



ARTICOL DE SINTEZĂ

Terapiile bazate pe celule stem în pemfigus acantolitic: sinteză de literatură

Olga Macagonova^{1*}, Gheorghe Muset², Adrian Cociug¹, Viorel Nacu¹

¹Laboratorul de inginerie tisulară și culturi celulare, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova;

²Catedra de dermatovenerologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.

Data primirii manuscrisului: 21.08.2017

Data acceptării spre publicare: 19.01.2018

Autor corespondent:

Olga Macagonova, doctorand

Laboratorul de inginerie tisulară și culturi celulare

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, Chișinău, Republica Moldova, MD-2004

e-mail: macagonovaolga@yahoo.com

REVIEW ARTICLE

Stem cell based therapies in acantholytic pemphigus: review article

Olga Macagonova^{1*}, Gheorghe Muset², Adrian Cociug¹, Viorel Nacu¹

¹Laboratory of tissue engineering and cell cultures, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova;

²Chair of dermatovenerology, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova.

Manuscript received on: 21.08.2017

Accepted for publication on: 19.01.2018

Corresponding author:

Olga Macagonova, PhD fellow

Laboratory of tissue engineering and cell cultures

Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy

165, Ștefan cel Mare și Sfânt ave., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2004

e-mail: macagonovaolga@yahoo.com

Ce nu este, deocamdată, cunoscut la subiectul abordat

Nu sunt suficient de bine sistematizate beneficiile, limitările și efectele pe termen scurt și lung ale terapiei cu celule stem în tratamentul pemfigusului acantolitic.

Ipoteza de cercetare

Identificarea efectelor terapeutice ale celulelor stem, administrate pacienților cu pemfigus acantolitic refractar în evidența științifică publicată.

Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

Rolul terapeutic al celulelor stem la pacienți cu pemfigus acantolitic refractar nu este, deocamdată, suficient elucidat. Concluziile sunt controversate, iar evidența științifică – insuficientă. Sunt necesare studii suplimentare în domeniu.

What is not known yet, about the topic

There are not sufficiently well systematized the benefits, limitations and effects of short-term and long-term stem cell therapy in the treatment of acantholytic pemphigus.

Research hypothesis

Identification of therapeutic effects of stem cells administered to patients with refractory acantholytic pemphigus in published scientific evidence.

Article's added novelty on this scientific topic

The therapeutic role of stem cells in patients with refractory acantholytic pemphigus is not yet sufficiently identified. Conclusions are controversial, and scientific evidence – insufficient. Additional studies are needed in the field.

Rezumat

Introducere. Transplantul de celule stem poate avea un potențial rol terapeutic la pacienții cu pemfigus acantolitic, refractar la terapia convențională. Nu este evaluat, deocamdată, raportul risc/beneficiu al acestei abordări. Anumite concluzii s-ar putea formula după efectuarea unei sinteze de literatură din rarele cazuri publicate.

Material și metode. Materialul a fost sintetizat în baza studiilor randomizate, cazuri clinice, publicate în ultimii 15 ani, care au avut scopul de a elucidă efectele terapiei cu celule stem în

Abstract

Introduction. Stem cell transplantation may have a potential therapeutic role in patients with acantholytic pemphigus, refractory to conventional therapy. The risk/benefit ratio of this approach is not yet assessed. Some conclusions could be drawn after a literature synthesis in the rare published cases.

Material and methods. The material was synthesized in the base of randomized clinical trials published over the past 15 years to elucidate the effects of stem cell therapy in acantholytic pemphigus. In this synthesis have been included ac-

pemfigusul acantolitic. În această sinteză, au intrat publicațiile accesibile în limba engleză, identificate de motorul de căutare *Google Search* și din bazele de date *Pub Med*.

Rezultate. După transplantarea celulelor stem, a fost observată remisia clinică, iar leziunile cutanate au început să regreseze. O biopsie cutanată repetată a fost efectuată după clearance-ul leziunilor, care a arătat absența cavităților buloase și dispariția depunerilor de IgG. Durata monitorizării pacienților a fost de $8,0 \pm 0,4$ (extreme 7,6-8,8) ani. Nu s-a observat dezvoltarea maladiei "grefa împotriva gazdei" la niciun pacient. Efectele adverse înregistrate au fost: pirexia, alergia, infecția și creșterea enzimelor, care au răspuns la medicamente antipiretice și anti-histaminice.

