

Células mesenquimales: Actualización de mecanismos de acción y su relación con enfermedades autoinmunes

Mesenchymal cells: Update on mechanisms of action and their relationship with autoimmune diseases.

David Bojorquez-Sauceda^a, Andrea Mimendi-Velázquez^a, Paulina García de León-Flores^a, Carla López-Romero^a, Karen Reyna-Salazar^a, Valeria Armienta-Hecht^a, Viviana Abraham-Barrones^a, Olivia Torres-Bugarín^{a*}

^a Asociación Científica de Genética y Toxicología, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Guadalajara, Zapopan 45129, JAL, México. david.bojorquez@edu.uag.mx; andrea.mimendi@edu.uag.mx; paulina.leon@edu.uag.mx; carlaa.lopez@edu.uag.mx; karenz.reyna@edu.uag.mx; valeria.armienta@edu.uag.mx; viviana.abraham@edu.uag.mx.

* autor por correspondencia: oliviatorres@hotmail.com.mx
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4541-8067>

RESUMEN

Las células mesenquimales (MSCs, por su siglas en inglés) son un tipo de células progenitoras multipotentes que tienen la capacidad de diferenciarse en células de la capa mesodérmica y que pueden modular múltiples tipos de células inmunitarias. **Objetivo:** Analizar las funciones de las células mesenquimales, sus mecanismos de acción a nivel celular como terapia inmunomoduladora para múltiples enfermedades de tipo autoinmunitarias y los efectos adversos en cada una de estas. **Métodos:** Se realizó una revisión bibliográfica de artículos de revisión, meta-análisis, estudios retrospectivos, de campo, experimentales y ensayos clínicos controlados, publicados entre los años 2016-2021 y en los que se describe el efecto de la terapia con MSCs en el ser humano, para ello se utilizaron las bases de datos PubMed y SciELO. **Resultados:** El potencial terapéutico de las MSCs es ampliamente estudiado, y se ha encontrado beneficios comprometedores para tratar las enfermedades autoinmunes; su uso es seguro en este tipo de enfermedades, y tienen riesgo mínimo de rechazo. Son pocos los que estudios mencionan la aparición de efectos adversos leves, por ello son un avance importante en la práctica clínica del campo de la medicina del siglo XXI. **Conclusión:** Las MSCs como posible método terapéutico son prometedores ya que, tienen múltiples mecanismos de regeneración celular en diversos tipos de tejidos; además se afirma que su uso es seguro en la mayoría de los pacientes, y conllevan un riesgo mínimo de rechazo.

Palabras clave: Células-mesenquimales, enfermedades-autoinmunes, inmunomodulación.

ABSTRACT

Mesenchymal cells (MSCs) are a type of multipotent progenitor cells that have the ability to differentiate into mesodermal layer cells and can modulate multiple types of immune cells. **Objective:** Analyze the functions of mesenchymal cells, their mechanisms of action at the cellular level as immunomodulatory therapy for multiple autoimmune diseases and the adverse effects in each of these. **Methods:** A bibliographical review of review articles, meta-analyses, retrospective studies, field studies in humans, experimental studies in mice and controlled clinical trials was carried out, in which the effect of therapy with mesenchymal cells in humans is

described. The following online scientific databases were used: PubMed y SciELO, between the years 2016-202. **Results:** The therapeutic potential of MSCs has been widely studied finding compromising benefits to treat autoimmune diseases; their use is safe in this type of diseases, and they have a minimal risk of rejection; few studies mention the appearance of mild adverse effects, this being an important advance in the practical clinical field of Medicine of the XXI century. **Conclusion:** MSCs as a possible therapeutic method are of wide importance in the medical field, since they have multiple mechanisms of cell regeneration in various types of tissues; it is also stated that their use is safe in the vast majority of patients, and they carry a minimal risk of rejection.

Keywords: Mesenchymal stem cells, autoimmune diseases, immunomodulation.

1. Introducción

Las células mesenquimales (MSCs) son un tipo de células progenitoras multipotentes, que tienen la capacidad de expandirse con facilidad cuando son aisladas de su nicho y con la propiedad de auto renovarse indefinidamente por división celular (Salazar *et al.*, 2018; Domínguez *et al.*, 2020; Lu *et al.*, 2021). Según los criterios de la Sociedad Internacional de Terapia Celular (Ceron *et al.*, 2016) las MSCs son células con gran capacidad de adherencia a superficies, que no expresan marcadores endoteliales ni hematopoyéticos cuya expansión es *in vitro* en medio de cultivo suplementado con suero (Blau *et al.*, 2019). Estas proceden de las células progenitoras localizadas en la médula ósea y tejido adiposo (Martínez *et al.*, 2020; Iwasawa *et al.*, 2021; Carbón *et al.*, 2021), y en menor frecuencia se aíslan de pulpa dental, músculo esquelético, líquido amniótico y cordón umbilical (Liu *et al.*, 2016; Bustos *et al.*, 2018; Parra *et al.*, 2019).

El papel inmunomodulador de las MSCs debe su importancia a que pasan inadvertidas por el sistema inmunitario, gracias a la baja expresión en su superficie de células del complejo mayor de histocompatibilidad clase I (MHC I) y a la carencia de las MHC II (Miao *et al.*, 2017; Harris *et al.*, 2018; Ribeiro *et al.*, 2020), por esto las MSCs tienen un bajo riesgo de rechazo al ser utilizadas como tratamiento autólogo o alogénico. Las MSCs pueden promover la neovascularización, aumentar la angiogénesis, mejorar la viabilidad y/o proliferación celular. Esto es posible a través de efectos de contacto paracrino (Kumar *et al.*, 2019), así como a través de vesículas extracelulares, lo que inhibe la muerte celular y modula las respuestas inmunitarias (Liang *et al.*, 2018).

Las enfermedades autoinmunes (EAI) ocurren cuando el sistema inmunológico falla al reconocer lo propio y genera autoanticuerpos contra tejidos y órganos, lo que causa lesión tisular (Rodríguez *et al.*, 2021). Tienen incidencia mundial de 990 por cada 100,000 habitantes al año con prevalencia del 3-5 % en población general (González *et al.*, 2021). Entre los factores etiopatogénicos se encuentran los genéticos, infecciosos, hormonales, nutrimentales, estilos de vida, cambios en la microbiota, entre muchos otros (González *et al.*, 2021).

El tratamiento estándar para este tipo de enfermedades son agentes inmunosupresores y antiinflamatorios, que tienen toxicidad sistémica e incrementa su riesgo de infecciones oportunistas; en algunos casos se complementa con terapia especializada para tratar la alteración fisiológica que se produce por la enfermedad (González *et al.*, 2021). Por su parte, la terapia celular con MSCs es altamente novedosa y atractiva por sus propiedades inmunomoduladoras (Fan *et al.*, 2020; Van *et al.*, 2018), así como por las de proliferación, renovación, aislamiento y tropismo hacia tejidos lesionados, lo que ofrece una posibilidad de cura (Shin *et al.*, 2017; Li *et al.*, 2021; Mishra *et al.*, 2020; Real *et al.*, 2020).

