

PSORIASIS: UNA REVISIÓN DE LA ENFERMEDAD Y DE LOS MODELOS DE PIEL *IN VITRO* PARA SU ESTUDIO

MADARIAGA, JORDI; ^{A1} SÁNCHEZ-LÓPEZ, ELENA; ^{A,B} ORTIZ, ALBA; ^{A,B} ESPINA, MARTA; ^{A,B} PRAT, JOSEFINA; ^{A,B} MUÑOZ, MONTSERRAT; ^{A,B} GARCÍA, MARÍA LUISA; ^{A,B} PUJOL, MONTSERRAT^{A,B}

^A Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, y Físico-química
Facultad de Farmacia y Ciencias de la Alimentación
Universidad de Barcelona

^B Instituto de Nanociencia y Nanotecnología (IN2UB), Universidad de Barcelona

Resumen

La psoriasis es una patología autoinmune de carácter inflamatorio con una alta prevalencia a nivel mundial que todavía no tiene cura. La complejidad de esta enfermedad y de la composición de la piel hace que resulte difícil establecer un tratamiento adecuado para cada persona. En esta revisión se plantea conocer la estructura y la función de la piel, las causas y las manifestaciones clínicas asociadas a la psoriasis, las terapias actualmente utilizadas y cuáles son los modelos de piel *in vitro* que se emplean hoy en día en la investigación de esta patología, para lo cual se ha realizado una búsqueda bibliográfica en bases de datos definidas usando palabras clave. La psoriasis afecta sobre todo a la piel, que es un órgano muy complejo, y puede variar en la zona afectada y en su intensidad. Para el estudio de esta enfermedad se han desarrollado modelos *in vitro* que permiten replicar la piel para investigar nuevas terapias farmacológicas. Algunos de ellos se desarrollan a partir de cultivos celulares, mientras que otros, denominados de tipo biofísico, simulan algunas propiedades de la piel, cada uno con sus respectivas ventajas y limitaciones. La investigación de modelos de piel es prioritaria para la búsqueda de nuevos tratamientos que sean eficaces y seguros.

Palabras clave: Psoriasis, tratamiento de la psoriasis, diagnóstico de la psoriasis, modelo *in vitro* de piel.

Resum

La psoriasi és una malaltia autoimmune de caràcter inflamatori amb una alta prevalença a escala mundial que no té cura actualment. La complexitat d'aquesta malaltia i de la composició de la pell fan difícil establir un tractament adequat per a cada persona. En aquesta revisió es planteja conèixer l'estructura i la funció de la pell, les causes i les manifestacions clíniques associades a la psoriasi, les teràpies actualment utilitzades i quins són els models de pell *in vitro* que s'utilitzen avui en dia en la investigació d'aquesta malaltia. Per a això s'ha realitzat una cerca bibliogràfica en bases de dades definides utilitzant paraules clau. La psoriasi afecta majoritàriament la pell, que és un òrgan altament complex, i pot variar en la zona afectada i en la seva intensitat. Per estudiar aquesta malaltia s'han desenvolupat models *in vitro* que permeten replicar la pell per investigar noves teràpies farmacològiques. Alguns models *in vitro* es desenvolupen a partir de cultius cel·lulars, mentre que altres, anomenats de tipus biofísic, simulen algunes propietats de la pell, cadascun amb els seus respectius avantat-

¹ Licenciado en Química y Farmacia (jordi.madariaga@gmail.com).

ges i limitacions. La investigació de models de pell és prioritària per a la cerca de nous tractaments que siguin eficaços i segurs.

Paraules clau: psoriasi, tractament de la psoriasi, diagnòstic de la psoriasi, model de pell *in vitro*.

Abstract

Psoriasis is an autoimmune, inflammatory disease with high prevalence worldwide. The complexity of this disease and the composition of the skin make it difficult to choose the right treatment for each person. This review aims to elucidate the structure and function of the skin, the causes and clinical manifestations of psoriasis, the therapies currently used, and the *in vitro* skin models used nowadays in this research area. Psoriasis mainly affects the skin, which is an extremely complex organ, varying the affected area and its intensity. For the study of psoriasis, *in vitro* models that allow the skin to be replicated have been developed to investigate new pharmacological therapies. Some of these models are developed from cell cultures, while others, called biophysical models, simulate some properties of the skin, each with its respective advantages and limitations. The research of skin models is a top priority for finding effective and safe new treatments for patients.

Keywords: psoriasis, psoriasis treatment, psoriasis diagnosis, *in vitro* skin model.

1. Introducción

La psoriasis es una enfermedad autoinmune de carácter inflamatorio que afecta principalmente a la piel y a las articulaciones (Kim *et al.*, 2011). Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), se define como una enfermedad crónica, no contagiosa, dolorosa, desfigurante e incapacitante, para la que no hay cura, y genera un gran impacto negativo en la calidad de vida de los pacientes (WHO, 2014). En la 67ª Asamblea Mundial de la Salud de esta organización, celebrada en el año 2014, se reconoció la importancia de esta patología y se comprometieron esfuerzos para combatir el estigma y la exclusión de las personas que la padecen. También se reconoció la existencia de pacientes que padecen la enfermedad debido a un mal diagnóstico o a su retraso, a tratamientos inadecuados o a falta de acceso a la atención médica (WHO, 2014).

La psoriasis es una enfermedad que afecta a personas de todas las edades, etnias y procedencias. En la actualidad la padecen alrededor de 60 millones de personas en todo el mundo (Griffiths *et al.*, 2021). En España se ha observado que su prevalencia es del 2,3 %, lo que significa aproximadamente 1.080.000 casos entre los 47 millones de habitantes del país, y afecta sobre todo a hombres (un 2,7 % versus un 1,9 % en mujeres). En la variable edad, se ha observado una mayor prevalencia en el segmento de entre 60 y 69 años, mientras que, respecto a la presencia de la enfermedad en diferentes zonas geográficas, no se han observado diferencias significativas entre la zona norte, centro y sur mediterránea de la Península (Ferrándiz *et al.*, 2014; El Maghraby *et al.*, 2008).

La psoriasis tiene un impacto importante en diferentes aspectos en cuanto a calidad de vida relacionada con la salud: física, psicológica y social. La psoriasis interfiere en distintos ámbitos de la vida diaria, genera estrés psicológico y altera las relaciones sociales de quienes la padecen. El efecto que genera es comparable al de otras patologías crónicas como el cáncer, la artritis, las enfermedades cardiovasculares, la depresión o la diabetes mellitus. Por ello es importante que el tratamiento tenga en cuenta las múltiples implicaciones de la enfermedad (Rapp y Feldman, 1999).

La búsqueda de tratamientos cada vez más seguros y eficaces va de la mano del desarrollo de nuevos modelos de investigación que permitan obtener resultados fiables. La utili-

zación de diversos modelos de piel *in vivo*, *in vitro* e *in silico* permite ampliar la búsqueda de nuevos tratamientos, así como mejorar los ya existentes. Si bien los modelos de piel *in vivo* parecen ser los más adecuados para la investigación, en su elección se deben tener en cuenta los aspectos éticos que rodean la utilización de animales de experimentación y los compromisos en torno a reducir su uso. Es en este contexto en el que los modelos *in vitro* e *in silico* surgen como opciones de gran relevancia en la investigación de patologías que afectan a la piel y sus posibles tratamientos, incluyendo la psoriasis. Esta revisión tiene como objetivo describir la estructura y la función de la piel, así como la psoriasis en cuanto síntomas, causa y tratamientos actuales, y analizar la evidencia respecto a los modelos de piel *in vitro* que pueden ser de utilidad para la investigación de enfermedades dermatológicas, entre las que se encuentra la psoriasis.

2. Estructura y función de la piel

La piel es el órgano más grande del cuerpo. Está formada por tejido epitelial y recubre todas las superficies libres del cuerpo que se encuentran en contacto con el medio exterior. Es parte de la inmunidad innata; posee una función protectora contra agentes físicos, químicos o biológicos, y es responsable de la regulación de la temperatura corporal, de las sensaciones cutáneas, de la excreción de desechos a través del sudor, de la síntesis de precursores de vitamina D y de la absorción transdérmica de fármacos, entre otras (El Maghraby *et al.*, 2008).