Concluzii. (1) Sunt necesare mai multe experimente *in vivo* din cauza numeroaselor discrepante cu datele *in vitro*. (2) Trebuie definite condițiile de reglementare și cele tehnice, care vor permite dezvoltarea unor studii clinice în perspectivă, care, posibil, vor identifica subpopulațiile semnificative ale MSC și markerii celulelor stem pentru proprietățile regenerative sau imunoreglatorii, precum și noi mecanisme de acțiune. (3) Analiza potenței celulelor stem mezenchimale *in vitro* sau *in vivo*, orientează la utilizarea MSC pre-stimulate, stimulate sau primate.

Cuvinte cheie: pemfigus acantolitic, tratament, celule stem.

Introducere

Pemfigusul acantolitic este o afecțiune buloasă a pielii și mucoaselor, de origine autoimună și cauză necunoscută. Evoluția gravă se caracterizează histopatologic prin vezicule intraepidermice acantolitice, iar imunopatologic – prin prezența în tegumente și în serul bolnavilor a autoanticorpilor de tip IgG, direcționați împotriva unor structuri de pe suprafața keratinocitelor (desmozomi și/sau molecule de adeziune keratinocitară). În anul 1860, Hebra F. și Kaposi M., au diferențiat pemfigusul de celelalte afecțiuni buloase, iar Besnier E. (1904) a descris toate aspectele clinice, caracteristice maladiei [1]. Printr-o analiză internă, efectuată în anul 2015 la Spitalul de Dermatologie și Maladii Comunicabile din Chișinău, au fost relevate date privind importanța medico-socială a pemfigusului acantolitic. Incidența bolii variază între 0,4 și 1,6 la 100.000 de locuitori, în funcție de populația studiată. Boala afectează egal ambele sexe. Vârsta medie de debut este de 50-60 de ani, cu variații foarte mari. S-au descris cazuri la sugari, copii mici și vârstnici. Pemfigusul este o boală rară, constituind aproximativ 1% din cazurile internate în serviciile dermatologice. Morbiditatea totală prin pemfigusuri acantolitice în Republica Moldova la 100.000 populație constituie: 2010 – 1,8 cazuri; 2011 – 1,9 cazuri; 2012 – 1,9 cazuri; 2013 – 2,3 cazuri; 2014 – 2,2 cazuri. Înainte de epoca corticoterapiei, majoritatea cazurilor erau mortale, durata de supraviețuire fiind de până la doi ani. De-a lungul anilor, s-a utilizat terapia cu corticoizi, citostatice și imunosupresoare, cu avantajele și dezavantajele lor. Contraindicațiile corticoterapiei trec, însă, pe plan secundar în cazul pemfigusului vulgar, care netratat, evoluează spre deces în 1-2 ani de la debut

cesibile English publications, identified by the *Google Search* engine and *Pub Med* databases.

Results. After the stem cell transplantation was observed clinical remission, and the skin lesions have begun to regress. A repeated skin biopsy was performed after the lesion clearance, which showed the absence of bullous cavities and the disappearance of IgG deposits. Patient monitoring duration was 8.0 ± 0.4 (extremes: 7.6-8.8) years. No "graft versus host" disease development has been observed in any patient. The adverse effects were: pyrexia, allergy, infection and increased enzymes, which responded to antipyretic and antihistamine drugs.

Conclusions. (1) Several *in vivo* experiments are required due to numerous incompatibilities with *in vitro* data. (2) Regulatory and technical conditions should be defined which will allow for the development of prospective clinical trials which will likely identify significant subpopulations of MSC and stem cell markers for regenerative or immunoregulatory properties as well as new mechanisms of action. (3) Analysis of the potency of mesenchymal stem cells *in vitro* or *in vivo* targets the use of pre-stimulated, stimulated or primate MSCs.

