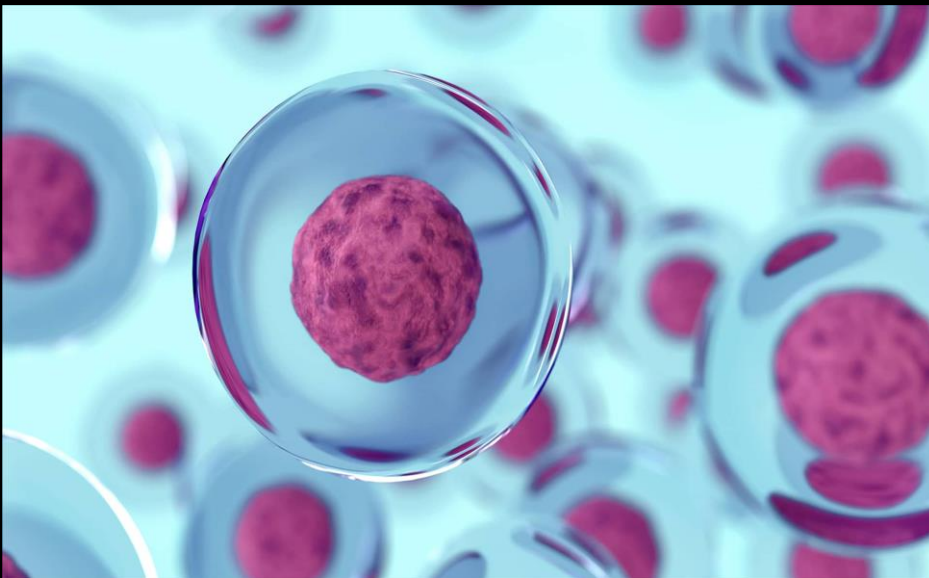


**Un nuevo enfoque terapéutico
para el tratamiento de la
psoriasis:
utilización de células madre
mesenquimales y los
productos que secretan**



TRABAJO
FIN DE
GRADO

GRADO EN
FARMACIA

Elisa Matorra Martínez

Índice

1. Introducción.....	1
2. Objetivos.....	3
3. Metodología.....	3
4. Desarrollo.....	3
4.1- Inmunopatología de la psoriasis.....	3
4.2- Situación actual en el tratamiento de la psoriasis.....	7
4.3- Terapia celular basada en MSCs y potencial terapéutico para el tratamiento de la psoriasis.....	10
4.3.1- Células madre mesenquimales.....	10
4.3.2- Secretoma.....	10
4.4- Estudios basados en MSCs y sus productos para el tratamiento de la psoriasis.....	13
4.4.1- Ensayos preclínicos.....	14
4.4.2- Ensayos clínicos.....	17
4.5-Beneficios del uso de MSCs y sus productos para el tratamiento de la psoriasis.....	19
5. Conclusiones.....	19
6. Bibliografía.....	20

Resumen

En la actualidad, la utilización de células madre mesenquimales (MSCs) y sus productos como terapia para enfermedades como la psoriasis se ha desarrollado de forma exponencial. Esta nueva alternativa terapéutica supone una nueva forma de abordaje de una enfermedad que habitualmente presenta resistencia a las terapias convencionales actuales, que solo tratan de paliar los síntomas de la enfermedad.

Este trabajo expondrá la inmunopatología de la psoriasis cómo punto de partida para comprender como actúan los tratamientos propuestos en ensayos preclínicos y clínicos. La mayoría de los ensayos preclínicos utilizan un modelo murino al que se le provoca por distintos tratamientos la aparición de placas psoriásicas, y en los que se utiliza tanto MSCs como sus productos, obteniendo en todos ellos una disminución de las placas o de la inflamación. Además, los ensayos clínicos realizados han puesto de manifiesto que no solo las placas disminuyen, si no que los tratamientos actúan previniendo la aparición de nuevas placas psoriásicas durante varios años.

En conclusión, los ensayos abren un nuevo horizonte terapéutico para el tratamiento de la psoriasis y la mejora de la calidad de vida de estos pacientes.

Glosario de abreviaturas

MSC: Células madre mesenquimales (*Mesenchymal stem cells*)

HLA: Antígeno leucocitario humano (*Human leukocyte antigen*)

PASI: Índice de gravedad de psoriasis (*Psoriasis Area Severity Index*)

NK: *Natural Killer*

PAMPs: Patrones moleculares asociados a daño (*Pathogen associated molecular patterns*)

TLR9: Receptor tipo toll 9 (*Toll-like receptor 9*)

INF α : Interferón- α

LTh1: Linfocito T colaborador 1

LTh17: Linfocito T colaborador 17

IL23: Interleucina 23

IL17: Interleucina 17

IFN- γ : Interferón- γ

JAK2: Kinasa Jano 2

Tyk: Tirosin kinasa

IL22: Interleucina 22

CCL20: Quimiocina C-C ligando tipo 20 (*Chemokine C-C motif ligand type 20*)

CXCL1: Quimiocina C-X ligando tipo 1 (*Chemokine C-X motif ligand type 1*)

CXCL3: Quimiocina C-X ligando tipo 3 (*Chemokine C-X motif ligand type 3*)

CXCL8: Quimiocina C-X ligando tipo 8 (*Chemokine C-X motif ligand type 8*)

CCR6: Receptor quimiocina C tipo 6 (*C-C Chemokine receptor type type 6*)

CCR4: Receptor quimiocina C tipo 4 (*C-C Chemokine receptor type 4*)

CXCR3: Receptor quimiocina C-X tipo 3 (*C-x Chemokine receptor type 3*)

TNF α : Factor de necrosis tumoral α (*Tumor necrosis factor α*)

IL1 β : Interleucina 1 β

IL6: Interleucina 6

CXCL11: Quimiocina C-X ligando tipo 11 (*Chemokine C-X motif ligand type 11*)

VEGF: factor de crecimiento de endotelio vascular (*Vascular endothelial growth factor*)

ROS: Especies reactivas de oxígeno (*Reactive oxygen species*)

iNOS: Óxido nítrico sintasa inducible (*Inducible nitric oxide*)

BSA: Área corporal afectada (*Body surface affected'*)

PGA: Evaluación global por investigador (*Physician's global assesment*)

DLQ: Índice de calidad de vida dermatológico (*Dermatology life Quality index*)

PGE2: Prostaglandina E2

IDO: indoleamina 2,3-dioxigenasa

IL1Ra: Antagonista del receptor de inteleucina 1

TGF- β : Factor de endotelio transformante beta

IMQ: Imiquimod

LTh2: Linfocitos T colaboradores tipo 2

SOD3: Superóxido dismutasa extracelular

LTreg: Linfocito T regulador

NF- κ B: Factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas

PCR: Prueba de proteína C reactiva

NET: Trampas extracelulares de neutrófilos (*Neutrophil extracellular traps*)

SVF: Fracción vascular del estroma (*Stromal vascular fraction*)

1. Introducción

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria cutánea que está mediada por el sistema inmunitario, normalmente cursa con episodios intermitentes y no es contagiosa. Las manifestaciones clínicas de la enfermedad se producen a consecuencia de una hiperproliferación y diferenciación anormal de los queratinocitos. En una piel sin patologías, los queratinocitos germinan en el estrato basal y dan lugar a nuevos queratinocitos que van madurando y ascendiendo por los diferentes estratos cutáneos, hasta llegar al estrato córneo donde finaliza la queratinización. Este proceso dura 28 días, tras los cuales, el queratinocito muere y se desprende de la piel. En una piel con psoriasis este proceso se realiza en solo 4 días, de forma que los queratinocitos se acumulan, y se producen placas y escamas [1,2].

Es una enfermedad con cierta predisposición genética, relacionada con las moléculas del antígeno leucocitario humano (HLA), y que se ve altamente afectada por factores infecciosos (estreptococo β -hemolítico del grupo A), factores psicológicos y factores bioquímicos (relacionados con un sistema de AMPc defectuoso) [2].

Se manifiesta con lesiones cutáneas escamosas, enrojecidas y delimitadas, cuyo tamaño no es muy grande y no suelen extenderse por toda la superficie corporal. Se encuentran principalmente en codos, rodillas, cuero cabelludo, manos y pies. Estas lesiones causan picazón, irritación, escozor y dolor en los pacientes. Para valorar la severidad de las lesiones y el área afectada se utiliza el Índice de la severidad del área de Psoriasis (PASI) [3,4].

Para su cálculo, tal y como se muestra en la tabla 1, se divide el cuerpo en cuatro secciones diferentes según su importancia en el PASI, de forma que el valor asignado para los miembros inferiores es un 0,4, para el tronco 0,3, para los miembros superiores 0,2 y para la cabeza 0,1. Se estima el porcentaje de piel afectada y según dicho porcentaje, se asigna un valor de afectación entre 0 y 6. La severidad vendrá determinada por el picor, eritema, descamación e induración y se miden en una escala de 0 a 4. Una vez obtenidos los datos, se suman los parámetros de severidad para cada sección multiplicada por el porcentaje de área implicada y el valor asignado a cada sección corporal [4].

Tabla 1. Tabla para el cálculo del índice PASI.[5]

Por favor, hacer un círculo en el número que corresponda
0 = nada 1 = leve 2 = moderado 3 = severo 4 = muy severo

Severidad de las lesiones Psoriásicas		Cabeza	Tronco	Brazos	Piernas
		0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
1	Eritema	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
2	Induración	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
3	Escamas	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
4	Suma de 1+2+3	_____	_____	_____	_____
Extensión de la Psoriasis		5 Afectación			
		0 = nada 4 = 50-70%	1 = menos 10% 5 = 70-90%	2 = 10-30% 6 = 90-100%	3 = 30-50%
6	Anotación	_____	_____	_____	_____
7	Fila 4 x fila 6	_____	_____	_____	_____
8		x 0,10	x 0,30	x 0,20	x 0,40
9	Fila 7 x fila 8	_____	_____	_____	_____
PASI-SCORE		_____	(Suma de todas las filas 9)		

En los casos más graves, en los que las lesiones se encuentran ampliamente distribuidas por el cuerpo, podrán alterar la regulación de la temperatura corporal y dañar la función barrera cutánea. Además, la psoriasis es un factor de riesgo en aquellos pacientes que padezcan o tengan predisposición a padecer patologías como ataques cardíacos, accidentes cerebrovasculares, diabetes, enfermedad de Crohn, hipertensión o dislipemia. También hay que tener en cuenta que es una patología altamente estigmatizante para los pacientes ya que es muy visible, por tanto, también tendrá consecuencias en su estado anímico [3].

