

Las células mesenquimales y sus vesículas extracelulares: Una propuesta alterna en el manejo inmunorregulador y regenerativo en pacientes con psoriasis

Luz Mabel Ávila-Portillo¹; Laura Ximena Rojas-Arévalo²; Luis Antonio Castro³



RESUMEN

Introducción: La psoriasis es una enfermedad crónica inflamatoria que afecta del 2% al 3% de la población mundial. Diversas estrategias inmunosupresoras han sido desarrolladas para el manejo local y sistémico de la enfermedad. Estos tratamientos presentan efectos secundarios y la reaparición de la enfermedad una vez son suspendidos. Se describe una terapia que busca modular el sistema inmune del paciente mediante la aplicación de las células madre mesenquimales (MSC) o sus vesículas extracelulares. **Objetivo:** Analizar la literatura acerca de los mecanismos de acción de las MSC y los estudios de células mesenquimales en pacientes con psoriasis. **Métodos:** Se llevó a cabo la recopilación de la información en bases de datos como Science Direct, PubMed, Scopus y Clinical Trials. Palabras MESH: “Stem Cell”, “Mesenchymal” y “psoriasis”. **Resultados:** Se identificaron 3913 resultados. Un total de 306 artículos estaban duplicados y se excluyeron 3552 que no cumplieron los criterios de inclusión. Luego se seleccionaron un total de 27 artículos correspondientes a estudios preclínicos y clínicos. **Discusión:** Los artículos demuestran un potencial modulador antiinflamatorio en modelo animal con , que inhibe la respuesta inflamatoria (IL-17, IL-23 e IFN- γ), con disminución de los cambios característicos asociados con el desarrollo de lesiones cutáneas psoriásicas. Hay estudios de aplicación en humanos que demuestran que no hay efectos adversos y mejoría en el PASI. Se requieren ensayos clínicos controlados que demuestren la eficacia y seguridad de esta terapia innovadora.

PALABRAS CLAVE: Células madre mesenquimales; Exosomas; Inmunomodulación; Psoriasis; Vesículas extracelulares.

1. BLC. Magíster y doctorado. Asesora científica, Innocell S.A.S. Directora científica, Stem Medicina Regenerativa, Bogotá. Colombia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1734-6361>
2. Bacterióloga, Stem Medicina Regenerativa, Bogotá, Colombia. ORCID: <https://orcid.org/0009000202763485>
3. Especialista en Dermatología e Inmunodermatología. Asesor científico, Innocell S.A.S. Universidad Militar Nueva Granada. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9265-3073>

Correspondencia: Luz Mabel Ávila-Portillo; **email:** dircientifica@innocell.com.co

Recibido: 16/1/2024; **aceptado:** 3/5/2024; **publicado:** 28/10/2024

Cómo citar: Ávila-Portillo LM, Rojas-Arévalo LX, Castro LA. Las células mesenquimales y sus vesículas extracelulares: Una propuesta alterna en el manejo inmunorregulador y regenerativo en pacientes con psoriasis. Rev. Asoc. Colomb. Dermatol. Cir. Dermatol. 2024;32(4):393-403. DOI: <https://doi.org/10.29176/2590843X.1916>

Financiación: ninguna

Conflictos de interés: ninguno

MESENCHYMAL CELLS AND THEIR EXTRACELLULAR VESICLES: AN ALTERNATIVE PROPOSAL FOR IMMUNOREGULATORY AND REGENERATIVE MANAGEMENT IN PATIENTS WITH PSORIASIS

SUMMARY

Introduction: Psoriasis is a chronic inflammatory disease that affects 2 to 3% of the world's population. Immunosuppressive strategies have been developed for the local and systemic management of the disease. These treatments present side effects and the recurrence of the disease once treatment is suspended. The application of mesenchymal stem cells (MSCs) and/or their extracellular vesicles is a therapy described to modulate the patient's immune system. **Objective:** To analyze literature on the mechanisms of action of MSCs and studies of mesenchymal cells in patients with psoriasis. **Methods:** Information was collected from databases such as Science Direct, PubMed, Scopus, and Clinical Trials. The search terms used were (MESH) "Stem Cell", "Mesenchymal" AND "Psoriasis". **Results:** 3,913 results were identified, 306 articles were duplicates, 3,552 that did not meet the inclusion criteria were excluded, and a total of 27 articles corresponding to preclinical and clinical studies were selected. **Conclusion:** The articles demonstrate a potential anti-inflammatory modulatory effect in an animal model with psoriasis-like features, inhibiting the inflammatory response (IL-17, IL-23, and IFN- γ) and decreasing the characteristic changes associated with the development of psoriatic skin lesions. There are human studies showing no adverse effects and improvement in PASI. Controlled clinical trials are required to demonstrate the efficacy and safety of this innovative therapy.

KEY WORDS: Exosomes; Extracellular vesicles; Immunomodulation; Mesenchymal stem cells; Psoriasis.

INTRODUCCIÓN

Psoriasis

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica caracterizada por la hiperproliferación de los queratinocitos de la epidermis, asociada a un fenómeno inflamatorio sistémico. Afecta, en promedio, al 2%-3% de la población mundial; es decir, la padecen alrededor de 125 millones de personas en el mundo. Puede afectar a cualquier grupo etario y estar asociada a artritis psoriásica hasta en el 40% de los pacientes ⁽¹⁾. En Colombia, desde el 2013 hasta el 2017 se registraron 34.472 casos confirmados de psoriasis, con una prevalencia del 0,069% en la población. Los subtipos clínicos son psoriasis vulgar en placas, psoriasis *guttata* y psoriasis pustular, y pueden afectar áreas especiales como el cuero cabelludo, las uñas, los pliegues y el área genital. La epidemiología de la psoriasis sigue siendo objeto de estudio a nivel mundial, con obtención de datos variables en cuanto a su prevalencia por factores climáticos, poblacionales y región geográfica, tal como lo describe el estudio realizado por Parisi Rosa y colaboradores, quienes concluyen que existe una mayor prevalencia de psoriasis en los países distantes a la línea del Ecuador ^(2,3).

