



APLICACIÓN DE TERAPIA CELULAR EN EL TRATAMIENTO DE LESIONES CRÓNICAS Y DEGENERATIVAS EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE

APPLICATION OF CELL THERAPY IN THE TREATMENT OF CHRONIC AND DEGENERATIVE LESIONS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Joselyn Nicole Lindo Quilligana ^{1*}

¹ Universidad Técnica de Ambato. Facultad de Ciencias de la Salud. Ambato- Ecuador. ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-1725-0414>. Correo: jlindo3090@uta.edu.ec

Johny Mauricio Torres Torres ²

² Doctor. Especialista. Johny Mauricio Torres Torres. Médico internista. Docente Universidad Técnica de Ambato. Ambato-Ecuador. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8775-9260>. Correo: johnymtorres@uta.edu.ec

*** Autor para correspondencia:** jlindo3090@uta.edu.ec

Resumen

La Artritis Reumatoide (AR) es una enfermedad sistémica crónica, de carácter autoinmune que gracias a los avances en la comprensión de los mecanismos inmunes e inflamatorios ha impulsado el desarrollo de terapias que ofrece una nueva esperanza a los pacientes que sufren de enfermedades incurables, en las cuales los enfoques terapéuticos actuales se centran en el control de los síntomas y no en la curación de la enfermedad. El objetivo de esta investigación es efectuar una revisión bibliográfica acerca de la aplicación de terapia celular en el tratamiento de lesiones crónicas y degenerativas en pacientes con Artritis Reumatoide, mediante análisis crítico de evidencia actual y de alto impacto para inferir en un mejor abordaje terapéutico en nuestro medio. Se realizó una revisión bibliográfica de la literatura científica existente con relación a aplicación de terapia celular en el tratamiento de lesiones crónicas y degenerativas en pacientes con Artritis Reumatoide. En bases de datos de bibliografía médica: PubMed, The New England Journal of Medicine, Scopus, Elsevier's ScienceDirect, Directory of Open Access Journals. Science Direct, Mendelina, Cochranre y Scielo que respalden la información y permitan el cumplimiento de los objetivos planteados. Considerada como nueva estrategia innovadora de tratamiento, la terapia celular aprovecha sus características especiales de renovarse y diferenciarse, para regenerar tejidos y células dañadas del cuerpo humano. Los tipos de células utilizados en protocolos de terapia celular, en dependencia al propósito clínico que se les quiera dar. Las CMM son células madre con la capacidad de desempeñar funciones inmunosupresoras en las células del sistema



Esta obra está bajo una licencia *Creative Commons* de tipo (CC-BY-NC-SA).

Sociedad Ecuatoriana de Investigación Científica. E-mail: revistabiosana@gmail.com



inmunitario, tanto las innatas como las adaptativas. Según estos ensayos clínicos, la terapia con células madre mesenquimales puede ser apta para pacientes con AR, al reducir de forma segura y eficaz el dolor y la hinchazón de las articulaciones además de mejorar la función articular.

Palabras clave: artritis reumatoide; terapia celular; células madre mesenquimales; células madre

Abstract

Rheumatoid Arthritis (RA) is a chronic systemic disease of autoimmune nature that, thanks to advances in the understanding of immune and inflammatory mechanisms, has driven the development of therapies that offer new hope to patients suffering from incurable diseases, in which current therapeutic approaches focus on symptom control and not on curing the disease. The objective of this research is to carry out a bibliographic review on the application of cell therapy in the treatment of chronic and degenerative lesions in patients with Rheumatoid Arthritis, through a critical analysis of current and high-impact evidence to infer a better therapeutic approach in our setting. A bibliographic review of the existing scientific literature was carried out regarding the application of cell therapy in the treatment of chronic and degenerative lesions in patients with Rheumatoid Arthritis. In medical bibliography databases: PubMed, The New England Journal of Medicine, Scopus, Elsevier's ScienceDirect, Directory of Open Access Journals. Science Direct, Mendeline, Cochranre and Scielo that support the information and allow the fulfillment of the objectives set. Considered as a new innovative treatment strategy, cell therapy takes advantage of its special characteristics of renewing and differentiating, to regenerate damaged tissues and cells of the human body. The types of cells used in cell therapy protocols depend on the clinical purpose that is intended to be given to them. MSCs are stem cells with the ability to perform immunosuppressive functions in the cells of the immune system, both innate and adaptive. According to these clinical trials, mesenchymal stem cell therapy may be suitable for patients with RA, safely and effectively reducing joint pain and swelling as well as improving joint function.

Keywords: rheumatoid arthritis; cellular therapy; mesenchymal stem cells; stem cells

Fecha de recibido: 28/03/2024

Fecha de aceptado: 04/06/2024

Fecha de publicado: 09/06/2024

Introducción

La Artritis Reumatoide (AR) es una enfermedad sistémica crónica, de carácter autoinmune, mediada por citocinas, quimiocinas y metaloproteasas que generan la inflamación poliarticular, bilateral y simétrica que compromete principalmente, pequeñas articulaciones, además de causar daño a tejido conectivo, muscular y tendones (1, 2).

Según la evidencia, la prevalencia de enfermedades reumáticas se ha incrementado en las últimas décadas, a nivel global de 0.5 al 1 %, en América Latina de 0.4%, mientras que Ecuador reporta el 0,8%. Se observa con



Esta obra está bajo una licencia *Creative Commons* de tipo (CC-BY-NC-SA).

Sociedad Ecuatoriana de Investigación Científica. E-mail: revistabiosana@gmail.com



mayor frecuencia en mujeres de 40 años, con una proporción de mujeres a hombres de 3:1 a nivel mundial. En Latinoamérica, esta proporción puede llegar hasta 8:1. Sin embargo, esta disparidad entre sexos disminuye en edades más avanzadas (3, 4).

Actualmente, la etiología de la enfermedad es desconocida, si bien, tiene una base importante en la genética. Se cree que es el resultado de la interacción entre los genotipos de los pacientes y factores ambientales, que desempeñan un papel como factores de riesgo para esta enfermedad (5). Las anomalías inmunitarias incluyen inmunocomplejos producto de células de revestimiento sinovial, células plasmáticas que producen factor reumatoideo y anticuerpos anti-peptido citrulinado cíclico (anti-CCP) que aparece mucho antes de cualquier signo inflamatorio, así pues, los anticuerpos contra la proteína carbamylada (anti-Carp) predicen una mayor progresión radiológica en pacientes sin anti -CCP (6).

Cuando una afección articular se vuelve crónica, la membrana sinovial se engrosa debido a una proliferación excesiva de tejido (PANUS). Este tejido engrosado forma pliegues vellosos y secreta diversas sustancias, como colagenasa, estromelina, interleucina-1 (IL-1), TNF-alfa y prostaglandinas. Estas sustancias contribuyen a la destrucción del cartílago, el depósito de fibrina, la formación de tejido cicatricial (fibrosis) y la muerte celular (necrosis). Esta respuesta inflamatoria crónica causa daño y deterioro en la articulación afectada, contribuyendo al desarrollo de la AR (2).