Actualmente, la psoriasis afecta alrededor de 125 millones de personas, lo que supone aproximadamente un 2,2% de la población mundial, con una incidencia más alta en países desarrollados (4,6% de la población) y en edades entre los 15 y 25 años [6].

Debido a su alta incidencia y al elevado índice de fracaso de los tratamientos convencionales, las MSCs se están erigiendo como un potencial tratamiento para la psoriasis. Estas células se pueden encontrar en multitud de tejidos y tienen capacidad de diferenciarse en diversos linajes celulares. Su capacidad inmunomoduladora y angiogénica las hacen idóneas para paliar enfermedades inmunomediadas que presentan un componente inflamatorio, como la psoriasis, ya que reducen la activación inmune y, por tanto, los niveles de inflamación y aumentan el aporte de sangre a las zonas con tejido isquémico [7,8].

2. Objetivos

En la actualidad, la psoriasis es una enfermedad de carácter inflamatorio cutáneo, para la cual hasta el momento no se ha encontrado un tratamiento eficaz. Por ello, actualmente, existen varias líneas de investigación con el fin de desarrollar terapias alternativas que mejoren la vida de los pacientes.

En esta revisión bibliográfica, se explorará el uso de las MSCs y sus productos para el tratamiento de la enfermedad. Para ello, el trabajo se centrará en estudiar los diferentes mecanismos inmunopatológicos implicados en la enfermedad y los tratamientos empleados en la actualidad. A continuación, se determinarán las características de las MSCs y los productos que liberan, así como su forma de obtención y como ejercen su actividad inmunomoduladora. Por último, se establecerá el potencial terapéutico de esta estrategia terapéutica e investigará si dicha estrategia se ha aplicado ya a pacientes humanos.

3. Metodología

Para alcanzar los objetivos propuestos, se realizó una revisión bibliográfica de diferentes artículos científicos utilizando diferentes bases de datos como Pubmed, Google Scholar, Academia, Cochrane y Dialnet. Para ello se utilizaron palabras clave mediante una serie de operadores booleanos como: "psoriasis and mesenchymal", "psoriasis and secretome" o "psoriasis and exosome"

4. Desarrollo

4.1. Inmunopatología de la psoriasis

Actualmente, se considera que para que la respuesta inmune de la psoriasis se desencadene son necesarios una serie de factores genéticos y medioambientales cuya interacción tendrá como consecuencia el inicio de la patología. Entre los factores genéticos, se han identificado al menos nueve loci, denominados PSORS, con vínculos con esta patología [9].

En la respuesta inmune a la patología estarán implicadas células como células dendríticas plasmocitoides, macrófagos y natural killer (NK) como muestra la figura 1 [9].

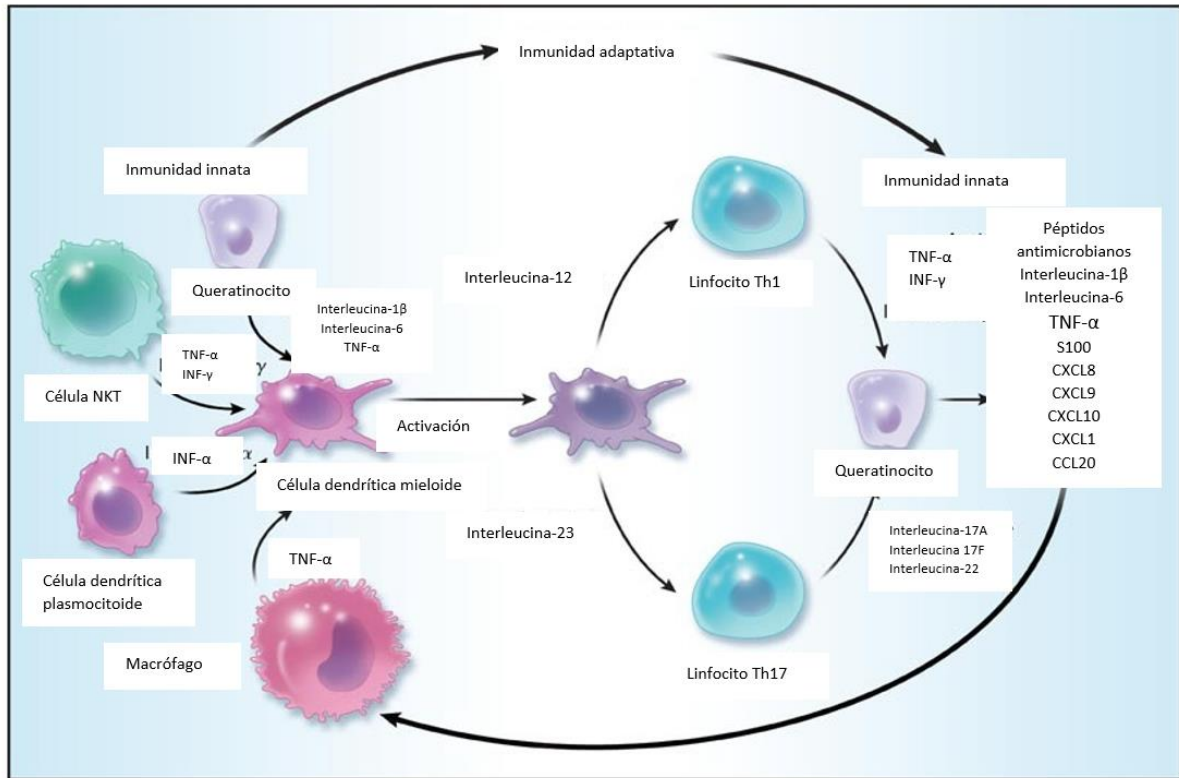


Figura 1: Células y mediadores clave en la transición de la respuesta inmune innata y adaptativa en la psoriasis. Imagen modificada [9].

En la figura 2 se muestran las dos fases de la enfermedad, la fase temprana y la fase crónica. En la fase temprana, que se corresponde con la inmunidad innata, células como las NK, células dendríticas plasmocitoides y macrófagos, reconocerán patrones moleculares asociados a daño (PAMPs). En este caso, uno de los principales PAMPs será el complejo formado por el péptido antimicrobiano LL-37 y la catelicidina, que se encuentra en elevadas concentraciones en lesiones psoriásicas. Las células dendríticas plasmocitoides se activarán por la unión de su receptor tipo toll 9 (TLR-9) con el complejo LL-37-catelicidina (que tal y como se ha mencionado anteriormente, se encuentra en elevadas concentraciones en los queratinocitos psoriásicos) [9,10].

Una vez las células dendríticas plasmocitoides son activadas a través receptor TLR-9, estas células aumentan la secreción de interferón alfa (IFN-α) para activar a las células dendríticas mieloides, pasando a la fase crónica de la enfermedad, en la que entra en juego la inmunidad adaptativa [10].

Las células dendríticas mieloides migran a la zona T del ganglio linfático, por la atracción de las quimiocinas, donde presentarán el Ag a las células T CD4 vírgenes y así estimular la formación de linfocitos T colaboradores tipo 1 (LTh1) y linfocitos T colaboradores tipo 17

(LTh17). Para que el linfocito virgen se active es necesario la producción de interleucina 12 (IL-12) e interleucina 23 (IL-23) por parte de las células dendríticas además de la presencia de interferón gamma (IFN- γ) [9].

Es importante destacar el papel del eje IL-23/Th17, en él, la IL-23, que es producida por queratinocitos y células presentadoras de antígenos, puede provocar una respuesta dependiente de interleucina 17 (IL-17) o independiente de IL-17 [11]

En el caso de una respuesta dependiente de IL-17, IL-23 se unirá a su receptor y producirán una fosforilación por el reclutamiento de la kinasa jano 2 (JAK2) y tirosina quinasa (Tyk). De esta forma el complejo que forma junto con el receptor va a fomentar que los linfocitos T vírgenes se diferencien a TH17, y que estos liberen IL-17 e interleucina 22 (IL-22). Las células presentes en la piel como los queratinocitos reaccionan a la estimulación de IL-17 e IL-22, aumentando la producción de citocinas proinflamatorias, quimiocinas (como la quimiocina C-C ligando tipo 20 (CCL20), quimiocina C-X ligando tipo 8 (CXCL8), quimiocina C-X ligando tipo 1 (CXCL1) y quimiocina C-X ligando tipo 3 (CXCL3)), y péptidos antimicrobianos, que amplifican la respuesta inmune en las lesiones psoriásicas [11,12]. Como consecuencia el aumento de IL17, incrementa la proliferación de queratinocitos, neoangiogénesis, reclutamiento y activación de mastocitos, neutrófilos y macrófagos y favorece la destrucción de la barrera cutánea por la disminución de moléculas de adhesión. IL-22 también controla la expresión génica de los queratinocitos, mejorando la función de defensa antimicrobiana, inhibiendo su diferenciación y aumentando su proliferación y movilidad. Por otro lado, en el caso de una respuesta independiente de IL-17, IL-23 aumenta la expresión de la queratina-16 provocando la proliferación de los queratinocitos e hiperplasia en la epidermis. En conclusión, las células Th17 crean una retroalimentación positiva con IL-23 al mejorar la respuesta inflamatoria de los queratinocitos [11]

Los linfocitos Th1 y Th17 formados circulan por el organismo y se dirigen al tejido cutáneo, expresando los receptores de quimiocinas tipo 6 (CCR6), tipo 4 (CCR4) y tipo 3 (CXCR3). Esta migración se controla por la interacción con la integrina VLA-1 y con el colágeno IV situado en la membrana basal cutánea [9].

