

Células madre mesenquimales como nueva terapia en dermatología: conceptos básicos.

Antonio J. Villatoro Jiménez, Fernando Fariñas Guerrero.

ImmuneStem, Instituto de Inmunología Clínica y Terapia Celular, Málaga, España.

RESUMEN

La importancia clínica que han alcanzado las patologías inmunomediadas en Dermatología Veterinaria, está obligando al desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas más eficaces y seguras. En los últimos años, han surgido novedosas y prometedoras terapias biológicas que están facilitando enormemente el manejo terapéutico de patologías de origen inmune en nuestros pacientes. En este artículo vamos a profundizar en la que por el momento ha despertado mayor interés por sus prometedores resultados, como es la terapia celular con células madre mesenquimales, gracias a una de sus propiedades más sorprendentes: su capacidad inmunoreguladora.

Dada la importancia que estas estrategias supondrán en un futuro no muy lejano, queremos profundizar en los conocimientos básicos, fundamentales para el veterinario clínico, de todo lo relacionado con las células madre, tipos, mecanismo de acción así como las ventajas e inconvenientes de su utilización como elemento terapéutico. Por último, abordaremos su aplicación específica en Dermatología, analizando el presente y futuro de estas terapias en dicha especialidad.

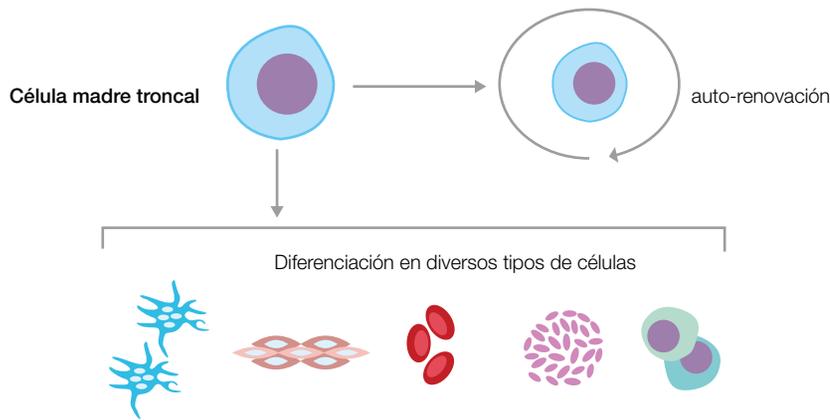
INTRODUCCIÓN

La importancia clínica que han alcanzado las patologías inmunomediadas en Dermatología Veterinaria, está obligando al desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas más eficaces y seguras.

Los tratamientos con diferentes inmunomoduladores constituyen la principal herramienta clínica a corto y medio plazo para estas afecciones. Sin embargo, las alternativas actuales con tratamientos inmunomoduladores en Dermatología Veterinaria, se basan en la aplicación de un número limitado de fármacos, que principalmente van desde los clásicos corticoides, pasando por las ciclosporinas, hasta moléculas más modernas como los inhibidores de la Jak (oclacitinib). En todos ellos se han descrito efectos iatrogénicos por su empleo a largo plazo.

En los últimos años, han surgido novedosas y prometedoras terapias biológicas que están facilitando enormemente el manejo terapéutico de patologías de origen inmune en nuestros pacientes.

Más específicamente, vamos a describir las que por el momento han despertado mayor interés por sus prometedores resultados, como es la terapia celular con células madre mesenquimales, gracias a una de sus propiedades más sorprendentes: su capacidad inmunoreguladora.



F.1

TERAPIA CELULAR

La terapia celular es el uso de células como agentes terapéuticos, y está planteando una alternativa curativa para enfermedades cuyo tratamiento actual no es efectivo o simplemente no existe, al proporcionar elementos capaces de producir la regeneración de estos órganos y tejidos dañados.

Entre todo el conjunto de células candidatas a ser empleadas en estas terapias avanzadas, han sido las células madre o troncales las que han despertado mayores expectativas entre la comunidad científica gracias a sus prometedores resultados.

Sirva de ejemplo, que actualmente, en la especie humana existen más de 5.700 estudios clínicos para el tratamiento de diferentes patologías que emplean diversos tipos de células madre (www.clinicaltrials.gov).

CÉLULA MADRE

Una célula troncal o madre, es un tipo de célula indiferenciada que, independiente a su origen, comparten dos características comunes (Figura 1):

- **Capacidad de auto-renovación:** originan células hijas o clones de características idénticas a su progenitora, lo que le confiere la capacidad de perpetuarse. Ello permite que un número limitado de células madre de un tejido u órgano se mantengan indiferenciadas por largo tiempo, actuando como reservorio ante determinadas necesidades fisiológicas o patológicas.

