteínas
 - Regulación de la transcripción por el ADN

SMYD3, cromosoma 1

- Proteína: Histona-lisina N-metiltransferasa SMYD3
- Función molecular:
 - Actividad de la histona-lisina N-metiltransferasa
 - Unión de iones metálicos
 - Unión al ADN de la región cis-reguladora de la ARN polimerasa II
 - Unión del complejo de la ARN polimerasa II
 - Unión al ADN de la región reguladora de la transcripción intrónica de la ARN polimerasa II
- Proceso biológico:
 - Respuesta celular al estímulo de la dexametasona
 - Establecimiento de la localización de la proteína
 - Metilación de lisinas de las histonas
 - Desarrollo de las células de los miotubos
 - Regulación negativa de la actividad de la proteína quinasa
 - Ensamblaje del nucleosoma
 - Regulación positiva de la fosforilación de la peptidil-serina
 - Regulación positiva de la transcripción por la ARN polimerasa II

TP73, cromosoma 1

- Proteína: Proteína tumoral p73
- Función molecular:
 - Actividad del activador de la transcripción de unión al ADN, específica de la ARN polimerasa II
 - Actividad del factor de transcripción de unión al ADN
 - Actividad del factor de transcripción de unión al ADN, específica de la ARN polimerasa II
 - unión de proteínas idénticas
 - Unión de proteínas de la familia MDM2/MDM4
 - Unión de iones metálicos
 - Unión de p53
 - Unión de proteínas quinasas
 - Unión de la región reguladora cis de la ARN polimerasa II Unión del ADN específica de la secuencia
 - Unión de factores de transcripción
 - Región reguladora de la transcripción Unión del ADN específica de la secuencia
- Proceso biológico:
 - Activación de la actividad MAPK
 - Detención del ciclo celular
 - Respuesta celular al estímulo del daño en el ADN
 - Vía de señalización apoptótica intrínseca en respuesta al daño del ADN
 - Vía de señalización apoptótica intrínseca en respuesta al daño del ADN por el mediador de clase p53
 - Desarrollo del riñón
 - Reparación de desajustes
 - Regulación negativa de la proliferación de las células del músculo cardíaco
 - Regulación negativa de la proliferación de la población celular
 - Regulación negativa de la diferenciación de las neuronas
 - Regulación positiva del proceso apoptótico

ZBTB24, cromosoma 6

- Proteína: Dedo de zinc y proteína que contiene el dominio BTB 24
- Función molecular:
 - Actividad del factor de transcripción de unión al ADN
 - Unión de iones metálicos
 - Unión al ADN de la región reguladora cis de la ARN polimerasa II
- Proceso biológico:
 - Diferenciación de las células progenitoras hematopoyéticas
 - Regulación de la transcripción por la ARN polimerasa II

ZHX2, cromosoma 8

- Proteína: Dedos de zinc y proteína homeoboxes 2
- Función molecular:
 - Unión al ADN
 - Actividad del factor de transcripción de unión al ADN, específica de la ARN polimerasa II
 - Unión de proteínas idénticas
 - Unión de iones metálicos
 - Actividad de heterodimerización de proteínas
 - Actividad de homodimerización de proteínas
- Proceso biológico:
 - Proceso catabólico del ARNm
 - Regulación negativa de la diferenciación de las neuronas
 - Regulación negativa de la transcripción, por el ADN
 - Regulación negativa de la transcripción por la ARN polimerasa II
 - Regulación de la transcripción por la ARN polimerasa II
 - Diferenciación de las neuronas bipolares de la retina
 - Mantenimiento de la población de células madre somáticas

ZNF141, cromosoma 4

- Proteína: Proteína de dedos de zinc 141
- Función molecular:
 - Actividad del factor de transcripción de unión al ADN, específica de la ARN polimerasa II
 - Unión de iones metálicos
 - Unión al ADN específica de la región reguladora cis de la ARN polimerasa II
- Proceso biológico:
 - Morfogénesis de las estructuras anatómicas
 - Morfogénesis de las extremidades
 - Regulación negativa de la transcripción por la ARN polimerasa II
 - Regulación de la transcripción, mediada por el ADN
 - Transcripción por la ARN polimerasa II

ZNF354A, cromosoma 5

- Proteína: Proteína de dedos de zinc 354A
- Función molecular:
 - Actividad del factor de transcripción de unión al ADN, específica de la ARN polimerasa II
 - Unión de iones metálicos
 - Unión al ADN específica de la región reguladora cis de la ARN polimerasa II
- Proceso biológico:
 - Desarrollo del riñón
 - Regulación negativa de la transcripción por la ARN polimerasa II
 - Fragmentación nucleolar
 - Regulación de la transcripción por la ARN polimerasa II
 - Respuesta al ácido fólico
 - Respuesta a la hipoxia
 - Percepción sensorial del túnel

IV. RESULTADOS

ZNF626, cromosoma 19

- Proteína: Proteína de dedos de zinc 626
- Función molecular:
 - Actividad del factor de transcripción de unión al ADN, específica de la ARN polimerasa II
 - Unión de iones metálicos
 - Unión al ADN específica de la región cis reguladora de la ARN polimerasa II
- Proceso biológico:
 - Regulación de la transcripción, mediada por ADN

Tabla 5.1 Genes metilados diferencialmente implicados en los procesos de replicación y transcripción mediada por ADN y ARN polimerasas

Procesos metabólicos celulares
<p>ALDH1A2, cromosoma 15</p> <ul style="list-style-type: none"> - Proteína: Deshidrogenasa retiniana 2 - Función molecular: <ul style="list-style-type: none"> ○ Actividad de la 3-cloroalil aldehído deshidrogenasa ○ Actividad de la enzima aldehído deshidrogenasa (NAD⁺) ○ Unión a la retina ○ Actividad de la deshidrogenasa de la retina - Proceso biológico: <ul style="list-style-type: none"> ○ Proceso biosintético del ácido 9-cis-retinoico ○ Desarrollo de los vasos sanguíneos ○ Desarrollo del tejido muscular cardíaco ○ Respuesta celular al ácido retinoico ○ Determinación de la simetría bilateral ○ Desarrollo del ojo embrionario tipo cámara ○ Desarrollo del tracto digestivo embrionario ○ Morfogénesis embrionaria de las extremidades anteriores ○ Desarrollo de la cara ○ Morfogénesis del corazón ○ Desarrollo del cerebro posterior ○ Desarrollo del riñón ○ Desarrollo del hígado ○ Desarrollo del pulmón ○ Desarrollo del intestino medio ○ Morfogénesis del epitelio embrionario ○ Regulación negativa de la proliferación de la población celular ○ Desarrollo de las células de la cresta neural ○ Desarrollo del tubo neural ○ Diferenciación de las neuronas ○ Desarrollo del páncreas ○ Desarrollo de la glándula pituitaria ○ Regulación positiva del proceso apoptótico ○ Regulación positiva de la proliferación de la población celular

CTSH, cromosoma 15

- Proteína: Pro-catepsina H
- Función molecular:
 - Actividad aminopeptidasa
 - Actividad de la endopeptidasa de tipo cisteína implicada en el proceso apoptótico
 - Actividad de la endopeptidasa de tipo cisteína
 - Actividad de la peptidasa de tipo cisteína
 - Actividad de endopeptidasa
 - Actividad del receptor MHC de clase I activador específico de HLA-A
 - Actividad de la peptidasa
 - Actividad de la endopeptidasa de tipo serina
 - Fijación de la hormona tiroidea
- Proceso biológico:
 - Respuesta inmunitaria adaptativa
 - Procesamiento y presentación de antígenos
 - Proceso catabólico de la bradiquinina
 - Proceso metabólico de las proteínas celulares
 - Respuesta celular al estímulo de la hormona tiroidea
 - Subdivisión dicotómica de las unidades terminales implicadas en la ramificación pulmonar
 - cascada ERK1 y ERK2
 - Vía de señalización reguladora de la respuesta inmunitaria
 - Proteólisis de proteínas de membrana
 - Desarrollo del metanefros
 - Regulación negativa del proceso apoptótico
 - Proceso catabólico de los neuropéptidos
 - Degranulación de neutrófilos
 - Regulación positiva de la angiogénesis
 - Regulación positiva de la migración celular
 - Regulación positiva de la proliferación de la población celular
 - Regulación positiva de la migración de células epiteliales

ENPP7, cromosoma 17

- Proteína: Miembro de la familia 7 de la ectonucleótida pirofosfatasa/fosfodiesterasa
- Función molecular:
 - Actividad de la diéster hidrolasa fosfórica
 - Actividad de la esfingomielina fosfodiesterasa
 - Unión de iones de zinc
- Proceso biológico:
 - Homeostasis de los ácidos grasos
 - Proceso metabólico de los glicoesfingolípidos
 - Digestión de los lípidos
 - Regulación negativa de la proliferación de la población celular
 - Regulación negativa de la replicación del ADN
 - Regulación positiva del proceso biosintético de la ceramida
 - Regulación positiva de la absorción intestinal de colesterol
 - Regulación positiva del proceso catabólico de la esfingomielina
 - Regulación de la absorción intestinal de lípidos
 - Proceso catabólico de la esfingomielina
 - Proceso metabólico de la esfingomielina

ERLIN2, cromosoma 8

- Proteína: Erlina 2
- Función molecular:
 - Unión del colesterol
 - Unión de la proteína ligasa de la ubiquitina
- Proceso biológico:
 - Proceso metabólico del colesterol
 - Regulación negativa del proceso biosintético del colesterol
 - Regulación negativa del proceso de biosíntesis de los ácidos grasos
 - Vía de señalización SREBP
 - Transporte transmembrana
 - Vía ERAD dependiente de la ubiquitina

NR4A2, cromosoma 2

- Proteína: Receptor nuclear subfamilia 4 grupo A miembro 2
- Función molecular:
 - Unión de beta-catenina
 - Unión al ADN
 - Actividad del activador de la transcripción de unión al ADN, específica de la ARN polimerasa II S
 - Actividad del factor de transcripción de unión al ADN, específica de la ARN polimerasa II
 - Unión del receptor de glucocorticoides
 - Actividad del receptor nuclear Fuente:
 - Actividad de heterodimerización de proteínas
 - Unión del receptor X retinoide
 - Región reguladora cis de la ARN polimerasa II, unión al ADN específica de la secuencia
 - Unión de ADN de doble cadena específica de la secuencia
 - Unión de iones de zinc
- Proceso biológico:
 - Comportamiento locomotor del adulto
 - Vía de señalización canónica Wnt
 - Respuesta celular al estímulo de la hormona liberadora de corticotropina
 - Respuesta celular al estímulo extracelular
 - Respuesta celular al estrés oxidativo
 - Diferenciación de las neuronas del sistema nervioso central
 - Axonogénesis de las neuronas de proyección del sistema nervioso central
 - Proceso biosintético de la dopamina
 - Diferenciación de las neuronas dopaminérgicas
 - Diferenciación de las células grasas
 - Síndrome de adaptación general
 - Desarrollo de la habénula

POLR2B, cromosoma 4

- Proteína: Subunidad de la ARN polimerasa II dirigida por el ADN RPB2
- Función molecular:
 - Unión de la cromatina
 - Unión al ADN
 - Actividad de la ARN polimerasa dirigida al ADN 5'-3'
 - Unión de iones metálicos
 - Unión de ribonucleósidos
 - Unión a ARN
- Proceso biológico:
 - Captación de ARNm con 7-metilguanosina
 - Vía de señalización del receptor del factor de crecimiento de fibroblastos
 - Empalme del ARNm, a través del espliceosoma
 - Regulación negativa de la recombinación del ADN en el telómero
 - Regulación positiva de la transcripción viral
 - Regulación del silenciamiento de genes por miRNA
 - Proceso metabólico del ARN
 - Transcripción de ARNs por la ARN polimerasa II
 - Transcripción, templada por el ADN
 - Transcripción por la ARN polimerasa II
 - Reparación de escisión de nucleótidos acoplada a la transcripción
 - Elongación de la transcripción a partir del promotor de la ARN polimerasa II
 - Iniciación de la transcripción a partir del promotor de la ARN polimerasa II

QDPR, cromosoma 4

- Proteína: Dihidropteridina reductasa
- Función molecular:
 - Actividad de la 6,7-dihidropteridina reductasa
 - Actividad de transferencia de electrones
 - Unión de proteínas idénticas
 - Unión de NADH
 - Unión a NADPH
- Proceso biológico:
 - Proceso metabólico celular de los aminoácidos
 - Respuesta celular al fármaco
 - Proceso metabólico de la dihidrobiopterina
 - Desarrollo del hígado
 - Proceso catabólico de la L-fenilalanina
 - Proceso metabólico de la L-fenilalanina
 - Respuesta al ion aluminio
 - Respuesta al glucagón
 - Respuesta al ion plomo
 - Proceso biosintético de la tetrahydrobiopterina

ACOX1, cromosoma 17

- Proteína: Acil-coenzima A oxidasa peroxisomal 1
- Función molecular:
 - Actividad de la acil-CoA oxidasa
 - Unión del FAD
 - Unión de ácidos grasos
 - Fijación del dinucleótido de flavina adenina
 - Actividad de la palmitoil-CoA oxidasa
 - Unión al dominio PDZ
 - Actividad de homodimerización de proteínas
 - Unión del N-terminal de la proteína
- Proceso biológico:
 - Proceso metabólico del ácido alfa-linolénico
 - Homeostasis del colesterol
 - Beta-oxidación de los ácidos grasos mediante la acil-CoA oxidasa
 - Proceso catabólico de los ácidos grasos
 - Oxidación de ácidos grasos
 - Generación de metabolitos precursores y energía
 - Proceso biosintético del peróxido de hidrógeno
 - Homeostasis de los lípidos
 - Proceso metabólico de los lípidos
 - Fisión del peroxisoma
 - Proceso metabólico de las prostaglandinas
 - Localización de proteínas
 - Regulación del proceso metabólico
 - Espermatogénesis
 - Beta-oxidación de ácidos grasos de cadena muy larga
 - Proceso metabólico de los ácidos grasos de cadena muy larga

SLC19A1, cromosoma 21

- Proteína: Transportador de folato reducido
- Función molecular:
 - Unión del GMP-AMP cíclico
 - Actividad transportadora transmembrana del GMP cíclico-AMP
 - Actividad del antiportador de folato:anión
 - Fijación del ácido fólico
 - Actividad transportadora transmembrana del ácido fólico
 - Actividad transportadora transmembrana del metotrexato
 - Actividad del transportador transmembrana de aniones orgánicos
- Proceso biológico:
 - Importación transmembrana de GMP-AMP cíclico a través de la membrana plasmática
 - Embarazo femenino
 - Importación de folato a través de la membrana plasmática
 - Transporte transmembrana de folatos
 - Proceso metabólico del ácido fólico
 - Transporte de ácido fólico
 - Transporte de metotrexato
 - Transporte de aniones orgánicos
 - Transporte transmembrana
 - Transporte a través de la barrera hematoencefálica

SSH1, cromosoma 12

- Proteína: Proteína fosfatasa Slingshot homóloga 1
- Función molecular:
 - Unión a la actina
 - Actividad de la fosfatasa de fosfoproteína
 - Actividad de la proteína serina fosfatasa
 - Actividad de la proteína treonina fosfatasa
 - Actividad de la proteína tirosina/serina/treonina fosfatasa
 - Actividad de la proteína tirosina fosfatasa
 -
- Proceso biológico:
 - Organización del citoesqueleto de actina
 - Morfogénesis celular
 - Respuesta celular al ATP
 - Transmisión sináptica química excitatoria
 - Regulación negativa de la polimerización de los filamentos de actina
 - Regulación positiva de la agrupación de receptores de glutamato AMPA
 - Regulación positiva del potencial postsináptico excitatorio
 - Regulación positiva de la muerte de las neuronas
 - Regulación positiva de la plasticidad sináptica
 - Regulación positiva de la migración de las células musculares lisas asociadas a los vasos sanguíneos
 - Desfosforilación de proteínas
 - Regulación del proceso metabólico de las proteínas celulares

UXS1, cromosoma 2

- Proteína: Ácido UDP-glucurónico descarboxilasa 1
- Función molecular:
 - Unión de proteínas idénticas
 - Unión de NAD⁺
 - Actividad de homodimerización de proteínas
 - Actividad de la UDP-glucuronato descarboxilasa
- Proceso biológico:
 - Proceso metabólico de la D-xilosa
 - Proceso biosintético de la UDP-D-xilosa

Tabla 5.2. Genes metilados diferencialmente implicados en procesos metabólicos celulares

Desarrollo embrionario
<p>ALDH1A2, cromosoma 15</p> <ul style="list-style-type: none"> - Proteína: Deshidrogenasa retiniana 2 - Función molecular: <ul style="list-style-type: none"> ○ Actividad de la 3-cloroalil aldehído deshidrogenasa ○ Actividad de la enzima aldehído deshidrogenasa (NAD⁺) ○ Unión a la retina ○ Actividad de la deshidrogenasa de la retina - Proceso biológico: <ul style="list-style-type: none"> ○ Proceso biosintético del ácido 9-cis-retinoico ○ Desarrollo de los vasos sanguíneos ○ Desarrollo del tejido muscular cardíaco ○ Respuesta celular al ácido retinoico ○ Determinación de la simetría bilateral ○ Desarrollo del ojo embrionario tipo cámara ○ Desarrollo del tracto digestivo embrionario ○ Morfogénesis embrionaria de las extremidades anteriores ○ Desarrollo de la cara ○ Morfogénesis del corazón ○ Desarrollo del cerebro posterior ○ Desarrollo del riñón ○ Desarrollo del hígado ○ Desarrollo del pulmón ○ Desarrollo del intestino medio ○ Morfogénesis del epitelio embrionario ○ Regulación negativa de la proliferación de la población celular ○ Desarrollo de las células de la cresta neural ○ Desarrollo del tubo neural ○ Diferenciación de las neuronas ○ Desarrollo del páncreas ○ Desarrollo de la glándula pituitaria ○ Regulación positiva del proceso apoptótico ○ Regulación positiva de la proliferación de la población celular

NR4A2, cromosoma 2

- Proteína: Receptor nuclear subfamilia 4 grupo A miembro 2
- Función molecular:
 - Unión de beta-catenina
 - Unión al ADN
 - Actividad del activador de la transcripción de unión al ADN, específica de la ARN polimerasa II S
 - Actividad del factor de transcripción de unión al ADN, específica de la ARN polimerasa II
 - Unión del receptor de glucocorticoides
 - Actividad del receptor nuclear Fuente:
 - Actividad de heterodimerización de proteínas
 - Unión del receptor X retinoide
 - Región reguladora cis de la ARN polimerasa II, unión al ADN específica de la secuencia
 - Unión de ADN de doble cadena específica de la secuencia
 - Unión de iones de zinc
- Proceso biológico:
 - Comportamiento locomotor del adulto
 - Vía de señalización canónica Wnt
 - Respuesta celular al estímulo de la hormona liberadora de corticotropina
 - Respuesta celular al estímulo extracelular
 - Respuesta celular al estrés oxidativo
 - Diferenciación de las neuronas del sistema nervioso central
 - Axonogénesis de las neuronas de proyección del sistema nervioso central
 - Proceso biosintético de la dopamina
 - Diferenciación de las neuronas dopaminérgicas
 - Diferenciación de las células grasas
 - Síndrome de adaptación general
 - Desarrollo de la habénula

Tabla 5.3. Genes diferencialmente implicados en el desarrollo embrionario

Vía de señalización NOTCH
<p>EPN2, cromosoma 17</p> <ul style="list-style-type: none"> - Proteína: Epsina 2 - Función molecular: <ul style="list-style-type: none"> ○ Unión a la caderina ○ Unión de clatrina ○ Unión de fosfolípidos - Proceso biológico: <ul style="list-style-type: none"> ○ Endocitosis ○ Organización de la membrana ○ Regulación negativa de la angiogénesis germinal ○ Regulación negativa de la vía de señalización del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular ○ Regulación positiva de la vía de señalización Notch

Tabla 5.4. Características del gen EPN2

III. ANÁLISIS DE ONTOLOGÍA GENÉTICA Y GENES CANDIDATOS

Tanto la lista de genes generada a partir de los resultados de los modelos de regresión basados en rangos como la lista generada a partir del modelo de elastic net se utilizaron para hacer un análisis GO mediante la plataforma *Shiny Go* (<http://bioinformatics.sdstate.edu/go/>). En ninguno de los dos casos se encontraron resultados significativos.

III.1. Análisis de genes candidatos

Se estudió la metilación diferencial del siguiente listado de genes candidatos para comprobar su posible papel en la enfermedad: PSEN1, PSENEN, NCSTN, TET1, TET2, TET3, IDH1, IDH2, IDH3A, IDH3B, IL1B, IL17A, IL17B, IL17C, IL17D, IL23A, IL23R, FNTA, NOD2, HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DPA1, HLA-DQA1, HLA-DPB1, HLA-DQB1, HLA-DRA, HLA-DRB1 y MST1.

Dado el elevado número de CpGs a estudiar, y la dificultad de interpretar cambios puntuales en una sola CpG del gen, se realizó una aproximación consistente en representar los valores de metilación de todas las CpGs del gen en escala real. Esta representación se realizó para cada gen, agrupando los resultados por separado para cada uno de los dos grupos estudiados, así como para las distintas localizaciones. La observación de estas representaciones no permitió deducir ninguna diferencia relevante entre los distintos grupos estudiados para ninguno de los genes (anexo VII).

V. Discusión

I. DISCUSIÓN DEL PROTOCOLO DE TOMA DE BIOPSIAS DESARROLLADO PARA EL ESTUDIO

Aunque las Ciencias Experimentales y de la Salud han experimentado en el último siglo avances de gran importancia, todavía existen diversas ocasiones en las que ante un mismo problema se actúa de diferente manera. Una forma de evitar esto es incorporar al flujo de trabajo herramientas que faciliten la toma de decisiones y que puedan ser fácilmente implementables. Para tal fin, se han desarrollado herramientas que, esencialmente, son principios y recomendaciones diseñadas para este objetivo; las guías clínicas y los protocolos.

Un protocolo, en términos generales, es definido como un acuerdo entre profesionales expertos en un determinado tema y en el cual se han esclarecido las actividades a realizar ante una determinada tarea. Así, serían susceptibles de protocolizarse aquellas actividades físicas, verbales y mentales que son planificadas y realizadas por los profesionales, incluyéndose tanto actividades autónomas como delegadas ¹.

El desarrollo de protocolos estandarizados en la investigación nos permite poder replicar estudios minimizando las posibilidades de error de procedimientos. La protocolización, entendida como una metodología o como una técnica, precisa un aprendizaje y un entrenamiento práctico como cualquier otro aspecto de la medicina, sobre todo si se pretende que tenga una base científica. La enorme importancia de estos aspectos se explica porque al ser un protocolo una herramienta que se va a aplicar sobre los pacientes, si es una mala herramienta (mal diseñada) puede producir el efecto contrario al buscado (sistematizando decisiones inadecuadas y/o errores), o no utilizarse ².

De una manera esquemática, el proceso de protocolización una vez definido el tema a protocolizar consta de las siguientes fases ³:

1º. Fase de preparación. Esta fase, o fase inicial, termina cuando se tiene una estructura definida y un cuerpo de conocimientos suficientes sobre el problema de salud que se va a protocolizar.

2º. Fase de elaboración del documento. Consiste en dar forma de protocolo, es decir, en redactar un documento con todos los datos y conocimientos recogidos en la fase anterior. Termina cuando existe una redacción provisional del documento del protocolo.

3º. Fase de análisis crítico. Consiste en someter la estructura diseñada y la redacción obtenida en las fases anteriores a la discusión y crítica de los profesionales y usuarios a los que afectará su puesta en

marcha. Tras recoger las sugerencias y modificaciones correspondientes termina con la elaboración del texto definitivo del documento del protocolo. En esta fase sería deseable pilotar el funcionamiento del protocolo antes de ponerlo en marcha de una forma generalizada.

4º. Fase de difusión e implantación. La puesta en marcha: consiste en difundir el protocolo, ya terminado, a todo el personal implicado en el mismo. En este momento se debe fijar una fecha para la puesta en marcha del protocolo, fecha en la que termina esta fase.

5º. Fase de evaluación. La evaluación del protocolo (monitorización del cumplimiento): fija la periodicidad con la cual se comentará y analizará el cumplimiento del protocolo, para garantizar su utilidad. Esta fase no termina nunca.

Así, siguiendo estos pasos se tendrá una herramienta que cumpla las siguientes características básicas de un buen protocolo ⁴:

- Validez: cuando el protocolo es llevado a la práctica, el seguimiento de sus recomendaciones consigue los resultados esperados.
- Fiabilidad: con la misma evidencia científica y métodos de desarrollo del protocolo, otro grupo de expertos llegaría a los mismos resultados.
- Reproducibilidad: en circunstancias clínicas semejantes, el protocolo es interpretado y aplicado de la misma manera por distintos profesionales.
- Aplicabilidad clínica: los grupos de pacientes a los que es aplicable un protocolo deben estar bien identificados, y que sus recomendaciones sean aplicables en la práctica cotidiana.
- Flexibilidad: deben especificarse las excepciones conocidas y esperadas, en las que las recomendaciones no son aplicables.

Si se analiza el protocolo desarrollado en base a las características que según la bibliografía debe tener un buen protocolo, se observa que cumple con las cinco características anteriormente explicadas.

El protocolo es válido ya que, una vez puesto en marcha, se obtuvieron todos los datos clínicos y las muestras esperadas. En cuanto a términos de fiabilidad y reproducibilidad, fueron distintos facultativos del servicio de Dermatología los que, en diferentes momentos, participaron en la recogida de las muestras de los pacientes, poniendo así de manifiesto que el protocolo fue reproducible y fiable para distintos investigadores. La aplicabilidad clínica del mismo se obtiene de los criterios de inclusión, en los que está bien especificado sobre qué pacientes se puede aplicar el protocolo, al igual que la flexibilidad, ya que las posibles excepciones también están recogidas.

Observando los resultados obtenidos en las muestras en términos de concentración, calidad e integridad, se aprecia que el ADN extraído de cada una de las muestras cumple con estos parámetros establecidos por la comunidad científica. Tal y como se especifica en el capítulo de materiales y métodos, la recogida de muestras comenzó en septiembre de 2017 y el análisis de las muestras se realizó en marzo de 2020, de manera que las muestras estuvieron almacenadas durante ese tiempo. La asociación entre el tiempo transcurrido desde la toma de biopsia hasta el momento del procesamiento de las muestras con los resultados de concentración, calidad e integridad resalta que el protocolo desarrollado para la toma de las muestras proporciona datos que avalan el correcto funcionamiento de este.

La posibilidad de que, dentro de un servicio médico quirúrgico de un hospital, como es el ejemplo del servicio de Dermatología del Hospital de Manises, cada uno de los facultativos pueda recoger las muestras necesarias según el protocolo seguido para el estudio abre la posibilidad de una mayor implicación de los miembros del servicio en la investigación. Además, cabe destacar que, cuanto más detallado sea el protocolo menor será el riesgo de error a la hora de seguirlo y más sencillo será para nuevos investigadores seguirlo.

Tras analizar los datos clínicos recogidos para el estudio, se echa en falta la existencia de datos médicos, como pueden ser parámetros analíticos. Para ello, lo primero que será necesario es la estandarización de los parámetros analíticos que se quieren analizar. Se propone realizar un estudio de aquellos parámetros que se ven alterados en los pacientes que padecen Hidradenitis supurativa, de manera que pueda crearse un perfil analítico consensuado que contenga todos los parámetros seleccionados. Así, con la creación de este perfil, se podrá tener en una única analítica todas las medidas analíticas para los pacientes con esta enfermedad. La estandarización de los parámetros analíticos es un primer paso crear un circuito optimizado para la recogida de datos clínicos, pero para poder integrarlo con la recogida de muestras, debería de llevar personal médico-investigador asociado.

Una de las características de esta enfermedad, y que se ha descrito en la introducción de este manuscrito, es que es altamente incapacitante cuando el paciente se encuentra sin tratamiento médico. Así, una de las limitaciones que encontramos durante el desarrollo de este estudio fue que, debido a la alta carga asistencial que existe en las consultas externas en las que se atiende a los pacientes, estos debían de volver en otro momento para la toma de la biopsia, lo que podía retrasar en unos días el inicio del tratamiento. Si bien este retraso no influye en como avanzará la enfermedad o en la respuesta del paciente al tratamiento, se podría solventar con la presencia de personal médico-investigador.

De esta manera esta figura, una vez diagnosticada la enfermedad en el paciente y tras la firma del consentimiento informado, podría realizar la recogida de datos clínicos, toma de biopsia y solicitud de parámetros analíticos estandarizados sin la necesidad de que el paciente tenga que volver en otro momento.

Por tanto, se concluye que, en función de los resultados obtenidos en términos de concentración, calidad e integridad del ADN, el protocolo desarrollado cubre las necesidades de este estudio. Sin embargo, y para futuros estudios, se propone una optimización de este, basada en la figura de un investigador médico que pueda realizar las tareas de recogida de datos clínicos, de parámetros analíticos estandarizados y de toma de biopsia en el momento en el que el paciente acepte la participación en el estudio.

II. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS DEL ANÁLISIS EPIGENÓMICO EN HIDRADENITIS SUPURATIVA

La manifestación clínica de la HS, independientemente de la gravedad que conlleva, es innegablemente heterogénea. Así, sabemos que algunos pacientes forman muchos quistes y lesiones en localizaciones ectópicas, otros forman principalmente túneles profundos perianales muy inflamados o placas superficiales en el cuerpo, mientras que otros forman principalmente lesiones superficiales que dan lugar a cicatrices similares a las de un picahielo.

Debido a esta variedad en la presentación, es lógico pensar que existen diferentes fenotipos de la enfermedad. La identificación y clasificación de estos fenotipos podría tener una gran relevancia clínica, ya que los distintos fenotipos podrían tener un pronóstico variable y requerir estrategias de tratamiento distintas. Un ejemplo lo encontramos en los pacientes asiáticos con HS, ya que se sabe que tienen más probabilidades de ser varones y de presentar la enfermedad en los glúteos ⁵ Queda por investigar si está directamente relacionado con el genotipo de los pacientes y con mutaciones en distintos genes, como el de la secretasa.

En 2013, Canoui-Poittrine et al. fueron los primeros en proponer la existencia de tres fenotipos ⁶. Sin embargo, durante un largo periodo de tiempo, esta propuesta recibió poca atención por parte de la comunidad dermatológica. Actualmente, la era del tratamiento biológico de esta enfermedad está impulsando la investigación de la HS, y la diferenciación de los fenotipos tiene más relevancia que nunca. Unos años más tarde, Martorell et al⁷ así como Van der Zee et al⁸ propusieron también la existencia de un conjunto de fenotipos diferenciadores de la enfermedad. Sin embargo, aún quedan importantes obstáculos por superar. En el caso de los tres fenotipos de Canoui-Poittrine, el modelo no cuenta con una gran fiabilidad entre los evaluadores, lo que hace que su uso en la práctica clínica y en proyectos de investigación sea muy limitado. También cabe destacar que la importancia clínica de los fenotipos de Martorell aún no ha sido comprobada y los fenotipos propuestos por Van der Zee no tienen un respaldo estadístico.

Por el momento, uno de los problemas que comparten todas estas clasificaciones fenotípicas es que están basadas en el análisis de relativamente pocos casos y, la mayoría de estos casos, son retrospectivos por lo que los datos no siempre incluyen todas las características fenotípicas y comorbilidades asociadas. Es posible que se necesite un conjunto de datos mínimo acordado sobre el fenotipo de la HS para garantizar que los diferentes conjuntos de datos puedan combinarse para aumentar la potencia estadística. El otro problema que presentan es que para validar una clasificación fenotípica, se necesita un estudio genotípico que respalde la existencia fenotípica de dicha enfermedad. En este sentido y con el propósito de sentar las bases de un futuro estudio que respalde la clasificación fenotípica de la HS en función de las implicaciones de la genética de la enfermedad, se ha realizado este estudio.

Actualmente, existen 11 métodos para clasificar la enfermedad, ya sea según la severidad o el fenotipo que presente la enfermedad. Desde el año 1989, en el que Hurley publicó el primer método para clasificar la enfermedad según la severidad de la misma ⁸, estos métodos de clasificación están en continua revisión, con el objetivo de encontrar uno que englobe correctamente a todos los pacientes, ya que ninguno de ellos permitía clasificar las diferencias que manifiestan las personas que padecen esta enfermedad correctamente.

El nacimiento de las ciencias “ómicas” ha permitido estudiar un gran número de moléculas, implicadas en el funcionamiento de un organismo. En las últimas décadas, el avance tecnológico ha permitido el estudio a gran escala de muchos genes, proteínas y metabolitos. Esta posibilidad de estudio a gran escala, junto con la idea de que la causa de que existan distintos fenotipos de la enfermedad sin diferencias claras en las mutaciones de posibles genes implicados puede ser la metilación de ciertos genes, hizo que nos decantasemos por un estudio a nivel epigenómico de la Hidradenitis supurativa.

Debido a las características de la enfermedad y a la necesidad de que los pacientes no estuvieran bajo ningún tratamiento farmacológico para la enfermedad, finalmente se pudo contar con 32 sujetos para el estudio, 16 de ellos con un perfil progresor y, los otros 16, con un perfil no progresor. Además, también se equilibraron los grupos en función de la región anatómica afectada. Sin embargo, este número de muestras presenta una limitación para tener en cuenta, ya que, aunque los pacientes están correctamente seleccionados en función de los criterios establecidos, el tamaño muestral es pequeño.

El primer análisis general desarrollado entre ambos grupos de pacientes no revela que existan diferencias entre ambos perfiles globales de la enfermedad, ni por regiones anatómicas afectadas, lo cual se explica al estar comparando muestras de la misma enfermedad. Al ser todas las muestras de pacientes con Hidradenitis supurativa y una N tan limitada, es esperable que en un análisis general no se observen diferencias. Es lógico pensar que los cambios globales de metilación del ADN visibles en análisis exploratorios queden circunscritos a grupos en los que existen mutaciones en las enzimas que catalizan las modificaciones epigenéticas como es la enfermedad de síndrome de inmunodeficiencia, inestabilidad de la región centromérica y anomalías faciales ICF (bibliografía Juan Sandoval).

En el caso de los análisis de metilación específico, con el objetivo de identificar los CpGs diferencialmente metilados entre los dos grupos a estudio, se han realizado de dos formas diferentes. La primera de ellas, el análisis de metilación diferencial basado en rangos es también el método considerado como clásico. Mediante este método, se identificaron 29 CpGs de los que no se obtuvo capacidad discriminativa entre subgrupos.

Sin embargo, la utilización del modelo de regresión logística penalizada mediante elastic net, que se considera una herramienta de predicción, permitió la identificación de 146 CpGs, que se corresponden con 135 genes que sí permiten discernir entre el subtipo progresor y no progresor.

Este resultado corrobora la hipótesis propuesta por Martorell et al en 2020 ¹⁷: existen dos perfiles de la Hidradenitis supurativa, folicular (o no progresor) e inflamatorio (o progresor), que son identificables gracias a las distintas manifestaciones clínicas que presentan y confirmado mediante este análisis epigenómico.

El estudio de cada uno de los 135 genes encontrados permitió agrupar algunos en función del proceso biológico en el que está implicada la proteína para la que codifica. Así, se observa un grupo de 21 genes que codifican proteínas involucradas en la actividad de la ADN y ARN polimerasas, y otro grupo de 11 genes involucrados en procesos metabólicos celulares y de metabolitos. El análisis de ontología

genética permite estudiar si todos estos genes forman parte de una misma ruta o proceso biológico que, debido a la metilación en sus genes, puedan estar alterados. Si bien de manera exploratoria esto puede dar la sensación de que ocurre, se necesitan más datos para poder corroborarlo.

Por tanto, teniendo en cuenta que la hipótesis del estudio se cumple al identificarse un total de 135 genes que permiten discernir entre los subtipos de la enfermedad, se propone ampliar el estudio realizado en el servicio de Dermatología del Hospital de Manises a un estudio multicéntrico nacional, de manera que se pueda salvar la limitación del tamaño muestral encontrada en este estudio.

Además, este resultado obtenido permite plantear nuevas posibilidades de estudio en esta enfermedad. El hecho de tener reconocidos 135 genes metilados de manera diferencial que permiten diferenciar ambos subgrupos de la enfermedad abre la posibilidad de plantear en un futuro no muy lejano un abordaje personalizado de la Hidradenitis supurativa.

Tener la capacidad de discernir en un paciente recién diagnosticado en qué subgrupo de la enfermedad puede ser clasificado, permitirá abordar a cada paciente con las terapias farmacológicas que mejor puedan adaptarse.

VI. Conclusiones

VI. CONCLUSIONES

Una vez que las hipótesis propuestas han sido contrastadas con los resultados obtenidos, las conclusiones de esta Tesis Doctoral son:

1. El protocolo de recogida de datos clínicos y toma de muestras desarrollado para este estudio implementado en el servicio de Dermatología del Hospital de Manises, cumple con las características de validez, fiabilidad, reproducibilidad, aplicabilidad clínica y flexibilidad que todo protocolo clínico debe tener.
2. El ADN extraído de las biopsias obtenidas cumple con los requisitos necesarios para su posterior análisis en términos de concentración, calidad e integridad.
3. El estudio epigenómico realizado permite discernir entre ambos subgrupos de la enfermedad propuestos, en base a los 135 genes diferencialmente metilados encontrados.
4. La limitación en el tamaño muestral no permite analizar las interacciones y rutas que puedan presentar alteraciones epigenómicas en ambos perfiles y aquellos genes que puedan estar implicados.
5. Se propone la ampliación del estudio realizado en el servicio de Dermatología del Hospital de Manises a un estudio multicéntrico nacional, de manera que se pueda salvar la limitación del tamaño muestral encontrada en este estudio.
6. Los equipos multidisciplinares son claves para el desarrollo de estudios transversales entre la investigación básica y la medicina.