La aplicación de las MSCs en el entorno clínico promete ser una solución efectiva y representa un hito en la práctica médica, debido a la diversidad de fuentes y la heterogeneidad de estas células mesenquimales, por lo que es vital hacer investigaciones adicionales para determinar la estrategia óptima en cuanto a la obtención, dosificación y vía de administración, entre muchas otras incógnitas, como, por ejemplo, se requieren de estudios en pacientes a largo plazo para evaluar su efectividad. De tal suerte que las MSCs son trascendentales en la respuesta inmunitaria al actuar como reguladoras de la inflamación y la

activación inmunológica, por tanto, su capacidad para modular la respuesta inmunitaria las ha convertido en un tema de interés en la investigación médica, especialmente en el contexto de EAI, trasplantes de órganos y terapias regenerativas.

Entonces el objetivo de esta revisión es dar un panorama general de las funciones de las MSCs, sus mecanismos de acción a nivel celular como terapia inmunomoduladora para múltiples EAI y los efectos adversos en cada una de estas. Para ello en las bases de datos PubMed y SciELO se hizo una revisión de artículos publicados entre los años 2016-2021, de tipo meta-análisis, estudios retrospectivos, en humanos, experimentales y ensayos clínicos controlados, en los que se describe el efecto de la terapia con MSCs.

2. Materiales y métodos

Se realizó una revisión bibliográfica donde se incluyeron artículos de revisión, meta-análisis, estudios retrospectivos, de campo en humanos, experimentales en ratones y ensayos clínicos controlados, en los que se describe el efecto de la terapia con MSCs en el ser humano. Se tomaron en cuenta artículos en inglés y español publicados entre los años 2015-2021. Para ello se utilizaron las siguientes bases de datos científicos en línea: PubMed y SciELO en las que se utilizaron las palabras clave: “células mesenquimales”, “células madre”, “enfermedades autoinmunes”, “inmunomodulación”, “efectos adversos”. Se revisaron 70 artículos. De ellos se excluyeron artículos duplicados, también 11 artículos que no cumplieron con fechas de publicación y así como los que no desarrollan el tema de EAI, por lo tanto, al final se incluyeron 59 artículos en esta revisión. No se utilizaron *softwares* para el análisis de artículos; sin embargo, se leyó cautelosamente cada uno, cuya información fue organizada en una tabla de *Google Spreadsheets* que incluye: base de datos, título, autor, año de publicación, país, resumen del artículo, metodología, revista y DOI.

3. Resultados y discusión

3.1 Propiedades inmunomoduladoras

Se considera que las MSCs tienen hipo inmunogenicidad sobre sus moléculas co-estimuladoras; incluidas CD80, CD86 y CD40, además de su participación con los MHC (Carbón *et al.*, 2021). Adicionalmente, influyen en la proliferación, reclutamiento, función y destino de las células inmunitarias innatas y adaptativas (Shin *et al.*, 2017). Por lo tanto, se utilizan en el tratamiento de una amplia gama de enfermedades mediadas por inflamación. Se han realizado estudios amplios e intensivos que aclaran el potencial terapéutico de las MSCs y sus mecanismos subyacentes en modelos animales experimental y clínicos (Wang *et al.*, 2021; López *et al.*, 2020). Las MSCs podrían tener dos fenotipos: proinflamatorio o antiinflamatorio, debido a eso, cada población tiene características únicas, que difieren en su secreción de citoquinas, capacidad de diferenciación, los depósitos de la matriz extracelular, las vías de señalización, y secreción de moléculas como factor de crecimiento transformante beta-1 (TGFβ1) y prostaglandina E2 (PGE2); asimismo desencadenan la proliferación, activación y secreción de inmunoglobulina G (IgG) de células B, al igual que la diferenciación de linfocitos en Th17. Estos nuevamente inhiben otras células efectoras T para apoyar la anti inflamación generando tolerancia inmunológica (Moreira *et al.*, 2017).

3.2 Mecanismo de acción

La utilización de MSCs para sustituir células dañadas por células funcionantes es erróneo, ya que uno de sus principales mecanismos es la capacidad de producir fenómenos antiinflamatorios y fenómenos inmunorreguladores, como la inhibición de la IgE (Mohammadi *et al.*, 2017). Dichos fenómenos, logran inhibir la maduración de los linfocitos y monocitos, y así disminuir la expresión de células Natural Killer, macrófagos y otras células (Hu *et al.*, 2018; Tornero *et al.*, 2021). El ataque inmunológico citotóxico del paciente trasplantado contra las MSCs inyectadas es esencial, induciéndolos a la apoptosis (Sávio *et al.*, 2021). De modo que, la activación de MSCs está sujeta al proceso inflamatorio y su efecto difiere de célula a célula, del modo de activación y si existe contacto celular. La respuesta antiinflamatoria y de reparación tisular de las MSCs consiste principalmente en su facultad para modular la diferenciación de las células

Th0, a través del contacto celular directo y el uso de óxido nítrico (Shin *et al.*, 2017), además, bloquean su inducción a Th1, a través de la inhibición de la secreción de IFN γ e inhiben la diferenciación de los LT a Th17. Sin embargo Th2 incrementa la secreción de IL-4, aumenta su diferenciación al igual que los LT reguladores, como se muestra en la **Figura 1**. Por otro lado, inhiben la producción de citoquinas proinflamatorias como IL-17, IL-22, IFN γ , TNF α . Inducen la secreción de IL-10, la activación del factor de transcripción Foxp3 (Domínguez *et al.*, 2020; Ceron *et al.*, 2016; Kotikalapudi *et al.*, 2021); así como factores de crecimiento y la producción de moléculas reparadoras que modulan las respuestas inmunitarias a través de efectos de contacto paracrino y célula-célula (Ceron *et al.*, 2016; Liang *et al.*, 2018). Todo esto tendría como resultado una disminución de la respuesta inflamatoria (Ceron *et al.*, 2016; Liang *et al.*, 2018; Tornero *et al.*, 2021). De igual manera, las MSCs derivadas del tejido adiposo (MSCTA) son capaces de producir efecto anti fibrótico, pues en un estudio los ratones con esclerosis sistémica tratados con las MSCTA mostraron niveles más bajos de TGF β 1, un conocido factor estimulador de fibrosis en esta patología (Peltzer *et al.*, 2018).