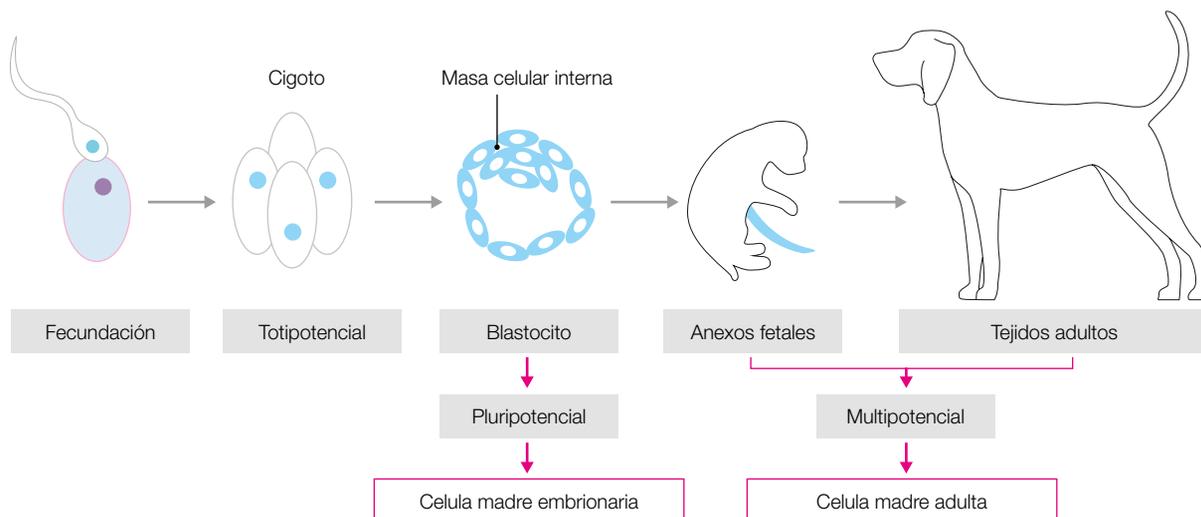
- **Potencialidad o capacidad de continuar la vía de diferenciación para la que está programada:** producen células de uno o más tejidos maduros y plenamente diferenciados, encargadas de reparar/reponer el estado homeostático del tejido u órgano donde se ubican.

TIPOS DE CÉLULA MADRE

Las células madre se pueden clasificar de manera simple atendiendo a dos criterios: potencialidad y origen (Figura 2). En función de su potencialidad, es decir, por su capacidad de diferenciación en otros linajes celulares se dividen en:

- **Totipotenciales:** pueden originar todos los tipos de células de las tres capas germinativas del organismo (ectodermo, mesodermo y endodermo), de los anejos extraembrionarios, como placenta y cordón umbilical. Proceden de la división del huevo o cigoto hasta el estado de mórula y antes de la formación del blastocito.
- **Pluripotenciales:** son células embrionarias procedente del embrioblasto o masa celular interna del blastocito. Capaces de diferenciarse en cualquier tipo celular de las tres capas germinativas, pero no en las que forman estructuras extraembrionarias.
- **Multipotenciales:** parcialmente especializadas, con capacidad de originar un número determinado de tipos celulares, en principio, de su propia capa germinativa de origen.

FIGURA 1. Concepto de célula madre: capacidad de auto-renovación y potencialidad.



F.2

FIGURA 2. Clasificación de células las células madre según su origen y potencialidad.

- **Unipotenciales o somáticas:** pueden diferenciarse en un único tipo celular del tejido donde residen para mantener su homeostasis.

Por su origen podemos clasificarlas en:

- **Embrionarias:** presentes en las primeras etapas de desarrollo del embrión antes de que se produzca su implantación en el útero. Son obtenidas de embriones en sus primeras fases de desarrollo por biotecnología, como la transferencia nuclear somática o clonación, partenogénesis o por reprogramación de células adultas (células madre pluripotenciales inducidas o iPSCs).

A pesar de su enorme potencialidad (toti o pluripotenciales), su empleo en terapia celular presenta una serie de inconvenientes:

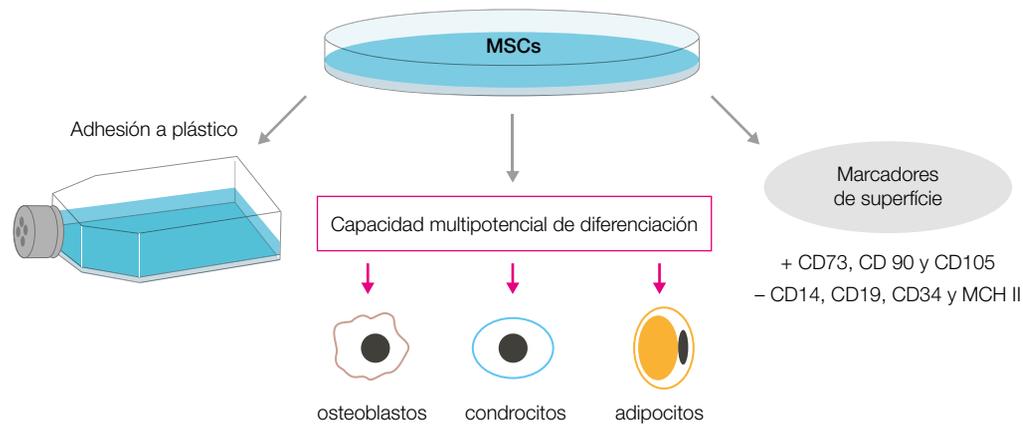
- Su cultivo/obtención es más complicado y costoso que otros tipos de células troncales.
- Son oncogénicas, es decir, su aplicación in vivo puede producir teratomas (tumor que contiene células de las tres capas germinativas embrionarias).
- Limitaciones morales o legislativas, fundamentalmente en el campo de la Medicina Humana.
- **Extraembrionarias:** localizadas en los anejos extraembrionarios, tales como amnios, placenta y cordón umbilical, que envuelven al feto durante la gestación. Son una fuente no invasiva y abundante de diversos tipos de células madre, multipotenciales y con nula inmuno-