VII. Bibliografía

VII. BIBLIOGRAFÍA

1. Schrader AMR, Deckers IE, Van Der Zee HH, Boer J, Prens EP. Hidradenitis suppurativa: A retrospective study of 846 Dutch patients to identify factors associated with disease severity. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71(3):460-467. doi:10.1016/j.jaad.2014.04.001
2. Von Der Werth JM, Williams HC. The natural history of hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2000;14(5):389-392. doi:doi:10.1046/j.1468-3083.2000.00087.x
3. Ejecutivo R. Para Los Pacientes Con Hidradenitis Suppurativa. <https://www.semfyec.es/wp-content/uploads/2017/06/Informe-Hercules-Resumen-5-06-17.pdf>.
4. Jemec GBE, Heidenheim M, Nielsen NH. The prevalence of hidradenitis suppurativa and its potential precursor lesions. *J Am Acad Dermatol*. 1996;35(2 PART I):191-194. doi:10.1016/s0190-9622(96)90321-7
5. Canoui-Poitrine F, Revuz JE, Wolkenstein P, et al. Clinical characteristics of a series of 302 French patients with hidradenitis suppurativa, with an analysis of factors associated with disease severity. *J Am Acad Dermatol*. 2009;61(1):51-57. doi:10.1016/j.jaad.2009.02.013
6. Vladar EK, Lee YL, Stearns T, Axelrod JD. Prevalence of Hidradenitis Suppurativa (HS): A Population-Based Study in Olmsted County, Minnesota. 2015;229(2):37-54. doi:10.1016/bs.mcb.2015.01.016.Observing
7. Margesson LJ, Danby FW. Hidradenitis suppurativa. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2014;28(7):1013-1027. doi:10.1016/j.bpobgyn.2014.07.012
8. Hidrosadenitis A de E de. Encuesta sobre la situación de los pacientes con Hidradenitis Suppurativa en España 2018.; 2018.
9. Martorell A, García-Martínez FJ, Jiménez-Gallo D, et al. An Update on Hidradenitis Suppurativa (Part I): Epidemiology, Clinical Aspects, and Definition of Disease Severity. *Actas Dermosifiliogr*. 2015;106(9):703-715. doi:10.1016/j.ad.2015.06.004
10. Vekic DA, Frew J, Cains GD. Hidradenitis suppurativa, a review of pathogenesis, associations and management. Part 1. *Australas J Dermatol*. 2018;59(4):267-277. doi:10.1111/ajd.12770
11. Napolitano M, Megna M, Timoshchuk EA, et al. Hidradenitis suppurativa: From pathogenesis

- to diagnosis and treatment. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2017;10:105-115. doi:10.2147/CCID.S111019
12. Alikhan A, Lynch PJ, Eisen DB. Hidradenitis suppurativa: A comprehensive review. *J Am Acad Dermatol*. 2009;60(4):539-561. doi:10.1016/j.jaad.2008.11.911
 13. Gross O, Thomas CJ, Guarda G, Tschopp J. The inflammasome: An integrated view. *Immunol Rev*. 2011;243(1):136-151. doi:10.1111/j.1600-065X.2011.01046.x
 14. Nguyen T V., Cowen EW, Leslie KS. Autoinflammation: From monogenic syndromes to common skin diseases. *J Am Acad Dermatol*. 2013;68(5):834-853. doi:10.1016/j.jaad.2012.11.002
 15. Van Der Zee HH, De Ruyter L, Van Den Broecke DG, Dik WA, Laman JD, Prens EP. Elevated levels of tumour necrosis factor (TNF)- α , interleukin (IL)-1 β and IL-10 in hidradenitis suppurativa skin: A rationale for targeting TNF- α and IL-1 β . *Br J Dermatol*. 2011;164(6):1292-1298. doi:10.1111/j.1365-2133.2011.10254.x
 16. Schlapbach C, Hänni T, Yawalkar N, Hunger RE. Expression of the IL-23/Th17 pathway in lesions of hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol*. 2011;65(4):790-798. doi:10.1016/j.jaad.2010.07.010
 17. Banerjee A, McNish S, Shanmugam VK. Interferon-gamma (IFN- γ) is Elevated in Wound Exudate from Hidradenitis Suppurativa. *Immunol Invest*. 2017;46(2):149-158. doi:10.1080/08820139.2016.1230867
 18. Saunte DML, Jemec GBE. Hidradenitis suppurativa: Advances in diagnosis and treatment. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2017;318(20):2019-2032. doi:10.1001/jama.2017.16691
 19. Shanmugam VK, Zaman NM, McNish S, Hant FN. Review of Current Immunologic Therapies for Hidradenitis Suppurativa. *Int J Rheumatol*. 2017;2017. doi:10.1155/2017/8018192
 20. Jahns AC, Killasli H, Nosek D, et al. Microbiology of hidradenitis suppurativa (acne inversa): A histological study of 27 patients. *Apmis*. 2014;122(9):804-809. doi:10.1111/apm.12220
 21. Wang B, Yang W, Wen W, et al. g-Secretase Gene Mutations in. *Science* (80-). 2010;330(November):2010.

VII. BIBLIOGRAFÍA

22. Li A, Peng Y, Taiclet LM, Tanzi RE. Analysis of hidradenitis suppurativa-linked mutations in four genes and the effects of PSEN1-P242LfsX11 on cytokine and chemokine expression in macrophages. *Hum Mol Genet.* 2019;28(7):1173-1182. doi:10.1093/hmg/ddy414
23. Pink AE, Simpson MA, Desai N, Trembath RC, Barker JNW. γ -secretase mutations in hidradenitis suppurativa: New insights into disease pathogenesis. *J Invest Dermatol.* 2013;133(3):601-607. doi:10.1038/jid.2012.372
24. Melnik BC, Plewig G. Impaired Notch-MKP-1 signalling in hidradenitis suppurativa: An approach to pathogenesis by evidence from translational biology. *Exp Dermatol.* 2013;22(3):172-177. doi:10.1111/exd.12098
25. Van Der Zee HH, Laman JD, De Ruyter L, Dik WA, Prens EP. Adalimumab (antitumour necrosis factor- α) treatment of hidradenitis suppurativa ameliorates skin inflammation: An in situ and ex vivo study. *Br J Dermatol.* 2012;166(2):298-305. doi:10.1111/j.1365-2133.2011.10698.x
26. Vossen ARJV, van der Zee HH, Prens EP. Hidradenitis Suppurativa: A Systematic Review Integrating Inflammatory Pathways Into a Cohesive Pathogenic Model. *Front Immunol.* 2018;9(December):2965. doi:10.3389/fimmu.2018.02965
27. Van der Zee HH, Laman JD, Boer J, Prens EP. Hidradenitis suppurativa: Viewpoint on clinical phenotyping, pathogenesis and novel treatments. *Exp Dermatol.* 2012;21(10):735-739. doi:10.1111/j.1600-0625.2012.01552.x
28. Wolk K, Warszawska K, Hoeflich C, et al. Deficiency of IL-22 Contributes to a Chronic Inflammatory Disease: Pathogenetic Mechanisms in Acne Inversa. *J Immunol.* 2011;186(2):1228-1239. doi:10.4049/jimmunol.0903907
29. Motta JP, Flannigan KL, Agbor TA, et al. Hydrogen sulfide protects from colitis and restores intestinal microbiota biofilm and mucus production. *Inflamm Bowel Dis.* 2015;21(5):1006-1017. doi:10.1097/MIB.0000000000000345
30. Serra G. Estudio del Biofilm: formación y consecuencias. line) <http://www.seguretatintegral.cat/noucat/> 2003:1-27. http://www.adiveter.com/ftp_public/A1070308.pdf.

31. Ring HC, Emtestam L. The Microbiology of Hidradenitis Suppurativa. *Dermatol Clin.* 2016;34(1):29-35. doi:10.1016/j.det.2015.08.010
32. Micheletti R. Tobacco smoking and hidradenitis suppurativa: associated disease and an important modifiable risk factor. *Br J Dermatol.* 2018;178(3):587-588. doi:10.1111/bjd.16261
33. Garg A, Papagermanos V, Midura M, Strunk A. Incidence of hidradenitis suppurativa among tobacco smokers: a population-based retrospective analysis in the U.S.A. *Br J Dermatol.* 2018;178(3):709-714. doi:10.1111/bjd.15939
34. Broder C, Becker-Pauly C. The metalloproteases meprin α and meprin β : Unique enzymes in inflammation, neurodegeneration, cancer and fibrosis. *Biochem J.* 2013;450(2):253-264. doi:10.1042/BJ20121751
35. Yosipovitch G, DeVore A, Dawn A. Obesity and the skin: Skin physiology and skin manifestations of obesity. *J Am Acad Dermatol.* 2007;56(6):901-916. doi:10.1016/j.jaad.2006.12.004
36. Pink A, Anzengruber F, Navarini AA. Acne and hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol.* 2018;178(3):619-631. doi:10.1111/bjd.16231
37. Barth JH, Layton AM, Cunliffe WJ. Endocrine factors in pre- and postmenopausal women with hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol.* 1996;134(6):1057-1059. doi:10.1111/j.1365-2133.1996.tb07942.x
38. Loh TY, Hendricks AJ, Hsiao JL, Shi VY. Undergarment and Fabric Selection in the Management of Hidradenitis Suppurativa. *Dermatology.* 2019;85718. doi:10.1159/000501611
39. Vossen ARJV, van der Zee HH, Terian M, van Doorn MBA, Prens EP. Laser hair removal alters the disease course in mild hidradenitis suppurativa. *JDDG - J Ger Soc Dermatology.* 2018;16(7):901-903. doi:10.1111/ddg.13563
40. Morgan WP, Leicester G. The Role of Depilation and Deodorants in Hidradenitis Suppurativa. *Arch Dermatol.* 1982;118(2):101-102. doi:10.1001/archderm.1982.01650140033014
41. Pedraz J, Daudén E. Manejo práctico de la hidrosadenitis suppurativa. *Actas Dermosifiliogr.* 2008;99(2):101-110. doi:10.1016/s0001-7310(08)74631-3

VII. BIBLIOGRAFÍA

42. Ralf Paus L, Kurzen H, Kurokawa I, et al. What causes hidradenitis suppurativa? *Exp Dermatol.* 2008;17(5):455-472. doi:10.1111/j.1600-0625.2008.00712.x
43. Zouboulis CC, Tzellos T, Kyrgidis A, et al. Development and validation of the International Hidradenitis Suppurativa Severity Score System (IHS4), a novel dynamic scoring system to assess HS severity. *Br J Dermatol.* 2017;177(5):1401-1409. doi:10.1111/bjd.15748
44. Martorell A, Giovanardi G, Gomez-Palencia P, Sanz-Motilva V. Defining Fistular Patterns in Hidradenitis Suppurativa: Impact on the Management. *Dermatol Surg.* 2019;45(10):1237-1244. doi:10.1097/DSS.0000000000001916
45. Crohn's Disease. *Am Fam Physician.* 2018;98(11):Online.
46. Burrows NP, Jones RR. Crohn's disease in association with hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol.* 1992;126(5):523-529. doi:doi:10.1111/j.1365-2133.1992.tb11830.x
47. Church JM, Fazio VW, Lavery IC, Oakley JR, Milsom JW. The differential diagnosis and comorbidity of hidradenitis suppurativa and perianal Crohn ' s disease. 1993:117-119.
48. Scheinfeld N, Publication. Diseases associated with hidranitis suppurativa: part 2 of a series on hidradenitis. *Dermatol Online J.* 2013;19(6):6.
49. Miller IM, McAndrew RJ, Hamzavi I. Prevalence, Risk Factors, and Comorbidities of Hidradenitis Suppurativa. *Dermatol Clin.* 2016;34(1):7-16. doi:10.1016/j.det.2015.08.002
50. Ko JM, Gottlieb AB, Kerbleski JF. Induction and exacerbation of psoriasis with TNF-blockade therapy: A review and analysis of 127 cases. *J Dermatolog Treat.* 2009;20(2):100-108. doi:10.1080/09546630802441234
51. Zacher J, Gursche A. Hip pain. 2003;17(1):71-85. doi:10.1053/yberh.2003.280
52. Fredens K. Seronegative arthritis associated with the follicular occlusion triad. *Dermatology.* 2004;(II):550-552.
53. van Rappard DC, Mooij JE, Baeten DLP, Mekkes JR. New-onset polyarthritis during successful treatment of hidradenitis suppurativa with infliximab. *Br J Dermatol.* 2011;165(1):194-198. doi:doi:10.1111/j.1365-2133.2011.10328.x

54. Marquardt AL, Hackshaw K V. Reactive Arthritis Associated With Hidradenitis Suppurativa. *J Natl Med Assoc.* 2009;101(4):367-369. doi:https://doi.org/10.1016/S0027-9684(15)30886-5
55. Sabat R, Chanwangpong A, Schneider-Burrus S, et al. Increased prevalence of metabolic syndrome in patients with Acne inversa. *PLoS One.* 2012;7(2):1-9. doi:10.1371/journal.pone.0031810
56. Ergun T. Hidradenitis suppurativa and the metabolic syndrome. *Clin Dermatol.* 2018;36(1):41-47. doi:10.1016/j.clindermatol.2017.09.007
57. Kraft JN, Searles GE. Hidradenitis Suppurativa in 64 Female Patients: Retrospective Study Comparing Oral Antibiotics and Antiandrogen Therapy. *J Cutan Med Surg.* 2007;11(4):125-131. doi:10.2310/7750.2007.00019
58. Verdolini R, Clayton N, Smith A, Alwash N, Mannello B. Metformin for the treatment of hidradenitis suppurativa: A little help along the way. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2013;27(9):1101-1108. doi:10.1111/j.1468-3083.2012.04668.x
59. Gales MA, Moore RA. Mediation of Hidradenitis Suppurativa by Androgens. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1986;292(6515):245-248. doi:10.1136/bmj.292.6515.245
60. Karagiannidis I, Nikolakis G, Sabat R, Zouboulis CC. Hidradenitis suppurativa/Acne inversa: an endocrine skin disorder? *Rev Endocr Metab Disord.* 2016;17(3):335-341. doi:10.1007/s11154-016-9366-z
61. Revuz J. Hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2009;23(9):985-998. doi:10.1111/j.1468-3083.2009.03356.x
62. Stellon AJ, Wakeling M. Hidradenitis suppurativa associated with use of oral contraceptives. *Br Med J.* 1989;298(6665):28-29. doi:10.1136/bmj.298.6665.28
63. Harrison BJ, Kumar S, Read GF, Edwards CA, Scanlon MF, Hughes LE. Hidradenitis suppurativa: evidence for an endocrine abnormality. *BJS (British J Surgery).* 1985;72(12):1002-1004. doi:doi:10.1002/bjs.1800721223

VII. BIBLIOGRAFÍA

64. Kromann CB, Deckers IE, Esmann S, Boer J, Prens EP, Jemec GBE. Risk factors, clinical course and long-term prognosis in hidradenitis suppurativa: a cross-sectional study. *Br J Dermatol.* 2014;171(4):819-824. doi:doi:10.1111/bjd.13090
65. L.Velasco A. Pilonidal Disease and Hidradenitis. 2009.
66. von Laffert M, Stadie V, Ulrich J, Marsch WC, Wohlrab J. Morphology of Pilonidal Sinus Disease: Some Evidence of Its Being a Unilocalized Type of Hidradenitis Suppurativa. *Dermatology.* 2011;223(4):349-355. doi:10.1159/000335373
67. Vazquez BG, Alikhan A, Weaver AL, Wetter DA, Davis MD. Incidence of Hidradenitis Suppurativa and Associated Factors: A Population-Based Study of Olmsted County, Minnesota. 2013;133(1):97-103. doi:10.1038/jid.2012.255.Incidence
68. Perkins AC, Maglione J, Hillebrand GG, Miyamoto K, Kimball AB. Acne Vulgaris in Women: Prevalence Across the Life Span. *J Women's Heal.* 2011;21(2):223-230. doi:10.1089/jwh.2010.2722
69. Prasad PVS, Kaviarasan P, Joseph J, Madhuri S, Viswanathan P. Familial acne inversa with acne conglobata in three generations. *Indian J Dermatology, Venereol Leprol.* 2008;74(3):283-285. doi:10.4103/0378-6323.41395
70. Fimmel S, Zouboulis CC. Comorbidities of hidradenitis suppurativa (acne inversa). *Dermatoendocrinol.* 2010;2(1):9-16. doi:10.4161/derm.2.1.12490
71. Scheinfeld N. Dissecting cellulitis (Perifolliculitis Capitis Abscedens et Suffodiens): a comprehensive review focusing on new treatments and findings of the last decade with commentary comparing the therapies and causes of dissecting cellulitis to hidradenitis suppurativa. 2014.
72. Hsiao JL, Antaya RJ, Berger T, Maurer T, Shinkai K, Leslie KS. Hidradenitis Suppurativa and Concomitant Pyoderma Gangrenosum: A Case Series and Literature Review. *Arch Dermatol.* 2010;146(11):1265-1270. doi:10.1001/archdermatol.2010.328
73. Onderdijk AJ, Van Der Zee HH, Esmann S, et al. Depression in patients with hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2013;27(4):473-478. doi:10.1111/j.1468-3083.2012.04468.x

74. Horváth B, Janse IC, Blok JL, et al. Hurley staging refined: A proposal by the dutch hidradenitis suppurativa expert group. *Acta Derm Venereol.* 2017;97(3):412-413. doi:10.2340/00015555-2513
75. Sartorius K, Emtestam L, Jemec GBE, Lapins J. Objective scoring of hidradenitis suppurativa reflecting the role of tobacco smoking and obesity. *Br J Dermatol.* 2009;161(4):831-839. doi:10.1111/j.1365-2133.2009.09198.x
76. Revuz J. Modifications et mode d'emploi du score de Sartorius pour évaluer la gravité de l'hidradénite suppurée. 2007:173-174.
77. Kimball AB, Kerdel F, Adams D, et al. Adalimumab for the treatment of moderate to severe Hidradenitis suppurativa: a parallel randomized trial. *Ann Intern Med.* 2012;157(12):846-855. doi:10.7326/0003-4819-157-12-201212180-00004
78. Kimball AB, Jemec GBE, Yang M, et al. Assessing the validity, responsiveness and meaningfulness of the Hidradenitis Suppurativa Clinical Response (HiSCR) as the clinical endpoint for hidradenitis suppurativa treatment. *Br J Dermatol.* 2014;171(6):1434-1442. doi:10.1111/bjd.13270
79. Canoui-Poitrine F, Le Thuaut A, Revuz JE, et al. Identification of three hidradenitis suppurativa phenotypes: Latent class analysis of a cross-sectional study. *J Invest Dermatol.* 2013;133(6):1506-1511. doi:10.1038/jid.2012.472
80. Van Der Zee HH, Jemec GBE. New insights into the diagnosis of hidradenitis suppurativa: Clinical presentations and phenotypes. *J Am Acad Dermatol.* 2015;73(5):S23-S26. doi:10.1016/j.jaad.2015.07.047
81. Naasan H, Affleck A. Atypical hidradenitis suppurativa. *Clin Exp Dermatol.* 2015;40(8):891-893. doi:10.1111/ced.12655
82. Martorell A, Jfri A, Koster SBL, et al. Defining hidradenitis suppurativa phenotypes based on the elementary lesion pattern: results of a prospective study. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2020. doi:10.1111/jdv.16183

VII. BIBLIOGRAFÍA

83. Zouboulis CC, Del Marmol V, Mrowietz U, Prens EP, Tzellos T, Jemec GBE. Hidradenitis Suppurativa/Acne Inversa: Criteria for Diagnosis, Severity Assessment, Classification and Disease Evaluation. *Dermatology*. 2015;231(2):184-190. doi:10.1159/000431175
84. Boer J, Jemec GBE. Resorcinol peels as a possible self-treatment of painful nodules in hidradenitis suppurativa. *Clin Exp Dermatol*. 2010;35(1):36-40. doi:10.1111/j.1365-2230.2009.03377.x
85. Clemmensen OJ. Topical Treatment of Hidradenitis Suppurativa with Clindamycin. *Int J Dermatol*. 1983;22(5):325-328. doi:10.1111/j.1365-4362.1983.tb02150.x
86. García L, Flores J y, Arenas R. Hidrosadenitis supurativa. Parte II. Tratamiento en medidas generales, médico y quirúrgico. *Dermatología C*. 2017;16(1):63-69.
87. Martorell A, García FJ, Jiménez-Gallo D, et al. Actualización en hidradenitis supurativa (II): aspectos terapéuticos. *Actas Dermosifiliogr*. 2015;106(9):716-724. doi:10.1016/j.ad.2015.06.005
88. Matusiak, Bieniek A, Szepietowski JC. Acitretin treatment for hidradenitis suppurativa: A prospective series of 17 patients. *Br J Dermatol*. 2014;171(1):170-174. doi:10.1111/bjd.12884
89. Sullivan TP, Welsh E, Kerdel FA, Burdick AE, Kirsner RS. Infliximab for hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol*. 2003;149(5):1046-1049. doi:10.1111/j.1365-2133.2003.05663.x
90. SAWERS RS, RANDALL VA, EBLING FJG. Control of hidradenitis suppurativa in women using combined antiandrogen (cyproterone acetate) and oestrogen therapy. *Br J Dermatol*. 1986;115(3):269-274. doi:10.1111/j.1365-2133.1986.tb05741.x
91. Golbari NM, Porter ML, Kimball AB. Antiandrogen therapy with spironolactone for the treatment of hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol*. 2019. doi:10.1016/j.jaad.2018.06.063
92. Giang J, Seelen MAJ, van Doorn MBA, Rissmann R, Prens EP, Damman J. Complement activation in inflammatory skin diseases. *Front Immunol*. 2018;9(APR):1-17. doi:10.3389/fimmu.2018.00639

93. Kawalec P, Mikrut A, Wiśniewska N, Pilc A. Systematic review / Meta-analysis Tumor necrosis factor- α antibodies (infliximab , adalimumab and certolizumab) in Crohn ' s disease : systematic review and meta-analysis. 2013;(Cd). doi:10.5114/aoms.2013.38670
94. Ghias MH, Johnston AD, Kutner AJ, Micheletti RG, Hosgood HD, Cohen SR. High-dose, high-frequency infliximab: A novel treatment paradigm for hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol.* 2020;82(5):1094-1101. doi:10.1016/j.jaad.2019.09.071
95. Eisen DB. Ustekinumab, another biologic with potential to help patients with hidradenitis suppurativa? *Br J Dermatol.* 2016. doi:10.1111/bjd.14448
96. Blok JL, Li K, Brodmerkel C, Horvátovich P, Jonkman MF, Horváth B. Ustekinumab in hidradenitis suppurativa: Clinical results and a search for potential biomarkers in serum. *Br J Dermatol.* 2016. doi:10.1111/bjd.14338
97. C. JREVAMIF, Molina-Leyva CA. Ustekinumab with intravenous induction: results in hidradenitis suppurativa. *Clin Exp Dermatol.* 2019;28(2):43.
98. Rosenblum MD. An open-label study of anakinra for the treatment of moderate to severe hidradenitis suppurativa. *J Am Dermatology.* 2013;70(2):243-251. doi:10.1016/j.jaad.2013.09.044
99. Tekin B, Salman A, Ergun T. Hidradenitis suppurativa unresponsive to canakinumab treatment: A case report. *Indian J Dermatology, Venereol Leprol.* 2017;83(5):615. doi:10.4103/ijdv.ijdv_147_16
100. Vossen ARJV, van Doorn MBA, van der Zee HH, Prens EP. Apremilast for moderate hidradenitis suppurativa: Results of a randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80(1):80-88. doi:10.1016/j.jaad.2018.06.046
101. Brocard A, Knol AC, Khammari A, Dréno B. Hidradenitis suppurativa and zinc: A new therapeutic approach - A pilot study. *Dermatology.* 2007;214(4):325-327. doi:10.1159/000100883
102. Fertitta L, Hotz C, Wolkenstein P, et al. Efficacy and satisfaction of surgical treatment for hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2019:839-845. doi:10.1111/jdv.16135

VII. BIBLIOGRAFÍA

103. Orenstein LAV, Micheletti RG. Medical management of hidradenitis suppurativa. *Semin Cutan Med Surg*. 2017;36(2):62-66. doi:10.12788/j.sder.2017.021
104. van Hattem S, Spoo JR, Horváth B, Jonkman MF, Leeman FWJ. Surgical Treatment of Sinuses by Deroofing in Hidradenitis Suppurativa. *Dermatologic Surg*. 2012;38(3). https://journals.lww.com/dermatologicsurgery/Fulltext/2012/03000/Surgical_Treatment_of_Sinuses_by_Deroofing_in.22.aspx.
105. Ellis LZ. Hidradenitis Suppurativa: Surgical and Other Management Techniques. *Dermatologic Surg*. 2012;38(4). https://journals.lww.com/dermatologicsurgery/Fulltext/2012/04000/Hidradenitis_Suppurativa__Surgical_and_Other.1.aspx.
106. Hazen PG, Hazen BP. Hidradenitis suppurativa: successful treatment using carbon dioxide laser excision and marsupialization. *Dermatol Surg*. 2010;36(2):208-213. doi:10.1111/j.1524-4725.2009.01427.x
107. Vossen ARJ V, van der Zee HH, Terian M, van Doorn MBA, Prens EP. Laser hair removal alters the disease course in mild hidradenitis suppurativa. *J der Dtsch Dermatologischen Gesellschaft = J Ger Soc Dermatology JDDG*. 2018;16(7):901-903. doi:10.1111/ddg.13563
108. Mahmoud BH, Tierney E, Hexsel CL, Pui J, Ozog DM, Hamzavi IH. Prospective controlled clinical and histopathologic study of hidradenitis suppurativa treated with the long-pulsed neodymium:yttrium-aluminium-garnet laser. *J Am Acad Dermatol*. 2010;62(4):637-645. doi:10.1016/j.jaad.2009.07.048
109. Scheinfeld N. The use of photodynamic therapy to treat hidradenitis suppurativa a review and critical analysis. *Dermatol Online J*. 2015;21(1).
110. Fröhlich D, Baaske D, Glatzel M. Radiotherapy of hidradenitis suppurativa: still valid today? *Strahlenther Onkol*. 2000;176(6):286-289.
111. Pagliarello C, Fabrizi G, Feliciani C, Di Nuzzo S. Cryoinsufflation for Hurley stage II hidradenitis suppurativa: a useful treatment option when systemic therapies should be avoided. *JAMA dermatology*. 2014;150(7):765-766. doi:10.1001/jamadermatol.2014.430
112. Wortsman X, Jemec GBE. Real-time compound imaging ultrasound of hidradenitis suppurativa. *Dermatol Surg*. 2007;33(11):1340-1342. doi:10.1111/j.1524-4725.2007.33286.x

113. Zarchi K, Yazdanyar N, Yazdanyar S, Wortsman X, Jemec GBE. Pain and inflammation in hidradenitis suppurativa correspond to morphological changes identified by high-frequency ultrasound. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* agosto 2014. doi:10.1111/jdv.12610
114. Wortsman X, Moreno C, Soto R, Arellano J, Pezo C, Wortsman J. Ultrasound in-depth characterization and staging of hidradenitis suppurativa. *Dermatologic Surg.* 2013;39:1835-1842. doi:10.1111/dsu.12329
115. Wortsman X, Jemec G. A 3D ultrasound study of sinus tract formation in hidradenitis suppurativa. *Dermatol Online J.* 2013;19(6):18564.
116. Martorell ASPJM. Ecografía de la hidradenitis suppurativa. *Actas Dermo-Sifiliográficas (English Ed.* 2015;106(Supl. 1):49-59.
117. Martorell A, Wortsman X, Alfageme F, et al. Ultrasound Evaluation as a Complementary Test in Hidradenitis Suppurativa: Proposal of a Standardized Report. *Dermatologic Surg.* 2017;43(8):1065-1073. doi:10.1097/DSS.0000000000001147
118. Lamarck S, Corsi P. Philosophie zoologique Lamarck J. B. 2008:928.
119. Bird A. Perceptions of epigenetics. *Nature.* 2007;447(7143):396-398. doi:10.1038/nature05913
120. Krause BJ, Castro-Rodríguez JA, Uauy R, Casanello P. Conceptos generales de epigenética: Proyecciones en pediatría. *Rev Chil Pediatr.* 2016;87(1):4-10. doi:10.1016/j.rchipe.2015.12.002
121. Kimura A, Matsubara K, Horikoshi M. A decade of histone acetylation: Marking eukaryotic chromosomes with specific codes. *J Biochem.* 2005;138(6):647-662. doi:10.1093/jb/mvi184
122. Hauer MH, Gasser SM. Chromatin and nucleosome dynamics in DNA damage and repair. *Genes Dev.* 2017;31(22):2204-2221. doi:10.1101/gad.307702.117
123. Saldanha SN, Watanabe LP. Epigenetics and Aging. *Epigenetics and Dermatology.* 2015;4(July):379-406. doi:10.1016/B978-0-12-800957-4.00018-7
124. Deaton AM, Bird A. CpG islands and the regulation of transcription. *Genes Dev.* 2011;25(10):1010-1022. doi:10.1101/gad.2037511

VII. BIBLIOGRAFÍA

125. Wang Y, Leung FCC. An evaluation of new criteria for CpG islands in the human genome as gene markers. *Bioinformatics*. 2004;20(7):1170-1177. doi:10.1093/bioinformatics/bth059
126. Bird A. DNA methylation patterns and epigenetic memory. *Genes Dev*. 2002;16(1):6-21. doi:10.1101/gad.947102
127. Kanehisa M, Araki M, Goto S, et al. KEGG for linking genomes to life and the environment. *Nucleic Acids Res*. 2008;36(SUPPL. 1):480-484. doi:10.1093/nar/gkm882
128. Goll MG, Kirpekar F, Maggert KA, et al. Methylation of tRNA^{Asp} by the DNA methyltransferase homolog Dnmt2. *Science* (80-). 2006;311(5759):395-398. doi:10.1126/science.1120976
129. Herman JG, Baylin SB. Gene Silencing in Cancer in Association with Promoter Hypermethylation. *N Engl J Med*. 2003;349(21):2042-2054. doi:10.1056/NEJMra023075
130. Okano M, Xie S, Li E. Cloning and characterization of a family of novel mammalian DNA (cytosine-5) methyltransferases Non-invasive sexing of preimplantation stage mammalian embryos. *Nat Am Inc*. 1998;19(july):219-220.
131. Aapola U, Liiv I, Peterson P. Imprinting regulator DNMT3L is a transcriptional repressor associated with histone deacetylase activity. *Nucleic Acids Res*. 2002;30(16):3602-3608. doi:10.1093/nar/gkf474
132. Marlina S, Fejzoa, Aromalyn Magtirab, Frederic Paik Schoenbergb, Kimber MacGibbonc, Patrick Mullind, Roberto Romeroe, f and KT aUniversity. DNMT3L connects unmethylated lysine 4 of histone H3 to de novo methylation of DNA. *Bone*. 2008;23(1):1-7. doi:10.1038/nature05987.DNMT3L
133. Hirasawa R, Chiba H, Kaneda M, et al. Maternal and zygotic Dnmt1 are necessary and sufficient for the maintenance of DNA methylation imprints during preimplantation development. *Genes Dev*. 2008;22(12):1607-1616. doi:10.1101/gad.1667008
134. Bird A. DNA methylation patterns and epigenetic memory. *Genes Dev*. 2002;16:16-21. doi:10.1101/gad.947102.6

135. Reik W, Dean W, Walter J. Epigenetic reprogramming in mammalian development. *Science* (80-). 2001;293(5532):1089-1093. doi:10.1126/science.1063443
136. Zeng J, Nagrajan HK, Yi S V. Fundamental diversity of human CpG islands at multiple biological levels. *Epigenetics*. 2014;9(4):483-491. doi:10.4161/epi.27654
137. Kim JK, Samaranyake M, Pradhan S. Epigenetic mechanisms in mammals. *Cell Mol Life Sci*. 2009;66(4):596-612. doi:10.1007/s00018-008-8432-4
138. Daniel E Shumer Norman P Spack NJN. Conserved DNA methylation in *Gadd45a*^{-/-} mice. *Physiol Behav*. 2017;176(12):139-148. doi:10.1016/j.physbeh.2017.03.040
139. Hill PWS, Amouroux R, Hajkova P. DNA demethylation, Tet proteins and 5-hydroxymethylcytosine in epigenetic reprogramming: An emerging complex story. *Genomics*. 2014;104(5):324-333. doi:10.1016/j.ygeno.2014.08.012
140. Kimura H. Histone modifications for human epigenome analysis. *J Hum Genet*. 2013;58(7):439-445. doi:10.1038/jhg.2013.66
141. Wang GG, Allis CD, Chi P. Chromatin remodeling and cancer, part I: covalent histone modifications. *Trends Mol Med*. 2007;13(9):363-372. doi:10.1016/j.molmed.2007.07.003
142. Berger SL. The complex language of chromatin regulation during transcription. *Nature*. 2007;447(7143):407-412. doi:10.1038/nature05915
143. Sam Thiagalingam, Kuang-Hung Cheng JP. Histone Deacetylases: Unique Players in Shaping the epigenetic Histone Code. *Ann New*. 2003;1:84-100. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1749-6632.2003.tb05964.x/full>.
144. Becker PB, Hörz W. ATP-Dependent Nucleosome Remodeling. *Annu Rev Biochem*. 2002;71(1):247-273. doi:10.1146/annurev.biochem.71.110601.135400
145. Sandoval J, Díaz-Lagares A, Salgado R, et al. MicroRNA Expression Profiling and DNA Methylation Signature for Dereglated MicroRNA in Cutaneous T-Cell Lymphoma. *J Invest Dermatol*. 2015;135(4):1128-1137. doi:10.1038/jid.2014.487

VII. BIBLIOGRAFÍA

146. Atkinson SR, Marguerat S, Bähler J. Exploring long non-coding RNAs through sequencing. *Semin Cell Dev Biol.* 2012;23(2):200-205. doi:10.1016/j.semcdb.2011.12.003
147. Li LJ, Leng RX, Fan YG, Pan HF, Ye DQ. Translation of noncoding RNAs: Focus on lncRNAs, pri-miRNAs, and circRNAs. *Exp Cell Res.* 2017;361(1):1-8. doi:10.1016/j.yexcr.2017.10.010
148. Kamikawa Y, Donohoe ME. The dynamics of X-chromosome inactivation in mouse development. *Mol Reprod Dev.* 2014;81(2):141-147. doi:10.1002/mrd.22282
149. Liang Y, Chang C, Lu Q. The Genetics and Epigenetics of Atopic Dermatitis—Filaggrin and Other Polymorphisms. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2016;51(3):315-328. doi:10.1007/s12016-015-8508-5
150. López T, Silva D, López S, Arias C. RNA de interferencia: el silencio de los genes. *Biotecnología.* 2007:109-118.
151. Tobi EW, Sliker RC, Luijk R, et al. DNA methylation as a mediator of the association between prenatal adversity and risk factors for metabolic disease in adulthood. *Sci Adv.* 2018;4(1):1-10. doi:10.1126/sciadv.aao4364
152. Morishita D, Katayama R, Sekimizu K, Tsuruo T, Fujita N. Pim kinases promote cell cycle progression by phosphorylating and down-regulating p27kip1 at the transcriptional and posttranscriptional levels. *Cancer Res.* 2008;68(13):5076-5085. doi:10.1158/0008-5472.CAN-08-0634
153. Toh TB, Lim JJ, Chow EKH. Epigenetics in cancer stem cells. *Mol Cancer.* 2017;16(1):1-20. doi:10.1186/s12943-017-0596-9
154. Sharma S, Kelly TK, Jones PA. Epigenetics in cancer. *Carcinogenesis.* 2009;31(1):27-36. doi:10.1093/carcin/bgp220
155. Bunney PE, Zink AN, Holm AA, Billington CJ, Kotz CM. Epigenetics and Precision Oncology. *Physiol Behav.* 2017;176(1):139-148. doi:10.1016/j.physbeh.2017.03.040
156. Chalovich JM, Eisenberg E. Interplay Between the Cancer Genome and Epigenome. *Biophys Chem.* 2005;257(5):2432-2437. doi:10.1016/j.cell.2013.03.008.Interplay

157. Tang et al. 2005. Genomic and Epigenetic Instability in Colorectal Cancer Pathogenesis. *Bone*. 2008;23(1):1-7. doi:10.1053/j.gastro.2008.07.076.Genomic
158. Komor MA, Bosch LJW, Bounova G, et al. Consensus molecular subtype classification of colorectal adenomas. *J Pathol*. 2018;246(3):266-276. doi:10.1002/path.5129
159. Daniel E Shumer, Natalie J Nokoff NPS. Genetics and Genetic Biomarkers in Sporadic Colorectal Cancer. *Physiol Behav*. 2017;176(12):139-148. doi:10.1016/j.physbeh.2017.03.040
160. Valle L, Serena-Acedo T, Liyanarachchi S, et al. Germline allele-specific expression of TGFBR1 confers an increased risk of colorectal cancer. *Science* (80-). 2008;321(5894):1361-1365. doi:10.1126/science.1159397
161. Lander ES, Linton LM, Birren B, et al. Initial sequencing and analysis of the human genome: International Human Genome Sequencing Consortium. *Nature*. 2001;412(6846):565-566. doi:10.1038/35087627
162. Ogino S, Kawasaki T, Nosho K, et al. LINE-1 hypomethylation is inversely associated with microsatellite instability and CpG island methylator phenotype in colorectal cancer. *Int J Cancer*. 2008;122(12):2767-2773. doi:10.1002/ijc.23470
163. Rhee YY, Kim MJ, Bae JM, et al. Clinical outcomes of patients with microsatellite-unstable colorectal carcinomas depend on 11 methylation level. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(11):3441-3448. doi:10.1245/s10434-012-2410-7
164. Xiao-Jie L, Hui-Ying X, Qi X, Jiang X, Shi-Jie M. LINE-1 in cancer: Multifaceted functions and potential clinical implications. *Genet Med*. 2016;18(5):431-439. doi:10.1038/gim.2015.119
165. Pollock RA, Abji F, Gladman DD. Epigenetics of psoriatic disease: A systematic review and critical appraisal. *J Autoimmun*. 2017;78:29-38. doi:10.1016/j.jaut.2016.12.002
166. Rendon A, Schäkel K. Psoriasis pathogenesis and treatment. *Int J Mol Sci*. 2019;20(6):1-28. doi:10.3390/ijms20061475
167. Zeng J, Luo S, Huang Y, Lu Q. Critical role of environmental factors in the pathogenesis of psoriasis. *J Dermatol*. 2017;44(8):863-872. doi:10.1111/1346-8138.13806

VII. BIBLIOGRAFÍA

168. Chandra A, Senapati S, Roy S, Chatterjee G, Chatterjee R. Epigenome-wide DNA methylation regulates cardinal pathological features of psoriasis. *Clin Epigenetics*. 2018;10(1):1-16. doi:10.1186/s13148-018-0541-9
169. Hessam S, Sand M, Lang K, et al. Altered Global 5-Hydroxymethylation Status in Hidradenitis Suppurativa: Support for an Epigenetic Background. *Dermatology*. 2017;233(2-3):129-135. doi:10.1159/000478043
170. Hessam S, Gambichler T, Skrygan M, et al. Reduced ten-eleven translocation and isocitrate dehydrogenase expression in inflammatory hidradenitis suppurativa lesions. *Eur J Dermatol*. 2018;28(4):449-456. doi:10.1684/ejd.2018.3369
171. Miinisterio de Salud. Manual de procedimientos de electroforesis para proteínas y ADN. 2003:147-173.
172. Balaguer F. Nuevos métodos de diagnóstico molecular. 2010;9:165-171.
173. Jaeckel LA. Estimating Regression Coefficients by Minimizing the Dispersion of the Residuals. *Ann Math Stat*. 1972;43(5):1449-1458. doi:10.1214/aoms/1177692377
174. Friedman J, Hastie T, Tibshirani R. Regularization Paths for Generalized Linear Models via Coordinate Descent. *J Stat Softw*. 2010;33(1):1-22.
175. Ge S, Jung D. ShinyGO: a graphical enrichment tool for animals and plants. 2018. doi:10.1101/315150
176. Yao Y, Thomsen SF. The role of interleukin-17 in the pathogenesis of hidradenitis suppurativa. *Dermatol Online J*. 2017;23(7):0-7.
177. Vossen ARJV, Ardon CB, van der Zee HH, Lubberts E, Prens EP. The anti-inflammatory potency of biologics targeting tumour necrosis factor- α , interleukin (IL)-17A, IL-12/23 and CD20 in hidradenitis suppurativa: an ex vivo study. *Br J Dermatol*. 2019;181(2):314-323. doi:10.1111/bjd.17641

178. Lauro ML, Burch JM, Grimes CL. The effect of NOD2 on the microbiota in Crohn's disease. *Curr Opin Biotechnol.* 2016;40:97-102. doi:10.1016/j.copbio.2016.02.028
179. Heerasing N, Kennedy NA. Interaction Between NOD2 and Smoking in the Pathogenesis of Crohn's Disease. *EBioMedicine.* 2017;21:49-50. doi:10.1016/j.ebiom.2017.06.016
180. Cleynen I, Boucher G, Jostins L, et al. Inherited determinants of Crohn's disease and ulcerative colitis phenotypes: A genetic association study. *Lancet.* 2016;387(10014):156-167. doi:10.1016/S0140-6736(15)00465-1
181. Sánchez Ancha, Yolanda; González Mesa, Francisco Javier; Molina Mérida, Olga; Guil García M. Guía para la elaboración de protocolos. Biblioteca Lascasas, 2011. Bibl Las Casas. 2011;7:941-947. doi:10.1161/01.CIR.91.4.941
182. Saura Llamas J, Saturno Hernández P. Protocolos clínicos: ¿cómo se construyen? Propuesta de un modelo para su diseño y elaboración. *Atención Primaria.* 1996;18(2):94-96. file:///02126567/0000001800000002/v0_201307110853/14307/v0_201307110853/es/main.assets ER.
183. Brook RH. Practice guidelines and practicing medicine. Are they compatible? *JAMA.* 1989;262(21):3027-3030.
184. Fern AJJ. Protocolos CHUA. *Protoc Chua.* 2016;1(1):19. http://www.seeof.org/archivos/articulos/adjunto_22_2.pdf.
185. Frew JW, Hawkes JE, Sullivan-Whalen M, Gilleaudeau P, Krueger JG. Inter-rater reliability of phenotypes and exploratory genotype-phenotype analysis in inherited hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol.* 2019;181(3):566-571. doi:10.1111/bjd.17695
186. Martorell A, Caballero A, González Lama Y, et al. Manejo del paciente con hidradenitis suppurativa. *Actas Dermosifiliogr.* 2016;107:32-42. doi:10.1016/S0001-7310(17)30007-8
187. Sin JH, Zuckerman C, Cortez JT, et al. The epigenetic regulator ATF7ip inhibits Il2 expression, regulating Th17 responses. *J Exp Med.* 2019;216(9):2024-2037. doi:10.1084/jem.20182316

VII. BIBLIOGRAFÍA

188. Gesser B, Johansen C, Rasmussen MK, et al. Dimethylfumarate specifically inhibits the mitogen and stress-activated kinases 1 and 2 (MSK1/2): possible role for its anti-psoriatic effect. *J Invest Dermatol.* 2007;127(9):2129-2137. doi:10.1038/sj.jid.5700859
189. Soegaard-Madsen L, Johansen C, Iversen L, Kragballe K. Adalimumab therapy rapidly inhibits p38 mitogen-activated protein kinase activity in lesional psoriatic skin preceding clinical improvement. *Br J Dermatol.* 2010;162(6):1216-1223. doi:10.1111/j.1365-2133.2010.09706.x

VIII. Anexos

Anexos I

Informe del comité ético.