En las últimas dos décadas, el tratamiento de la Artritis Reumatoide ha experimentado cambios constantes, ya que el desarrollo de medicamentos ha ido de la mano con un mayor entendimiento de cómo se da la enfermedad. Las terapias actuales para la AR se pueden clasificar en cuatro categorías: fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME) no biológicos, FAME biológico y corticosteroides. Entre los cuales los FAME han sido durante mucho tiempo la terapia principal (1, 7). Sin embargo a pesar que se utilicen varios medicamentos solos o en combinación en el tratamiento, solo un reducido número de pacientes consigue una remisión y control de la enfermedad. La mayoría sufre recaídas frecuentes y solo experimenta breves periodos de alivio (8).

Los avances en la comprensión de los mecanismos inmunes e inflamatorios en la Artritis Reumatoide van dirigidos a controlar todas las manifestaciones, el control de la inflamación, secuelas estructurales y comorbilidades, para lograrlo el abordaje terapéutico ha sufrido profundas transformaciones desde el comienzo del siglo XXI han impulsado el desarrollo de terapias dirigidas que bloquean las células inmunes patógenas y las redes de citoquinas, lo que lleva a una mejora considerable en el tratamiento usando de manera precoz con FAME intentando lograr la remisión lo antes posible esta manera de tratar se la denomina TRATAMIENTO HASTA EL OBJETIVO o “*treat to target* (T2T) (6, 9).

Sin embargo, ninguna terapia es curativa y la remisión clínica no corresponde necesariamente a la no progresión del daño articular. Por consiguiente, la comunidad biomédica ha redirigido esfuerzos y recursos científicos hacia la investigación de otros aspectos biológicos de la enfermedad, incluidos los mecanismos que promueve la remodelación y reparación de los tejidos (7, 10).

En los últimos años, la búsqueda de tratamientos efectivos, duraderos y seguros desde el punto de vista biológico, todos los productos biológicos actuales son proteínas de fusión de receptores, anticuerpos monoclonales diseñados contra una molécula específica extracelular que desempeña un rol fundamental en la enfermedad al ser moléculas de bajo peso molecular actual al interior de la célula, pero aun con estos





productos se considera el uso de terapia celular, en particular el empleo de células madre mesenquimales (1, 2). Perfilándose como una prometedora opción terapéutica en el futuro, buscando recuperar la funcionalidad de órganos y tejidos afectados por lesiones traumáticas o enfermedades crónicas degenerativas como es el caso de AR (6, 11, 12).

Consideradas células multipotentes de origen mesodérmico, se encuentran en la médula ósea, gelatina de Wharton, periostio, tejido adiposo, tendón, cartílago y la membrana sinovial, con el potencial de regular procesos inflamatorios. Gracias a esta capacidad de diferenciación en múltiples líneas celulares, (condrocitos y osteoblastos) ayuda a modular las respuestas inmunes innatas y adaptativa al aliviar el fenotipo proinflamatorio, en particular, a través de la disminución de poblaciones de CD, células B y T, macrófagos, células NK, y al promover la acción antiinflamatoria. Pues dependiendo del entorno, las CMM tienen la capacidad de polarizarse y adquirir fenotipos proinflamatorios (CMM1) o antiinflamatorios (CMM2) (13).

Hasta el momento, se ha obtenido resultados alentadores con trasplantes de CMM alogénicos o autólogos en diversas enfermedades autoinmunes y en la reconstrucción de cartílagos, huesos o tejidos blandos (14). Asimismo, confiere un impacto duradero en el tiempo, lo que implica que los beneficios obtenidos pueden perdurar a largo plazo, disminuyendo la necesidad de tratamientos continuos y mejorando la calidad de vida en el futuro. A más de eso la terapia celular puede disminuir la necesidad de tratamientos y medicamentos continuos, como sabemos la Artritis Reumatoide es una enfermedad crónica que requiere un manejo a largo plazo, sin embargo, al ser manejada con un tratamiento de células madre reduciría los costos asociados a la atención médica y los recursos sanitarios necesarios para el cuidado de los pacientes (2, 11, 15).

Capaz de adaptarse a las características convencionales específicas de cada paciente, permite un enfoque más individualizado y personalizado en comparación con los tratamientos convencionales. A diferencia de algunos medicamentos utilizados en el tratamiento de la Artritis Reumatoide, la terapia celular puede presentar una toxicidad y efectos secundarios menores, convirtiéndola en una opción atractiva para muchos pacientes, ya que el propósito de esta terapia es regular de manera específica y selectiva las defensas del paciente con el fin de detener la inflamación asociada a la Artritis Reumatoide, sin afectar las demás defensas del organismo. En general, ofrece una nueva esperanza a los pacientes que sufren de enfermedades incurables, en las cuales los enfoques terapéuticos actuales se centran en el control de los síntomas y no en la curación de la enfermedad (13, 15).

El objetivo de la presente investigación es efectuar una revisión bibliográfica acerca de la aplicación de terapia celular en el tratamiento de lesiones crónicas y degenerativas en pacientes con Artritis Reumatoide, mediante análisis crítico de evidencia actual y de alto impacto para inferir en un mejor abordaje terapéutico en nuestro medio. En este contexto, fueron identificados los siguientes objetivos específicos:

- Revisar evidencia científica actualizada y de calidad sobre los diferentes tipos de terapia celular que se han estudiado en el tratamiento de la Artritis Reumatoide.
- Reconocer los mecanismos por los cuales las células utilizadas en la terapia celular pueden modular la respuesta inmune y reducir la inflamación en las articulaciones afectadas por la Artritis Reumatoide.
- Revisar los estudios clínicos y los resultados obtenidos hasta el momento para evaluar la eficacia de la terapia celular en el tratamiento de la Artritis Reumatoide y comparar la terapia celular con otros tratamientos.





Materiales y métodos

En el presente trabajo de investigación se llevó a cabo una revisión bibliográfica de la literatura científica existente con relación a aplicación de terapia celular en el tratamiento de lesiones crónicas y degenerativas en pacientes con Artritis Reumatoide.

De tal forma que, mediante el uso de operadores Booleanos (AND, OR y NOT) se realizó una búsqueda estratégica en bases de datos de bibliografía médica, como: PubMed, The New England Journal of Medicine, Scopus, Elsevier's ScienceDirect, Directory of Open Access Journals. Science Direct, Mendeline, Cochranre y Scielo que respalden la información y permitan el cumplimiento de los objetivos planteados, sin restricción de idioma y sin restricción del tipo de estudio, se incluirán artículo que contengan información aplicación de terapia celular en el tratamiento de lesiones crónicas y degenerativas en pacientes con Artritis Reumatoide, Tipos de terapia celular, Mecanismos moduladores de la terapia celular en la respuesta inmune e inflamatoria, Resultados obtenidos en la terapia celular, Comparación de la terapia celular y los tratamientos clásico para Artritis Reumatoide. Los términos de búsqueda incluyeron "Artritis Reumatoide", "células madre mesenquimales", "células madre pluripotentes", "células madre "en combinación con terminología relevante como "terapia celular". Previo a la selección en las bases de datos se determinó criterios de inclusión y de exclusión.