genicidad, lo que les permite ser inmunoprivilegiadas al no expresar el antígeno mayor de histocompatibilidad tipo II (MHC-II), concediéndoles la ventaja de uso alogénico (ser implantadas en individuos diferentes al donante). A diferencia de las embrionarias, no producen teratomas y carecen de limitaciones morales o legislativas. Por su facilidad de obtención de los tejidos donde se alojan tienen un enorme futuro en Medicina Humana.

- **Adultas:** ubicadas en diferentes tejidos del individuo adulto, con capacidad de autorrenovación y, mediante procesos de diferenciación mantienen la homeostasis del tejido en el que se encuentran, al actuar como reservorio natural de células de repuesto.

La activación y proliferación de las células troncales adultas es el mecanismo más importante de regeneración tisular en humanos y animales, cuya actividad está condicionada por el nicho en que se localizan.

Las células troncales adultas, han sido aisladas de multitud de tejidos y órganos: células madre hematopoyéticas (médula ósea), células madre neuronales (sistema nervioso), células madre cardíacas (corazón), células madre hepáticas (hígado), células madre pancreáticas (páncreas), células madre limbares (ojo), células madre de la cresta neural (piel y bulbo olfatorio), células madre mesenquimales (diferentes tejidos de origen mesodérmico), entre otros.



F.3

En la actualidad, de todo este colectivo, son las células madre mesenquimales la principal fuente de estudio y aplicación en Medicina Veterinaria.

Está más que descrito que según su origen manifiestan diferencias respecto a cantidad, proliferación, capacidad de diferenciación, fenotipado, propiedades inmunomoduladoras, etc.

FIGURA 3. Caracterización de las células madre mesenquimales (MSCs).

CÉLULAS MADRE MESENQUIMALES (MSCS)

Son también conocidas como células madre de estroma mesenquimal. Son células indiferenciadas, de origen no hematopoyético, con capacidad de auto-renovación y localizadas en diversos tejidos adultos o extraembrionarios. Ontogénicamente proceden de la capa embrionaria del mesodermo (Figura 3). Son multipotenciales, por lo que son capaces, bajo las condiciones adecuadas, de diferenciarse hacia miocitos, osteoblastos, condroblastos, tenocitos, cardiomiocitos, hepatocitos, células neuronales, endoteliales, fotorreceptoras, entre otras. Además, presentan la capacidad de migración y anidamiento hacia el lugar de la lesión en respuesta a las citoquinas, quimoquinas y factores de crecimiento allí liberadas.

Se han aislado de diferentes tejidos adultos como médula ósea, tejido adiposo, sangre periférica, músculo, ligamento periodontal, cartílago articular, periostio, etc., y en tejidos extraembrionarios como sangre o matriz del cordón umbilical, membrana y líquido amniótico.

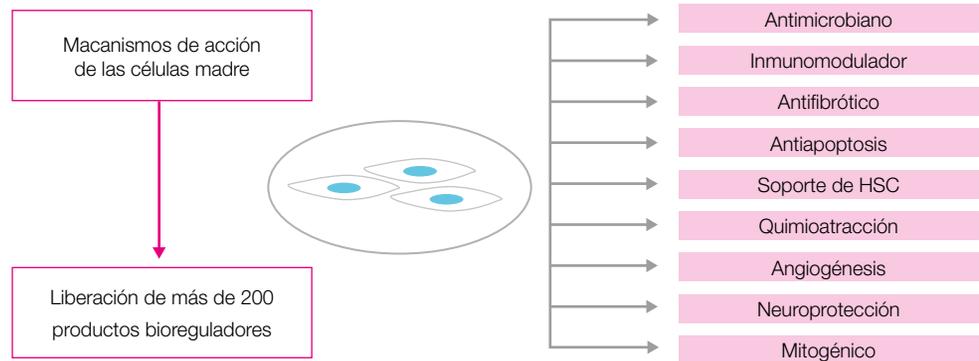
En Medicina Veterinaria son las MSCs procedentes de médula ósea y tejido adiposo las principales fuentes de empleo en terapia celular, gracias a la facilidad de obtención de los tejidos donde se localizan.