CIHMA-R-12

**INFORME
COMISION INVESTIGACION
HOSPITAL DE MANISES**

**EXPEDIENTE N°
19042017-03**

Investigador Principal: Antonio Martorell Calatayud
Servicio: Dermatología
TITULO DEL PROYECTO INVESTIGACION: Proyecto E PI-HAS: Caracterización del epigenoma de la Hidradenitis supurativa y búsqueda de biomarcadores con valor pronóstico.

La Comisión de Investigación ha procedido a evaluar la viabilidad y conveniencia de la acción propuesta.

Resolviendo lo siguiente:

- Favorable
- Favorable con solicitud de aclaraciones menores. No precisa acudir a una nueva reunión.
- Condicionado con solicitud de aclaraciones mayores. Debe evaluarse en la próxima reunión.
- Desfavorable
- Otro. Indicar:

En Manises (Valencia), a 19 de abril de 2017

El Presidente de la Comisión de Investigación

D. Carlos Rodrigo Benito



FPNT-CEIB-04 (B)

DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS

Don Serafín Rodríguez Capellán, Secretario del Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos del Hospital Universitario y Politécnico La Fe,

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado en su sesión de fecha **12 de septiembre de 2017**, el Proyecto de Investigación:

Título: **“EPI-HS: CARACTERIZACIÓN DEL EPIGENOMA DE LA HIDRADENITIS SUPURATIVA Y BÚSQUDA DE BIOMARCADORES CON VALOR PRONÓSTICO.”**

Nº de registro: **2017/0182**

Versión/fecha de la memoria del proyecto: **17 de marzo de 2017**

Versión/fecha de la Hoja de Información al Paciente y Consentimiento Informado: **1.1/ 28 de junio de 2017**

Que dicho proyecto se ajusta a las normativas éticas sobre investigación biomédica con sujetos humanos y es viable en cuanto al planteamiento científico, objetivos, material y métodos, etc, descritos en la solicitud, así como la Hoja de Información al Paciente y el Consentimiento Informado.

En consecuencia, este Comité acuerda emitir **INFORME FAVORABLE** de dicho Proyecto de Investigación que será realizado en el Hospital de Manises por el/la **Dr. / Dra. Antonio Martorell Calatayud** del servicio/unidad/grupo de investigación de **DERMATOLOGIA** como Investigador Principal.

Que el CEIm del Hospital Universitario y Politécnico La Fe, tanto en su composición como en sus procedimientos, cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95) y con la legislación vigente que regula su funcionamiento, y que la composición del CEIm del Hospital Universitario y Politécnico La Fe es la indicada en el anexo I, teniendo en cuenta que, en el caso de que algún miembro participe en el estudio o declare algún conflicto de interés, no habrá participado en la evaluación ni en el dictamen de la solicitud de autorización del estudio clínico.

Lo que firmo en Valencia, a **12 de septiembre de 2017**



Fdo.: Don Serafín Rodríguez Capellán
Secretario del Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos



FPNT-CEIB-04 (B)

ANEXO I COMPOSICIÓN CEIm

Presidente:

Dra. Adela Cañete Nieto (Oncología Pediátrica)

Vicepresidente:

Dr. Salvador Aliño Pellicer (Catedrático Farmacólogo Clínico)

Secretario:

D. Serafin Rodriguez Capellan (Licenciado en derecho-Ajeno profesión sanitaria)

Miembros:

Dr. Luis Almenar Bonet (Cardiología)

Dra. Esther Zorio Grima (Cardiología)

Dr. Marino Blanes Julia (Unidad de Enfermedades Infecciosas)

Dra. Inmaculada Calvo Penades (Reumatología Pediátrica)

Dr. Bonaventura Casanova Estruch (Neurología)

Dr. Jose Vicente Castell Ripoll (Hepatología Experimental)

Dr. Jose Vicente Cervera Zamora (Hematología)

Dra. María José Gómez-Lechón Moliner (Investigadora del Grupo Acreditado en Hepatología Experimental)

Dra. María Isabel Izquierdo Macian (Neonatología)

Dr. Jose Lopez Aldeguer (Enfermedades Infecciosas)

Dr. Luis Vicente Martinez Dolz (Cardiología)

Dr. Javier Peman Garcia (Investigador del Grupo Acreditado multidisciplinar para el estudio de la Infección Grave)

Dr. Alfredo Jose Perales Marin (Ginecología y Obstetricia)

Dra. Paula Ramirez Galleymore (UCI)

Dra. Pilar Saenz Gonzalez (Neonatología)

Dr. Maximo Vento Torres (Neonatología)

Dra. Begonia Polo Miquel (Gastroenterología y Nutrición Pediátrica)

Dra. Iratxe Zarragoikoetxea Jauregui (Anestesia y Reanimación)

Dra. Sara Brugger Frigols (Radiodiagnóstico)

Dra. Eugenia Pareja Ibars (Cirugía General y Aparato Digestivo)

Dr. Jaime Sanz Caballer (Investigador del Grupo Acreditado en Hematología y Hemoterapia)

Dra. Pilar Sepulveda Sanchis (Cardiocirculatorio)

Dr. Felipe Querol Fuentes (Hemostasia y Trombosis)

Dra. Esperanza Ferrer Ferrandiz (Directora Escuela de Enfermería)

Dra. María Luisa Martinez Triguero (Análisis Clínicos)

Dra. María Tordera Baviera (Farmacéutica del Hospital)

Dr. Cesar Diaz Garcia (Reproducción - Miembro de la Comisión de Investigación)

Dr. Santiago Domingo Del Pozo (Oncología Ginecológica)

Dr. Enrique Viosca Herrero (Medicina Física y Rehabilitación)

Dr. Joaquin Ernesto Hinojosa De Val (Medicina Digestiva - Hospital de Manises)

Dr. Rafael Botella Estrada (Dermatología)

Dra. María Angeles Canos Verdecho (Unidad del Dolor)

Dña. Ana Maria Vivas Broseta (Directora de Enfermería)

Dña. Maria Victoria Paricio Gomez (Enfermería)

Dr. Oscar José Juan Vidal (Oncología Médica)

Dr. José María Canelles Gamir (Farmacéutico de Atención Primaria)

Dr. Jose Ivorra Cortes (Reumatología)

Dr. Matteo Frasson (Cirugía General y Aparato Digestivo)



FPNT-CEIB-04 (B)

Dr. José Vicente Solanas Prats (Atención Primaria)
Dr. Oscar Díaz Cambronero (Anestesia y Reanimación)
Dña. Pilar Robles Villalba (Vicepresidenta de la asociación de Miastenia - Miembro ajeno a la profesión sanitaria)
Dr. Javier Lluna González (Cirugía Pediátrica - Miembro del Comité de Ética Asistencial)
Dra. Monica Almiñana Rique (Gerente del Dpto. de Salud Valencia La Fe)
D. Miguel Ángel Cano Torres (Secretario de ASLEUVAL - Representante de los pacientes)

Anexos II

Hoja de información al paciente.



HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

<p>Versión de la HIP: 1.0</p>	<p>Fecha de la versión: 21/03/2017</p>
<p>Investigador Principal: Antonio Martorell Calatayud</p>	
<p>Contacto: antmarto@hotmail.co m</p>	
<p>CENTRO: Hospital de Manises</p>	
<p>Título del proyecto de investigación: EPI-HS: Caracterización del epigenoma de la hidradenitis supurativa y búsqueda de biomarcadores con valor pronóstico</p>	

1. INTRODUCCIÓN:

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio en el que se le invita a participar. El estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos del Hospital Universitario y Politécnico la Fe.

Nuestra intención es tan sólo que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar en este estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir después de la explicación. Además, puede consultar con las personas que considere oportunas.

2. PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA:

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir no participar y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en su tratamiento.

3. DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO:

Como sabe, actualmente existe poca información que nos permita predecir qué pronóstico tiene su hidradenitis supurativa a medio y largo plazo debido a la falta de información objetiva.

Mediante este estudio podremos mejorar tanto la información como el tratamiento que le ofreceremos al paciente con HS en los próximos años. Este fin lo conseguiremos aplicando sobre las muestras de su piel técnicas dentro de la epigenética, que



consisten en valorar cómo sus genes se activan o no en función del patrón de su enfermedad.

Con ello, podremos ofrecerle:

1. Mayor información acerca del futuro de su enfermedad.
2. Tratamiento personalizado de su patología en función de su perfil epigenético.
3. Universalización de resultados para, con la información obtenida, ayudar a otros pacientes en el control precoz y mantenido de la HS.

4. BENEFICIOS Y RIESGOS DERIVADOS DE SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO:

Gracias a este estudio, tendrá más información acerca de su enfermedad y de cómo irá progresando con el tiempo, además de tener un tratamiento personalizado según el perfil de su patología.

La toma de muestras para su posterior análisis, se realizará bajo anestesia local y se cerrará con puntos de sutura que serán retirados tras unos días en su centro de salud. En alguna ocasión, podrán producirse complicaciones locales, tales como inflamación o infección de la zona, así como el sangrado de la herida o una cicatriz imperfecta.

5. T RATAMIENTOS ALTERNATIVO S

Al comienzo del estudio, los participantes no podrán haber estado bajo ningún tratamiento que afecte a la enfermedad. Una vez concluido, se valorará qué tratamiento es el mejor para cada participante.

6. Nº DE URGENCIA PARA PROBLEMAS DEL ESTUDIO

En caso de que desee formular preguntas acerca del estudio o daños relacionados con el mismo, contactar con el médico del estudio Dr. Antonio Martorell Calatayud en el número de teléfono 961 845 065

7. C ONFIDENCIALIDAD

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes, se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal. De acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse a su médico del estudio. Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y sólo su médico del estudio o colaboradores podrán relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a persona alguna salvo excepciones, en caso de urgencia médica o requerimiento legal.

Sólo se tramitarán a terceros y a otros países los datos recogidos para el estudio, que en ningún caso contendrán información que le pueda identificar directamente, como



nombre y apellidos, iniciales, dirección, nº de la seguridad social, etc... En el caso de que se produzca esta cesión, será para los mismos fines del estudio descrito y garantizando la confidencialidad como mínimo con el nivel de protección de la legislación vigente en nuestro país.

El acceso a su información personal quedará restringido al médico del estudio, colaboradores, autoridades sanitarias (Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios), al Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos y personal autorizado por el promotor, cuando lo precisen para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente. El acceso a su historia clínica ha de ser sólo en lo relativo al estudio.

8. COMPENSACIÓN ECONÓMICA

El promotor del estudio es el responsable de gestionar la financiación del mismo, por lo que su participación en éste no le supondrá ningún gasto.

9. OTRA INFORMACIÓN RELEVANTE

Cualquier nueva información que se descubra durante su participación y que pueda afectar a su disposición para participar en el estudio, le será comunicada por su médico lo antes posible.

Si usted decide retirar el consentimiento para participar en este estudio, no se añadirá ningún dato nuevo a la base de datos y, puede exigir la destrucción de todas las muestras identificables previamente obtenidas para evitar la realización de nuevos análisis.

También debe saber que puede ser excluido del estudio si el promotor o los investigadores del mismo lo consideran oportuno, ya sea por motivos de seguridad, por cualquier acontecimiento adverso que se produzca por la medicación en estudio o porque consideren que usted no está cumpliendo con los procedimientos establecidos. En cualquiera de los casos, usted recibirá una explicación adecuada del motivo por el que se ha decidido su retirada del estudio .

El promotor podrá suspender el estudio siempre y cuando sea por alguno de los supuestos contemplados en la legislación vigente.

Al firmar la hoja de consentimiento adjunta, se compromete a cumplir con los procedimientos del estudio que se le han expuesto. Cuando acabe su participación recibirá el mejor tratamiento disponible y que su médico considere el más adecuado para su enfermedad.

Anexos III

Consentimiento informado.



MODELO DE CONSENTIMIENTO POR ESCRITO

Título del estudio: EPI-HS: Caracterización del epigenoma de la hidradenitis supurativa y búsqueda de biomarcadores con valor pronóstico

Yo,

He leído la hoja de información que se me ha entregado.
He podido hacer preguntas sobre el estudio.
He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con:

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- 1º Cuando quiera
- 2º Sin tener que dar explicaciones.
- 3º Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Firma del Participante

Firma del Investigador

Nombre: 00000
Fecha: 00000

Nombre: 00000
Fecha: 00000

Anexos IV

Características de los pacientes reclutados.

Anexo IV

	Fecha de nacimiento	Sexo	Hábito tabáquico	Exfumador (año inicio)	Exfumador (año susp)	Exfumador (cigarr/día)	Fumador (año inicio)	AÑOS TABAQUISMO
PROGRESOR INGLE-MUSLO								
EPI-019 B	6/25/2001H	ombren	o fumador					
EPI-023 A	7/8/1997M	ujer	Fumador				20154	
EPI-025 B	9/23/1999H	ombren	o fumador					
EPI-027 C	11/8/1972M	ujer	Fumador				19902	9
EPI-030 C	7/20/1968H	ombref	umador				1984	35
EPI-036 B	7/23/1971H	ombref	umador				19853	4
EPI-037 C	2/11/1979M	ujer	Fumador				19952	4
EPI-038 C	2/23/1983M	ujer	Exfumador	2000	20171	5		
EPI-039 B	7/14/1999H	ombref	umador				20191	
PROGRESOR AXILA								
EPI-003 B	9/22/1985M	ujer	Exfumador	2001	20182			
EPI-006 A	8/3/1980M	ujer	Fumador				19972	2
EPI-014 B	7/24/1983H	ombref	umador				20001	9
EPI-017 B	11/15/1991H	ombren	o fumador					
EPI-047 B5	/5/1990H	ombren	o fumador					
PROGRESOR NALGA								
EPI-040 B3	/20/2004	MujerN	o fumador					
EPI-048 A8	/6/1992H	ombref	umador				20101	9
NO PROGRESOR INGLE-MUSLO								
EPI-002 C	4/14/1982M	ujer	Fumador				19982	1
EPI-004 B	4/17/1982H	ombref	umador				20127	
EPI-021 C	7/23/1977H	ombref	umador				20051	4
EPI-026 A	3/26/1975M	ujer	Fumador				2004	15
EPI-029 B	8/15/1975H	ombref	xfumador	1993	2014	60		
EPI-032 B	9/14/1982	Hombre	Fumador				19982	1
EPI-033 B	7/13/1976H	ombref	xfumador	1989	20193	0		
EPI-034 C	8/20/1970	MujerF	umador				19912	8
EPI-046 C	1/4/1987M	ujer	Fumador				20021	7
NO PROGRESOR AXILA								
EPI-015 C	11/13/1966M	ujer	Fumador				19952	4
EPI-031 A	2/15/1971M	ujer	Exfumador	1985	20044	0		
EPI-035 B	7/26/1976M	ujer	Fumador				19912	8
EPI-042 B	10/13/1968H	ombref	umador				19883	1
EPI-045 A	1/26/1988M	ujer	No fumador					
NO PROGRESOR NALGA								
EPI-022 B	7/14/1993H	ombref	umador				20091	0
EPI-043 A	6/13/1984M	ujer	Fumador				20001	9

CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y EPIGENÓMICA DE LA HIDRADENITIS SUPURATIVA

Fumador (cigarr/día)	Hábito alcohólico	Síndrome ovario poliquístico	Enfermedad inflamatoria intestinal	Enfermedad reumatólica	Enfermedad oftalmológica	Antecedentes psiquiátricos	Enfermedades concomitantes	Hiperhidrosis	Hidradenitis	Especificar familiar
	No		No	No	No	No		No	Si	Padre
3N	oN	oN	oN	oN	oN	oO	besidadN	oN	oN	o
	No		No	No	No	No	Asma severoN	oN	oN	o
20	No	No	No	No	No	No		No	No	No
20	No		No	No	Glaucoma	No	metabólico, (No	No	No
5S	iN		oN	oN	oN	oM	onorreno	No	Si	Hermana
10N	oS	iN	oN	oN	oN	oN		oN	oN	o
	No	No	Si	No	No	No	CrohnN	oS	iP	adre
7E	sporadicoN		oN	oN	oN	oN		oS	iH	ermano
	Esporadico	No	No	No	No	No		No	Si	Madre Padre
10N	oN	oN	oN	oN	oN	oN		oN	oN	o
13N	oN		oN	oN	oN	oN		oS	iT	ia
	Esporadico		No	No	No	No		No	Si	Padre
	No		No	No	No	No	ción renal de r	No	No	No
	No	No	No	No	No	No	Asma	No	Si	Madre
10S	iN		oN	oN	oN	o	ador de marih	No	Si	Padre
	oN	oN	oN	oN	oN	oN		oN	oN	o
3N	oS		iN	oN	oN	oC	rohn	No	No	No
15N										
20	Esporadico		No	No	No	No		No	Si	Hermano
20	Esporadico	No	No	No	No	No	vioma uterinc	No	No	No
	No		No	No	No	No	patopatía cor	No	No	No
20	No		No	No	No	Ansiedad	Ansiedad	Si	No	No
	No		No	No	No	No	dad, Cáncer deN	oS	iH	ermana
10	Esporadico	No	No	No	No	Ansiedad	ónica linfocitar	No	No	No
3N	oN	oN	oN	oG	laucomaN	o	real Idiopática	No	Si	'adre herman
	No	No	No	No	No	No	es tipo II, Disl	No	Si	Hijos
20	No	No	No	No	No	No	spepsia gástriN	oS	iP	adre
	No	Si	No	No	No	No	histerectomíaN	oN	oN	o
20	Esporadico		No	No	No	No	engua vellosz	No	No	No
20	No	No	No	No	No	No		No	No	No
	Esporadico		No	No	No	No		Si	No	No
10	No	No	No	No	No	No		No	Si	Tia abuela

Anexo IV

Inflamación intestinal	Especificar familiar	Artritis reumatoide	Especificar familiar	Uveitis inflamatoria	Especificar familiar	Subtipo inflamatorio	Subtipo folicular	Edad inicio enfermedad	Edad diagnóstico HS	Relaciona brotes estrés
No	No	No	No	No	No	Si	No	12	17	No
No	No	No	No	No	No	Si	No	18	21	No
No	No	No	No	No	No	Si	No	18	18	No
No	No	No	No	No	No	Si	No	35	39	No
No	No	No	No	No	No	Si	No	49	50	No
No	No	No	No	No	No	Si	No	22	39	No
No	No	No	No	No	No	Si	No	30	39	Si
No	No	No	No	No	No	Si	No	33	35	No
No	No	No	No	No	No	Si	No	19	19	No
No	No	No	No	No	No	Si	No	18	29	Si
No	No	No	No	No	No	Si	No	34	36	No
No	No	No	No	No	No	Si	No	23	35	Si
No	No	No	No	No	No	Si	No	22	22	Si
No	No	No	No	No	No	Si	No	28	29	Si
No	No	No	No	No	No	Si N	o1	31	5S	i
No	No	No	No	No	No	Si	No	23	26	Si
No	No	No	No	No	No	No	Si	16	30	No
Si	TioN	oN	oN	oN	oN	oS	i1	83	5N	o
No	No	No	No	No	No	No	Si	17	38	No
No	No	No	No	No	No	No	Si	63	9S	i
No	No	No	No	No	No	No	Si	30	40	Si
Si	MadreN	oN	oN	oN	oN	oS	i1	53	2S	i
No	No	No	No	No	No	No	Si	14	33	No
No	No	No	No	No	No	No	Si	28	39	Si
No	No	No	No	No	No	No	Si	15	31	No
No	No	No	No	No	No	No	Si	14	47	No
No	No	No	No	No	No	No	Si	16	47	No
No	No	No	No	No	No	No	Si	16	39	No
No	No	No	No	No	No	No	Si	20	46	Si
No	No	No	No	No	No	No	Si	18	31	No
No	No	No	No	No	No	No	Si	18	23	No
Si	PadreN	oN	oN	oN	oN	oS	i1	62	3S	i

CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y EPIGENÓMICA DE LA HIDRADENITIS SUPURATIVA

Relaciona brotes depilación	Relaciona brotes menstruación	Depilación del área problema	Acné	PapularN	odularC	onglobata	Fulminans	Sinus pilonidal	Quiste pilonidal	Patología foliculo cuero cabelludo
No		No	Si	No	Si	No	No	No	No	No
No	No	No	No					No	No	No
No		No	No					No	No	No
No	No	No	No					No	No	No
No		No	No					No	No	No
No	Si	No	No					No	No	No
No	Si	No	No					Si	No	No
No		No	No					No	No	No
No	Si	No	No					No	No	No
No	Si	No	Si	No	Si	No	No	No	No	No
No		No	No					Si	No	Si
No		No	Si	No	No	Si	No	No	No	No
No		No	No					No	No	No
No	Si	No	Si	Si	No	No	No	No	No	No
No		No	No					No	No	No
Si	No	CuchillaS	iN	oS	iN	oN	oN	oN	oN	o
No		No	Si	Si	No	No	No	Si	No	No
No		No	Si	No	Si	No	No	No	Si	No
Si	Si	Cera	No					No	No	No
No		No	No					No	No	No
No		No	No					No	No	No
No	Si	No	No					No	No	No
No	Si	No	No					No	Si	No
No	No	No	No					No	No	No
No	No	No	No					No	No	No
No	No	No	No					No	No	No
No		No	Si	Si	No	No	No	No	Si	No
No	No	No	Si	No	Si	No	No	No	No	No
No		No	Si	No	Si	No	No	Si	No	Si
No	No	No	No					No	No	No

Anexo IV

Androgenica	Acne reata	Foliculitis decalvante	Frontal fibrosante	Tópico	Antibiótico tópico	Corticoide tópico	Antibiótico + corticoide tópico	Antibiótico sistémico	Amoxicilina	Rifampicina
				No				No		
				No				No		
				No				No		
				No				Si	Si	No
				No				No		
				Si	Si	No	No	Si	No	No
				Si	Si	No	No	Si	No	No
				No				Si	Si	No
				Si	Si	No	No	Si	Si	No
				No				No		
				Si	Si	No	No	No		
				No				Si	Si	No
				No				Si	No	No
				No				Si	Si	No
				No				Si	Si	No
				Si	Si	No	No	Si	Si	No
				Si	Si	No	No	Si	Si	No
				No				Si	No	No
				Si	Si	No	No	Si	Si	No
				No				Si	Si	No
				No				No		
				Si	Si	No	No	Si	Si	No
Si	No	No	No	Si	Si	No	No	Si	Si	No
				Si	Si	No	No	Si	Si	No

CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y EPIGENÓMICA DE LA HIDRADENITIS SUPURATIVA

Clindamicina	Rifampicina y clindamicina	Doxiciclina	Minoxiciclina	Otro	Retinoide sistémico	Acitretino	Isotretinoina	Antiandrógeno	Anticonceptivo oral	Finasteride
					Si	No	Si	No		
					No			No		
					No			No		
No	No	No	No	No	No			No		
					No			No		
No	No	Si	No	No	No			No		
No	No	Si	No	No	Si	No	Si	No		
No	Si	Si	No	Si	No			No		
No	No	Si	No	No	No			No		
					Si	No	Si	Si	Si	No
					No			Si	Si	No
					No			No		
No	No	No	No	No	No			No		
No	No	No	No	No	No			No		
No	No	No	No	No	No			No		
					No			No		
No	No	No	No	No	No			No		
No	No	Si	No	No	No			No		
					No			No		
No	No	No	No	No	No			No		
No	No	No	No	No	Si	Si	No	No		
No	No	Si	No	No	No			No		
Si	Si	Si	Si	No	Si	No	Si	No		
No	No	No	No	No	Si	No	Si	No		
					No			No		
					Si	Si	No	No		
No	Si	Si	No	No	No			No		
No	No	No	No	No	Si	No	Si	No		
					No			No		
No	No	No	No	No	Si	No	Si	Si	Si	No
					No			No		
No	No	No	No	No	No			No		
No	No	No	No	No	Si	No	Si	No		

Anexos V

Información complementaria de las CpGs seleccionadas.

Anexo V

X	IlmnID	Name	AddressA_I	AlleleA_Pro	Infinium_Di	Next_Base	Color_Chan	Forward_Sc	Genome_Bi	
	12162	cg1545259	cg1545259	70787835	AAATAATTC	A	Red	CGAGGTCT	37	
	13129	cg2087850	cg2087850	6787117	ACAAAAAA	I	C	Grn	ACCGCTGG	37
	15035	cg0039986	cg0039986	56606846	CCTTCACCT	II	NA	NA	TCTTCCTT	37
	33653	cg2041013	cg2041013	99606365	CTAATAAAT	II	NA	NA	CGCTGAGG	37
	69109	cg1537206	cg1537206	25649208	TAATTTCTT	II	NA	NA	ACTAAAAC	37
	70480	cg1995372	cg1995372	6726354	CAAACACCT	I	T	Red	CGGCGCCC	37
	75291	cg2382863	cg2382863	60705904	CAACATAAT	II	NA	NA	AACTCTTG	37
	85677	cg2668692	cg2668692	70723112	TAAATAAA	II	NA	NA	CATGCCCT	37
	88246	cg0512959	cg0512959	1784198	CTAACCRCT	II	NA	NA	GATTCATC	37
	96366	cg2685075	cg2685075	38762294	CCCCRAAA	II	NA	NA	GGCTCTCC	37
	96697	cg1696021	cg1696021	23655113	CTTCTACCC	II	NA	NA	TTCTCGGC	37
	114553	cg1221646	cg1221646	61793188	TATAACAA	II	NA	NA	CCACAGTG	37
	115426	cg0170243	cg0170243	89628158	CCCTATATA	II	NA	NA	CAGAGAGA	37
	119825	cg0069090	cg0069090	79667157	CTACTAAA	I	T	Red	AGCTCTGC	37
	138111	cg0262944	cg0262944	95806958	TATATTATT	II	NA	NA	TTTGCTTT	37
	138297	cg0152524	cg0152524	95651844	TAACACCA	I	T	Red	CACCCTCG	37
	139171	cg0579759	cg0579759	77660401	AAAAAATT	II	NA	NA	TGTGGCTC	37
	144510	cg1809629	cg1809629	96681284	CCTTTACAT	II	NA	NA	GGACCAAG	37
	151575	cg2642262	cg2642262	23748298	TCTACAACA	II	NA	NA	ATGGAAAG	37
	159547	cg0765752	cg0765752	5627300	CTTAAACAT	II	NA	NA	CACACCCCT	37
	163662	cg0970008	cg0970008	64738831	ACCATTAAT	I	A	Red	TGCGCGGT	37
	175927	cg1319773	cg1319773	2781958	TAACTATTA	II	NA	NA	CAAGAAGT	37
	179765	cg0286713	cg0286713	98605300	TAAAAAAC	II	NA	NA	GGCGCTCG	37
	182643	cg2351356	cg2351356	68779883	TTCCCCAAA	I	A	Red	GGGCGGG	37
	183949	cg0706026	cg0706026	15677879	TTTAAAATA	I	C	Grn	TCTTCTTT	37
	196960	cg0803651	cg0803651	27756288	ATATCAATA	II	NA	NA	GAGTGAGA	37
	212311	cg0799719	cg0799719	35628186	TATCATAAT	I	A	Red	CTGCAAGA	37
	214995	cg0587879	cg0587879	96753992	TAAATACTA	II	NA	NA	CCCACGGG	37
	215245	cg2447145	cg2447145	38721902	CTCTAAACA	II	NA	NA	AGCCCAGG	37
	219222	cg0621145	cg0621145	63794862	AAAAACTA	I	A	Red	CCCGCCAC	37
	222099	cg1288477	cg1288477	69705154	ATTTACTAC	II	NA	NA	TTGTGCCCC	37
	223419	cg1123911	cg1123911	65728917	AAACAAAC	II	NA	NA	CAGTTTCC	37
	224144	cg0699156	cg0699156	26716267	AACAAATC	II	NA	NA	TGGGCGGC	37
	224248	cg1484458	cg1484458	60753261	CAAAAAAC	I	A	Red	CTCCTGAAT	37
	224390	cg2479274	cg2479274	88618174	CRTACACRT	II	NA	NA	ACCCTCGC	37
	230414	cg1012060	cg1012060	94719247	CRCAAATC	II	NA	NA	ATTTGCGC	37
	235058	cg0309612	cg0309612	92606362	AAACACAA	I	A	Red	CCTCGTGC	37
	247720	cg0463314	cg0463314	43628956	AAACTAAC	I	A	Red	GCGTAGAG	37
	249899	cg1941062	cg1941062	88686230	AACCAAAA	I	T	Red	TGCCTATG	37
	252844	cg1617773	cg1617773	33628598	ATCATCCTA	II	NA	NA	TAGATTTG	37
	257952	cg2545929	cg2545929	7750114	AAAACAAC	II	NA	NA	CACITTTCT	37
	258948	cg1668460	cg1668460	26638839	TAAACTACC	II	NA	NA	GATTACAG	37
	262815	cg0386397	cg0386397	24701965	AACAAAAT	I	A	Red	TTTTTTCT	37
	263985	cg1250215	cg1250215	4789281	AAATTAATA	I	C	Grn	GGTAACAG	37
	267224	cg1014632	cg1014632	92667439	TAACACTCA	I	C	Grn	CTGCGGGG	37
	274011	cg2501526	cg2501526	20727938	CRAACCTAC	II	NA	NA	ATTTCTTGA	37
	274153	cg2289670	cg2289670	81600954	ACATACAA	II	NA	NA	TCTATCAC	37
	275538	cg0822406	cg0822406	92673347	AATCAAAA	I	T	Red	GAAGCTCG	37
	284730	cg1504993	cg1504993	86729825	AATTTCTTA	II	NA	NA	TCACTGACT	37
	284875	cg0067622	cg0067622	40718843	CTACTATCT	II	NA	NA	GACGAGCC	37
	285381	cg1131303	cg1131303	46715992	TAAATATA	II	NA	NA	GATCAATT	37
	298358	cg1705856	cg1705856	7699566	TTATACAAC	II	NA	NA	ATCGTTAT	37
	301874	cg0464343	cg0464343	41755989	TTTATTTTT	I	A	Red	GGGAGAAC	37
	311655	cg0138236	cg0138236	93723304	TACTCATTT	II	NA	NA	CGGACTGG	37

CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y EPIGENÓMICA DE LA HIDRADENITIS SUPURATIVA

314729	cg0242751	cg0242751	96807886	AATCTTTTT II	NA	NA	AGGGTATT	37
322977	cg0985274	cg0985274	65806879	AATCCCTA II	NA	NA	TCTCAAAGC	37
325062	cg1652234	cg1652234	26748834	TTCCACCT II	NA	NA	CATTTGGG	37
335092	cg1983130	cg1983130	28712575	CAAAATAT I	A	Red	GGATGGCT	37
345544	cg2062544	cg2062544	47791822	CCTCTCATA II	NA	NA	CACCTTCCC	37
348902	cg0916294	cg0916294	20621969	AACAAATA II	NA	NA	GCCTGTAT	37
369483	cg2722179	cg2722179	6628550	TAAATAACT II	NA	NA	AATCCCTGA	37
371320	cg0946389	cg0946389	78619947	TACAAATA II	NA	NA	AGGTGGCC	37
379582	cg0910681	cg0910681	17719276	CTCTCCCR II	NA	NA	GAAGGCC	37
383172	cg0512856	cg0512856	54800557	AAACACAA I	T	Red	ACCGGGCG	37
385718	cg2574290	cg2574290	32689595	TAATCCTT II	NA	NA	TAATGAGT	37
385996	cg0344206	cg0344206	61660209	CCTTCCCA II	NA	NA	CCCCTCCC	37
386631	cg1983524	cg1983524	83787235	CRAAAAAT II	NA	NA	CAGTGCCT	37
404247	cg1758890	cg1758890	61798934	AACTTAAAT II	NA	NA	TGGATCCA	37
406355	cg2747860	cg2747860	65674824	ACATACAA I	A	Red	AGCCGCCG	37
411292	cg2755731	cg2755731	10715599	AACCTAAA II	NA	NA	TTGGAATG	37
414306	cg2536029	cg2536029	60641831	CTCCAACA II	NA	NA	TACCACAC	37
429512	cg1560588	cg1560588	62691594	RATTCCCR II	NA	NA	TTGATGAA	37
430009	cg0320926	cg0320926	98640838	AACATAAA II	NA	NA	ATCCACAG	37
437751	cg0046249	cg0046249	30674888	ATCCACCT II	NA	NA	AACACTCT	37
438984	cg0469031	cg0469031	23736255	CTTAATAAA II	NA	NA	TGACAATT	37
448066	cg2538926	cg2538926	95696117	AACATATTT I	T	Red	CGGGCCCG	37
459975	cg0797635	cg0797635	98735551	AAACTTCRA II	NA	NA	GGCGGGAC	37
462598	cg2302689	cg2302689	39707957	TTATACACA II	NA	NA	CTAACCCAT	37
463151	cg1388025	cg1388025	66689123	AAAATAAA I	A	Red	TTTTTTTTT	37
483751	cg1536914	cg1536914	15658566	AACCCAC II	NA	NA	CTATTCTAG	37
485230	cg0549185	cg0549185	84779981	ATCCCTAA II	NA	NA	CAGGCGGC	37
501237	cg0948400	cg0948400	95695501	TACTAAATA I	T	Red	GCCTGCTC	37
506103	cg0774779	cg0774779	58780820	AATTCTTCA II	NA	NA	GCTACTCA	37
507204	cg2145967	cg2145967	74744295	TACCTATAT II	NA	NA	AGCCTTTAT	37
508868	cg1103746	cg1103746	63715946	ACAAACAA II	NA	NA	GGAAGTGT	37
518009	cg0273660	cg0273660	26807820	ATTAACAC I	A	Red	CCCGGGGA	37
521142	cg2056018	cg2056018	11650560	AATATAAA II	NA	NA	CGTGCAAA	37
528438	cg0655804	cg0655804	94803340	ACACTTAA II	NA	NA	TTGGGAGT	37
532041	cg1163328	cg1163328	99767202	CACACAAA II	NA	NA	CGGAGGGG	37
532732	cg0537654	cg0537654	80689830	AACTTTAA II	NA	NA	GCCTCTCG	37
540994	cg2665280	cg2665280	64617245	AAAAACTC II	NA	NA	CATGGGGC	37
564783	cg0118456	cg0118456	71722271	AACRAAAC II	NA	NA	GCCTGACA	37
567675	cg1267112	cg1267112	59608988	CRCCATCR II	NA	NA	GGACGCGC	37
571726	cg2575826	cg2575826	42743922	ACTTTAACC II	NA	NA	AGGCCAAC	37
577066	cg1140849	cg1140849	86711827	CCTAACAC II	NA	NA	GTGTGTGC	37
581918	cg1747167	cg1747167	73703917	CACCAATA II	NA	NA	ACATGTTCA	37
582235	cg2171381	cg2171381	34610177	AAAAACRA II	NA	NA	CTCAGCCCC	37
584904	cg0756960	cg0756960	4770284	ATATCTATA II	NA	NA	TGAATGAA	37
586135	cg2264126	cg2264126	48754145	ACAAAAAC II	NA	NA	AAACGAAC	37
595367	cg2298162	cg2298162	16716163	TTAATCAT II	NA	NA	GATGCCTA	37
595817	cg0575161	cg0575161	6612896	ACAATTCA II	NA	NA	ATTTACAGC	37
607956	cg1357332	cg1357332	30634210	ACCRATAA II	NA	NA	AGTAGTGC	37
610310	cg0232710	cg0232710	80632175	CCCCAAAA II	NA	NA	CGCAGCGA	37
610734	cg0749816	cg0749816	55777105	AAAAAAAC II	NA	NA	CTCAACCTC	37
611057	cg1348630	cg1348630	27646848	TACTTCTT II	NA	NA	AGGCTCCC	37
616743	cg1214437	cg1214437	14780241	ATTATCATT II	NA	NA	CGAGCCTT	37
617487	cg1259276	cg1259276	16675258	TAACCTAA II	NA	NA	GACGCAGC	37
626120	cg0371011	cg0371011	25748250	AACCAATA II	NA	NA	TACCTCCAG	37
627189	cg0160101	cg0160101	37601215	ATAACTTA II	NA	NA	CTCCGTGTA	37