Key words: acantholytic pemphigus, treatment, stem cells.

Introduction

Acantholytic pemphigus is a bullous disease of the skin and mucosa of the autoimmune origin and the unknown cause. Serious evolution is characterized histopathologically by acantholytic intraepidermic vesicles, and immunopathologically – by the presence of IgG autoantibodies in the skin and serum of the patients directed against structures on the surface of keratinocytes (desmosomes and/or keratinocyte adhesion molecules). In 1860, Hebra F. and Kaposi M. differentiated the pemphigus from other bullous conditions, and Besnier E. (1904) described all the clinical aspects of the disease [1]. An internal analysis, carried out in 2015 at the Hospital of Dermatology and Communicable Diseases in Chisinau, revealed data on the medical-social importance of acantholytic pemphigus. The incidence of the disease varies between 0.4 and 1.6 per 100.000 people, depending on the studied population. The disease affects both sexes equally. The average age of onset is 50-60 years, with very large variations. Cases have been described in infants, young children and the elderly. Pemphigus is a rare disease, accounting for about 1% of the cases hospitalized in dermatological services. Total morbidity through acantholytic pemphigus in the Republic of Moldova to 100.000 population is: 2010 – 1.8 cases; 2011 – 1.9 cases; 2012 – 1.9 cases; 2013 – 2.3 cases; 2014 – 2.2 cases. Before the corticosteroid era, most cases were fatal, with a survival time of up to two years. Over the years, corticoid, cytostatic and immunosuppressive therapy has been used, with their advantages and disadvantages. Contraindications to corticosteroid therapy, however, are secondary to unpredictable vulgar pemphigus, which develops to death within 1-2 years of onset [2]. In pa-

[2]. La pacienții care abandonează tratamentul cu corticosteroidi, speranța de viață se reduce semnificativ [2]. Ultima dintre elaborări este tratamentul cu celule stem al pemfigusului acantolitic. Datele studiilor reflectă unele ipoteze, privind eficacitatea celulelor stem în tratamentul acestei maladii. Din aceste motive, în lucrarea de față, ne-am propus să oferim o informație și o analiză sistematizată a literaturii, referitoare la rolul celulelor stem în tratamentul pemfigusului acantolitic.

Material și metode

Pentru realizarea obiectivului trasat, a fost efectuată căutarea publicațiilor științifice identificate de motorul de căutare *Google Search* și din bazele de date *Pub Med* după cuvintele cheie: "pemphigus", "treatment", "transplantation", "stem cell", "bone marrow", "umbilical cord blood", "adipous tissue", "effectiveness". Pentru selectarea avansată a surselor bibliografice, au fost aplicate următoarele filtre: lucrările publicate până în decembrie 2016, articole în engleză. Au fost selectate articole originale de cercetare, efectuate în condiții clinice, preclinice și experimentale).

După examinarea titlurilor articolelor obținute, au fost selectate doar lucrările care conțineau informații relevante despre eficacitatea celulelor stem în pemfigus. De asemenea, a fost studiată bibliografia articolelor selectate, cu scopul de a găsi alte surse potențial semnificative scopului trasat. Informația a fost sistematizată, evidențiind principalele aspecte ale viziunii contemporane asupra rolului celulelor stem în tratamentul pemfigusului. La necesitate, pentru precizarea unor noțiuni, au fost consultate surse adiționale de informație. Publicațiile duplicate, articole care nu au corespuns cu scopul lucrării și care nu au fost accesibile pentru vizionare, au fost excluse din lista publicațiilor generate de motorul de căutare.

Rezultate

În rezultatul prelucrării informației identificate de motorul de căutare *Google Search*, din bazele de date *Pub Med* și *Springer Link*, conform criteriilor de căutare, au fost găsite 192.034 de articole care abordează tematica celulelor stem și rolul lor în tratamentul pemfigusurilor acantolitice. După analiza primară a titlurilor, 52 de articole au fost calificate eventual relevante pentru sinteza dată. După trecerea lor repetată în revistă, au fost selectate, în cele din urmă, 6 publicații relevante scopului trasat. În bibliografia finală a lucrării au intrat 10 publicații. În total, au fost descrise 27 de cazuri de pemfigus acantolitic, refractare la administrarea de steroizi, care au beneficiat de tratament cu celule stem.