MECANISMO DE ACCIÓN

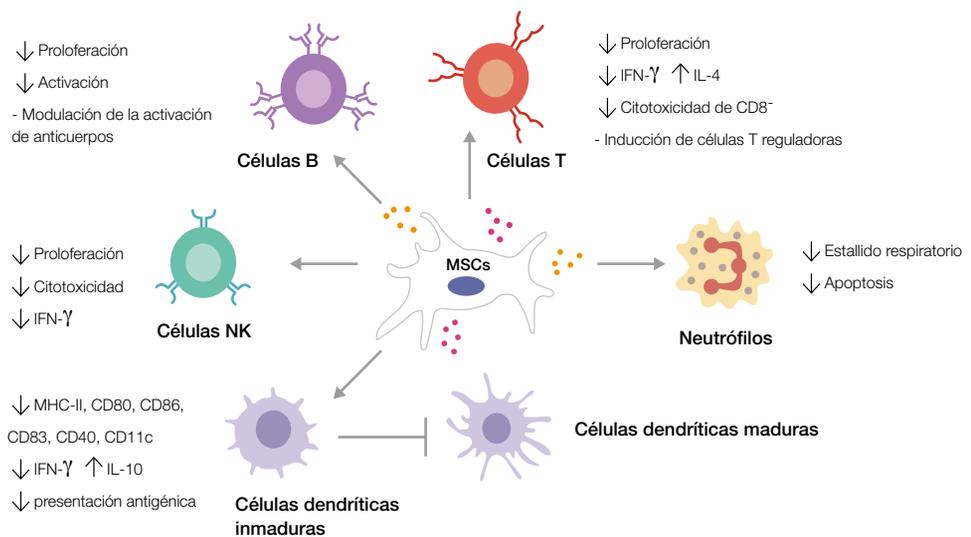
Además de su función como reservorio de células indiferenciadas para la regeneración de los tejidos donde se ubican, cada vez hay más evidencias que el mecanismo de acción de las MSC se realiza por efectos inmunomoduladores y antiinflamatorios (Figura 4).

El mismo es llevado a cabo a través de la liberación de una gran variedad de sustancias bioactivas con efectos autocrinos y paracrinos, englobadas bajo el concepto de secretoma. Ahí se incluyen casi 200 tipos diferentes de moléculas, incluyendo proteínas, factores de crecimiento, antioxidantes, proteosomas y exosomas, cuyo objetivo son multitud de dianas biológicas (efecto pleiotrópico). Su composición varía con la especie, edad, procedencia y microambiente donde se desenvuelven las propias MSC; en cualquier caso, expresan diferentes genes implicados responsables de diferentes efectos: producción de matriz extracelular, antiapoptótico, antifibrótico, quimioatracción, neuroprotector, morfogénico, angiogénico, antimicrobiano e inmunomodulador, etc.

De entre todos los mecanismos de actuación de las MSC, es más que aceptado que la habilidad de modular el sistema inmune, juega un papel vital en casi todos los efectos terapéuticos atribuidos a éstas.



F.4



F.5

FIGURA 4. Efectos biológicos de las MSCs.

FIGURA 5. Mecanismo de acción de las MSCs sobre las distintas poblaciones de células del sistema inmune.

CAPACIDAD INMUNOREGULADORA

El efecto inmunomodulador es ejercido tanto sobre la respuesta inmune innata como adaptativa, a través de diferentes mecanismos como el contacto directo célula a célula y la secreción de diferentes sustancias solubles entre las que destacan la indolamina 2,3-dioxigenasa (IDO), prostaglandina E2 (PGE2), factor de crecimiento transformante (TGF- β), factor de crecimiento hepático (HGF), óxido nítrico (NO), interleuquina 10 (IL10) y antagonista del receptor de interleuquina 1, entre otras (Figura 5).

Importante indicar que el comportamiento inmunomodulador varía con la especie y fuente celular.

Respuesta inmune innata

Sobre la inmunidad innata, las MSC han demostrado capacidad de modular las células NK, suprimiendo su proliferación, la producción de citoquinas y su citotoxicidad frente diversos objetivos, mediado a través de la secreción de factores solubles principalmente IDO, PGE2 y TGF- β .

Por otro lado, también disminuyen la actividad y maduración de las células dendríticas (células presentadoras de antígenos), induciendo la falta de respuesta de las células T (por la desregulación de la expresión de moléculas presentadoras y coestimuladoras), fenómeno mediado por la interleuquina 6, la cual es producida de forma constitutiva por las propias MSCs.

También se ha descrito, su habilidad de reprogramar los macrófagos de un fenotipo proinflamatorio M1 hacia un fenotipo antiinflamatorio M2, capaz de modular la respuesta inmune.

Respuesta inmune adaptativa

Sobre la inmunidad adaptativa demuestran un aspecto muy interesante de inmunoregulación, por su amplia capacidad de acción tanto sobre la inmunidad celular (Th1) como la humoral (Th2).

Es considerado que uno de los mayores mecanismos de inmunomodulación de las MSC es la regulación de las células T, tanto los CD4+ colaboradores como los CD8+ citotóxicos, al disminuir la secreción de citoquinas pro-inflamatorias por parte de diferentes poblaciones de células inmunes, vía secreción de factores solubles antes citados.