Anexo V

631154	cg1978841	cg1978841	47692267	AAAAAAAA	II	NA	NA	AGGGAAC	37
639893	cg0850034	cg0850034	5738190	TAAATATCA	II	NA	NA	AAGGGCTT	37
656995	cg1298399	cg1298399	93602172	AATAACTA	II	NA	NA	GACTACGT	37
673927	cg0784290	cg0784290	44749533	CTTTACTAA	II	NA	NA	GCTCCCGG	37
678969	cg1322332	cg1322332	35746139	TTAACTTAA	II	NA	NA	ATGGTCTC	37
681943	cg0239599	cg0239599	89605410	CTCTCCCAA	II	NA	NA	GCTCCATG	37
683958	cg0302608	cg0302608	86704887	AACTTTCTA	II	NA	NA	TTTTGGTTT	37
684629	cg0276055	cg0276055	17682913	TCRAAACTA	II	NA	NA	GCCGGGTT	37
685432	cg1553778	cg1553778	41718203	TAAAAAAC	I	T	Red	CTCTAAAG	37
691336	cg2082144	cg2082144	57670200	TTATAACCT	II	NA	NA	CTCTAGCTT	37
699528	cg0824235	cg0824235	89733991	ATCCCATAT	II	NA	NA	GACACAAA	37
700418	cg2428688	cg2428688	28600887	TAAACAAC	II	NA	NA	CCCAGAGT	37
708585	cg0065442	cg0065442	22786193	ACRATAAAA	II	NA	NA	CCTCCCACC	37
714951	cg1216586	cg1216586	79672889	ACCAAAAA	I	A	Red	CCTCCTGTG	37
716499	cg1651040	cg1651040	21638585	CTCAACCTC	I	A	Red	CAGAGAGG	37
717298	cg2210802	cg2210802	50709236	TATTCTATC	II	NA	NA	TAGGAAAG	37
718053	cg2514992	cg2514992	89666561	ATATATACA	II	NA	NA	CAGTCTCC	37
720944	cg2642419	cg2642419	50635209	CAAATATA	II	NA	NA	CTCAGAGA	37
730484	cg2188179	cg2188179	9649860	CTCCCCACA	I	C	Grn	GCGTCTCC	37
733076	cg2428846	cg2428846	77720920	TACTTTACC	II	NA	NA	ATGGCATA	37
734004	cg0824452	cg0824452	28716109	TAATAAACF	II	NA	NA	GGGATGAG	37
742614	cg0873938	cg0873938	82789100	ACCCTAAA	II	NA	NA	ATATGTAG	37
752126	cg2461849	cg2461849	66613829	CRCATACCC	II	NA	NA	GGGCTCCA	37
753152	cg0406119	cg0406119	61759979	ATCTATAAC	II	NA	NA	GAAACACC	37
762006	cg2454655	cg2454655	77663858	ACAAAATTT	I	A	Red	TCCTCAGG	37
781301	cg1140920	cg1140920	21788101	CAAATCCC	II	NA	NA	CGGGGGTG	37
786009	cg0214160	cg0214160	22613917	TCCCRATCT	II	NA	NA	GCGCTCCC	37
795858	cg0921469	cg0921469	77758389	TATTCTACC	II	NA	NA	CAAATAAA	37
796838	cg0239155	cg0239155	24678961	CAACTCAA	II	NA	NA	CATTTCTGA	37
802902	cg1366248	cg1366248	77798524	TAAATTCRA	II	NA	NA	TTGGGTCTI	37
830435	cg0892686	cg0892686	4617431	TATTCAAAA	II	NA	NA	GGCAGGCA	37
839298	cg2410921	cg2410921	22708542	RCAAATTAT	II	NA	NA	GCTGCTCC	37
839374	cg2694554	cg2694554	48694981	ACCCAATTA	II	NA	NA	AAAAGAAA	37
849053	cg1318142	cg1318142	88755440	CCTATTCAA	II	NA	NA	CACCCACCC	37
851397	cg1019610	cg1019610	10641150	AAAAAACA	II	NA	NA	GTTGGGGG	37
858302	cg2696919	cg2696919	84650475	CCCAACAA	II	NA	NA	ATACCCTCA	37
864840	cg1773625	cg1773625	52608835	AACATTATT	II	NA	NA	TGGTGGCT	37

CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y EPIGENÓMICA DE LA HIDRADENITIS SUPURATIVA

CHR	MAPINFO	SourceSeq	Strand	UCSC_RefG	UCSC_CpG_Relation_to	HMM_Islan	Regulatory_Regulatory_
11	607997	AGATGGTT	F	PHRF1	chr11:6116 N_Shelf	11:597140-	NA NA
8	37594078	GCGAGGGC	R	ERLIN2	chr8:37593 Island	8:37712993	8:37593314 Promoter_
4	146879597	CTTCACCTA	R	NA	NA NA	NA NA	NA NA
5	178157962	TGGTGAAT	F	ZNF354A	chr5:17815 S_Shore	5:1780898C	5:17815728 Promoter_
14	52455552	CGCTGTAT	F	C14orf166	chr14:5245 N_Shore	NA NA	NA NA
2	206981173	CAAGCTGC	R	LOC100329	NA NA	2:20668939	NA NA
10	14642921	CGCGCTGC	F	FAM107B	chr10:1464 N_Shelf	NA NA	NA NA
3	195599256	GGATGAAG	R	TNK2;TNK2	chr3:19559 Island	3:19708346	NA NA
1	43637803	TAGCCGCT	F	EBNA1BP2	chr1:43637 Island	1:43409759	1:43637144 Promoter_
2	87088796	CGGTCCCT	R	CD8B	chr2:87088 N_Shore	2:8694221C	NA NA
15	43432580	CGGGCCAC	R	TMEM62	NA NA	NA NA	NA NA
1	55221114	CGCACTCT	R	NA	NA NA	NA NA	NA NA
12	118406158	CCTGTGTG	F	KSR2	chr12:1184 N_Shore	NA NA	NA NA
2	37462938	CGGGCACC	F	C2orf56;C2	chr2:37458 S_Shelf	NA NA	NA NA
7	44833806	CGCATCTG	F	NA	chr7:44835 N_Shore	NA NA	NA NA
22	39548611	CGCCGCCG	F	CBX7	chr22:3954 N_Shore	22:3787795	22:3954813 Promoter_
16	85776108	AAAAGTTT	F	MIR1910;C	NA NA	NA NA	NA NA
6	131070434	CGGTGGCA	F	NA	NA NA	NA NA	NA NA
10	98469535	CTGCAGCA	R	PIK3AP1	NA NA	10:9845942	NA NA
12	58115775	CGCAGAGA	F	NA	NA NA	NA NA	NA NA
3	45838028	CGCCGCCG	F	SLC6A20	chr3:45837 Island	3:45812485	3:4583782C Unclassific
7	102389205	GGCTATTG	F	FAM185A	chr7:10238 N_Shore	7:10217641	7:10238885 Promoter_
13	113350552	CGGCTGCA	F	ATP11A;ATI	chr13:1133 Island	13:1123983	NA NA
17	881949	TCCCCGGC	F	NXN	chr17:8817 Island	17:828377-	NA NA
13	90557520	CGGTGAGC	R	NA	NA NA	NA NA	NA NA
17	8662302	CGTCAAG	F	SPDYE4	NA NA	NA NA	NA NA
17	18811570	TATCATGG	F	PRPSAP2	NA NA	17:1875225	NA NA
10	120925398	AGGTACTG	F	SFXN4;SFXN	chr10:1209 Island	10:1209147	10:1209245 Promoter_
8	30601522	TCTGGACA	R	UBXN8	NA NA	8:30720642	8:30601149 Promoter_
4	17513897	CGCCGATG	R	QDPR	chr4:17513 Island	4:17122264	4:1751306C Promoter_
5	172198737	TTTGCTGCC	F	DUSP1	chr5:17219 Island	5:17212986	5:17219862 Promoter_
2	106811174	GGCAGGCA	F	UXS1	chr2:10680 Island	2:10617635	NA NA
7	97803978	CGGAGTAC	F	LMTK2	chr7:97800 S_Shelf	NA NA	NA NA
1	40783039	CGCCGGTC	R	COL9A2	chr1:40782 Island	1:40554767	NA NA
19	33166123	GTACACGT	F	ANKRD27;R	chr19:3316 Island	19:3785713	19:3316596 Promoter_
4	57845029	CGCGTCTC	R	POLR2B;C4	chr4:57844 Island	4:5753963C	4:57844748 Promoter_
18	56531159	GGGCGCGA	F	ZNF532	chr18:5653 Island	18:5468128	18:5653006 Unclassific
7	1588319	CGCAGCGG	R	TMEM184A	chr7:15872 S_Shore	7:1554786-	7:1588031- Unclassific
14	52456145	AACCAGGA	R	C14orf166	chr14:5245 Island	14:5152587	14:5245594 Promoter_
10	50793879	TCATCCTGA	R	NA	NA NA	NA NA	NA NA
17	12692631	CGTTCCCT	F	ARHGAP44;	chr17:1269 N_Shore	NA NA	NA NA
1	153758749	GAGCTACC	R	NA	chr1:15375 S_Shelf	NA NA	NA NA
3	101406885	GACGGAGT	R	RPL24	chr3:10140 S_Shore	NA NA	NA NA
15	85201891	AGGTTGAG	F	NMB;NMB	chr15:8520 S_Shore	NA	15:8520112 Promoter_
1	2439901	CGGGAGCC	R	NA	chr1:24397 Island	1:2429618-	NA NA
5	175877837	GAACCTGC	F	FAF2	chr5:17587 S_Shelf	NA NA	NA NA
13	112823780	CATGCAGA	F	NA	chr13:1128 S_Shore	13:1118713	NA NA
4	24578242	GATCGAGA	F	DHX15	NA NA	4:24187286	NA NA
13	100123746	ATTCCTAA	R	NA	NA NA	NA NA	NA NA
11	75946680	TGCTATCTA	F	NA	chr11:7594 Island	11:7562348	11:7594628 Promoter_
3	14201231	CGCAGGGC	R	XPC;XPC;XP	NA NA	NA NA	NA NA
3	121265453	TATGCAACT	F	POLQ	chr3:12126 S_Shore	NA	3:12126405 Promoter_
12	14518655	CGCCGCGC	R	ATF7IP;ATF	chr12:1451 Island	12:1440979	12:1451794 Promoter_
1	171750382	ACTCATTT	R	METTL13;N	chr1:17175 N_Shore	1:17001693	1:17175002 Promoter_

Anexo V

16	15524851	GTCTTTTTT	R	NA	chr16:1552	N_Shelf	NA	NA	NA
6	158732256	CGCATTCT	R	TULP4;TULF	NA	NA	NA	NA	NA
7	131070083	TTCCACCTT	R	MKLN1;MK	NA	NA	NA	NA	NA
11	64126461	CGGGGTGT	R	RPS6KA4;Rf	chr11:6412	Island	11:6388302	11:6412645	Promoter_
1	246024936	CTCTCATAT	R	SMYD3;SM	NA	NA	NA	NA	NA
15	58357989	GCAGGTGT	R	ALDH1A2;A	chr15:5835	Island	15:5614451	15:5835798	Unclassific
19	6740512	GGGTGACT	F	TRIP10;TRIF	chr19:6739	S_Shore	NA	NA	NA
4	37960795	CGCCCTA	R	PTTG2;TBC	NA	NA	NA	NA	NA
6	149637881	TCTTCCGCR	R	MAP3K7IP2	chr6:14963	N_Shore	NA	NA	NA
7	95401838	CGCCCTCC	R	DYNC111	chr7:95401	Island	7:9523968	6	NA
6	88117213	AATCCTTTT	R	C6orf165	chr6:88117	N_Shore	NA	6:88117142	Promoter_
6	41515050	CTTCCCAGC	F	FOXP4;FOX	chr6:41513	Island	6:4162133	0	NA
15	42787668	CGGGCAGG	F	SNAP23;SN	NA	NA	15:4057491	15:4278712	Promoter_
1	114493165	GCTTGGGT	R	HIPK1;HIPK	NA	NA	NA	NA	NA
17	77715655	CGCGGACG	F	ENPP7	chr17:7771	Island	17:7533019	17:7771529	Unclassific
1	26560368	ACCTGGAG	F	CCDC21	chr1:26560	N_Shore	NA	1:26560157	Promoter_
10	70496778	CGGCTGT	R	CCAR1;CCA	NA	NA	NA	NA	NA
2	109403293	CGACCTCC	R	CCDC138	chr2:10940	Island	2:1087693	2:10940274	Promoter_
3	9403687	GCATGAAG	R	THUMPD3;	chr3:94046	N_Shore	NA	NA	NA
3	157827761	TCCCACCTT	R	RSRC1	chr3:15782	Island	NA	3:15782716	Promoter_
11	113604277	CGTCTTACC	R	ZW10	NA	NA	NA	NA	NA
14	21493291	CGGGCGCT	F	NDRG2	chr14:2149	Island	14:2056257	NA	NA
19	1718954	CGGGGGCC	F	NA	chr19:1718	Island	19:1669816	NA	NA
15	36723660	TGTGCACA	R	NA	NA	NA	NA	NA	NA
4	146650522	GAGATGGAR	R	C4orf51	chr4:14665	N_Shelf	NA	NA	NA
2	157199486	GCCCCACA	F	NA	chr2:15719	S_Shore	NA	2:15719944	Promoter_
1	3663832	TCCTAGAT	F	KIAA0495;K	chr1:36629	Island	1:3652754-	1:3663244-	Promoter_
8	97274693	CGCACGCG	F	MTERFD1;P	chr8:97273	Island	8:97342825	NA	NA
7	73929679	ATTCTTCAT	R	GTF2IRD1	NA	NA	NA	NA	NA
13	114134176	CGACTGGC	F	DCUN1D2	NA	NA	NA	NA	NA
15	31048117	CGGCACCT	F	LOC100288	NA	NA	NA	NA	NA
1	197744226	CGGCGGCC	R	DENND1B;f	chr1:19774	Island	1:1960105	0	NA
6	109804103	CGGCCCA	R	ZBTB24;ZB	chr6:10980	Island	6:10991078	6:10980374	Promoter_
21	46964456	CGGTCCCC	F	NA	chr21:4696	S_Shore	NA	21:4696406	Unclassific
11	3254452	ACACAGGT	R	MRGPRE	chr11:3254	Island	11:3210788	NA	NA
13	114067943	CGCTGGAG	F	NA	chr13:1140	Island	13:1131149	NA	NA
3	183888477	CGCCAGCA	F	DVL3	chr3:18388	Island	3:1853705	6	NA
5	60627852	CGCCAAGC	F	ZSWIM6	chr5:60626	Island	5:60661968	5:6062758	Promoter_
6	31940516	CGGTCTGT	R	STK19;STK1	chr6:31939	Island	6:32047525	6:3193921	Promoter_
5	87546846	CTTTAGCCT	F	TMEM161B	NA	NA	NA	NA	NA
4	331338	CTGGCACA	F	ZNF141	chr4:33016	Island	4:320163-3	4:330972-3	Promoter_
1	12071645	CGCAGACT	R	MFN2;MFN	NA	NA	NA	NA	NA
1	32480195	GGGGCGGC	F	KHDRBS1	chr1:32479	Island	1:3225161	6	NA
12	21167766	TGTCTATGT	F	SLCO1B7	NA	NA	NA	NA	NA
5	159435975	CGCGTTACT	R	TTC1	NA	NA	5:15936855	5:1594358	Promoter_
17	27332559	TTAATCATC	F	SEZ6;SEZ6	chr17:2733	Island	17:2435639	NA	NA
12	6652601	CGGCGGCA	F	IFFO1;IFFO	chr12:6649	S_Shelf	NA	NA	NA
9	100817037	CGGCCACC	R	NA	chr9:10081	N_Shore	NA	NA	NA
22	25679323	CCCAGGGA	R	NA	chr22:2567	S_Shore	NA	NA	NA
11	107462941	CGGGCTCA	F	LOC643923	chr11:1074	S_Shore	11:1069664	NA	NA
1	155329113	ACTTCTTTT	R	ASH1L	NA	NA	NA	NA	NA
8	123793325	CGATTTTAA	R	ZHX2	chr8:12379	Island	NA	8:1237919	Promoter_
16	88807929	CGCCGCA	F	LOC339059	chr16:8880	S_Shelf	16:8733534	NA	NA
20	44509748	ACCAATGT	F	ZSWIM1	NA	NA	20:4394312	20:4450953	Promoter_
7	23145033	TGACTTTAA	R	KLHL7;KLHL	chr7:23145	N_Shore	NA	7:23144771	Promoter_

CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y EPIGENÓMICA DE LA HIDRADENITIS SUPURATIVA

20	30027638	GAAAGAGA	R	DEFB123	NA	NA	NA	NA	NA
15	79237654	GGGTATCA	R	CTSH;CTSH	chr15:7923	S_Shore	NA	15:7923695	Unclassified
6	13283774	CGGGTCCA	R	PHACTR1	NA	NA	NA	NA	NA
5	77590770	TTTACTGAA	F	AP3B1;AP3	chr5:77590	S_Shore	5:77625841	5:77590055	Promoter
11	133274220	TAATTGAT	R	OPCML	NA	NA	NA	NA	NA
13	52095028	TCTCCCAGC	R	NA	NA	NA	NA	NA	NA
10	36054798	ACTTTCTGT	F	NA	chr10:3605	S_Shore	NA	NA	NA
17	73975121	CGCCAGCT	R	ACOX1;ACC	chr17:7397	Island	17:7148641	17:7397447	Promoter
19	38698027	CGGTTTCT	R	SIPA1L3	chr19:3870	N_Shelf	NA	NA	NA
1	93644951	CGAGGGAA	F	TMED5	chr1:93645	N_Shore	NA	NA	NA
2	2668189	CGCAGAGA	F	NA	NA	NA	NA	NA	NA
12	118559062	CGGGTGAG	R	NA	NA	NA	NA	12:1185582	Unclassified
11	64799918	CGGTGGGT	F	SNX15	NA	NA	NA	NA	NA
7	66369176	GCCGGGG	F	NA	chr7:66368	Island	7:66006189	NA	NA
19	20844070	CTCGGCCT	F	ZNF626;ZNI	NA	NA	19:2063587	19:2084393	Unclassified
1	43613150	CGTTCTGG	R	FAM183A	chr1:43613	N_Shore	NA	NA	NA
12	109250901	TGTATGCA	F	SSH1;SSH1	chr12:1092	N_Shore	12:1077750	12:1092500	Promoter
12	7262545	AGGTGTGT	R	C1RL;LOC2	NA	NA	NA	12:7261578	Promoter
19	48216613	CGCCCCCT	R	EHD2;EHD2	chr19:4821	Island	19:5290831	19:4821641	Unclassified
20	20032617	CGAGTTTCT	R	C20orf26;C	chr20:2003	N_Shore	20:1998061	20:2003257	Promoter
20	23030533	GGTGGGCC	F	THBD	chr20:2302	Island	20:2297616	NA	NA
1	38201818	CCCTAAAG	R	EPHA10	chr1:38200	S_Shore	NA	NA	NA
17	19140922	CGCCCCCA	F	EPN2;EPN2	chr17:1914	Island	17:1908084	17:1914049	Promoter
8	67624732	TCTGTGACT	R	SGK3	chr8:67624	Island	8:67787166	8:67624126	Promoter
2	133053445	ACAGAGTT	F	NA	NA	NA	NA	NA	NA
12	48357772	CGGGGCCT	R	TMEM106C	chr12:4835	S_Shore	12:4664335	12:4835693	Promoter
19	47922822	CCCGGTCT	R	MEIS3;MEI	chr19:4792	S_Shore	19:5261409	19:4792262	Unclassified
5	6366106	CGGTTGCA	R	NA	NA	NA	NA	NA	NA
16	22016152	CGCCCGGG	R	NA	chr16:2201	N_Shelf	NA	NA	NA
5	132167482	CGGGCACC	R	SHROOM1	chr5:13216	S_Shore	NA	NA	NA
3	50267393	CGGGAGGA	R	GNAI2;GNA	chr3:50264	S_Shelf	NA	NA	NA
19	14262279	CGGCGGCC	R	LOC100507	chr19:1426	Island	19:1412291	NA	NA
2	99797192	CCCAGTTG	R	MRPL30;M	chr2:99797	N_Shore	NA	2:99797172	Promoter
4	1828257	CGCGCTTG	F	LETM1	chr4:18285	N_Shore	NA	NA	NA
6	31549143	CGGCCTGG	R	LTB;LTB	chr6:31548	Island	6:31656416	6:31547692	Promoter
8	65485770	CCAGCAGA	F	NA	chr8:65488	N_Shelf	NA	NA	NA
1	78273462	ACATTGTT	R	FAM73A	chr1:78277	N_Shelf	NA	NA	NA

Anexo V

GencodeBa	DNase_Hyp	OpenChrom	OpenChrom	TFBS_NAMI	TFBS_Evide	Methyl27_L	Methyl450_Chromosom	Coordinate_
PHRF1;PHR	NA	chr11:6047	6	chr11:6077	6	NA	TRUE	11 597997
ERLIN2	chr8:37593	NA	NA	NA	NA	NA	NA	8 37713236
Y_RNA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	4 147099047
ZNF354A;RI	NA	chr5:17815	6	chr5:17815	6	NA	TRUE	5 178090568
C14orf166;C	NA	chr14:5245	6	chr14:5245	6	NA	TRUE	14 51525302
AC007383.4	chr2:20698	NA	NA	NA	NA	NA	TRUE	2 206689418
FAM107B;F	NA	NA	NA	chr10:1463	6	NA	TRUE	10 14682927
NA	NA	chr3:19559	6	NA	NA	NA	TRUE	3 197083653
EBNA1BP2	chr1:43636	NA	NA	NA	NA	NA	TRUE	1 43410390
AC111200.1	chr2:87088	NA	NA	NA	NA	TRUE	TRUE	2 86942307
NA	NA	NA	NA	chr15:4343	6	NA	NA	15 41219872
NA	chr1:55221	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1 54993702
KSR2;KSR2;	chr12:1184	NA	NA	NA	NA	NA	TRUE	12 116890541
C2orf56	NA	NA	NA	NA	NA	NA	TRUE	2 37316442
NA	NA	NA	NA	chr7:44832	3	NA	NA	7 44800331
CBX7;CBX7;	chr22:3954	NA	NA	NA	NA	NA	TRUE	22 37878557
MIR1910;C	NA	NA	NA	NA	NA	NA	TRUE	16 84333609
NA	NA	NA	NA	chr6:13107	6	NA	NA	6 131112127
NA	chr10:9846	NA	NA	NA	NA	NA	TRUE	10 98459525
RP11-571M	NA	chr12:5811	6	chr12:5811	6	NA	NA	12 56402042
SLC6A20;SL	chr3:45837	NA	NA	NA	NA	NA	TRUE	3 45813032
FAM185A;	chr7:10238	NA	NA	NA	NA	NA	TRUE	7 102176441
RP11-144L2	NA	chr13:1133	3	NA	NA	NA	NA	13 112398553
NA	chr17:8812	NA	NA	NA	NA	NA	TRUE	17 828699
NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	TRUE	13 89355521
SPDYE4	NA	NA	NA	NA	NA	NA	TRUE	17 8603027
NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	TRUE	17 18752295
SFXN4;SFXN	chr10:1209	NA	NA	NA	NA	NA	NA	10 120915388
UBXN8	chr8:30600	NA	NA	NA	NA	NA	TRUE	8 30721064
QDPR;QDPf	chr4:17513	NA	NA	NA	NA	NA	TRUE	4 17122995
DUSP1;RP1	chr5:17219	NA	NA	NA	NA	NA	TRUE	5 172131343
UXS1;UXS1;	chr2:10681	NA	NA	NA	NA	NA	TRUE	2 106177606
NA	chr7:97803	NA	NA	NA	NA	NA	NA	7 97641914
COL9A2	chr1:40782	NA	NA	NA	NA	NA	TRUE	1 40555626
ANKRD27;R	chr19:3316	NA	NA	NA	NA	TRUE	TRUE	19 37857963
POLR2B	chr4:57844	NA	NA	NA	NA	NA	TRUE	4 57539786
ZNF532	chr18:5652	NA	NA	NA	NA	NA	TRUE	18 54682139
TMEM184A	chr7:15881	NA	NA	NA	NA	NA	TRUE	7 1554845
C14orf166;C	chr14:5245	NA	NA	NA	NA	NA	NA	14 51525895
NA	NA	NA	NA	chr10:5079	4	NA	NA	10 50463885
ARHGAP44	chr17:1269	NA	NA	NA	NA	NA	NA	17 12633356
Y_RNA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1 152025373
RPL24;RPL2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	TRUE	3 102889575
NMB;NMB	chr15:8520	NA	NA	NA	NA	NA	TRUE	15 83002895
NA	NA	chr1:24205	6	chr1:24323	6	NA	TRUE	1 2429761
AC010297.1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	TRUE	5 175810443
NA	NA	chr13:1128	6	chr13:1128	4	NA	TRUE	13 111871781
DHX15	NA	NA	NA	chr4:24572	6	NA	TRUE	4 24187340
NA	chr13:1001	NA	NA	NA	NA	NA	NA	13 98921747
NA	chr11:7594	NA	NA	NA	NA	NA	TRUE	11 75624328
XPC;XPC;XP	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	3 14176235
POLQ;POLC	chr3:12126	NA	NA	NA	NA	NA	NA	3 122748143
ATF7IP	chr12:1451	NA	NA	NA	NA	NA	TRUE	12 14409922
METTL13	chr1:17175	NA	NA	NA	NA	TRUE	NA	1 170017005

CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y EPIGENÓMICA DE LA HIDRADENITIS SUPURATIVA

NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	TRUE	16	15432352
TULP4;RP1	chr6:15873	NA	NA	NA	NA	NA	TRUE	6	158652244
MKLN1;MK	chr7:13106	NA	NA	NA	NA	NA	NA	7	130720623
RPS6KA4	chr11:6412	NA	NA	NA	NA	NA	TRUE	11	63883037
SMYD3	NA	NA	NA	chr1:24602	6	NA	NA	1	244091559
ALDH1A2	chr15:5835	NA	NA	NA	NA	NA	TRUE	15	56145281
TRIP10	NA	chr19:6736	6	chr19:6735	6	NA	NA	19	6691512
PTTG2;TBC	NA	NA	NA	chr4:37960	6	NA	TRUE	4	37637190
TAB2	chr6:14963	NA	NA	NA	NA	TRUE	TRUE	6	149679574
DYNC111	chr7:95401	NA	NA	NA	NA	NA	TRUE	7	95239774
C6orf165	NA	chr6:88116	6	NA	NA	NA	NA	6	88173932
FOXP4	chr6:41514	NA	NA	NA	NA	TRUE	TRUE	6	41623028
SNAP23	chr15:4278	NA	NA	NA	NA	NA	TRUE	15	40574960
HIPK1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	TRUE	1	114294688
ENPP7	chr17:7771	NA	NA	NA	NA	NA	TRUE	17	75330250
CEP85;CEP	NA	chr1:26560	6	chr1:26559	6	NA	TRUE	1	26432955
Y_RNA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	10	70166784
CCDC138;C	chr2:10940	NA	NA	NA	NA	TRUE	TRUE	2	108769725
THUMPD3	NA	NA	NA	chr3:94027	6	NA	NA	3	9378687
RSRC1	chr3:15782	NA	NA	NA	NA	NA	TRUE	3	159310455
ZW10;RP11	NA	NA	NA	NA	NA	NA	TRUE	11	113109487
NDRG2	chr14:2149	NA	NA	NA	NA	NA	NA	14	20563131
NA	chr19:1718	NA	NA	NA	NA	NA	TRUE	19	1669954
NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	TRUE	15	34510952
NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	TRUE	4	146869972
NR4A2	chr2:15719	NA	NA	NA	NA	NA	TRUE	2	156907732
TP73-AS1;T	NA	chr1:36615	6	chr1:36620	6	NA	TRUE	1	3653692
MTERFD1;N	chr8:97273	NA	NA	NA	NA	NA	TRUE	8	97343869
GTF2IRD1;C	NA	chr7:73929	6	NA	NA	NA	NA	7	73567615
RNU1-16P;I	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	13	113182177
NA	chr15:3104	NA	NA	NA	NA	NA	NA	15	28835409
DENND1B;I	chr1:19774	NA	NA	NA	NA	NA	TRUE	1	196010849
ZBTB24	chr6:10980	NA	NA	NA	NA	NA	TRUE	6	109910796
SLC19A1	chr21:4696	NA	NA	NA	NA	NA	NA	21	45788884
MARGPRE	chr11:3254	NA	NA	NA	NA	NA	TRUE	11	3211028
NA	NA	chr13:1140	6	chr13:1140	3	NA	TRUE	13	113115944
NA	chr3:18388	NA	NA	NA	NA	NA	TRUE	3	185371171
ZSWIM6	chr5:60626	NA	NA	NA	NA	NA	TRUE	5	60663609
STK19	NA	chr6:31938	6	chr6:31936	6	NA	TRUE	6	32048495
TMEM161B	NA	NA	NA	chr5:87546	4	NA	NA	5	87582602
ZNF14	chr4:32984	NA	NA	NA	NA	NA	TRUE	4	321338
MFN2;MFN	chr1:12071	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	11994232
KHDRBS1	chr1:32479	NA	NA	NA	NA	TRUE	TRUE	1	32252782
SLCO1B7	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	12	21059033
TTC1	NA	chr5:15943	6	chr5:15943	6	NA	TRUE	5	159368553
SEZ6	chr17:2733	NA	NA	NA	NA	NA	TRUE	17	24356685
RP5-940J5;I	NA	NA	NA	NA	NA	NA	TRUE	12	6522862
NA	NA	NA	NA	chr9:10081	6	NA	TRUE	9	99856858
RP3-462D8	chr22:2567	NA	NA	NA	NA	NA	TRUE	22	24009323
ELMOD1	chr11:1074	NA	NA	NA	NA	NA	TRUE	11	106968151
U6	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	153595737
ZHX2	NA	chr8:12379	6	chr8:12379	6	NA	TRUE	8	123862506
RP5-1142A;I	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	16	87335430
ZSWIM1;ZS	chr20:4450	NA	NA	NA	NA	NA	TRUE	20	43943155
KLHL7	chr7:23144	NA	NA	NA	NA	NA	TRUE	7	23111558

Anexo V

DEFB123	NA	NA	NA	NA	NA	NA	TRUE	20	29491299	
CTSH;CTSH;	NA	chr15:7923		6	chr15:7923	6	TRUE	TRUE	15	77024709
PHACTR1;Tl	chr6:13283	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	6	13391753
AP3B1;AP3l	chr5:77590	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	5	77626526
OPCML	NA	NA	NA		chr11:1332	6	NA	NA	11	132779430
INTS6-AS1	NA	chr13:5209		4	chr13:5209	6	NA	NA	13	50993029
NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	TRUE	TRUE	10	36094804
ACOX1	chr17:7397	NA	NA	NA	NA	NA	TRUE	TRUE	17	71486716
SIPA1L3	NA	chr19:3869		6	NA	NA	NA	TRUE	19	43389867
CCDC18;CCl	chr1:93644	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	93417539
NA	chr2:26681	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	2	2647196
NA	chr12:1185	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	12	117043445
SNX15;SNX:	chr11:6479	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	11	64556494
NA	NA	chr7:66368		6	NA	NA	NA	TRUE	7	66006611
ZNF626	chr19:2084	NA	NA	NA	NA	NA	TRUE	TRUE	19	20635910
FAM183A	NA	chr1:43613		6	chr1:43613	6	NA	NA	1	43385737
SSH1	chr12:1092	NA	NA	NA	NA	TRUE	TRUE	TRUE	12	107775030
C1RL	NA	chr12:7260		6	chr12:7260	6	NA	TRUE	12	7153821
EHD2;EHD2	chr19:4821	NA	NA	NA	NA	NA	TRUE	TRUE	19	52908425
C20orf26;C:	NA	chr20:2003		6	chr20:2003	6	NA	TRUE	20	19980617
THBD;THBD	chr20:2302	NA	NA	NA	NA	TRUE	TRUE	TRUE	20	22978533
EPHA10;EPI	NA	NA	NA	NA	NA	NA	TRUE	TRUE	1	37974405
EPN2	chr17:1914	NA	NA	NA	NA	NA	TRUE	TRUE	17	19081515
SGK3	chr8:67624	NA	NA	NA	NA	NA	TRUE	TRUE	8	67787286
AC097532.2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	2	132769915
TMEM106C	chr12:4835	NA	NA	NA	NA	NA	TRUE	TRUE	12	46644039
MEIS3	chr19:4792	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	19	52614634
NA	chr5:63652	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	5	6419106
NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	TRUE	TRUE	16	21923653
SHROOM1	chr5:13216	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	5	132195381
GNAI2;GNA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	3	50242397
NA	chr19:1426	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	19	14123279
;MRPL30	chr2:99797	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	2	99163624
LETM1	chr4:18280	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	4	1798055
LTB;LTB	chr6:31549	NA	NA	NA	NA	NA	TRUE	TRUE	6	31657122
NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	TRUE	TRUE	8	65648324
FAM73A	NA	NA	NA	NA	NA	NA	TRUE	TRUE	1	78046050

CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y EPIGENÓMICA DE LA HIDRADENITIS SUPURATIVA

SNP_ID	SNP_DISTAI	SNP_MinorAlleleFrequency
rs20186219	16;220	.000200;0.000399
rs52980144	11;100	.000000;0.001198
rs55539526	4;10	.000200;0.001398
rs11482262	00	.003195
rs11152238	1;11;27	0.000399;0.000200;0.004593
rs71410864	20;130	.378794;0.001398
rs14306792	0;1;2;26;27	0.000599;0.000200;0.001597;0.003794;0.000599
rs20198199	40;34;10;9;	0.000200;0.000200;0.333333;0.001000;0.000221;0.001000
rs11559314	42	0.004493
rs54276090	20	.002396
rs54263245	43;21;20;7	0.000200;0.000200;0.000200;0.013179
rs54177049	19	0.000200
rs57612674	45;46;50	0.000200;0.001198;0.000399
rs55559975	00	.000200
rs14409437	18	0.009185
NA	NA	NA
NA	NA	NA
rs18498745	22;27	0.000799;0.000399
rs3748229;	30;29;13;1	0.211262;0.001000;0.000200;0.000222
rs14136156	8;19;26;32;	0.001797;0.000200;0.000200;0.000200;0.000799
rs18639697	40;47	0.001198;0.000200
rs55850565	1;8;20;280	.000399;0.078075;0.000200;0.003395
rs19205887	43;45;47	0.000200;0.000200;0.000799
rs11505094	26	0.015375
rs9515657	44	0.388578
rs15092402	1;12	0.000998;0.000200
rs54718806	14;21;22;24	0.001198;0.000200;0.000200;0.000399
rs57771308	23;350	.000200;0.500000
rs54949805	41	0.000998
rs55209724	36	0.002796
rs14237269	16;380	.000200;0.000799
NA	NA	NA
rs53554602	19;39;44	0.000399;0.004193;0.000799
rs11467324	27	0.007588
rs53615357	45;490	.000200;0.000200
rs56874694	23;13;10;7;	0.000200;0.001597;0.002596;0.000200;0.001597
rs56340598	19	0.001198
rs13811926	51;46;39;37	0.002196;0.000200;0.000799;0.000200;0.001000;0.000200;0.000200
rs55935437	16;4	0.002995;0.003794
rs78706523	25;1	0.019569;0.000200
NA	NA	NA
rs19128840	2;10	.000399;0.000200
rs11683857	47;2	0.050919;0.000200
NA	NA	NA
rs54036334	18	0.000200
rs56313823	44	0.000200
rs55017670	35	0.000200
rs14556462	00	.000220
rs77373126	20	.003195
rs12272601	50	0.006190
rs11924449	38;7;2;1	0.003994;0.000200;0.000399;0.000200
rs16832375	27	0.017372
rs54159139	36;25;20	.004992;0.000200;0.000200
rs14750741	51;460	.001997;0.000399

Anexo V

rs53097747	40;1	0.001198;0.000799
rs37558017	47;420	.000998;0.132788
NA	NA	NA
rs54272365	31;130	.000599;0.000599
rs19315935	41;20;19	0.002196;0.000200;0.348842
NA	NA	NA
rs53068490	18;490	.000200;0.500000
rs13992677	39;25;23;2	0.000399;0.000200;0.001198;0.000599
NA	NA	NA
rs14438055	39;180	.007188;0.000200
rs18144650	32;11;40	.000200;0.000200;0.000200
rs11505277	19;440	.006589;0.000200
rs54360451	6;18;200	.000200;0.000599;0.000200
rs14566352	10	.000799
rs53300309	29	0.000399
rs54311448	33	0.000200
rs79020072	7;20	.136500;0.000200
rs14590378	40	.000266
rs18944663	37;15;10	.000200;0.002196;0.000200
rs56027668	60	.000399
rs56362489	42;34;22;2	0.004992;0.078075;0.000200;0.000200
rs53038253	5;29	0.000998;0.003395
rs54740050	27	0.001398
rs56868857	24;19;15	0.000200;0.000399;0.000399
rs56725108	21;20;19;16	0.001198;0.000200;0.000399;0.000000;0.000399;0.000998
rs18929084	60	.000599
rs37641423	12;18;23;34	0.000200;0.000200;0.000200;0.000200
rs56325637	4;37	0.000200;0.003994
rs19966779	2;10	.000200;0.000200
rs54221371	0;15;240	.000399;0.000799;0.000200
rs55681042	38	0.000399
rs54500975	10	0.000200
rs53173074	47;25;20	.000599;0.000399;0.000399
rs57339155	26;28;29	0.000200;0.000399;0.000399
rs11730033	70	.003794
rs54497442	0;8;10;370	.000200;0.000200;0.004393;0.455671
rs14561752	10	0.000222
NA	NA	NA
rs11391943	24;6	0.500000;0.000200
rs14186283	31;330	.000998;0.001597
rs11433432	11;34;46	0.005990;0.029553;0.000200
rs36918827	11;100	.000399;0.003395
rs57442389	7;48	0.000200;0.000399
rs18159825	0;14;15;34;	0.002995;0.000799;0.002196;0.000599;0.419329
rs75836176	30	0.007987
rs55325486	39	0.000200
NA	NA	NA
rs53239184	36	0.000200
rs55271729	17	0.003794
rs73555593	1;37;410	.134784;0.000000;0.500000
rs11465012	90	.006390
rs57287584	50;170	.000200;0.000200
NA	NA	NA
rs37464991	14;28;34;510	0.377796;0.000399;0.001198;0.002796
rs56478018	41;270	.000200;0.000200

CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y EPIGENÓMICA DE LA HIDRADENITIS SUPURATIVA

rs11624167	40	0.001597
rs13970088	51;22;13	0.105032;0.000200;0.000399
rs56375951	22;9	0.000200;0.000200
rs54497305	1;25;37;39	0.000399;0.000200;0.001997;0.000200
rs13846734	43;39;30;2;0	.000399;0.002995;0.000200;0.000599;0.000200
rs57138519	51;260	.000200;0.000200
rs11388818	1;9;28;470	.500000;0.000200;0.001597;0.000200
rs14508293	48;41;40	0.005591;0.000200;0.000200
rs56085338	34;33;20	.000599;0.000599;0.000399
rs53701560	1;36	0.000200;0.000799
rs55169164	0;13;22;43	0.000599;0.020567;0.000200;0.019369
rs80246736	44	0.014577
rs15045843	15	0.000200
rs54747039	0;33;33;43	0.000200;0.500000;0.305112;0.106145
rs54318418	24	0.000200
NA	NA	NA
rs53063178	30	0.000200
rs73266779	40	.500000
NA	NA	NA
rs57143209	12	0.000599
rs11424117	1;24;460	.001198;0.000200;0.008586
rs57739832	19;13;20	.000200;0.000200;0.000399
rs55908021	29	0.000998
rs56378407	44;39;31	0.000200;0.000399;0.001997
rs8179635	1;6;7;25;33	0.428571;0.000200;0.000200;0.500000;0.437500;0.000200
rs44173731	80	.176518
rs57130437	39;370	.006190;0.006190
rs18665676	12;2	0.000200;0.000200
rs14843139	37;6;5	0.000200;0.079872;0.000399
rs52916337	7;20	.000200;0.000399
rs58762185	44;1	0.000200;0.000200
rs20125007	26;2	0.000200;0.001597
rs54249969	34	0.000200
rs53496939	0;30	.000399;0.000599
rs11297861	35	0.500000
rs55390281	29	0.000998
NA	NA	NA

Anexos VI

Información complementaria de los genes diferencialmente metilados.