În rezultatul sistematizării datelor literaturii, pentru tratamentul pacienților s-au utilizat următoarele grefe celulare:

- celule stem din măduvă osoasă (n=23);
- celule stem hematopoietice din sângele periferic (n=2);
- celule stem din sângele ombilico-placentar (n=1);
- celule mezenchimale derivate din țesut adipos (n=1).

Pacienții, implicați în studiile menționate, au prezentat rezistență la terapia convențională cu glucocorticoizi și agenți imunosupresori: prednisolon oral (4 mg/kg/zi) și cefalexină (60 mg/kg/zi), ciclosporină (5 mg/kg/zi) și azatioprină

pacienții care abandonează tratamentul cu corticosteroidi, life expectancy is significantly reduced [2]. The last of the elaborations is the treatment of stem cells of acantholytic pemphigus. Study data reflect some hypotheses regarding the effectiveness of stem cells in treating this disease. For these reasons, in the present paper, we intend to provide information and a systematic analysis of the literature on the role of stem cells in the treatment of acantholytic pemphigus.

Material and methods

In order to achieve the goal, the search for scientific publications identified by the *Google Search* engine and the *Pub Med* databases were searched for "pemphigus", "treatment", "transplantation", "stem cell", "bone marrow", "umbilical cord blood", "adipose tissue", "effectiveness". For the advanced selection of the bibliographic sources, the following filters were applied: papers published until December 2016, articles in English. Were selected the original research articles performed in the clinical, preclinical, experimental conditions.

After the reviewing the titles of the articles obtained, were selected only the works containing the relevant information on the stem cell efficacy in pemphigus. The bibliography of the selected articles has also been studied in order to find other sources of significance for the purpose. The information was systematized, highlighting the main aspects of the contemporary vision of the role of stem cells in the treatment of pemphigus. In need, the additional sources of the information have been consulted in order to specify some notions. The duplicate publications, articles that were inconsistent with the purpose of the work, and which were not accessible for the viewing, were excluded from the list of the publications generated by the search engine.

Results

As a result of processing the information identified by the *Google Search* engine, 192.034 articles dealing with stem cell themes and their role in the treatment of acantholytic pemphigus have been found in *Pub Med* and *Springer Link* databases, according to the search criteria. After the primary analysis of titles, 52 articles were potentially relevant to the synthesis. After their review, six publications relevant to the purpose were finally selected. Ten publications entered the final bibliography of the paper. In total, 27 cases of stent-refractory acantholytic pemphigus have been described and treated with stem cells.

As a result of the systematization of the literature data, the following cellular grafts were used for the treatment of patients:

- bone marrow stem cells (n=23);
- peripheral hematopoietic stem cells (n=2);
- umbilical-placental stem cells (n=1);
- mesenchymal cells derived from adipose tissue (n=1).

Patients enrolled in the above studies showed the resistance to the conventional therapy with the glucocorticoids and immunosuppressive agents: oral prednisolone (4 mg/kg/day) and cephalexin (60 mg/kg/day), cyclosporine (5 mg/kg/day)

Tabelul 1. Sinteza literaturii studiate despre cazurile de pemfigus acantolitic, refractar la administrarea de steroizi.**Table 1.** *Synthesis of the studied literature on cases of acantholytic pemphigus, refractory to steroid administration.*

