



# Potencial inmunomodulador de células madre mesenquimales en el tratamiento de enfermedades inflamatorias dermatológicas: Revisión y futuras perspectivas

*Immunomodulatory potential of mesenchymal stem cells in the treatment of dermatological inflammatory diseases: Review and future perspectives*

**Marco Málaga<sup>1,2,b</sup>, Luz Pérez-Tulich<sup>1,b</sup>, Julio Valdivia-Silva<sup>1,a</sup>**

## RESUMEN

Las Células Madre Mesenquimales (CMMs) han sido estudiadas para el tratamiento de múltiples enfermedades inmunológicas o inflamatorias. De esta forma, las CMMs podrían ser aplicadas como un tratamiento de tercera línea para psoriasis refractaria y otras enfermedades inmunes de la piel, dado que sus propiedades inmunomoduladoras tienen como objetivo componentes de estas enfermedades tales como la producción de TNF- $\alpha$ , INF- $\gamma$  e IL-17 y el ratio Th1/Th17 y ha mostrado resultados prometedores en otras enfermedades inmunológicas con un fondo similar al de la psoriasis. En esta revisión, discutimos el potencial inmunomodulador de las CMMs en el tratamiento de enfermedades inflamatorias dermatológicas y su probable mecanismo de acción.

**PALABRAS CLAVE:** Células madre, psoriasis, patología de la piel.

Dermatol Peru 2018; 28 (2): 84-91

## ABSTRACT

Mesenchymal Stem Cells (MSCs) have been studied for the treatment of multiple immunological or inflammatory diseases. In this way, MSCs could be applied as a third-line treatment for refractory psoriasis and other immune diseases of the skin, since their immunomodulatory properties are aimed at components of these diseases such as the production of TNF- $\alpha$ , INF- $\gamma$  and IL-17 and the Th1 / Th17 ratio and has shown promising results in other immunological diseases with a background similar to that of psoriasis. In this review, we discuss the immunomodulatory potential of MSCs in the treatment of dermatological inflammatory diseases and their probable mechanism of action.

**KEY WORDS:** Stem cells, psoriasis, skin pathology.

## INTRODUCCIÓN

Las células madre mesenquimales son células pluripotenciales con capacidad de autorrenovación que cumplen con los requisitos acordados por la Sociedad Internacional para la Terapia Celular (ISCT, por su siglas en inglés) siendo estos: 1) Adherencia al plástico en condiciones estándar de cultivo, 2) Expresión de CD105, CD73, CD90 y no expresión de CD45, CD34, CD14, CD11b, CD79 o CD19 y HLA-II en al menos 95% de la población, y 3) Capacidad de diferenciación en osteoblastos, adipocitos y condroblastos bajo condiciones estándar de cultivo.<sup>1,2</sup>

Las CMMs tienen propiedades regenerativas e inmunomoduladoras<sup>3,4</sup>. Estas últimas han sido la base de su aplicación en numerosas patologías tales como la Enfermedad Injerto contra Huesped (EICH)<sup>5-7</sup>, artritis autoinmune<sup>8</sup>, Enfermedad de Chron<sup>9</sup>, y Síndrome del Intestino Irritable.<sup>10</sup>

Sin embargo, estas propiedades son mediadas por diferentes mecanismos tales como interacción célula-célula, factores

1. Departamento de Bioingeniería, UTEC, Lima, Perú.  
2. Sociedad Científica de Estudiantes de Medicina de la Universidad de San Martín de Porres, Lima, Perú.  
a. Investigador Principal.  
b. Asistente de Investigación.

solubles secretados, o vesículas extracelulares. Por ejemplo, los efectos de CMMs en células Natural Killer (NK) son dependientes de receptores celulares y no pueden ser replicados solo con factores secretados<sup>11</sup>, mientras que la supresión de linfocitos B depende principalmente de estos factores<sup>12</sup>. Por lo tanto, no solo evaluar el efecto de un tratamiento particular, sino entender su mecanismo subyacente es necesario para incluir adecuadamente esta terapia a la práctica clínica.

Por este motivo, en esta revisión discutimos el potencial inmunomodulador de las CMMs para el tratamiento de enfermedades inflamatorias dermatológicas, y el mecanismo probable por el que ejercen su efecto.

## MECANISMOS INMUNOMODULADORES DE LAS MSC

Las células madre Mesenquimales tienen potencial inmunosupresor, interactuando con el sistema inmune mediante distintos mecanismos, como: interacción célula-célula, los factores solubles secretados y los exosomas o vesículas extracelulares. Por ejemplo, los efectos en células NK (Natural Killer) se deben a receptores celulares, y no pueden lograrse agregando solo factores secretados<sup>13</sup>, mientras que la supresión de linfocitos B depende principalmente de estos últimos.<sup>14</sup>

## Interacciones dependientes de ligando

Las células dendríticas, encargadas de atrapar los antígenos microbianos que penetran desde el medio externo, transportarlos hacia los órganos linfáticos y presentárselos a los linfocitos T vírgenes para desencadenar las respuestas inmunitarias<sup>15</sup>, también son afectadas por el efecto inmunosupresor de las MSC, que inhiben la diferenciación inicial de monocitos CD14<sup>+</sup> a CD11b<sup>+</sup>. Luego de la interacción con MSC, se inhibe la secreción de TNF- $\alpha$ ; incapacitando la migración a nódulos linfáticos y su habilidad para estimular células T alogénicas, mediante alteración de la expresión de receptores y correceptores de procesamiento antigénico produciéndose un incremento en la secreción de IL-10 y TGF- $\beta$ .<sup>16</sup>

MSC también disminuyen la expresión de moléculas coestimuladoras CD80 y CD86 y disminuye la secreción de IL-12<sup>17</sup>, estimula la producción de IFN- $\gamma$  por los linfocitos NK y los linfocitos T, potencia la citotoxicidad mediada por los linfocitos NK y los CTL, y promueve la diferenciación de linfocitos Th 1.<sup>18</sup>

## Interacciones paracrinias a través del secretoma

Las MSCs secretan, con o sin estimulación, un amplio rango de moléculas reguladoras de diferentes procesos<sup>19</sup>, entre

estos: la modificación de la respuesta inmune<sup>20-23</sup>, efecto apoptótico en linfocitos T<sup>24</sup>, miogénesis<sup>25</sup>, angiogénesis<sup>26-29</sup>, reparación cardiovascular<sup>30,31</sup>, remodelación<sup>32</sup>, cicatrización de heridas<sup>33</sup>, neuroprotección<sup>34-36</sup>, protección renal<sup>37</sup> y hepática<sup>38</sup>. Entre estas están también las interleucinas IL-6, IL-10, IL-1 $\beta$ , INF- $\gamma$  y GM-CSF<sup>39</sup>. (Tabla 1)

Por otro lado, la secreción de otros factores solubles como el óxido nítrico dependen de la estimulación con IFN- $\gamma$  y TNF- $\alpha$  o IL-1,<sup>52</sup>. Su efecto es inhibir la fosforilación de la vía del factor de transcripción Stat-5<sup>53</sup>, involucrada en la proliferación y supervivencia de las células linfoides en desarrollo<sup>54</sup>. De la misma forma, la síntesis de indolamina 2,3-dioxigenasa (IDO), enzima que cataboliza triptófano del microambiente celular, depende de la estimulación con IFN- $\gamma$ .<sup>55</sup> Su producción resulta en apoptosis de Linfocitos T y favorece la generación de LT reguladores<sup>56</sup>, genera también la polarización de los macrófagos al fenotipo M2, los cuales secretan mediadores, como la IL-10, la prostaglandina E2 y la arginasa, que reducen la activación del linfocito T y sus funciones efectoras. Además, la IDO, junto otros factores como TGF- $\beta$ 1, HGF, Prostaglandina E2, bloquea el ciclo celular de linfocitos B en la fase G0/G1, afecta la producción de IgM, IgG e Iga, y disminuye la expresión de CXCR4 y CXCR5.<sup>57</sup>