Su capacidad inmunomoduladora también se complementa gracias a su importante potencial para promover la generación y mantenimiento de la actividad de diferentes tipos de células T reguladoras.

TERAPIA CELULAR CON MSCS EN VETERINARIA

El empleo de MSC de diferentes fuentes, representa en la actualidad una realidad en el tratamiento de algunas enfermedades de difícil curación en nuestras mascotas. Son muy diversas las especialidades clínicas en nuestra profesión en las que su empleo aporta unas nuevas perspectivas terapéutica como Ortopedia, Oftalmología, Neurología, Medicina Interna, Traumatología, Dermatología, Inmunopatología, entre otras.

Es por tanto, que la Medicina Veterinaria ha integrado perfectamente estas nuevas terapias, permitiendo no solo su empleo clínico en diferentes patologías de nuestras animales domésticos, sino sirviendo de escalón intermedio para realizar una traslación de sus resultados como modelo preclínico a Medicina Humana. Se debe recordar que la terapia con células madre en Veterinaria comenzó hace más de una década en el tratamiento de lesiones tendinosas en el caballo.

Por otro lado, gracias a su consideración de “inmunoprivilegiadas”, por la falta de expresión de MHC-II y moléculas coestimuladoras (como CD40, CD80 y CD86), pueden emplearse de manera alógena, ya que escapan del reconocimiento y la acción de células T y NK del receptor.

Este aspecto será de gran relevancia en Medicina Veterinaria, donde factores

como la edad, medicación y enfermedades concomitantes tienen un impacto negativo en la capacidad regenerativa de las propias MSC, incluyendo cambios en el potencial de diferenciación, proliferación, expresión génica, capacidad angiogénica e inmunomodulación.

A ello, debe sumarse el hecho de que en determinadas razas de animales de compañía (limitados por su pequeño tamaño) o animales que por su delicado estado, hace muy difícil obtener muestras de algún tejido y, por consiguiente el posible trasplante autólogo de sus MSC puede ser inviable.

Gracias a su resistencia a la criopreservación, permiten la creación de bancos celulares que facilitarán la logística necesaria para estas terapias avanzadas, con una rápida iniciación del tratamiento, evitando la nueva extracción del tejido donante y aislamiento de sus MSC. Por otro lado, también permitirá seleccionar los mejores donantes al evaluar previamente in vitro sus MSC, personalizando la terapia.

TERAPIA CELULAR CON MSCS EN DERMATOLOGÍA

El empleo de MSCs de diferentes orígenes, ha abierto nuevas perspectivas en el tratamiento de diversas patologías cutáneas de difícil curación, tanto en Medicina Humana como Veterinaria, y que se resumen básicamente en estrategias dirigidas hacia la cicatrización y estrategias inmunomoduladoras en dermatopatías de origen inmune.

ESTRATEGIAS CON MSCS EN CICATRIZACIÓN Y REPARACIÓN TISULAR

El número de pacientes con heridas/úlceras cutáneas crónicas representa a veces un gran reto terapéutico debido a la dificultad de su manejo clínico y alta tasa de recurrencia, tanto en humanos como veterinarios. Su incidencia ha aumentado debido al envejecimiento de la población, la diabetes, la obesidad y otras patologías concomitantes.

Las MSC intervienen en todas las fases de reparación tisular: inflamación, proliferación y remodelación. En la fase

inflamatoria, las MSC desempeñan un papel fundamental de control, atenuando directamente la respuesta inflamatoria en el entorno de la herida al aumentar la producción de factores antiinflamatorios, como la IL-10, IL-4 y TGF- β . Por otro lado, disminuyen la producción local de factores proinflamatorios como el factor de necrosis tumoral- α (TNF- α) e interferón- γ (INF- γ) y suprimir el reclutamiento y proliferación de células T activadas que responden a la lesión. Una actuación inadecuada en esta fase dará lugar a una producción excesiva de cicatrices.

Por otro lado, la angiogénesis es un proceso fisiológico clave en la cascada de cicatrización de heridas. Durante su reparación existe un aumento de la neovascularización, creándose una red microvascular dentro del tejido de granulación. Las MSC desempeñan un papel fundamental en la conducción de la angiogénesis, al secretar factores claves de señalización y crecimiento (factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y factor inducido por hipoxia-1a) y dirigir la interacción de célula a célula. El fallo del proceso de angiogénesis durante la reparación de la herida conduce al desarrollo de las heridas crónicas.

Las MSC pueden además mejorar la cicatrización de heridas a través del aumento de la secreción de factores de crecimiento: factor de crecimiento epidérmico (EGF), el factor de crecimiento de queratinocitos, el factor de crecimiento insulínico 1 (IGF-1) y el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF-). Existe evidencia de sus propiedades antimicrobianas al secretar factores bactericidas, como LL-37 y aumentando indirectamente la cantidad de fagocitosis mediante la activación de factores inmunomoduladores.

Por tanto, la terapia con MSCs ofrecen posibilidades prometedoras gracias a su potencial diferenciador multipotente, efectos paracrinos, propiedades antiinflamatorias/inmunomoduladoras, que desempeñan un papel crítico, al permitir que la herida evolucione hacia la siguiente etapa de reparación y evite convertirse en una herida crónica no cicatrizante.