La psoriasis vulgar en placas, que es la más frecuente (hasta el 90% de los pacientes), clínicamente se caracteriza por presentar placas eritematosas infiltradas, generalmente cubiertas por una escama plateada, en donde se encuentra: i) Desregulación de la proliferación y maduración de los queratinocitos, lo que lleva a acantosis, hipogranulosis y paraqueratosis; ii) Proliferación de los vasos sanguíneos dérmicos; y iii) Infiltración de la piel por células inflamatorias (linfocitos T CD4+, CD8+ activados, linfocitos T CD3, células dendríticas, macrófagos, mastocitos y neutrófilos) ⁽⁴⁾.

Más allá de las manifestaciones en la piel, la psoriasis es una enfermedad inflamatoria sistémica que se asocia con múltiples comorbilidades, como la artritis psoriásica, la enfermedad cardiovascular, el síndrome metabólico, la enfermedad inflamatoria intestinal, la depresión, entre otras ⁽⁵⁾.

MÉTODOS

Planteamiento: Pregunta clínica

Para alcanzar los objetivos establecidos, se llevó a cabo una revisión a la literatura utilizando la estrategia de PICO (población, intervención, comparación y resultados), la cual se muestra en la **Tabla 1**. Esta estrategia es fundamental para la formulación de la pregunta de investigación: ¿Las células mesenquimales pueden ser una propuesta alterna para el manejo regenerativo en pacientes con psoriasis?

Criterios de inclusión y exclusión

A continuación, se especifican los criterios utilizados para la inclusión y exclusión de los estudios, en relación con el tipo de población, año de publicación, tipo de publicación y estado de publicación:

Inclusión: Tipo de población (humanos), año de publicación (entre 2010 y 2023), tipo de publicación (ensayo, artículo original, artículo de revisión y capítulos de libros) y estado de publicación (final).

Exclusión: Publicaciones antes de 2010, publicaciones diferentes a las mencionadas (encuestas, literatura gris, publicaciones insuficientes) y estado de publicación (en revisión).

Búsqueda en bases de datos

Se llevó a cabo la recopilación de la información mediante la revisión seguida de las pautas de *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) y con el uso de bases de datos como Science Direct, PubMed, Scopus y Clinical Trials, disponibles a través de los recursos electrónicos de la Pontificia Universidad Javeriana.

En la búsqueda se emplearon operadores booleanos (AND, OR) junto con ciertos términos descritos en Mesenchymal Stem Cell **OR** “Stem Cell, Mesenchymal **AND** psoriasis”, mediante el uso de las bases de datos de PubMed, Science Direct y Scopus. De igual manera, se aplicaron los términos (Mesenchymal Stem Cell **AND** psoriasis) en la búsqueda a través de Clinical Trials. El intervalo de tiempo analizado fue de 13 años (de 2010 a 2023).

La combinación de los términos con los distintos operadores de búsqueda fue de la siguiente manera: Mesenchymal Stem Cell **OR** “Stem Cell, Mesenchymal **AND** psoriasis. Buscador en las bases de datos de PubMed, Science Direct y Scopus. De igual manera, se aplicaron los términos (Mesenchymal Stem Cell **AND** psoriasis) en la búsqueda a través de Clinical Trials.

P	Personas diagnosticadas con psoriasis.
I	Efectos regenerativos de las células mesenquimales y las vesículas extracelulares.
C	No requiere.
O	Terapia aprobada en pacientes con psoriasis.

Tabla 1. Estrategias para la formulación de pregunta de investigación

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La búsqueda de la evidencia arrojó un total de 3913 resultados, de los cuales se eliminaron 306 artículos duplicados y se dejó un total de 3607 artículos. Posteriormente, se excluyeron 3552 artículos debido a que presentaban resultados demasiado amplios sobre la búsqueda, enfoques diferentes o similitudes entre sí. Los artículos restantes fueron analizados según los criterios de inclusión establecidos y así mismos se excluyeron los que no contaban con dichas características. Finalmente, se seleccionaron un total de 27 artículos para ser incluidos en la revisión. Estos datos fueron organizados mediante un diagrama de flujo PRISMA (Figura 1) ⁽⁶⁾.

Resultados obtenidos a partir de la búsqueda

A partir de la búsqueda realizada, se obtuvieron 27 artículos que abordan la eficacia y seguridad del uso de células madre mesenquimales (MSC) como alternativa terapéutica en psoriasis. Estos artículos analizan varios aspectos, como la disminución del índice de la severidad del área de psoriasis (PASI), la disminución en la proliferación de queratinocitos, la mediación de la respuesta inmune ante la aplicación de MSC en psoriasis, entre otros, además de una propuesta alternativa al tratamiento de la psoriasis mediante el uso de células madre mesenquimales.