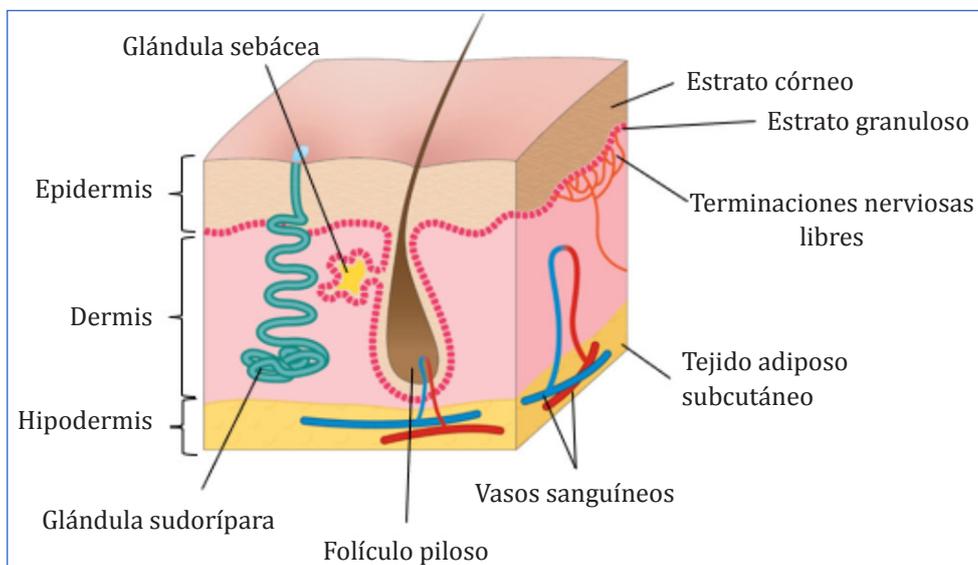


Figura 1. Estructura de la piel. La figura es de elaboración propia del autor y contiene imágenes modificadas de Servier Medical Art (<https://smart.servier.com>) con licencia de Creative Commons Attribution 3.0 (unported license).

La piel está constituida por tres capas interrelacionadas cuya integridad es fundamental para mantener la homeostasis del organismo: la dermis, la epidermis y la hipodermis (figura 1). La *epidermis* es la capa más externa de la piel y tiene como función la impermeabilización y la protección, actuando como barrera. Carece de inervación e irrigación propias, por lo que se nutre por difusión de los capilares presentes en la dermis. Esta capa está formada, a su vez, por subcapas, de la más superficial a la más interna: estrato córneo, que contiene corneocitos y lípidos extracelulares; estrato lúcido; estrato granuloso; estrato espi-

noso y estrato basal. En este último se encuentran los melanocitos, encargados de la producción de melanina, las células de Merkel y las células de Langerhans. La *dermis* es la capa más gruesa de la piel, y tiene la función de dar soporte y protección frente a lesiones mecánicas, resistencia, flexibilidad y elasticidad. Está constituida por tejido conectivo denso, fibroblastos, células de Langerhans y linfocitos; vasos sanguíneos, anexos cutáneos, receptores y fibras nerviosas. Esta capa, al estar muy irrigada e innervada, supone la entrada de diversos fármacos al organismo a través de la piel. En ella se pueden diferenciar dos tipos de estratos: papilar y reticular. La capa más profunda corresponde a la *hipodermis*, compuesta por tejido conectivo laxo, por ejemplo, tejido adiposo, y en la cual se pueden encontrar, además, vasos sanguíneos, receptores y fibras nerviosas; además, cumple la función de reservorio energético, protección, aislamiento y regulación de la temperatura (El Maghraby *et al.*, 2008; Zhang *et al.*, 2015).

3. Vías de penetración de moléculas a través de la piel

La absorción a través de la piel es el proceso mediante el cual las sustancias químicas van desde la superficie externa de esta hasta la circulación sistémica. La piel, al ser un órgano con permeabilidad selectiva, permitirá que la absorción de fármacos se realice a través de difusión pasiva. Este proceso implica atravesar la epidermis, que constituye la mayor barrera fisicoquímica del organismo, para poder llegar a la dermis, y de ahí a la circulación sistémica (Kao *et al.*, 1985). Dependiendo de si el fármaco atraviesa las células del estrato córneo o utiliza anexos cutáneos como folículos pilosos, glándulas sebáceas o sudoríparas, podemos distinguir dos vías: la vía transepidérmica o la vía transpendicular, respectivamente (Zsikó *et al.*, 2019). Esta última se puede clasificar en otras dos vías: la transfolicular y la transudorípara. La primera implica la interacción del fármaco con los folículos pilosos y las glándulas sebáceas, y es la ideal para aquellas sustancias lipofílicas y/o de elevado peso molecular por efecto del ambiente lipófilo producido por la secreción de las dichas glándulas, mientras que la segunda será más adecuada para las moléculas de carácter hidrófilo, ya que podrán difundir a través de los poros gracias al ambiente acuoso generado por el tumor (Zsikó *et al.*, 2019).

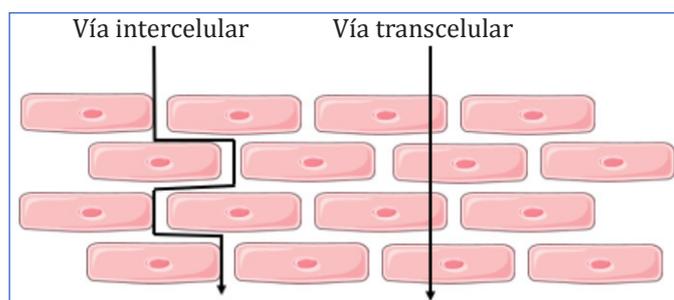


Figura 2. Vías de permeación intercelular y transcelular a través de la epidermis. La figura es de elaboración propia del autor y contiene imágenes modificadas de Servier Medical Art (<https://smart.servier.com>) con licencia de Creative Commons Attribution 3.0 (unported license).

Es importante mencionar que algunas enfermedades metabólicas y/o dermatológicas, como la psoriasis, alteran la integridad de la piel y producen alteraciones en la estructura química y en la composición lipídica y proteica, que pueden, finalmente, afectar a la respuesta a fármacos que se administran por esta vía (Xu y Chien, 1991).

4. Psoriasis

4.1. Patogenicidad

La psoriasis es una enfermedad compleja en la cual está implicada una serie de citoquinas y células del sistema inmune, y cuya etiología aún no es del todo conocida, a pesar de que se sabe que intervienen factores genéticos y ambientales (Griffiths *et al.*, 2021; Lowes *et al.*, 2014; Feldman, 2021).

La piel psoriática ha demostrado que tiene un patrón de expresión génica diferente al de la piel normal. Además, se han descrito múltiples alelos (HLA-Cw6, HLADQ, CCHCR1, CYP1A1) y locus (PSORS1-9, PSORSASI) que están asociados a un riesgo de padecer la enfermedad, así como numerosos factores ambientales o de comportamiento que pueden propiciar la exacerbación de la patología, como un traumatismo cutáneo, el tabaquismo, algunas infecciones, medicamentos y estrés (Armstrong y Read, 2020).

4.2. Clínica

Las manifestaciones clínicas de la psoriasis pueden ser muy variadas según la zona del cuerpo a la que afecte, la virulencia y el tipo de lesión. Existen diferentes tipos de psoriasis, siendo más común la psoriasis crónica en placas.

La *psoriasis crónica en placas* afecta a más o menos el 80-90 % de los pacientes, y se caracteriza por la aparición de lesiones en forma de placas o manchas con márgenes bien definidos, distribuidas de forma simétrica por el cuerpo, que pueden surgir en zonas limitadas o cubrir una extensión más amplia. Las lesiones suelen tener un tamaño de entre 1 y 10 cm, y un color similar (Kim y Yeoung, 2011; Feldman, 2021). Durante el baño pueden desprenderse, y con la aplicación de emolientes pueden tornarse temporalmente invisibles. El síntoma más característico es el picor en las placas, sobre todo con la psoriasis moderada a severa o durante la exacerbación de la enfermedad (Feldman, 2021). Las zonas más afectadas son los codos, las rodillas, el cuero cabelludo, el tronco y la grieta intergluteal (Iorizzo, 2015). En función de la zona del cuerpo en la cual aparecen las lesiones psoriáticas, podemos distinguir diferentes variantes de este tipo de psoriasis, como la psoriasis inversa o intertriginosa, la psoriasis en las uñas, la psoriasis palmoplantar o la psoriasis del cuero cabelludo (Griffiths *et al.*, 2021; Feldman, 2021; Iorizzo, 2015).