C1RL, cromosoma 12

- Proteína: proteína similar al subcomponente del complemento C1r
- Función molecular:
 - o Actividad de la endopeptidasa de tipo serina
- Proceso biológico:
 - o Activación del complemento, vía clásica
 - o Respuesta inmune innata
 - o Activación de zimógenos

ALDH1A2, cromosoma 15

- Proteína: Deshidrogenasa retiniana 2
- Función molecular:
 - o Actividad de la 3-cloroalil aldehído deshidrogenasa
 - o Actividad de la enzima aldehído deshidrogenasa (NAD⁺)
 - o Unión a la retina
 - o Actividad de la deshidrogenasa de la retina
- Proceso biológico:
 - o Proceso biosintético del ácido 9-cis-retinoico
 - o Desarrollo de los vasos sanguíneos
 - o Desarrollo del tejido muscular cardíaco
 - o Respuesta celular al ácido retinoico
 - o Determinación de la simetría bilateral
 - o Desarrollo del ojo embrionario tipo cámara
 - o Desarrollo del tracto digestivo embrionario
 - o Morfogénesis embrionaria de las extremidades anteriores
 - o Desarrollo de la cara
 - o Morfogénesis del corazón
 - o Desarrollo del cerebro posterior
 - o Desarrollo del riñón
 - o Desarrollo del hígado
 - o Desarrollo del pulmón
 - o Desarrollo del intestino medio
 - o Morfogénesis del epitelio embrionario
 - o Regulación negativa de la proliferación de la población celular
 - o Desarrollo de las células de la cresta neural
 - o Desarrollo del tubo neural
 - o Diferenciación de las neuronas
 - o Desarrollo del páncreas
 - o Desarrollo de la glándula pituitaria
 - o Regulación positiva del proceso apoptótico
 - o Regulación positiva de la proliferación de la población celular
 - o Regulación positiva de la expresión génica
 - o Homotetramerización de proteínas
 - o Formación del patrón proximal/distal
 - o Regulación de la proliferación de células endoteliales
 - o Respuesta a las citoquinas

- o Respuesta al estradiol
- o Respuesta a la vitamina A
- o Proceso metabólico de la retina
- o Proceso biosintético del ácido retinoico
- o Proceso metabólico del ácido retinoico
- o Vía de señalización del receptor del ácido retinoico implicada en la mitogé-
sis
- o Proceso metabólico del retinol
- o Maduración del uréter
- o Proceso metabólico de la vitamina A

ANKRD27, cromosoma 19

- Proteína: Proteína 27 que contiene un dominio de repetición de anquirina
- Función molecular:
 - o Actividad del activador de la GTPasa
 - o Actividad del factor de intercambio de guanil-nucleótidos
 - o Unión a GTPasas pequeñas
 - o Unión a SNARE
- Proceso biológico:
 - o Transporte de endosoma temprano a endosoma tardío
 - o Reciclaje endocítico
 - o Transporte del endosoma al melanosoma
 - o Regulación negativa del ensamblaje del complejo SNARE
 - o Morfogénesis de la proyección neuronal
 - o Regulación positiva de la morfogénesis de las dendritas
 - o Regulación positiva de la actividad GTPasa
 - o Regulación positiva del desarrollo de la proyección neuronal
 - o Transporte de proteínas

AP3B1, cromosoma 5

- Proteína: Subunidad beta-1 del complejo AP-3
- Función molecular:
 - o Unión de proteínas dependiente de GTP
 - o Unión a la proteína fosfatasa
- Proceso biológico:
 - o Transporte axonal anterógrado
 - o Transporte anterógrado de vesículas sinápticas
 - o Procesamiento y presentación de antígenos, antígeno lipídico exógeno vía

MHC clase Ib

- o Coagulación sanguínea
- o Morfogénesis celular
- o Proceso de modificación de las proteínas celulares
- o Homeostasis celular de iones de zinc
- o Establecimiento de la localización de proteínas en la membrana mitocondrial
implicada en la fisión mitocondrial
- o Diferenciación de granulocitos

- o Diferenciación de células progenitoras hematopoyéticas
- o Homeostasis del número de células
- o Respuesta inflamatoria
- o Transporte intracelular de proteínas
- o Morfogénesis pulmonar
- o Organización del lisosoma
- o Organización del melanosoma
- o Transcripción de ARNm por la ARN polimerasa II
- o Organización de los gránulos densos de las plaquetas
- o Regulación positiva de la diferenciación de las células T NK
- o Regulación positiva de la transcripción por la ARN polimerasa II
- o Localización de proteínas en la superficie celular
- o Orientación de la proteína al lisosoma
- o Regulación de la actividad catalítica
- o Proceso del sistema respiratorio
- o Fecundación única
- o Desarrollo de la epidermis de la piel
- o Espermatogénesis
- o Brotación de vesículas sinápticas desde el endosoma
- o Vía de señalización del receptor Toll-like
- o Transporte mediado por vesículas

ARHGAP44, cromosoma 17

- Proteína: Proteína activadora de la GTPasa Rho 44
- Función molecular:
 - o Actividad activadora de GTPasas
 - o Unión a fosfolípidos
 - o Unión de GTPasas pequeñas
- Proceso biológico:
 - o Exocitosis
 - o Modificación de la espina dendrítica
 - o Regulación negativa del ensamblaje del filopodio
 - o Regulación negativa de la transducción de señales de la proteína Rac
 - o Transporte de receptores de neurotransmisores, del endosoma a la membrana postsináptica
- o Regulación de la organización del citoesqueleto de actina
- o Regulación de la morfogénesis de la espina dendrítica
- o Regulación de la actividad de la GTPasa
- o Regulación del transporte de receptores de neurotransmisores, del endosoma a la membrana postsináptica
- o Regulación de la transducción de señales de la proteína Rac
- o Regulación de la transducción de señales mediada por GTPasas pequeñas
- o Transducción de señales

ATF7IP, cromosoma 12

- Proteína: Proteína activadora del factor de transcripción 7-interactiva 1

- Función molecular:
 - o Actividad ATPasa
 - o Actividad de corepresor de la transcripción
- Proceso biológico:
 - o Metilación del ADN
 - o Regulación negativa de la transcripción, provocada por el ADN
 - o Regulación negativa de la transcripción por la ARN polimerasa II
 - o Regulación positiva del ensamblaje de la heterocromatina dependiente de la metilación del ADN
 - o Regulación positiva de la transcripción, provocada por el ADN
 - o Estabilización de proteínas
 - o Regulación de la estabilidad de las proteínas
 - o Regulación de la transcripción de la ARN polimerasa II Ensamblaje del complejo de preiniciación
 - o Proceso viral

RTRAF, cromosoma 14

- Proteína: Proteína del factor de transcripción, traducción y transporte del ARN
- Función molecular:
 - o Unión de proteínas idénticas
 - o Unión de ARN
 - o Unión del complejo de la ARN polimerasa II
- Proceso biológico:
 - o Regulación negativa de la actividad de la proteína quinasa
 - o Regulación positiva de la transcripción por la ARN polimerasa II
 - o Transporte de ARN
 - o Empalme del ARNt, mediante corte endonucleolítico y ligadura
 - o Proceso viral

CFAP61, cromosoma 20

- Proteína: Proteína 61 asociada a los cilios y a los flagelos
- Proceso biológico:
 - o Movimiento de los cilios
 - o Organización del cilio

NDUFAF7, cromosoma 2

- Proteína: Proteína arginina metiltransferasa NDUFAF7, mitocondrial
- Función molecular:
 - o Unión de enzimas
 - o Actividad metiltransferasa S
 - o Actividad de la proteína-arginina omega-N metiltransferasa simétrica S
- Proceso biológico:
 - o Ensamblaje del complejo I de la cadena respiratoria mitocondrial
 - o Metilación de la peptidil-arginina, a arginina simétrica-dimetilada

CFAP206, cromosoma 6

- Proteína: Proteína 206 asociada a los cilios y a los flagelos
- Proceso biológico:
 - o Montaje del axonema
 - o Movimiento del cilio
 - o Regulación de la frecuencia de los latidos del cilio
 - o Regulación de la motilidad de los espermatozoides flagelados
 - o Ensamblaje del axonema del espermatozoide

Cbx7, cromosoma 22

- Proteína: Proteína cromobox homóloga a la 7
- Función molecular:
 - o Unión a la cromatina
 - o Unión de histonas metiladas
 - o Unión de ARN monocatenario
- Proceso biológico:
 - o Organización de la cromatina
 - o Regulación negativa de la transcripción por la ARN polimerasa II
 - o Regulación positiva de la elongación de la transcripción a partir del promotor de la ARN polimerasa II
 - o Desarrollo de las glándulas sebáceas

CCDC138, cromosoma 2

- Proteína: Proteína que contiene el dominio Coiled-coil 138

CCDC18, cromosoma 1

- Proteína: Proteína que contiene el dominio Coiled-coil 18

CEP85, cromosoma 1

- Proteína: Proteína centrosomal de 85 kDa
- Proceso biológico:
 - o Segregación cromosómica
 - o Regulación negativa de la actividad de la proteína quinasa
 - o Regulación de la separación del centrosoma mitótico

COL9A2, cromosoma 1

- Proteína: Cadena de colágeno alfa-2(IX)
- Función molecular:
 - o Constituyente estructural de la matriz extracelular
 - o Constituyente estructural de la matriz extracelular que confiere resistencia a la tracción
- Proceso biológico:
 - o Organización de las fibrillas de colágeno
 - o Organización de la matriz extracelular
 - o Desarrollo del sistema esquelético

CTSH, cromosoma 15

- Proteína: Pro-catepsina H

- Función molecular:
 - o Actividad aminopeptidasa
 - o Actividad de la endopeptidasa de tipo cisteína implicada en el proceso apoptótico
 - o Actividad de la endopeptidasa de tipo cisteína
 - o Actividad de la peptidasa de tipo cisteína
 - o Actividad de endopeptidasa
 - o Actividad del receptor MHC de clase I activador específico de HLA-A
 - o Actividad de la peptidasa
 - o Actividad de la endopeptidasa de tipo serina
 - o Fijación de la hormona tiroidea
- Proceso biológico:
 - o Respuesta inmunitaria adaptativa
 - o Procesamiento y presentación de antígenos
 - o Proceso catabólico de la bradiquinina
 - o Proceso metabólico de las proteínas celulares
 - o Respuesta celular al estímulo de la hormona tiroidea
 - o Subdivisión dicotómica de las unidades terminales implicadas en la ramificación pulmonar
 - o cascada ERK1 y ERK2
 - o Vía de señalización reguladora de la respuesta inmunitaria
 - o Proteólisis de proteínas de membrana
 - o Desarrollo del metanefros
 - o Regulación negativa del proceso apoptótico
 - o Proceso catabólico de los neuropéptidos
 - o Degranulación de neutrófilos
 - o Regulación positiva de la angiogénesis
 - o Regulación positiva de la migración celular
 - o Regulación positiva de la proliferación de la población celular
 - o Regulación positiva de la migración de células epiteliales
 - o Regulación positiva de la expresión génica
 - o Regulación positiva de la actividad de las peptidasas
 - o Desestabilización de proteínas
 - o Proteólisis
 - o Proteólisis implicada en el proceso catabólico de las proteínas celulares
 - o Respuesta al ácido retinoico
 - o Homeostasis del surfactante
 - o citotoxicidad mediada por células T
 - o Activación del zimógeno

DEFB123, cromosoma 20

- Proteína: Beta-defensina 123
- Proceso biológico:
 - o Respuesta de defensa a la bacteria

- o Respuesta inmunitaria innata

DENND1B, cromosoma 1

- Proteína: Proteína 1B que contiene el dominio DENN
- Función molecular:
 - o Actividad del factor de intercambio de guanil-nucleótidos
 - o Unión de fosfatidilinositol fosfato
 - o Unión de GTPasas pequeñas
- Proceso biológico:
 - o Reciclaje endocítico
 - o Endocitosis
 - o Regulación positiva de la actividad GTPasa
 - o Regulación positiva de la producción de citoquinas de las células T-helper 2
 - o Transporte de proteínas
 - o Regulación de la respuesta inmunitaria
 - o Vía de señalización del receptor de células T

DHX15, cromosoma 4

- Proteína: Factor de empalme del pre-ARNm Helicasa de ARN dependiente de ATP

DHX15

- Función molecular:
 - o Unión de ATP
 - o Unión de ARN de doble cadena
 - o Unión de ARN
 - o Actividad de la ARN helicasa
- Proceso biológico:
 - o Procesamiento del ARNm
 - o Empalme del ARNm, a través del espliceosoma
 - o Respuesta al alcaloide
 - o Respuesta a la sustancia tóxica
 - o Empalme de ARN

DXO, cromosoma 6

- Proteína: Proteína decapante y exoribonucleasa
- Función molecular:
 - o Actividad exonucleasa 5'-3'
 - o Unión de iones de magnesio
 - o Unión de ARNm
 - o Unión de nucleótidos
 - o Actividad hidrolasa del ARN NAD-cap (formador de NAD)
 - o Actividad de la pirofosfohidrolasa del ARN
- Proceso biológico:
 - o Proceso catabólico del ARNm
 - o Destapado de NAD-cap
 - o Vigilancia del ARNm nuclear
 - o Proceso catabólico del ARNm transcrito nuclearmente

- o Hidrólisis del enlace fosfodiéster del ácido nucleico
- o Desestabilización del ARN

STK19, cromosoma 6

- Proteína: Serina/treonina-proteína quinasa 19
- Función molecular:
 - o Unión de ATP
 - o Actividad de la proteína serina/treonina quinasa
 - o Actividad de la proteína serina quinasa
 - o Actividad de la proteína treonina quinasa
 - o Unión de GTPasas pequeñas
- Proceso biológico:
 - o Regulación positiva de la transducción de señales de la proteína Ras
 - o Fosforilación de proteínas

DUSP1, cromosoma 5

- Proteína: Proteína fosfatasa 1 de doble especificidad
- Función molecular:
 - o Fijación del factor de crecimiento
 - o Actividad de la tirosina/serina/treonina fosfatasa de la MAP quinasa
 - o Unión de la proteína cinasa activada por mitógenos
 - o Actividad de la fosfatasa de fosfoproteína
 - o Actividad de la proteína serina/treonina fosfatasa
 - o Actividad de la proteína serina fosfatasa
 - o Actividad de la proteína treonina fosfatasa
 - o Actividad de la proteína tirosina/serina/treonina fosfatasa
 - o Actividad de la proteína tirosina/treonina fosfatasa
 - o Actividad de la proteína tirosina fosfatasa
- Proceso biológico:
 - o Respuesta celular a la quimiocina
 - o Respuesta celular al estímulo hormonal
 - o Formación de endodermos
 - o Inactivación de la actividad MAPK
 - o Transducción de señales intracelulares
 - o Detención del ciclo celular mitótico
 - o Regulación negativa del proceso apoptótico
 - o Regulación negativa de la adhesión celular
 - o Regulación negativa del proceso de biosíntesis del ADN
 - o Regulación negativa de la cascada ERK1 y ERK2
 - o Regulación negativa de la cascada MAPK
 - o Regulación negativa de la actividad de la MAP quinasa
 - o Regulación negativa del ciclo celular meiótico
 - o Regulación negativa de la quimiotaxis de los monocitos
 - o Regulación negativa de la cascada p38MAPK

- o Desfosforilación de peptidil-serina
 - o Desfosforilación de peptidil-treonina
 - o Desfosforilación de peptidil-tirosina
 - o Regulación positiva del proceso apoptótico
 - o Desfosforilación de proteínas
 - o Regulación del punto de control del montaje del huso del ciclo celular mitótico
- co
- o Respuesta al ion calcio
 - o Respuesta al AMPc
 - o Respuesta al estradiol
 - o Respuesta al glucocorticoide
 - o Respuesta al peróxido de hidrógeno
 - o Respuesta al estímulo luminoso
 - o Respuesta al ácido retinoico
 - o Respuesta a la testosterona

DYNC1H1, cromosoma 7

- Proteína: Cadena intermedia 1 de dineína citoplasmática
 - Función molecular:
 - o Unión de la cadena pesada de la dineína
 - o Unión de la cadena ligera de la dineína
 - o Unión de los microtúbulos
 - o Actividad motora de los microtúbulos
 - o Actividad motora
 - o Unión de la espectrina
 - Proceso biológico:
 - o Agrefagia
 - o Procesamiento del antígeno y presentación del antígeno peptídico exógeno
- vía MHC clase II
- o Transporte mediado por el retículo endoplásmico a la vesícula de Golgi
 - o Movimiento basado en los microtúbulos
 - o Organización del huso mitótico
 - o Transporte a lo largo de los microtúbulos
 - o Transporte de vesículas a lo largo del microtúbulo
 - o Ciclo de vida viral

CFAP57, cromosoma 1

- Proteína: Proteína 57 asociada a los cilios y a los flagelos

EBNA1BP2, cromosoma 1

- Proteína: Probable proteína procesadora de ARNr EBP2
- Función molecular:
 - o Unión ARN
- Proceso biológico:
 - o Biogénesis de la subunidad grande del ribosoma
 - o Procesamiento del ARNr

EHD2, cromosoma 19

- Proteína: Proteína 2 que contiene un dominio EH
- Función molecular:
 - o Unión de ATP S
 - o Unión de iones de calcio
 - o Unión de GTP
 - o Actividad hidrolasa
 - o Unión de proteínas idénticas
 - o Unión de ácido nucleico
 - o Unión específica de un dominio proteico
- Proceso biológico:
 - o Coagulación de la sangre
 - o Ensamblaje de los cilios
 - o Organización del citoesqueleto cortical de actina
 - o Reciclaje endocítico
 - o Endocitosis
 - o Transporte endosomal
 - o Tubulación de la membrana plasmática
 - o Regulación positiva del reciclaje endocítico
 - o Regulación positiva de la fusión de mioblastos
 - o Localización de proteínas en la membrana plasmática

ELMOD1, cromosoma 11

- Proteína: Proteína que contiene el dominio ELMO 1
- Función molecular:
 - o Actividad activadora de GTPasas

ENPP7, cromosoma 17

- Proteína: Miembro de la familia 7 de la ectonucleótida pirofosfatasa/fosfodiesterasa
- Función molecular:
 - o Actividad de la diéster hidrolasa fosfórica
 - o Actividad de la esfingomielina fosfodiesterasa
 - o Unión de iones de zinc
- Proceso biológico:
 - o Homeostasis de los ácidos grasos
 - o Proceso metabólico de los glicoesfingolípidos
 - o Digestión de los lípidos
 - o Regulación negativa de la proliferación de la población celular
 - o Regulación negativa de la replicación del ADN
 - o Regulación positiva del proceso biosintético de la ceramida
 - o Regulación positiva de la absorción intestinal de colesterol
 - o Regulación positiva del proceso catabólico de la esfingomielina
 - o Regulación de la absorción intestinal de lípidos
 - o Proceso catabólico de la esfingomielina
 - o Proceso metabólico de la esfingomielina

EPHA10, cromosoma 1

- Proteína: Receptor de efrina tipo A 10
- Función molecular:
 - o Unión de ATP
 - o Actividad del receptor transmembrana-efrina
 - o Actividad de la proteína tirosina quinasa del receptor transmembrana
- Proceso biológico:
 - o Guía de los axones
 - o Vía de señalización del receptor de efrina
 - o Desarrollo de organismos multicelulares
 - o Regulación positiva de la actividad de las cinasas
 - o Vía de señalización del receptor transmembrana de la proteína tirosina quina-

sa

EPN2, cromosoma 17

- Proteína: Epsina 2
- Función molecular:
 - o Unión a la caderina
 - o Unión de clatrina
 - o Unión de fosfolípidos
- Proceso biológico:
 - o Endocitosis
 - o Organización de la membrana
 - o Regulación negativa de la angiogénesis germinal
 - o Regulación negativa de la vía de señalización del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular
 - o Regulación positiva de la vía de señalización Notch

ERLIN2, cromosoma 8

- Proteína: Erlina 2
- Función molecular:
 - o Unión del colesterol
 - o Unión de la proteína ligasa de la ubiquitina
- Proceso biológico:
 - o Proceso metabólico del colesterol
 - o Regulación negativa del proceso biosintético del colesterol
 - o Regulación negativa del proceso de biosíntesis de los ácidos grasos
 - o Vía de señalización SREBP
 - o Transporte transmembrana
 - o Vía ERAD dependiente de la ubiquitina

FAM107B, cromosoma 10

- Proteína: Proteína FAM107B

FAM183A, cromosoma 1

- Proteína: Proteína FAM183A

FAM185A, cromosoma 7

- Proteína: Proteína FAM185A

MIGA1, cromosoma 1

- Proteína: mitoguardina 1
- Función molecular:
 - o Actividad de heterodimerización de proteínas
 - o Actividad de homodimerización de proteínas
- Proceso biológico:
 - o Fusión mitocondrial

GNAI2, cromosoma 3

- Proteína: Proteína de unión a nucleótidos de guanina subunidad G(i) alfa-2
- Función molecular:
 - o Unión del complejo de la proteína G beta/gamma
 - o Unión de receptores acoplados a proteínas G
 - o Actividad GTPasa
 - o Unión de GTP
 - o Unión de iones metálicos
- Proceso biológico:
 - o Vía de señalización del receptor acoplado a la proteína G activador de la adenilato ciclasa
 - o Vía de señalización del receptor acoplado a la proteína G inhibidora de la adenilato ciclasa
 - o Vía de señalización de los receptores acoplados a la proteína G moduladora de la adenilato ciclasa
 - o Ciclo celular S
 - o División celular
 - o Proliferación de la población celular
 - o Vía de señalización del ácido gamma-aminobutírico
 - o Vía de señalización del receptor de acetilcolina acoplado a la proteína G
 - o Vía de señalización del receptor de adenosina acoplado a la proteína G
 - o Vía de señalización del receptor acoplado a la proteína G
 - o Regulación negativa de la vía de señalización del receptor adrenérgico activador de la adenilato ciclasa implicado en el proceso cardíaco
 - o Regulación negativa de la actividad de la adenilato ciclasa
 - o Regulación negativa de la vía de señalización apoptótica
 - o Regulación negativa de la exocitosis dependiente de iones de calcio
 - o Regulación negativa de la actividad de la proteína tirosina fosfatasa
 - o Regulación negativa de la transmisión sináptica
 - o Activación de las plaquetas
 - o Regulación positiva de la migración celular
 - o Regulación positiva de la proliferación de la población celular
 - o Regulación positiva de la cascada ERK1 y ERK2
 - o Regulación positiva de la vía de señalización del receptor de insulina
 - o Regulación positiva de la actividad de la NAD(P)H oxidasa

- o Regulación positiva de la proliferación de células precursoras neurales
- o Regulación positiva de la excreción renal de sodio
- o Regulación positiva de la generación de aniones superóxido
- o Regulación positiva del volumen de orina
- o Regulación positiva de la proliferación de células musculares lisas asociadas a los vasos sanguíneos
- o Plegado de proteínas
- o Regulación del transporte de iones de calcio
- o Respuesta a los nutrientes
- o Transducción de señales

GTF2IRD1, cromosoma 7

- Proteína: Proteína general del factor de transcripción II-I que contiene el dominio de repetición 1
- Función molecular:
 - o Actividad del factor de transcripción de unión al ADN
 - o Actividad del factor de transcripción de unión al ADN, específico de la ARN polimerasa II
 - o Actividad del represor de la transcripción de unión al ADN, específica de la ARN polimerasa II
 - o Unión al ADN específica de la región reguladora cis de la ARN polimerasa II
- Proceso biológico:
 - o Desarrollo de organismos multicelulares
 - o Regulación negativa de la transcripción por la ARN polimerasa II
 - o Regulación de la transcripción, templada por el ADN
 - o Transcripción por la ARN polimerasa II
 - o Transición entre la fibra lenta y la rápida S

HIPK1, cromosoma 1

- Proteína: Proteína quinasa que interactúa con el homeodominio 1
- Función molecular:
 - o Unión de ATP
 - o Actividad de la proteína serina/treonina quinasa
 - o Actividad de la proteína serina quinasa
 - o Actividad de la proteína treonina quinasa
 - o Actividad de la proteína tirosina quinasa
- Proceso biológico:
 - o Ensamblaje de la unión de adherencias
 - o Especificación del patrón anterior/posterior
 - o Hemopoyesis definitiva
 - o Morfogénesis del ojo embrionario tipo cámara
 - o Morfogénesis de la retina embrionaria en el ojo tipo cámara
 - o Proceso apoptótico de las células endoteliales
 - o Vía de señalización apoptótica extrínseca
 - o Desarrollo del ojo
 - o Vía de señalización apoptótica intrínseca en respuesta al daño del ADN por el

mediador de clase p53

- o Morfogénesis del iris
- o Inducción de la lente en el ojo tipo cámara
- o Diferenciación de las neuronas
- o Fosforilación de peptidil-serina
- o Fosforilación de peptidil-treonina
- o Regulación positiva de la angiogénesis
- o Regulación positiva de la proliferación de la población celular
- o Fosforilación de proteínas
- o Regulación de la transducción de señales por el mediador de clase p53
- o Regulación de la vía de señalización mediada por el factor de necrosis tumoral
- o Formación de la capa de retina
- o Vía de señalización de Smoothened

INTS6, cromosoma 13

- Proteína: Subunidad 6 del complejo integrador
- Función molecular:
 - o Actividad del receptor de señalización transmembrana
- Proceso biológico:
 - o Procesamiento del extremo 3 del ARNs
 - o Procesamiento del ARNs
 - o Transcripción del snRNA por la ARN polimerasa II

KHDRBS1, cromosoma 1

- Proteína: Proteína 1 asociada a la transducción de señales, que contiene un dominio KH y se une al ARN

- Función molecular:
 - o Unión del ADN
 - o Unión de proteínas idénticas
 - o Unión de ARNm
 - o Unión de poli(A)
 - o Unión de ARN poli(U)
 - o Unión de complejos proteicos
 - o Unión de dominios proteicos específicos
 - o Unión a la proteína tirosina quinasa
 - o Unión de ARN
 - o Unión del dominio SH2
 - o Unión del dominio SH3
 - o Actividad de adaptador de señalización
- Proceso biológico:
 - o Transición G1/S del ciclo celular mitótico
 - o Transición G2/M del ciclo celular mitótico
 - o Procesamiento del ARNm
 - o Regulación negativa de la transcripción, provocada por el ADN
 - o Regulación negativa de la transcripción por la ARN polimerasa II

- o Regulación positiva de la exportación de ARN del núcleo
- o Regulación positiva de la iniciación de la traducción
- o Regulación del splicing alternativo del ARNm, a través del espliceosoma
- o Regulación del empalme del ARNm, a través del espliceosoma
- o Regulación de la exportación de ARN desde el núcleo
- o Espermatogénesis
- o Vía de señalización del receptor de células T

KLHL7, cromosoma 7

- Proteína: Proteína tipo Kelch 7
- Función molecular:
 - o Unión de proteínas idénticas
 - o Actividad de homodimerización de proteínas
- Proceso biológico:
 - o Ubiquitinación de proteínas

KSR2, cromosoma 12

- Proteína: Quinasa supresora de Ras 2
- Función molecular:
 - o Unión de ATP
 - o Unión de iones metálicos
 - o Actividad de la proteína quinasa
 - o Actividad de la proteína serina quinasa
 - o Actividad de la proteína treonina quinasa
- Proceso biológico:
 - o Señalización mediada por el calcio
 - o Regulación positiva de la termogénesis inducida por el frío
 - o Transducción de señales de la proteína Ras
 - o Transducción de señales

LETM1, cromosoma 4

- Proteína: Proteína intercambiadora de protones/calcio mitocondrial
- Función molecular:
 - o Actividad del antiportador de calcio:protones
 - o Unión de iones de calcio
 - o Unión de ribosomas
- Proceso biológico:
 - o Exportación de calcio desde la mitocondria
 - o Homeostasis celular de los iones metálicos
 - o Formación de cristae
 - o Homeostasis del ion calcio mitocondrial
 - o Transporte transmembranal de iones de calcio mitocondrial
 - o Regulación negativa de la concentración mitocondrial de iones calcio
 - o Hexamerización de proteínas
 - o Homoligomerización de proteínas
 - o Regulación de la respuesta celular a la salinidad hiperosmótica

LTB4R, cromosoma 6

- Proteína: Receptor 1 de leucotrienos B4
- Función molecular:
 - o Actividad de los receptores de péptidos acoplados a proteínas G
 - o Actividad del receptor de leucotrienos B4
 - o Actividad de los receptores de leucotrienos
 - o Unión de nucleótidos
- Proceso biológico:
 - o Vía de señalización de los receptores acoplados a proteínas G
 - o Respuesta inmunitaria
 - o Respuesta inflamatoria
 - o Contracción muscular
 - o Vía de señalización de los neuropéptidos
 - o Vía de señalización del receptor acoplado a la proteína G activador de la fosfo-

lipasa C

MEIS3, cromosoma 19

- Proteína: Proteína homeobox Meis3
- Función molecular:
 - o Actividad del activador de la transcripción de unión al ADN, específica de la

ARN polimerasa II

polimerasa II

unión al ADN

- o Actividad de factor de transcripción de unión al ADN, específica de la ARN
- o Región reguladora cis de la ARN polimerasa II, específica de la secuencia de
- o Unión al ADN específica de la secuencia
- o Unión al ADN de doble cadena específica de la secuencia
- Proceso biológico:
 - o Morfogénesis de órganos animales
 - o Desarrollo del cerebro
 - o Especificación del patrón embrionario
 - o Desarrollo del ojo
 - o Regulación positiva de la proliferación de la población celular
 - o Regulación positiva de la transcripción por la ARN polimerasa II
 - o Regulación de la transcripción por la ARN polimerasa II

EEF1AKNMT, cromosoma 1

- Proteína: eEF1A lisina y metiltransferasa N-terminal
- Función biológica:
 - o Actividad metiltransferasa
- Proceso biológico:
 - o Metilación

MFN2, cromosoma 1

- Proteína: Mitofusina-2
- Función molecular:
 - o Actividad GTPasa

- o Unión de GTP
- o Unión de la proteína ligasa ubiquitina
- Proceso biológico:
 - o Proceso apoptótico
 - o Coagulación sanguínea
 - o Macroautofagia
 - o Fusión mitocondrial
 - o Organización de la membrana mitocondrial
 - o Localización de las mitocondrias
 - o Regulación negativa de la transducción de señales de la proteína Ras
 - o Regulación negativa de la proliferación de células musculares lisas
 - o Estimulación de la mitofagia mediada por Parkin en respuesta a la despolarización mitocondrial
 - o Regulación positiva de la termogénesis inducida por el frío
 - o Regulación positiva del proceso apoptótico de las células musculares lisas asociadas a los vasos sanguíneos
 - o Regulación positiva de la proliferación de células musculares lisas asociadas a los vasos sanguíneos
 - o Localización de la proteína en el sitio de ensamblaje del fagoforo
 - o Localización de proteínas en la mitocondria
 - o Respuesta a las proteínas no plegadas

C16orf74, cromosoma 16

- Proteína: Proteína no caracterizada C16orf74

MKLN1, cromosoma 7

- Proteína: Muskelina
- Función molecular:
 - o Unión de proteínas idénticas
 - o Actividad de homodimerización de proteínas
- Proceso biológico:
 - o Reorganización del citoesqueleto de actina
 - o Adhesión célula-matriz
 - o Regulación de la forma celular
 - o Regulación de la internalización del receptor
 - o Transducción de señales

MRGPRE, cromosoma 11

- Proteína: Receptor acoplado a la proteína G miembro E relacionado con Mas
- Función molecular:
 - o Actividad de los receptores acoplados a proteínas G
- Proceso biológico:
 - o Vía de señalización de los receptores acoplados a proteínas G

MRPL30, cromosoma 2

- Proteína: Proteína ribosomal 39S L30, mitocondrial

- Función molecular:
 - o Componente estructural del ribosoma
- Proceso biológico:
 - o Elongación traslacional mitocondrial
 - o Terminación de la traducción mitocondrial

C2orf15, cromosoma 2

- Proteína: Proteína no caracterizada C2orf15
- Función molecular:
 - o Unión a ARN

MTERF3, cromosoma 8

- Proteína: Factor de terminación de la transcripción 3, mitocondrial
- Función molecular:
 - o Región reguladora de la transcripción: unión al ADN específica de la secuencia
- Proceso biológico:
 - o Macroautofagia
 - o Ensamblaje de ribosomas mitocondriales
 - o Regulación negativa de la transcripción, basada en el ADN

PTDSS1, cromosoma 8

- Proteína: Fosfatidilserina sintasa 1
- Función molecular:
 - o Actividad de la L-serina-fosfatidilcolina fosfatidiltransferasa
 - o Actividad de la L-serina-fosfatidiletanolamina fosfatidiltransferasa
- Proceso biológico:
 - o Proceso biosintético de la fosfatidilserina

NDRG2, cromosoma 14

- Proteína: Proteína NDRG2
- Proceso biológico:
 - o Diferenciación celular
 - o Regulación negativa de la producción de citoquinas
 - o Regulación negativa de la cascada ERK1 y ERK2
 - o Regulación negativa de la proliferación de células musculares lisas
 - o Regulación de la producción del factor de crecimiento derivado de las plaquetas
 - o Regulación de la producción del factor de crecimiento endotelial vascular
 - o Transducción de señales
 - o Desarrollo de la sustancia negra
 - o Vía de señalización Wnt

GPNMB, cromosoma 15

- Proteína: Glicoproteína transmembrana NMB
- Función molecular:

- o Actividad quimioatrayente
- o Unión a la heparina
- o Unión a integrinas
- o Actividad del ligando del receptor
- o Fijación del sindecán
- Proceso biológico:
 - o Adhesión celular
 - o Señalización célula-célula
 - o Regulación negativa de la proliferación de la población celular
 - o Regulación negativa de la producción de citoquinas
 - o Regulación negativa de la transición G1/S del ciclo celular mitótico
 - o Regulación negativa de la muerte de las neuronas
 - o Regulación negativa de la activación de las células T
 - o Regulación negativa de la proliferación de células T
 - o Quimiotaxis positiva
 - o Regulación positiva de la migración celular
 - o Regulación positiva de la cascada ERK1 y ERK2
 - o Regulación positiva de la autofosforilación de proteínas
 - o Regulación positiva de la fosforilación de proteínas
 - o Regulación de la angiogénesis
 - o Regulación de la remodelación tisular
 - o Transducción de señales

NR4A2, cromosoma 2

- Proteína: Receptor nuclear subfamilia 4 grupo A miembro 2
- Función molecular:
 - o Unión de beta-catenina
 - o Unión al ADN
 - o Actividad del activador de la transcripción de unión al ADN, específica de la

ARN polimerasa II S

- o Actividad del factor de transcripción de unión al ADN, específica de la ARN polimerasa II
- o Unión del receptor de glucocorticoides
- o Actividad del receptor nuclear Fuente:
- o Actividad de heterodimerización de proteínas
- o Unión del receptor X retinoide
- o Región reguladora cis de la ARN polimerasa II, unión al ADN específica de la secuencia

- Proceso biológico:
 - o Comportamiento locomotor del adulto
 - o Vía de señalización canónica Wnt
 - o Respuesta celular al estímulo de la hormona liberadora de corticotropina
 - o Respuesta celular al estímulo extracelular
 - o Respuesta celular al estrés oxidativo

- o Diferenciación de las neuronas del sistema nervioso central
- o Axonogénesis de las neuronas de proyección del sistema nervioso central
- o Proceso biosintético de la dopamina
- o Diferenciación de las neuronas dopaminérgicas
- o Diferenciación de las células grasas
- o Síndrome de adaptación general
- o Desarrollo de la habénula
- o Diferenciación de las neuronas dopaminérgicas del cerebro medio
- o Regulación negativa de la vía de señalización apoptótica
- o Regulación negativa del proceso apoptótico de las neuronas
- o Regulación negativa de la transcripción por la ARN polimerasa II
- o Maduración de las neuronas
- o Migración de neuronas
- o Regulación positiva de la actividad catalítica
- o Regulación positiva de la transcripción por la ARN polimerasa II
- o Desarrollo post-embriionario
- o Regulación del proceso metabólico de la dopamina
- o Regulación del intercambio gaseoso respiratorio
- o Regulación de la transcripción por la ARN polimerasa II
- o Respuesta a la anfetamina
- o Respuesta a la hipoxia
- o Transducción de señales Transcripción, templada por el ADN
- o Inicio de la transcripción a partir del promotor de la ARN polimerasa II

OPCML, cromosoma 11

- Proteína: Proteína de unión a opioides/molécula de adhesión celular
- Proceso biológico:
 - o Adhesión celular
 - o Reconocimiento neuronal

PHRF1, cromosoma 11

- Proteína: Proteína 1 que contiene el dominio PHD y RING
- Función molecular:
 - o Unión de iones metálicos
 - o Fijación específica de dominios de proteínas
 - o Unión a la ARN polimerasa
- Proceso biológico:
 - o Procesamiento del ARNm
 - o Transcripción por la ARN polimerasa II

POLQ, cromosoma 3

- Proteína: ADN polimerasa theta
- Función molecular:
 - o Actividad exonucleasa 5'-3'
 - o Actividad de la 5'-desoxirribosa-5-fosfato liasa
 - o Unión al ATP

- o Unión a la cromatina
- o Unión de ADN dañado
- o Actividad de la ADN polimerasa dirigida al ADN
- o Unión de proteínas idénticas
- o Actividad de la helicasa de ADN monocatenario
- Proceso biológico:
 - o Reparación de escisión de bases
 - o Respuesta celular al estímulo de daño en el ADN
 - o Replicación del ADN dependiente del ADN
 - o reparación del ADN
 - o Reparación de la rotura de la doble cadena
 - o Reparación de la rotura de la doble cadena mediante la unión alternativa de extremos no homólogos S
- o Reparación de la rotura de la doble cadena mediante recombinación homóloga
- o Regulación negativa de la reparación de la rotura de la doble cadena mediante recombinación homóloga
- o Homoligomerización de proteínas
- o Hipermutación somática de los genes de las inmunoglobulinas

NOA1, cromosoma 4

- Proteína: Proteína asociada al óxido nítrico 1
- Función molecular:
 - o Unión a GTP
 - o Unión a ARN
- Proceso biológico:
 - o Proceso apoptótico
 - o Traducción mitocondrial
 - o Regulación de la muerte celular
 - o Regulación de la respiración celular

POLR2B, cromosoma 4

- Proteína: Subunidad de la ARN polimerasa II dirigida por el ADN RPB2
- Función molecular:
 - o Unión de la cromatina
 - o Unión al ADN
 - o Actividad de la ARN polimerasa dirigida al ADN 5'-3'
 - o Unión de iones metálicos
 - o Unión de ribonucleósidos
 - o Unión a ARN
- Proceso biológico:
 - o Captación de ARNm con 7-metilguanosina
 - o Vía de señalización del receptor del factor de crecimiento de fibroblastos
 - o Empalme del ARNm, a través del espliceosoma
 - o Regulación negativa de la recombinación del ADN en el telómero
 - o Regulación positiva de la transcripción viral

- o Regulación del silenciamiento de genes por miRNA
- o Proceso metabólico del ARN
- o Transcripción de ARNs por la ARN polimerasa II
- o Transcripción, templada por el ADN
- o Transcripción por la ARN polimerasa II
- o Reparación de escisión de nucleótidos acoplada a la transcripción
- o Elongación de la transcripción a partir del promotor de la ARN polimerasa II
- o Iniciación de la transcripción a partir del promotor de la ARN polimerasa II