**Tabla 1.** Quimioquinas, citocinas y factores de Crecimiento encontrados en el Secretoma de MSC.

Quimiotaxis	Ref.
IL-8, Proteína quimioatrayente de monocitos (MCP-1), Proteína inflamatorio de Macrófagos (MIP-1b), Proteína quimiotáctica del Granulocito (CGP-2)	(40)
Supervivencia Celular	
Factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), Factor de crecimiento del Hepatocito (HGF), Factor de crecimiento transformante $\beta$ (TGF- $\beta$ ), Factor de crecimiento Insulínico (IGF-1), Factor de crecimiento básico del fibroblasto (bFGF)	(28, 41, 42)
Angiogénesis	
Factor de crecimiento endotelial Vascular (VEGF), Factor de crecimiento básico del fibroblasto (bFGF), Interleucina 1 (IL-1), Factor de necrosis tumoral (TNF- $\alpha$ ), Angiopoyetina 1 y 2 (Ang-1, Ang-2)	(43-46)
Neuroprotección	
Factor estimulante de colonias Macrófagos (M-CSF), Interleucina 6 (IL-6), Interleucina 11, (IL-11), Activin A neuregulín-1, neurotrophin-3, proteína activadora de neutrófilo - 2, CXCL2, CXCL5	(47-49)
Citoquinas Anti inflamatorias	
Interleucina 4 (IL-4), Interleucina -10 (IL-10), Interleucina 13 (IL-13), Factor de Crecimiento transformante $\beta$ (TGF- $\beta$ ), Factor inhibitorio de la migración del macrófago (MIF)	(50,51)

La estimulación con TNF- $\alpha$  también resulta en una secreción incrementada de angiopoyetina, VEGF, bFGF, HGF<sup>58,59</sup>, KGF y TGF- $\beta$ <sup>60</sup>. Estos factores paracrinos son potencialmente importantes en el mantenimiento de la de la integridad endotelial y promoción de la angiogénesis a través de su habilidad para regular la proliferación de células endoteliales, y producción de matriz extracelular.<sup>61</sup>

PGE<sub>2</sub> media la citotoxicidad de NK por IL-2 e IL-15<sup>62</sup>. En los NK precultivados por 5 días con MSC en presencia de IL-2, su habilidad para lisar la línea celular K562 es parcialmente inhibida y ésta supresión puede ser atribuida a la producción reducida de IFN- $\gamma$  por las NK.<sup>63</sup>

Bartholomew, *et al.* 2002, al trabajar con linfocitos de sangre periférica (LSP) y MSC de mandriles, observaron que al agregar MSC a un cultivo de LSP, la supresión de la actividad proliferativa de los linfocitos, ocurre de manera dosis dependiente, este efecto puede ser reducido con la adición de IL-2 exógena, y esta supresión de las respuestas proliferativas es independiente del origen de las MSC, pudiendo inhibir la actividad si eran del mismo sujeto o de otros.<sup>64</sup>

## Exosomas

Los exosomas o vesículas extracelulares pueden ser responsables de las propiedades inmunomoduladoras de las MSCs, especialmente en sus efectos inhibitorios sobre linfocitos B, producción de inmunoglobulinas, y linfocitos T<sup>65</sup>, y tolerogénicos, por estimular la generación de linfocitos T CD4+ CD25+ Foxp3+ reguladores y la apoptosis de linfocitos T activados.<sup>66</sup>

Además, un estudio realizado en ratones mostró que en aquellos que no recibieron un trasplante alógeno, la aplicación de exosomas no aumentó el número de T reguladores como si lo hizo en aquellos que lo recibieron. A partir de lo cual los investigadores concluyen que este efecto se da sólo en sistemas inmunes activados.<sup>67</sup>

Finalmente, el factor más importante de los exosomas es que, a diferencia de la terapia celular, su uso puede ser controlado de forma precisa para la inmunosupresión local, pues la viabilidad, la adhesión y la implantación no representan un problema.<sup>68</sup>

## PSORIASIS

La psoriasis vulgaris es una enfermedad inflamatoria mediada por el sistema inmune (EIMSI) de alta prevalencia<sup>69</sup> relacionada principalmente a células Th1, Th17 y Th22, secretoras de IFN- $\gamma$ , IL-17 e IL-22 respectivamente<sup>70</sup>. Sus principales manifestaciones clínicas se dan en la piel en forma de erupciones eritematoescamosas bilaterales

simétricas delimitadas con placas induradas<sup>71</sup>; sin embargo, pueden evidenciarse manifestaciones sistémicas como artritis reumatoidea (AR) o enfermedad inflamatoria intestinal<sup>72</sup>. Además, existen comorbilidades relacionadas a las citocinas circulantes producidas por la inflamación, como protrombosis, hipertensión, resistencia a la insulina y obesidad.<sup>73</sup>

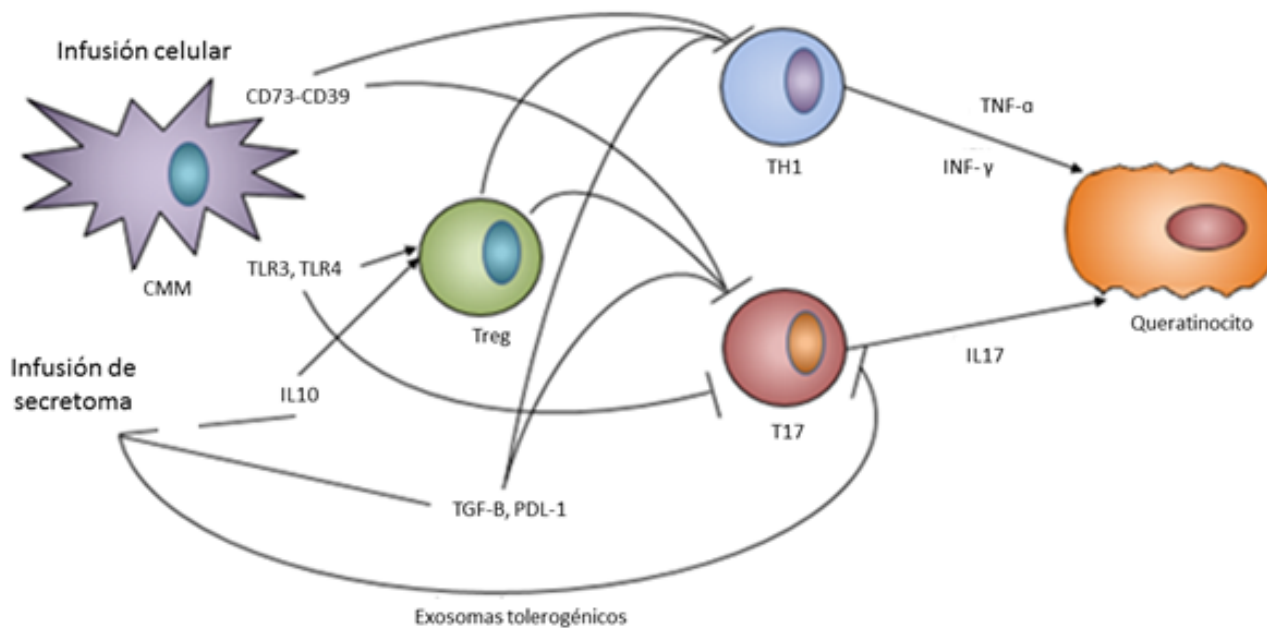
El esquema de tratamiento actual está compuesto por terapia tópica como primera línea, seguida de fototerapia y agentes sistémicos no biológicos, y terapia biológica como tercera línea<sup>74</sup>. La terapia biológica ha demostrado gran eficacia en el tratamiento de pacientes no responsivos<sup>75</sup>, aunque su costo puede ser prohibitivo para algunos pacientes. En este aspecto, las propiedades inmunomoduladoras de las CMMs pueden servir como alternativa para el tratamiento de tercera línea de psoriasis.