Otras variantes menos comunes de la psoriasis comprenden:

- Psoriasis guttata o en gota: corresponde al 2 % de los casos de psoriasis, y se caracteriza por la aparición de placas y pápulas pequeñas de color rosa de menos de 1 cm de diámetro, que se suelen localizar en el tronco y las extremidades proximales. Más o menos dos tercios de los pacientes con este tipo de psoriasis han tenido antes un episodio de faringitis o tonsilitis, por lo general asociada a una infección por *Streptococcus*. Si bien este tipo de psoriasis se resuelve de forma instantánea en niños y adultos jóvenes, en alrededor de un 40 % de los casos evoluciona a psoriasis en placa (Griffiths *et al.*, 2021; Iorizzo, 2015; Elmetts *et al.*, 2019).
- Psoriasis pustulosa: esta forma es poco común y morfológicamente distinta. Se caracteriza por la presencia de pústulas estériles y eritema. Cuando se presenta de forma generalizada, lo que se conoce como enfermedad de von Zumbusch, puede generar complicaciones graves y amenazar la vida del paciente. Puede estar causa-

da por infección, embarazo o por la retirada brusca de glucocorticoides (Griffiths *et al.*, 2021, Iorizzo, 2015).

- Psoriasis eritrodérmica: es un tipo de psoriasis poco frecuente y severa, que puede poner en riesgo la vida del paciente. Se caracteriza por manifestarse con un eritema generalizado, y la pérdida de la integridad de la piel como barrera puede llevar a una condición de hipotermia, fallo cardíaco, desequilibrio electrolítico y facilitar infecciones (Griffiths *et al.*, 2021, Iorizzo, 2015).
- Psoriasis anular: se presenta como un eritema de placas bien demarcadas con un centro claro y una extensión generalizada (Griffiths *et al.*, 2021, Iorizzo, 2015).

4.3. Asociación con otras patologías

La psoriasis se puede asociar con muchas otras patologías, principalmente la artritis psoriática, que por lo general afecta a un 10-40 % de los pacientes con psoriasis, y suele iniciarse unos diez años después de la aparición de la patología en la piel. La artritis psoriática se caracteriza por rigidez, dolor e inflamación en las articulaciones, hasta el punto de poder llegar a destrozarlas (Armstrong y Read, 2020).

Otras patologías asociadas a la psoriasis incluyen la obesidad, el síndrome metabólico, enfermedades cardiovasculares, diabetes, tumores malignos, infecciones, desórdenes autoinmunes, depresión y ansiedad. Esto significa que será necesario combinar el tratamiento propio de la psoriasis con el de las otras enfermedades (Iorizzo, 2015; Elmets *et al.*, 2019). Se ha observado también que se asocia con patologías gastrointestinales como la enfermedad inflamatoria intestinal debido a que comparten mecanismos similares de patogenicidad, inmunitarios y predisposición genética (Vlachos *et al.*, 2016).

4.4. Diagnóstico

El diagnóstico de la psoriasis se realiza a partir del examen físico de las lesiones y de su evolución, su morfología y su distribución en la piel. Asimismo, se debe indagar en la historia clínica del paciente para establecer si existen antecedentes familiares de la enfermedad, los posibles desencadenantes, la aparición de los síntomas y si hay síntomas musculoesqueléticos que pudieran sugerir artritis psoriática. Un examen completo de la piel debe incluir una inspección en aquellas zonas donde suele haber afectación: las uñas, el cuero cabelludo, rodillas, codos, la hendidura intergluteal y la zona anogenital. Rara vez es necesaria una biopsia de piel, aunque puede ser de utilidad para descartar infecciones fúngicas superficiales u otras enfermedades de la piel como dermatitis seborreica, dermatitis atópica o, en casos de eritrodermia, para descartar linfoma de células T (Kim *et al.*, 2011; Griffiths *et al.*, 2021; Iorizzo, 2015).

4.5. Tratamiento

El tratamiento de la psoriasis, al ser esta una enfermedad crónica y sin cura, tiene como objetivo controlar los brotes y mantener la piel lo más estable posible. La elección de la terapia depende de la gravedad clínica del cuadro, de su fenotipo, de la historia del tratamiento, del impacto psicosocial, de la presencia de artritis psoriática y de otras comorbilidades y medi-

camentos concomitantes. Por lo tanto, se deberán considerar varios aspectos de la enfermedad y ajustar el tratamiento de acuerdo con la evolución de la enfermedad (Reid y Griffiths, 2020).

En cuanto a la psoriasis en placa, el tratamiento se establece en función de su gravedad. Se inicia con terapia tópica, seguida de terapia oral y, en casos más graves, terapia biológica. De acuerdo con la gravedad de la enfermedad, se puede distinguir entre psoriasis leve y grave. Aplicar el tratamiento adecuado implicará una disminución del impacto psicológico, una mejora en la calidad de vida y un ahorro en los costes asociados a la atención pública (WHO, 2014; Griffiths *et al.*, 2021). El protocolo de actuación se describe en la figura 3.

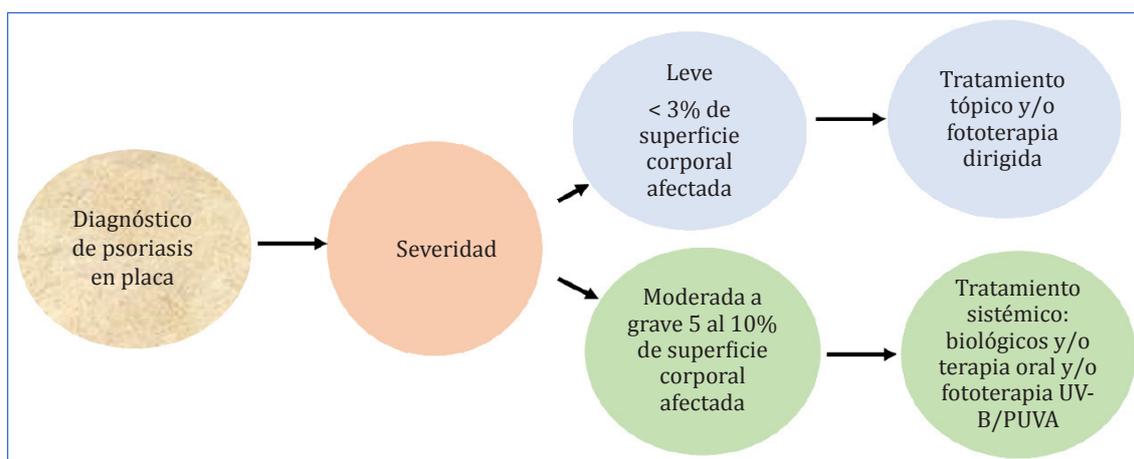


Figura 3. Protocolo de tratamiento de la psoriasis en placa. Basada en Armstrong *et al.* (2010).

4.5.1. Tratamiento de psoriasis leve

La psoriasis leve se caracteriza por afectar a un $\leq 3\%$ de la superficie corporal. El tratamiento incluye diversas opciones:

-Corticosteroides tópicos (CET): es el tratamiento de elección para la mayoría de los pacientes con psoriasis leve o localizada. Estos fármacos poseen una acción antiinflamatoria, antiproliferativa y vasoconstrictora local, y actúan regulando genes que codifican citoquinas proinflamatorias. La eficacia del tratamiento dependerá de la concentración utilizada y de la adherencia al tratamiento por parte del paciente. Se ha de escoger el corticosteroide adecuado en función de la concentración y el vehículo, teniendo en cuenta la ubicación de las lesiones para minimizar los efectos adversos.

Los CET se clasifican teniendo en cuenta su potencia. La utilización de CET de alta potencia a intervalos breves de dosificación y a largo plazo en zonas intertriginosas o piel sana puede provocar atrofia de la piel, telangiectasias y estrías. Asimismo, su uso en zonas del cuerpo extensas durante un periodo de tiempo prolongado podría generar una supresión del eje hipotálamo – hipófisis – glándula suprarrenal, sobre todo en niños.

Los CET se pueden utilizar solos o en combinación con análogos de vitamina D tópicos (betametasona + calcipotriol) o agentes queratolíticos (halobetazol + tazaroteno). La combinación de fármacos ha demostrado una mayor eficacia y un menor perfil de efectos adversos.

- Análogos de vitamina D tópicos: actúan uniéndose a los receptores de vitamina D en las células T y en los queratinocitos para bloquear su proliferación y estimular

su diferenciación. Suele utilizarse el calcitriol en combinación con calcipotriol. Los principales efectos adversos incluyen irritación de la piel, ardor, picor y edema. No suelen presentar problemas a nivel sistémico, excepto en individuos con insuficiencia renal (Griffiths *et al.*, 2021; Armstrong y Read, 2020).