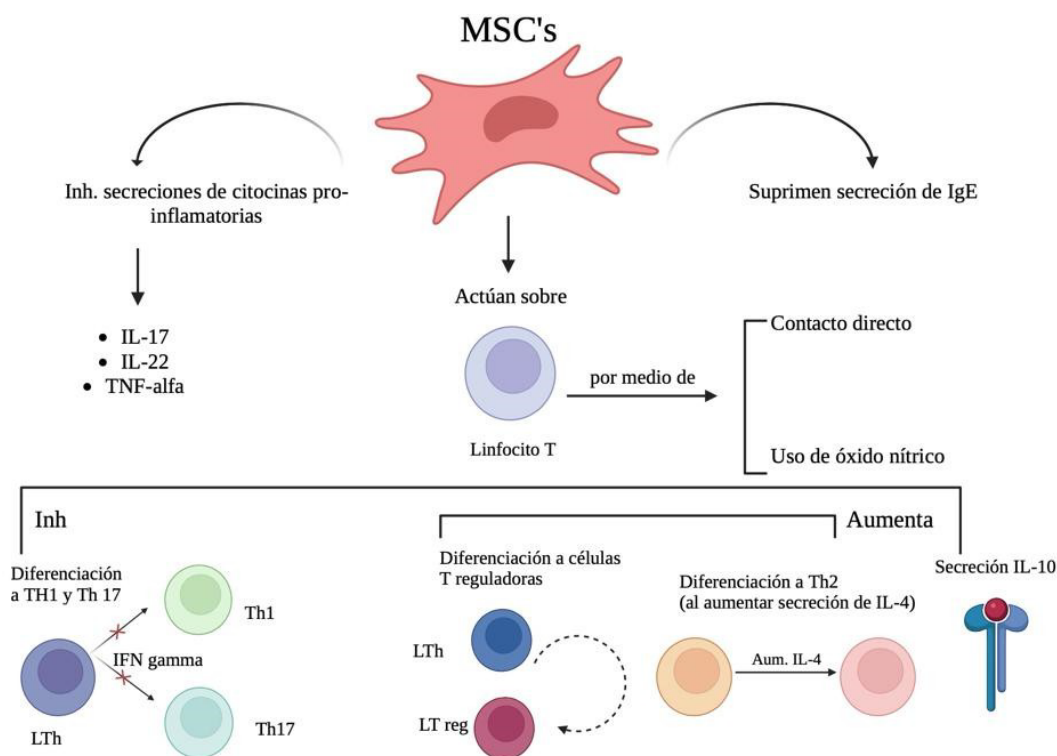


Figura 1. Muestra la representación gráfica de los mecanismos de acción de las MSCs en las EAI. Las MSCs tienen efecto inhibitor y potenciador en los linfocitos T, además de suprimir la secreción de IgE, IL-17, IL-22 & TNF- α .

3.3 Patologías

3.3.1 Artritis reumatoide (AR)

La AR es una EAI sistémica prevalente en adultos, caracterizada por destrucción articular progresiva (Liu *et al.*, 2016), con prevalencia de 0.5%-1% en países industrializados (Wasserman *et al.*, 2018). Se caracteriza por destrucción articular progresiva, inflamación del hueso, cartílago y la membrana sinovial; esto produce rigidez, dolor, inflamación, pérdida de movilidad y erosión de las articulaciones (Ghoryani *et al.*, 2019). La AR está relacionada con respuestas inmunes aberrantes contra la membrana sinovial: la disfunción de la inmunidad innata y adaptativa, incluidas las redes de citoquinas desreguladas y la activación del complemento (López *et al.*, 2020). Debido a los efectos secundarios leves, graves y la refractariedad ante los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME) se utilizan

agentes biológicos como terapia convencional para la AR, con efecto inmunomodulador (López *et al.*, 2020; Ghoryani *et al.*, 2019). Por otro lado, en pacientes que recibieron MSCs de médula ósea en una única dosis intravenosa, se observó después de 12 meses de la terapia disminución del porcentaje de Th17, aumento de células T reguladoras; disminución de la puntuación de la escala del dolor EVA, además del DAS28-ESR (Disease Activity Score in 28 joints-Erythrocyte Sedimentation Rate) (Ghoryani *et al.*, 2019). En los ensayos clínicos de AR realizados en 2020 no se encontró toxicidad ni efectos adversos (López *et al.*, 2020), en la **Tabla 1** se muestran algunas respuestas al tratamiento con MSCs IV en EAI.

Tabla 1. Respuesta al tratamiento con MSCs IV en enfermedades autoinmunes.

Patología	Disminución	Aumento	Efectos adversos
Artritis Reumatoide	Th17 DAS28- ESR (Ghoryani <i>et al.</i> , 2019)	Células T reguladoras (Ghoryani <i>et al.</i> , 2019)	Ninguno (Nojehdehi <i>et al.</i> , 2018)
Lupus eritematoso sistémico	Autoanticuerpos (Li <i>et al.</i> , 2021) Desarrollo de células T cooperadoras foliculares (Zhou <i>et al.</i> , 2020)	En ratones: Depósito de células inflamatorias en riñones y sobreexpresión de linfocitos B (Lee <i>et al.</i> , 2019). Activación de componentes inmunes humorales (Tian <i>et al.</i> , 2020)	Infecciones de vías respiratorias altas, leucopenia, neumonía, abscesos subcutáneos (Zhou <i>et al.</i> , 2020)
Enfermedad de Crohn	Células de la mucosa intestinal (Wang <i>et al.</i> , 2021)	Factores de crecimiento, exosomas, citocinas (Wang <i>et al.</i> , 2021)	EA leves Riesgo de retención de células en capilares pulmonares (Wang <i>et al.</i> , 2021)
Diabetes Tipo 1	IL-17, Interferón, HbA1C (Nojehdehi <i>et al.</i> , 2018)	Leptina, IL-4, IL-10, Células Treag de las células mononucleares (Nojehdehi <i>et al.</i> , 2018)	Fármacos pero que MSCs (Lee <i>et al.</i> , 2019; Nojehdehi <i>et al.</i> , 2018)
Esclerosis Sistémica	Úlceras (Reyes <i>et al.</i> , 2020) Estiramiento de piel (Shin <i>et al.</i> , 2017) Fibrosis dérmica y del grosor de piel TGF-β1 (Peltzer <i>et al.</i> , 2018) Colágeno -1a y 3 (Peltzer <i>et al.</i> , 2018)	Revascularización de las extremidades (Peltzer <i>et al.</i> , 2018). Aspecto de piel (Reyes <i>et al.</i> , 2020) Crecimiento endotelial vascular (Peltzer <i>et al.</i> , 2018)	No se describió (Peltzer <i>et al.</i> , 2018; Reyes <i>et al.</i> , 2020)
Síndrome de Sjogren	Infiltración de linfocitos y la secreción del factor activador de células B. Autoanticuerpos contra antígenos de las glándulas salivales, antiSSA, ANA, receptores anti M3	Preservó la función de las glándulas salivales y lagrimales en ratones con SS y mejoró el flujo de saliva (Abughanam <i>et al.</i> , 2019; Tian <i>et al.</i> , 2020)	Ninguno descrito (Abughanam <i>et al.</i> , 2019)

	(Abughanam <i>et al.</i> , 2019; Tian <i>et al.</i> , 2020)		
Eccema	IL-4, IgE, Inhibición de la recombinación de ADN (Shin <i>et al.</i> , 2017)	Oxido nitrico (Shin <i>et al.</i> , 2017)	Estudio no concluyente (Shin <i>et al.</i> , 2017)
Esclerosis Múltiple	Reducción selectiva de TH17 (Ribeiro <i>et al.</i> , 2020)	Aumento de NK (Ribeiro <i>et al.</i> , 2020)	Ningún efecto adverso serio Cefalea y fatiga (Riordan <i>et al.</i> , 2018)

EA: efectos adversos.