Autorii, anul <i>Authors, year</i>	Parametrii studiului <i>Study parameters</i>	Rezultate relevante <i>Important results</i>
Aruna V. et al. (2012)	Clinic prospectiv, randomizat, experimental <i>Clinically prospective, randomized, experimental</i> (n=11)	Regresia leziunilor cutanate după primele 12 ore de la transplant. Noi leziuni – mai mici în dimensiuni și intensitate. Stoparea apariției noilor leziuni la 6 luni după tratament. Dispariția leziunilor și depunerilor de IgG la biopsie. <i>Regression of skin lesions after the first 12 hours after transplant.</i> <i>New lesions – smaller in size and intensity.</i> <i>Stopping new lesions 6 months after treatment.</i> <i>The disappearance of lesions and deposits of IgG at biopsy.</i>
Suslova I. et al. (2010)	Prezentare de caz <i>Case presentation</i> (n=1)	F 35 de ani, cu pemfigus vulgar sever, rezistent la tratament timp de 1 an. Rezolvare după transplant de măduvă osoasă. <i>F 35 years old with severe vulgar pemphigus, resistant to treatment for 1 year. Solving after bone marrow transplant.</i>
Wang M. et al. (2017)	Clinic prospectiv, randomizat, experimental <i>Clinically prospective, randomized, experimental</i> (n=12)	Monitorizare după transplant timp de 80 de luni. Rata de supraviețuire: 92% (11/12). Rata de remisie completă: 75% (9/12). <i>Post-transplant monitoring for 80 months.</i> <i>Survival rate: 92% (11/12).</i> <i>Full remission rate: 75% (9/12)</i>
Sun L. et al. (2015)	Prezentare de caz <i>Case presentation</i> (n=1)	Negativarea titrului de anticorpi la 6 săptămâni după transplantul celulelor stem autologe hematopoietice. Monitorizare timp de un an: remisie completă clinică, biologică, serologică. <i>Negative antibody titration 6 weeks after transplantation of hematopoietic autologous stem cells.</i> <i>One year monitoring: complete clinical, biological, serological remission.</i>
Van Golos et al. (2015)	Prezentare de caz <i>Case presentation</i> (n=1)	Remisie clinică incompletă după transplantul de celule stem mezenchimale din sângele ombilical. <i>Incomplete clinical remission after mesenchymal stem cell transplantation in umbilical cord blood.</i>
Han S. et al. (2015)	Prezentare de caz preclinic la câine <i>Preclinic case presentation in dog</i> (n=1)	Caz de pemfigus foliaceu. Administrare i.v. (21 de injecții timp de 20 de luni) de celule stem mezenchimale, derivate din țesut adipos (ATMSCs), care supraexprimau citotoxina CTLA-4. Regresie simptomatică după prima injecție. Abandonarea azatioprinei și reducerea dozei de prednisolon oral. <i>Case of pemphigus folium. Administration i.v. (21 injections for 20 months) of mesenchymal stem cells derived from adipose tissue (ATMSCs) that overexpressed the CTLA-4 cytotoxin. Symptomatic regression after the first injection. Abandonment of azathioprine and dose reduction of oral prednisolone.</i>

(2 mg/kg/zi). Diagnosticul de pemfigus a fost făcut pe baza rezultatelor clinice, histologice, citologice, biochimice și imunofluorescente. Celulele stem din sângele periferic au fost mobilizate cu ciclofosamidă, factor de stimulare a coloniilor de granulocite și rituximab, și au fost perfuzate celule stem CD₃₄ autologe purificate.

Transplantul hematopoietic cu celule stem autologe a condus la reconstituirea sistemului imunitar, fapt monitorizat prin citometrie în flux. Glucocorticoidul anulat imediat după transplant.

După transplantarea celulelor stem a fost evidențiată remisia clinică, leziunile cutanate au început să regreseze. Într-o perioadă de timp, erupția noilor leziuni a devenit mai mică, atât ca număr, dar și intensitate. O biopsie cutanată repetată a fost efectuată după vindecarea leziunilor, care a arătat absența cavităților buloase și dispariția depunerilor de IgG. Perioada maximă de urmărire a fost de 8,0±0,4 (extreme 7,6-8,8) ani. Fenomenul de "grefă împotriva gazdei" (GVHD) nu a fost constatat la niciun pacient. Rata de supraviețuire a fost de

and azathioprine (2 mg/kg/day). The diagnosis of pemphigus was based on the clinical, histological, cytological, biochemical and immunofluorescence outcomes. The peripheral blood stem cells were mobilized with cyclophosphamide, granulocyte colony stimulating factor and rituximab, and were infused purified autologous CD₃₄ stem cells.