PTTG2, cromosoma 4

- Proteína: securina 2
- Función molecular:
 - o Unión al dominio SH3
- Proceso biológico:
 - o Organización cromosómica
 - o Segregación cromosómica homóloga
 - o Regulación negativa de la separación mitótica de las cromátidas hermanas

TBC1D1, cromosoma 4

- Proteína: Miembro de la familia de dominios TBC1 1
- Función molecular:
 - o Actividad activadora de GTPasas
- Proceso biológico:
 - o Activación de la actividad GTPasa
 - o Transporte intracelular de proteínas
 - o Regulación de la localización de proteínas

QDPR, cromosoma 4

- Proteína: Dihidropteridina reductasa
- Función molecular:
 - o Actividad de la 6,7-dihidropteridina reductasa
 - o Actividad de transferencia de electrones
 - o Unión de proteínas idénticas
 - o Unión de NADH
 - o Unión a NADPH
- Proceso biológico:
 - o Proceso metabólico celular de los aminoácidos
 - o Respuesta celular al fármaco
 - o Proceso metabólico de la dihidrobiopterina
 - o Desarrollo del hígado
 - o Proceso catabólico de la L-fenilalanina
 - o Proceso metabólico de la L-fenilalanina
 - o Respuesta al ion aluminio
 - o Respuesta al glucagón
 - o Respuesta al ion plomo
 - o Proceso biosintético de la tetrahidrobiopterina

DCUN1D2, cromosoma 13

- Proteína: Proteína similar a la DCN1 2
- Función molecular:
 - o Unión de proteínas de la familia Cullin
 - o Unión de la enzima conjugadora de la ubiquitina
 - o Unión de proteínas similares a la ubiquitina
- Proceso biológico:
 - o Regulación positiva de la neddilación de proteínas
 - o Regulación positiva de la actividad de la ubiquitina-proteína transferasa
 - o Neddilación de proteínas
 - o Regulación de la neddilación de proteínas

RP1, cromosoma 6

- Proteína: proteína reguladora de oxígeno
- Función molecular:
 - o Unión a microtúbulos
- Proceso biológico:
 - o Ensamblaje del axonema
 - o Respuesta celular al estímulo luminoso
 - o Transducción de señales intracelulares
 - o Desarrollo de las células fotorreceptoras
 - o Mantenimiento de las células fotorreceptoras
 - o Organización del segmento externo de las células fotorreceptoras
 - o Fototransducción, luz visible
 - o Regulación positiva del ensamblaje de los cilios no móviles
 - o Desarrollo de la retina en el ojo tipo cámara
 - o Desarrollo de las células cónicas de la retina
 - o Desarrollo de los bastones de la retina
 - o Percepción visual

PHACTR1, cromosoma 6

- Proteína: Fosfatasa y regulador de actina 1
- Función molecular:
 - o Unión a la actina
 - o Unión de la proteína fosfatasa 1
 - o Actividad inhibidora de la proteína fosfatasa
 - o Actividad reguladora de la proteína fosfatasa
- Proceso biológico:
 - o Organización del citoesqueleto de actina
 - o Reorganización del citoesqueleto de actina
 - o Organización de la estructura de actomiosina
 - o Motilidad celular
 - o Desarrollo de la corteza cerebral
 - o Arborización de las dendritas
 - o Regulación de la migración de las neuronas
 - o Ensamblaje de las fibras de tensión

TBC1D7, cromosoma 6

- Proteína: Miembro de la familia de dominios TBC1 7
- Función molecular:
 - o Actividad activadora de GTPasas
 - o Unión de GTPasas pequeñas

- Proceso biológico:
 - o Activación de la actividad GTPasa
 - o Regulación negativa del ensamblaje del cilio
 - o Regulación negativa de la señalización TOR
 - o Regulación positiva de la actividad GTPasa
 - o Regulación positiva de la ubiquitinación de proteínas
 - o Respuesta al factor de crecimiento

FOXP4, cromosoma 6

- Proteína: Proteína de caja de horquilla P4
- Función molecular:
 - o Actividad del factor de transcripción de unión al ADN, específico de la ARN

polimerasa II

- o Actividad de represión de la transcripción por unión al ADN, específica de la

ARN polimerasa II

- o Unión de iones metálicos
- o Unión al ADN específica de la región cis de la ARN polimerasa II
- Proceso biológico:
 - o Regulación negativa de la transcripción por la ARN polimerasa II
 - o Regulación de la transcripción por la ARN polimerasa I

ACOX1, cromosoma 17

- Proteína: Acil-coenzima A oxidasa peroxisomal 1
- Función molecular:
 - o Actividad de la acil-CoA oxidasa
 - o Unión del FAD
 - o Unión de ácidos grasos
 - o Fijación del dinucleótido de flavina adenina
 - o Actividad de la palmitoil-CoA oxidasa
 - o Unión al dominio PDZ
 - o Actividad de homodimerización de proteínas
 - o Unión del N-terminal de la proteína
- Proceso biológico:
 - o Proceso metabólico del ácido alfa-linolénico
 - o Homeostasis del colesterol
 - o Beta-oxidación de los ácidos grasos mediante la acil-CoA oxidasa
 - o Proceso catabólico de los ácidos grasos
 - o Oxidación de ácidos grasos
 - o Generación de metabolitos precursores y energía
 - o Proceso biosintético del peróxido de hidrógeno

- o Homeostasis de los lípidos
- o Proceso metabólico de los lípidos
- o Fisión del peroxisoma
- o Proceso metabólico de las prostaglandinas
- o Localización de proteínas
- o Regulación del proceso metabólico
- o Espermatogénesis
- o Beta-oxidación de ácidos grasos de cadena muy larga
- o Proceso metabólico de los ácidos grasos de cadena muy larga

TEN1, cromosoma 17

- Proteína: Subunidad del complejo CST TEN1
- Función molecular:
 - o Unión al ADN monocatenario
 - o Actividad inhibidora de la telomerasa
 - o Unión del ADN telomérico
- Proceso biológico:
 - o Regulación negativa del mantenimiento de los telómeros a través de la telomerasa
 - o Recubrimiento de los telómeros
 - o Mantenimiento de los telómeros a través de la replicación semiconservadora

RPGR, cromosoma 22

- Proteína: Regulador de la GTPasa de la retinosis pigmentaria ligada al X
- Función molecular:
 - o Actividad del factor de intercambio de guanil-nucleótidos
 - o Unión al ARN
- Proceso biológico:
 - o Ensamblaje de los cilios
 - o Transporte intracelular de proteínas
 - o Transporte intraciliar
 - o Respuesta al estímulo
 - o Percepción visual

RPL24, cromosoma 3

- Proteína: Proteína L24 de la subunidad ribosomal 60S
- Función molecular:
 - o Unión a la caderina
 - o Unión del ARN
 - o Componente estructural del ribosoma
- Proceso biológico:
 - o Ensamblaje de la subunidad grande precursora del preribosoma
 - o traducción citoplasmática
 - o Salida de la mitosis
 - o Proceso catabólico del ARNm de transcripción nuclear, desintegración mediada por el sinsentido

- o Desarrollo del nervio óptico
- o Desarrollo de la retina en el ojo tipo cámara
- o Guía de los axones de las células ganglionares de la retina
- o Ensamblaje de la subunidad grande del ribosoma
- o Procesamiento del ARNr
- o Orientación de la proteína cotranslacional dependiente de SRP a la membrana
- o Traducción
- o Iniciación de la traducción
- o Transcripción viral

RPS6KA4, cromosoma 11

- Proteína: Proteína ribosomal S6 quinasa alfa-4
- Función molecular:
 - o Unión de ATP
 - o Unión de iones de magnesio
 - o Actividad de la proteína serina/treonina quinasa
 - o Actividad de la proteína serina quinasa
 - o Actividad de la proteína treonina quinasa
 - o Actividad de la proteína ribosómica S6 cinasa
- Proceso biológico:
 - o Fosforilación de la histona H3-S10
 - o Fosforilación de la histona H3-S28
 - o Fosforilación de la histona
 - o Respuesta inflamatoria
 - o Vía de señalización mediada por la interleucina 1
 - o Transducción de señales intracelulares
 - o Regulación negativa de la producción de citoquinas
 - o Fosforilación de peptidil-serina
 - o Regulación positiva de la actividad del factor de transcripción CREB
 - o Regulación positiva de la acetilación de las histonas
 - o Regulación positiva de la fosforilación de las histonas
 - o Regulación positiva de la actividad del factor de transcripción NF-kappaB
 - o Regulación positiva de la transcripción por la ARN polimerasa II
 - o Fosforilación de proteínas
 - o Regulación de la transcripción por el ADN

RSRC1, cromosoma 3

- Proteína: Proteína relacionada con la serina/arginina 53
- Proceso biológico:
 - o Empalme alternativo del ARNm, a través del espliceosoma
 - o Empalme de ARNm, a través del espliceosoma
 - o Transporte nucleocitoplasmático
 - o Fosforilación de proteínas
 - o Respuesta a los antibióticos
 - o Empalme de ARN

SEZ6, cromosoma 17

- Proteína: Proteína anticonvulsiva 6 homóloga
- Proceso biológico:
 - o Comportamiento locomotor adulto
 - o Desarrollo de la capa de células de Purkinje del cerebelo
 - o Potencial postsináptico excitatorio
 - o Regulación del desarrollo de las dendritas
 - o Regulación de la señalización de la proteína quinasa C
 - o Maduración de la sinapsis

SFXN4, cromosoma 10

- Proteína: Sideroflexina-4
- Función molecular:
 - o Actividad del transportador transmembrana de iones
 - o Actividad del transportador transmembrana
- Proceso biológico:
 - o Transporte de aminoácidos
 - o Transporte transmembrana mitocondrial

SGK3, cromosoma 8

- Proteína: Proteína quinasa de serina/treonina Sgk3
- Función molecular:
 - o Unión de ATP
 - o Actividad reguladora de los canales de calcio
 - o Actividad reguladora de los canales de cloruro
 - o Unión de fosfatidilinositol
 - o Actividad reguladora de los canales de potasio
 - o Actividad de la proteína cinasa
 - o Actividad de la proteína serina/treonina quinasa
 - o Actividad de la proteína serina quinasa
 - o Actividad de la proteína treonina quinasa
 - o Actividad reguladora de los canales de sodio
- Proceso biológico:
 - o Transducción de señales intracelulares
 - o Transporte transmembrana de iones
 - o Fosforilación de peptidil-serina
 - o Fosforilación de proteínas
 - o Regulación del crecimiento celular
 - o Regulación de la migración celular
 - o Regulación de la proliferación de la población celular
 - o Regulación de la actividad del factor de transcripción de unión al ADN

SHROOM1, cromosoma 5

- Proteína: Proteína Shroom1
- Función molecular:
 - o Unión a los filamentos de actina

- o Unión a la miosina II
- Proceso biológico:
 - o Organización del haz de filamentos de actina
 - o Organización de los filamentos de actina
 - o Morfogénesis celular

SIPA1L3, cromosoma 19

- Proteína: Proteína similar a la proliferación inducida por señales 1
- Función molecular:
 - o Actividad activadora GTPasas
- Proceso biológico:
 - o Activación de la actividad GTPasa
 - o Organización del citoesqueleto
 - o Morfogénesis de las células epiteliales
 - o Establecimiento de la polaridad de las células epiteliales
 - o Desarrollo del ojo
 - o Diferenciación de células progenitoras hematopoyéticas
 - o Regulación de la transducción de señales mediada por pequeñas GTPasas

SLC19A1, cromosoma 21

- Proteína: Transportador de folato reducido
- Función molecular:
 - o Unión del GMP-AMP cíclico
 - o Actividad transportadora transmembrana del GMP cíclico-AMP
 - o Actividad del antiportador de folato:anión
 - o Fijación del ácido fólico
 - o Actividad transportadora transmembrana del ácido fólico
 - o Actividad transportadora transmembrana del metotrexato
 - o Actividad del transportador transmembrana de aniones orgánicos
- Proceso biológico:
 - o Importación transmembrana de GMP-AMP cíclico a través de la membrana plasmática
 - o Embarazo femenino
 - o Importación de folato a través de la membrana plasmática
 - o Transporte transmembrana de folatos
 - o Proceso metabólico del ácido fólico
 - o Transporte de ácido fólico
 - o Transporte de metotrexato
 - o Transporte de aniones orgánicos
 - o Transporte transmembrana
 - o Transporte a través de la barrera hematoencefálica

SLC6A20, cromosoma 3

- Proteína: Transportador dependiente de sodio y cloro XTRP3
- Función molecular:

- o Actividad transportadora transmembrana de aminoácidos betaína
- o Actividad transportadora transmembrana de aminoácidos
- o Actividad del transportador transmembrana de L-isooleucina
- o Actividad del transportador transmembrana de L-prolina
- o Actividad transportadora de aminoácidos neutros en la transmembrana
- o Actividad del simportador de prolina:sodio
- Proceso biológico:
 - o Transporte de aminoácidos betaína
 - o Importación de aminoácidos a través de la membrana plasmática
 - o Transporte de aminoácidos
 - o Transporte de glicina
 - o Transporte de L-isooleucina a través de la membrana plasmática
 - o Transporte de L-prolina a través de la membrana plasmática
 - o Importación de prolina a través de la membrana plasmática
 - o Transporte de prolina
 - o Transporte transmembrana de iones de sodio
 - o Transporte a través de la barrera hematoencefálica

SLCO1B7, cromosoma 12

- Proteína: Miembro de la familia de transportadores de aniones orgánicos de la familia de portadores de solutos 1B7
- Función molecular:
 - o Actividad del transportador transmembrana de ácidos biliares
 - o Actividad del transportador transmembrana de aniones orgánicos independiente del sodio
- Proceso biológico:
 - o Transporte de ácidos y sales biliares
 - o Transporte de aniones orgánicos independientes del sodio

SMYD3, cromosoma 1

- Proteína: Histona-lisina N-metiltransferasa SMYD3
- Función molecular:
 - o Actividad de la histona-lisina N-metiltransferasa
 - o Unión de iones metálicos
 - o Unión al ADN de la región cis-reguladora de la ARN polimerasa II
 - o Unión del complejo de la ARN polimerasa II
 - o Unión al ADN de la región reguladora de la transcripción intrónica de la ARN polimerasa II
- Proceso biológico:
 - o Respuesta celular al estímulo de la dexametasona
 - o Establecimiento de la localización de la proteína
 - o Metilación de lisinas de las histonas
 - o Desarrollo de las células de los miotubos
 - o Regulación negativa de la actividad de la proteína quinasa
 - o Ensamblaje del nucleosoma
 - o Regulación positiva de la fosforilación de la peptidil-serina

- o Regulación positiva de la transcripción por la ARN polimerasa II

SNAP23, cromosoma 15

- Proteína: Proteína 23 asociada a los sinaptosomas
- Función molecular:
 - o Actividad del receptor SNAP
 - o Unión de syntaxina
- Proceso biológico:
 - o Procesamiento del antígeno y presentación del antígeno peptídico exógeno vía MHC clase I, dependiente de TAP
 - o Exocitosis
 - o Secreción de histamina por el mastocito
 - o Fusión de la membrana
 - o Degranulación de neutrófilos
 - o Transporte mediado por vesículas post-Golgi
 - o Transporte de proteínas
 - o Fusión de vesículas sinápticas a la membrana de la zona activa presináptica
 - o Cebado de vesículas sinápticas
 - o Fusión de vesículas
 - o Dirección de las vesículas

SNX15, cromosoma 11

- Proteína: Clasificación nexina-15
- Función molecular:
 - o Unión a fosfatidilinositol
- Proceso biológico:
 - o Transporte intracelular de proteínas

SPDYE4, cromosoma 17

- Proteína: proteína Speedy E4
- Función molecular:
 - o Unión a la proteína quinasa

SSH1, cromosoma 12

- Proteína: Proteína fosfatasa Slingshot homóloga 1
- Función molecular:
 - o Unión a la actina
 - o Actividad de la fosfatasa de fosfoproteína
 - o Actividad de la proteína serina fosfatasa
 - o Actividad de la proteína treonina fosfatasa
 - o Actividad de la proteína tirosina/serina/treonina fosfatasa
 - o Actividad de la proteína tirosina fosfatasa
- Proceso biológico:
 - o Organización del citoesqueleto de actina
 - o Morfogénesis celular

- o Respuesta celular al ATP
- o Transmisión sináptica química excitatoria
- o Regulación negativa de la polimerización de los filamentos de actina
- o Regulación positiva de la agrupación de receptores de glutamato AMPA
- o Regulación positiva del potencial postsináptico excitatorio
- o Regulación positiva de la muerte de las neuronas
- o Regulación positiva de la plasticidad sináptica
- o Regulación positiva de la migración de las células musculares lisas asociadas a los vasos sanguíneos
- o Desfosforilación de proteínas
- o Regulación del proceso metabólico de las proteínas celulares

TAB2, cromosoma 6

- Proteína: Quinasa 1 activada por el TGF-beta y proteína 2 de unión a la MAP3K7
- Función molecular:
 - o Unión de proteínas dependiente de la modificación de la K63 por parte de la poliubiquitina
 - o Unión a la ubiquitina
 - o Unión de iones de zinc
- Proceso biológico:
 - o Activación de la actividad MAPK
 - o Vía de señalización del receptor de reconocimiento de patrones citoplasmáticos
 - o Vía de señalización del receptor Fc-epsilon
 - o Desarrollo del corazón
 - o señalización de la quinasa I-kappaB/NF-kappaB
 - o Vía de señalización mediada por la interleucina 1
 - o Cascada JNK
 - o Vía de señalización del receptor tipo Toll dependiente de MyD88
 - o Regulación negativa de la autofagia
 - o Vía de señalización del dominio de oligomerización de unión a nucleótidos
 - o Regulación positiva de la quinasa I-kappaB/señalización NF-kappaB
 - o Regulación positiva de la actividad del factor de transcripción NF-kappaB
 - o Regulación positiva de la actividad de la proteína quinasa
 - o Respuesta al lipopolisacárido
 - o Vía de señalización del receptor de lectina tipo C estimulante
 - o Vía de señalización del receptor de células T

THBD, cromosoma 20

- Proteína: trombomodulina
- Función molecular:
 - o Unión de iones de calcio
 - o Actividad de los receptores de señalización
 - o Actividad del receptor de señalización transmembrana
- Proceso biológico:
 - o Coagulación sanguínea

- o Embarazo femenino
- o Migración de leucocitos
- o Regulación negativa de la coagulación sanguínea
- o Regulación negativa de la fibrinólisis
- o Regulación negativa de la activación plaquetaria
- o Respuesta al AMPc
- o Respuesta al lipopolisacárido
- o Respuesta a los rayos X

THUMPD3, cromosoma 3

- Proteína: Proteína 3 que contiene el dominio THUMP
- Función molecular:
 - o Unión del ARN
 - o Actividad de la tRNA (guanina) metiltransferasa
- Proceso biológico:
 - o Metilación del ARNt

TMEM106C, cromosoma 12

- Proteína: proteína transmembrana 106C

TMEM161B, cromosoma 5

- Proteína: proteína transmembrana 161B

TMEM184A, cromosoma 7

- Proteína: proteína transmembrana 184A
- Función molecular:
 - o Unión a la heparina

TP73, cromosoma 1

- Proteína: Proteína tumoral p73
- Función molecular:
 - o Actividad del activador de la transcripción de unión al ADN, específica de la

ARN polimerasa II

- o Actividad del factor de transcripción de unión al ADN
- o Actividad del factor de transcripción de unión al ADN, específica de la ARN

polimerasa II

- o unión de proteínas idénticas
- o Unión de proteínas de la familia MDM2/MDM4
- o Unión de iones metálicos
- o Unión de p53
- o Unión de proteínas quinasas
- o Unión de la región reguladora cis de la ARN polimerasa II Unión del ADN

específica de la secuencia

- o Unión de factores de transcripción
- o Región reguladora de la transcripción Unión del ADN específica de la secuen-

cia

- Proceso biológico:

- o Activación de la actividad MAPK
 - o Detención del ciclo celular
 - o Respuesta celular al estímulo del daño en el ADN
 - o Vía de señalización apoptótica intrínseca en respuesta al daño del ADN
 - o Vía de señalización apoptótica intrínseca en respuesta al daño del ADN por el mediador de clase p53
- mediador de clase p53
- o Desarrollo del riñón
 - o Reparación de desajustes
 - o Regulación negativa de la proliferación de las células del músculo cardíaco
 - o Regulación negativa de la proliferación de la población celular
 - o Regulación negativa de la diferenciación de las neuronas
 - o Regulación positiva del proceso apoptótico
 - o Regulación positiva de la detención del ciclo celular
 - o Regulación positiva de la diferenciación de los oligodendrocitos
 - o Regulación positiva de la inserción de proteínas en la membrana mitocondrial
- Participación en la vía de señalización apoptótica
- o Regulación positiva de la transcripción, por el ADN
 - o Regulación positiva de la transcripción por la ARN polimerasa II
 - o Tetramerización de proteínas
 - o Regulación del proceso apoptótico
 - o Regulación de la expresión génica
 - o Regulación de la diferenciación de las células madre hematopoyéticas
 - o Regulación del ciclo celular mitótico
 - o Regulación de la transducción de señales por el mediador de clase p53
 - o Regulación de la transcripción por la ARN polimerasa II
 - o Respuesta a los fármacos
 - o Respuesta a un compuesto organonitrogenado
 - o Proceso viral

TRIP10, cromosoma 19

- Proteína: Proteína 4 que interactúa con Cdc42
- Función molecular:
 - o Unión de proteínas idénticas
 - o Unión de lípidos
- Proceso biológico:
 - o Organización del citoesqueleto de actina
 - o Comunicación celular
 - o Endocitosis
 - o Organización de la membrana
 - o Regulación de la señal mediada por la pequeña GTPasa Transducción
 - o Transducción de señales

TTC1, cromosoma 5

- Proteína: Proteína de repetición de tetrapéptidos 1
- Función molecular:
 - o Unión de proteínas no plegadas

- Proceso biológico:
 - o Plegamiento de proteínas

TULP4, cromosoma 6

- Proteína: Proteína relacionada con Tubby 4
- Proceso biológico
 - o Modificación postraduccional de las proteínas
 - o Ubiquitinación de proteínas

PRPF4, cromosoma 1

- Proteína: U4/U6 pequeña ribonucleoproteína nuclear Prp4
- Función molecular:
 - o Unión al ARNsn U4
 - o Unión al ARNsn U6
- Proceso biológico:
 - o Empalme del ARNm, a través del espliceosoma
 - o Procesamiento del ARN
 - o Empalme del ARN
 - o Empalme del ARN, mediante reacciones de transesterificación

UBXN8, cromosoma 8

- Proteína: Proteína 8 que contiene el dominio UBX
- Función molecular:
 - o Actividad adaptadora de proteínas y macromoléculas
- Proceso biológico:
 - o Fecundación única
 - o Vía ERAD dependiente de la ubiquitina

UXS1, cromosoma 2

- Proteína: Ácido UDP-glucurónico descarboxilasa 1
- Función molecular:
 - o Unión de proteínas idénticas
 - o Unión de NAD⁺
 - o Actividad de homodimerización de proteínas
 - o Actividad de la UDP-glucuronato descarboxilasa
- Proceso biológico:
 - o Proceso metabólico de la D-xilosa
 - o Proceso biosintético de la UDP-D-xilosa

XPC, cromosoma 3

- Proteína: Proteína de reparación del ADN que complementa a las células XP-C
- Función molecular:
 - o Unión del ADN de la burbuja
 - o Unión del ADN dañado
 - o Unión del bucle de ADN heterodúplex
 - o Unión de complejos que contienen proteínas

- o Unión del ADN monocatenario
- o Actividad coactivadora de la transcripción
- Proceso biológico:
 - o Reparación del ADN
 - o Reparación global de escisión de nucleótidos en el genoma
 - o Punto de control de daños en el ADN intra-S
 - o Reparación de los desajustes
 - o Reparación de escisión de nucleótidos
 - o Reparación de escisión de nucleótidos, reconocimiento de daños en el ADN
 - o Reparación de escisión de nucleótidos, desenrollado del dúplex de ADN
 - o Reparación de la escisión de nucleótidos, ensamblaje del complejo de preincisión
- o Regulación positiva de la transcripción, reparación del dímero de pirimidina
- o Reparación del dímero de pirimidina mediante la reparación de escisión de nucleótidos
- o Regulación de la transición de fase del ciclo celular mitótico
- o Respuesta al estímulo auditivo
- o Respuesta a la droga
- o Respuesta a los rayos UV-B
- o Reparación de escisión de daños por UV
- o Reparación por escisión de daños por UV, incisión del ADN

ZBTB24, cromosoma 6

- Proteína: Dedo de zinc y proteína que contiene el dominio BTB 24
- Función molecular:
 - o Actividad del factor de transcripción de unión al ADN
 - o Unión de iones metálicos
 - o Unión al ADN de la región reguladora cis de la ARN polimerasa II
- Proceso biológico:
 - o Diferenciación de las células progenitoras hematopoyéticas
 - o Regulación de la transcripción por la ARN polimerasa II

ZHX2, cromosoma 8

- Proteína: Dedos de zinc y proteína homeoboxes 2
- Función molecular:
 - o Unión al ADN
 - o Actividad del factor de transcripción de unión al ADN, específica de la ARN polimerasa II
 - o Unión de proteínas idénticas
 - o Unión de iones metálicos
 - o Actividad de heterodimerización de proteínas
 - o Actividad de homodimerización de proteínas
- Proceso biológico:
 - o Proceso catabólico del ARNm

- o Regulación negativa de la diferenciación de las neuronas
- o Regulación negativa de la transcripción, por el ADN
- o Regulación negativa de la transcripción por la ARN polimerasa II
- o Regulación de la transcripción por la ARN polimerasa II
- o Diferenciación de las neuronas bipolares de la retina
- o Mantenimiento de la población de células madre somáticas

ZNF141, cromosoma 4

- Proteína: Proteína de dedos de zinc 141
- Función molecular:
 - o Actividad del factor de transcripción de unión al ADN, específica de la ARN polimerasa II
 - o Unión de iones metálicos
 - o Unión al ADN específica de la región reguladora cis de la ARN polimerasa II
- Proceso biológico:
 - o Morfogénesis de las estructuras anatómicas
 - o Morfogénesis de las extremidades
 - o Regulación negativa de la transcripción por la ARN polimerasa II
 - o Regulación de la transcripción, mediada por el ADN
 - o Transcripción por la ARN polimerasa II

ZNF354A, cromosoma 5

- Proteína: Proteína de dedos de zinc 354A
- Función molecular:
 - o Actividad del factor de transcripción de unión al ADN, específica de la ARN polimerasa II
 - o Unión de iones metálicos
 - o Unión al ADN específica de la región reguladora cis de la ARN polimerasa II
- Proceso biológico:
 - o Desarrollo del riñón
 - o Regulación negativa de la transcripción por la ARN polimerasa II
 - o Fragmentación nucleolar
 - o Regulación de la transcripción por la ARN polimerasa II
 - o Respuesta al ácido fólico
 - o Respuesta a la hipoxia
 - o Percepción sensorial del túnel

ZNF532, cromosoma 18

- Proteína: Proteína de dedos de zinc 532
- Función molecular:
 - o Unión ADN
 - o Unión iones metálicos

ZNF626, cromosoma 19

- Proteína: Proteína de dedos de zinc 626
- Función molecular:

- o Actividad del factor de transcripción de unión al ADN, específica de la ARN polimerasa II
- o Unión de iones metálicos
- o Unión al ADN específica de la región cis reguladora de la ARN polimerasa II
- Proceso biológico:
 - o Regulación de la transcripción, mediada por ADN

ZSWIM1, cromosoma 20

- Proteína: Proteína de dedo de zinc que contiene el dominio SWIM 1
- Función molecular:
 - o Unión a iones de zinc

ZSWIM6, cromosoma 5

- Proteína: Proteína de dedo de zinc que contiene el dominio SWIM 6
- Función molecular:
 - o Unión a iones de zinc
- Proceso biológico:
 - o Regulación de la guía de los axones
 - o Diferenciación de la neurona espinosa media estriada

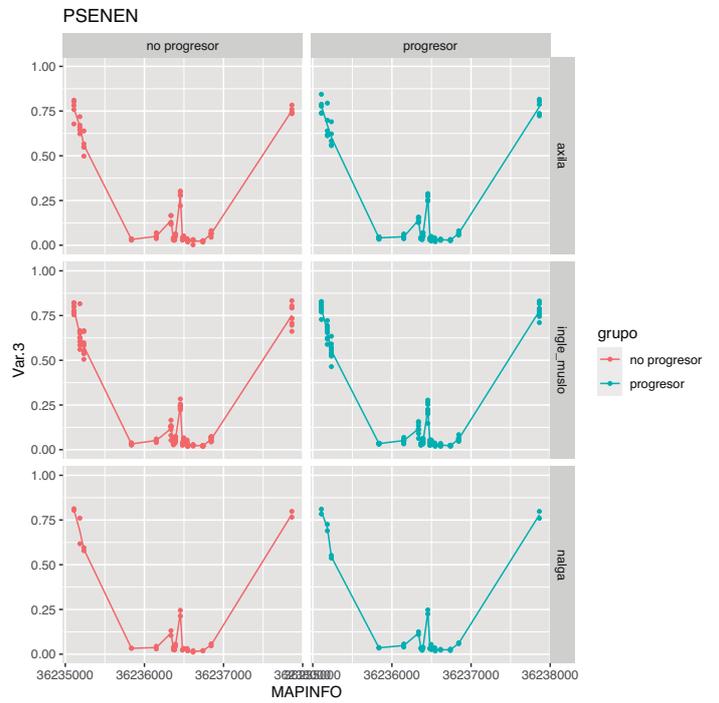
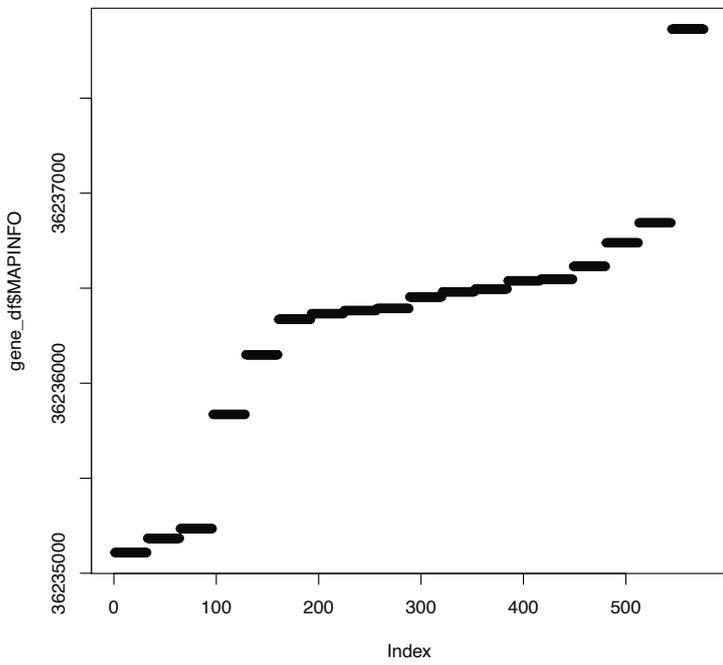
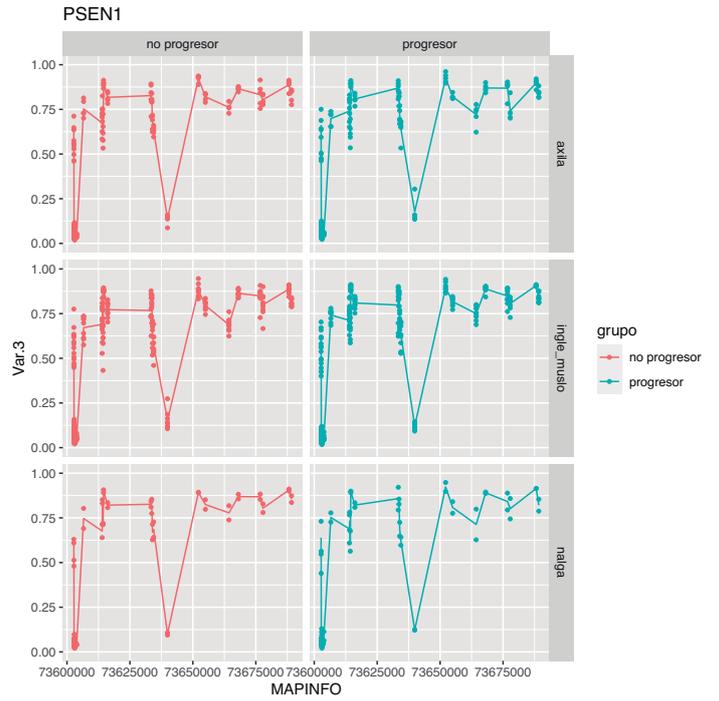
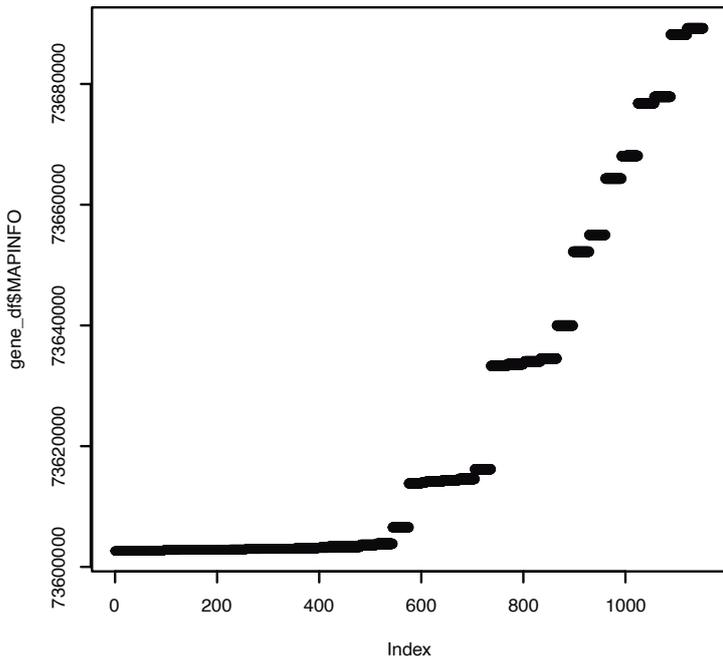
ZW10, cromosoma 11

- Proteína: Proteína del centrómero/cinetocoro zw10 homóloga
- Función molecular:
 - o Unión al ADN centromérico
- Proceso biológico:
 - o División celular
 - o Transporte mediado por el retículo endoplásmico a las vesículas de Golgi
 - o Establecimiento de la orientación del huso mitótico
 - o Organización del Golgi
 - o Ciclo celular meiótico
 - o Compresión de la placa metafásica mitótica
 - o Segregación mitótica de las cromátidas hermanas
 - o Punto de control del ensamblaje del huso mitótico
 - o Organización del huso mitótico
 - o Ensamblaje del complejo proteico
 - o Localización de proteínas en el cinetocoro
 - o Transporte de proteínas
 - o Regulación de la salida de la mitosis
 - o Transporte retrógrado mediado por vesículas, del Golgi al retículo endoplásmico
 - o Transducción de señales implicada en el punto de control del ciclo celular mitótico

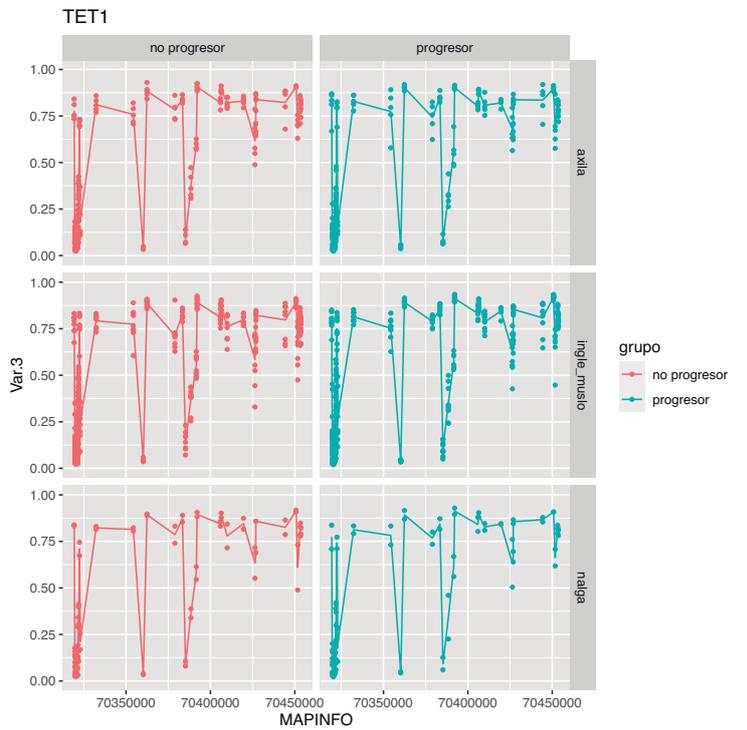
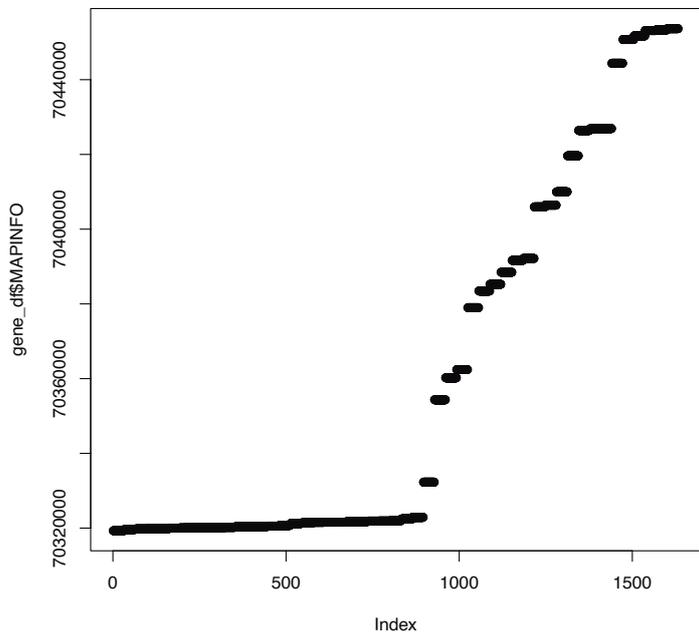
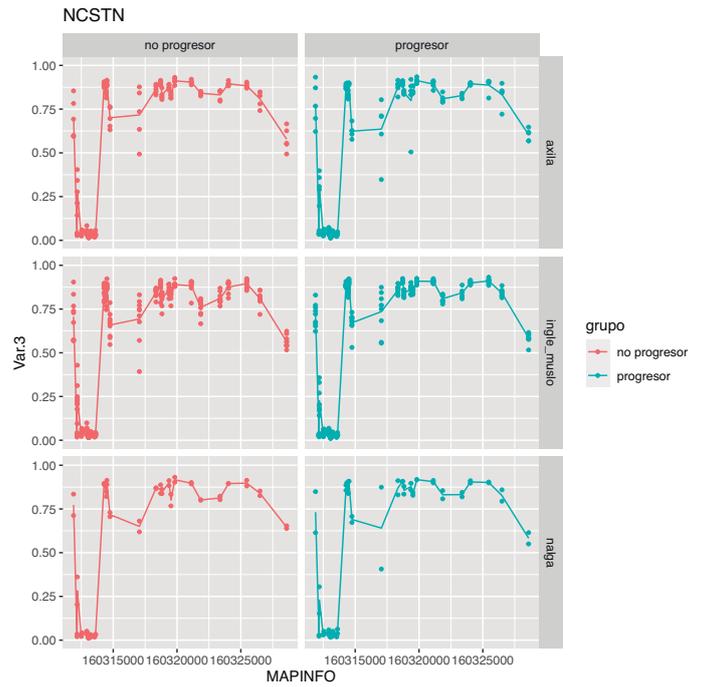
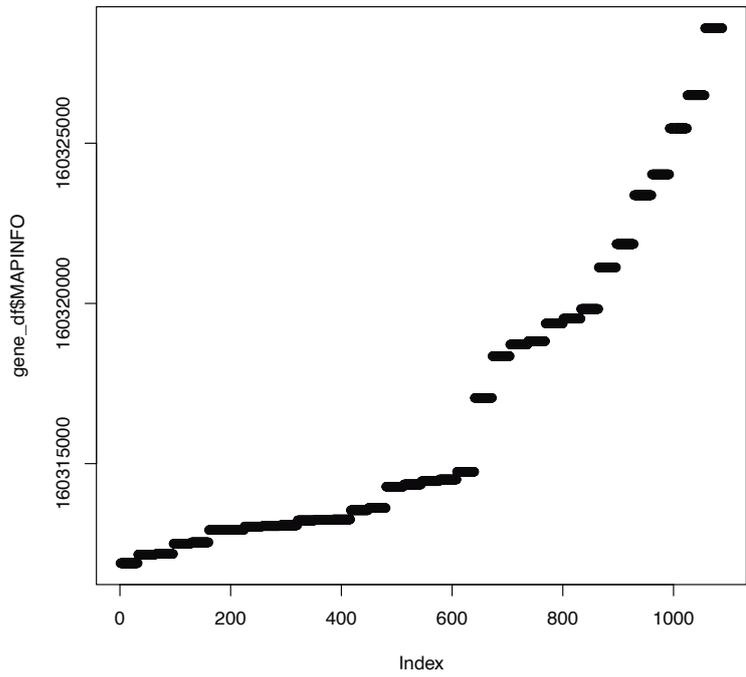
Anexos VII

Representación gráfica de los genes estudiados.