Para que la enfermedad se cronifique será necesario la presentación de autoantígenos a estos linfocitos T, que las células dendríticas de la dermis liberen IL-23 y la producción de mediadores proinflamatorios como el TNF- α , u óxido nítrico. Además, los LTh17 producirán IL-17 e IL-22, y los LTh1 producirán IFN- γ y TNF- α [9].

Todos estos mediadores proinflamatorios secretados tanto por los LTh17, LTh1 y células dendríticas favorecen la producción de péptidos microbianos como la LL37 catelicidina, quimiocinas como CCL20 y psoriasina S100. Además, las células dendríticas y linfocitos T

forman estructuras de tipo linfoide alrededor de los vasos por la secreción de quimiocina C-C ligando 9 (CCL19) producida por macrófagos [9].

Estos linfocitos secretarán una serie de interleucinas que activan los queratinocitos, provocando que estos secreten péptidos antimicrobianos, citocinas proinflamatorias, TNF α , interleucina 1 β (IL-1 β), IL-12, interleucina 6 (IL-6) y quimiocinas como CXCL8, quimiocina C-X ligando tipo 11 (CXCL11) y CCL20. De esta forma se crea un ciclo que se retroalimenta y provoca la reacción inflamatoria [10].

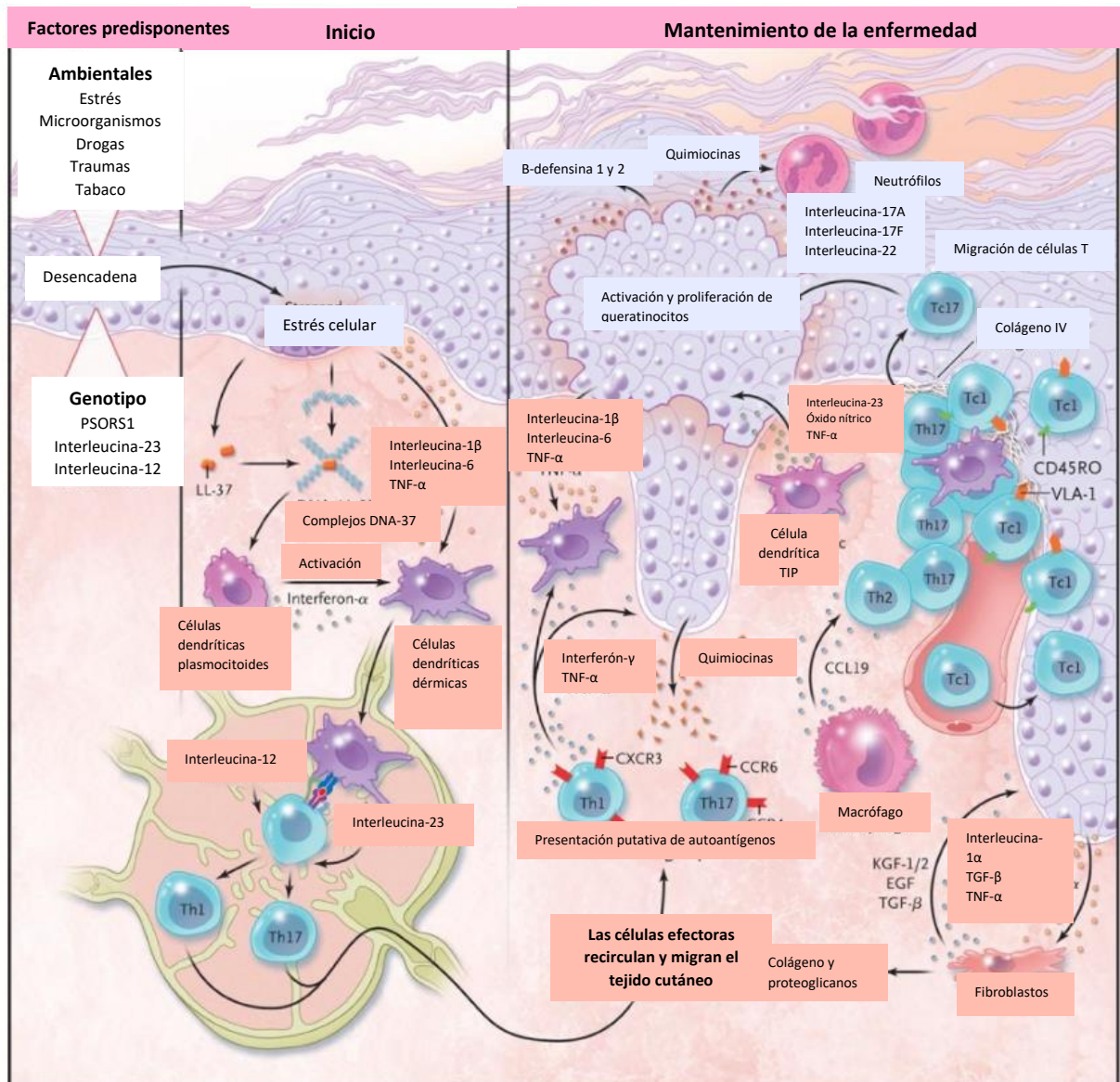


Figura 2: Evolución de la psoriasis desde la interacción con los factores ambientales y genéticos a el mantenimiento de la enfermedad. Imagen adaptada [9].

Además, la psoriasis se caracteriza por una angiogénesis anormal, es decir la formación de nuevos vasos sanguíneos a partir de un lecho vascular ya existente el cual es debido al aumento del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF). Numerosos estudios sugieren que para que la lesión psoriásica se produzca, es necesaria una sobreexpresión de VEGF. Esta sobreexpresión se produce en muchas ocasiones por la expresión de la psoriasina S100, que además también incrementa las especies reactivas del oxígeno (ROS), promoviendo así tanto estrés oxidativo como angiogénesis [13,14].

Las citoquinas proinflamatorias como IFN- γ e TNF- α inducen la expresión de óxido nítrico sintasa (iNOS), lo que estimula la secreción de óxido nítrico, aumentando su concentración, lo que provoca que se inhiba la apoptosis y que se potencie la angiogénesis [14].

4.2. Situación actual del tratamiento de la psoriasis

Al no existir un tratamiento curativo completo, el objetivo terapéutico principal será mejorar la sintomatología. Los tratamientos se clasifican en tópicos, fototerapia y fotoquimioterapia y sistémicos. En la figura 3 se muestra el algoritmo terapéutico del tratamiento de la enfermedad en la actualidad en el que se establecen los diferentes tratamientos en función de la gravedad de las lesiones [15].

Los tratamientos tópicos están indicados principalmente para las formas más leves de la enfermedad. Son tratamientos efectivos, seguros y bien tolerados, sin embargo, suelen ser tratamientos largos, lo que favorece que el paciente no se adhiera correctamente al tratamiento. Clasificando los diferentes tratamientos tópicos de menor a mayor potencia, primero encontramos emolientes como vaselinas o parafinas, que actúan como coadyuvantes evitando la sequedad y descamación cutánea [15].

A continuación, los queratolíticos como el ácido salicílico, promueven la descamación y favorecen la renovación del tejido, y, por tanto, la absorción de otros tratamientos tópicos. Los retinoides tópicos, como el tazaroteno, evitan la hiperproliferación y diferenciación de los queratinocitos [15].

Los análogos vitamina D como el calcipotriol o el calcitriol, son una buena opción para el tratamiento a largo plazo, ya que, aunque su respuesta clínica es más lenta que en el caso de los corticoides, presentan un mejor perfil de seguridad. Su mecanismo de acción es semejante a los retinoides tópicos, es decir, evitan la hiperproliferación de los queratinocitos y reducen la inflamación [15].

Por último, los fármacos de mayor potencia son los corticoides tópicos como el clobetasol propionato, beclometasona o hidrocortisona; que tienen actividad antiinflamatoria, antiproliferativa, inmunosupresora y vasoconstrictora. La combinación de un análogo de vitamina D con un corticoide tópico, es más eficaz que el tratamiento con cualquiera de los fármacos anteriormente mencionados en monoterapia [15].

En el caso de la fototerapia y fotoquimioterapia, se utilizan radiaciones UV y radiaciones UV junto con un agente fotosensibilizante como el psoraleno, respectivamente. Están indicados principalmente para pacientes con lesiones extensas cuya psoriasis mejora en los meses de verano por el efecto de las radiaciones UV solares. La mejora de las lesiones se debe a que gracias a la luz UV se interviene en la síntesis de proteínas y ácidos nucleicos, lo que reduce la proliferación de los queratinocitos de la epidermis [15,16].

El tratamiento sistémico es una alternativa terapéutica más efectiva en aquellos pacientes con lesiones extensas y que no responden a otros tratamientos. Este tipo de tratamiento está indicado principalmente para pacientes con un PASI > 10, cuando los tratamientos anteriores no han supuesto una disminución en el índice PASI o cuando el impacto en la calidad de vida del paciente es grave, ya que presentan importantes efectos secundarios. Entre los fármacos utilizados en este tipo de terapia se incluyen los inmunosupresores como la ciclosporina o el metotrexato, cuya función principalmente es disminuir el funcionamiento del sistema inmune; los retinoides como la acitretina, que modulan la proliferación y diferenciación de la epidermis, y también actúan como inmunomoduladores; por último, se incluye dentro de esta categoría a los tratamientos biológicos como el Etanercept o el Infliximab, que son anticuerpos monoclonales que actúan sobre los mediadores de la inflamación. Se utilizan sobre todo en psoriasis moderada a grave, en paciente con contraindicación a los tratamientos anteriores o que no responden a otros tratamientos. Ambos fármacos actúan inhibiendo competitivamente los receptores del TNF- α [17,18,19].