Criterios de inclusión

- Estudios que evidencien avances en la terapia celular como tratamiento de Artritis Reumatoide.
- Estudios que presenten los diferentes tipos de terapia celular que se han estudiado en el tratamiento de la Artritis Reumatoide.
- Estudios que hablen sobre los mecanismos por los cuales las células utilizadas en la terapia celular pueden modular la respuesta inmune y reducir la inflamación en las articulaciones afectadas por la Artritis Reumatoide y los resultados obtenidos.
- Estudios publicados en los últimos 3 años.

Criterios de exclusión

- Estudios que no contemplen la terapia como tratamiento para Artritis Reumatoide.
- Estudios que no contengan una muestra considerable de información.
- Estudios con más de 4 años de publicados.

Resultados y discusión

La Artritis Reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune sistémica que se caracteriza por la inflamación de las articulaciones y afectación extraarticular. Por lo general, comienza en las articulaciones periféricas más pequeñas, tiende a ser simétrica y progresa hacia las articulaciones proximales si no se trata. Se cree que la Artritis Reumatoide surge de la interacción entre una predisposición genética y un antígeno desencadenante. Este antígeno puede ser el HLA-DR1 (Sistema de Antígeno Leucocitario Humano), el cual también se considera un marcador para evaluar la gravedad de la enfermedad a mediano y largo plazo (16).





Se ha observado que el tabaquismo puede estar vinculado a un contexto genético específico, especialmente el serotipo positivo para factor reumatoide o ACPA, y tiene un efecto mínimo o nulo en la Artritis Reumatoide negativa para ACPA (16).

Entre los factores modificables, el tabaquismo al igual que la obesidad tienen la asociación más fuerte, demostrando que la nutrición y dieta desempeñan un papel importante como desencadenantes ambientales de la AR (17).

La presencia o ausencia de factor reumatoide y ACPA (anticuerpos contra péptidos citrulinado) pueden dividir la AR en dos tipos (seropositivo y seronegativo). Los alelos de riesgo del no receptor de tirosina fosfatasa tipo 22 (PTPN22), los alelos relacionados con el antígeno leucocitario D humano (HLA-DR) y el factor 1 asociado al receptor del factor de necrosis tumoral y componente 5 del complemento (TRAF1 / genes relacionados con C5) son los principales factores genéticos asociados con un subtipo positivo para ACPA, mientras que el factor regulador de interferón 5 (IRF-5) está asociado únicamente con el subtipo negativo para ACPA (16).

Aunque no se comprenden completamente los mecanismos fisiopatológicos de la Artritis Reumatoide, se han propuesto varias hipótesis. Los procesos inmunológicos pueden tener lugar muchos años antes de que aparezcan los síntomas de inflamación articular, en lo que se conoce como la fase pre-Artritis Reumatoide (12, 18). En la actualidad se reconoce que el desarrollo de la Artritis Reumatoide involucra distintas etapas cuya definición fue intentada de estandarizar por el Grupo de Trabajo de los Factores de Riesgo de Artritis Reumatoide desarrollado por EULAR y publicado en 2012

- **Etapa A:** factores genéticos relacionados con la Artritis Reumatoide.
- **Etapa B:** exposición a factores ambientales de riesgo asociados con la Artritis Reumatoide, tabaquismo o vivir en áreas urbanas, entre otros.
- **Etapa C:** presencia de autoinmunidad sistémica asociada con la Artritis Reumatoide.
- **Etapa D:** el paciente presenta síntomas, pero no se detecta artritis.
- **Etapa E:** se identifica la presencia de artritis, pero no es posible establecer un diagnóstico definitivo de Artritis Reumatoide. Esta etapa se conoce como artritis indiferenciada (AI).
- **Etapa F:** se realiza el diagnóstico definitivo de Artritis Reumatoide (5).

Diagnóstico de Artritis Reumatoide:

Una correcta historia clínica junto con una adecuada investigación de antecedentes familiares de problemas articulares, historial de tabaquismo, presencia de otras enfermedades autoinmunitarias, obesidad, diabetes mellitus, osteoporosis, nivel socioeconómico, entre otros factores, son fundamentales para establecer un diagnóstico temprano, por otro lado, desde un punto de vista clínico, los pacientes con Artritis Reumatoide suelen presentar una variedad de síntomas que incluyen dolor e inflamación en las articulaciones, rigidez articular matutina que dura más de 30 minutos y progresa a hinchazón en las articulaciones afectadas, con un patrón simétrico, especialmente en manos y pies. Además, pueden experimentar síntomas generales como malestar general, debilidad, limitación funcional y depresión. Estos síntomas pueden asociarse con posibles afectaciones fuera de las articulaciones, como la piel, los vasos sanguíneos (vasculitis), el pulmón, el sistema





nervioso, el corazón, los riñones y los ojos, lo que puede reducir la calidad de vida y la esperanza de vida (16, 17).

En septiembre de 2010 se publicaron simultáneamente en *Annals of Rheumatic Diseases* y *Arthritis and Rheumatism* los nuevos criterios unificados para clasificar la Artritis Reumatoide (17). Estos criterios se aplicarán únicamente a la población que cumpla con las siguientes características:

Tabla 1: Criterios de clasificación de la EULAR/ACR de artritis reumatoide 2010.

Diagnóstico clínico de la clasificación de EULAR/ACR 2010	
A. Afectación articular	
1 articulación grande afectada	0
2-10 articulaciones grandes afectadas	1
1-3 articulaciones pequeñas afectadas	2
4-10 articulaciones pequeñas afectadas	3
> 10 articulaciones pequeñas afectadas	5
B. Serología (al menos se necesita un resultado)	
FR** Y ACPA* negativos	0
FR** Y/O ACPA* positivos bajos (< 3 vn)	2
FR** Y/O ACPA* positivos alto (> 3 vn)	3
C. Reactantes de Fase Aguda	
vsg**** y pcr**** normales	0
vsg**** y/o pcr**** elevadas	1
d. DURACIÓN	
< 6 semanas	0
>6 semanas	1

Una puntuación total mayor o igual a 6 clasifica al paciente como con AR. Hay que tener en cuenta que estos son criterios de clasificación y diagnóstico. Pues así se alcanza una evaluación de la actividad de la enfermedad es esencial para planificar estrategias terapéuticas (17).

Tipos de terapia celular

Considerada como nueva estrategia innovadora de tratamiento, los avances recientes en biología de células madre, intervenciones moleculares, biopolímeros y otras disciplinas afines de bioingeniería y biología han allanado el camino para la investigación emergente y la disciplina clínica de la Medicina Regenerativa. Estos avances están permitiendo explorar nuevas formas de regenerar tejidos y órganos dañados, abriendo nuevas posibilidades en el campo de la medicina, al utilizar los conocimientos y las herramientas científicas para promover la regeneración de tejidos y órganos, en lugar de simplemente tratar los síntomas de las enfermedades.

La terapia celular aprovecha sus características especiales de renovarse y diferenciarse, para regenerar tejidos y células dañadas del cuerpo humano. Este enfoque implica la introducción de células madre externas con el objetivo de reemplazar las células dañadas por otras nuevas, saludables y eficientemente funcionales (19).