- Inhibidores de la calcineurina tópicos: actúan bloqueando la activación de células T al inhibir la síntesis de IL-2 e IFN- γ . Algunos ejemplos incluyen el tacrolimus y el pimecrolimus. Su efectividad es menor al de los CET, pero presentan un perfil de seguridad más aceptable al no generar atrofia cutánea con su uso prolongado, lo que los hace ideales para su aplicación en las zonas intertriginosas y el área facial. Sus principales efectos adversos incluyen irritación en la piel, sobre todo en las zonas más inflamadas, así como ardor y picor (Griffiths *et al.*, 2021; Armstrong y Read, 2020).
- Queratolíticos tópicos: dentro de estos se encuentran los siguientes fármacos:
 - Tazaroteno: es un retinoide que actúa inhibiendo la proliferación de queratinocitos y ayuda a descomponer las placas gruesas de la piel. Sus principales efectos adversos son el ardor y la irritación, que se pueden reducir disminuyendo la concentración utilizando formulaciones en crema, alternando los días de dosificación o combinando con CET. Este medicamento ha de evitarse en el embarazo.
 - Ácido salicílico: puede reducir la descamación, pero puede producir irritación. Puede ver incrementada su penetración en la piel si se usa con CET o inhibidores de la calcineurina. No es posible aplicarlo antes de la fototerapia (Griffiths *et al.*, 2021; Armstrong y Read, 2020).
 - Fototerapia dirigida: consiste en la exposición de zonas concretas de piel lesionada a luz con determinadas longitudes de onda de alta intensidad (308 nm), que pueden ayudar a mejorar las placas de la psoriasis. A diferencia de la luz solar, este es un proceso controlado y se evita la exposición a longitudes de onda responsables de la carcinogénesis. Con este tratamiento es posible observar mejoras en los pacientes al cabo de dos meses (Armstrong y Read, 2020).

4.5.2. Tratamiento de la psoriasis moderada a grave

La psoriasis moderada se caracteriza por afectar a un 3-10 % de la superficie corporal, mientras que la psoriasis grave afecta a un porcentaje superior al 10 %. En estos casos, el tratamiento ha de ser sistémico en combinación con terapia tópica, y está destinado a tratar áreas que no responden a la terapia tópica por sí sola.

- Fototerapia: se basa en la utilización de rayos UV-B de banda estrecha (311 nm), UV-B de banda amplia (290-320 nm) o psolarenos (metoxaleno) más UV-A (PUVA). Por lo general, se prefiere el tratamiento con UV-B de banda estrecha. Los rayos UV-B son capaces de inducir la apoptosis de los queratinocitos y disminuir la producción de citoquinas proinflamatorias por parte de las células T. Sus efectos adversos incluyen eritema, picor, ampollas, fotoenvejecimiento y fotocarcinogénesis. Las UV de banda estrecha, a diferencia de las de banda amplia, han demostrado mayor eficacia, generar una mayor duración de la remisión y poseer un menor potencial a la hora de producir eritemas a igual dosis física, aunque poseen un mayor potencial fotocarcinogénico. Los PUVA, por su parte, consisten en la administración por vía tópica u oral de un psolareno, cuya función es intercalarse en el ADN y

reducir su replicación, seguido de la irradiación con rayos UV-A (320-400 nm). Debido a su alto potencial carcinogénico, no es un tratamiento de elección. Otros efectos adversos de esta terapia incluyen picor, hipertrichosis, fotoenvejecimiento o malestar gastrointestinal (Armstrong y Read, 2020).

- Terapia biológica: es, sin duda, uno de los avances más relevantes de la medicina en los últimos años. Este grupo de fármacos consiste en macromoléculas, entre las que se incluyen anticuerpos y proteínas de fusión de receptores. Están dirigidas a componentes específicos del sistema inmune que participan en la patogenicidad de la psoriasis, y se administran principalmente por vía parenteral. Entre los efectos adversos más comunes se encuentran reacciones locales en la zona de inyección, nasofaringitis e infecciones en el tracto respiratorio superior (Reid y Griffiths, 2020; Falto-Aizpurua *et al.*, 2020).

El tratamiento con terapia biológica se indica en pacientes con PASI > 10 (Psoriasis Area and Severity Index), DLQI > 10 (índice de calidad de vida), un porcentaje de superficie corporal afectada > 10 % o cuando afecta a zonas delicadas como los genitales, las manos, los pies, el cuello o el cuero cabelludo. También se indica en aquellos pacientes refractarios a la terapia sistémica y la fototerapia, o que tienen contraindicaciones y presentan intolerancias y efectos adversos o toxicidad a ella (Falto-Aizpurua *et al.*, 2020; Griffiths *et al.*, 2021).

Algunos de los tratamientos biológicos más relevantes incluyen (Falto-Aizpurua *et al.*, 2020; Sbidian *et al.*, 2021; Sivamani *et al.*, 2013):

- Moduladores de células T: efalizumab, anticuerpo monoclonal anti CD11a.
- Inhibidores de TNF- α como el infliximab, certolizumab, adalimumab y etanercept.
- Inhibidores de IL-12/23, que inhiben la subunidad p40 compartida. El fármaco de elección es el ustekinumab, útil en el tratamiento de la psoriasis y la artritis psoriática.
- Inhibidores de IL-17 como el secukinumab y el ixekizumab (inhibidores del ligando IL-17A), bimekizumab (inhibidor de los ligandos IL-17A e IL-17F) y brodalumab (inhibidor del receptor α de IL-17).
- Inhibidores de IL-23, que inhiben específicamente la subunidad p19 de dicha citoquina. Entre ellos están el guselkumab, el tildrakizumab y el risankizumab, este último también útil en el tratamiento de la artritis psoriática.
- Tratamientos sistémicos orales: entre ellos se encuentran el metotrexato (inhibidor de la enzima dihidrofolato reductasa), el apremilast (inhibidor de la fosfodiesterasa-4), acitretina (retinoide) y la ciclosporina (inhibidor de la calcineurina). A excepción de este último, la eficacia de estos tratamientos orales es menor que la de los tratamientos biológicos para la psoriasis, y suelen tener más efectos adversos, por lo que se suelen administrar en combinación (Armstrong y Read, 2020).

Algunos de los fármacos más recientes en la terapia contra la psoriasis incluyen el tofacitinib, que es un inhibidor de la quinasa Janus (JAK), que se administra por vía oral, dirigido a JAK1 y JAK3, y que regula la respuesta inmune a partir de la interrupción de las vías de señalización involucradas en la patogénesis de la psoriasis, interfiriendo en la vía celular IL-23/Th17 (Armstrong y Read, 2020). Otro de los avances más recientes es el hidrogel de óxido de grafeno estabilizado con Pruronic® y ciclosporina. Esta formulación permite mejorar la penetración y la retención de la ciclosporina en el tejido lesionado, evitando así los efectos producidos a nivel sistémico por su administración oral (Li *et al.*, 2020).

5. Modelos cutáneos de psoriasis para el estudio de nuevas terapias

La investigación de nuevas posibles terapias para la psoriasis requiere un modelo que sea capaz de replicar las particularidades de este tipo de piel. La piel con psoriasis se caracteriza por un engrosamiento de la epidermis, una reducción o ausencia de una capa granular, la sobreexpresión de la involucrina y la expresión disminuida de filagrina y loricrina, que son proteínas que intervienen en la regeneración celular. Se caracteriza, además, por la hiperproliferación de queratinocitos, diferenciación epidérmica anormal y una infiltración de células inflamatorias. Desde la década de 1990, se han investigado diferentes modelos de piel tanto *in vivo* como *in vitro*, y, más recientemente, *in silico*, y se ha logrado simular algunos aspectos mencionados de la enfermedad (Jean *et al.*, 2009).

En este apartado se realiza una revisión de los modelos de piel con psoriasis más estudiados y que son de relevancia para la investigación de nuevas terapias. Los modelos de piel nacen de la necesidad de disponer de una manera de testear potenciales tratamientos contra diversas enfermedades dermatológicas y tener una mayor comprensión de ellas. Estos modelos tienen la ventaja de proporcionar un ambiente y condiciones controladas, y, por lo tanto, permitir la reproducibilidad experimental. Además, la experimentación en modelos *in vivo*, si bien tiene la ventaja de que permite estudiar las condiciones biológicas en las que ocurre un determinado fenómeno e investigar gran parte de los diferentes componentes y mecanismos que lo rodean, conlleva un elevado coste económico y grandes implicaciones bioéticas, lo que justifica la importancia de avanzar hacia la implementación de modelos *in vitro* e *in silico* (Yun *et al.*, 2018).