Para entender el mecanismo de acción de la terapia biológica, es necesario comprender la fisiopatología inmunológica de la psoriasis. Esta ha sido revisada anteriormente por Lowes *et al.*<sup>76</sup>. Brevemente, existen 3 pasos importantes para la manifestación crónica de la enfermedad. Primero, las células mieloides activan las células T, una subpoblación de las cuales expresan TNF e iNOs. Luego, para asegurar su supervivencia, las células dendríticas y los macrófagos secretan IL-23. Mientras tanto, células T CD4, CD8 y  $\gamma\delta$  secretan IL-17, la citocina más importante en el fenotipo psoriásico. Por otro lado, las células T regulatorias pueden estar ausentes o ser disfuncionales en el proceso. Finalmente, la IL-17, IFN- $\gamma$ , IL-22, y TNF- $\alpha$  causan proliferación y producción de citocinas en queratinocitos. TNF- $\alpha$  lo hace a través de la vía NF- $\kappa\beta$ , mientras que IL-17 usa la vía de la proteína de unión de CCAAT.

De esta forma, actualmente las dianas de la terapia biológica están relacionadas a TNF- $\alpha$ <sup>77,78</sup>, Th1, IFN- $\gamma$ , y elementos del eje Th17/IL-23<sup>79,80</sup>. mientras que nuevos medicamentos de moléculas pequeñas ejercen sus efectos en la vía JAK-STAT y NF- $\kappa\beta$ <sup>81</sup>. Sabemos que las CMMs ejercen efectos en muchas de estas dianas terapéuticas, a continuación revisaremos los mecanismos por los cuales afectan a cada una. Estos también se encuentran esquematizados en la Fig. 1.

## Los efectos inmunomoduladores de las CMMs afectan componentes claves de la Psoriasis

Las CMMs suprimen la proliferación de células T *in vitro*<sup>82,83</sup>. Lo hacen a través de diferentes mecanismos incluyendo la actividad CD73-CD39<sup>84</sup>. TGF- $\beta$ , el factor de crecimiento de hepatocitos, la indolamina 2-3 dioxigenasa, PGE2 y producción de Óxido nítrico<sup>85</sup>. Otros factores secretados que se cree contribuyen son los exosomas o microvesículas, sin embargo, fallaron en reducir la proliferación de células T comparadas con estimulación celular directa *in vitro*.<sup>86,87</sup>



**Figura 1.** Probable mecanismo de acción de la terapia basada en CMMs. La infusión celular directa depende principalmente de la interacción célula-célula, que se da a través del CD73-CD39 y TLR3/TLR4, que inhibe el Th1 y Th17 e incrementa la proliferación de T reguladores. La infusión de secretomas/exosomas está basada principalmente en 1. TGF-β, PDL1 y otros factores secretados que reducen la proliferación de Th1 y Th17, aunque de forma no tan efectiva como el contacto célula-célula. 2. IL-10 que induce la proliferación de TReg, y 3. Exosomas tolerogénicos y otras moléculas tolerogénicas que reducen la secreción de IL-17 por parte de Th17.

Recientes estudios han elucidado el mecanismo por el cual las CMMs incrementan su capacidad inmunosupresora: a través de la vía de NF-κB inducida por TNF-α. Sugiriendo que el microambiente inflamatorio creado por células T resulta en la estimulación del fenotipo modulador de las CMMs. Más aún, este efecto puede ser invalidado con glucocorticoides, que interfieren con el NF-κB<sup>88</sup>. De esta forma, el uso concomitante de terapia celular con glucocorticoides no resultaría efectivo.

Por otro lado, las CMMs también disminuyen la secreción de IL-17 significativamente<sup>89,90</sup>, llegando a un 50% sobre el grupo control al usar exosomas tolerogénicos derivados de CMMs<sup>91</sup>. Incluso obteniendo resultados comparables a la terapia biológica en disminuir tanto IL-17 y células T secretoras de IL-17 en un modelo de artritis<sup>92</sup>. Esto resulta prometedor dado que recientemente un anticuerpo monoclonal anti-IL17 ha probado ser más eficaz que la terapia anti-TNF en mejorar el desenlace de pacientes con psoriasis<sup>93</sup>, demostrando la importancia de esta citocina en la fisiopatología de la enfermedad. Sin embargo, algunos estudios han encontrado que CMMs derivadas de la médula ósea pueden inducir la producción de IL-17 en células T<sup>94</sup>, lo que resalta la importancia del tejido de origen en la terapia celular.

Asimismo, las CMMs modifican el ratio TH17/Treg, reduciendo el número de células TH17, su secreción de IL-17 e incrementando las Treg in vitro<sup>95</sup>, modelos animales<sup>96</sup>, y en tres pacientes<sup>97</sup>. Estos efectos no parecen ser mediados por factores secretados como TGF-β1<sup>98</sup>, sino, por interacción célula-célula, probablemente mediante TLR-3 y TLR-4<sup>99</sup>. Las condiciones de cultivo también parecen ser un factor importante, dado que la activación de HO-1 resultó en un mejor ratio TH17/Treg.<sup>100</sup>

### Las CMMs son efectivas en otras EIMSI

La psoriasis y otras EIMSI, como la AR, comparten los mismos blancos terapéuticos e incluso algunos medicamentos biológicos<sup>101,102</sup>. De la misma forma, la terapia con células madre mesenquimales ha probado eficacia disminuyendo la proliferación de células Th1 y Th17, inhibiendo la producción de citocinas inflamatorias como TNF-α e IFN-γ por T CD4+ y T CD8+, aumentando la producción de IL-10, y estimulando la expansión de linfocitos Treg CD4+CD25+FoxP3+ tanto in vitro<sup>103</sup>, como en modelos animales de AR<sup>104-106</sup>. Sin embargo, como se mencionó anteriormente, su acción se ve afectada por el medio en que se encuentra, revirtiendo el efecto inmunosupresor en cultivos extraídos de modelos animales

al añadirse TNF- $\alpha$ <sup>107</sup> e in vivo al implantarse las MSCs en el micronicho autoinmune<sup>108</sup>. Un ensayo clínico realizado en China (n=172) encontró que el uso combinado de FARMES (Fármacos antireumatoideos modificadores de enfermedad) y MSCs como terapia en AR refractaria fue eficaz y segura.<sup>109</sup>

### La evidencia

La evidencia apoyando esta teoría es escasa, pero en crecimiento. Investigación en modelos animales encontró bloqueo de la activación de linfocitos T CD4+ por vía de células dendríticas gracias a los factores solubles secretados por MSCs, además de proliferación de TReg, por medio de interacción célula-célula<sup>110</sup>. Por otro lado, MSCs y MSCs con sobreexpresión de SOD3 resultaron efectivas reduciendo las especies reactivas de oxígeno; proliferación, diferenciación e infiltración de células T; y la expresión de mediadores inflamatorios, especialmente con las MSCs transducidas<sup>111</sup>. Sin embargo, estos resultados deberían ser replicados para asegurar su reproducibilidad.