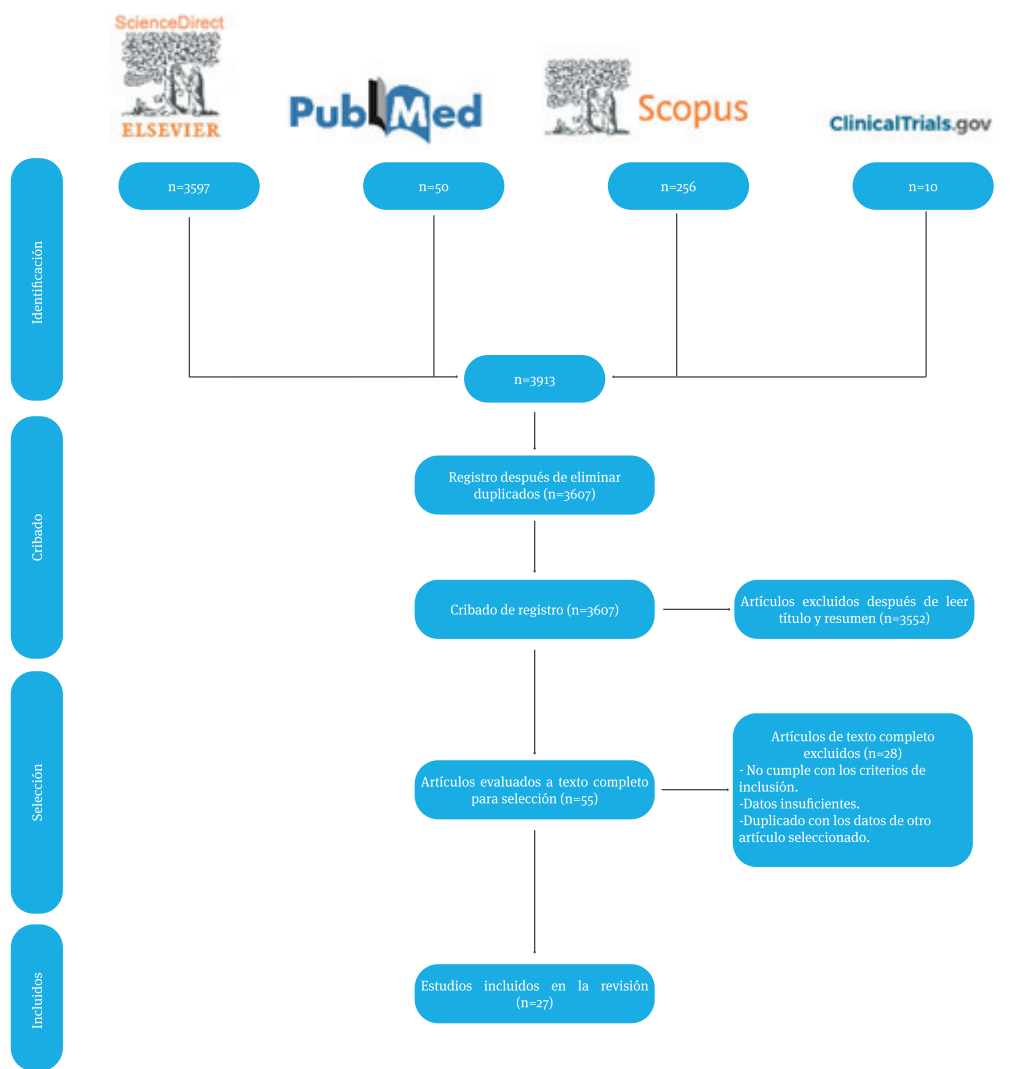


Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA con identificación, cribado, selección e inclusión de los artículos en la revisión. Diagrama elaborado por los autores con base en: Page M, et al. Rev Esp Cardiol. 2021;74(9):790-9 ⁽⁶⁾.

FISIOPATOLOGÍA DE LA PSORIASIS

La psoriasis es una enfermedad multifactorial en la que contribuyen factores genéticos (HLA-Cw6) y noxas como la exposición a medicamentos, como los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), los betabloqueadores, los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), el litio, entre otros; las infecciones crónicas, la presencia de enfermedades y traumatismos, el estilo de vida (tabaquismo, alcohol u obesidad), que podrían ser los impulsores de la inflamación y el aumento de citocinas, incluidas el factor de necrosis tumoral α (FNT- α), el interferón γ (IFN- γ), la interleucina 17 (IL-17) y la IL-22⁽⁷⁻⁹⁾.

En el caso de los pacientes con obesidad o enfermedad coronaria, se han encontrado niveles séricos elevados de FNT- α e IL-6, moléculas de adhesión como la ICAM-1 y la E-selectina, factores angiogénicos como el VEG-F, y durante los períodos de actividad de la enfermedad se ha demostrado su producción local en la piel, el tejido adiposo y el tejido cardiovascular, que facilitan la activación de las células inflamatorias (neutrófilos, macrófagos) y la diferenciación y supervivencia de los linfocitos T citotóxicos y de las células asesinas naturales⁽¹⁰⁾.

Cuando los individuos genéticamente susceptibles están expuestos a infección, estrés o trauma, las células presentadoras de antígeno (APC), principalmente las células de Langerhans (células dendríticas), que en condiciones normales se encuentran inactivas, son activadas por antígenos periféricos producidos por queratinocitos en respuesta al daño⁽¹¹⁾. Los queratinocitos estresados liberan nucleótidos que se unen y forman complejos con péptidos antimicrobianos. Las células dendríticas cutáneas, una vez activadas, producen FNT- α , IL-23 e IL-12, que posteriormente estimulan la proliferación y diferenciación de células T proinflamatorias (T_{h17} , T_{h1} y T_{h22}). Las células T proinflamatorias secretan citocinas inflamatorias, como IFN- γ , FNT- α , IL-17, IL-6, IL-1 e IL-22⁽¹²⁾, lo que da lugar a la cascada inflamatoria que desencadena la producción y activación de queratinocitos mediante la liberación de quimiocinas, que promueve el reclutamiento de células inflamatorias en la lesión, y que favorecen la angiogénesis y la hipervascularización en la dermis, que afecta a los queratinocitos y otros leucocitos y amplifica, en últimas, la inflamación psoriásica (Figura 2)⁽⁴⁾.