Sin embargo, este tipo de tratamiento presenta numerosas contraindicaciones que deben tomarse en cuenta a la hora de iniciar el tratamiento, como el embarazo o lactancia, fallo cardiaco, tuberculosis latente, infección activa, cáncer o tumores malignos o premalignos, enfermedad desmielinizante, entre otras [17].

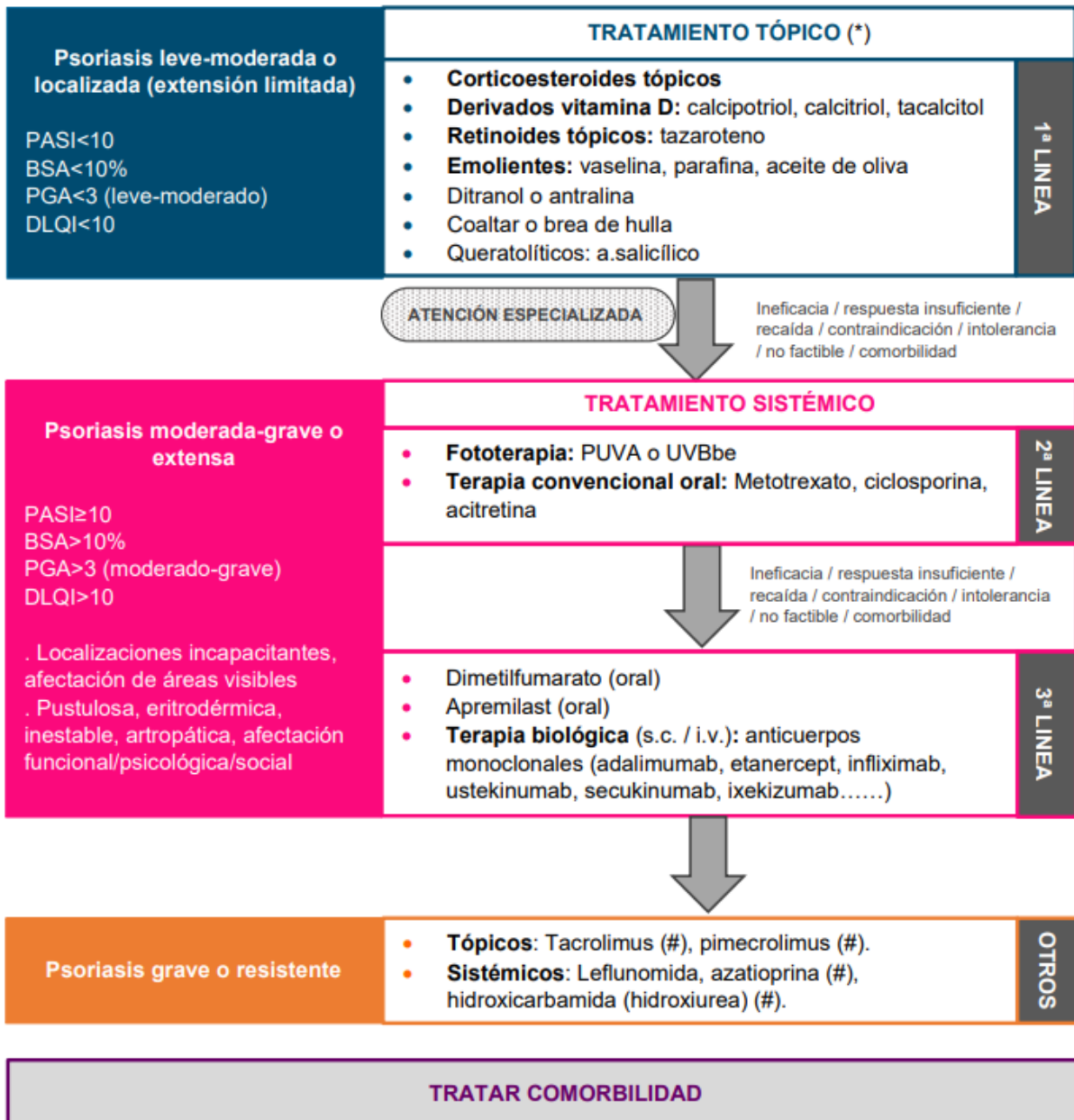


Figura 3: Algoritmo terapéutico de la psoriasis. Para establecer el tratamiento de la psoriasis se debe tener en cuenta la gravedad de las lesiones, para ello, los especialistas se apoyan en los índices PASI, Área corporal afectada (BSA), Evaluación global por investigador (PGA) e Índice de calidad de vida dermatológico (DLQ). En función de los resultados obtenidos, se clasificará la psoriasis como leve-moderada o localizada, moderada-grave o extensa y por último grave o resistente [19].

4.3. Terapia celular basada en MSCs y potencial terapéutico para el tratamiento de la psoriasis

4.3.1- Células madre mesenquimales

Las MSCs son células estromales no hematopoyéticas multipotentes con morfología fibroblastoide. Se aíslan de diferentes tejidos como la médula ósea, cordón umbilical o tejido adiposo, entre otros, siendo el tejido adiposo uno de los más utilizados por su fácil obtención [20,21].

Las MSCs no expresan antígenos leucocitarios humano isotipo DR (HLA-DR) a no ser que sean estimulados por factores inflamatorios como IFN- γ y tampoco expresan moléculas co-estimuladoras como el CD40 o el CD80. Por ello, su inmunogenicidad es menor que otros tipos celulares. Son células de cultivo adherentes que pueden diferenciarse en células como osteoblastos, adipocitos y condrocitos [8,21].

Además de la capacidad regenerativa que presentan por su capacidad de diferenciación, las MSCs presentan propiedades inmunomoduladoras, ya que, regulan la respuesta inmune innata y adaptativa, actuando sobre la activación, maduración, proliferación y la actividad citolítica de células inmunes como linfocitos T, linfocitos B, NK, LTh17, linfocitos T colaboradores tipo 19 (LTh19), células dendríticas, monocitos y macrófagos. Para ello, las MSCs pasan de un fenotipo proinflamatorio, determinado por una baja concentración de mediadores inflamatorios (TNF- α e IFN- γ), a un fenotipo antiinflamatorio, como respuesta a cambios en el microambiente celular detectados por receptores TLR que presentan en la superficie celular. En respuesta a un estado proinflamatorio, las MSCs favorecen la activación de la respuesta inmune y la migración de células inmunes hacia la lesión. Cuando los niveles de citoquinas inflamatorias se encuentran altos, las MSCs pasan a un fenotipo inmunomodulador para así poder proteger a los tejidos del daño oxidativo y favorecer la reparación tisular y la homeostasis [8].

4.3.2- Secretoma

Se denomina secretoma al conjunto de moléculas secretadas por las células madre mesenquimales al espacio extracelular, de naturaleza proteica, lipídica o material genético, entre otros, y que tiene actividad biológica [22,23].

En la figura 4 se muestra las dos fracciones en las que se compone el secretoma, una soluble que incluye factores de crecimiento, citoquinas y enzimas; y una fracción vesicular, conformada vesículas extracelulares como los exosomas, cuerpos apoptóticos y

microvesículas, que en su interior presentan moléculas como proteínas, material genético y lípidos [22].