3.3.2 Lupus eritematoso sistémico (LES)

El LES es una EAI caracterizada por la anormalidad de activación de las células inmunológicas, secreción de citocinas pro inflamatorias y producción de autoanticuerpos e inmunocomplejos que se depositan en sitios como en cerebro, articulaciones, vasos sanguíneos, riñones y piel, lo que genera proceso inflamatorio y daño orgánico. Hay pacientes que no responden adecuadamente al tratamiento combinado convencional (Li *et al.*, 2021; Ordanza *et al.*, 2017). Recientemente, los hallazgos experimentales y clínicos en pacientes tratados con MSCs sugieren que es una estrategia optimista para tratar el LES severo y refractario (Tian *et al.*, 2020). En este grupo de paciente se ha observado que el trasplante alogénico tiene mayores ventajas que el trasplante autólogo (Fathollahi *et al.*, 2018), ya que las células alogénicas provenientes de individuos sanos pueden modular las respuestas inmunitarias innatas y adaptativas y ejercer efectos inmunorreguladores que pueden revertir el inicio de la enfermedad (Luo *et al.*, 2019). Por su parte, los estudios en modelos murinos NZB/WF1 con LES, mostraron que las MSCs atenuan la glomerulonefritis, disminuyen los autoanticuerpos y la incidencia de proteinuria al suprimir el desarrollo de las Th foliculares y la posterior activación de componentes inmunes humorales (Lee *et al.*, 2019). Y un metaanálisis, clarificó que los pacientes tratados en comparacion con los que no recibieron MSCs tienen mayor nivel sérico de albúmina, así como menor proteinuria, nitrógeno ureico y menor puntaje en la escala de Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI). Además, es importante señalar que los pacientes con EAI tratados con MSCs sufrieron de infecciones de vías respiratorias altas, leucopenia, neumonía, abscesos subcutáneos; en cambio en los pacientes que no fueron tratados con MSCs padecieron de infecciones de vías respiratorias altas, infarto y ascitis (Zhou *et al.*, 2020). Por otro lado, en el estudio de Tani se investigó el efecto de la infusión de MSCs de la médula ósea alogénicas de ratones C57BL/6J en ratones NZB/Wf1 con LES, y observó que las células inflamatorias en riñones de aquellos con tratamiento de MSCs fue significativamente mayor que aquellos ratones sin tratamiento. Cabe destacar, que algunos estudios con modelos animales con LES tuvieron resultados satisfactorios con la terapia de MSCs, no obstante, otros estudios no mostraron un efecto positivo e incluso se observaron efectos adversos graves (Xie *et al.*, 2020).

3.3.3 Enfermedad de Crohn

La *Enfermedad de Crohn* se caracteriza por inflamación gastrointestinal y alteración de la mucosa asociada al sistema inmunitario. Su incidencia anual es de 5 a 20 por cada 100,000 personas, suele ser abordada y tratada directamente con los síntomas presentados; sin embargo, muchos pacientes recaen y los fármacos actualmente utilizados como los corticosteroides y terapia biológica, tienden a generar efectos adversos muy severos (Zhang *et al.*, 2018). Las MSCs han demostrado lograr la reducción de la inflamación intestinal, al secretar factores de crecimiento, exosomas, citocinas y metabolitos que la inhiben; además regeneran la mucosa intestinal a largo plazo y mejoran la calidad de vida del paciente; al reducir la gravedad de efectos adversos (Buscail *et al.*, 2021). Cabe mencionar, que las personas con *Enfermedad de Crohn* suelen tener mayor riesgo de infección, debido a su inmunocompromiso, por lo que se suelen utilizar antibióticos profilácticos (Zhang *et al.*, 2018), si bien, al ser tratados con MSCs tienen menor riesgo de infección con efectos adversos leves, como el riesgo de retención de células en los capilares

pulmonares (Wang *et al.*, 2021; Gomez-Ferrer, *et al.*, 2021).

3.3.4 Síndrome de Sjogren

El *Síndrome de Sjogren* es una EAI donde hay una destrucción de los tejidos epiteliales, especialmente las glándulas salivales y lagrimales, con una prevalencia del 0.1% al 0.72% (Reiga *et al.*, 2016). Se encontró que la terapia con extracto de MSCs preservó la función de las glándulas salivales y lagrimales en ratones con *Síndrome de Sjogren* en comparación con el grupo control (Abughanam *et al.*, 2019). En el análisis inmunohistoquímico se observó menor infiltración de linfocitos y anticuerpos anti-SSA, así como menor secreción del factor activador de células B. Otro estudio en China, encontró el efecto terapéutico de las MSCs de la médula ósea al atenuar la progresión del *Síndrome de Sjogren* en ratones al inhibir el TGFB a través de la vía TGF-B/Smad. Observaron que mejoró el flujo de saliva, y redujo los anticuerpos séricos contra los antígenos de las glándulas salivales, prueba de anticuerpos antinucleares y receptores anti-antimuscarínicos (Tian *et al.*, 2020).

3.3.5 Esclerosis múltiple

La *Esclerosis múltiple* es una afección desmielinizante inflamatoria del sistema nervioso central. Es la causa más común de discapacidad neurológica no traumática, con una mediana de inicio de 34 años, afectando más de 2 millones de personas en el mundo (Massey *et al.*, 2018). La desmielinización y degeneración axonal pueden causar serios y debilitantes problemas motores, cognitivos, sensoriales y de equilibrio, así como complicaciones serias e incapacitantes. Los estudios de MSCs han demostrado resultados positivos, cuyos efectos adversos relacionados durante su aplicación han sido cefalea y fatiga (Riordan *et al.*, 2018).

3.3.6 Diabetes Mellitus tipo I (DMI)

Hasta la fecha, existen alrededor de 40 ensayos clínicos registrados acerca de complicaciones vasculares de la diabetes, curación de heridas e incluso terapia para tratar nuevas apariciones diagnósticas (Moreira *et al.*, 2017). En las úlceras por pie diabético, las MSCs viajan al sitio de lesión y se diferencian en las células correspondientes, posteriormente causando una regeneración del tejido lesionado (Zhuang *et al.*, 2021). Un estudio demostró la eficacia de la terapia combinada con plasma rico en plaquetas, las cuales aceleraron de manera significativa la cicatrización de heridas diabéticas en ratas albino a través de la vía Notch (Ebrahim *et al.*, 2021). Las MSCs de placenta humana activan la señalización de PI3K-Akt y regula la captación de glucosa dependiente de Glut4 en las ratas WNIN / GR-Ob (Ob-T2D) (Kotikalapudi *et al.*, 2021), lo que provocó mayor sensibilidad a la insulina y disminución en el índice de HOMA-IR. Otros estudios recientes demostraron que la terapia celular y los GF mejoran la herida diabética. Además, el plasma rico en plaquetas puede proporcionar un microambiente para las MSCs y mejorar la proliferación y diferenciación (Ebrahim *et al.*, 2021). Se demostró que en DMI recién diagnosticada, el tratamiento con MSCs de la MO disminuyó los requisitos de insulina exógena, y redujo la glucemia en ayunas y posprandial, así como la HbA1c y el péptido C en ayunas (Cai *et al.*, 2015). En un estudio prospectivo en pacientes que recibieron trasplante autólogo de MSCs de la médula ósea, encontraron que el trasplante condujo a la disminución de los requisitos diarios de insulina después de 1 mes, aumento significativo de los niveles de leptina y disminución de los HbA1C después de 3 meses (Ulyanova *et al.*, 2019). Se encontró aumento significativo en IL-4, IL-10, y también disminución IL-17 e INF; en concordancia con aumento en las células Treag de las células mononucleares esplénicas en ratones con DMI tratados con MSCs. Cabe destacar, que se detectó aumento en los islotes pancreáticos (Nojehdehi *et al.*, 2018). Se registró que la infusión de MSCs en la cardiomiopatía diabética, mejora las lesiones miocárdicas y función cardíaca (Jin *et al.*, 2019).