La cronología de los principales descubrimientos y avances en la investigación básica y las aplicaciones clínicas de la terapia con células madre ha sido significativa. El término "células madre" fue mencionado por primera vez en 1888, lo que marcó un hito en el campo de la medicina regenerativa. En 1939, se llevó a cabo el primer trasplante de médula ósea para el tratamiento de la anemia aplásica. Desde entonces, numerosos descubrimientos e hitos han impulsado el desarrollo de la terapia con células madre, desde la investigación básica hasta los estudios preclínicos y los ensayos clínicos. En las últimas décadas, ha habido un crecimiento exponencial en el conocimiento de los mecanismos moleculares y genéticos de las células, gracias a avances como la bioingeniería y la secuenciación genómica. Aunque hay una amplia variedad de células que pueden ser utilizadas, las células madre siguen siendo las protagonistas (19).

Los tipos de células utilizados en protocolos de terapia celular, en dependencia al propósito clínico que se les quiera dar, se obtienen de diferentes fuentes, pero, en general, se trata de células con capacidad de auto regenerarse y proliferar.

- 1) Células madre embrionarias pluripotentes (CME): capaces de dar lugar a células de las tres capas embrionarias, (endodermo, mesodermo, ectodermo). Existen pocos ensayos realizados que emplean esta terapia, debido a que su uso requiere de células de un embrión, poniendo en juego la ética médica, además se ha visto casos en donde se generan teratomas o tumores embrionarios de no estar bien diferenciados.
- 2) Células madre pluripotentes inducidas (CMPi): obtenidas por un proceso de reprogramación; similares a las células (CME), capaces de producir cualquier tipo de célula del organismo. Sin embargo, debido a la complejidad de su generación, su utilidad aún se encuentra limitada. Pues el de rechazo por parte del sistema inmunológico es una posibilidad. Además, es importante destacar que existe un riesgo potencial de desarrollo de tumores debido a la manipulación genética realizada durante el proceso de creación.
- 3) Células madre somáticas adultas multipotentes: con capacidad de generar células de diferentes linajes. Sus funciones por excelencia son reparar o regenerar el tejido en el que se encuentran. Dentro de estas se encuentran:
 - Células madre hematopoyéticas: ubicadas en la médula ósea, encargadas de dar lugar a todos los tipos celulares que se encuentran en la sangre.
 - Células madre mesenquimales (CMM): De origen mesodérmico, no hematopoyético, son células con capacidad de diferenciación a células de tejido adiposo, óseo, cartilaginoso. Localizadas en tejido adiposo, médula ósea, gelatina de Wharton del cordón umbilical, ligamentos dentarios, membrana amniótica, y en otros tejidos. Gracias al gran potencial antiinflamatorio, reparador e inmunomodulador, se usa con frecuencia en enfermedades inflamatorias, autoinmunes (20).

Interesante terapéutica candidata para el tratamiento de enfermedades autoinmunes como la AR. Las CMM son células madre con la capacidad de desempeñar funciones inmunosupresoras en las células del sistema inmunitario, tanto las innatas como las adaptativas. Descubiertas por Friedenstein a finales de los años 60s, se demostraron inicialmente la capacidad de diferenciación multidireccional de las CMM. Desde entonces, se ha investigado y aplicado extensamente el uso de las CMM en el tratamiento de enfermedades clínicas. En 2006, la Sociedad Internacional de Terapia Celular (ISCT) estableció tres criterios mínimos para identificar de manera clara las CMM: (1) Las células deben tener la capacidad de adherirse a superficies plásticas en





condiciones estándar de cultivo (2); deben expresar CD105, CD73 y CD90, pero no CD45, CD34, CD14/CD11b, CD79a/CD19 o HLA-D; y (4) la última y más distintiva característica de las CMM es su capacidad para diferenciarse en osteoblastos, adipocitos y condroblastos in vitro (8). Como se ha señalado anteriormente, el potencial de diferenciación de las CMM en varios tipos celulares fue un factor determinante en su clasificación temprana como un tipo de célula madre, y sigue siendo una de sus características clave (21).

Al elegir una fuente de CMM adecuada para el tratamiento, es importante tener en cuenta tanto los beneficios como los inconvenientes de adquirir CMM, que incluyen posibles efectos secundarios y limitaciones (por ejemplo, la calidad y cantidad de células, así como la dificultad y la impasividad del proceso de aislamiento) (18). Las células madre mesenquimales de distintas fuentes presentan variadas características. En la actualidad, las CMM de médula ósea (BCMM) y las CMM de tejido adiposo (AD-CMM) son ampliamente más empleadas, de estas últimas, en particular las células de origen visceral tienen una mayor capacidad de diferenciación, al contar con un mayor potencial osteogénico y condrogénico. Se sabe que pueden generar gránulos de cartílago más compactos y tejido óseo más maduro, así mismo, se consideran las más efectivas para aliviar el dolor. En razón de lo cual la terapia celular con CMM tiene un gran valor de aplicación en la enfermedad reumática sistémica (8, 21).

Mecanismos moduladores de la terapia celular en la respuesta inmune e inflamatoria de la Artritis Reumatoide

Ahora bien, la Artritis Reumatoide en las primeras etapas, afecta principalmente a las articulaciones sinoviales, pero eventualmente se propaga a los vasos sanguíneos, los pulmones, y otras partes del cuerpo. De etiología multifactorial, como predisposición genética, factores ambientales (tabaquismo, infecciones virales o bacterianas). Desencadenan la pérdida de tolerancia del organismo a proteínas, pues la regulación post transcripcional se ve alterada, provocando inicialmente que la enzima *peptidil arginina deiminasa* tipo IV exacerbe su función, en el proceso de conversión del aminoácido arginina a citrulina (22, 23). La acumulación excesiva de citrulina es percibida como dañina por el organismo, lo que desencadena una respuesta autoinmune con la formación de anticuerpos anti-citrulina (ACPA) en los tejidos linfoides. La unión de los ACPA con el residuo de citrulina activa el complemento y promueve la liberación de citoquinas proinflamatorias, así como la activación de células T y B en la médula ósea y tejidos linfoides (2, 24).

Las células presentadoras de antígenos (APC) son responsables de exponer autoantígenos como ACPA o FR a las células T, activando las células T vírgenes, Th1, Th17 y Th2. Las células Th1, que tienen una alta capacidad para secretar el factor de necrosis tumoral (TNF) proinflamatorio, activan a los macrófagos. Por otro lado, los linfocitos Th17 producen interleucinas proinflamatorias como IL-17, IL-1 y TNF- α , que afectan a condrocitos, osteoclastos y fibroblastos. La liberación en cascada de citoquinas proinflamatorias provoca que los condrocitos liberen enzimas secretoras de colágeno y matriz-metaloproteinasas (MMP), generando un proceso proliferativo del tejido sinovial conocido como pannus, lo que conduce a la inflamación del tejido sinovial o sinovitis y, posteriormente, a la destrucción de la matriz extracelular. Además, se promueve la actividad de los osteoclastos y fibroblastos, acelerando el proceso de remodelación ósea.