Uno de los objetivos de este trabajo se centra en el estudio de modelos de piel *in vitro* y de las técnicas de las cuales se dispone actualmente para su obtención.

5.1. Modelos de piel *in vitro*

Estos modelos permiten medir la penetración y la permeación de una sustancia en un depósito de fluidos. Se realiza en dispositivos de laboratorio utilizando tejidos, células o moléculas de origen natural o sintético, y permiten lograr una aproximación a los mecanismos subyacentes a estos procesos (Fina *et al.*, 2013).

En estos modelos de investigación es necesario trabajar en condiciones estandarizadas y controlar todos aquellos factores que puedan afectar a la absorción a través de la piel, de manera que los resultados que se obtengan sean reproducibles. Además, para el desarrollo e implementación de métodos *in vitro* para uso reglamentario en la evaluación de la seguridad en humanos, se trabaja según el documento de orientación sobre buenas prácticas de métodos *in vitro* (GIVIMP) de la OCDE (Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico). Esta guía tiene como objetivo ayudar a reducir las incógnitas en las predicciones de seguridad química derivadas de estos métodos de estudio basados en células y tejidos (OCDE, 2018).

Para la investigación de posibles fármacos como tratamiento para las patologías de la piel, incluyendo la psoriasis, se necesita realizar pruebas que permitan evaluar su eficacia y su seguridad, y estas se suelen llevar a cabo en modelos de piel *in vitro* emulando las reacciones cutáneas que son de interés.

Dentro de los modelos *in vitro*, se puede hacer una distinción entre aquellos que implican cultivos celulares y, por tanto, tendrán características más biológicas, y aquellos que implican la caracterización de aspectos biofísicos.

5.1.1. Modelos *in vitro* biológicos

- **Modelo de dermis desepidermizada:** este modelo consiste en el cultivo de células de epidermis sobre una dermis desepidermizada muerta, una estructura acelular (Pruniéras *et al.*, 1983). A partir de estos modelos se han desarrollado otros equivalentes de piel psoriática: cultivos de explantes sobre dermis desepidermizada y queratinocitos en dermis desepidermizada (Wittmann *et al.*, 2005; Prinz *et al.*, 1994).
- **Modelos de geles de colágeno:** este modelo se basa en la función del colágeno como el principal componente de la matriz extracelular de los tejidos conectivos, por lo que proporciona un soporte para toda la estructura cutánea. Al añadir fibroblastos, estos reorganizan las fibras de colágeno para formar la dermis. Su principal ventaja es que se pueden producir rápidamente y son útiles para evaluar la toxicidad química de una sustancia, además de que se puede desarrollar como cultivo tridimensional (Uchino *et al.*, 2009; Brochénska *et al.*, 2017).
- **Modelo MatTek:** este modelo es producido a partir de queratinocitos epidérmicos normales y fibroblastos psoriáticos derivados de explantes psoriáticos. Este modelo muestra y mantiene un fenotipo de la enfermedad evidenciado por un incremento en la proliferación de células basales, en la expresión de marcadores específicos de psoriasis y en la secreción de citoquinas asociadas a esta enfermedad. Se ha visto que es un modelo *in vitro* que es sensible a ciertos medicamentos contra esta patología que se comercializan actualmente, lo que hace que sea una herramienta útil para las evaluaciones farmacéuticas (Brochénska *et al.*, 2017).
- **Modelo de autoensamblaje:** este tipo de modelo permite reconstruir un órgano que imita su formación *in vivo*, y también la producción de sustitutos de piel sin usar colágeno exógeno u otro material sintético. Se basa en la capacidad de las células mesenquimales, como los fibroblastos, para crear su propia matriz extracelular *in vitro*. Consiste en la superposición de láminas de fibroblastos creando una nueva dermis, y sobre esta se siembran los queratinocitos. Los sustitutos de piel autoensamblada pueden simular la piel normal y la piel psoriática de manera más exacta que las membranas artificiales, por lo que son de gran utilidad para la investigación de nuevos tratamientos para la psoriasis (Duque-Fernández *et al.*, 2016; Grenier *et al.*, 2018).
- **Modelos de equivalentes *in vitro* inmunocompetentes humanos:** el sistema inmune tiene un rol fundamental en la aparición y el desarrollo de la psoriasis (Schirmer *et al.*, 2010), por lo que es fundamental poder evaluar algunas interacciones clave entre las células de la piel y las del sistema inmune. Estos modelos permiten el estudio de dichas interacciones. Debido a que los modelos *in vivo* animales no pueden predecir una respuesta inmune humana de manera inexacta, lo que podría conducir al fracaso de la investigación de un potencial nuevo fármaco, este modelo surge como una alternativa para realizar una primera aproximación hacia la búsqueda de un candidato en la investigación preclínica. Dentro de este modelo se pueden diferenciar los modelos co-cultivos (Rosa-Fortin *et al.*, 2010; Van den Bogaard *et al.*, 2014; Saalbach *et al.*, 2015; Avdeef y Tsinman, 2006) y los modelos tridimensionales (Avdeef *et al.*, 2007; Tsinman *et al.*, 2011).
- **Modelo Tape-Stripping:** se utiliza para investigar la penetración de un fármaco a través de la piel cuantificando la cantidad de dicho fármaco, que queda retenido en cada una de sus capas. También se emplea para el estudio de la función barrera del

estrato córneo y los factores que intervienen en las patologías de la piel (Meyer Olesen *et al.*, 2019).

- **Celdas de Franz:** las celdas de difusión de Franz constituyen uno de los modelos más utilizados en la industria farmacéutica y cosmética para evaluar la permeación de una molécula a través de la barrera epitelial. Consisten en un sistema compuesto por dos cámaras, una donadora ubicada en la parte superior, y otra aceptora, separadas por una membrana celular vertical de origen animal, humano o sintético, que permite evaluar la difusión de una cámara a otra (Baena *et al.*, 2011). Una vez se ha producido la difusión de la sustancia de interés hacia la cámara receptora, su contenido se caracteriza mediante HPLC o técnicas espectroscópicas (Rao Katakam y Kumar Katari, 2021; Turner *et al.*, 2019; Iliopoulos *et al.*, 2020).
- Las celdas de Franz muestran una muy buena correlación con la absorción cutánea *in vivo*, lo que lo convierte en un método altamente fiable; sin embargo, tiene la desventaja de que es una técnica poco reproducible, y cuya puesta a punto en el laboratorio en el momento de realizar un ensayo implica un alto coste de recursos y tiempo, lo que, poco a poco, la va tornando obsoleta (Shiow-Fern *et al.*, 2010).

5.1.2. Modelos *in vitro* biofísicos

Estos modelos, a diferencia de los biológicos, no se basan en cultivos celulares. Consisten en simular, mediante la utilización de materiales sintéticos, algunas propiedades de las membranas de la piel. Esto permite estudiar el efecto de una propiedad en concreto manteniendo otras constantes, lo cual no es posible cuando se utilizan cultivos celulares. Algunos de los modelos biofísicos más empleados son:

- **Modelo de piel PAMPA (Skin PAMPA):** el modelo PAMPA (Ensayo de Permeabilidad de Membranas Artificiales Paralelas, *Parallel Artificial Membrane Permeability Assay*), es una herramienta que permite evaluar las propiedades fisicoquímicas de los fármacos en las primeras etapas de su investigación. Antes de su uso como modelo de piel, el modelo PAMPA se ha diseñado para evaluar la capacidad de un fármaco de ser absorbido a través de otras barreras como el tracto gastrointestinal (GIT PAMPA) [Avdeef y Tsinman, 2006; Avdeef *et al.*, 2007; Tsinman *et al.*, 2011] o la barrera hematoencefálica (BBB PAMPA) [Müller *et al.*, 2015].

Este es un modelo de piel artificial *in vitro* que constituye una alternativa simple y reproducible para el estudio de la permeación de fármacos. Lo que pretende es reproducir las regiones lipofílicas e hidrofílicas, asemejándose al máximo al estrato córneo, el cual, a nivel lipídico, contiene un 50 % de ceramidas, un 35 % de ácidos grasos libres y un 15 % de colesterol (Köllmer *et al.*, 2019; Sinkó *et al.*, 2012).