En un reporte de caso reciente, dos pacientes recibieron dos y tres infusiones de CMMS, respectivamente<sup>112</sup>. Ambos mostraron una mejora en el PASI y reducción general de síntomas. Uno de los pacientes fue tratado con Etanercept debido a dolor articular persistente, este tratamiento no había sido efectivo antes de la administración de CMMS. Sin embargo, existen dos problemas con este estudio, fuera de su carácter de reporte de caso, uno es que los pacientes presentaban un puntaje PASI bajo de 21 y 18 antes de que se administre el tratamiento celular (siendo el estándar mínimo para ensayos clínicos de 12) y el otro es que el tratamiento varió entre ambos sujetos. Dos otros casos fueron reportados en China, pero fallaron en describir en detalle su metodología y no mencionaron el puntaje PASI de los pacientes antes y después del tratamiento.<sup>113</sup>

Dos ensayos clínicos se encontraron activos al momento en que este artículo fue escrito. Uno patrocinado por el Hospital Afiliado a la Academia Militar de Ciencias Médicas en Beijing, China, y otro por Kang Stem Biotech, una compañía de biotecnología basada en Corea del Sur. El primero (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02491658), es un ensayo clínico de Fase I & II para evaluar seguridad y eficacia de CMMS derivadas de cordón umbilical junto a biológicos en pacientes con Psoriasis Vulgaris. Aunque, como se explicó anteriormente, los anticuerpos monoclonales Anti-TNF podrían interferir con la vía NF- $\kappa$ B de CMMS, resultado en una actividad inmunomoduladora reducida.

El segundo (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02918123), es un ensayo clínico de Fase I evaluando la seguridad

de FURESTEM-CD, un producto basado en CMMS desarrollado por Kang Stem Biotech, en pacientes con psoriasis de placas moderadas a severas.

## OTRAS ENFERMEDADES INFLAMATORIAS E INMUNES DE LA PIEL

### Dermatosis neutrofilicas: Pyoderma gangrenosum y Síndrome de Sweet

La Pyoderma gangrenosum es una dermatosis ulcerativa neutrofilica rara, que afecta pacientes entre 25 y 54 años<sup>114</sup>. Por otro lado, el síndrome de Sweet o dermatosis neutrofilica febril aguda está caracterizado por pirexia, neutrofilia en la dermis superior, lesiones rojizas dolorosas, y responsividad al tratamiento inmunosupresor<sup>115</sup>. Ambas presentan infiltrado de neutrófilos, linfocitos T CD3+ y macrófagos CD163+, con incremento de IL-1 $\beta$ , relacionada a la función del inflammasoma, sobreproducción de TNF- $\alpha$ , IL-17 y MMP-9.<sup>116,117</sup>

La terapia con anticuerpos monoclonales anti-TNF- $\alpha$  también ha probado ser relativamente exitosa es el tratamiento de estas enfermedades, especialmente Pyoderma gangrenosum<sup>118</sup>. Por lo que el uso de MSCs podría tener efectos similares, gracias a la disminución de citocinas inflamatorias. Por otro lado, su aplicación también es capaz de reducir células T CD3+ y de inducir su apoptosis<sup>119</sup>. Sin embargo, las MSCs pueden aumentar la migración de macrófagos, y su diferenciación en fenotipo reparador, lo que podría empeorar el cuadro de la enfermedad<sup>120-122</sup>. De esta forma, sería necesario realizar ensayos in vitro y en modelos animales antes de poder determinar el verdadero efecto de la terapia con MSCs en la progresión de las dermatosis neutrofilicas.

### Granuloma annulare

El granuloma annulare es una enfermedad por reacción de hipersensibilidad retardada, relacionada a la expresión de TNF- $\alpha$ , MMP2 y MMP9, con incremento de IL-2 por Th1, presentándose clínicamente como grupos anulares de pápulas eritematosas en las manos o el pie<sup>123</sup>. En este caso, las propiedades inmunomoduladoras de las MSCs como disminución de citocinas inflamatorias, especialmente TNF- $\alpha$ , y de la proliferación de linfocitos Th1 podría resultar ventajosa para su tratamiento.

## CONCLUSIONES

La capacidad inmunomoduladora de las MSCs no puede ser pasada por alto al evaluar posibles nuevos tratamientos en enfermedades inflamatorias dermatológicas. La similitud

en los mecanismos de acción de esta y las terapias actuales, especialmente la terapia biológica, tales como Th1, Th17, TNF- $\alpha$  e IFN- $\gamma$  deben ser resaltadas. Sin embargo, estos efectos dependen de diferentes vías, las cuales deben ser analizadas detenidamente para determinar la forma de aplicación más adecuada y evaluarla en pruebas animales y ensayos clínicos.

Por otro lado, pueden existir complicaciones relacionadas a la administración de este tratamiento similares a las que tiene la terapia biológica. Por ejemplo, el uso de terapia celular puede crear un micronicho favorable para la tuberculosis<sup>124</sup>, tal y como sucede con los anticuerpos monoclonales.