Hematopoietic autologous stem cell transplantation led to the reconstruction of the immune system, which was monitored by flow cytometry. Glucocorticoid canceled immediately after transplantation.

After the stem cell transplantation, clinical remission has been highlighted, the skin lesions have begun to regress. Over a period of time, the new lesion eruption has become smaller in number and intensity. A repetitive skin biopsy was performed after the lesion clearance, showing the absence of the bullous cavities and the disappearance of IgG deposits. The maximum follow-up was 8.0±0.4 (extremes: 7.6-8.8) years. The "graft versus host" phenomenon (GVHD) was not found in any patient. Survival rates were 96% (26/27), and clinical

96% (26/27), iar cea de remisiune clinică – de 89% (24/27). Efectele adverse observate au fost pirexia, alergii, infecția și creșterea enzimelor, care au răspuns la antipiretice și antihistaminice. S-a documentat un singur deces de sepsis, complicat cu insuficiență multiplă de organe la 2 luni după transplantarea celulelor hematopoietice stem autologe.

Discuții

Celulele stem mezenchimale (MSC) sunt, acum, cunoscute pentru a prezenta nu numai multipotența celulelor stem, ci și proprietățile lor robuste antiinflamatorii și regenerative. După teste preclinice *in vitro* și *in vivo*, MSC autologe și alogene au fost aplicate într-o serie de condiții patologice, mediate imun. Datele actuale sugerează că MSC nu numai că pot înlocui țesuturile bolnave dar, de asemenea, exercită mai multe efecte trofice, regenerative și antiinflamatorii [8]. Efectele imunosupresive, induse de transplantul celulelor stem mezenchimale, par să aibă o perspectivă clinică. În primul rând, MSC-urile sunt slab imunogene datorită lipsei de HLA-DR și a exprimării scăzute a moleculelor MHC de clasa I [8]. S-a demonstrat că MSC au proprietăți imunomodulatoare *in vitro*. În plus, MSC nu exprimă proteinele CD₈₀ și CD₈₆ [8], care sunt molecule co-stimulatoare a activării celulelor T și a supraviețuirii lor. Lipsa de HLA-DR, CD₈₀ și CD₈₆ sugerează că MSCs nu provoacă respingere acută și sunt potrivite pentru terapia bazată pe celule alogene. În al doilea rând, celulele mezenchimale de origine ombilico-placentară (UC-MSCs) posedă proprietăți imunosupresoare *in vitro* și *in vivo*. Efectul imunosupresiv al UC-MSCs este mediat de factori solubili și de contactul celulă-celulă. PGE₂, galectina-1 și HLA-G₅ sunt eliberate din MSC și servesc drept factori eficienți ai imunosupresiei [9, 10].

Concluzii

1) Transplantul de celule stem ar avea perspectivă terapeutică la pacienții cu pemfigus refractar. Sunt necesare, însă, mai multe experimente *in vivo* din cauza numeroaselor discrepanțe cu datele *in vitro*.

2) Trebuie definite condițiile de reglementare și cele tehnice, care vor permite dezvoltarea unor studii clinice în perspectivă, care, posibil, vor identifica subpopulațiile semnificative ale MSC și markerii celulelor stem pentru proprietățile regenerative sau imunoreglatorii, precum și noi mecanisme de acțiune.

3) Analiza potenței celulelor stem mezenchimale *in vitro* sau *in vivo*, orientează la utilizarea MSC pre-stimulate, stimulate sau primate.

Declarația conflictului de interese

Autorii declară lipsa conflictului de interese financiare sau nonfinanciare.

Contribuția autorilor

OM a propus conceptul și desing-ul studiului, a efectuat selecția literaturii și a contribuit la elaborarea și redactarea textului manuscrisului. GhM, AC și VN au efectuat o analiză critică și au ajutat la redactarea manuscrisului. Aprobarea versiunii finale a manuscrisului a fost citită și aprobată de către toți autorii.

cal remission – 89% (24/27). The side effects observed were pyrexia, allergy, infection and increased enzymes, which responded to antipyretics and antihistamines. Was documented one single sepsis death, complicated with multiple organ failure 2 months after transplantation of hematopoietic autologous stem cells.