3.3.7 Esclerosis sistémica

En la década pasada se evaluaron las respuestas de pacientes con úlceras acrales, miositis, compromiso pulmonar intersticial que habían recibido tratamiento previo. Se administraron MSCs a pacientes con

Esclerosis sistémica difusa. Como resultado, las úlceras desaparecieron y algunos pacientes mostraron mejoría en los índices de clase funcional, las pruebas de función pulmonar y la calidad de vida, sin efectos adversos (Reyes *et al.*, 2020). Las MSCs mejoran y promueven la revascularización (Peltzer *et al.*, 2018). Se ha encontrado remisión importante en la elasticidad de la piel tras recibir una infusión subcutánea de MSCTA en solución de ácido hialurónico; sin complicaciones (Shin *et al.*, 2017). La administración de MSCs a murinos con escleroderma cutánea inducida por bleomicina, disminuyó significativamente la fibrosis dérmica, redujo el grosor de la piel y el contenido total de hidroxiprolina (Peltzer *et al.*, 2018). Las MSCs exhiben efectos antioxidantes y antiinflamatorios, que pueden suprimir la fibrogénesis e inducir la fibrólisis (Iwasawa *et al.*, 2021; Wang *et al.*, 2021; Li *et al.*, 2021). Lo que convierte a las MSCs prometedoras para tratar esta enfermedad, además de su característica anti fibrótica, son su poder pro-angiogénicas e inmunosupresoras, que en teoría atacan los puntos clave de la patología de la enfermedad que son la fibrosis, vasculopatía y desregulación de la respuesta inmune (Martínez *et al.*, 2020). Recientemente algunos ensayos aleatorios han demostrado que el trasplante autólogo de MSCs tiene mayor eficacia comparado al tratamiento convencional en esclerosis sistémica (Harris *et al.*, 2018).

3.4 Seguridad de las MSCs

El uso de MSCs como tratamiento para EAI confiere poca incidencia de rechazo agudo a 6 meses (Bustos *et al.*, 2018). En general, las terapias a corto y largo plazo con MSCs dan efectos positivos y no suelen aparecer efectos adversos serios, salvo hipersensibilidad inmediata tipo 1 en menos del 15% de los pacientes (Bustos *et al.*, 2018). Artículos recientes han registrado neoplasias, infecciones, fiebre, fatiga, pérdida de visión, cefalea, enrojecimiento facial, palpitaciones, leucopenia, abscesos subcutáneos, malestar estomacal e insomnio (Ceron *et al.*, 2016; Liang *et al.*, 2018; Zhou *et al.*, 2020; Riordan *et al.*, 2018). Cuando no existe inflamación, las MSCs suelen migrar a pulmón, hígado y riñón y permanecer allí por tiempo prolongado en forma de depósitos. En experimentación con ratas se encontraron depósitos adipocitarios fibróticos en el glomérulo del 50% del grupo tratado, lo que podría terminar en falla renal (Bustos *et al.*, 2018). Se analizó la seguridad de la infusión con células mesenquimales en pacientes con EAI, se obtuvo como resultado que 11.9 % tuvieron reacciones adversas hiperagudas (Liang *et al.*, 2018). También se encontró que los pacientes mayores de 40 años de edad tuvieron mayor incidencia de efectos adversos. La enfermedad que presentó más efectos fue LES (Liang *et al.*, 2018). Por otro lado, se encontró que el 1.2%, tuvieron cáncer con una media de edad de 53.6 años, de los cuales 3 fallecieron. Otros 45 pacientes fallecieron por EA a largo plazo, causados por infecciones (26.7%), complicaciones relacionadas con su enfermedad AI (62.2%), cáncer (6.7%), y causas no conocidas (4.4%). La mayoría de las muertes ocurrieron después de 3 años post tratamiento, con una mayor mortalidad en pacientes mayores de 40 años. Del total de la muestra 88.9% sobrevivieron con una media de seguimiento de 45 meses (Liang *et al.*, 2018). Se ha mencionado el posible desarrollo de neoplasias por el uso de las MSCs, los tipos de cáncer más comunes registrados como efecto adverso fueron cáncer de pulmón, colorrectal y de vejiga (Ceron *et al.*, 2016; Liang *et al.*, 2018). Las MSCs en células tumorales, permiten evadir la detección y opsonización por el sistema inmune adaptativo regulado por la acción de los LT-CD8; asimismo, secretan VEGF para inducir la angiogénesis, contribuyendo así a la formación de un estroma tumoral (Liu *et al.*, 2016). La carcinogénesis se asocia con la disfunción de células efectoras específicas o disminución de TNF- α en pacientes autoinmunes que reciben infusión celular (Liang *et al.*, 2018).

3.5 Beneficios

Se resaltan sus efectos antiinflamatorios durante periodos largos (Shin *et al.*, 2017), y que sus exosomas ya han mostrado causar mejoras no solo en EAI, sino también en otras situaciones patológicas (Zhuang *et al.*, 2021). Además, las MSCs son más fáciles de obtener de los tejidos que las células madre embrionarias o las inducidas, su manipulación no implica un problema ético y presentan una capacidad muy alta de expansión *in vitro* (Guadix *et al.*, 2017). Por otra parte, el cultivo de las MSCs en medios libres de suero puede llegar a tener precios elevados y se desconoce cuál es su composición, lo que podría suponer un inconveniente en las investigaciones. Cabe destacar, que, aunque es uno de los medios de cultivo más usados, no es el único (Peltzer *et al.*, 2018). En base a una encuesta reciente de la Sociedad Internacional para la Terapia con Células Mesenquimales, se aproxima que el tratamiento puede llegar a costar entre

10,000 y 25,000 euros, aunque la administración de MSCs alogénicas por vía intramuscular podría reducir mucho los precios y ser igual de efectiva que otras vías de administración (Shin *et al.*, 2017).

3.6 Importancia

Las MSCs han tomado importancia en la actualidad por su posible uso en procedimientos alternativos de regeneración ósea (Kewalramani *et al.*, 2021). Entre las características que las hacen destacarse se encuentran su gran plasticidad, su capacidad para liberar factores paracrinos que interactúan con células, tejidos y órganos, y que evade la respuesta inmune (Ceron *et al.*, 2016; Ribeiro *et al.*, 2020). Las MSCs disminuyen la inflamación, así que son atractivas como tratamiento alternativo en EAI como terapia celular y en medicina regenerativa (Liu *et al.*, 2016; Bustos *et al.*, 2018; Liang *et al.*, 2018).

4. Conclusiones

Las MSCs como método terapéutico son importantes en el ámbito médico pues tienen múltiples mecanismos de regeneración celular en diversos tipos de tejido del cuerpo humano; además que los beneficios encontrados afirman que su uso es seguro en la mayoría de los pacientes, con riesgo mínimo de rechazo y pocos efectos adversos moderados o graves. Cada paciente tiene un tratamiento individualizado con evaluación riesgo-beneficio. Por lo tanto, su aplicación en el área clínica permitirá una solución efectiva, como parteaguas en el campo de la medicina práctico-clínica del siglo XXI. Debido a la variedad de orígenes y heterogeneidad de las MSCs, se necesitan más investigaciones para encontrar la mejor estrategia de obtención, dosis, y vía de administración; así como estudios con seguimiento a largo plazo.