Este modelo consta de dos compartimentos, uno aceptor y otro receptor, separados por una membrana artificial que simula el estrato córneo. Esta membrana consiste en un filtro de teflón impregnado con la mezcla de lípidos semejante a la de dicha capa de la piel, además de aceite de silicona para favorecer su hidratación (K; Gómez-Hens y Fernández-Romero, 2006). Los compartimentos en cuestión corresponden a placas de 96 pocillos cada una, unidas, formando una especie de sándwich. Una de estas placas, denominada compartimento donador, se sitúa en la parte inferior de la membrana y contiene el soluto cuya permeación se desea estudiar. La

otra placa, llamada compartimento aceptor, se sitúa en la parte superior, y contiene una mezcla de disolventes y una solución tampón. De todas maneras, este sistema se puede modificar de tal forma que el compartimento donador se puede situar en la parte superior y el aceptor, en la inferior, gracias a la capacidad de la membrana de permitir el flujo del soluto en ambas direcciones (Köllmer *et al.*, 2019). Para determinar la permeabilidad de la sustancia de estudio, se debe analizar su concentración en ambos compartimentos utilizando técnicas de cromatografía líquida (UPLC, HPLC) [Köllmer *et al.*, 2019], mientras que la homogeneidad de la mezcla de lípidos de la membrana se evalúa mediante microscopía Raman (Sinkó *et al.*, 2012).

El modelo Skin PAMPA se ha empleado para estudiar algunas sustancias que pueden potenciar la penetración de hidrogeles para comparar la mejora en la permeabilidad de disolventes y emulsiones, la permeabilidad cutánea de formulaciones acuosas, formas semisólidas y parches transdérmicos. La desventaja de este modelo es que no representa con exactitud la complejidad biológica de la piel; además, su coste económico es elevado. A pesar de ello, es de utilidad evaluar moléculas y preformulaciones, antes de proseguir con otros modelos de piel más complejos (Köllmer *et al.*, 2019).

- **Liposomas de permeación:** los modelos de liposomas de permeación suelen ser los modelos *in vitro* biofísicos de elección. Los liposomas son modelos de membrana sumamente versátiles que se emplean para estudiar su comportamiento. El conjunto de fosfolípidos (FL) que lo componen forma un compartimento acuoso que permite encapsular principios activos hidrofílicos, protegiéndolos del medio y vehiculizándolos a través de la piel (Gómez-Hens y Fernández-Romero, 2006). Los liposomas son biodegradables, y, a nivel cutáneo, se forman de manera espontánea cuando los lípidos se dispersan en un medio acuoso (Torrelló *et al.*, 2002).

Las vesículas de lípidos están constituidas por una bicapa dispuesta de manera semejante a las membranas biológicas. Su composición de fosfolípidos es variable, y puede contener otros tipos de lípidos como colesterol o esfingomielina, lo que permite la formación de muchos tipos de membrana bicapa (Vanniasinghe *et al.*, 2009). El fundamento que subyace a la utilización de liposomas como modelo de investigación reside en que la piel humana está formada por múltiples capas de lípidos similares a los liposomas, motivo por el cual se ha investigado su uso como membrana de modelos de piel (El Maghraby *et al.*, 2008).

La relevancia de este modelo radica en que permite estudiar propiedades de la membrana de un modo muy particular, por ejemplo, la manera en que una molécula con interés farmacológico puede interactuar con la membrana dependiendo de la variación de su composición y las perturbaciones que puede inducir en ella en propiedades como la fluidez y la permeación (Mozafari *et al.*, 2008).

La preparación de liposomas involucra una serie de procesos, y dependiendo de ellos se pueden obtener diferentes resultados. El primer paso consiste en preparar una disolución de lípidos cuya composición es similar a la del estrato córneo. Se evapora el disolvente y los lípidos se resuspenden en una solución tampón. Mediante sonicación, se crean los liposomas, que, en primera instancia, son multilamelares, los cuales, tras una serie de ciclos de congelación y descongelación, se convierten en liposomas unilamelares (Vanniasinghe *et al.*, 2009; Mozafari *et al.*, 2008; Cevc, 2012).

Una vez creados los liposomas, se utilizan para estudiar el efecto de algunas moléculas sobre la permeación cutánea, así como el efecto prooxidante o antioxidante.

dante de algunos materiales sobre lípidos de membrana (El Maghraby *et al.*, 2008). Por ejemplo, se usan bicapas lipídicas soportadas para predecir el comportamiento y la organización de las moléculas de membrana en presencia de moléculas farmacológicamente activas (Jackman y Cho, 2020).

Además de usarse como modelo de piel, los liposomas se pueden emplear como vehículo para mejorar la administración transdérmica, variando su composición lipídica (El Maghraby *et al.*, 2008).

Una alternativa a los liposomas son los proteoliposomas. Se trata de una mezcla de proteínas y lípidos extraída del estrato córneo de piel de cerdo, que se utilizan para estudiar la interacción de tensoactivos con la piel mediante técnicas de fluorescencia (El Maghraby *et al.*, 2008).

- **Modelos de lípidos en monocapa:** las monocapas de lípidos son un modelo bidimensional de relativa sencillez que permiten observar la mitad de la capa lipídica. Este sistema otorga ventajas a la hora de estudiar ciertas propiedades, ya que permite realizar una gran variedad de cálculos que no es posible llevar a cabo en otros modelos de mayor complejidad. Se suelen usar en el estudio de interacción de fármacos, para realizar estudios comparativos con otros modelos o para evaluar la inserción de fármacos a la membrana de células diana, entre otros (Sun *et al.*, 2013). Un tipo de monocapa muy estudiado es la monocapa de Langmuir, que consiste en una monocapa insoluble formada por materiales anfífilos, como ácidos grasos, lípidos y alcoholes de cadena larga, sobre una superficie acuosa. A partir de esta monocapa se pueden obtener las denominadas películas de Langmuir-Blodgett mediante la transferencia de la monocapa de Langmuir a un sustrato sólido (Sun *et al.*, 2013).

Los cambios en la monocapa producidos por la interacción con otras sustancias se pueden observar mediante una variedad de técnicas instrumentales: microscopía de fluorescencia, microscopía de ángulo de Brewster, microscopía de fuerza atómica, espectroscopía infrarroja y dispersión de rayos X y neutrones, entre otras (Sun *et al.* 2013; Wamke *et al.*, 2015).

5.2. Modelos *in silico*

Los avances en las ciencias informáticas han facilitado de manera vertiginosa el desarrollo de métodos computacionales para la evaluación del efecto de diversas sustancias sobre sistemas vivos; por ejemplo, la capacidad de un fármaco para interactuar con su proteína blanco. Los modelos *in silico* permiten simular mediante modelos matemáticos las condiciones que se pueden encontrar en modelos *in vivo* o *in vitro*, permitiendo anticipar la magnitud de las respuestas del sistema en estudio frente a posibles variaciones de las variables que intervienen (Fina *et al.*, 2013).

Sobre la piel, se utilizó un modelo *in silico* para investigar el posible mecanismo de acción de ciertos compuestos bioactivos presentes en plantas medicinales en el tratamiento de la psoriasis vulgaris (May *et al.*, 2015).

6. Discusión y conclusiones

La piel ha sido objeto de investigación desde hace décadas, y debido a la complejidad y desconocimiento que aún existe respecto a ella, las patologías que la afectan y los mecanismos

que allí subyacen, se ha tenido que ahondar en el desarrollo de nuevos modelos de este órgano que sean cada vez más especializados y que permitan investigar tanto las enfermedades en sí mismas como explorar nuevas alternativas terapéuticas.

La psoriasis, a pesar de su alta prevalencia, es una enfermedad que durante mucho tiempo ha sido invisibilizada, lo que ha magnificado su impacto, que va más allá de lo físico, ya que también repercute a nivel psicosocial. Teniendo en cuenta el carácter crónico de la enfermedad, la etiología multifactorial, aún, en parte, desconocida, la gran variedad de factores que pueden desencadenarla y las diferentes manifestaciones clínicas que puede tener, resulta de suma importancia seguir investigando y ampliando el conocimiento respecto a modelos que puedan asemejarse a lo que ocurre en la piel de los pacientes que sufren esta patología.