Discussion

Mesenchymal stem cells (MSC) are known, now, to present not only stem cell multipotency, but also their robust anti-inflammatory and regenerative properties. After *in vitro* and *in-vivo* preclinical assays, were applied autologous and allogeneic MSCs in a series of immune mediated conditions. Current data suggest that MSC can not only replace diseased tissues but also exert more trophic, regenerative and anti-inflammatory effects [8]. MSC has been shown to have immunomodulatory properties *in vitro*. In addition, MSC does not express CD₈₀ and CD₈₆ [8] proteins, which are co-stimulating molecules of T-cell activation and their survival. The lack of HLA-DR, CD₈₀ and CD₈₆ suggests that MSCs do not cause acute rejection and are suitable for allogeneic cell therapy. Second, mesenchymal stem cells (UC-MSCs) possess immunosuppressive properties *in vitro* and *in vivo*. The immunosuppressive effect of UC-MSCs is mediated by soluble factors and cell-to-cell contact. PGE₂, galectin-1 and HLA-G₅ are released from MSC and serve as effective factors for immunosuppression [9, 10].

Conclusion

1) Stem cell transplantation would have a therapeutic perspective in patients with refractory pemphigus. However, several *in vivo* experiments are necessary due to numerous discrepancies with *in vitro* data.

2) Should be defined regulatory and technical conditions, which will allow the development of prospective clinical trials, that will likely identify significant subpopulations of MSC and stem cell markers for regenerative or immunoregulatory properties as well as new mechanisms of action.

3) Analysis of the potency of mesenchymal stem cells *in vitro* or *in vivo* targets the use of pre-stimulated, stimulated or primate MSCs.

Declaration of conflicting interests

Authors declare no financial or non-financial conflict of interests.

Author's contribution

OM proposed the concept and design of the study, carried out the selection of the literature and contributed to the elaboration and drafting of the text of the manuscript. GhM, AC, and VN performed a critical analysis and adjusted the text of the manuscript. The approval of the “ready-for-print” version of the manuscript has been read and approved by all authors.

Referințe/ references

1. Bologna J. *Dermatology*, 2nd ed., 2008; p. 383-385.
2. Diaconu J. *Tratat de terapie dermatovenerologică. Viața Medicală Românească, București, 2002; 856 p.*
3. Aruna V, Vanikar A. et al. Allogenic hematopoietic stem cell transplantation in pemphigus vulgaris: a single-center experience. *Indian Journal of Dermatology*, 2012; 57 (1): 9-11.
4. Suslova I, Theodoropoulos D. et al. Pemphigus vulgaris treated with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation following non-myeloablative conditioning. *Eur. Rev. Med. Pharmacol.*, 2010; 14 (9): 785-788.
5. Menglei W., Can C., Jing S., Xuebiao P. Qifa L., Liang H. et al. Application of autologous hematopoietic stem cell transplantation for pemphigus. *International Journal of Dermatology*, 2017; 56 (3): 296-301.
6. Sun L., Sun J., Zeng K. et al. Autologous peripheral hematopoietic stem-cell transplantation in a patient with refractory pemphigus. *Frontiers of medicine*, 2008; 2 (2): 191-194.
7. Han S., Kim H., Kim K. et al. CTLA-4 overexpressing adipose tissue-derived mesenchymal stem cell therapy in a dog with steroid-refractory pemphigus foliaceus. *BMC Vet. Res.*, 2015; 11 (1): 49.
8. Figueroa F, Carrion F, Villanueva S, Khoury M. Mesenchymal stem cell treatment for autoimmune diseases: a critical review. *Biol. Res.*, 2012; 45: 269-277.
9. Weiss M., Anderson C., Medicetty S. et al. Immune properties of human umbilical cord Wharton's jelly-derived cells. *Stem Cells*, 2008; 26: 2865-2874.
10. Chamberlain G., Fox J., Ashton B., Middleton J. Concise review: mesenchymal stem cells: their phenotype, differentiation capacity, immunological features, and potential for homing. *Stem Cells*, 2007; 25: 2739-2749.