Por otro lado, las células T también activan las células B y las células plasmáticas que secretan ACPA, las cuales a su vez activarán a los neutrófilos y macrófagos provocando una secreción de citoquinas





proinflamatorias y aumentando el deterioro condrocítico. También pueden formar un complejo inmunitario que provoca dolor en las articulaciones, contribuyendo a la sinovitis y posterior destrucción ósea, dando lugar a la fase clínica de la AR. Por ello es crucial, la prevención mediante un diagnóstico temprano que su vez, podría conducir a mejores resultados duraderos (2, 25, 26).

Diseminadas en cantidades infinitas por el organismo, las Células Madre Mesenquimales ejercen un papel clave en la homeostasis tisular mediante sus efectos regenerativos, antiestrés oxidativo, antiinflamatorios, antimicrobianos, antiapoptóticos antifibróticos, o antitumorales. Dentro de este amplio abanico de propiedades la función inmunomoduladora, es la que más destaca, debido a que pueden regular la respuesta inmune del organismo. Actúan sobre la activación, maduración, proliferación y actividad de las células del sistema inmune. Esta capacidad inmunomoduladora se logra a través del contacto directo entre las CMMs y otras células, así como mediante la liberación de moléculas al espacio extracelular, conocido como secretoma. El mismo que está compuesto por dos fracciones: la fracción soluble y la fracción vesicular. La composición del secretoma puede variar dependiendo de los factores presentes en el entorno celular circundante. Es decir, los receptores denominados TLR, que se encuentran en la superficie de las CMMs, pueden reconocer citoquinas presentes en el medio ambiente y activar diferentes tipos de TLR en respuesta a los cambios en dicho entorno (2).

Acción inmunomoduladora de las CMMs. Regulación de la Respuesta Inmune Innata

Las CMM generan un microambiente antiinflamatorio al secretar factores solubles y mediar en las respuestas, en el sistema inmunológico innato, las CMM disminuyen la proporción de macrófagos M1/M2 y modulan los fenotipos de las Células dendríticas (DC). Con la capacidad de limitar la diferenciación y maduración, interfiriendo con la producción de factores proinflamatorios. El mecanismo de interacción entre CMM y DC es similar al mencionado anteriormente: las CMM promueven la polarización del fenotipo M2. También pueden convertir las células dendríticas en un fenotipo antiinflamatorio y tolerante, regulando negativamente la producción de citocinas proinflamatorias bajo la acción de las CMM. Sin embargo, las células dendríticas de fenotipo tolerante inducidas por las CMM no logran activar las células T CD4 + y suprimir la hipersensibilidad de tipo retardado in vivo. Se observó que las células dendríticas activadas por las CMM pueden fomentar la producción de Treg, regulando así la función inmune y manteniendo la tolerancia inmune (14).

Desde otra perspectiva más, las citocinas secretadas por las CMM, como PGE2, TNF- α , IDO y HLA-G5, desempeñan funciones inhibitoras importantes. Después de ser estimulados por señales de activación, los macrófagos pueden diferenciarse en el fenotipo M1, expresando en gran medida factores proinflamatorios como TNF- α e IL-1 β , y luego desempeñar el papel de fagocitar células muertas y patógenos invasores. Los macrófagos del fenotipo M2 pueden secretar citocinas como IL-10, que pueden controlar la respuesta proinflamatoria y fortalecer la eliminación de células apoptóticas, ejerciendo así un papel antiinflamatorio y reparador de daños. Las CMM no solo promueven la polarización del fenotipo antiinflamatorio M2, sino que también inhiben su diferenciación hacia el fenotipo proinflamatorio M1 y transforman el fenotipo de los macrófagos de M2 a M1. En un modelo murino de lesión por incisión, los investigadores encontraron que las CMM pueden migrar al sitio de la lesión e inducir a los macrófagos a diferenciarse en el fenotipo M2, participando así en la reparación de la lesión (9, 24).





Un claro ejemplo que ocurre al inicio de una lesión es la presencia de factores como los lipopolisacáridos (LPS), que activan los receptores TLR tipo 4 (TLR4), promoviendo la polarización de las CMMs hacia su fenotipo CMM1, capaz de secretar mediadores proinflamatorios. Las CMMs entonces presentan un fenotipo CMM1 proinflamatorio, con el objetivo de aumentar dichos mediadores, promover la migración de células inmunes hacia la lesión y desencadenar la respuesta inmune. Cuando esto se consigue, el sistema inmune produce niveles altos de citoquinas proinflamatorias como IFN- γ , TNF- α o poly-I:C. Estas son captadas a través del receptor TLR tipo 3 (TLR3), que contribuye a la polarización de las CMMs hacia su fenotipo CMM2, el cual secreta mediadores antiinflamatorios y regula las células inmunes efectoras, llevando a la inmunomodulación, disminuyendo la inflamación y promoviendo la homeostasis.

Diversos factores secretados por las CMM2 son capaces de regular la respuesta de los macrófagos, después de ser estimulados por señales de activación, los macrófagos pueden diferenciarse al fenotipo M1 mientras expresan en gran medida factores proinflamatorios, incluidos TNF- α e IL-1 β , y posteriormente desempeñan el papel de fagocitar células muertas y patógenos invasores. Los macrófagos del fenotipo M2 pueden secretar citocinas como la IL-10, que pueden controlar la respuesta proinflamatoria y así reforzar la eliminación de células apoptóticas, ejerciendo así un papel antiinflamatorio y reparador de daños. Esta es la razón por la que la expresión del fenotipo CMM2 da lugar a un secretoma inmunomodulador que podría representar un nuevo enfoque terapéutico para enfermedades inflamatorias inmunomediadas como la AR (2, 24).

Acción inmunomoduladora de las CMMs. Regulación de la Respuesta Inmune Adaptativa

La inmunidad adaptativa incluye dos mecanismos que interactúan: inmunidad celular e inmunidad humoral. Se ha demostrado que las CMM ejercen efectos inmunomoduladores sobre la inmunidad adaptativa, principalmente a través del contacto directo entre células y la actividad paracrina (23). En el sistema inmunológico adaptativo, las CMM inhiben las células T y las células B mientras activan las Treg y Bregs, restaurando el entorno inflamatorio equilibrado. CMM pueden suprimir la proliferación, la maduración y la producción de anticuerpos de las células B hasta cierto punto (2, 7, 24).

En el secretoma derivado de las CMMs, la PGE2, actúa sobre la respuesta inmune adaptativa de dos maneras diferentes, controlando así la respuesta inmune y favoreciendo la tolerancia a autoantígenos (2, 11). El sistema inmunológico ejerce inicialmente funciones de vigilancia, regulación y defensa inmunológica, manteniendo la homeostasis de nuestro cuerpo. La disfunción inmune, como respuestas inmunes excesivas o insuficientes, tiene como consecuencia el desarrollo de patologías. La inmunomodulación de las CMM implica interacciones con la inmunidad innata y adaptativa, principalmente a través del contacto celular directo con células inmunes y el secretoma de la actividad paracrina como citocinas, quimiocinas, factores de crecimiento y otros factores de impacto (7).