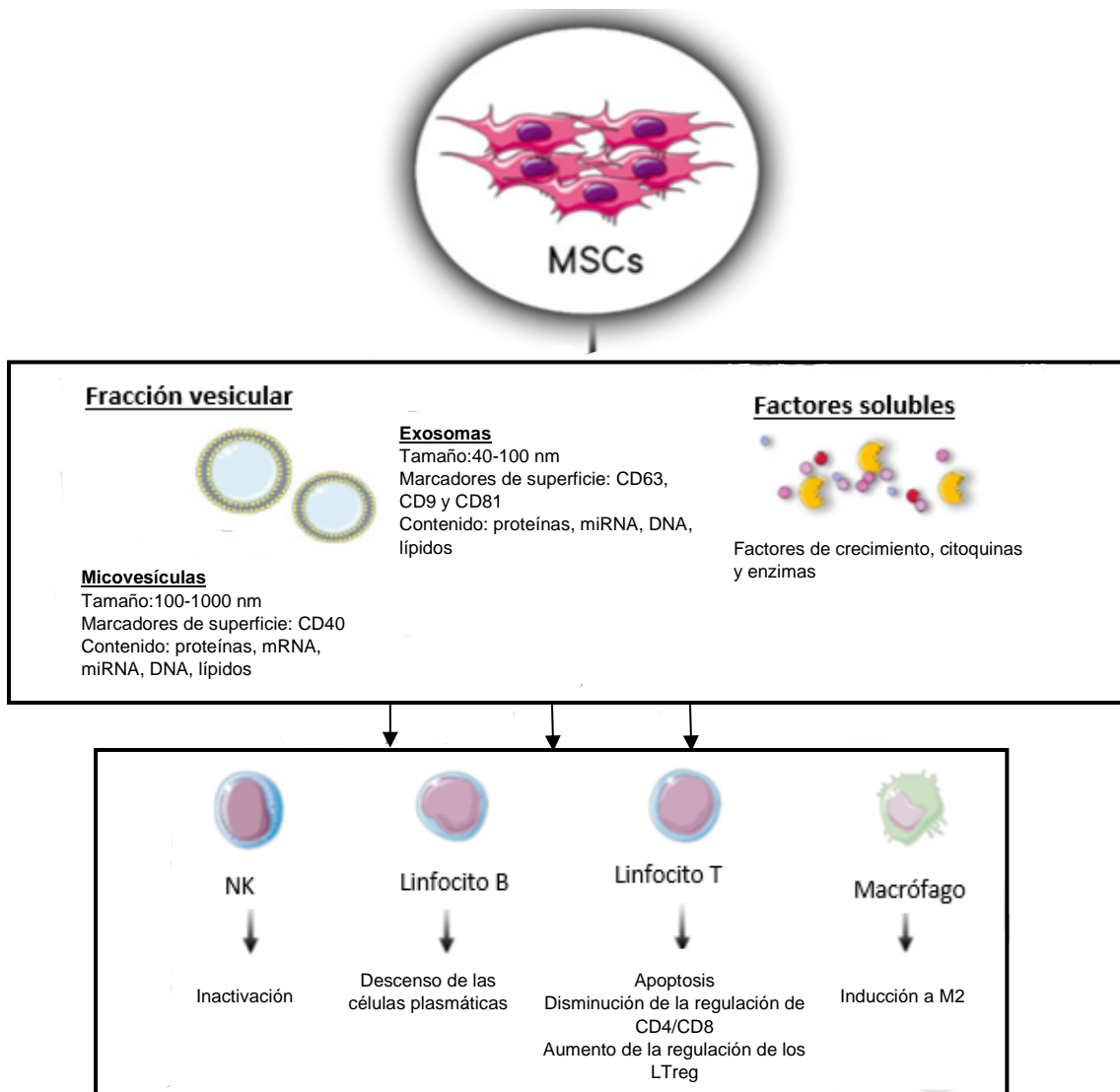


Figura 4: El secretoma se compone de dos partes diferenciadas, la vesicular y los factores solubles. Estas dos fracciones presentan propiedades inmunomoduladoras sobre células inmunes. Imagen adaptada [22].

En la fracción soluble, podemos encontrar moléculas como la prostaglandina-E2(PGE2), indoleamina 2, 3-dioxigenasa (IDO), antagonista del receptor de interleucina 1(IL-1Ra) o factor de crecimiento transformante (TGF- β), entre otras. La PGE2 actúa inhibiendo las NK, conduce a los macrófagos a adoptar el fenotipo M2 antiinflamatorio, suprime la proliferación de linfocitos T y promueve la diferenciación de los linfocitos T reguladores (LTreg). Por otro lado, IDO cataboliza el triptófano de forma que cuando no hay más aminoácido, los linfocitos T

dejarán de ser activos. Además, producen metabolitos que resultan citotóxicos para los linfocitos T CD8. Respecto a IL-1Ra, cuando se une al receptor de IL-1 evita sus efectos proinflamatorios como la activación de linfocitos T CD4 o la diferenciación de LTh. Por último, el TGF- β participa en la diferenciación de los linfocitos T en LTreg, inhibe la activación de los linfocitos Th, la proliferación de NK y la maduración de las células dendríticas [22].

Dentro de la fracción vesicular del secretoma, existen tres categorías dependiendo de su mecanismo de biogénesis, tamaño y marcadores de superficie [22].

Los cuerpos apoptóticos son los más grandes y proceden de apoptosis celular, por tanto, expresan marcadores como la caspasa 3 [22].

A continuación, atendiendo a su tamaño, se encuentran las microvesículas formadas a partir de procesos de gemación de la membrana plasmática de la célula de la que proceden. Su marcador principal es CD40 y suelen contener en su interior fundamentalmente ARN y miARN. Sobre las células diana actúan produciendo interacciones receptor-ligando [22].

Por último, el tercer grupo corresponde a los exosomas, creados a partir de un proceso de endogemación de la membrana de las endosomas y que tras su fusión con la membrana plasmática son liberados por exocitosis al medio extracelular. Una vez se encuentran en el medio extracelular, su principal objetivo es interactuar con otras células, para ello utiliza técnicas como la fusión directa de los exosomas con la membrana plasmática, por endocitosis para internalizar su contenido en la célula diana o por la interacción de los lípidos de la célula diana con los lípidos presentes en la membrana del exosoma. Al igual que las microvesículas, transportan en su interior, fundamentalmente, material genético y proteínas. Precisamente es este contenido el que posibilita que estas moléculas tengan función inmunomoduladora y regenerativa, por tanto, serán las candidatas idóneas para el tratamiento de la psoriasis [22].

Para aislar el secretoma, se debe partir de un cultivo previo de MSCs que se realiza en condiciones de esterilidad en un flask de cultivo, en el que se encuentran adheridas las células sobre la superficie del medio de cultivo. Las células se dejan un par de días en este cultivo para que proliferen y liberen los factores solubles y las vesículas extracelulares al medio de cultivo, que pasa a llamarse medio condicionado, como se representa en la figura 5. Este no contiene células, pero puede encontrarse alguna célula muerta, que ha quedado después de levantar las células adheridas al flask y que han sufrido apoptosis. Por ello se centrifuga en un tubo Falcon para eliminar los productos de desecho de las células, de forma que los productos de desecho precipitan y se recoge el sobrenadante, que es donde se encuentra el secretoma completo. A continuación, para aislar la fracción vesicular, en la mayoría de los casos, se emplea la técnica de la ultracentrifugación, aunque también se puede utilizar la ultrafiltración basándose en el tamaño de las moléculas [22].

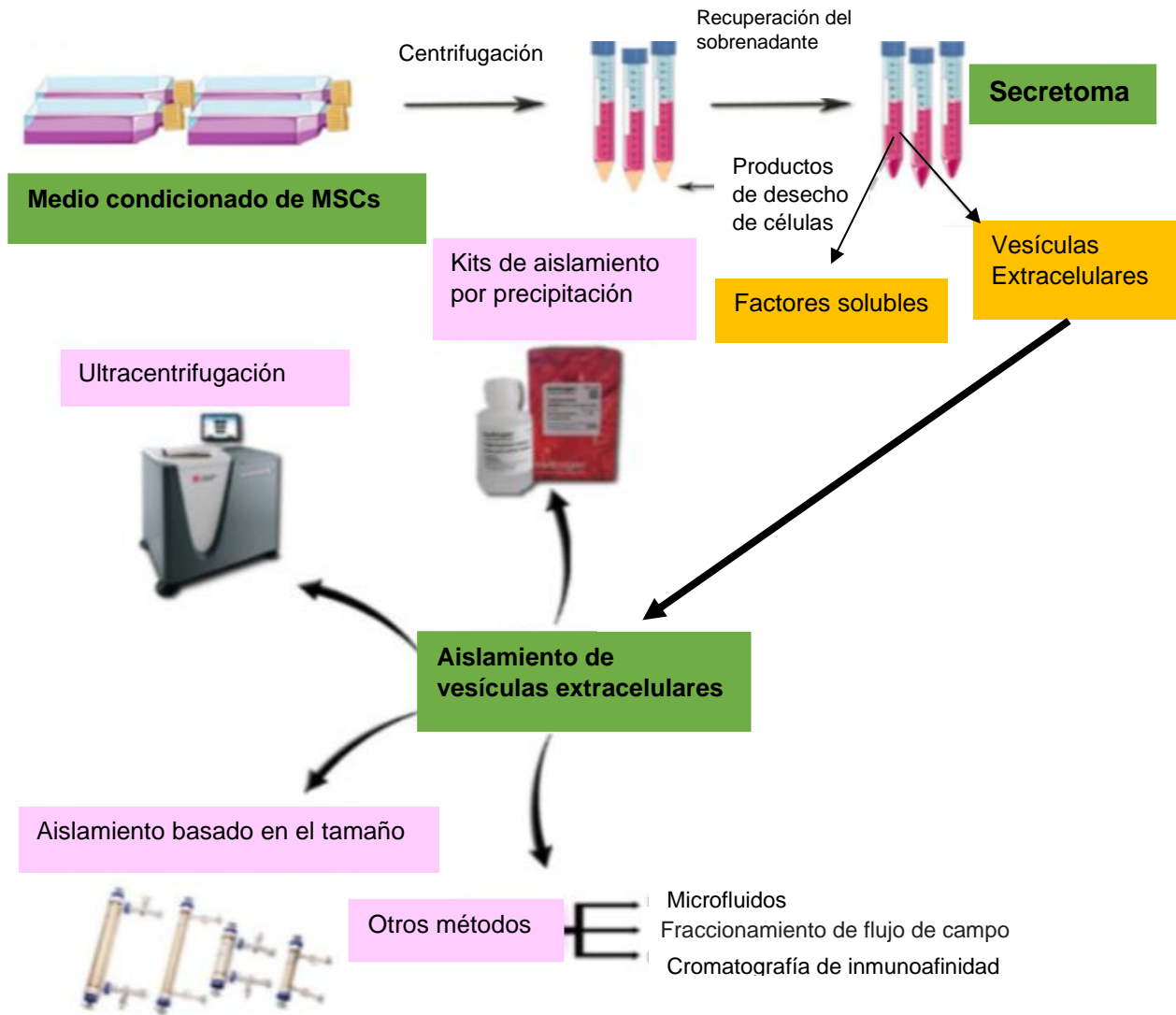


Figura 5: Esquema de la obtención del secretoma de MSCs. Imagen adaptada [22].

4.4. Estudios basados en MSCs y sus productos para el tratamiento de psoriasis

En los últimos años, el desarrollo de las técnicas basadas en MSCs y sus productos, ha posibilitado la realización de multitud de ensayos preclínicos en modelos animales con resultados bastante esperanzadores, que han respaldado su aplicación en la clínica en humanos, con resultados también positivos.

4.4.1. Ensayos preclínicos

La mayor parte de los ensayos preclínicos realizados se han llevado a cabo utilizando como modelo animal de la enfermedad ratones tratados con imiquimod (IMQ). A partir de este punto en común, en los diferentes estudios realizados se han utilizado MSCs que han sido tratadas o no con diferentes moléculas.