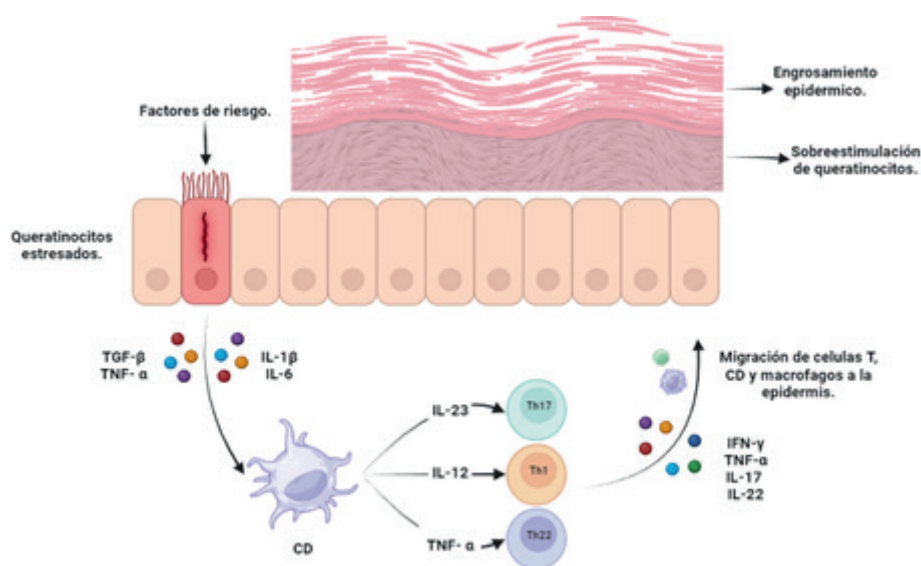


Figura 2. Ciclo inflamatorio en psoriasis. Figura elaborada por los autores con base en: Quesada J, et al.; 1986⁽⁹⁾; Zhou X, et al.; 2022⁽¹⁰⁾; Ogawa E, et al.; 2017⁽¹¹⁾; Cheng L, et al.; 2022⁽¹²⁾.

Otro papel importante en la patogenia de la enfermedad está mediado por los linfocitos T citotóxicos CD8+ de memoria en la unión epidérmica, que expresan el antígeno 1 muy tardío (VLA-1) y se unen así al colágeno tipo IV, lo cual permite la entrada en la epidermis y contribuye a la inflamación mediante la liberación local de citocinas proinflamatorias por los T_h17. De igual manera, los receptores tipo *toll* desempeñan un papel importante en la patogénesis de la enfermedad; ante la sobreexpresión de TLR5, TLR9, TLR2, se favorece la expresión de TLR4 en las CD epidérmicas y dérmicas. Esta vía TLR2/4 facilita la translocación nuclear del factor nuclear kappa B (FN-κB) y el aumento de la expresión de FNT e IL-8 en los queratinocitos psoriásicos, lo que promueve el fenómeno inflamatorio en la placa ⁽⁴⁾.

Además de participar en la fase de iniciación, los queratinocitos también funcionan como amplificadores de la inflamación psoriásica durante la fase de mantenimiento. Una vez activados sinérgicamente por citocinas proinflamatorias, los queratinocitos son altamente proliferativos y pueden producir quimiocinas para reclutar leucocitos (como neutrófilos, células T_h17, células dendríticas y macrófagos), péptidos antimicrobianos para inducir inmunidad innata y otros mediadores inflamatorios para amplificar la inflamación ⁽¹⁰⁾.

Ciertas patologías subyacentes pueden estar involucradas en el desarrollo de la psoriasis, como la obesidad y la resistencia a la insulina. Ante el estado proinflamatorio en los islotes pancreáticos mediado por la liberación de IL-17, esto lleva a un estado proapoptótico que inhibe la liberación de insulina y favorece así un estado hiperglucémico y de resistencia a la insulina. Es por esto por lo que a mayor inflamación sistémica indicada por la actividad de la enfermedad, mayor riesgo cardiovascular ⁽¹⁰⁾.

ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS

En la actualidad, los enfoques terapéuticos incluyen agentes tópicos como los corticosteroides, los retinoides, los análogos de la vitamina D y el ácido salicílico para la psoriasis leve; fototerapia y medicamentos sistémicos como el metotrexato, la ciclosporina y la acitretina para la psoriasis moderada o grave; y terapia biológica para pacientes con respuesta deficiente o contraindicación a los tratamientos tradicionales para la psoriasis. En cuanto a los mecanismos de acción disponibles y aprobados en nuestro país de terapia biológica, se encuentran los medicamentos dirigidos contra el FNT (etanercept, infliximab, adalimumab y certolizumab), contra la IL-12/23 (ustekinumab), contra la IL-17 (ixekizumab, secukinumab) y los dirigidos contra la IL-23 (guselkumab y risankizumab) (**Tabla 2**) ⁽¹⁰⁾.

Los avances terapéuticos han mejorado progresivamente en el tratamiento de la psoriasis y logrado tasas de efectividad muy importantes a medida que se desarrollan nuevas terapias; sin embargo, los pacientes presentan generalmente recaídas después de la retirada del fármaco, mientras que el uso a largo plazo de estos medicamentos puede aumentar los riesgos de infección, cáncer y otros eventos adversos ⁽¹⁷⁾.

De otra parte, se ha evidenciado que las MSC derivadas de la piel de pacientes con psoriasis muestran alteraciones biológicas como la alta expresión de HLA-I y la baja capacidad de diferenciación e inmunorregulación frente a los linfocitos T. De igual manera, la piel no lesionada de los pacientes con psoriasis ya posee un microambiente que induce a la afectación de las características de las MSC y, por lo tanto, dichas MSC pueden ser los estímulos iniciales para la sobreactividad de las células T y favorecer el desarrollo de las lesiones psoriásicas ⁽¹⁸⁾.

En los últimos años, una terapia innovadora que busca inmunorregular el proceso y no solo inhibir es la aplicación de las MSC, dada su capacidad que ha demostrado buenos resultados a través de su acción en la regeneración, diferenciación e inmunomodulación del proceso.