Agradecimientos

Gracias al apoyo de la Asociación Científica de Genética y Toxicología (ACGT), y a la Dra. Olivia Torres Bugarín, asesora de la ACGT, por sus valiosos consejos, conocimiento, dedicación y tiempo. A nuestras familias, por inculcarnos los valores necesarios para formarnos como seres humanos responsables, con altos estándares éticos y morales. A la prestigiosa Universidad Autónoma de Guadalajara (UAG), por su calidad educativa, principios morales y las facilidades brindadas para realizar este manuscrito. También agradecemos a CONAHCYT, en especial al Programa Estancia Posdoctoral por México 2023, Modalidad Académica (Registro: 19104). A la Dra. Evarista Arellano García y al laboratorio de Genotoxicología de la Facultad de Ciencias de la Universidad Autónoma de Baja California (UABC), por todas las facilidades y el apoyo recibido durante la estancia posdoctoral.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflicto de interés alguno.

Consideraciones éticas

No aplica

Contribución de autores

David Bojórquez. Redacción del manuscrito.

Andrea Mimendi. Concepción de la idea, redacción y diseño de figuras y tablas.

Paulina García de León Flores. Redacción y formato del manuscrito.

Carla López. Redacción del manuscrito e ilustraciones.

Karen Reyna. Responsable de sintaxis y gramática del manuscrito.

Valeria Armienta y Viviana Abraham. Redacción del manuscrito y formato de referencias.

Olivia Torres Bugarin. Concepción de la idea, supervisión y redacción del documento final.

Referencias

Abughanam, G., Elkashty, O. A., Liu, Y., Bakkar, M. O., & Tran, S. D. (2019). Mesenchymal Stem Cells Extract (MSCsE)-Based Therapy Alleviates Xerostomia and Keratoconjunctivitis Sicca in

- Sjogren's Syndrome-Like Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(19), 4750.
- Blau, H. M., & Daley, G. Q. (2019). Stem cells in the treatment of disease. *The New England Journal of Medicine*, 380(18), 1748–1760. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1716145>
- Buscail, E., le Cosquer, G., Gross, F., Lebrin, M., Bugarel, L., Deraison, C., Vergnolle, N., Bournet, B., Gilletta, C., & Buscail, L. (2021). Adipose-Derived Stem Cells in the Treatment of Perianal Fistulas in Crohn's Disease: Rationale, Clinical Results and Perspectives. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(18), 9967.
- Bustos-Araya, S., Montenegro-Matamoros, Y., Swirgsde-Baltodano, C., Trigueros-Hernández, D., Vargas-González, R., & Mora-Román, J. J. (2018). Obtención de células madre mesenquimales y participación de estas en la modulación de la respuesta inmune. *Revista Tecnología en Marcha*, 31(3), 29-40. https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?pid=S0379-39822018000300029&script=sci_arttext.
- Cai, J., Wu, Z., Xu, X., Liao, L., Chen, J., Huang, L., Wu, W., Luo, F., Wu, C., Pugliese, A., Pileggi, A., Ricordi, C., & Tan, J. (2015). Umbilical Cord Mesenchymal Stromal Cell With Autologous Bone Marrow Cell Transplantation in Established Type 1 Diabetes: A Pilot Randomized Controlled Open-Label Clinical Study to Assess Safety and Impact on Insulin Secretion. *Diabetes Care*, 39(1), 149–157. <https://doi.org/10.2337/dc15-0171>.
- Carbón, A. M., Vega, H., & Figueroa, D. K. (2021). Alcance de las células madre derivadas de tejido adiposo. *Revista cubana de hematología, inmunología y hemoterapia*, 37(2), 1–20. <https://revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/1237/1169>.
- Ceron, W., Lozada-Requena, I., Ventocilla, K., Jara, S., Pinto, M., Cabello, M., & Aguilar, J. L. (2016). Células tronco mesenquimales: definiciones, cultivo y aplicaciones potenciales. *Revista peruana de medicina experimental y salud pública*, 33(4), 758–771. <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2016.334.2563>
- Domínguez, L. M., Fiore, E. J., & Mazzolini, G. D. (2020). Células madre/estromales mesenquimales. Su potencial terapéutico en medicina. *Medicina*, 80(6), 696–702.
- Ebrahim, N., Dessouky, A. A., Mostafa, O., Hassouna, A., Yousef, M. M., Seleem, Y., el Gebaly, E. A. E. A. M., Allam, M. M., Farid, A. S., Saffaf, B. A., Sabry, D., Nawar, A., Shoulah, A. A., Khalil, A. H., Abdalla, S. F., El-Sherbiny, M., Elsherbiny, N. M., & Salim, R. F. (2021). Adipose mesenchymal stem cells combined with platelet-rich plasma accelerate diabetic wound healing by modulating the Notch pathway. *Stem Cell Research & Therapy*, 12(1), 1–24.
- Fan, X.-L., Zhang, Y., Li, X., & Fu, Q.-L. (2020). Mechanisms underlying the protective effects of mesenchymal stem cell-based therapy. *Cellular and Molecular Life Sciences: CMLS*, 77(14), 2771–2794. <https://doi.org/10.1007/s00018-020-03454-6>
- Fathollahi, A., Gabalou, N. B., & Aslani, S. (2018). Mesenchymal stem cell transplantation in systemic lupus erythematosus, a mesenchymal stem cell disorder. *Lupus*, 27(7), 1053–1064. <https://doi.org/10.1177/0961203318768889>
- Ghoryani, M., Shariati-Sarabi, Z., Tavakkol-Afshari, J., Ghasemi, A., Poursamimi, J., & Mohammadi, M. (2019). Amelioration of clinical symptoms of patients with refractory rheumatoid arthritis following treatment with autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cells: A successful clinical trial in Iran. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 109, 1834–1840. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.11.056>.
- Gómez-Ferrer, M., Amaro-Prellezo, E., Dorronsoro, A., Sánchez-Sánchez, R., Vicente, N., Cosín-Roger, J., Barrachina, M. D., Baquero, M. C., Valencia, J., & Sepúlveda, P. (2021). HIF-Overexpression and Pro-Inflammatory Priming in Human Mesenchymal Stromal Cells Improves the Healing Properties of Extracellular Vesicles in Experimental Crohn's Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(20), 11269. <https://doi.org/10.3390/ijms222011269>.
- González M, & Padrón A. A. (2021). Factores etiopatogénicos de las enfermedades autoinmunes en el siglo XXI. *Revista cubana de investigaciones biomédicas*, 40(1). <https://revibiomedica.sld.cu/index.php/ibi/article/view/842>
- Guadix JA, Zugaza JL, & Gálvez-Martín P. (2017). Características, aplicaciones y perspectivas de las células madre mesenquimales en terapia celular. *Medicina Clínica*. 148(9):408–14. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2016.11.033>