ESTRATEGIAS INMUNOMODULADORAS EN DERMATOPATÍAS DE ORIGEN INMUNE

Dermatitis atópica

La dermatitis atópica canina (DAC), es una enfermedad multifactorial crónica, siendo la dermatopatía más frecuente del perro, y con bastantes similitudes a la enfermedad humana.

Se caracteriza por una disfunción de la barrera de la piel, donde se describen alteraciones de su composición lipídica (ceramidas) y proteica (filagrina), del estrato corneo y pérdida de agua transepidérmica, que predispone a una mayor penetración de alérgenos. La piel de individuos atópicos tiende a producir menos antimicrobianos (defensinas, catelicidinas, etc.), con la predisposición a la infección secundaria típica de esta patología. Agentes infecciosos como *Staphylococcus pseudointermedius*, *Staphylococcus intermedius* y *Malassezia pachydermatis*, agravan el cuadro de la DAC (piodermas y otitis), y producen fenómenos de sensibilización alérgica frente a estos gérmenes, induciéndose grandes cantidades de anticuerpos IgE.

Los queratinocitos tienen un importante papel inmunológico, actuando como células primordiales para el establecimiento de procesos inflamatorios cutáneos, pudiendo llegar a producir una serie de citoquinas que pueden inducir todo el proceso.

Desde el punto de vista inmunopatológico, la DAC es compleja, involucrando muchos tipos de células y vías inflamatorias en su desarrollo, progresión y patología. En la DAC, los animales atópicos muestran una tendencia patológica a la producción de IgE específica para alérgenos, lo que resulta en la sensibilización de los mastocitos y la respuesta alérgica (hipersensibilidad Tipo I). En su forma aguda, las lesiones cutáneas están asociadas a la presencia de numerosos linfocitos T colaboradores (CD4+) que infiltran el epitelio y la dermis superficial. Estos linfocitos, tienen un marcado perfil Th2, siendo especialmente productivos en citoquinas del tipo IL-4, IL-13 e IL-3, entre otras. La IL-4 e IL-13 activan la proliferación y diferenciación de linfocitos B, promoviendo la producción de anticuerpos del tipo IgE, mientras que la IL-31 partici-



F.5



F.6

pa activamente en la producción del prurito. Una activación inadecuada de las células T reguladoras (*Tregs*) se sospecha que es una característica inmunológica clave de la respuesta alérgica en esta enfermedad. Se ha encontrado en sangre periférica, que el número de células *Tregs* CD4 CD25 + FoxP3 +, se incrementa en perros con DAC, y esto se correlaciona con los síntomas clínicos, similar a la dermatitis de los seres humanos.

En lesiones crónicas, existe una menor expresión de estas citoquinas Th2, incrementándose otras más acordes con un perfil Th1 como la IL-2 y el interferón-. En resumen, la DAC comienza siendo una enfermedad típicamente Th2, para, a posteriori y conforme se va cronificando, convertirse en una patología con un perfil mixto Th2/Th1.

En los últimos años ha sido descrito el efecto inmunomodulador de la terapia con MSCs en modelos animales y en el ser humano, demostrando una importante mejoría del cuadro clínico, gracias a sus efectos sobre la inhibición de la activación de células T y B, liberación de citoquinas antiinflamatorias (IL-10 y TGF- β), disminución de la producción de IL-4 e INF-, así como la producción de IgE.

Nuestro grupo ha demostrado la eficacia terapéutica y seguridad en el empleo de las MSCs en perros con DAC refractarios a los tratamientos convencionales, presentando una mejoría significativa en los signos clínicos y prurito, así como un alto grado de satisfacción por parte del propietario (Figura 6 y 7).

Pénfigo foliáceo

El pénfigo foliáceo es una enfermedad autoinmune de la piel mediada por anticuerpos, y caracterizada por acantólisis. La patogénesis implica la producción de autoanticuerpos IgG4 e IgG1, frente a proteínas de las moléculas de adhesión de los queratinocitos (desmosomas), siendo la desmogleína I y desmocolina los principales antígenos implicados en humanos y perros. La unión de anticuerpos a dichas moléculas de adhesión interrumpe la cohesión intercelular de los queratinocitos, lo que se traduce en acantólisis y lesiones típicas como ampollas y pústulas intraepidérmicas. El pénfigo foliáceo ha sido relacionado con la exposición a fármacos, neoplasias e incluso, con algunas dermatosis de origen alérgico. Tradicionalmente, el tratamiento para el pénfigo foliáceo canino ha sido la inmunosupresión, con sus efectos secundarios y donde sólo el 53% de los casos tratados sobreviven durante más de 1 año.

Ha sido publicado el tratamiento de esta patología en un caso refractario a los esteroides en el perro mediante terapia celular con MSCs de tejido adiposo y modificadas con el gen CTLA4 (el cual tiene un potente efecto inhibitor de los linfocitos T), incrementando así su capacidad inmunosupresora.