Comparación de la terapia celular y los tratamientos clásico para Artritis Reumatoide

El principal propósito del tratamiento para la Artritis Reumatoide es alcanzar la remisión de los síntomas o reducir la progresión de la enfermedad al inhibir la inflamación en las articulaciones. Los métodos convencionales de tratamiento disponibles en la actualidad comprenden fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad, corticosteroides sintéticos y biológicos. Los FAME representan la base fundamental del tratamiento para la Artritis Reumatoide, ya que abarcan una variedad de medicamentos que detienen la progresión de la enfermedad y gestionan los síntomas (13).





El metotrexato (MTX) análogo al ácido fólico con efectos antiproliferativos, provoca el deterioro del metabolismo de purinas y pirimidinas, inhibe la síntesis de poliaminas y aminoácidos e induce la apoptosis de plaquetas y células T. En los casos en los que se observan efectos adversos en el cual la enfermedad no responda de manera esperada al MTX, el tratamiento puede combinarse con un fármaco complementario o reemplazarse completamente por otros FAME. La sulfasalazina y la leflunomida también se recetan ampliamente para el tratamiento de la AR, principalmente en los casos en que los pacientes tienen una contraindicación para el MTX (23).

El Colegio Americano de Reumatología y la Liga Europea contra el Reumatismo recomiendan el tratamiento con MTX en combinación con la aplicación de glucocorticoides a corto plazo, pesar de los efectos adversos que puedan ocasionar como equimosis, rasgos cushingoides, edema en las piernas, piel apergaminada, alteraciones del sueño e inmunosupresión, depresión, aumento de peso, glaucoma, epistaxis, hipertensión y diabetes. Se sabe combinación de MTX y glucocorticoides es capaz de reducir los signos de AR en aproximadamente el 25% de los pacientes dentro de los 6 meses posteriores al tratamiento (8, 17).

Teniendo en cuenta las limitaciones de los fármacos convencionales para la AR, una terapia celular moderna basada en células madre mesenquimales (CMM) puede considerarse como una estrategia alternativa. Los estudios realizados en entornos in vitro demuestran que las células madre mesenquimales (CMM) tienen la capacidad de regular las funciones de las células del sistema inmunológico innato. Estas células no solo inician el proceso inflamatorio, sino que también activan el sistema inmunológico adaptativo, lo que abarca a las células T y B (18).

Wang y sus colegas llevaron a cabo un ensayo clínico de fase I/II que incluyó a 172 pacientes con AR que no respondieron satisfactoriamente a tratamientos previos y estaban actualmente recibiendo fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME). El grupo tratado con CMM recibió células madre mesenquimales del cordón umbilical en 40 ml de disolvente de células madre, mientras que el grupo de control recibió solo 40 ml de disolvente de células madre mediante infusión intravenosa. Posteriormente, el grupo tratado con CMM se dividió en tres subgrupos según los intervalos posteriores al primer tratamiento: el grupo 1 tuvo un intervalo de 3 meses, el grupo 2 tuvo un intervalo de 6 meses y el grupo 3 tuvo un intervalo de 8 meses entre inyecciones. La seguridad del ensayo se evaluó mediante exámenes físicos y radiográficos, mientras que la actividad de la enfermedad se controló mediante la puntuación de actividad de la enfermedad (DAS28) y el Cuestionario de Evaluación de la Salud (HAQ).

Este estudio no reportó efectos secundarios graves aparte de fiebres y escalofríos leves. Dos semanas después de la inyección intravenosa, los grupos tratados con CMM mostraron una mejora en la calidad de vida con una reducción del dolor/inflamación en las articulaciones en comparación con el grupo de control. Además, se observaron puntuaciones reducidas en DAS28 y HAQ en el grupo tratado con CMM que recibió tratamientos repetidos, lo que indica una reducción constante en la actividad de la enfermedad. Por lo tanto, se concluyó que el tratamiento con una combinación de FAME y UCB-CMM mediante inyección es seguro y efectivo para reducir la actividad a largo plazo en casos refractarios de AR en comparación con el tratamiento exclusivo con FAME convencionales (27).

Otro ensayo clínico, que buscaba probar la seguridad de la aplicación a corto plazo de UCB-CMM en pacientes con AR. Incluyo nueve pacientes, todos de 18 años o más, quienes fueron sometidos a evaluaciones





iniciales de DAS28 y recibieron una dosis constante de metotrexato durante al menos 12 semanas. Los pacientes recibieron diferentes concentraciones de UCB-CMM mediante infusión intravenosa. Se realizaron seguimientos para evaluar los parámetros clínicos y de seguridad 24 horas, 3 días, 1 semana y 4 semanas. Cuatro semanas después de la infusión, no se detectaron anomalías en los perfiles hematológicos y químicos; solo se observaron aumentos leves en los niveles séricos de ácido úrico entre los pacientes. Por lo tanto, se informó que no hubo eventos adversos graves ni toxicidades limitantes de la dosis debido a la aplicación de UCB-CMM. El tratamiento con UCB-CMM redujo la actividad de la enfermedad AR y redujo de manera dependiente de la dosis la puntuación DAS28 y la escala de dolor VAS (13, 27).

Según estos ensayos clínicos, la terapia con células madre mesenquimales puede ser apta para pacientes con AR, al reducir de forma segura y eficaz el dolor y la hinchazón de las articulaciones además de mejorar la función articular. Pues, los resultados revelaron que la terapia fue es bien tolerada y mejora y la calidad de vida, sin embargo, se requieren estudios adicionales para determinar la dosis de células, la vía de administración y el momento del tratamiento para una eficacia óptima y seguridad a largo plazo (28).

Discusiones

Con la capacidad para modular varias células inmunitarias, las CMM se convierte en una prometedora alternativa para el tratamiento de trastornos relacionados con el sistema inmunitario (27). Los avances en la comprensión de los mecanismos inflamatorios e inmunes en la Artritis Reumatoide (AR) han impulsado el desarrollo de terapias dirigidas que bloquean las redes de citoquinas y las células inmunes patógenas, lo que lleva a una mejora considerable en el tratamiento de los pacientes con AR. A pesar de esto, ninguna terapia es curativa y la remisión clínica no siempre se traduce en la ausencia de progresión del daño articular. Por tanto, la comunidad biomédica ha redirigido esfuerzos y recursos hacia la investigación de otros aspectos biológicos de la enfermedad, incluyendo los mecanismos que promueven la remodelación y reparación de los tejidos. En este contexto, la investigación con células madre ha generado un gran interés, con el objetivo último de desarrollar tratamientos para la reparación biológica de tejidos dañados en trastornos articulares, como la AR. La evidencia reciente de la presencia de células madre mesenquimales (CMM) con capacidad para diferenciarse en cartílago en los tejidos articulares plantea una oportunidad para intervenciones terapéuticas dirigidas a los mecanismos intrínsecos de reparación (23, 24).

Aunque inicialmente se creía que la capacidad de diferenciación era el principal mecanismo para promover la regeneración tisular, actualmente hay un consenso general que indica que los efectos terapéuticos de las CMMs se deben a las moléculas biológicamente activas que secretan, ya sea de forma soluble o a través de vesículas extracelulares. Estos factores secretados de forma soluble, como factores de crecimiento, IGF-I, IL-6, BDNF y NGF, tienen actividad anti-apoptótica y proliferativa; otros, como SDF-1, VEGF y PDGF, además de la capacidad de inducir el proceso de neovascularización; y algunos regulan el sistema inmunitario, como IL10, TGF- β 1, IDO-1, ILRa1 y PGE24 (29).