Estudio	Condición	Fuente de obtención	Intervención	Modelo	Resultados
Human Umbilical Cord-Derived Mesenchymal Stem Cells Alleviate Psoriasis Through TNF- α /NF- κ B/MMP13 Pathway ⁽¹³⁾	Modelos de murinos de psoriasis inducida por imiquimod.	MSC derivadas del cordón umbilical humano (UC-MSC).	<p>División aleatoria de tres grupos: grupo de control, grupo de enfermedad y grupo de tratamiento.</p> <p>El grupo IMQ y el grupo IMQ + MSC fueron tratados con 15 mg de crema IMQ diariamente en cada oído durante 5 días consecutivos. Los ratones del grupo CTL fueron tratados con las mismas dosis de crema IQM (vaselina).</p> <p>Las UC-MSC en 200 μL de PBS se inyectaron por vía intravenosa en el grupo IMQ + MSC durante 5 días consecutivos.</p>	Modelo experimental aleatorizado.	<p>La piel de la oreja de los ratones del grupo IMQ mostró síntomas típicos de psoriasis (eritema y engrosamiento), que mejoraron ante el tratamiento con UC-MSC.</p> <p>Las UC-MSC aliviaron la proliferación de queratinocitos y la inflamación psoriásica.</p>
Efficacy of stem cell secretome loaded in hyaluronate sponge for topical treatment of psoriasis ⁽¹⁴⁾	Modelos murinos con características similares de psoriasis.	Extracción de hUC-MSC a partir de cordones umbilicales frescos (procesados no más de 1 día después de la fecha del parto).	<p>Cultivo y expansión celular de hUC-MSC suplementados con un 10% de suero fetal bovino y antibióticos.</p> <p>Realización de perfil angioproteómico, análisis de espectrometría de masas en tándem, caracterización del contenido de VE.</p> <p>Se inyectó en repetidas ocasiones hUC-MSC o esponjas de clobetasol aplicadas a lo largo de la espalda del ratón.</p> <p>Cultivo y esterilidad de las hUC-MSC. Los ratones fueron afeitados. En el caso de los ratones control, fueron dejados sin tratamiento e inyección intravenosa de solución salina normal a través de la vena de la cola. Los efectos de las MSC se probaron mediante la administración de MSC a través de la vena de la cola de ratón después de 6 días consecutivos de tratamiento con IMQ.</p>	Modelo experimental aleatorizado.	Disminución de más del 75% en el índice PASI después de 9 días de tratamiento con bioactivación de una matriz de ácido hialurónico, lo que, a su vez, disminuyó el sufrimiento de los animales enfermos y aumentó su bienestar general.
Mesenchymal Stem Cells Alleviate Moderate-to-Severe Psoriasis by Reducing the Production of Type I Interferon (IFN-I) by Plasmacytoid Dendritic Cells (pDCs) ⁽¹⁵⁾	Murinas hembras de psoriasis inducida por imiquimod.	MSC derivadas del cordón umbilical humano (hUC-MSC).	<p>Cultivo y esterilidad de las hUC-MSC. Los ratones fueron afeitados. En el caso de los ratones control, fueron dejados sin tratamiento e inyección intravenosa de solución salina normal a través de la vena de la cola. Los efectos de las MSC se probaron mediante la administración de MSC a través de la vena de la cola de ratón después de 6 días consecutivos de tratamiento con IMQ.</p>	Modelo experimental.	<p>La infusión de MSC mejoró los síntomas psoriásicos en ratones inducidos por IMQ. Así mismo, la infiltración de células efectoras de la dermis de la piel disminuyó significativamente en los ratones tratados con MSC.</p> <p>Las infusiones de MSC inhibieron la respuesta inflamatoria (IL-17, IL-23 e IFN-γ) en ratones psoriásicos. De igual manera, la infusión de MSC afectó las respuestas T_H1, T_H2 y T_H17 tanto en el bazo como en el ganglio linfático drenante de ratones tratados.</p> <p>La infusión de MSC afectó la función de los neutrófilos y redujo la producción de IFN-α por parte de las pDC.</p>
Human Embryonic Stem Cells-Derived Mesenchymal Stem Cells Reduce the Symptom of Psoriasis in Imiquimod-Induced Skin Model ⁽¹⁶⁾	Murinos con características de psoriasis inducida por imiquimod.	MSC derivadas de células madre embrionarias humanas (hE-MSC).	Los murinos se dividieron en tres grupos: grupo de control, grupo tratado con IMQ y grupo tratado con IMQ/hE-MSC (2,5 \times 10 ⁶ células/ratón en 200 μ L de PBS). Las hE-MSC se administraron por vía subcutánea en los días 2 y 4 después de iniciar la aplicación tópica de IMQ. La piel dorsal, el bazo y el suero sanguíneo se recogieron para su análisis a los 7 días.	Modelo experimental aleatorizado.	<p>Se evidenció mejoría en el uso de hE-MSC para la dermatitis de ratones con psoriasis inducida por IMQ. De igual manera, mostró una disminución significativa en los cambios característicos asociados con el desarrollo de lesiones cutáneas psoriásicas. Además, el grosor epidérmico inducido por IMQ disminuyó significativamente.</p> <p>Por otra parte, la esplenomegalia inducida por IMQ disminuyó significativamente en tamaño y peso del bazo en el grupo IMQ/hE-MSC. En cuanto a los niveles de expresión de citocinas, la T_H1 (FNT-α, IFN-α, IFN-γ e IL-27) y las citocinas T_H17 (IL-17A e IL-23) en suero y piel arrojaron una inhibición en el grupo IMQ/hE-MSC.</p>

Tabla 2. Ensayos clínicos con aplicabilidad de células madre mesenquimales en animales

Aplicación de células mesenquimales

Las MSC son células estromales que poseen la capacidad de autorrenovarse y también pueden diferenciarse en una variedad de tipos de células, incluidas las células óseas (osteoblastos), las células del cartílago (condrocitos), las células musculares (miocitos) y las células grasas que dan lugar al tejido adiposo de la médula ósea (adipocitos) ⁽¹⁹⁾.