Lupus eritematoso sistémico

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad inmunomediada multisistémica, asociado a varios síndromes clí-

FIGURAS 6 y 7. Resultados de la Inmunoterapia con MSCs en la Dermatitis Atópica canina refractaria. Figura 6 Inicio. Figura 7 A los 6 meses.

nicos, como poliartritis, glomerulonefritis, anemia hemolítica, trombocitopenia y dermatopatías. El LES, es caracterizado por la producción de auto-anticuerpos frente a diferentes componentes del núcleo celular, desencadenándose una respuesta de hipersensibilidad de tipo II (citotóxicos) y III (inmunocomplejos).

En la especie canina, ha sido descrita una predisposición genética relacionada con algunos genotipos del antígeno mayor de histocompatibilidad tipo II con un importante riesgo genético de padecerla.

El trasplante alogénico de MSCs representa una importante estrategia en el tratamiento de casos refractarios en humanos, con una remisión clínica del 50% de los pacientes tratados. Se ha demostrado que la estrategia de utilizar MSCs procedentes del propio enfermo (trasplante autólogo), es ineficaz, al participar las mismas en el propio proceso de la enfermedad, lo que las hace ineficaces.

Actualmente hay estudios que demuestran la eficacia y seguridad de la terapia con MSCs en pacientes humanos en un periodo de 6 años con esta patología.

En la actualidad existen en humana 5 estudios clínicos con MSCs de diferentes fuentes frente al lupus.

Forunculosis anal canina (fístulas anales)

La forunculosis anal canina, es una enfermedad inflamatoria crónica ulcerosa y progresiva, de base genética y origen inmunomediado. Se caracteriza por el desarrollo de fístulas perianales, que causa un cuadro clínico de difícil manejo y signos severos como dolor intenso a la defecación (disquecia), sangre fresca en heces (hematoquecia), colitis, diarrea, constipación, tenesmo, y cambios en el carácter y estado anímico del animal.

En su etiopatogenia hay una disfunción del sistema inmune, con una respuesta patológica Th1 e incremento de la producción de citoquinas IL-2, TNF e INF- γ , acompañado de una aberrante polarización de los macrófagos, responsables de la liberación de metaloproteasas 9 y 13 a nivel del tejido afectado responsable de la ulceración final del mismo.

Dado su etiología inmunomediada, el tratamiento actual es basado en el uso de

fármacos inmunosupresores, con porcentajes de resolución muy variables, alto índice de recidivas y efectos secundarios por su uso continuado.

El perro, dado la similitud de sus lesiones, es considerado como modelo animal superior para las fístulas perianales en la enfermedad de Crohn, corroborado por la existencia de alteraciones similares en genes que predisponen a esta enfermedad en la especie humana. Dichos genes estarían relacionados con proteínas de la familia de las butipirinas, que juegan un papel fundamental en la regulación de la inflamación intestinal.

Existen diferentes estudios en que el empleo de MSCs en fístulas perianales, gracias a su efecto inmunomodulador, pueden regular la inflamación y favorecer la cicatrización, incrementando localmente la liberación delIDO, responsable de inhibir la proliferación de células T y sus mediadores inflamatorios (IL-2, TNF y INF- γ), además de favorecer la regeneración de los tejidos lesionados.

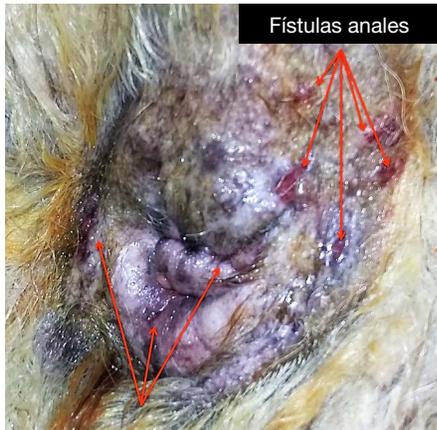
En la actualidad en medicina humana, y gracias a un equipo investigador español, está a punto de comercializarse el primer tratamiento de terapia celular con MSCs alogénicas de tejido adiposo para el tratamiento de fístulas perianales en pacientes con la enfermedad de Crohn.

En la especie canina la terapia celular con células madre mesenquimales (MSCs) como protocolo inmunomodulador en las fístulas anales severas y refractarias en el perro permite un alto índice de resultados positivos. Obtenemos una desaparición de la sintomatología clínica, permitiendo la cicatrización de las mismas y la eliminación de medicación inmunosupresora. Insistir que el éxito de esta terapia se basa en la adecuada selección del paciente, tipo y dosis celular, vía de administración y medicación concomitante (Figuras 8 y 9).

Vasculitis inmunomediadas cutáneas

La vasculitis es un proceso inflamatorio que afecta a los vasos sanguíneos, caracterizado por la inflamación y destrucción de los mismos, con la consiguiente interrupción del flujo sanguíneo al tejido afectado.