Finalmente, recomendamos realizar estudios clínicos randomizados que permitan evaluar estos parámetros para determinar la costo-efectividad, seguridad y eficacia del uso de MSCs en el tratamiento de enfermedades inflamatorias dermatológicas, como la psoriasis.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Dominici M, Le Blanc K, Mueller I, Slaper-Cortenbach I, Marini F, Krause D, et al. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy*. 2006;8(4):315–7.
- Zhao RC. *Essentials of Mesenchymal Stem Cell Biology and Its Clinical Translation*. Springer Science & Business Media; 2013. 313 p.
- Liao L, Zhao RC. Immunomodulatory Properties of Mesenchymal Stem Cells and Related Applications. In: *Essentials of Mesenchymal Stem Cell Biology and Its Clinical Translation*. 2013. p. 47–62.
- Hoogduijn MJ, Dor FJ. Mesenchymal stem cells in Transplantation and Tissue Regeneration. *Frontiers E-books*; 2013.
- Sato K, Ozaki K, Mori M, Muroi K, Ozawa K. Mesenchymal stromal cells for graft-versus-host disease : basic aspects and clinical outcomes. *J Clin Exp Hematop*. 2010;50(2):79–89.
- Kim N, Im K-I, Lim J-Y, Jeon E-J, Nam Y-S, Kim E-J, et al. Mesenchymal stem cells for the treatment and prevention of graft-versus-host disease: experiments and practice. *Ann Hematol*. 2013 Oct;92(10):1295–308.
- Amorin B, Alegretti AP, Valim V, Pezzi A, Laureano AM, da Silva MAL, et al. Mesenchymal stem cell therapy and acute graft-versus-host disease: a review. *Hum Cell*. 2014 Oct;27(4):137–50.
- Park M-J, Lee SH, Moon S-J, Lee J-A, Lee E-J, Kim E-K, et al. Overexpression of soluble RAGE in mesenchymal stem cells enhances their immunoregulatory potential for cellular therapy in autoimmune arthritis. *Sci Rep*. 2016 Nov 26;6:35933.
- Forbes GM, Sturm MJ, Leong RW, Sparrow MP, Segarajasingam D, Cummins AG, et al. A phase 2 study of allogeneic mesenchymal stromal cells for luminal Crohn's disease refractory to biologic therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014 Jan;12(1):64–71.
- Dave M, Mehta K, Luther J, Baruah A, Dietz AB, Faubion WA Jr. Mesenchymal Stem Cell Therapy for Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2015 Nov;21(11):2696–707.
- Sotiropoulou PA, Perez SA, Gritzapis AD, Baxevasis CN, Papamichail M. Interactions Between Human Mesenchymal Stem Cells and Natural Killer Cells. *Stem Cells*. 2006;24(1):74–85.
- Corcione A, Benvenuto F, Ferretti E, Giunti D, Cappiello V, Cazzanti F, et al. Human mesenchymal stem cells modulate B-cell functions. *Blood*. 2006 Jan 1;107(1):367–72.
- Sotiropoulou PA, Perez SA, Gritzapis AD, Baxevasis CN, Papamichail M. Interactions Between Human Mesenchymal Stem Cells and Natural Killer Cells. *Stem Cells*. 2006;24(1):74–85.
- Corcione A, Benvenuto F, Ferretti E, Giunti D, Cappiello V, Cazzanti F, et al. Human mesenchymal stem cells modulate B-cell functions. *Blood*. 2006 Jan 1;107(1):367–72.
- Abbas AK, Lichtman AHH, Pillai S. *Inmunología celular y molecular + StudentConsult*. Elsevier España; 2015. 544 p.
- Aggarwal S. Human mesenchymal stem cells modulate allogeneic immune cell responses. *Blood*. 2005;105(4):1815–22.
- Jiang X-X, Zhang Y, Liu B, Zhang S-X, Wu Y, Yu X-D, et al. Human mesenchymal stem cells inhibit differentiation and function of monocyte-derived dendritic cells. *Blood*. 2005 May 15;105(10):4120–6.
- Abbas AK, Lichtman AHH, Pillai S. *Inmunología celular y molecular + StudentConsult*. Elsevier España; 2015. 544 p.
- Skalnikova H, Motlik J, Gadher SJ, Kovarova H. Mapping of the secretome of primary isolates of mammalian cells, stem cells and derived cell lines. *Proteomics*. 2011 Feb;11(4):691–708.
- Bartholomew A, Sturgeon C, Siatskas M, Ferrer K, McIntosh K, Patil S, et al. Mesenchymal stem cells suppress lymphocyte proliferation in vitro and prolong skin graft survival in vivo. *Exp Hematol*. 2002 Jan;30(1):42–8.
- Jiang X-X, Zhang Y, Liu B, Zhang S-X, Wu Y, Yu X-D, et al. Human mesenchymal stem cells inhibit differentiation and function of monocyte-derived dendritic cells. *Blood*. 2005 May 15;105(10):4120–6.
- Akiyama K, Chen C, Wang D, Xu X, Qu C, Yamaza T, et al. Mesenchymal-stem-cell-induced immunoregulation involves FAS-ligand-/FAS-mediated T cell apoptosis. *Cell Stem Cell*. 2012 May 4;10(5):544–55.
- Ehninger A, Trumpp A. The bone marrow stem cell niche grows up: mesenchymal stem cells and macrophages move in. *J Exp Med*. 2011 Mar 14;208(3):421–8.
- Plumas J, Chaperot L, Richard M-J, Molens J-P, Bensa J-C, Favrot M-C. Mesenchymal stem cells induce apoptosis of activated T cells. *Leukemia*. 2005 Sep;19(9):1597–604.
- Nagaya N, Fujii T, Iwase T, Ohgushi H, Itoh T, Uematsu M, et al. Intravenous administration of mesenchymal stem cells improves cardiac function in rats with acute myocardial infarction through angiogenesis and myogenesis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2004 Dec;287(6):H2670–6.
- Kinnaird T, Stabile E, Burnett MS, Shou M, Lee CW, Barr S, et al. Local delivery of marrow-derived stromal cells augments collateral perfusion through paracrine mechanisms. *Circulation*. 2004 Mar 30;109(12):1543–9.
- Wang M. Human progenitor cells from bone marrow or adipose tissue produce VEGF, HGF, and IGF-1 in response to TNF by a p38 MAPK-dependent mechanism. *AJP: Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2006;291(4):R880–4.
- Lee JW, Fang X, Krasnodemskaia A, Howard JP, Matthey MA. Concise Review: Mesenchymal Stem Cells for Acute Lung Injury: Role of Paracrine Soluble Factors. *Stem Cells*. 2011;29(6):913–9.
- Hsieh J-Y, Wang H-W, Chang S-J, Liao K-H, Lee I-H, Lin W-S, et al. Mesenchymal Stem Cells from Human Umbilical Cord Express Preferentially Secreted Factors Related to Neuroprotection, Neurogenesis, and Angiogenesis. *PLoS One*. 2013;8(8):e72604.
- Ranganath SH, Levy O, Inamdar MS, Karp JM. Harnessing the Mesenchymal Stem Cell Secretome for the Treatment of Cardiovascular Disease. *Cell Stem Cell*. 2012;10(3):244–58.
- Mirotsov M, Jayawardena TM, Schmeckpeper J, Gnechhi M, Dzau VJ. Paracrine mechanisms of stem cell reparative and regenerative actions in the heart. *J Mol Cell Cardiol*. 2011 Feb;50(2):280–9.
- Mangi AA, Noiseux N, Kong D, He H, Rezvani M, Ingwall JS, et al. Mesenchymal stem cells modified with Akt prevent remodeling and restore performance of infarcted hearts. *Nat Med*. 2003 Sep;9(9):1195–201.
- Walter MNM, Wright KT, Fuller HR, MacNeil S, Johnson WEB. Mesenchymal stem cell-conditioned medium accelerates skin wound healing: An in vitro study of fibroblast and keratinocyte scratch assays. *Exp Cell Res*. 2010;316(7):1271–81.
- Teixeira FG, Carvalho MM, Panchalingam KM, Rodrigues AJ, Mendes-Pinheiro B, Anjo S, et al. Impact of the Secretome of Human Mesenchymal Stem Cells on Brain Structure and Animal Behavior in a Rat Model of Parkinsons Disease. *Stem Cells Transl Med [Internet]*. 2016; Available from: <http://dx.doi.org/10.5966/sctm.2016-0071>
- Teixeira FG, Carvalho MM, Sousa N, Salgado AJ. Mesenchymal stem cells secretome: a new paradigm for central nervous system regeneration? *Cell Mol Life Sci*. 2013;70(20):3871–82.
- Hsieh J-Y, Wang H-W, Chang S-J, Liao K-H, Lee I-H, Lin W-S, et al. Mesenchymal Stem Cells from Human Umbilical Cord Express Preferentially Secreted Factors Related to Neuroprotection, Neurogenesis, and Angiogenesis. *PLoS One*. 2013;8(8):e72604.
- Togel F. Administered mesenchymal stem cells protect against ischemic acute renal failure through differentiation-independent mechanisms. *AJP: Renal Physiology*. 2005;289(1):F31–42.
- Parekkadan B, van Poll D, Suganuma K, Carter EA, Berthiaume F, Tilles AW, et al. Mesenchymal stem cell-derived molecules reverse fulminant hepatic failure. *PLoS One*. 2007 Sep 26;2(9):e941.