Asimismo, la capacidad de adaptación funcional de las CMMs al detectar el entorno inflamatorio en el que se encuentran, es otra característica crucial para su uso terapéutico. En este sentido, si el entorno presenta una inflamación leve, estas células pueden mostrar un comportamiento proinflamatorio. Sin embargo, en un contexto altamente inflamatorio, ejercen un importante efecto inmunorregulador (25, 27).





Hoy en día, los ensayos clínicos basados en CMM que tratan AR han reportado que en pacientes con AR refractaria resistentes a la terapia convencional, la administración intravenosa de CMM derivadas de la médula ósea y del cordón umbilical, condujeron disminución de la velocidad de sedimentación globular y una mejora en la puntuación clínica DAS28. También se observó una reducción en los niveles de anticuerpos anti péptido citrulinado (13, 21).

En otro estudio, que empleó células madre mesenquimales de cordón umbilical alogénicas para tratar la AR, se evidenció la seguridad y eficacia en un mayor número de pacientes. En este estudio, se coadministraron CMM y fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME), lo que indujo un aumento significativo en el porcentaje de células T CD4 + reguladoras en la sangre junto con una mejoría clínica significativa durante hasta 6 meses. Más recientemente, en un ensayo clínico de fase Ib/IIa, la administración intravenosa de células madre alogénicas derivadas del tejido adiposo expandido (ASC), demostró ser segura y bien tolerada en pacientes con AR refractaria.

Diferentes factores podrían afectar los resultados de los ensayos clínicos basados en CMM, como se mencionó anteriormente, el momento temprano, las dosis altas y la mayor frecuencia de las CMM parecen correlacionarse positivamente con los resultados terapéuticos (27, 28). Así también, la accesibilidad, el método de extracción y el procesamiento podrían ser otros factores que afectan la elección de un tipo de CMM en lugar de otros. Si bien, se han empleado diversas fuentes de células madre mesenquimales en ensayos clínicos, las más comunes son las CMM de cordón umbilical (UC-CMM), seguidas por las CMM de médula ósea (BM-CMM) y las CMM de tejido adiposo (AD-CMM). Las BM-CMM son las más estudiadas y se ha demostrado su seguridad en diversas aplicaciones regenerativas e inflamatorias (28).

Varias limitaciones obstaculizan el desarrollo de terapias basadas en CMM, Entre ellas se encuentran la edad avanzada y el estado de salud comprometido de pacientes donantes, que reducen la cantidad y calidad de las células madre adultas. La comprensión precisa de los mecanismos de acción se ve dificultada por las complejas interacciones entre el tejido huésped, las CMM y las vesículas extracelulares (EV). A su vez, la falta de modelos farmacodinámicos y farmacocinéticos completos dificulta las simulaciones clínicas. Finalmente, la estandarización de reactivos y procedimientos para mantener la consistencia celular sigue siendo un desafío y es necesario desarrollar prácticas de fabricación rentables, a gran escala y factibles para la aplicación clínica de rutina (24).

Por tanto, se requiere mayor número de pacientes y estudios para obtener conclusiones sólidas sobre los efectos terapéuticos de las CMM en la AR. Además, en la actualidad es necesario que ensayos clínicos que utilizan CMM se inyectaron en pacientes con AR grave y refractaria, lo que sugiere que el tratamiento con CMM podría ser más efectivo en las etapas iniciales de la enfermedad. Además, los estudios solo evaluaron la eficacia a corto plazo de las CMM, de 3 a 8 meses, y por lo tanto aún es necesario abordar la evaluación de la eficacia a largo plazo (28).

Conclusiones

La Artritis Reumatoide (AR) es una enfermedad crónica del sistema inmunológico que afecta las articulaciones, causando rigidez, dolor, inflamación, pérdida de movilidad y daño en las articulaciones. Su origen está relacionado con respuestas inmunes anómalas contra el revestimiento de las mismas. Considerada





la enfermedad articular autoinmune más común ha sido testigo de importantes avances terapéuticos en la última década. Actualmente, se emplean tratamientos farmacológicos para modular estas respuestas inmunitarias alteradas, pero pueden tener efectos adversos y no ser efectivos en todos los pacientes.

Últimamente, se ha propuesto el uso de células madre mesenquimales/estromales (CMM) como un enfoque novedoso y prometedor para tratar la AR, ya que estas células tienen propiedades para regular el sistema inmunológico. Estudios preclínicos han mostrado resultados prometedores y los estudios clínicos en pacientes con AR han demostrado un perfil de seguridad satisfactorio. Varios de estos han determinado el potencial terapéutico de las células madre mesenquimales de varias fuentes de tejido se centraron principalmente en la evaluación de la seguridad y eficacia del trasplante de CMM en AR, demostrando que las células madre mesenquimales autólogas derivadas de tejido adiposo autólogas son seguras y proporcionan una mejoría clínica en pacientes esto debido a su capacidad para reducir la proliferación de células T y suprimir la infiltración de células y citoquinas proinflamatorias. Además, se ha identificado que los mecanismos moduladores están mediados por múltiples interacciones, incluidos los contactos célula-célula y los efectos paracrinos.

Los datos obtenidos sobre la eficacia de los estudios completados no son suficientes, posiblemente debido a que la gran mayoría de los pacientes con Artritis Reumatoide incluidos en estos estudios no respondían a los tratamientos convencionales para la enfermedad y tenían una larga historia con la misma. Para poder realizar comparaciones más precisas de los resultados entre los ensayos clínicos sobre Artritis Reumatoide con terapia basada en CMM, será necesario mejorar la estandarización de los protocolos de tratamiento con CMM en cuanto a la fabricación, las fuentes de CMM, los contextos de MHC, las vías de administración, la dosificación celular y el análisis sistemático de los resultados. Además, identificar a los pacientes con Artritis Reumatoide que tienen mayor probabilidad de responder al tratamiento con CMM claramente beneficiará la aplicación clínica de las terapias basadas en CMM para esta enfermedad. Asimismo, es fundamental realizar un seguimiento inmunológico detallado de los pacientes con AR para analizar la dinámica de las células tras la infusión de CMM y determinar su plasticidad potencial que ofrece un enfoque aún por explorar para controlar mejor la progresión de la AR, dado que esta novedosa estrategia terapéutica aún enfrenta diversos desafíos.

La evidencia de efecto no es concluyente para los resultados de eficacia, aunque los datos mostraron una tendencia hacia la eficacia clínica. Nuestros hallazgos podrían sugerir que la terapia con CSM podría considerarse en el tratamiento de la AR cuando el tratamiento de primera línea de la AR como medicamentos antirreumáticos convencionales modificadores de enfermedades sintéticas han fallado, y un FAME biológico no es factible. En general, se observó un perfil de seguridad favorable y no hubo eventos potencialmente mortales en sujetos con AR. Sin embargo, debido a las limitaciones metodológicas de los estudios incluidos y a la considerable heterogeneidad entre ellos, se deben realizar varios tamaños de muestra grandes y de alta calidad y ECA de seguimiento extendidos para confirmar la tendencia hacia la eficacia clínica observada en este estudio.