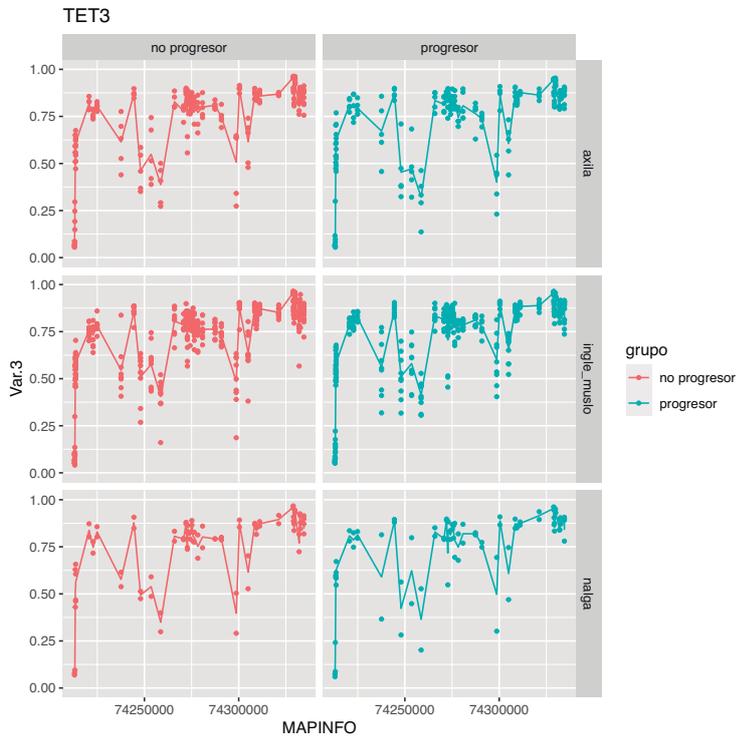
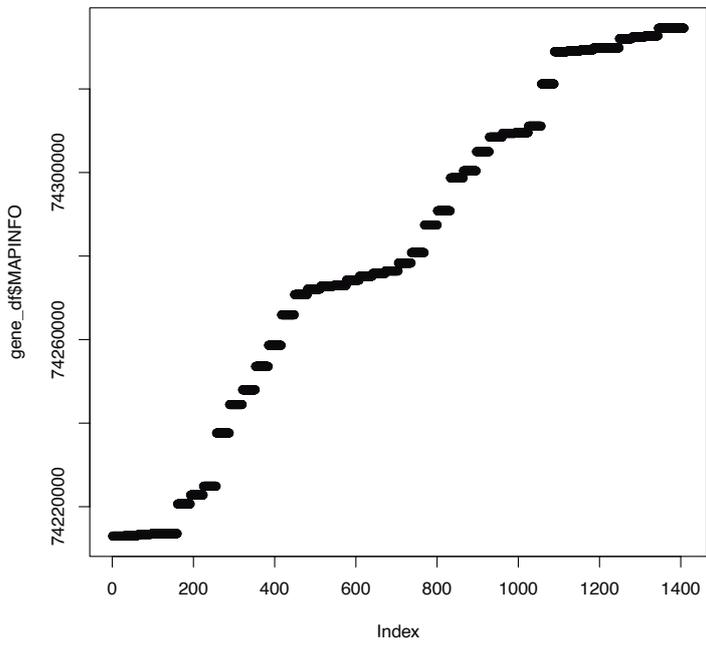
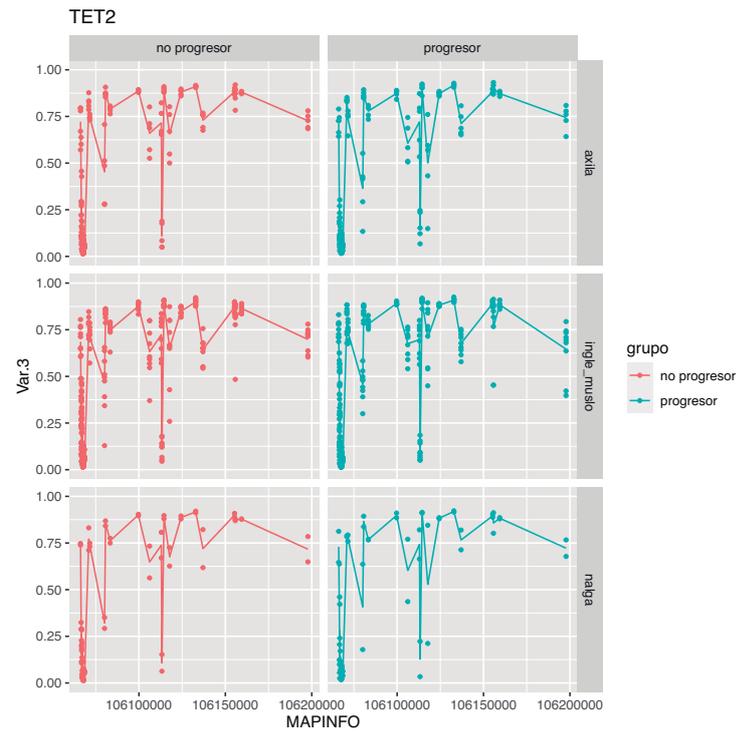
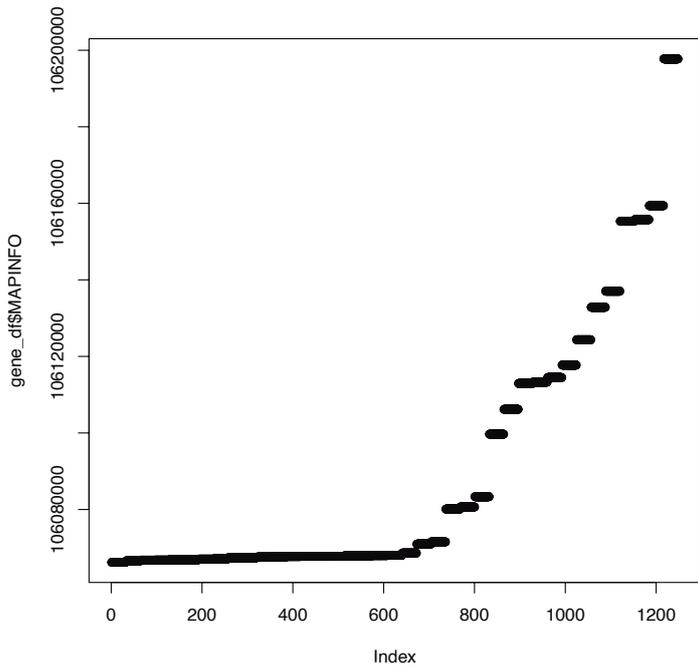
Anexo VII



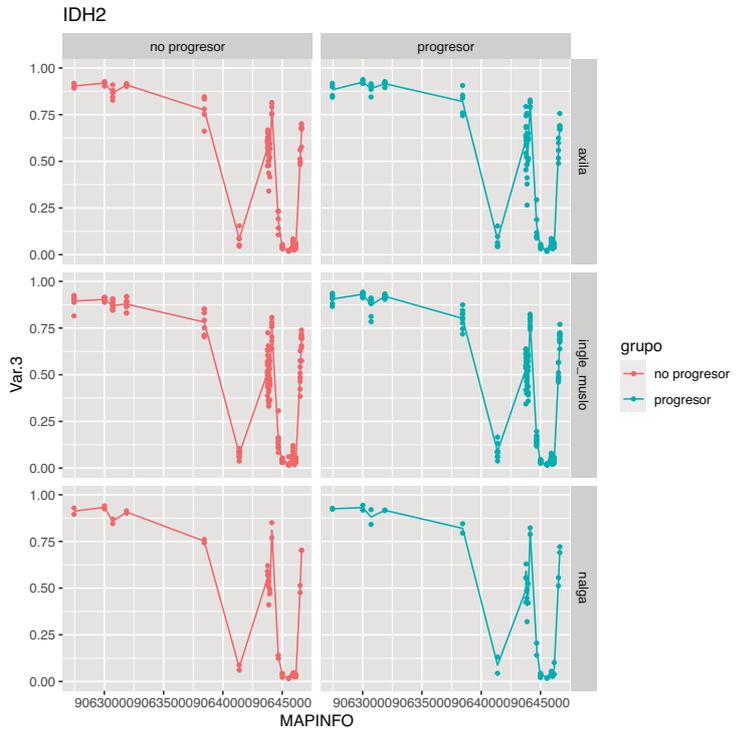
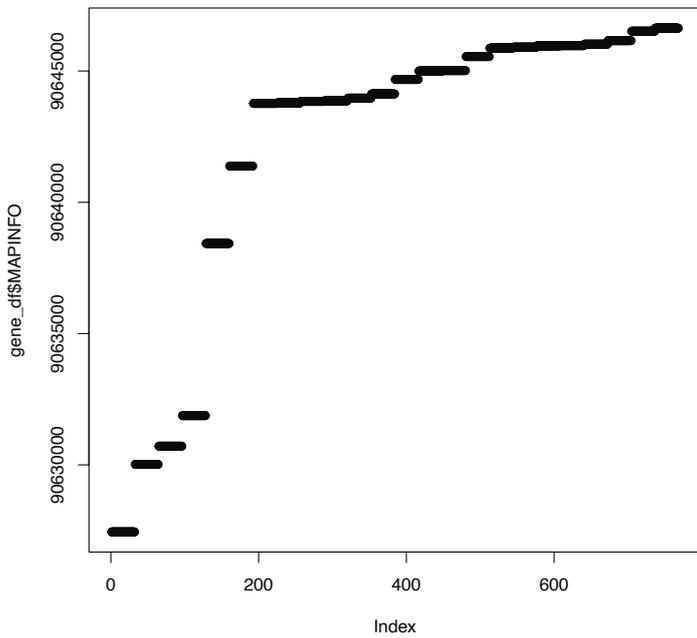
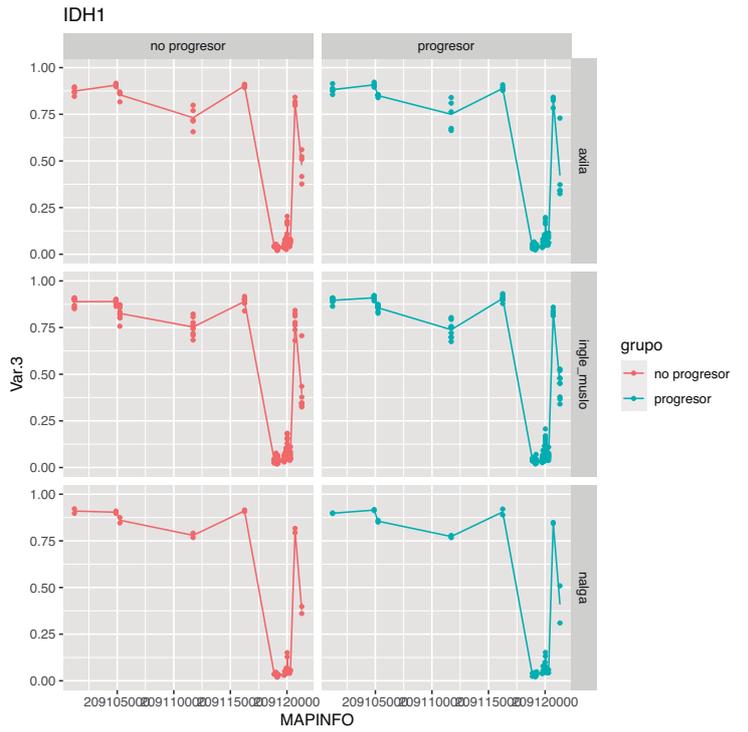
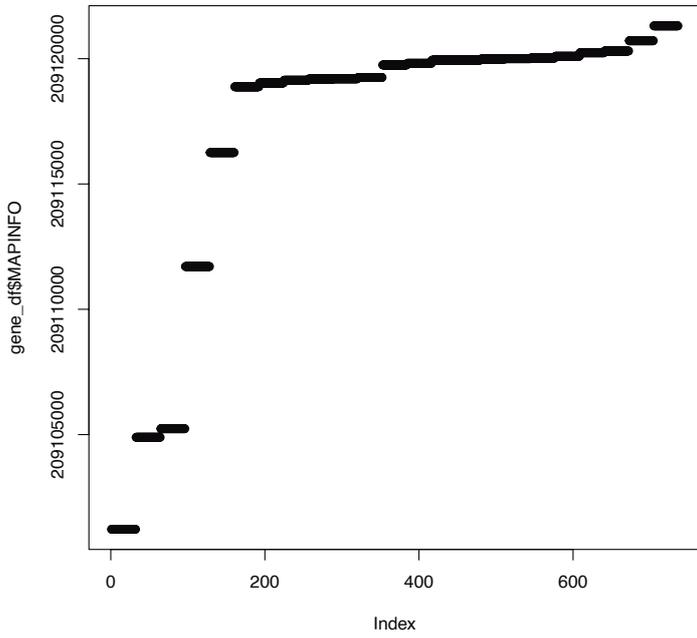
CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y EPIGENÓMICA DE LA HIDRADENITIS SUPURATIVA



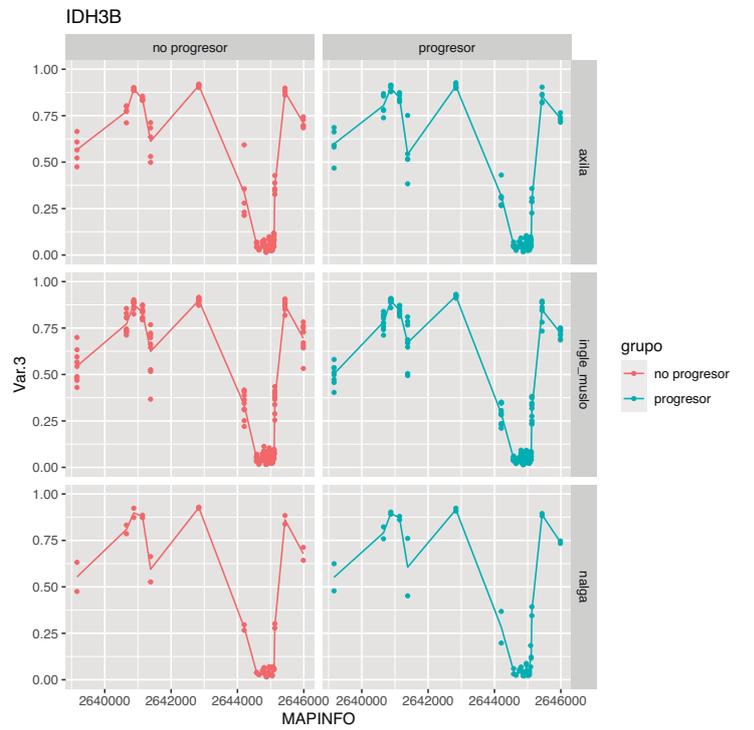
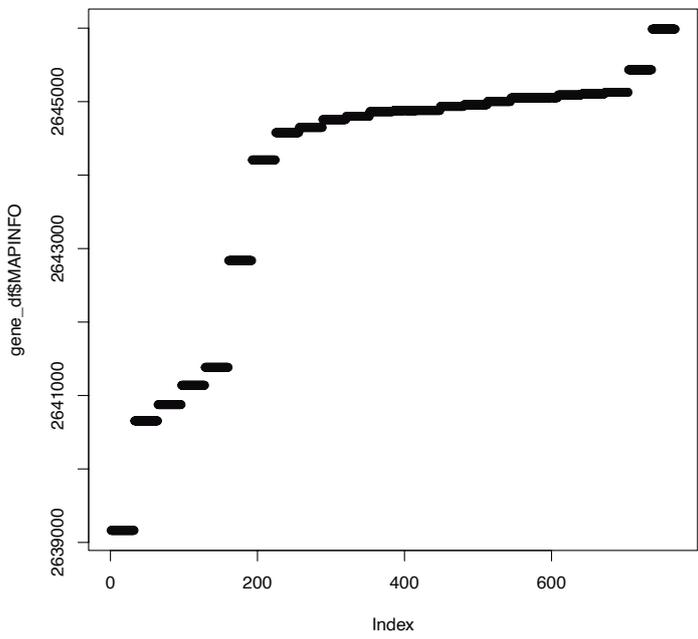
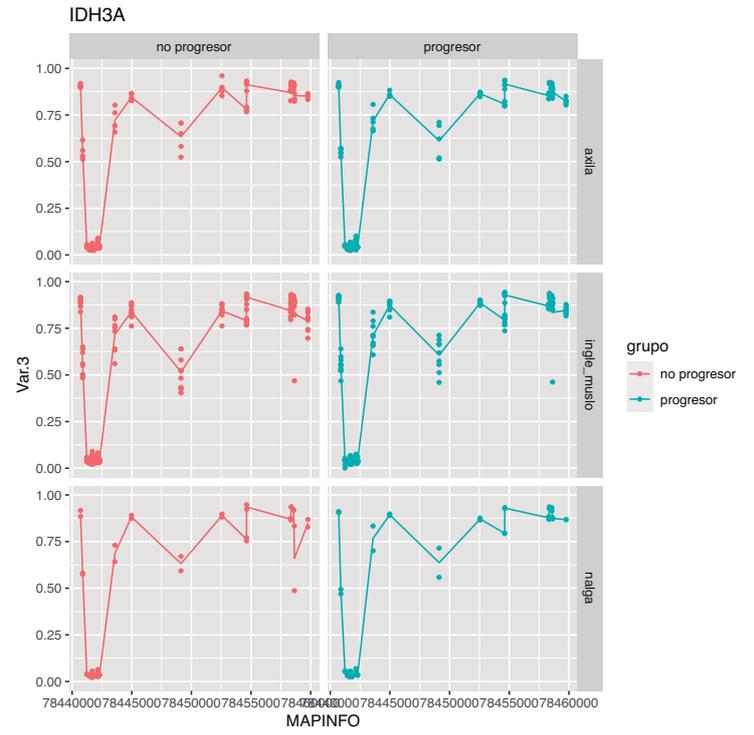
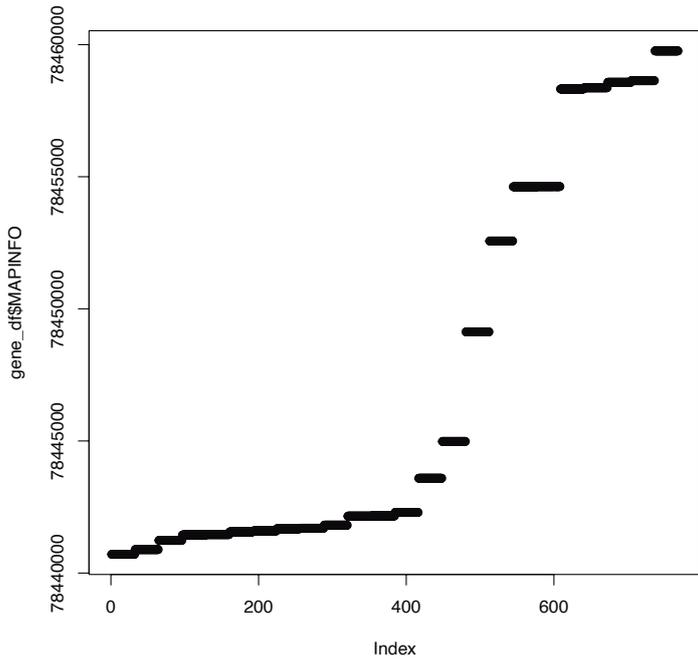
Anexo VII



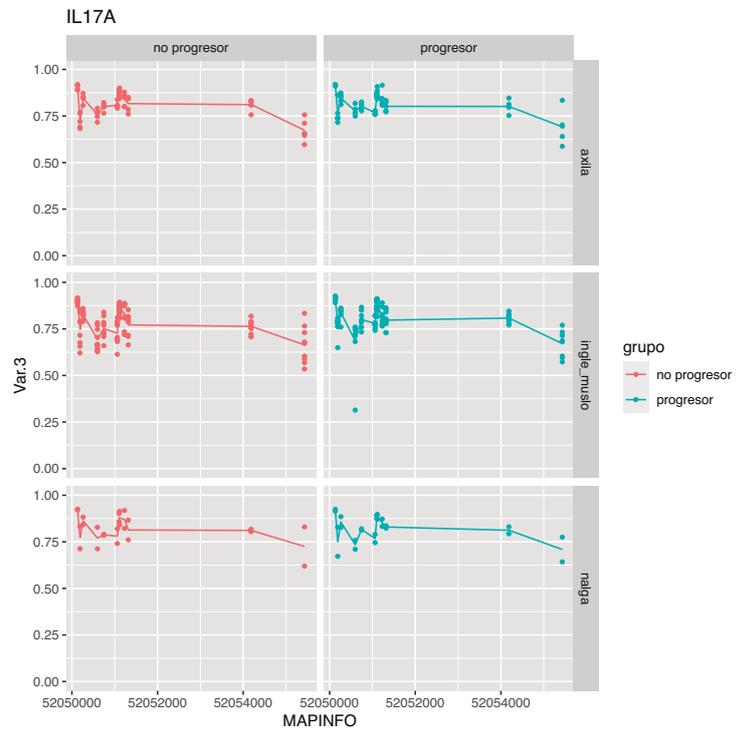
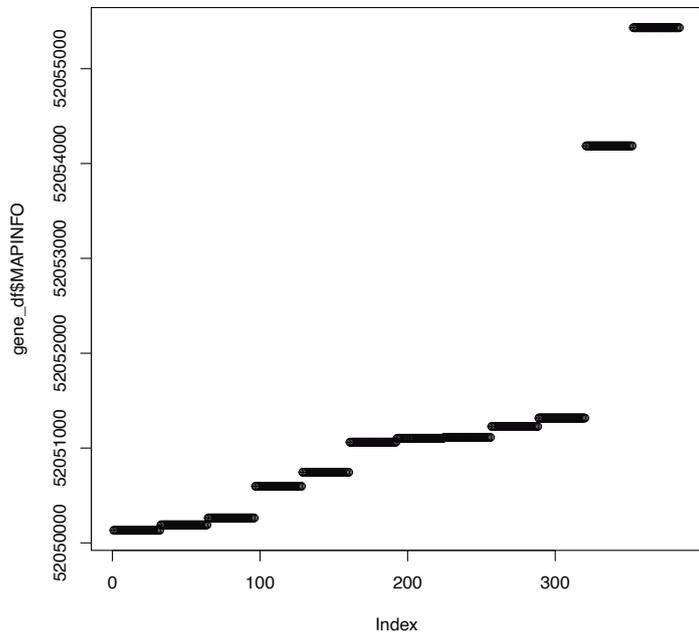
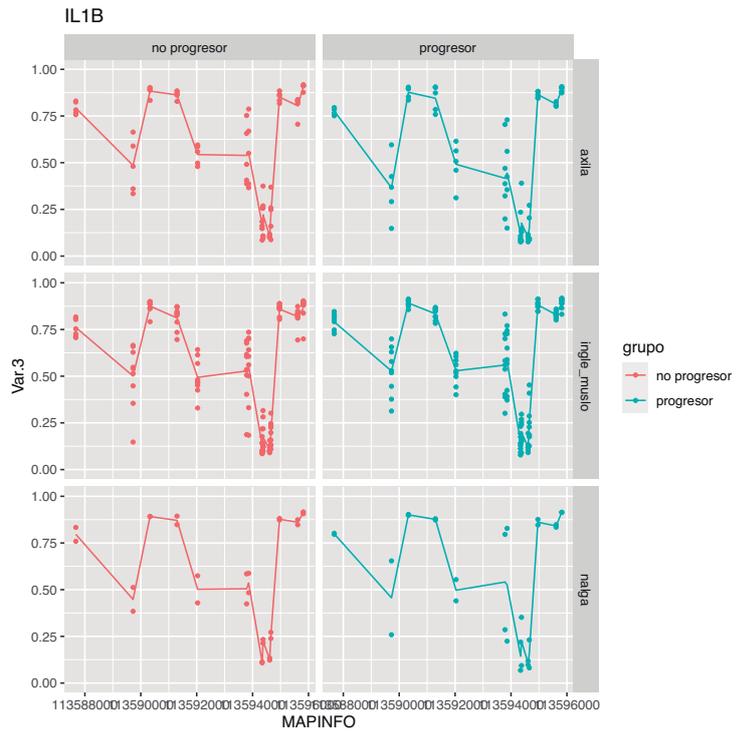
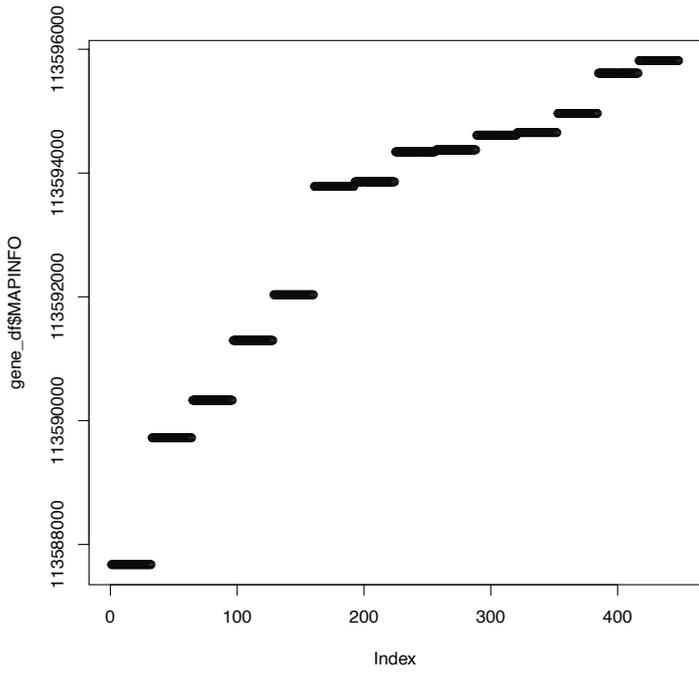
CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y EPIGENÓMICA DE LA HIDRADENITIS SUPURATIVA



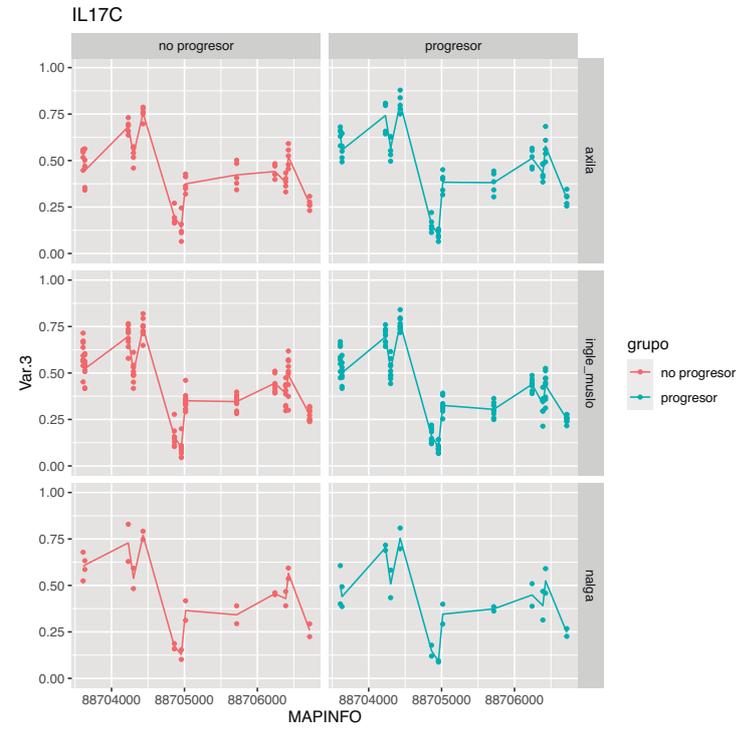
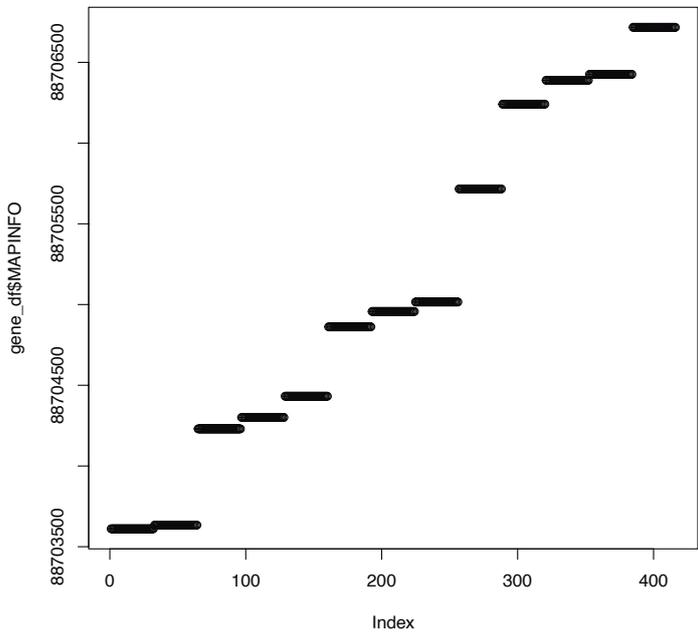
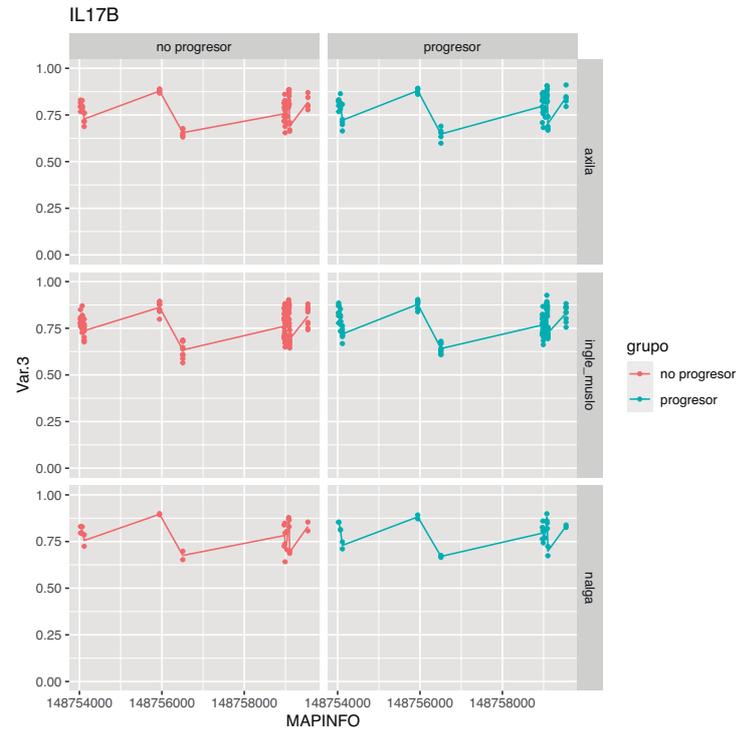
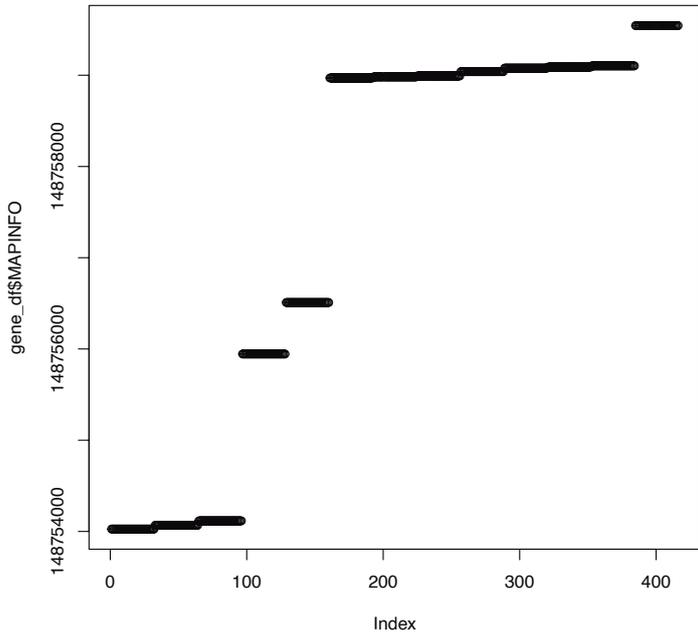
Anexo VII



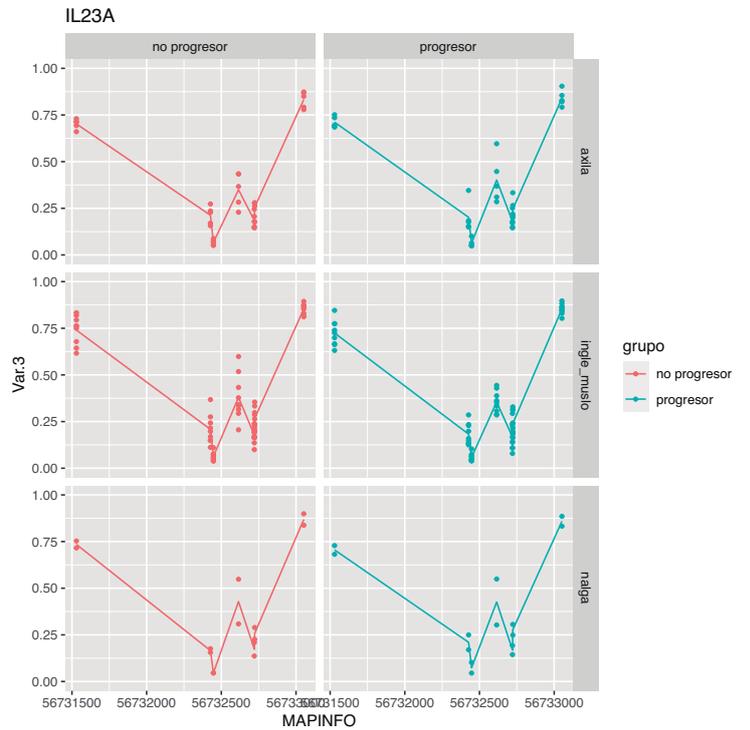
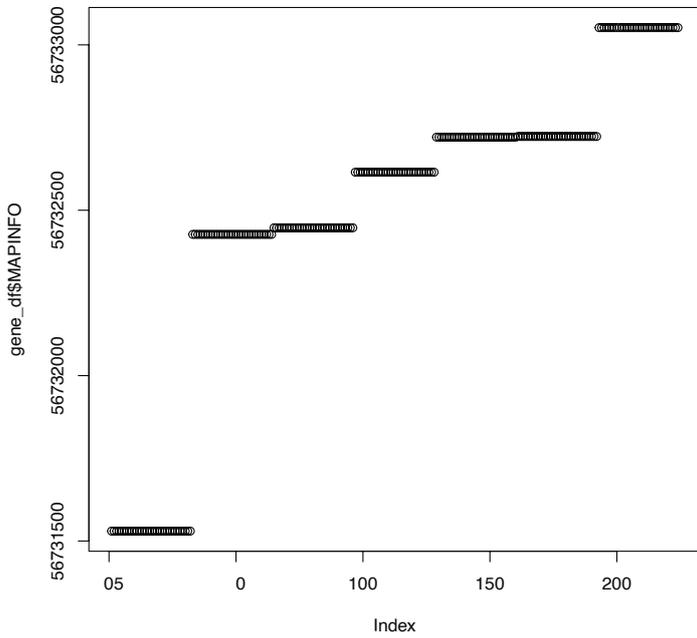
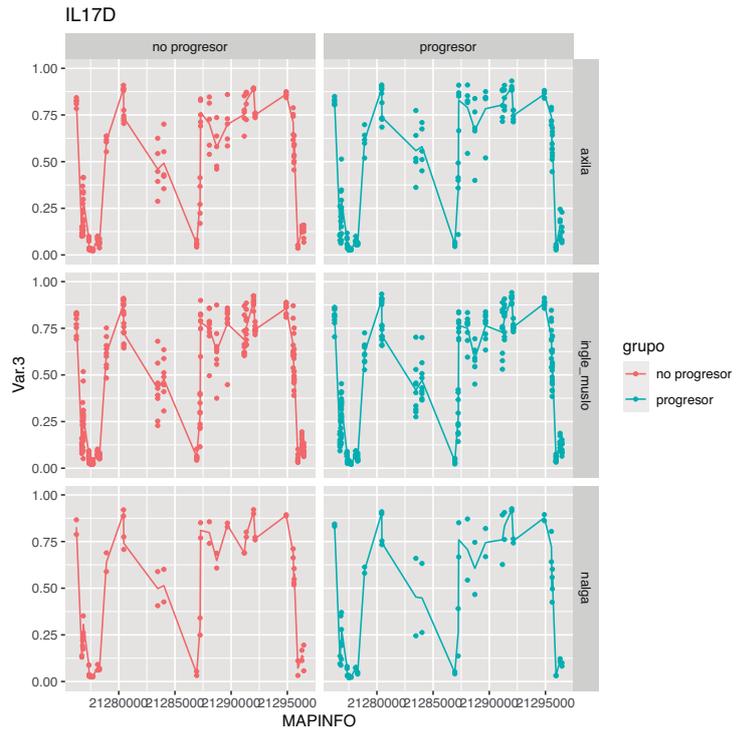
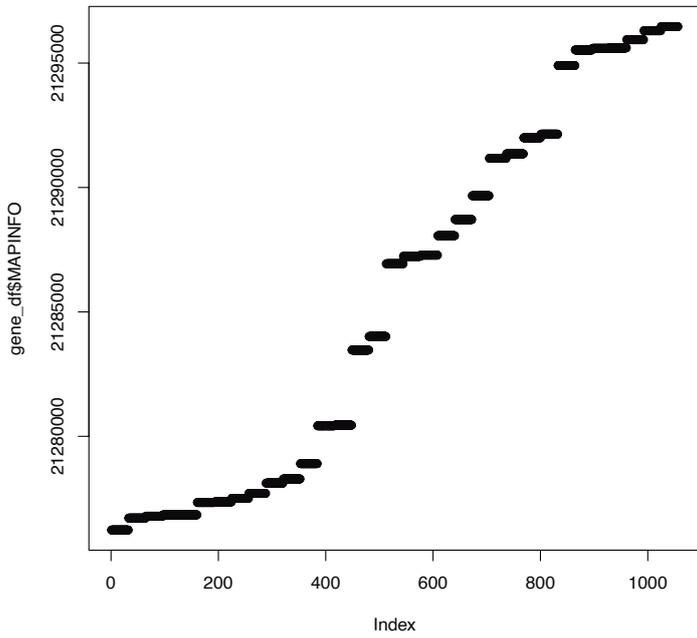
CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y EPIGENÓMICA DE LA HIDRADENITIS SUPURATIVA