39. Li H, Fu X. Mechanisms of action of mesenchymal stem cells in cutaneous wound repair and regeneration. *Cell Tissue Res.* 2012;348(3):371–7.
40. Raoufi MF, Tajik P, Dehghan MM, Eini F, Barin A. Isolation and Differentiation of Mesenchymal Stem Cells From Bovine Umbilical Cord Blood. *Reprod Domest Anim.* 2011;46(1):95–9.
41. Kinnaird T, Stabile E, Burnett MS, Shou M, Lee CW, Barr S, et al. Local delivery of marrow-derived stromal cells augments collateral perfusion through paracrine mechanisms. *Circulation.* 2004 Mar 30;109(12):1543–9.
42. Wang M. Human progenitor cells from bone marrow or adipose tissue produce VEGF, HGF, and IGF-I in response to TNF by a p38 MAPK-dependent mechanism. *AJP: Regulatory, Integrative and Comparative Physiology.* 2006;291(4):R880–4.
43. Kinnaird T, Stabile E, Burnett MS, Shou M, Lee CW, Barr S, et al. Local delivery of marrow-derived stromal cells augments collateral perfusion through paracrine mechanisms. *Circulation.* 2004 Mar 30;109(12):1543–9.
44. Wang M. Human progenitor cells from bone marrow or adipose tissue produce VEGF, HGF, and IGF-I in response to TNF by a p38 MAPK-dependent mechanism. *AJP: Regulatory, Integrative and Comparative Physiology.* 2006;291(4):R880–4.
45. Lee JW, Fang X, Krasnodembkaya A, Howard JP, Matthay MA. Concise Review: Mesenchymal Stem Cells for Acute Lung Injury: Role of Paracrine Soluble Factors. *Stem Cells.* 2011;29(6):913–9.
46. Hsieh J-Y, Wang H-W, Chang S-J, Liao K-H, Lee I-H, Lin W-S, et al. Mesenchymal Stem Cells from Human Umbilical Cord Express Preferentially Secreted Factors Related to Neuroprotection, Neurogenesis, and Angiogenesis. *PLoS One.* 2013;8(8):e72604.
47. Teixeira FG, Carvalho MM, Panchalingam KM, Rodrigues AJ, Mendes-Pinheiro B, Anjo S, et al. Impact of the Secretome of Human Mesenchymal Stem Cells on Brain Structure and Animal Behavior in a Rat Model of Parkinsons Disease. *Stem Cells Transl Med [Internet].* 2016; Available from: <http://dx.doi.org/10.5966/sctm.2016-0071>
48. Teixeira FG, Carvalho MM, Sousa N, Salgado AJ. Mesenchymal stem cells secretome: a new paradigm for central nervous system regeneration? *Cell Mol Life Sci.* 2013;70(20):3871–82.
49. Hsieh J-Y, Wang H-W, Chang S-J, Liao K-H, Lee I-H, Lin W-S, et al. Mesenchymal Stem Cells from Human Umbilical Cord Express Preferentially Secreted Factors Related to Neuroprotection, Neurogenesis, and Angiogenesis. *PLoS One.* 2013;8(8):e72604.
50. Aggarwal S. Human mesenchymal stem cells modulate allogeneic immune cell responses. *Blood.* 2005;105(4):1815–22.
51. Sze SK, de Kleijn DPV, Lai RC, Khia Way Tan E, Zhao H, Yeo KS, et al. Elucidating the Secretion Proteome of Human Embryonic Stem Cell-derived Mesenchymal Stem Cells. *Mol Cell Proteomics.* 2007;6(10):1680–9.
52. Ren G, Zhang L, Zhao X, Xu G, Zhang Y, Roberts AI, et al. Mesenchymal stem cell-mediated immunosuppression occurs via concerted action of chemokines and nitric oxide. *Cell Stem Cell.* 2008 Feb 7;2(2):141–50.
53. Sato K, Ozaki K, Oh I, Meguro A, Hatanaka K, Nagai T, et al. Nitric oxide plays a critical role in suppression of T-cell proliferation by mesenchymal stem cells. *Blood.* 2007 Jan 1;109(1):228–34.
54. Heltemes-Harris LM, Willette MJL, Vang KB, Farrar MA. The role of STAT5 in the development, function, and transformation of B and T lymphocytes. *Ann NY Acad Sci.* 2011 Jan;1217:18–31.
55. Krampera M, Cosmi L, Angeli R, Pasini A, Liotta F, Andreini A, et al. Role for interferon-gamma in the immunomodulatory activity of human bone marrow mesenchymal stem cells. *Stem Cells.* 2006 Feb;24(2):386–98.
56. Scheler M, Wenzel J, Tüting T, Takikawa O, Bieber T, von Bubnoff D. Indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO): the antagonist of type I interferon-driven skin inflammation? *Am J Pathol.* 2007 Dec;171(6):1936–43.
57. Corcione A, Benvenuto F, Ferretti E, Giunti D, Cappiello V, Cazzanti F, et al. Human mesenchymal stem cells modulate B-cell functions. *Blood.* 2006 Jan 1;107(1):367–72.
58. Kinnaird T, Stabile E, Burnett MS, Shou M, Lee CW, Barr S, et al. Local delivery of marrow-derived stromal cells augments collateral perfusion through paracrine mechanisms. *Circulation.* 2004 Mar 30;109(12):1543–9.
59. Wang M. Human progenitor cells from bone marrow or adipose tissue produce VEGF, HGF, and IGF-I in response to TNF by a p38 MAPK-dependent mechanism. *AJP: Regulatory, Integrative and Comparative Physiology.* 2006;291(4):R880–4.
60. Lee JW, Fang X, Krasnodembkaya A, Howard JP, Matthay MA. Concise Review: Mesenchymal Stem Cells for Acute Lung Injury: Role of Paracrine Soluble Factors. *Stem Cells.* 2011;29(6):913–9.
61. Ma S, Xie N, Li W, Yuan B, Shi Y, Wang Y. Immunobiology of mesenchymal stem cells. *Cell Death Differ.* 2013;21(2):216–25.