Referencias

1. Lopez-Santalla M, Bueren JA, Garin MI. Mesenchymal stem/stromal cell-based therapy for the treatment of rheumatoid arthritis: An update on preclinical studies. *EBioMedicine*. 2021;69.



Esta obra está bajo una licencia *Creative Commons* de tipo (CC-BY-NC-SA).

Sociedad Ecuatoriana de Investigación Científica. E-mail: revistabiosana@gmail.com



2. Razantsava Leibuk E. Nuevos enfoques terapéuticos para el tratamiento de la Artritis Reumatoide mediante inmunomodulación con células madre mesenquimales: desde la terapia celular hasta la terapia libre de células. 2023.
3. Cáceres JA, Cando KM. Actividad de la enfermedad relacionada con calidad de vida y adherencia al tratamiento en pacientes con artritis reumatoide. Hospital IESS-Cuenca, 2019: Universidad de Cuenca; 2020.
4. MSP. Artritis reumatoide. Guía de Práctica Clínica (GPC). In: Gob.ec., editor. Primera edición:16–252016.
5. Zaripova LN, Midgley A, Christmas SE, Beresford MW, Pain C, Baildam EM, et al. Mesenchymal Stem Cells in the Pathogenesis and Therapy of Autoimmune and Autoinflammatory Diseases. International Journal of Molecular Sciences. 2023;24(22):16040.
6. Sokolove J, Bromberg R, Deane KD, Lahey LJ, Derber LA, Chandra PE, et al. Autoantibody epitope spreading in the pre-clinical phase predicts progression to rheumatoid arthritis. PloS one. 2012;7(5):e35296.
7. Li Y-J, Chen Z. Cell-based therapies for rheumatoid arthritis: opportunities and challenges. Therapeutic advances in musculoskeletal disease. 2022;14:1759720X221100294.
8. Lee B-W, Kwok S-K. Mesenchymal Stem/Stromal Cell-Based Therapies in Systemic Rheumatic Disease: From Challenges to New Approaches for Overcoming Restrictions. International Journal of Molecular Sciences. 2023;24(12):10161.
9. Rantapää-Dahlqvist S, De Jong BA, Berglin E, Hallmans G, Wadell G, Stenlund H, et al. Antibodies against cyclic citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis. Arthritis & Rheumatism. 2003;48(10):2741-9.
10. De Bari C. Are mesenchymal stem cells in rheumatoid arthritis the good or bad guys? Arthritis research & therapy. 2015;17:1-9.
11. Patel JP, Srinivasa NKK, Gande A, Anusha M, Dar H, Baji DB. The role of biologics in rheumatoid arthritis: a narrative review. Cureus. 2023;15(1).
12. Brink M, Verheul MK, Rönnelid J, Berglin E, Holmdahl R, Toes RE, et al. Anti-carbamylated protein antibodies in the pre-symptomatic phase of rheumatoid arthritis, their relationship with multiple anti-citrulline peptide antibodies and association with radiological damage. Arthritis research & therapy. 2015;17:1-8.
13. Sarsenova M, Issabekova A, Abisheva S, Ruts kaya-Moroshan K, Ogay V, Saparov A. Mesenchymal stem cell-based therapy for rheumatoid arthritis. International journal of molecular sciences. 2021;22(21):11592.
14. Hwang JJ, Rim YA, Nam Y, Ju JH. Recent developments in clinical applications of mesenchymal stem cells in the treatment of rheumatoid arthritis and osteoarthritis. Frontiers in Immunology. 2021;12:631291.
15. Harna B, Kalra P, Arya S, Jeyaraman N, Nallakumarasamy A, Jeyaraman M, et al. Mesenchymal stromal cell therapy for patients with rheumatoid arthritis. Experimental Cell Research. 2023;423(1):113468.





16. Radu A-F, Bungau SG. Management of rheumatoid arthritis: an overview. *Cells*. 2021;10(11):2857.
17. Hoang DM, Pham PT, Bach TQ, Ngo AT, Nguyen QT, Phan TT, et al. Stem cell-based therapy for human diseases. *Signal transduction and targeted therapy*. 2022;7(1):1-41.
18. El-Kadiry AE-H, Rafei M, Shammaa R. Cell therapy: types, regulation, and clinical benefits. *Frontiers in Medicine*. 2021;8:756029.
19. Peng Y, Jiang H, Zuo H-D. Factors affecting osteogenesis and chondrogenic differentiation of mesenchymal stem cells in osteoarthritis. *World Journal of Stem Cells*. 2023;15(6):548.
20. Liu H, Li R, Liu T, Yang L, Yin G, Xie Q. Immunomodulatory effects of mesenchymal stem cells and mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles in rheumatoid arthritis. *Frontiers in Immunology*. 2020;11:1912.
21. Moghaddam MZ, Mousavi MJ, Ghotloo S. Cell-based therapies for the treatment of rheumatoid arthritis. *Immunity, Inflammation and Disease*. 2023;11(11):e1091.
22. Shimizu Y, Ntege EH, Azuma C, Uehara F, Toma T, Higa K, et al. Management of Rheumatoid Arthritis: Possibilities and Challenges of Mesenchymal Stromal/Stem Cell-Based Therapies. *Cells*. 2023;12(14):1905.
23. Mueller A-L, Payandeh Z, Mohammadkhani N, Mubarak SM, Zakeri A, Alagheband Bahrami A, et al. Recent advances in understanding the pathogenesis of rheumatoid arthritis: new treatment strategies. *Cells*. 2021;10(11):3017.
24. Breitman M, Bonfield TL, Caplan AI, Lazarus HM, Haghiac M, LaSalvia S, et al. Optimization of human mesenchymal stem cells for rheumatoid arthritis: implications for improved therapeutic outcomes. *ACR Open Rheumatology*. 2022;4(2):152-60.
25. Huang J, Fu X, Chen X, Li Z, Huang Y, Liang C. Promising therapeutic targets for treatment of rheumatoid arthritis. *Frontiers in immunology*. 2021;12:686155.
26. Lopez-Santalla M, Fernandez-Perez R, Garin MI. Mesenchymal stem/stromal cells for rheumatoid arthritis treatment: an update on clinical applications. *Cells*. 2020;9(8):1852.
27. Mesa LE, López JG, López Quiceno L, Barrios Arroyave F, Halpert K, Camacho JC. Safety and efficacy of mesenchymal stem cells therapy in the treatment of rheumatoid arthritis disease: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Plos one*. 2023;18(7):e0284828.
28. Luque-Campos N, Contreras-López RA, Jose Paredes-Martinez M, Torres MJ, Bahraoui S, Wei M, et al. Mesenchymal stem cells improve rheumatoid arthritis progression by controlling memory T cell response. *Frontiers in immunology*. 2019;10:798.
29. El-Jawhari JJ, El-Sherbiny Y, McGonagle D, Jones E. Multipotent mesenchymal stromal cells in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus; from a leading role in pathogenesis to potential therapeutic saviors? *Frontiers in Immunology*. 2021;12:643170.