En un ensayo realizado en 2019 se utilizaron ratones con psoriasis producida tras seis días de tratamiento con IMQ vía tópica. Se establecieron tres grupos de ratones: ratones control, a los que se le administraba una solución salina por vía intravenosa; un grupo de ratones al que solo se le administraba el IMQ por vía tópica; y, por último, un grupo de ratones al que se le administraba IMQ por vía tópica y una solución con MSCs extraídas de cordón umbilical humano por vía intravenosa. Este estudio señaló que las MSCs podrían reducir la producción de IFN- α secretado por las células dendríticas plasmocitoides, lo que disminuye su maduración y que se activen los linfocitos T, y que por tanto disminuye la respuesta inmune. La figura 6 muestra los resultados obtenidos en el estudio, en el día ocho se pudieron ver resultados significativos, los ratones tratados con MSC redujeron la extensión de las lesiones (puntuación PASI) y la proliferación de la queratina 16 (refleja el desequilibrio entre proliferación y diferenciación de los queratinocitos) [24].

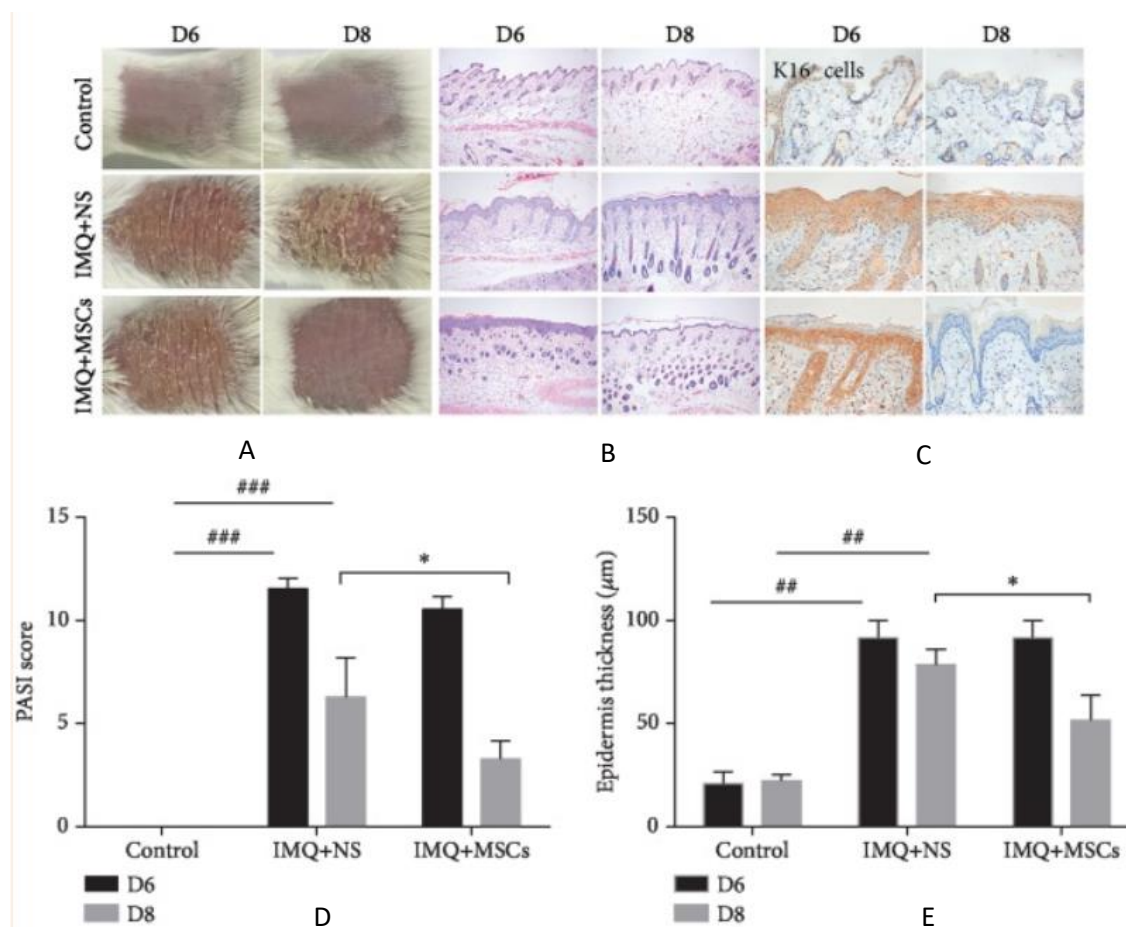


Figura 6: La utilización de MSC en un modelo murino de psoriasis mejoró la sintomatología. En la imagen A, se puede observar la mejoría experimentada a nivel visual en los ratones tratados con MSCs (IMQ+MSCs) respecto a los ratones no tratados (IMQ+NS), desde el día 6(D6) que se tratan, hasta el día 8 (D8) que se sacrifican. Si comparamos visualmente los resultados en el día 8 con los ratones control (ratones sanos), podemos observar que la piel lesionada de los IMQ+MSCs se aproxima a una piel sana. La imagen B y E, muestran los cambios en el engrosamiento de la piel, en los ratones tratados hay una disminución significativa del grosor cutáneo en el día 8, aproximándose al engrosamiento de la piel de los ratones control. En la imagen C, se puede observar una tinción hematoxilina-eosina con inmunomarcaje de la queratina 16, la queratina 16 (aparece teñida de color naranja) está notablemente presente en los ratones con psoriasis, por tanto, en el caso de los ratones tratados con MSCs se ve una reducción de la expresión de la queratina 16 a niveles de los ratones control, lo que indica una normalización de la epidermis tras el tratamiento. Respecto al índice PASI, representado en la figura D, los ratones control no presentan índice PASI, ya que son sujetos sanos sin ninguna lesión. En el día 8 se ve una disminución del área afectada en los ratones tratados con IMQ, sin embargo, esta disminución es más acusada en los ratones que han sido tratados con IMQ+MSC. Imagen adaptada [24].

A nivel del sistema inmunitario, por medio de tinción inmunohistoquímica, se observó que las células IL-17, CD3 y neutrófilos, son abundantes en la piel de ratones con psoriasis respecto a los ratones control, pero que disminuían cuando se administraba MSC, lo que demuestra que inhibe la proliferación de células efectoras en la dermis. También se estudiaron los efectos sobre los mediadores inflamatorios, cuando se les administraba IMQ aumentaron las citocinas proinflamatorias y los marcadores de diferenciación de queratinocitos y la citocina antiinflamatoria IL-1 disminuyó, mientras que cuando se trataban a los ratones con MSC ocurría lo contrario. Así mismo, se demostró que las MSC regulan la respuesta de los linfocitos Th, disminuyendo la respuesta de los TH1 y Th17 y aumentando la de los LTh2 [24].

Con este mismo modelo murino tratados con IMQ, Shyam Kishor Sahn *et al.* trataron a las MSC con superóxido dismutasa extracelular (SOD3). Establecieron un modelo que comparaba los resultados obtenidos para ratones sanos, ratones con psoriasis inducida por IMQ, ratones tratados con IMQ y MSCs, y ratones tratados con IMQ y MSCs con SOD3. Inyectaron una dosis de 2×10^6 MSCs (en cada inyección) en el primer día y en el sexto día a partir de la aplicación de IMQ, comprobándose que prevenían el desarrollo y la gravedad de la psoriasis de forma más efectiva que cuando se administraba las células MSC sin tratar [25].

Además, se evaluaron los niveles de ROS en ratones tratados con MSC, MSC+SOD3, sin tratar (es decir, solo con IMQ inyectado) y en los ratones sanos, y se comprobó que, aunque en los ratones con MSC se disminuía los niveles de ROS, cuando se trataban con SOD3 lo hacían de una forma más eficaz. Las MSC tratadas con SOD3 mostraron funciones inmunorreguladoras mejoradas respecto a MSC sin tratar, disminuyendo el número de neutrófilos. Aunque a nivel de la diferenciación de los linfocitos CD4+ no se observó ninguna mejora, sí se observó a nivel de los marcadores para los linfocitos Th17 que eran suprimidos más eficazmente y que aumentaron los niveles de los marcadores para los LTreg, de forma que aumentaba la población de estos. El IMQ ejerce su función a través del receptor TLR7 que ambas inhibieron, así como la expresión del factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas (NF- κ B) [25].

Yun Sang Lee *et al.* realizaron también un ensayo con MSCs derivadas de sangre de cordón umbilical en ratones, para estudiar el papel de las MSCs en la prevención de la psoriasis. Se establecieron dos grupos de ratones: un grupo control al que se le administraba vía intradérmica una solución salina tamponada en fosfato, y un grupo al que se le administraba IL-23 vía intradérmica para inducir la psoriasis. A continuación, se inyectaron MSCs por vía subcutánea y se tomaron muestras cutáneas para realizar tinciones hematoxilina-eosina y prueba de proteína C reactiva (PCR). La tinción mostró que IL-23 aumentaba el espesor de la epidermis y la infiltración de células inmunitarias, lo que fue prevenido al administrar las MSCs. El estudio atribuye su papel preventivo en un modelo con inflamación semejante a la inducida por IL-23 en ratones, a su capacidad para disminuir la expresión de citoquinas proinflamatorias como IL-17 o TNF- α , y de quimiocinas [26].

En conclusión, estas MSC no solo disminuían la inflamación, sino que también ayudan a la prevención de la patología [26].

Siguiendo la línea de investigación de psoriasis inducida por IMQ en modelos murinos, pero siguiendo una estrategia libre de células, Bi Zhang *et al.*, comprobaron que el uso de exosomas por vía tópica puede aliviar la inflamación provocada por la psoriasis, ya que estos reducen las citoquinas IL-17 e IL-23. La aplicación a nivel tópico hace que los exosomas permanezcan en el estrato córneo dificultando su absorción como se muestran en las pruebas que realizan de inmunofluorescencia, ya que además las uniones estrechas del estrato granuloso dificultan la penetración en la epidermis. La figura 7 representa el efecto de la aplicación de los exosomas en las lesiones, estos realizan su función principalmente en el estrato córneo, donde inhiben la activación del complemento a través de C5b-9, lo que disminuye la liberación de trampas extracelulares de neutrófilos (NET), y, por tanto, la liberación de IL-17 desde las NET. Además, esta inhibición del complemento disminuirá la

formación de microabscesos de Munro, que son acúmulos de neutrófilos que han migrado a través de la epidermis. En conclusión, los exosomas reducen la respuesta inmune en el estrato córneo reduciendo la activación del complemento y de los neutrófilos, de forma que también se reducirá la propagación de la inflamación por toda la piel [27].