62. Sotiropoulou PA, Perez SA, Gritzapis AD, Baxevanis CN, Papamichail M. Interactions Between Human Mesenchymal Stem Cells and Natural Killer Cells. *Stem Cells.* 2006;24(1):74–85.
63. Prigione I, Benvenuto F, Bocca P, Battistini L, Uccelli A, Pistoia V. Reciprocal Interactions Between Human Mesenchymal Stem Cells and  $\gamma\delta$  T Cells Or Invariant Natural Killer T Cells. *Stem Cells.* 2009;27(3):693–702.
64. Bartholomew A, Sturgeon C, Siatskas M, Ferrer K, McIntosh K, Patil S, et al. Mesenchymal stem cells suppress lymphocyte proliferation in vitro and prolong skin graft survival in vivo. *Exp Hematol.* 2002 Jan;30(1):42–8.
65. Fierabracci A, Del Fattore A, Luciano R, Muraca M, Teti A, Muraca M. Recent advances in mesenchymal stem cell immunomodulation: the role of microvesicles. *Cell Transplant.* 2015;24(2):133–49.
66. Mokarizadeh A, Delirez N, Morshedi A, Mosayebi G, Farshid A-A, Mardani K. Microvesicles derived from mesenchymal stem cells: potent organelles for induction of tolerogenic signaling. *Immunol Lett.* 2012 Sep;147(1-2):47–54.
67. Zhang B, Yin Y, Lai RC, Tan SS, Choo ABH, Lim SK. Mesenchymal stem cells secrete immunologically active exosomes. *Stem Cells Dev.* 2014 Jun 1;23(11):1233–44.
68. Blazquez R, Sanchez-Margallo FM, de la Rosa O, Dalemans W, Alvarez Y, Tarazona R, et al. Immunomodulatory Potential of Human Adipose Mesenchymal Stem Cells Derived Exosomes on in vitro Stimulated T Cells. *Front Immunol.* 2014 Nov 4;5:556.
69. Parisi R, Symmons DPM, Griffiths CEM, Ashcroft DM. Identification and Management of Psoriasis and Associated Comorbidity (IMPACT) project team. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. *J Invest Dermatol.* 2013 Feb;133(2):377–85.
70. Lowes MA, Suárez-Fariñas M, Krueger JG. Immunology of psoriasis. *Annu Rev Immunol.* 2014;32:227–55.
71. Koo JYM, Levin EC, Leon A, Wu JJ, Lebwohl MG. Mild to Moderate Psoriasis, Third Edition. CRC Press; 2014. 233 p.
72. Raychaudhuri SK, Mavarakis E, Raychaudhuri SP. Diagnosis and classification of psoriasis. *Autoimmun Rev.* 2014 Apr;13(4-5):490–5.
73. Davidovici BB, Sattar N, Prinz JC, Jörg PC, Puig L, Emery P, et al. Psoriasis and systemic inflammatory diseases: potential mechanistic links between skin disease and co-morbid conditions. *J Invest Dermatol.* 2010 Jul;130(7):1785–96.
74. Samarasekera E, Sawyer L, Parnham J, Smith CH, on behalf of the Guideline Development Group. Assessment and management of psoriasis: summary of NICE guidance. *BMJ.* 2012;345(oct24 1):e6712–e6712.
75. Puig L, López A, Vilarrasa E, García I. Efficacy of biologics in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials with different time points. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014 Dec;28(12):1633–53.
76. Lowes MA, Suárez-Fariñas M, Krueger JG. Immunology of psoriasis. *Annu Rev Immunol.* 2014;32:227–55.
77. Victor FC, Gottlieb AB. TNF-alpha and apoptosis: implications for the pathogenesis and treatment of psoriasis. *J Drugs Dermatol.* 2002 Dec;1(3):264–75.
78. Grine L, DeJager L, Libert C, Vandenbroucke RE. An inflammatory triangle in psoriasis: TNF, type I IFNs and IL-17. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2015 Feb;26(1):25–33.
79. Kirkham BW, Kavanaugh A, Reich K. Interleukin-17A: a unique pathway in immune-mediated diseases: psoriasis, psoriatic arthritis and rheumatoid arthritis. *Immunology.* 2014 Feb;141(2):133–42.
80. Harden JL, Krueger JG, Bowcock AM. The immunogenetics of Psoriasis: A comprehensive review. *J Autoimmun.* 2015 Nov;64:66–73.
81. Kofoed K, Skov L, Zachariae C. New drugs and treatment targets in psoriasis. *Acta Derm Venereol.* 2015 Feb;95(2):133–9.
82. Sato K, Ozaki K, Oh I, Meguro A, Hatanaka K, Nagai T, et al. Nitric oxide plays a critical role in suppression of T-cell proliferation by mesenchymal stem cells. *Blood.* 2007 Jan 1;109(1):228–34.
83. Sheng H, Wang Y, Jin Y, Zhang Q, Zhang Y, Wang L, et al. A critical role of IFN $\gamma$  in priming MSC-mediated suppression of T cell proliferation through up-regulation of B7-H1. *Cell Res.* 2008 Aug;18(8):846–57.
84. Chen M, Su W, Lin X, Guo Z, Wang J, Zhang Q, et al. Adoptive transfer of human gingiva-derived mesenchymal stem cells ameliorates collagen-induced arthritis via suppression of Th1 and Th17 cells and enhancement of regulatory T cell differentiation. *Arthritis Rheum.* 2013 May;65(5):1181–93.
85. Sato K, Ozaki K, Oh I, Meguro A, Hatanaka K, Nagai T, et al. Nitric oxide plays a critical role in suppression of T-cell proliferation by mesenchymal stem cells. *Blood.* 2007 Jan 1;109(1):228–34.
86. Gouveia de Andrade AV, Bertolino G, Riewaldt J, Bieback K, Karbanová J, Odendahl M, et al. Extracellular vesicles secreted by bone marrow- and adipose tissue-derived mesenchymal stromal cells fail to suppress lymphocyte proliferation. *Stem Cells Dev.* 2015 Jun 1;24(11):1374–6.