- Harris, K. M., Lu, T., Lim, N., & Turka, L. A. (2018). Challenges and opportunities for biomarkers of clinical response to AHSCT in autoimmunity. *Frontiers in immunology*, 9,100. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00100>
- Hu, L., Yin, C., Zhao, F., Ali, A., Ma, J., & Qian, A. (2018). Mesenchymal Stem Cells: Cell Fate Decision to Osteoblast or Adipocyte and Application in Osteoporosis Treatment. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(2), 360. Hu, L., Yin, C., Zhao, F., Ali, A., Ma, J., & Qian, A. (2018). Mesenchymal stem cells: Cell fate decision to osteoblast or adipocyte and application in osteoporosis treatment. *International Journal of Molecular Sciences*.19(2), 360. <https://doi.org/10.3390/ijms19020360>.
- Iwasawa, T., Nojiri, S., Tsuchiya, A., Takeuchi, S., Watanabe, T., Ogawa, M., Motegi, S., Sato, T., Kumagai, M., Nakaya, T., Ohbuchi, K., Nahata, M., Fujitsuka, N., Takamura, M., & Terai, S. (2021). Combination therapy of Juzentaihoto and mesenchymal stem cells attenuates liver damage and regresses fibrosis in mice. *Regenerative Therapy*, 18, 231–241. <https://doi.org/10.1016/j.reth.2021.07.002>
- Jin, L., Deng, Z., Zhang, J., Yang, C., Liu, J., Han, W., Ye, P., Si, Y., & Chen, G. (2019). Mesenchymal stem cells promote type 2 macrophage polarization to ameliorate the myocardial injury caused by diabetic cardiomyopathy. *Journal of Translational Medicine*, 17(1), 1–14.
- Kewalramani, N., Peña, J., Ortega, D., López, A., Arnau, A., Perrone, G., & Indexada. (2021). Efectividad de las células madre mesenquimales en las elevaciones de seno maxilar. *Revisión de la literatura. Científica dental*. 18(3), 159–164.
- Kotikalapudi, N., Sampath, S. J. P., Sukesh Narayan, S., R, B., Nemani, H., Mungamuri, S. K., & Venkatesan, V. (2021). The promise(s) of mesenchymal stem cell therapy in averting preclinical diabetes: lessons from in vivo and in vitro model systems. *Scientific Reports*, 11(1), 16983. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-96121-0>
- Kumar, P., Becker, J. C., Gao, K., Carney, R. P., Lankford, L., Keller, B. A., Herout, K., Lam, K. S., Farmer, D. L., & Wang, A. (2019). Neuroprotective effect of placenta-derived mesenchymal stromal cells: role of exosomes. *FASEB Journal: Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 33(5), 5836–5849. <https://doi.org/10.1096/fj.201800972R>
- Lee, S. E., Jang, J. E., Kim, H. S., Jung, M. K., Ko, M. S., Kim, M. O., Park, H. S., Oh, W., Choi, S. J., Jin, H. J., Kim, S. Y., Kim, Y. J., Kim, S. W., Kim, M. K., Sung, C. O., Pack, C. G., Lee, K. U., & Koh, E. H. (2019). Mesenchymal stem cells prevent the progression of diabetic nephropathy by improving mitochondrial function in tubular epithelial cells. *Experimental & Molecular Medicine*, 51(7), 1–14. <https://doi.org/10.1038/s12276-019-0268-5>
- Li, Y., Wang, F., Liang, H., Tang, D., Huang, M., Zhao, J., Yang, X., Liu, Y., Shu, L., Wang, J., He, Z., & Liu, Y. (2021). Efficacy of mesenchymal stem cell transplantation therapy for type 1 and type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Stem Cell Research & Therapy*, 12(1), 273. <https://doi.org/10.1186/s13287-021-02342-5>.
- Liang, J., Zhang, H., Kong, W., Deng, W., Wang, D., Feng, X., Zhao, C., Hua, B., Wang, H., & Sun, L. (2018). Safety analysis in patients with autoimmune disease receiving allogeneic mesenchymal stem cells infusion: a long-term retrospective study. *Stem Cell Research & Therapy*, 9(1), 312. <https://doi.org/10.1186/s13287-018-1053-4>
- Liu, S., Zhou, J., Zhang, X., Liu, Y., Chen, J., Hu, B., Song, J., & Zhang, Y. (2016). Strategies to optimize adult stem cell therapy for tissue regeneration. *International Journal of Molecular Sciences*, 17(6), 982. <https://doi.org/10.3390/ijms17060982>
- Lopez-Santalla, M., Fernandez-Perez, R., & Garin, M. I. (2020). Mesenchymal Stem/Stromal Cells for Rheumatoid Arthritis Treatment: An Update on Clinical Applications. *Cells*, 9(8), 1852. <https://doi.org/10.3390/cells9081852>
- Lu, J., Shen, S.-M., Ling, Q., Wang, B., Li, L.-R., Zhang, W., Qu, D.-D., Bi, Y., & Zhu, D.-L. (2021). One repeated transplantation of allogeneic umbilical cord mesenchymal stromal cells in type 1 diabetes: an open parallel controlled clinical study. *Stem Cell Research & Therapy*, 12(1:340), 340. <https://doi.org/10.1186/s13287-021-02417-3>
- Luo R, Lu Y, Liu J, Cheng J, Chen Y. (2019).Enhancement of the efficacy of mesenchymal stem

