

Lupus Eritematoso Sistémico y las nuevas propuestas terapéuticas

Systemic erythematosus lupus and the new therapeutic proposals

Katia Fernández Berlín,¹ Valeria Nuñez Plata,² Laura Daniela Robles Toledo,³
Fernanda Zuñiga Cabrera,⁴ Guadalupe Angélica López Sotelo⁵

Recibido: 30 noviembre de 2023

Aceptado: 9 de enero 2024

Resumen

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune en la que el sistema inmunitario ataca las células y tejidos sanos del cuerpo. Una línea de investigación actual son los distintos tipos de terapias biológicas, las cuales hacen uso de células propias con la posibilidad de usar estas alternativas como tratamientos de esta enfermedad. En esta revisión presentaremos el fundamento teórico de las manifestaciones clínicas y describiremos las opciones de tratamiento existentes, así como las terapias biológicas. En general, este artículo proporciona una visión general y útil para la comprender la fisiopatología del LES y las opciones de tratamientos disponibles y emergentes para esta enfermedad autoinmune.

PALABRAS CLAVE

Tratamiento médico, Inmunología, Biotecnología.

Abstract

Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is an autoimmune disease in which the immune system attacks the body's healthy cells and tissues. A current line of research is the different types of biologic therapies, which make use of self cells with the possibility of using these alternatives as treatments for SLE. In this mini-review we will present the theoretical background of the clinical manifestations and describe the existing treatment options as well as the biologic therapies, in general this article provides a useful overview of SLE and the treatment options available to treat this autoimmune disease.

KEY WORDS

Medical treatment, Immunología, Biotechnology.

¹Universidad Anáhuac México, Campus Norte. México. ORCID: 0009-0004-2058-7264. ²Universidad Anáhuac México, Campus Norte. México. ORCID: 0009-0004-3950-5628. ³Universidad Anáhuac México, Campus Norte. México. ORCID: 0009-0007-2210-6913. ⁴Universidad Anáhuac México, Campus Norte. México. ORCID: 0009-0002-4727-2268. ⁵Universidad Anáhuac México, Campus Norte. México. ORCID: 0000-0001-7319-1504. guadalupe.lopezso@anahuac.mx

Introducción

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune, esto quiere decir que el sistema inmunitario ataca las células y tejidos sanos de todo el cuerpo. La activación del sistema inmunitario se caracteriza por respuestas exageradas de células B, células T y pérdida de la tolerancia inmune contra los autoantígenos. La producción o eliminación defectuosa de anticuerpos, circulación y deposición tisular de complejos inmunes, la activación del complemento y las citoquinas contribuyen a las manifestaciones clínicas que van desde fatiga leve y dolor articular hasta daño orgánico grave y potencialmente mortal.¹

El tratamiento actual suele ser individualizado en virtud de la heterogeneidad de los mecanismos patogénicos que conducen a LES y contribuyen a la variación entre pacientes en el fenotipo clínico y la respuesta al tratamiento. Mayormente se utiliza para apoyar el manejo de los síntomas que llega a presentar el paciente. Este tratamiento suele consistir de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, corticosteroides y anti palúdicos. En los últimos años, se han propuesto distintas terapias biológicas que han dado esperanza de una mejor calidad de vida para los pacientes con esta enfermedad autoinmune; algunos de ellos siguen en estudios pre-clínicos y otros se encuentran en pruebas clínicas. Este trabajo tiene como objetivo realizar una revisión de las innovaciones y avances en la terapia para el LES.^{2,22}

Desarrollo

Epidemiología

Actualmente, se estima que hay cinco millones de personas que padecen LES a nivel mundial. Además, se manifiesta más en raza negra que caucásica. En pacientes hispanos y negros se ha advertido que presentan una enfermedad más severa. Las cifras de prevalencia para las mujeres varían ampliamente desde 1 en 1 000 a 1 en 10.000.⁸ Un estudio en México reportó una prevalencia de 0.06 %. La incidencia se ha estimado de 1.8 a 7.6 casos por 100.000 habitantes/año. El LES suele comenzar entre los diecisiete a los treinta y cinco años, con una relación mujer-hombre de 10:1, esta relación es menos marcada en inicios pediátricos o después de los 60 años. Más de la mitad de los enfermos desarrollan daño permanente en diferentes órganos y sistemas.³

Alteraciones inmunológicas

En este padecimiento intervienen principalmente dos factores inmunológicos. Una predisposición genética a una sobreestimulación en los linfocitos B y una respuesta excesiva a antígenos linfocitarios o nucleares. Este grado de hiperestimulación a los linfocitos y antígenos nucleares, permite empezar con la expansión clonal de los linfocitos B, productores de anticuerpos en contra de dichos antígenos. El resultado de esta sobre estimulación son el síndrome de hiper IgM, la síntesis de autoanticuerpos y la disminución de las funciones supresoras, cayendo en un ciclo sin fin.⁹