Conforme a las propiedades inmunomoduladoras (células T, células B y otras células inmunitarias innatas, principalmente a través de los contactos de célula a célula), regenerativas, exocrinas (secreción de vesículas extracelulares y citocina) ⁽¹⁸⁾ y de diferenciación, las MSC han demostrado su eficacia para el tratamiento de diversas enfermedades, trastornos metabólicos, cardiovasculares, neurodegenerativos y autoinmunes en humanos. Hasta la fecha, las MSC se han aislado con éxito de diversos tejidos adultos y fetales, como la médula ósea, la pulpa dental, el tejido adiposo, la sangre y el tejido del cordón umbilical, la placenta y la membrana amniótica. De la misma manera, el tejido de cordón umbilical (UC) se ha convertido en una de las principales fuentes de MSC para terapias alogénicas basadas en células mesenquimales debido a sus ventajas únicas de recolección sin riesgo o trauma, propiedades de autorrenovación y baja inmunogenicidad. Es importante destacar que hasta ahora no se ha informado ninguna evidencia sobre la tumorigenicidad de las células madre mesenquimales derivadas del cordón umbilical humano (UC-MSC) trasplantadas a animales inmunocompetentes e inmunodeficientes ⁽⁹⁾.

Modulación de las células mesenquimales *in vitro* en modelos de psoriasis

En los últimos años, las MSC, como las MSC derivadas del tejido adiposo (AT-MSC) y las MSC derivadas del cordón umbilical (UC-MSC), han estado involucradas en varios ensayos clínicos para el tratamiento de la psoriasis. Sin embargo, la mayor preocupación con el uso de MSC está relacionada con su supervivencia y potencial de diferenciación multilínea *in vivo*, lo que podría resultar en la formación de tipos de células incorrectos e incluso podría inducir la formación de tumores, por lo que deben tenerse en cuenta cuestiones de seguridad cuando se usan MSC en humanos ⁽¹⁹⁾. La evidencia acu-

mulada sugiere el desarrollo de ensayos *in vitro* sobre los efectos de las MSC como alternativa terapéutica en psoriasis, mediante la extracción y aislamiento de CM a partir de gelatina de Wharton.

Un ensayo realizado por Weixian Zhang evaluó los efectos inmunomoduladores de las pequeñas vesículas extracelulares derivadas de MSC para mejorar la administración de ASO-210 para el tratamiento de la psoriasis. Se encontró que la administración intradérmica de IFN- γ -EV cargada con ASO-210 mejora el fenotipo en psoriasis. De igual manera, el IFN- γ -EV agota las células T_H17 y reduce la expresión de citocinas inflamatorias en modelos similares a la psoriasis ⁽²⁰⁾.

Aplicación de células mesenquimales en modelos animales

Estudios en modelos animales experimentales en murinos han demostrado el potencial terapéutico de la aplicabilidad de MSC o vesículas extracelulares derivadas de las MSC en psoriasis. Yayun Ding y colaboradores reportaron que la inyección subcutánea de MSC reducía los síntomas inflamatorios al secretar TSG-6, que podría inhibir el reclutamiento de neutrófilos al disminuir la expresión de CXCL1, lo que puede estar relacionado con el nivel reducido de p-STAT1. Estos resultados sugieren que las MSC tienen potencial para su aplicación clínica en el tratamiento de la psoriasis humana (**Tabla 2**) ⁽²¹⁾.

También se observaron hallazgos similares en un ensayo realizado por Yun Sang Lee y colaboradores, en el que se inyectaron MSC por vía subcutánea cerca de la oreja del ratón en los días 1 y 7. Previo a la administración de IL-23, los resultados del análisis de citometría de flujo mostraron que la infiltración de células T CD4, células CD11b y células CD11c y las MSC evitaban la infiltración de células inmunitarias en la piel. Estos resultados sugieren que el tratamiento previo de las MSC podría prevenir la inflamación de la piel similar a la psoriasis mediada por IL-23 en ratones (Tabla 2) ⁽²²⁾. Otros ensayos experimentales encontrados se describen a continuación.

Terapia con células mesenquimales en pacientes con psoriasis

Gracias a sus propiedades, las UC-MSc han sido atractivas en varios ensayos clínicos y preclínicos en Clinical Trials. La mayoría de estos ensayos evalúan la seguridad y eficacia de las UC-MSc en psoriasis de tipo vulgar, moderada a grave (NCT03765957^[9], NCT02491658^[18], NCT03745417^[19]). De igual manera, se registró la aplicabilidad de células madre mesenquimales derivadas de sangre de cordón umbilical en psoriasis en placa (NCT02918123). Sin embargo, también hay un número

creciente de estudios que evalúan la seguridad y eficacia en la administración de AD-MSc en psoriasis en placas, moderada a grave (NCT03265613, NCT03392311, NCT04275024, NCT04785027) para la reparación y regeneración de tejidos.