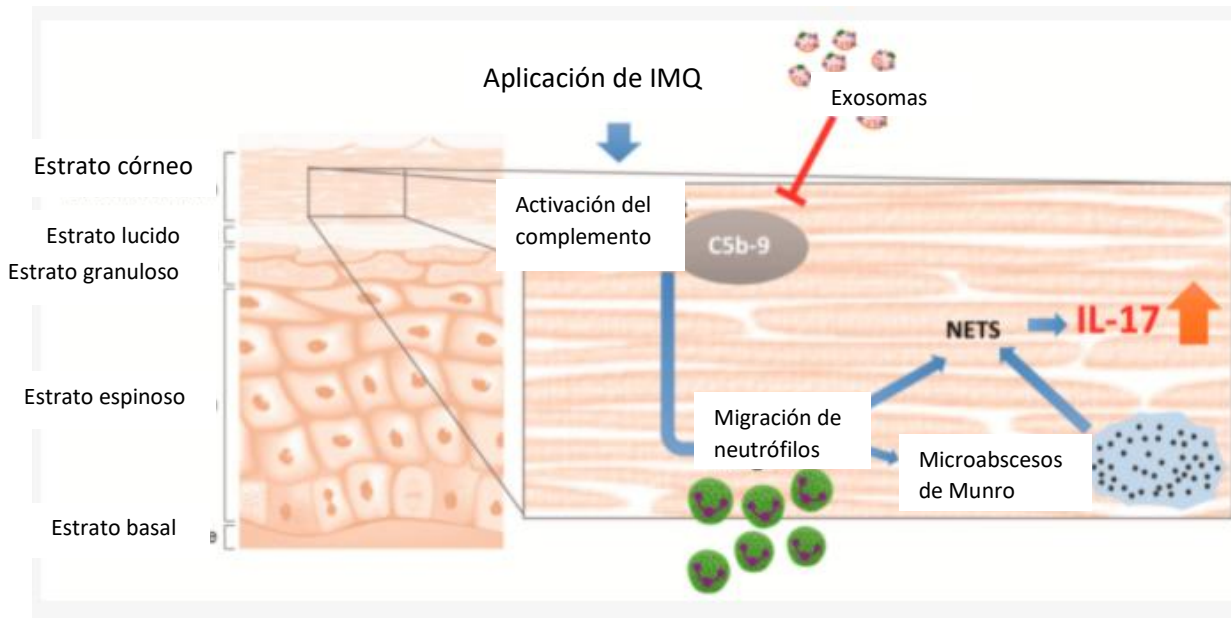


Figura 7: La aplicación de los exosomas en el estrato córneo afectado por psoriasis inducida por imiquimod, inhibe la activación del complemento y, por tanto, también de la migración de neutrófilos disminuyendo la producción de NETosis y la liberación de IL-17. Imagen modificada [27].

4.4.2. Ensayos clínicos

Aunque el tratamiento de esta enfermedad con MSCs y sus productos todavía está en vías de desarrollo, ya cuenta con ensayos clínicos que avalan su eficacia.

En un estudio realizado por Hu Chen *et al.* se trató a dos pacientes afectados de psoriasis con MSCs derivadas del cordón umbilical. El primero de ellos sufría psoriasis y acababa de ser diagnosticado de linfoma, por lo que se le realizó tanto quimioterapia como dos trasplantes autólogos de células madre hematopoyéticas. Tras el último trasplante, se le administró una dosis de 10^6 MSCs por vía intradérmica. Seis meses después las placas disminuyeron y doce meses después la piel volvió a la normalidad. Cinco años después el paciente no ha vuelto a sufrir ninguna recaída en ambas enfermedades [28].

El segundo paciente sufría psoriasis desde hacía 18 años, y aunque los agentes esteroideos tópicos aliviaban la sintomatología, sufría recaídas dos veces al año. Tras 3 administraciones

de una dosis de 10^6 MSCs por vía intradérmica durante 3 semanas se observó como la superficie cutánea se volvía más uniforme. 3 meses más tarde se infundieron 2 dosis adicionales. 4 años después no se han observado recaídas. En conclusión, en ambos casos no solo mejoraron las lesiones provocadas por la enfermedad, sino que también prevenían la enfermedad para mantenerlos sin recaídas [28].

En 2018, Comella *et al.* realizaron un implante intravenoso de la fracción vascular del estroma (SVF), que es una mezcla de MSCs derivadas del tejido adiposo, derivadas del endotelio, pericitos, fibroblastos y otras células del tejido adiposo. Para su obtención se extrajo el tejido adiposo del paciente con una cánula y, a continuación, se realizó digestión enzimática y centrifugación, de este modo se eliminaron los adipocitos y quedaron entre 30 y 60 millones de células nucleadas. El SVF obtenido se suspendió en una solución salina y se inyectó vía intravenosa a través de un bolo en dosis única. Se obtuvieron buenos resultados, aunque el ensayo se ha realizado solo en un paciente que presentaba psoriasis resistente a tratamiento convencionales, pasando de una puntuación PASI de 50,4 al principio del tratamiento hasta una puntuación de 0,3 tras un mes de seguimiento del paciente. Su éxito es debido a su alta cantidad de citocinas y factores de crecimiento como en los ensayos anteriores, pero, además, gracias a los pericitos, se actúa a nivel de la angiogénesis, de forma que se facilita la formación de nuevos capilares sanguíneos y se regula la inflamación local [29].

Por otro lado, basándose en el secretoma de MSCs procedentes de tejido adiposo se obtuvieron resultados positivos. En este ensayo se empleó el secretoma completo, es decir, los factores solubles y fracción vesicular. Para su obtención, se tomaron muestras de tejido graso del propio paciente, y se aislaron las MSCs por medio de digestión enzimática. Estas se mantuvieron en cultivo tres días, obteniéndose aproximadamente 5×10^6 MSCs y, tras varios cultivos en medio suplementado con suero bovino fetal y sin suplementar, se obtuvo el secretoma a través de técnicas de centrifugación y filtración. El secretoma obtenido se aplicó vía tópica diariamente durante un mes en las zonas dañadas. Se obtuvo una reducción completa de las placas en un mes de tratamiento y el paciente continuó sin recidivas de la enfermedad en los posteriores 6 meses. Estos buenos resultados fueron atribuidos a la abundancia de citoquinas y factores de crecimiento que liberan las MSC y que actúan en las células cutáneas regenerando la piel [30].

Además, el secretoma de MSCs derivadas de tejido adiposo estimulan la síntesis de colágeno, la cicatrización y favorece la migración de fibroblastos dérmicos. Todo ello contribuye a los buenos resultados obtenidos en esta terapia [30].

4.5. Beneficios del uso de MSCs y sus productos para el tratamiento de la psoriasis

Como han demostrado en estudios clínicos realizados, después de su administración, los pacientes podían paliar los síntomas de la enfermedad largos periodos de tiempo. Esto es debido principalmente a la capacidad de modulación inmunológica y su capacidad regenerativa de los tejidos que presenta la actividad paracrina de las MSCs [29,31].

Cabe destacar que las MSCs son fácilmente aisladas y expandidas *in vitro*, y además pueden dar lugar a diferentes tipos de células hija. Por otro lado, los exosomas, pueden ser almacenados y posteriormente utilizados sin pérdida de efectividad, además sus efectos son muy intensos por que se fusionan directamente con las células diana. Por último, su administración es sencilla, ya sea por vía intravenosa, subcutánea o por medio de andamios biocompatibles o hidrogeles [31,22].

Respecto a las terapias sistémicas actuales como el metotrexato, son en su mayoría terapias suspensivas, es decir cuando se suspende el tratamiento, las lesiones vuelven a aparecer, además presentan efectos secundarios graves como toxicidad hematológica o la elevación de las enzimas hepáticas. Utilizando una terapia basada en MSCs y sus productos, no solo evitaríamos la toxicidad si no que podría lograrse la remisión de la enfermedad durante más tiempo como muestran los estudios clínicos, aunque es necesaria la realización de un mayor número de ensayos clínicos que confirmen los resultados obtenidos hasta la fecha [32,33].

Por último, la terapia biológica, que es la terapia más efectiva en casos de psoriasis grave, presenta potenciales efectos secundarios graves, sobre todo en tratamientos largos, como suele ocurrir en la psoriasis. Además, es necesaria su administración normalmente por vía parenteral, de forma recurrente y prestar mucha atención a hemogramas que se realizan de manera periódica. Por ello el uso de terapias basadas en MSCs y sus productos puede suponer una mejora en la calidad de vida de los pacientes, ya que se evitan efectos secundarios y se obtienen resultados muy positivos, según han mostrado los estudios realizados hasta la actualidad [33].

5. Conclusiones

En los últimos años las investigaciones sobre terapias basadas en el uso de MSCs y sus productos están experimentando un auge no solo para psoriasis sino para otras patologías relacionadas con el sistema inmune o la cicatrización cutánea.