87. Conforti A, Scarsella M, Starc N, Giorda E, Biagini S, Proia A, et al. Microvesicles derived from mesenchymal stromal cells are not as effective as their cellular counterpart in the ability to modulate immune responses in vitro. *Stem Cells Dev.* 2014 Nov 1;23(21):2591-9.
88. Dorronsoro A, Ferrin I, Salcedo JM, Jakobsson E, Fernández-Rueda J, Lang V, et al. Human mesenchymal stromal cells modulate T-cell responses through TNF- $\alpha$ -mediated activation of NF- $\kappa$ B. *Eur J Immunol.* 2014 Feb;44(2):480-8.
89. Gu J, Lin C-M, Gu W, Cai X-Z, Li Z, Ren M-M, et al. [Immunomodulatory effect of UC-MSC on function of immunocytes of rats with collagen type II induced arthritis]. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi.* 2014 Feb;22(1):166-70.
90. Sharma AK, Lu G, Jester A, Johnston WF, Zhao Y, Hajzuz VA, et al. Experimental abdominal aortic aneurysm formation is mediated by IL-17 and attenuated by mesenchymal stem cell treatment. *Circulation.* 2012 Sep 11;126(11 Suppl 1):S38-45.
91. Mokarizadeh A, Delirez N, Morshedi A, Mosayebi G, Farshid A-A, Dalir-Naghadeh B. Phenotypic modulation of auto-reactive cells by insertion of tolerogenic molecules via MSC-derived exosomes. *Veterinary Research Forum.* 2012;3(4):257.
92. Sun Y, Kong W, Huang S, Shi B, Zhang H, Chen W, et al. Comparable therapeutic potential of umbilical cord mesenchymal stem cells in collagen-induced arthritis to TNF inhibitor or anti-CD20 treatment. *Clin Exp Rheumatol.* 2017 Mar;35(2):288-95.
93. Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, Reich K, Griffiths CEM, Papp K, et al. Secukinumab in plaque psoriasis--results of two phase 3 trials. *N Engl J Med.* 2014 Jul 24;371(4):326-38.
94. Hsu S-C, Wang L-T, Yao C-L, Lai H-Y, Chan K-Y, Liu B-S, et al. Mesenchymal stem cells promote neutrophil activation by inducing IL-17 production in CD4+ CD45RO+ T cells. *Immunobiology.* 2013 Jan;218(1):90-5.
95. Luz-Crawford P, Kurtz M, Bravo-Alegria J, Contreras R, Nova-Lamperti E, Tejedor G, et al. Mesenchymal stem cells generate a CD4+ CD25+ Foxp3+ regulatory T cell population during the differentiation process of Th1 and Th17 cells. *Stem Cell Res Ther.* 2013 Jun 4;4(3):65.
96. Li H, Wang L, Pang Y, Jiang Z, Liu Z, Xiao H, et al. In patients with chronic aplastic anemia, bone marrow-derived MSCs regulate the Treg/Th17 balance by influencing the Notch/RBP-J/FOXP3/ROR $\gamma$ t pathway. *Sci Rep [Internet].* 2017 [cited 2017 Mar 7];7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5307358/>
97. Favaro E, Carpanetto A, Lamorte S, Fusco A, Caorsi C, Deregibus MC, et al. Human mesenchymal stem cell-derived microvesicles modulate T cell response to islet antigen glutamic acid decarboxylase in patients with type 1 diabetes. *Diabetologia.* 2014 Aug 1;57(8):1664-73.
98. Del Papa B, Sportoletti P, Cecchini D, Rosati E, Balucani C, Baldoni S, et al. Notch1 modulates mesenchymal stem cells mediated regulatory T-cell induction. *Eur J Immunol.* 2013 Jan 1;43(1):182-7.
99. Rashedi I, Gomez-Aristizabal A, Wang X, Viswanathan S, Keating A. TLR3 or TLR4 Activation Enhances MSC-Mediated Treg Generation Via Notch Signaling. *Blood.* 2015 Dec 3;126(23):3604-3604.
100. Wang J, Yu M, Chen S, Zhao J, Zhang Y, Lin X, et al. HO-1-Transduced Mesenchymal Stem Cells Attenuate aGVHD By Inhibiting HIF-1 $\alpha$  /ROR- $\gamma$ t and then Down-Regulate Proportion of TH17/Treg. *Blood.* 2015 Dec 3;126(23):5421-5421.
101. Mease PJ, Goffe BS, Metz J, VanderStoep A, Finck B, Burge DJ. Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomised trial. *Lancet.* 2000 Jul;356(9227):385-90.
102. Hueber W, Patel DD, Dryja T, Wright AM, Koroleva I, Bruin G, et al. Effects of AIN457, a fully human antibody to interleukin-17A, on psoriasis, rheumatoid arthritis, and uveitis. *Sci Transl Med.* 2010 Oct 6;2(52):52ra72.
103. Liu Y, Mu R, Wang S, Long L, Liu X, Li R, et al. Therapeutic potential of human umbilical cord mesenchymal stem cells in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2010 Nov 16;12(6):R210.
104. Zheng ZH, Li XY, Ding J, Jia JF, Zhu P. Allogeneic mesenchymal stem cell and mesenchymal stem cell-differentiated chondrocyte suppress the responses of type II collagen-reactive T cells in rheumatoid arthritis. *Rheumatology.* 2008 Jan;47(1):22-30.
105. Gonzalez-Rey E, Gonzalez MA, Varela N, O'Valle F, Hernandez-Cortes P, Rico L, et al. Human adipose-derived mesenchymal stem cells reduce inflammatory and T cell responses and induce regulatory T cells in vitro in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010 Jan;69(1):241-8.
106. González MA, Gonzalez-Rey E, Rico L, Büscher D, Delgado M. Treatment of experimental arthritis by inducing immune tolerance with human adipose-derived mesenchymal stem cells. *Arthritis Rheum.* 2009 Apr;60(4):1006-19.
107. Djouad F, Fritz V, Apparailly F, Louis-Plence P, Bony C, Sany J, et al. Reversal of the immunosuppressive properties of mesenchymal stem cells by tumor necrosis factor alpha in collagen-induced arthritis. *Arthritis Rheum.* 2005 May;52(5):1595-603.
108. Papadopoulou A, Yiangou M, Athanasiou E, Zogas N, Kaloyannidis P, Batsis I, et al. Mesenchymal stem cells are conditionally therapeutic in preclinical models of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2012 Oct;71(10):1733-40.
109. Wang L, Wang L, Cong X, Liu G, Zhou J, Bai B, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cell therapy for patients with active rheumatoid arthritis: safety and efficacy. *Stem Cells Dev.* 2013 Dec 15;22(24):3192-202.
110. 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. *Biochemistry and Biophysics Reports [Internet].* 2016 Oct; Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2405580816302138>
111. 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 Feb 10;24(5):233-48.
112. De Jesus MM, Santiago JS, Trinidad CV, See ME, Semon KR, Fernandez MO Jr, et al. Autologous adipose-derived mesenchymal stromal cells for the treatment of psoriasis vulgaris and psoriatic arthritis: A case report. *Cell Transplant [Internet].* 2016 Jun 9; Available from: <http://dx.doi.org/10.3727/096368916X691998>
113. 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 Mar;129(3):e13-4.
114. Ahronowitz I, Harp J, Shinkai K. Etiology and Management of Pyoderma Gangrenosum. *Am J Clin Dermatol.* 2012;13(3):191-211.
115. Anzalone CL, Cohen PR. Acute febrile neutrophilic dermatosis (Sweet's syndrome). *Curr Opin Hematol.* 2013 Jan;20(1):26-35.
116. Marzano AV, Fanoni D, Antiga E, Quaglino P, Caproni M, Crosti C, et al. Expression of cytokines, chemokines and other effector molecules in two prototypic autoinflammatory skin diseases, pyoderma gangrenosum and Sweet's syndrome. *Clin Exp Immunol.* 2014 Oct;178(1):48-56.
117. Marzano AV, Cugno M, Trevisan V, Fanoni D, Venegoni L, Berti E, et al. Role of inflammatory cells, cytokines and matrix metalloproteinases in neutrophil-mediated skin diseases. *Clin Exp Immunol.* 2010 Oct;162(1):100-7.
118. Miller J, Yentzer BA, Clark A, Jorizzo JL, Feldman SR. Pyoderma gangrenosum: a review and update on new therapies. *J Am Acad Dermatol.* 2010 Apr;62(4):646-54.
119. Akiyama K, Chen C, Wang D, Xu X, Qu C, Yamaza T, et al. Mesenchymal-stem-cell-induced immunoregulation involves FAS-ligand-/FAS-mediated T cell apoptosis. *Cell Stem Cell.* 2012 May 4;10(5):544-55.
120. Kim J, Hematti P. Mesenchymal stem cell-educated macrophages: a novel type of alternatively activated macrophages. *Exp Hematol.* 2009 Dec;37(12):1445-53.
121. Chen L, Tredget EE, Wu PYG, Wu Y. Paracrine factors of mesenchymal stem cells recruit macrophages and endothelial lineage cells and enhance wound healing. *PLoS One.* 2008 Apr 2;3(4):e1886.
122. Ehninger A, Trumpp A. The bone marrow stem cell niche grows up: mesenchymal stem cells and macrophages move in. *J Exp Med.* 2011 Mar 14;208(3):421-8.
123. Thornsberry LA, English JC 3rd. Etiology, diagnosis, and therapeutic management of granuloma annulare: an update. *Am J Clin Dermatol.* 2013 Aug;14(4):279-90.
124. Das B, Kashino SS, Pulu I, Kalita D, Swami V, Yeger H, et al. CD271+ Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells May Provide a Niche for Dormant Mycobacterium tuberculosis. *Sci Transl Med.* 2013 Jan 30;5(170):170ra13-170ra13.

Correspondencia: Julio Valdivia Silva  
jvaldivias@utec.edu.pe

Fecha de recepción: 03-06-18  
Fecha de aprobación: 08-07-18