Hasta la fecha, solo tres ensayos han intentado establecer la seguridad y eficacia clínica del tratamiento de UC-MSc en psoriasis (**Tabla 3**). Esto incluye un ensayo de seguridad y eficacia de fase I que evaluó las UC-MSc en el tratamiento de la psoriasis mediante la administración en dos momentos (de marzo a septiembre de

Indicador	Condición	Criterios de inclusión	Intervención	Modelo	Resultados	Estado
NCT03765957 ⁽²³⁾	Diagnosticados por biopsia con psoriasis vulgar durante >6 meses.	De 18 a 65 años, sexo mixto, sin respuesta a la fototerapia o terapia sistémica.	Inyección por vía intravenoso grupo A y B con $1,5 \times 10^6$ /kg y $2,0 \times 10^6$ /kg y grupo C y D $2,5 \times 10^6$ /kg y $3,0 \times 10^6$ /kg de células madre mesenquimales cada 2 semanas durante 4 veces.	Ensayo controlado y aleatorizado, de un solo brazo.	No hubo eventos adversos graves asociados con la infusión de UC-MSc. Al sexto mes, entre los pacientes que recibieron UC-MSc, el 47,1% tuvo una mejoría del 40%, el 35,3% tuvo mejoría del 75% y el 17,6% tuvo una mejoría superior al 90% en la puntuación PASI. Además, encontramos que la eficiencia de los pacientes femeninos (66,7%) fue superior a la de los pacientes masculinos (25%). Sin embargo, el papel de las UC-MSc <i>in vivo</i> no es permanente. En el presente estudio, la recurrencia ocurrió en dos pacientes que tuvieron una mejoría en el PASI 90. Tuvieron recaída de la enfermedad a los 8 y 9 meses, respectivamente, después de las infusiones.	Fase I Desconocido
NCT02491658 ⁽²⁴⁾	Diagnóstico de psoriasis vulgar estable durante al menos 6 meses, puntuación del índice de área y gravedad de la psoriasis basal ≥ 8 , actividad recurrente frente al tratamiento.	De 18 a 65 años, sexo mixto.	Infusión bajo condiciones de calidad estándar. Los sujetos de este grupo recibirán 6 infusiones de UC-MSc (cada vez 1×10^6 /kg) en un plazo de 8 semanas.	Evaluación en grupo único.	Se midió el cambio con respecto al valor basal en la puntuación del índice de área y gravedad de la psoriasis (PASI) a las 8 semanas.	Fase I Desconocido
NCT03424629 ⁽²⁵⁾	Diagnóstico de psoriasis en placas al menos 6 meses antes de ingresar al estudio. Psoriasis en placas de moderada a grave (PASI ≥ 10 o BSA $\geq 10\%$ y puntuación DLQI ≥ 10). Fracaso de la terapia convencional.	≥ 18 años, sexo mixto.	Aleatorizados en tres grupos. En un grupo, los pacientes serán tratados con 1×10^6 células/kg en 0, 1, 2, 3, 5 y 7 semanas; en el segundo grupo, los pacientes serán tratados con 3×10^6 células/kg en 0, 1, 2, 3, 5 y 7 semanas; en el tercer grupo, los pacientes serán tratados con 5-25 mg de metotrexato de 0 a 15 semanas.	Ensayo controlado aleatorizado.	Se midió el cambio con respecto al valor basal en la puntuación del índice de área y gravedad de la psoriasis (PASI)	Fase I Desconocido

Tabla 3. Terapia con células madre mesenquimales en pacientes con psoriasis

2019 y de septiembre de 2019 a agosto de 2020) por vía intravenosa de $1,5 \times 10^6$ /kg a los 15 días, 30 días, 45 días, 2 meses, 3 meses y 6 meses después del tratamiento. En la segunda etapa, los investigadores establecieron cuatro grupos al azar con UC-MSc de dosis crecientes (1,5, 2,0, 2,5, $3,0 \times 10^6$ /kg). La dosis del grupo de tratamiento A fue de $1,5 \times 10^6$ /kg, la dosis del grupo de tratamiento B fue de $2,0 \times 10^6$ /kg, la dosis del grupo de tratamiento C fue de $2,5 \times 10^6$ /kg y la dosis del grupo de tratamiento D fue de $3,0 \times 10^6$ /kg. A los pacientes del grupo A y B se les infundió cuatro veces como curso de tratamiento, seguido a los 15 días, 30 días, 45 días, 2 meses, 3 meses y 6 meses después del tratamiento. A los pacientes de los grupos C y D se les infundió por vía intravenosa MSC una vez cada 30 días, dos veces como curso de tratamiento, seguido a los 15 días, 30 días, 45 días, 2 meses, 3 meses y 6 meses después del tratamiento. Los resultados evidenciaron una mejoría del 75% en el sexto mes⁽¹⁷⁾.

CONCLUSIÓN

El potencial en medicina regenerativa de las MSC, gracias a sus propiedades de proliferación celular, migración y modulación en el entorno inflamatorio local, ha llevado al desarrollo de diferentes ensayos para su aplicabilidad como alternativa terapéutica efectiva basada en la inmunorregulación. Surge la necesidad de identificar los marcadores involucrados terapéuticamente y establecer ensayos sólidos que puedan facilitar la regulación de uso como alternativa en el tratamiento de la psoriasis en humanos.

REFERENCIAS

1. Rapalli VK, Waghule T, Gorantla S, Dubey SK, Saha RN, Singhvi G. Psoriasis: pathological mechanisms, current pharmacological therapies, and emerging drug delivery systems. *Drug Discovery Today*. 2020;25(12):2212-26. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2020.09.023>
2. Úsuga-Úsuga F. Situación epidemiológica de la psoriasis en Colombia. *Rev Col Reumatol*. 2023;30(4):363-5. <https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2021.09.004>
3. Parisi R, Symmons D, Griffiths C, Ashcroft D. Global Epidemiology of Psoriasis: A Systematic Review of Incidence and Prevalence. *J Invest Dermatol*. 2023;133(2):377-85.
4. Éberlé F, Brück J, Holstein J, Hirahara K, Ghoreschi K. Recent advances in understanding psoriasis. *F1000Research*. 2016;5(F1000Faculty Rev):770. <https://doi.org/10.12688/f1000research.7927.1>
5. Torres-Soto SA, Silva-Quintero LA, Rojas-Zuleta WG. Marcha psoriásica: una mirada desde la fisiopatología hasta el riesgo cardiovascular. *Rev Col Reumatol*. 2024;31(1):18-28. <https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2022.03.006>
6. Page M, McKenzie J, Bossuyt P, Boutron I, Hoffmann T, Mulrow C, et al. Declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para la publicación de revisiones sistemáticas. *Rev Esp Cardiol*. 2021;74(9):790-9. <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2021.06.016>