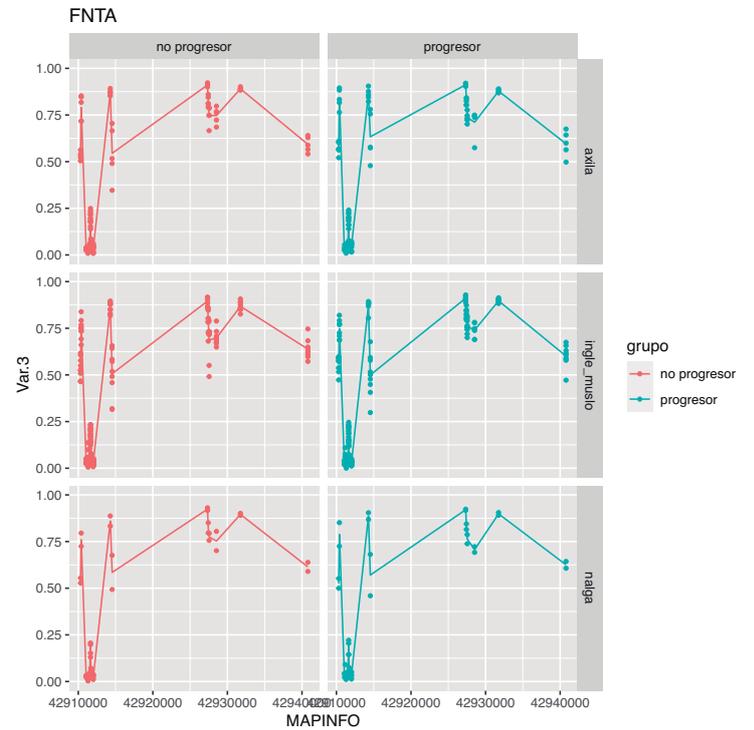
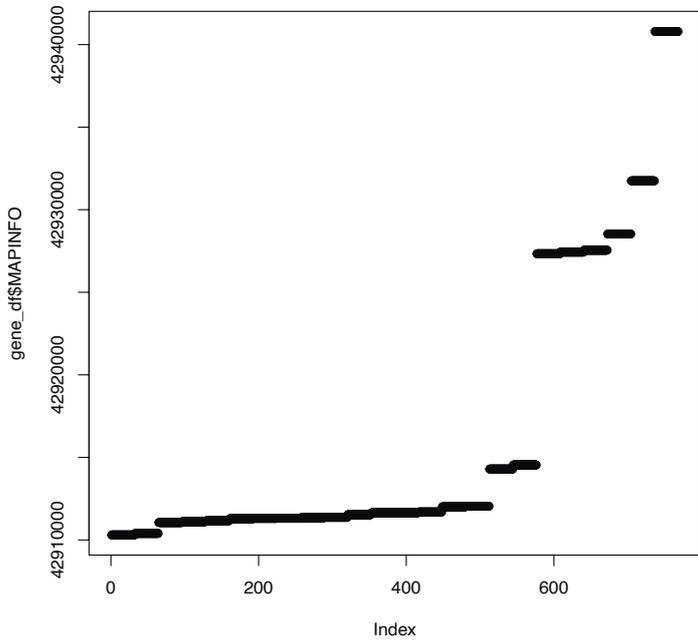
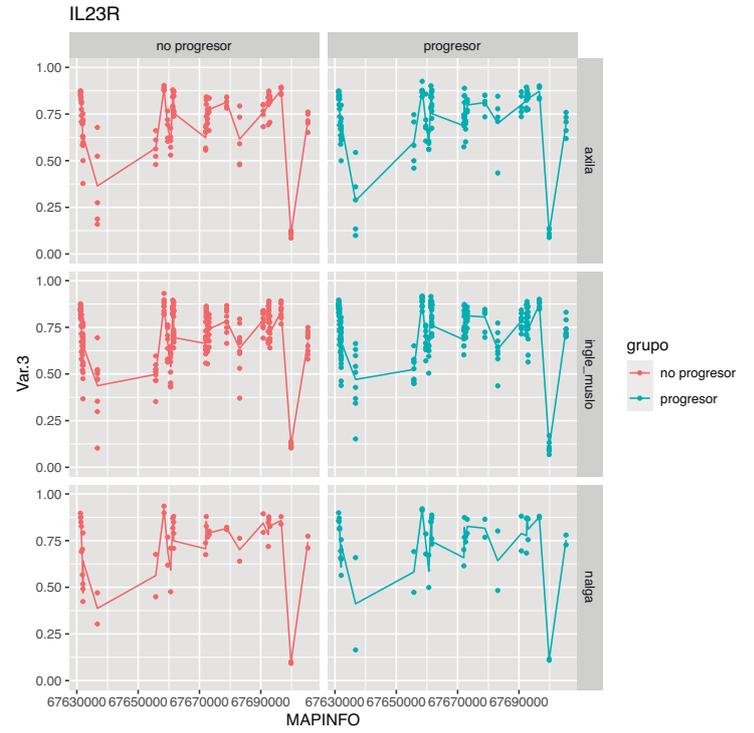
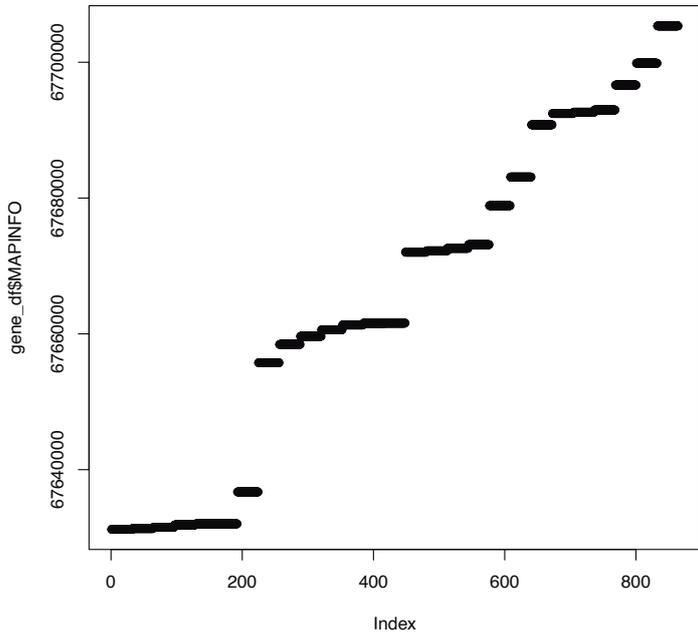
Anexo VII



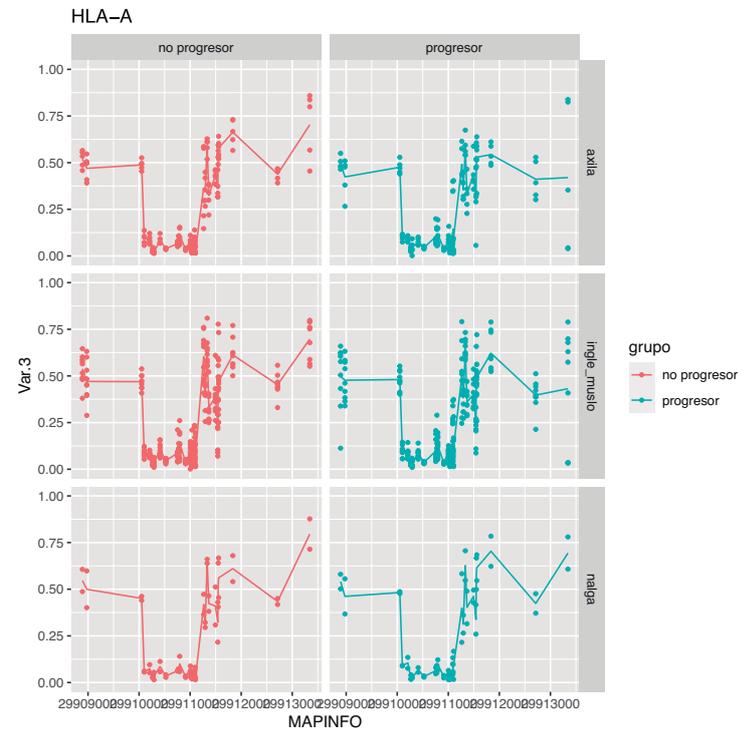
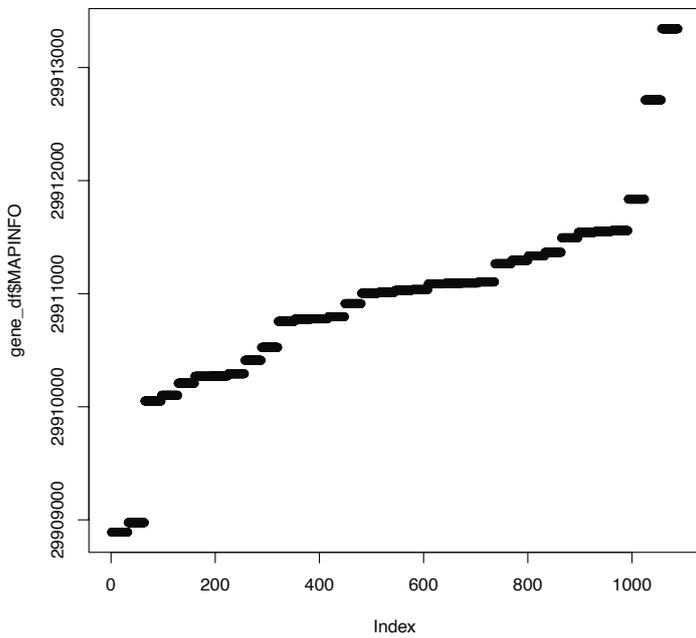
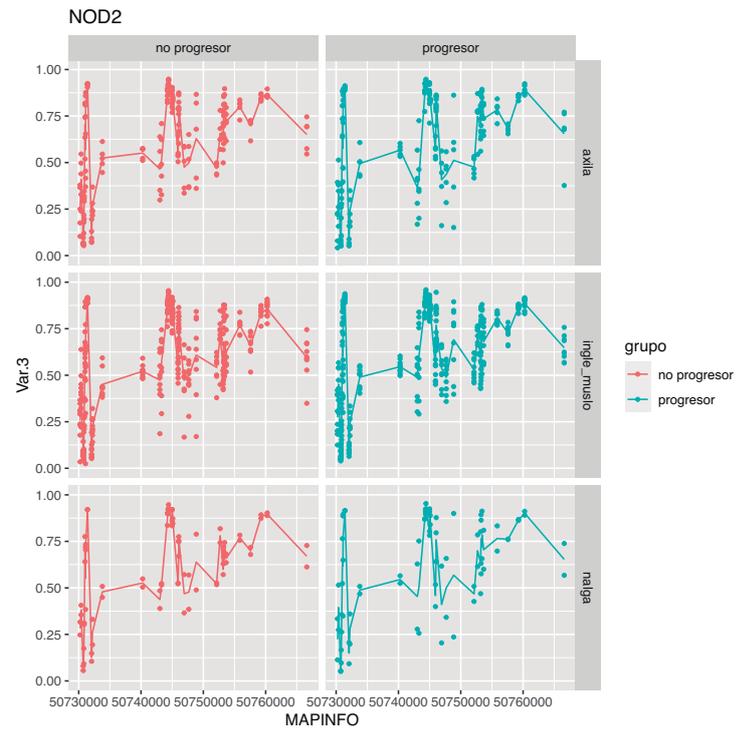
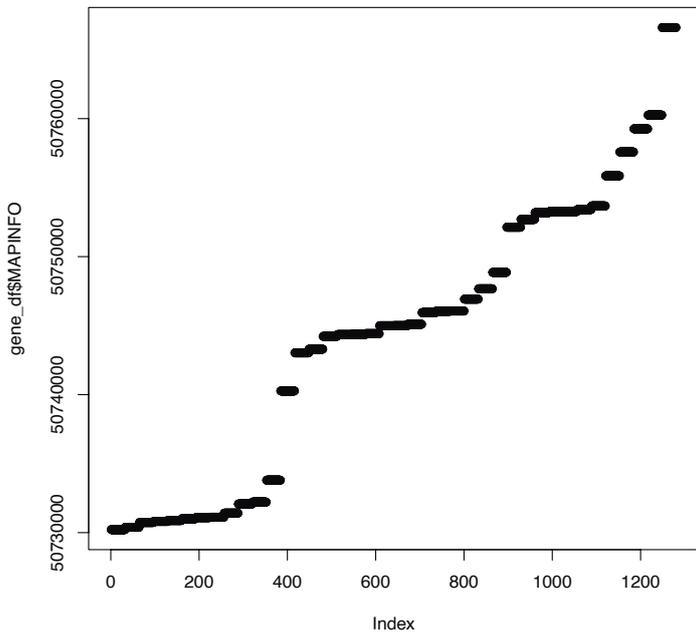
CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y EPIGENÓMICA DE LA HIDRADENITIS SUPURATIVA



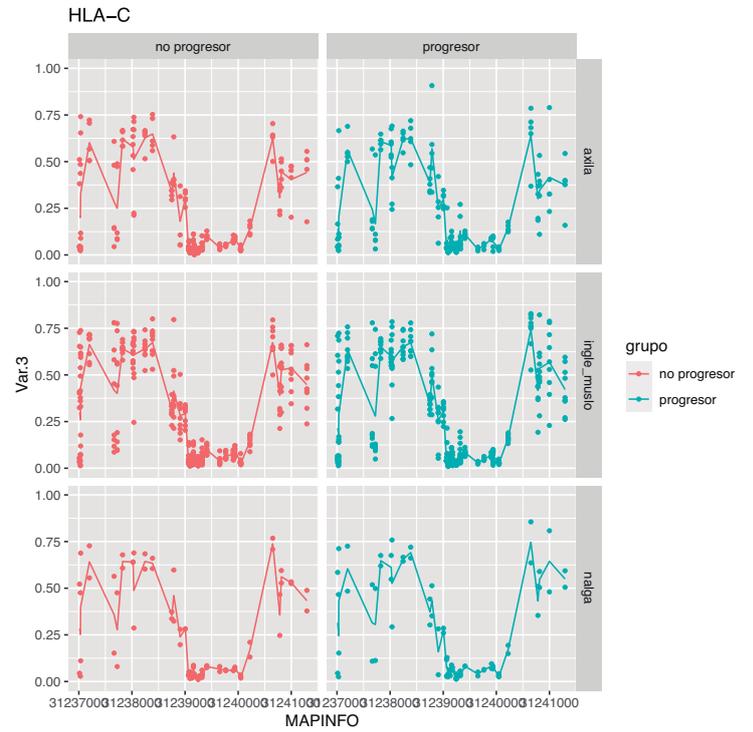
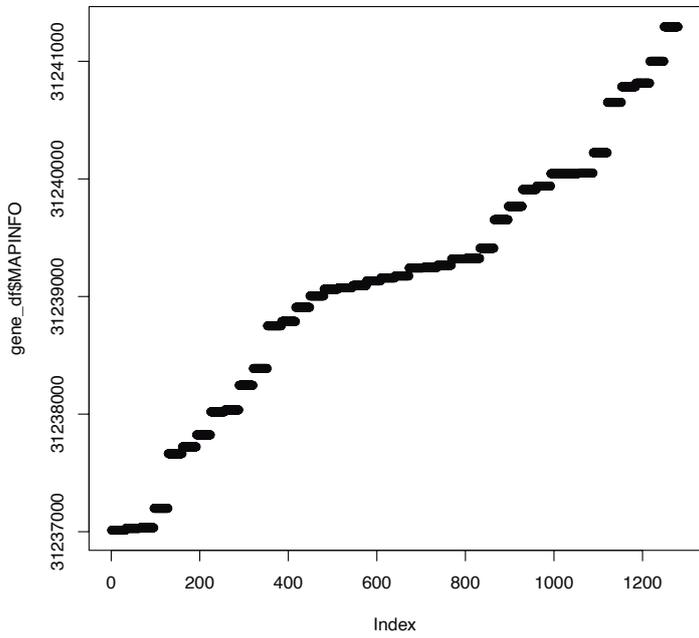
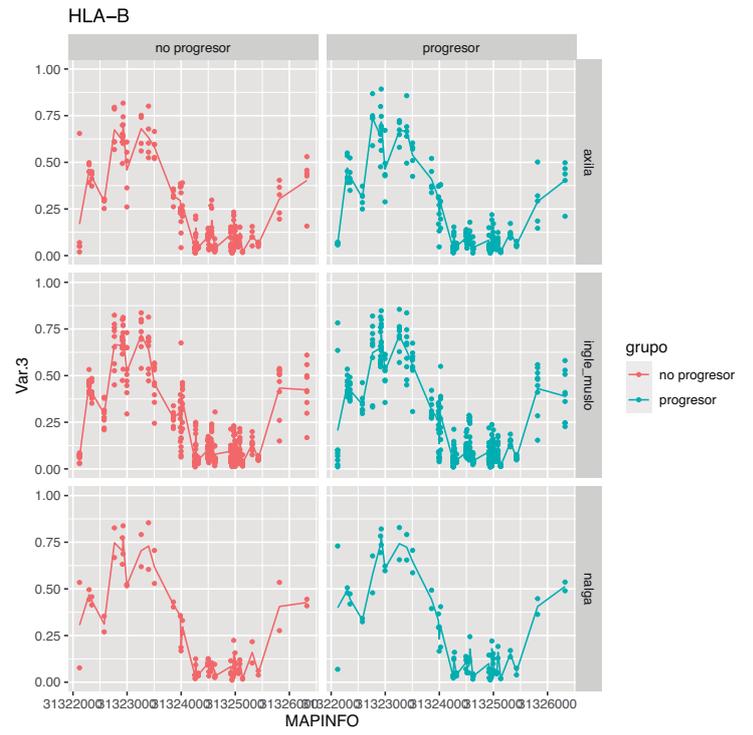
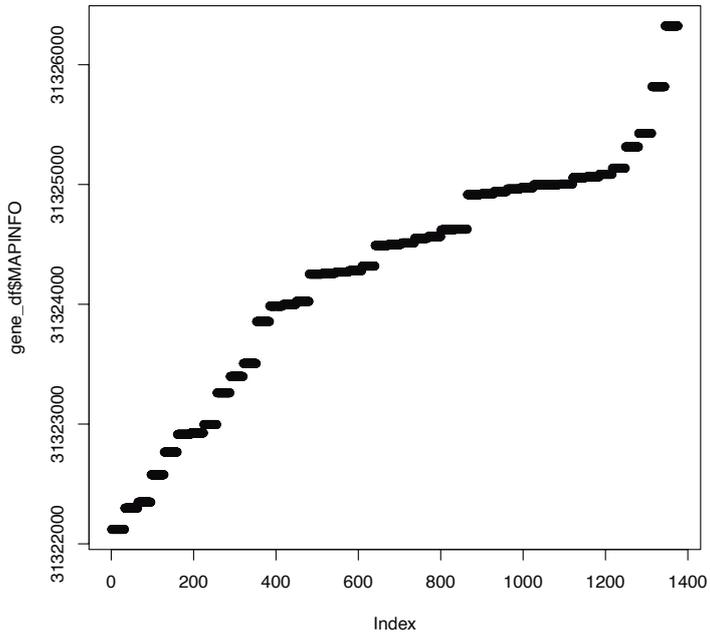
Anexo VII



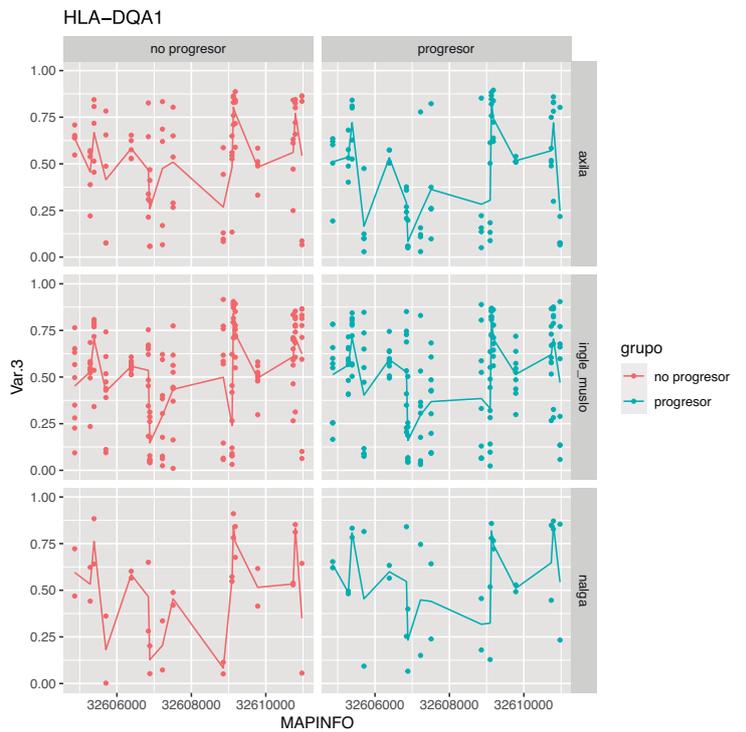
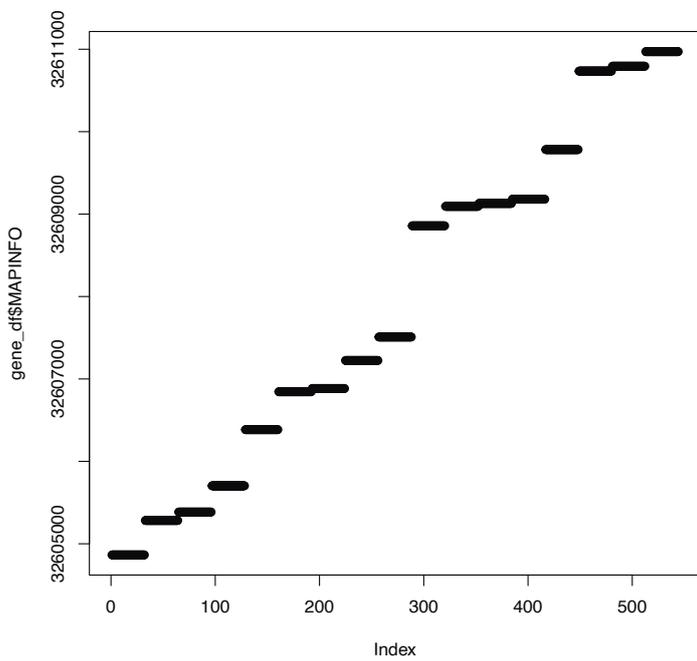
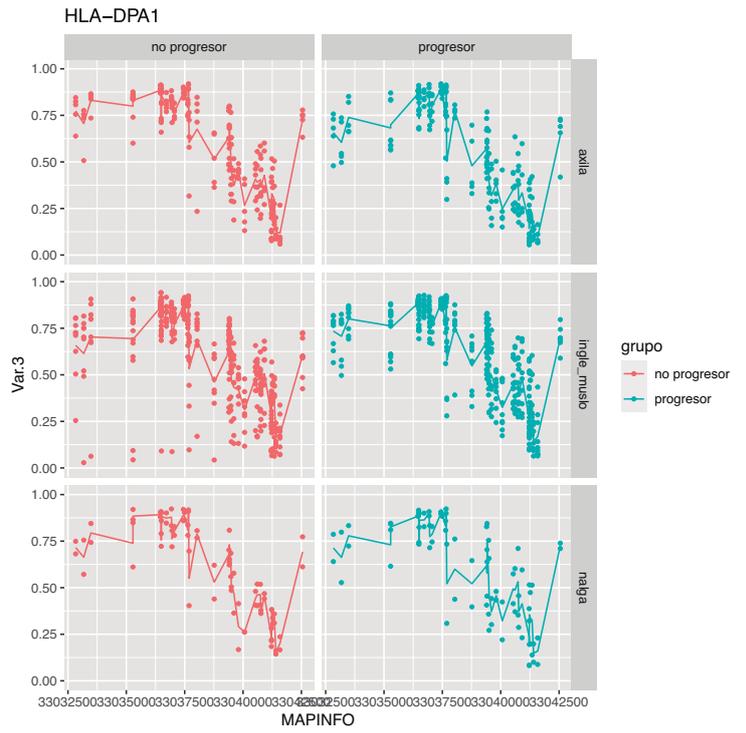
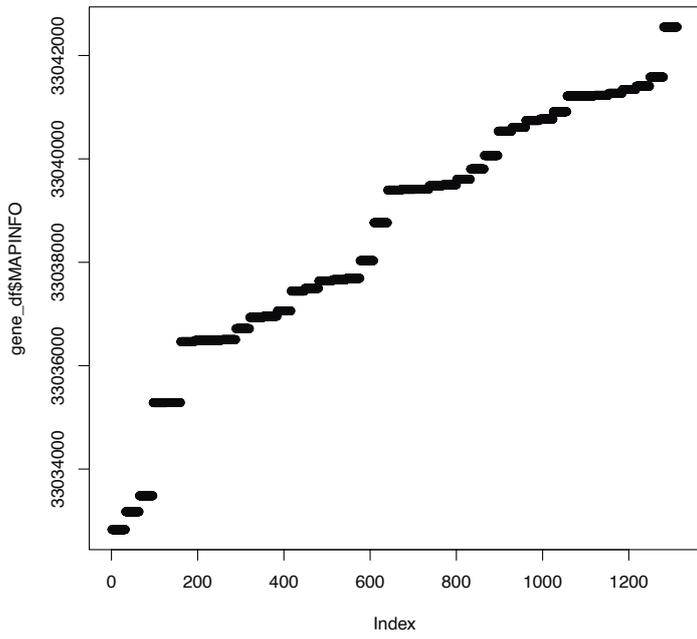
CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y EPIGENÓMICA DE LA HIDRADENITIS SUPURATIVA

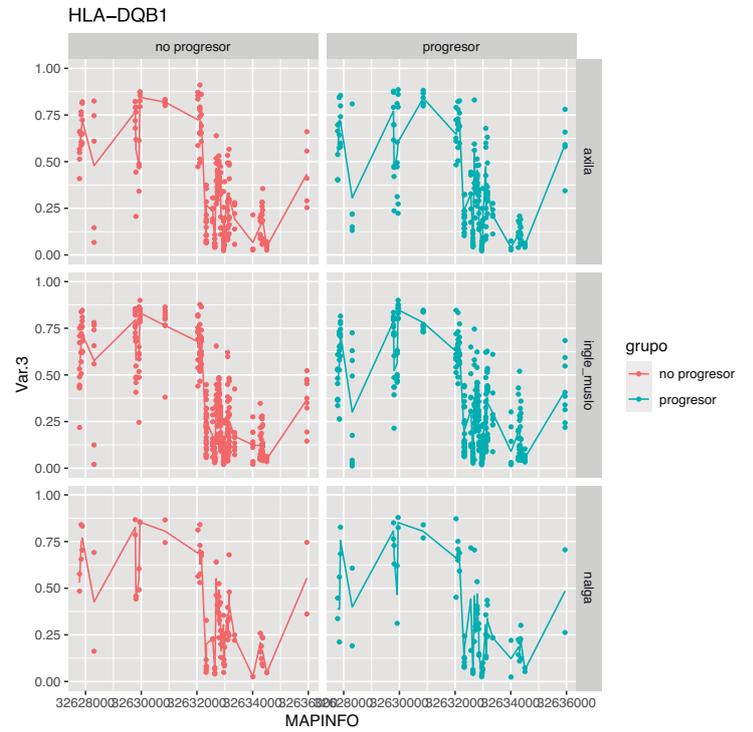
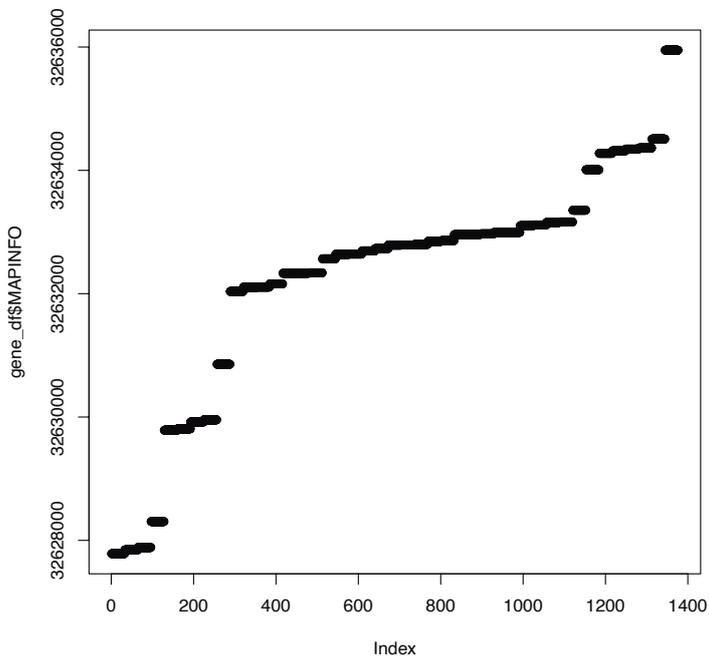
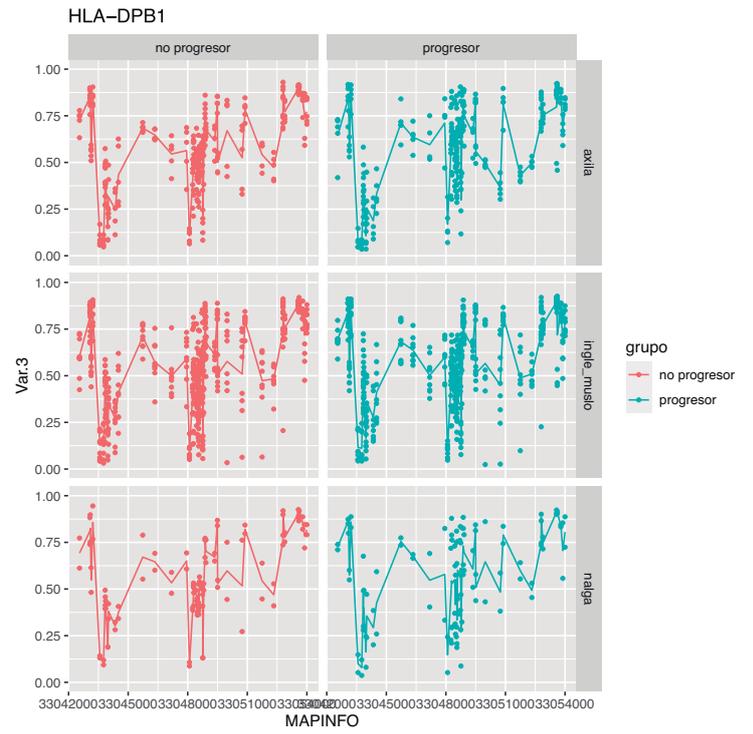
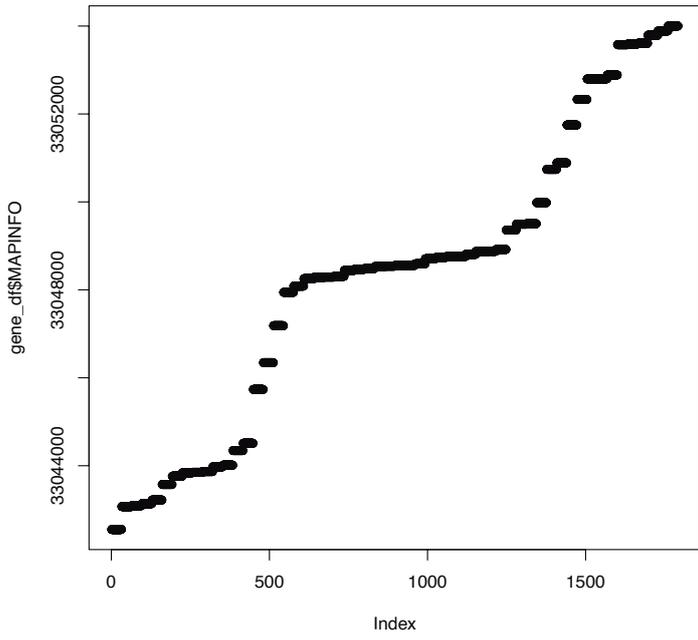


Anexo VII

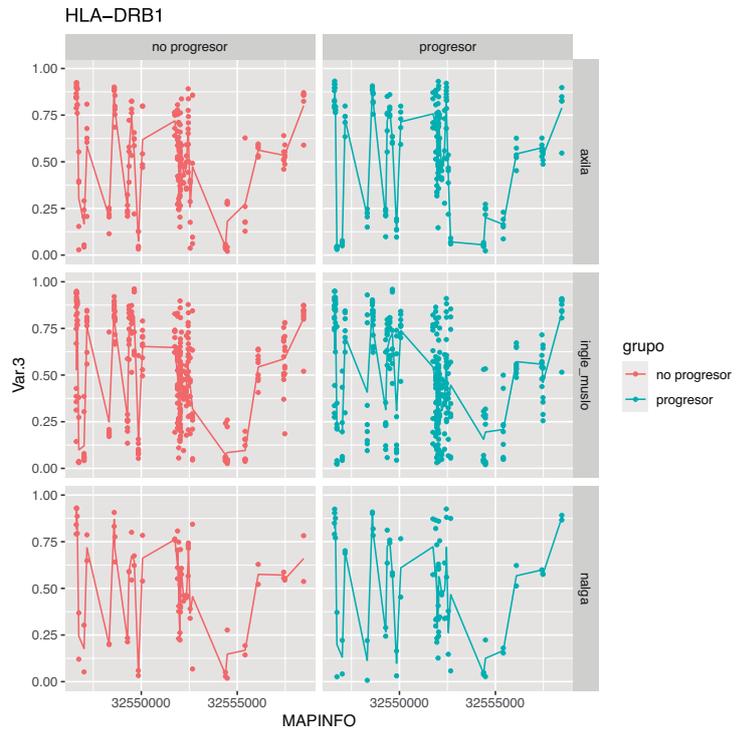
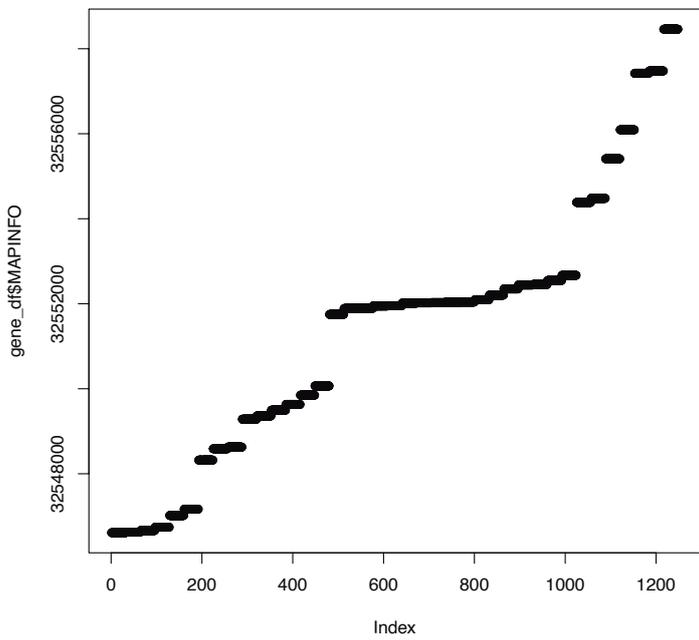
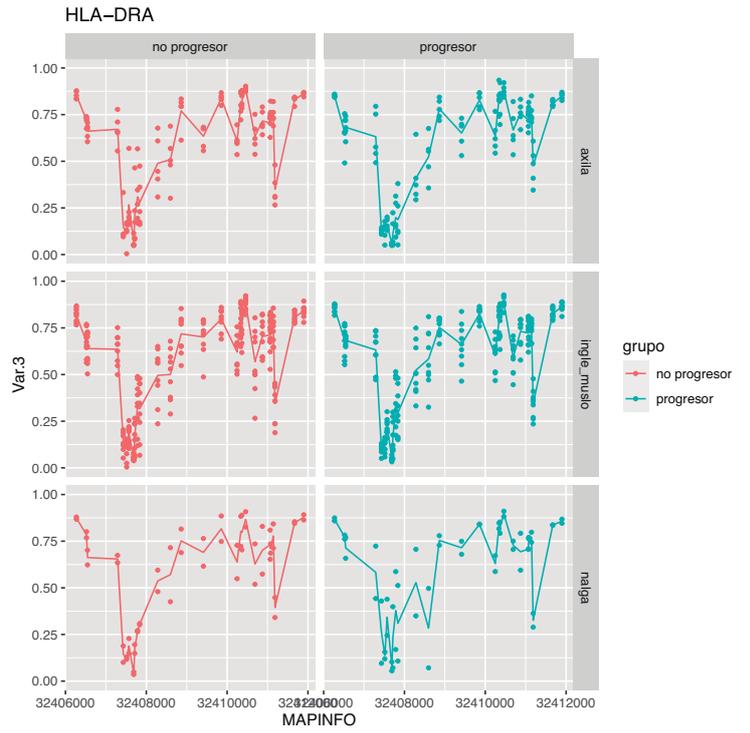
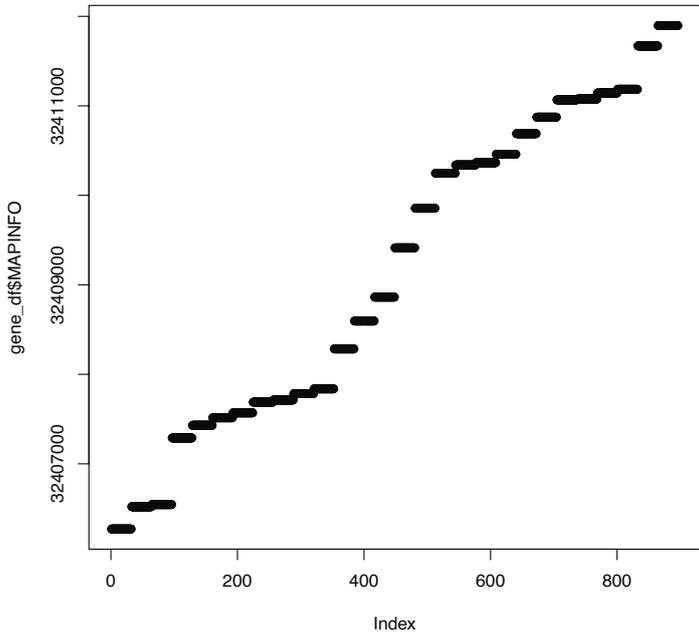


CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y EPIGENÓMICA DE LA HIDRADENITIS SUPURATIVA





CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y EPIGENÓMICA DE LA HIDRADENITIS SUPURATIVA



Anexo VII