Los dilemas bioéticos que surgen en torno a la investigación con modelos *in vivo*, junto con su elevado coste, la menor reproducibilidad en comparación con otros y las diferencias que existen entre la piel de animales de investigación y la piel humana, obligan a la búsqueda de modelos *in vitro* que puedan reemplazarlos. Este tipo de modelos deben ser fiables y reproducir con la mayor exactitud posible las variables que podríamos encontrar en un modelo *in vivo*, o, en este caso, en la piel de un paciente con psoriasis.

Actualmente, gracias a los avances en I+D, existe una gran variedad de modelos de piel que pueden utilizarse para la investigación de fármacos para el tratamiento de la psoriasis, muchos de los cuales no dependen de la extracción de tejido de un ser vivo. Sin embargo, aún constituyen una simplificación de la piel humana de pacientes que padecen de psoriasis, puesto que se omite su complejidad estructural y la interacción entre sus diferentes componentes. Los modelos de piel para la investigación de terapias contra la psoriasis no deben enfocarse solo en la característica de barrera de este órgano, sino que también deben ser capaces de emular con la mayor exactitud posible las particularidades que implica esta patología, por ejemplo, cambios en la estructura y composición proteica y lipídica de la piel, o la interacción entre diferentes tipos de células y cómo estos cambios pueden afectar a la respuesta a un medicamento que se aplica por vía tópica. Por ello se deben tener claras cuáles son las ventajas y desventajas de cada modelo a la hora de seleccionar uno de ellos en el momento de investigar.

A pesar de que ninguno de los modelos actualmente existentes reproduce por completo la enfermedad, permiten obtener información de gran utilidad para la comprensión de la psoriasis y el avance de nuevas terapias. Es importante seguir invirtiendo en su desarrollo para favorecer la búsqueda de tratamientos que sean cada vez más eficaces y seguros, y que signifiquen un impacto positivo en la vida de los pacientes.

7. Bibliografía

- ARMSTRONG, A. W.; READ, C. (2020) Pathophysiology, clinical presentation, and treatment of psoriasis: a review. *J Am Med Assoc.* 323 (19), pp. 1945-60.
- AVDEEF, A.; BENDELS, S.; DI, L.; FALLER, B.; KANSY, M.; SUGANO, K.; YAMAUCHI, Y. (2007) PAMPA – critical factors for better predictions of absorption. *J Pharm Sci*, 96 (11), pp. 2893-909.
- AVDEEF, A.; TSINMAN, O. (2006) PAMPA – a drug absorption in vitro model 13. Chemical selectivity due to membrane hydrogen bonding: in combo comparisons of HDM-, DOPC-, and DS-PAMPA models. *Eur J Pharm Sci*, 28 (1-2), pp. 43-50.
- BAENA, Yolima; DALLOS, Leidy J.; MANZO, Rubén H. y PONCE D'LEÓN, Luisa F. (2011) Estandarización de celdas de Franz para la realización de ensayos de liberación de fármacos a partir de complejos con polielectrolitos. *Revista Colombiana de Ciencias Químico – Farmacéuticas*, 0 (2), pp. 174-88.

- BOCHEŃSKA, K.; SMOLIŃSKA, E.; MOSKOT, M.; JAKÓBKIEWICZ-BANECKA, J.; GABIG-CIMIŃSKA, M. (2017) Models in the Research Process of Psoriasis. *Int J Mol Sci*, 18 (12), p. 2514.
- CEVC, G. (2012) Rational design of new product candidates: the next generation of highly deformable bilayer vesicles for noninvasive, targeted therapy. *J Control Release*, 160 (2), pp. 135-46.
- DUQUE-FERNÁNDEZ, A.; GAUTHIER, L.; SIMARD, M. *et al.* (2016) A 3D-psoriatic skin model for dermatological testing: The impact of culture conditions. *Biochem Biophys Res*, 8, pp. 268-76.
- EL MAGHRABY, G. M.; BARRY, B. W.; WILLIAMS, A. C. (2008) Liposomes and skin. From drug delivery to model membranes. *Eur J Pharm Sci*, 34, pp. 203-22.
- ELMETS, C. A.; LEONARDI, C. L.; DAVIS, D. M. R.; GELFAND, J. M.; LICHTEN, J.; MEHTA, N. N. *et al.* (2019) Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with awareness and attention to comorbidities. *J Am Acad Dermatol*, 80, pp. 1073-113.
- FALTO-AIZPURÚA, L. A.; MARTÍN-GARCÍA, R. F.; CARRASQUILLO, O. Y.; NEVARES-POMALES, O. W.; SÁNCHEZ-FLORES, X.; LORENZO-RÍOS, D. (2020) Biological therapy for pustular psoriasis: a systematic review. *Int J Dermatol*, 9 (3), pp. 284-96.
- FELDMAN, S. R. (2021) Psoriasis: epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis [Internet]. Up To Date. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/psoriasis-epidemiology-clinical-manifestations-and-diagnosis>. Consultado el 10 de febrero de 2022.
- FERRÁNDIZ, C.; CARRASCOSA, J. M.; TORO, M. (2014) Prevalencia de la psoriasis en España en la era de los agentes biológicos. *Actas Dermosifiliogr*, 105 (5), pp. 504-9.
- FINA, B. L.; LOMBARTE, M.; RIGALLI, A. (2013) Investigación de un fenómeno natural: ¿Estudios *in vivo*, *in vitro* o *in silico*? *Actual osteol*, 9 (3), pp. 239-40.
- GÓMEZ-HENS, A.; FERNÁNDEZ-ROMERO, J. M. (2006) Analytical methods for the control of liposomal delivery systems. *TrAC Trends Anal Chem*, 25 (2), pp. 167-78.
- GRENIER, A.; GENDREAU, I.; POULIOT, R. (2019) Optimization of the Self-Assembly Method for the Production of Psoriatic Skin Substitutes. *Cell Culture. Intech Open*. <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.79843>.
- GRIFFITHS, C. E. M.; ARMSTRONG, A. W.; GUDJONSSON, J. E.; BARKER, J. N. W. N. (2021) Psoriasis. *Lancet*, 397 (10281), pp. 1301-15.
- ILIOPOULOS, F.; CASPERS, P. J.; PUPPELS, G. J.; LANE, M. E. (2020) Franz Cell Diffusion Testing and Quantitative Confocal Raman Spectroscopy: In Vitro-In Vivo Correlation. *Pharmaceutics*, 12 (9), p. 887.
- IORIZZO, M. (2015) Tips to treat the 5 most common nail disorders. Britte Nails, onycholysis, paronychia, psoriasis, onychomycosis. *Dertamol Clin*, 33, pp. 175-83.
- JACKMAN, J. A.; CHO, N. J. (2020) Supported Lipid Bilayer Formation: Beyond Vesicle Fusion. *Langmuir*, 36 (6), pp. 1387-1400.
- JEAN, J.; LAPOINTE, M.; SOUCY, J.; POULIOT, R. (2009) Development of an *in vitro* psoriatic skin model by tissue engineering. *J Dermatol Sci*, 53 (1), pp. 19-25.
- KAO, J.; PATTERSON, F. K.; HALL, J. (1985) Skin penetration and metabolism of topically applied chemicals in six mammalian species, including man: An *in vitro* study with benzo[a]pyrene and testosterone. *Toxicol Appl Pharmacol*, 81 (3), pp. 502-16.
- KIM, W. B.; JEROME, D.; YEOUNG, J. (2011) Diagnosis and management of psoriasis. *Can Fam Physician*, 63 (4), pp. 278-85.
- KÖLLMER, M.; MOSSAHEBI, P.; SACHAROW, E.; GORISSEN, S.; GRÄFE, N.; EVERS, D. H.; HERBIG, M. E. (2019) Investigation of the Compatibility of the Skin PAMPA Model with Topical Formulation and Acceptor Media Additives Using Different Assay Setups. *AAPS PharmSciTech*, 20 (2), p. 89.
- LI, Q.; LI, F.; QI, X.; WEI, F.; CHEN, H.; WANG, T. (2020) Pluronic® F127 stabilized reduced graphene oxide hydrogel for the treatment of psoriasis: *in vitro* and *in vivo* studies. *Colloids Surfaces Biointerferences*, 195, p. 111246.