Puntos clave

- Las células madre mesenquimales (MSC) y sus exosomas tienen propiedades inmunomoduladoras y pueden suprimir la activación de las células dendríticas y reducir las citocinas proinflamatorias, como IL-17, IL-23 e IFN- γ .
 - En modelos animales de psoriasis, la administración de UC-MSc disminuyó más del 75% en el índice PASI, redujo la proliferación de queratinocitos y la inflamación psoriásica.
 - Los exosomas derivados de MSC del tejido adiposo y UC-MSc regulan la autofagia y el estrés oxidativo en los queratinocitos.
 - Es fundamental realizar estudios clínicos que demuestren la eficacia y seguridad de las MSC o sus exosomas para el tratamiento de la psoriasis.
-

7. Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. *NEJM*. 2009;361(5):496-509. <https://doi.org/10.1056/nejmrao804595>
8. Alwan W, Nestle F. Pathogenesis and treatment of psoriasis: Exploiting pathophysiological pathways for precision medicine. *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33(5 Suppl 93):S2-6.
9. Quesada JR, Gutterman JU. Psoriasis and alpha-interferon. *Lancet*. 1986;327(8496):1466-8. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(86\)91502-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(86)91502-3)
10. Zhou X, Chen Y, Cui L, Shi Y, Guo C. Advances in the pathogenesis of psoriasis: From keratinocyte perspective. *Cell Death Dis*. 2022;13(1). <https://doi.org/10.1038/s41419-022-04523-3>
11. Ogawa E, Sato Y, Minagawa A, Okuyama R. Pathogenesis of psoriasis and development of treatment. *J Dermatol*. 2017;45(3):264-72. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.14139>
12. Cheng L, Wang S, Peng C, Xiao Z, Yang C, Mei H, et al. Human Umbilical cord mesenchymal stem cells for psoriasis: A Phase 1/2A, single-arm study. *Signal Transduct Target Ther*. 2022;7(1):263. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-01059-y>
13. Ren X, Zhong W, Li W, Tang M, Zhang K, Zhou F, et al. Human Umbilical Cord-Derived mesenchymal stem cells alleviate psoriasis through TNF- α /NF- κ B/MMP13 pathway. *Inflammation*. 2023;46(3):987-1001. <https://doi.org/10.1007/s10753-023-01785-7>
14. Carrillo D, Edwards N, Arancibia-Altamirano D, Otárola F, Villarroel C, Prieto CP, et al. Efficacy of stem cell secretome loaded in hyaluronate sponge for topical treatment of psoriasis. *Bioeng Transl Med*. 2023;8(2):310443. <https://doi.org/10.1002/btm2.10443>
15. 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*. 2019;6961052. <https://doi.org/10.1155/2019/6961052>
16. Kim C, Lim CW, Lee JH, Kim KC, Ahn JY, Lee EJ. Human embryonic stem Cells-Derived mesenchymal stem cells reduce the symptom of psoriasis in Imiquimod-Induced skin model. *Tissue Eng Regen Med*. 2018;16(1):93-102. <https://doi.org/10.1007/s13770-018-0165-3>
17. Wang Z, Hu Y, Wang X, Chen Y, Wu D, Ji H, et al. Comparative analysis of the therapeutic effects of fresh and cryopreserved human umbilical cord derived mesenchymal stem cells in the treatment of psoriasis. *Stem Cell Rev Rep*. 2023;19(6):1922-36. <https://doi.org/10.1007/s12015-023-10556-8>
18. Castro-Manrreza ME, Bonifaz LC, Castro-Escamilla O, García AM, Cortés-Morales A, Hernández-Estévez É, et al. Mesenchymal stromal cells from the epidermis and dermis of psoriasis patients: morphology, immunophenotype, differentiation patterns, and regulation of T cell proliferation. *Stem Cells Int*. 2019;4541797. <https://doi.org/10.1155/2019/4541797>
19. Mesenchymal stem cell dysfunction: during aging and disease [Internet]. Mayo Clinic; 19 febrero de 2020. Disponible en: https://t.ly/_NQqg
20. Zhang W, Lin J, Shi P, Su D, Cheng X, Yi W, et al. Small extracellular vesicles derived from MSCs have immunomodulatory effects to enhance delivery of ASO-210 for psoriasis treatment. *Front Cell Dev Biol*. 2022;10:842813. <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.842813>
21. Ding Y, Gong P, Jiang J, Feng C, Li Y, Su X, et al. Mesenchymal stem/stromal cells primed by inflammatory cytokines alleviate psoriasis-like inflammation via the TSG-6-neutrophil axis. *Cell Death Dis*. 2022;13(11):996. <https://doi.org/10.1038/s41419-022-05445-w>
22. Lee YS, Sah SK, Lee JH, Seo K, Kang K, Kim T. Human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells ameliorate psoriasis-like skin inflammation in mice. *Biochem Biophysics Rep*. 2017;9:281-8. <https://doi.org/10.1016/j.bbrep.2016.10.002>
23. He Y. Clinical Research on Treatment of Psoriasis by Human Umbilical Cord-derived Mesenchymal Stem Cells. CTGlabs-NCBI. NCT03765957. Disponible en: <https://t.ly/L-HzL>
24. Safety and Efficacy of UC-MSCs in Patients With Psoriasis Vulgaris. CTGlabs-NCBI. NCT02491658. Disponible en: <https://t.ly/MWewl>
25. Safety and Efficacy of UC-MSCs in Patients With Plaque Psoriasis. CTGlabs-NCBI. NCT03424629. Disponible en: <https://t.ly/LcWL9>