- cells in the treatment of ischemic diseases. *Biomed Pharmacother*, 109: [2022-2034]. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.11.068>.
- Martínez, V. R., Londoño, J., Ávila-Portillo, L. M., Rueda, J. C., Padilla-Ortiz, D. M., Salgado, D., Muñoz, N., & Santos, A. M. (2020). Células estromales mesenquimales representan una opción terapéutica en pacientes con esclerosis sistémica. *Revista Colombiana de Reumatología*, 27, 126–134. <https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2020.02.007>
- Massey, J. C., Sutton, I. J., Ma, D. D. F., & Moore, J. J. (2018). Regenerating Immunotolerance in Multiple Sclerosis with Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplant. *Frontiers in Immunology*, 9. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00410>.
- Miao, C., Lei, M., Hu, W., Han, S., & Wang, Q. (2017). A brief review: the therapeutic potential of bone marrow mesenchymal stem cells in myocardial infarction. *Stem Cell Research & Therapy*, 8(1), 242. <https://doi.org/10.1186/s13287-017-0697-9>.
- Mishra, V. K., Shih, H. H., Parveen, F., Lenzen, D., Ito, E., Chan, T. F., & Ke, L. Y. (2020). Identifying the Therapeutic Significance of Mesenchymal Stem Cells. *Cells*, 9(5), 1145. <https://doi.org/10.3390/cells9051145>
- Mohammadi Ayenehdeh, J., Niknam, B., Rasouli, S., Hashemi, SM, Rahavi, H., Rezaei, N., Soleimani, M., Liaeiha, A., Niknam, MH & Tajik, N. (2017). Efectos inmunomoduladores y protectores de células madre mesenquimales derivadas de tejido adiposo en un trasplante compuesto de islotes de aloinjerto para la diabetes tipo 1 autoinmune experimental. *Cartas de inmunología*, 188, 21–31. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2017.05.006>.
- Moreira, A., Kahlenberg, S., & Hornsby, P. (2017). Therapeutic potential of mesenchymal stem cells for diabetes. *Journal of Molecular Endocrinology*, 59(3), R109–R120. <https://doi.org/10.1530/JME-17-0117>
- Nojehdehi, S., Soudi, S., Hesampour, A., Rasouli, S., Soleimani, M., & Hashemi, S. M. (2018). Immunomodulatory effects of mesenchymal stem cell–derived exosomes on experimental type-1 autoimmune diabetes. *Journal of Cellular Biochemistry*, 119 (11), 9433–9443. <https://doi.org/10.1002/jcb.27260>.
- Ordanza, R. (2017). Lupus eritematoso sistémico (LES). *Revista de educación bioquímica (REB)*, 36(1), 21–27.
- Parra-Barrera, A., Mejía-Barradas, C. M., Calzada-Mendoza, C. C., Mera-Jiménez, E., Sánchez-Corrales, A. L., & Gutiérrez-Iglesias, G. (2019). Medicina Regenerativa para Úlceras Crónicas: Aplicación Cutánea de Células Troncales Mesenquimales de Gelatina de Wharton. *Revista mexicana de ingeniería biomédica*, 40(2), e201832 [1-11]. <https://doi.org/10.17488/rmib.40.2.1>
- Peltzer, J., Aletti, M., Frescaline, N., Busson, E., Lataillade, J.-J., & Martinaud, C. (2018). Mesenchymal stromal cells based therapy in systemic sclerosis: Rational and challenges. *Frontiers in Immunology*, 9, 2013 [9(2013)]. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02013>
- Real, A. D., López-Delgado, L., Sañudo, C., Pérez-Núñez, M., Laguna, E., Menéndez, G., Garcés, C., García-Montesinos, B., García-Ibarbia, C., Santurtún, A., & Riancho, J. (2020). Método sensible para monitorizar la migración de las células madre mesenquimales de la médula ósea en modelos murinos. *Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral*, 12(2), 40–44. <https://doi.org/10.4321/s1889-836x2020000200002>
- Reyes, V., Londoño, J., Ávila, LM., Rueda, C., Padilla, D., Salgado, D., Muñoz, N., Santos, AM. (2020). Células estromales mesenquimales representan una opción terapéutica en pacientes con esclerosis sistémica. *Revista Colombiana de Reumatología*. 27 (S1): 126-134. <https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2020.02.007>
- Ribeiro KC; Toubert A; Farge D; Oliveira MC. (2020). Editorial: Immune Profile After Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Autoimmune Diseases: Where Do We Stand? *Frontiers in Immunology*. 10 (3044):1-3. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.03044>.
- Riega, J., Villareal, A., & Ceceñas, L. (2016). Síndrome de Sjögren (SS), revisión del tema y saliva como método diagnóstico. *Gaceta Médica de México*, 152, 371–380. <https://www.medigraphic.com/pdfs/gaceta/gm-2016/gm163n.pdf>
- Riordan, N. H., Morales, I., Fernández, G., Allen, N., Fearnot, N. E., Leckrone, M. E., Markovich, D. J., Mansfield, D., Avila, D., Patel, A. N., Kesari, S., & Paz Rodriguez, J. (2018). Clinical

- feasibility of umbilical cord tissue-derived mesenchymal stem cells in the treatment of multiple sclerosis. *Journal of Translational Medicine*, 16(1). <https://link.springer.com/article/10.1186/s12967-018-1433-7>.
- Rodríguez-Fuentes, D. E., Fernández-Garza, L. E., Samia-Meza, J. A., Barrera-Barrera, S. A., Caplan, A. I., & Barrera-Saldaña, H. A. (2021). Mesenchymal Stem Cells current clinical applications: A systematic review. *Archives of Medical Research*, 52(1), 93–101. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2020.08.006>
- Salazar Vargas, G. Z., Neyra Chagua, V. M., Pitot Álvarez, C. R., Muñoz Jáuregui, A. M., & Aguilar Mendoza, L. N. (2018). Estudios en neurociencias: aportes para la investigación en cultivo de células madre mesenquimales. *Persona*, 1(21), 109–117. <https://doi.org/10.26439/persona2018.n021.1993>
- Sávio-Silva, C., Soinski-Sousa, P. E., Balby-Rocha, M. T. A., Lira, Á. de O., & Rangel, É. B. (2020). Mesenchymal stem cell therapy in acute kidney injury (AKI): review and perspectives. *Revista Da Associacao Medica Brasileira* (1992), [66(1)], [45-54]. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.66.S1.45>
- Shin, T. H., Kim, H. S., Choi, S., & Kang, K. S. (2017). Mesenchymal Stem Cell Therapy for Inflammatory Skin Diseases: Clinical Potential and Mode of Action. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(2), 244. <https://doi.org/10.3390/ijms18020244>
- Tian, J., Hong, Y., Zhu, Q., Zhou, H., Zhang, Y., Shen, Z., Guo, H., Zhang, Y., Ai, X., Zhao, F., Rui, K., Xu, H., & Wang, S. (2020). Mesenchymal Stem Cell Enhances the Function of MDSCs in Experimental Sjögren Syndrome. *Frontiers in Immunology*, 11. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.604607>.
- Tornero-Tornero, J. C., & Fernández, L. E. (2021). Plasma rico en plaquetas y células madre mesenquimales intraarticulares en artrosis. *Revista de La Sociedad Española Del Dolor*, 28(1), 80–84. <https://dx.doi.org/10.20986/resed.2021.3858/2020>.
- Ulyanova, O., Askarov, M., Kozina, L., Karibekov, T., Shaimardanova, G., Zhakupova, A., Danilova, D., & Serebrennikova, D. (2019). Autologous Mesenchymal Stem Cell Transplant in Patients with Type 1 Diabetes Mellitus. *Experimental and Clinical Transplantation*, 17(Suppl 1), 236–238.
- Van Megen, K. M., Van 't Wout, E. J. T., Forman, S. J., & Roep, B. O. (2018). A Future for Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Type 1 Diabetes. *Frontiers in Immunology*, 9, 690. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00690>
- Wang, R., Yao, Q., Chen, W., Gao, F., Li, P., Wu, J., Yu, J., & Cao, H. (2021). Stem cell therapy for Crohn's disease: systematic review and meta-analysis of preclinical and clinical studies. *Stem Cell Research & Therapy*, 12(1), 463. <https://doi.org/10.1186/s13287-021-02533-0>
- Wasserman, A. (2018). Rheumatoid arthritis: Common questions about diagnosis and management. *American Family Physician*, 97(7), 455–462.
- Xie, Q., Liu, R., Jiang, J., Peng, J., Yang, C., Zhang, W., Wang, S., & Song, J. (2020). What is the impact of human umbilical cord mesenchymal stem cell transplantation on clinical treatment? *Stem Cell Research & Therapy*, 11(1).
- Zhang, J., Lv, S., Liu, X., Song, B., & Shi, L. (2018). Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cell Treatment for Crohn's Disease: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Gut and Liver*, 12(1), 73–78.
- Zhou, T., Li, H. Y., Liao, C., Lin, W., & Lin, S. (2020). Clinical Efficacy and Safety of Mesenchymal Stem Cells for Systemic Lupus Erythematosus. *Stem Cells International*, 2020 (1), 1–11. <https://doi.org/10.1155/2020/6518508>.
- Zhuang, W., Lin, Y., Su, L., Wu, M., Jeng, H., & Chang, H. et al. (2021). Mesenchymal stem/stromal cell-based therapy: mechanism, systemic safety and biodistribution for precision clinical applications. *Journal Of Biomedical Science*, 28(1), 28. <https://doi.org/10.1186/s12929-021-00725-7>.