- LOWES, M. A.; SUÁREZ-FARIÑAS, M.; KRUEGER, J. G. (2014) Immunology of psoriasis. *Annu Rev Immunol*, 32, pp. 227-55.
- MAY, B. H.; DENG, S.; ZHANG, A. L.; LU, C.; XUE, C. C. (2015) In silico database screening of potential targets and pathways of compounds contained in plants used for psoriasis vulgaris. *Arch Dermatol Res*, 307 (7), pp. 645-57.
- MÜLLER, J.; ESSÓ, K.; DARGÓ, G.; KÖNCZÖL, Á.; BALOGH, G. T. (2015) Tuning the predictive capacity of the PAMPA-BBB model. *Eur J Pharm Sci*, 15 (79), pp. 53-60.
- OLESEN, C. M.; FUCHS, C. S. K.; PHILIPSEN, P. A. *et al.* (2019) Advancement through epidermis using tape stripping technique and Reflectance Confocal Microscopy. *Sci Rep*, 9 (12217).
- MOZAFARI, M. R.; JOHNSON, C.; HATZIANTONIOU, S.; DEMETZOS, C. (2008) Nanoliposomes and their applications in food nanotechnology. *J Liposome Res*, 18 (4), pp. 309-27.
- ORGANIZACIÓN PARA LA COOPERACIÓN Y EL DESARROLLO ECONÓMICO (2018) Guidance Document on Good *In Vitro* Method Practices (GIVIMP). OECD Series on Testing and Assessment. París, Francia.
- PRINZ, J. C.; GROB, B.; VOLLMER, S.; TROMMLER, P.; STROBEL, I.; MEURER, M. *et al.* (1994) T cell clones from psoriasis skin lesions can promote keratinocyte proliferation *in vitro* via secreted products. *Eur J Immunol*, 24, pp. 593-8.
- PRUNIÉRAS, M.; Régnier, M.; WOODLEY, D. (1983) Methods for cultivation of keratinocytes with an air-liquid interface. *J Invest Dermatol*, 81 (1), pp. 28-33.
- RAPP, S. R.; FELDMAN, S. R. (1999) Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases. *J Am Acad Dermatol*, 41, pp. 401-7.
- REID, C.; GRIFFITHS, C. E. M. (2020) Psoriasis and treatment: Past, present and future aspects. *Act Derm Venereol*, 100, pp. 69-79.
- ROSA FORTIN, M. M.; POUBELLE, P. E.; SOUCY, J.; POULIOT, R. (2010) Cellular interactions *in vitro*: psoriatic keratinocytes enhance T lymphocyte survival. *Psoriasis Forum*, 16 (1), pp. 12-5.
- SAALBACH, A.; JANIK, T.; BUSCH, M.; HERBERT, D.; ANDEREGG, U.; SIMON, J. C. (2015) Fibroblasts support migration of monocyte-derived dendritic cells by secretion of PGE2 and MMP-1. *Exp Dermatol*, 24, pp. 598-604.
- SBIDIAN, E.; CHAIMANI, A.; GARCIA-DOVAL, I.; DONEY, L.; DRESSLER, C.; HUA, C.; HUGHES, C.; NALDI, L.; AFACH, S.; LE CLEACH, L. (2021) Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*, 4 (4): CD011535.
- SCHIRMER, C.; KLEIN, C.; VON BERGER, M.; SIMON, J. C.; SAALBACH, A. (2010) Human fibroblasts support the expansion of IL-17 producing T cells via up-regulation of IL-23 production by dendritic cells. *Immunobiology*, 116 (10), pp. 1715-25.
- SHIOW-FERN, Ng; ROUSE, J. J.; SANDERSON, F. D.; MEIDAN, V.; ECCLESTON, G. M. (2010) Validation of a static Franz diffusion cell system for *in vitro* permeation studies. *AAPS Pharm Sci Tech*, 11 (3), pp. 1432-41.
- SINKÓ, B.; GARRIGUES, T. M.; BALOGH, G. T.; NAGY, Z. K.; TSINMAN, O.; AVDEEF, A.; TAKÁCS-NOVÁK, K. (2012) Skin-PAMPA: a new method for fast prediction of skin penetration. *Eur J Pharm Sci*, 45 (5), pp. 698-707.
- SIVAMANI, R. K.; GOODARZI, H.; GARCIA, M. S.; RAYCHAUDHURI, S. P.; WEHRLI, L. N.; ONO, Y.; MAVERAKIS, E. (2013) Biologic therapies in the treatment of psoriasis: a comprehensive evidence-based basic science and clinical review and a practical guide to tuberculosis monitoring. *Clin Rev Allergy Immunol*, 44 (2), pp. 121-40.
- SUNG, W.; KIM, D.; SHEN, Y. R. (2013) Sum-frequency vibrational spectroscopic studies of Langmuir monolayers. *Curr Appl Phys*, 13 (4), pp. 619-32.
- TJABRINGA, G.; BERGERS, M.; VAN RENS, D.; DE BOER, R.; LAMME, E.; SCHALKWIJK, J. (2008) Development and validation of human psoriatic skin equivalents. *Am J Pathol*, 173 (3), pp. 815-23.

- TORRELLÓ, M.; VISCASILAS, A.; DEL POZO A. (2002) Liposomas (I). Conceptos generales y relación con las estructuras cutáneas. *Offarm*, 21 (9), pp. 188-90.
- TSINMAN, O.; TSINMAN, K.; SUN, N.; AVDEEF, A. (2011) Physicochemical selectivity of the BBB microenvironment governing passive diffusion – matching with a porcine brain lipid extract artificial membrane permeability model. *Pharm Res*, 28 (2), pp. 337-63.
- TURNER, R.; WEVRETT, S. R.; EDMUNDS, S.; BROWN, M.; ATKINSON, R.; SHEA, T. (2019) Validation of an analytical method to quantify the permeation and penetration of flurbiprofen into human pharynx tissue. *Biomed Chromatogr*, 33 (8), pp. e4499.
- UCHINO, T.; TAKEZAWA, T.; IKARASHI, Y. (2009) Reconstruction of three-dimensional human skin model composed of dendritic cells, keratinocytes and fibroblasts utilizing a handy scaffold of collagen vitrigel membrane. *Toxicol In Vitro*, 23(2), pp. 333-7.
- VAN DEN BOGAARD, E. H.; TJABRINGA, G. S.; JOOSTEN, I.; VONK-BERGERS, M.; VAN RIJSSEN, E.; TIJSSEN, H. J.; ERKENS, M.; SCHALKWIJK, J.; KOENEN, H. J. P. M. (2014) Crosstalk between keratinocytes and T cells in a 3D microenvironment: a model to study inflammatory skin diseases. *J Invest Dermatol*, 134 (3), pp. 719-727.
- VANNIASINGHE, A. S.; BENDER, V.; MANOLIOS, N. (2009) The potential of liposomal drug delivery for the treatment of inflammatory arthritis. *Semin Arthritis Rheum*, 39 (3), pp. 182-96.
- VLACHOS, C.; GAITANIS, G.; KATSANOS, K.; CHRISTODOULOU, D.; TSIANOS, E.; BASSUKAS, I. (2016) Psoriasis and inflammatory bowel disease: links and risks. *Psoriasis (Auckl)*, 6, pp. 73-92.
- WAMKE, A. *et al.* (2015) Characterization of Langmuir monolayer, Langmuir–Blodgett and Langmuir–Schaefer films formed by POSS compounds. *Colloids And Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 464, pp. 110-120.
- WITTMANN, M.; PURWAR, R.; HARTMANN, C.; GUTZMER, R.; WEFEL, T. (2005) Human keratinocytes respond to interleukin-18: Implication for the course of chronic inflammatory skin diseases. *J Invest Dermatol*, 124 (6), pp. 1225-33.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION (2014) Psoriasis [Internet]. Ginebra. Consultado el 10 de febrero de 2022. Disponible en: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/162768/A67_R9-en.pdf?sequence=1&isAllowed=y
- XU, P.; CHIEN, Y. W. (1991) Enhanced skin permeability for transdermal drug delivery: physiopathological and physicochemical considerations. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst*, 8 (3), pp. 211-36.
- YUN, Y. E.; JUNG, Y. J.; CHOI, Y. J.; CHOI, J. S.; CHO, Y. W. (2018) Artificial skin models for animal free testing. *J Pharm Investig*, 48, pp. 1-10.
- ZHANG, H.; ZHAI, Y.; YANG, X.; ZHAI, G. (2015) Breaking the skin barrier: achievements and future directions. *Curr Pharm Des*, 21 (20), pp. 2713-24.
- ZSIKÓ, S.; CSÁNYI, E.; KOVÁCS, A.; BUDAI-SZŰCS, M.; GÁCSI, A.; BERKÓ S. (2019) Methods to Evaluate Skin Penetration In Vitro. *Scientia Pharmaceutica*, 87 (3), p. 19.