Según los estudios clínicos aportados, la utilización de este tipo de terapia no solo consigue resultados muy positivos en la remisión de la enfermedad si no que estos resultados se mantienen en el tiempo, lo que hace que estas terapias sean muy interesantes para establecerlas como un tratamiento definitivo de la enfermedad. Sin embargo, su utilización todavía plantea limitaciones como los diferentes protocolos de administración y la seguridad del tratamiento. Los resultados obtenidos con el secretoma indican que su eficacia es comparable a la obtenida con las terapias con MSCs, lo que podría indicar que la capacidad inmunomoduladora se encuentra en el secretoma, por lo que seguir los estudios con terapias basadas en secretoma sería lo más adecuado por la heterogeneidad de poblaciones de MSCs, que dificulta prever los resultados tras su administración, y por tanto su extrapolación a otros pacientes. Además, las MSCs pueden presentar problemas de esterilidad, lo que no ocurre con el secretoma que puede esterilizarse por filtración durante su preparación.

En conclusión, aunque los resultados hasta ahora aportados son muy prometedores, son necesarios un mayor número de estudios, tanto preclínicos como clínicos para poder establecer su potencial terapéutico y los posibles efectos negativos que pudieran aparecer a largo plazo.

6. Bibliografía

1. Campanati A, Marani A, Martina E, Diotallevi F, Radi G, Offidani A. Psoriasis as an immune-mediated and inflammatory systemic disease: from pathophysiology to novel therapeutic approaches. *Biomedicines*. 2021;9(11):1511. doi: 10.3390/biomedicines9111511
2. Valdivia - Blondet L. Patogenia de la psoriasis. *Dermatología peruana*. 2008;18(4):340-345.
3. World Health Organization. Psoriasis. Executive Board. 133 rd sesión. Provisional agenda item 6.2. 2013.
4. Sociedad española de reumatología. Índice de la severidad del área de Psoriasis (PASI) es la herramienta más ampliamente utilizada para la medida de la severidad de psoriasis. [Internet]. [accedido el 20 de enero de 2022]. Disponible en: http://www.ser.es/wp-content/uploads/2015/03/PASI_INDICE.pdf
5. Cruz Vela M, Molinero Delgado L, Marcos Alonso C. Lesiones eritemato descamativas: Psoriasis - Manual Clínico: Urgencias. [Internet]. Manual Clínico: Urgencias. [accedido el 8 de febrero de 2022]. Disponible en: <https://manualclinico.hospitaluvrocio.es/urgencias/indice/dermatologia/lesiones-eritematodescamativas-psoriasis/>

6. La psoriasis afecta a más de 125 millones de personas en el mundo [Internet]. Academia Española de Dermatología y Venereología. 2022. [accedido el 24 de enero de 2022]. Disponible en: <https://aedv.es/comunicacion/notas-de-prensa/la-psoriasis-afecta-a-mas-de-125-millones-de-personas-en-el-mundo/>
7. Xian D, Song J, Yang L, Xiong X, Lai R, Zhong J. Emerging Roles of Redox-Mediated Angiogenesis and Oxidative Stress in Dermatoses. *Oxid Med Cell Longev*. 2019. doi: 10.1155/2019/2304018.
8. Gonzalez-Pujana A, Igartua M, Santos-Vizcaino E, Hernandez RM. Mesenchymal stromal cell-based therapies for the treatment of immune disorders: recent milestones and future challenges. *Expert Opin Drug Deliv* .2020;17(2):189–200. doi: 10.1080/17425247.2020.1714587
9. Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med*. 2009;361(5):496–509. doi: 10.1056/NEJMra0804595
10. Abbas, Abul K. Inmunología celular y molecular. 8a. ed. Barcelona: ELSEVIER, 2015.
11. Boutet MA, Nerviani A, Gallo Afflitto G, Pitzalis C. Role of the IL-23/IL-17 Axis in Psoriasis and Psoriatic Arthritis: The Clinical Importance of Its Divergence in Skin and Joints. *Int. J. Mol. Sci.* 2018;19 (2): 530. doi: 10.3390/ijms19020530
12. Poleo Brito L, García R. Inmunopatogenia de la psoriasis. *Revi Digit Postgrado*. 2017;6(2):29-35.
13. Vegfors J, Ekman AK, Stoll SW, Bivik Eding C, Enerback C. Psoriasis (S100A7) promotes stress-induced angiogenesis. *Br J Dermatol*. 2016;175(6):1263–1273. doi:10.1111/bjd.14718
14. Gerkowicz A, Socha M, Pietrzak A, Zubilewicz T, Krasowska D. The role of VEGF in psoriasis: an update. *Acta Angiol*. 2018;24(4):134–40. doi: 10.5603/AA.2018.0019
15. Actualización en el tratamiento de la psoriasis. *Cimgbc.sld.cu*. 2011 [accedido el 22 de febrero de 2022]. Disponible en: <http://www.cimgbc.sld.cu/Articulos/Actualizacion%20tratamiento%20de%20la%20psoriasis.pdf>
16. Carrascosa, José, M. Fototerapia y fotoquimioterapia. *AEDV*. 2004;95(5):259–84.
17. Fonseca D, Aristizábal L, Cruz C, Herrera L, Prada J, De la Cruz G, *et al*. Inmunología y terapia biológica en psoriasis. *Rev Asoc Colomb Dermatol*. 2007;15(3):208-218.
18. Etanercept. Asociación Española de Pediatría. [Internet]. 2020 [accedido el 27 de febrero de 2022]. Disponible en: <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum/etanercept#:~:text=El%20etanercept%20es%20una%20prote%C3%ADna,sus%20receptores%20de%20superficie%20celular>
19. Algoritmo de tratamiento de la psoriasis en placas. Centro Andaluz de Documentación e Información de Medicamentos. [Internet]. 2019. [accedido el 8 de febrero de

2022]. Disponible en:
https://www.cadime.es/images/documentos_archivos_web/ALGORITMOS/2019/CADIME_ALGORITMO_PSORIASIS.pdf

20. Campanati A, Consales V, Orciani M, Giuliadori K, Ganzetti G, Bobyr I, *et al.* Role of mesenchymal stem cells in the pathogenesis of psoriasis: current perspectives. *Psoriasis (Auckland, N.Z.)*. 2017;7:73–85. doi: 10.2147/PTT.S108311
21. Arévalo Romero J, Páez Guerrero D, Rodríguez Pardo V. Células madre mesenquimales: características biológicas y aplicaciones clínicas. *NOVA*. 2007;5(8)
22. Muñoz-Perez E, Gonzalez-Pujana A, Igartua M, Santos-Vizcaino E, Hernandez RM. Mesenchymal Stromal Cell Secretome for the Treatment of Immune-Mediated Inflammatory Diseases: Latest Trends in Isolation, Content Optimization and Delivery Avenues. *Pharmaceutics*. 2021;13(11):1802. doi: 10.3390/pharmaceutics13111802
23. Gutiérrez Holanda C, Rodríguez Rey JC (dir). Aplicaciones terapéuticas de las vesículas extracelulares derivadas de células madre mesenquimales. [Trabajo de fin de grado en Internet]. Facultad de medicina. Universidad de Cantabria; 2020. [accedido el 17 de febrero de 2022]. Disponible en: <https://repositorio.unican.es/xmlui/bitstream/handle/10902/19412/GUTIERREZ%20HOLANDA%2C%20CELIA.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
24. Chen M, Peng J, Xie Q, Xiao N, Su X, Mei H, *et al.* Mesenchymal Stem Cells Alleviate Moderate-to-Severe Psoriasis by Reducing the Production of Type I Interferon (IFN-I) by Plasmacytoid Dendritic Cells (pDCs). *Stem Cells Int*. doi: 10.1155/2019/6961052
25. Sah SK, Park KH, Yun C-O, Kang K-S, Kim T-Y. Effects of Human Mesenchymal Stem Cells Transduced with Superoxide Dismutase on Imiquimod-Induced Psoriasis-Like Skin Inflammation in Mice. *Antioxid. Redox Signal*. 2016;24(5):233–48. doi: 10.1089/ars.2015.6368
26. Lee YS, Sah SK, Lee JH, Seo K-W, Kang K-S, Kim T-Y. Human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells ameliorate psoriasis-like skin inflammation in mice. *Biochem Biophys. Rep*. 2017;9:281–8. doi: 10.1016/j.bbrep.2016.10.002
27. Zhang B, Lai RC, Sim WK, Choo AB, Lane EB, Lim SK. Topical Application of Mesenchymal Stem Cell Exosomes Alleviates the Imiquimod Induced Psoriasis-Like Inflammation. *Int J Mol Sci*. 2021;22 (2): 720. doi: 10.3390/ijms22020720
28. Chen H, Niu J-W, Ning H-M, Pan X, Li X-B, Li Y, *et al.* Treatment of Psoriasis with Mesenchymal Stem Cells. *Am J Med*. 2016;129(3):e13–4. doi: 10.1016/j.amjmed.2015.11.001
29. Comella K, Parlo M, Daly R, Dominessy K. First-in-man intravenous implantation of stromal vascular fraction in psoriasis: a case study. *Int. Med Case Rep J*. 2018;11:59–64. doi: 10.2147/IMCRJ.S163612

30. Seetharaman R, Mahmood A, Kshatriya P, Patel D, Srivastava A. Mesenchymal Stem Cell Conditioned Media Ameliorate Psoriasis Vulgaris: A Case Study. *Dermatol Reports*. 2019;8309103. doi:10.1155/2019/8309103
31. Quiñones-Vico MI, Sanabria-de la Torre R, Sánchez-Díaz M, Sierra-Sánchez Á, Montero-Vílchez T, Fernández-González A, *et al*. The Role of Exosomes Derived From Mesenchymal Stromal Cells in Dermatology. *Front Cell Dev Biol*. 2021;9. doi: 10.3389/fcell.2021.647012
32. Arango F, Franco M, Hoyos A. Psoriasis: conceptos actuales en el tratamiento sistémico. Parte 1: Agentes sistémicos tradicionales *Rev Asoc Colomb Dermatol*. 2011;19(1):35-42.
33. Gamo R, López-Estebananz, José, L. Terapia biológica y psoriasis. *AEDV*. 2006;97(1):1–17. doi: 10.1016/S0001-7310(06)73342-7