Las vasculitis cutáneas inmunomediadas normalmente son secundarias a la



F.8



F.9



F.10



F.11

deposición de inmunocomplejos en las paredes de los vasos, como consecuencia de una respuesta de hipersensibilidad tipo III. La alteración del endotelio produce una extravasación de eritrocitos, células inmunes y mediadores inflamatorios, con la consiguiente disminución del caudal sanguíneo hacia las zonas afectadas. Clínicamente se presenta inflamación con edema, eritema, necrosis local y ulceración.

Van asociadas a diversas causas, la mayoría de la veces de difícil diagnóstico, entre las que se encuentran infección subyacente, reacciones vacunales, a fármacos o idiopáticas, entre otras.

La terapia celular inmunomoduladora en estos pacientes nos está permitiendo un manejo clínico más eficaz y eliminando la necesidad de otros fármacos inmunosupresores, mejorando su pronóstico (Figuras 10 y 11).

Bibliografía

1. Kim HS, Lee JH, Roh KH, Jun HJ, Kang KS, Kim TY. Clinical Trial of Human Umbilical Cord Blood-Derived Stem Cells for the Treatment of Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: Phase I/IIa Studies. *Stem Cells*. 2017;35(1):248-55.
2. Ogliari KS, Marinowic D, Brum DE, Loth F. Stem cells in dermatology*. *An Bras Dermatol*. 2014;89(2):286-92.
3. Villatoro AJ, Fernandez V, Claros S, Rico-Llanos GA, Becerra J, Andrades JA. Use of adipose-derived mesenchymal stem cells in keratoconjunctivitis sicca in a canine model. *Biomed Res Int*. 2015;2015:527926.
4. Carrade DD, Borjesson DL. Immunomodulation by Mesenchymal Stem Cells in Veterinary Species. *Comparative Medicine*. 2013;63(3):207-17.
5. Ferrer L, Kimbrel EA, Lam A, Falk EB, Zewe C, Juopperi T, et al. Treatment of perianal fistulas with human embryonic stem cell-derived mesenchymal stem cells: a canine model of human fistulizing Crohn's disease. *Regen Med*. 2016;11(1):33-43.

FIGURAS 8 y 9. Resultados de la Inmunoterapia con MSCs en la Furunculosis Anal canina. Figura 8 Inicio. Figura 9 A los 4 meses.

FIGURAS 10 y 11. Resultados de la Inmunoterapia con MSCs en la Vasculitis Inmunomediada Cutánea. Figura 10 Inicio. Figura 11 A las 3 semanas.

6. Zajic LB, Webb TL, Webb P, Coy JW, Dow SW, Quimby JM. Comparison of proliferative and immunomodulatory potential of adipose-derived mesenchymal stem cells from young and geriatric cats. *J Feline Med Surg*. 2016.
 7. Kim JW, Lee JH, Lyoo YS, Jung DI, Park HM. The effects of topical mesenchymal stem cell transplantation in canine experimental cutaneous wounds. *Veterinary Dermatology*. 2013;24(2):242-E53.
 8. Hoffman LM CM. Characterization and culture of human embryonic stem cells. *Nat Biotechnol*; 2005. p. 699-708.
 9. Hoffman AM, Dow SW. Concise Review: Stem Cell Trials Using Companion Animal Disease Models. *Stem Cells*. 2016;34(7):1709-29.
 10. Lee J, Lee KS, Kim CL, Byeon JS, Gu NY, Cho IS, et al. Effect of donor age on the proliferation and multipotency of canine adipose-derived mesenchymal stem cells. *J Vet Sci*. 2016.
 11. de Bakker E, Van Ryssen B, De Schauwer C, Meyer E. Canine mesenchymal stem cells: state of the art, perspectives as therapy for dogs and as a model for man. *Vet Q*. 2013;33(4):225-33.
 12. de Witte SFH, Franquesa M, Baan CC, Hoogduijn MJ. Toward Development of iMesenchymal Stem Cells for Immunomodulatory Therapy. *Front Immunol*. 2015;6.
 13. Glenn JD, Whartenby KA. Mesenchymal stem cells: Emerging mechanisms of immunomodulation and therapy. *World J Stem Cells*. 2014;6(5):526-39.
 14. Klinker MW, Wei CH. Mesenchymal stem cells in the treatment of inflammatory and autoimmune diseases in experimental animal models. *World J Stem Cells*. 2015;7(3):556-67.
 15. Malhotra S, Hu MS, Marshall CD, Leavitt T, Cheung AT, Gonzalez JG, et al. Mesenchymal Stromal Cells as Cell-Based Therapeutics for Wound Healing. *Stem Cells Int*. 2016;2016:4157934.
 16. Wang D, Niu L, Feng X, Yuan X, Zhao S, Zhang H, et al. Long-term safety of umbilical cord mesenchymal stem cells transplantation for systemic lupus erythematosus: a 6-year follow-up study. *Clin Exp Med*. 2016.
-



Clindervet

Revista clínica
de dermatología
veterinaria



Con el patrocinio exclusivo de



www.diavet.es

Suscríbete **AQUÍ**





Clindervet
Revista clínica
de dermatología
veterinaria

9



Multimédisa
ediciones
veterinarias