La apoptosis está involucrada en el proceso de selección positiva o negativa de los linfocitos T y en el mantenimiento de la tolerancia central, ya que en este proceso se eliminan las células que pueden desencadenar alguna respuesta autoinmune. Existen sospechas de que la transcripción de los genes Fas (inducción de la apoptosis) y Bcl-2 (modulación de la destrucción celular) así como cambios en su expresión tienen un papel importante en la patogenia.⁹ La característica central del LES es que los anticuerpos actúan contra las histonas o estructuras de la cromatina del núcleo de la célula. En personas sanas, estas cé-

lulas en apoptosis son eliminadas de manera inmediata por células fagocíticas que están a su alrededor. En LES se genera un incremento de restos apoptóticos y una alteración en la eliminación de las células por parte del sistema mononuclear fagocítico. Se han demostrado diferentes autoanticuerpos que pueden estar relacionados con la enfermedad neurológica del LES como antineuronales, anticuerpos linfocitotóxicos, anticuerpos antifosfolípidos y anticuerpos anti-proteína P ribosomal.⁵

Genéticamente se da en personas que tienen alelos con riesgo genético de LES y con exposición a factores de riesgo a largo de su vida. Hasta el momento se han identificado 100 locus de susceptibilidad especialmente en personas europeas y asiáticas que explicarían 30 % de la heredabilidad del LES.⁶

Diagnóstico

El LES tiene un diagnóstico complicado, por la heterogeneidad de las manifestaciones compatibles con otras patologías y la inexistencia de un diagnóstico específico. El proceso de diagnóstico consiste en la revisión del historial clínico, exploración física, exámenes de laboratorio, como hemogramas, bioquímica, eritrosedimentación, niveles de proteína C reactiva, estudio de anticuerpos antinucleares (ANA), anticuerpos anticardiolipina (ACL), conteo de inmunoglobulinas, hipercoagulabilidad y pruebas inmunológicas especializadas. La parte diferencial se hace con enfermedades como artritis reumatoide, enfermedad de Still, fibromialgia, trombocitopenia inmune, tiroiditis autoinmune, entre otras más. Generalmente se van descartando enfermedades de acuerdo a la sintomatología similar.^{7,8}

Tratamiento actual

El tratamiento actual se basa en el manejo y control de síntomas. Se usan antiinflamatorios no esteroideos para reducir la inflamación, dolor y fiebre o el dolor de articulaciones; glucocorticoides, por su efecto antiinflamatorio e inmunosupresor; tratamientos efectivos pero que llegan a causar complicaciones por toxicidad; y antipalúdicos como la cloroquina o la hidroxiclороquina, que podrían inhibir la producción de ciertas citocinas (IL-1, 2, 6 y TNF- α), bloquear la respuesta por anticuerpos, etc.) como prevención de brotes lúpicos, que es cuando los síntomas empeoran teniendo recurrencias de los síntomas que habían experimentado antes e incluso pueden desarrollar nuevos síntomas. La mayoría de estos medicamentos tienen efectos secundarios.

Algunos inmunosupresores que se usan son la ciclofosfamida, en casos con afectación orgánica grave; la azatioprina, inhibidor selectivo de síntesis de la purina o pirimidina; metotrexato con efectos anti proliferativo, antiinflamatorio e inmunoregulador; y el micofenolato de mofetilo que es un inhibidor de síntesis de DNA, evitando la proliferación de linfocitos T y B.

Otro tratamiento que se usa es el anticuerpo monoclonal Belimumab, que se autorizó por la FDA el 10 de agosto de 2016 para LES activo y autoanticuerpos positivos que no hayan respondido adecuadamente a otros tratamientos. En México, la autorización para el uso del anticuerpo monoclonal Belimumab se otorgó el 2 de agosto de 2023 para pacientes con LES activo y autoanticuerpos positivos que no hayan respondido adecuadamente a otros tratamientos.^{19,20}

También la FDA y la Agencia Europea del Medicamento (EMA) aprobaron el Anifrolumab (anticuerpo anti-receptor de interferón) como tratamiento para el LES no renal en marzo de 2022 y el inhibidor de calcineurina voclosporin para nefritis lúpica (NL). Anifrolumab es un anticuerpo monoclonal humano que se administra en pacientes con niveles altos de interferón tipo I (IFN-1) ya que, está relacionado con la patogénesis del LES. Su objetivo se basa en unirse al receptor del interferón alfa y beta ubicado en membrana celular y bloquear la vía de

señalización del interferón IL-1 para evitar que se desencadene una respuesta inmune a mayor escala. Lo cual permite reducir la inflamación y el daño orgánico característicos del lupus eritematoso sistémico.³¹

Propuestas de terapias

Terapia celular tipo CAR-T

La terapia celular CAR-T, por sus siglas en inglés (*Chimeric antigen receptor*), es la modificación por ingeniería genética de células T para reconocimiento de CD19 y CD20 en la membrana de células B. CD19 es una proteína que se expresa de manera normal en la superficie de las células B, el cual se ha identificado en enfermedades como cáncer hematológico que incluyen a la linfoblástica aguda (LLA) y linfoma no Hodgkin de células B (LNH) permitiendo así, tener un objetivo específico para dirigir la terapia. Una expresión elevada de CD19 en células cancerígenas permite diferenciarlas de las células normales en el entorno hematopoyético, lo cual reduce el daño a células normales. Esta terapia celular se ha usado como tratamiento contra el cáncer; en el caso de LES es de alto interés ya que un blanco son las células B autorreactivas que se asocian a esta patología.²⁵

En 2021, Mougiakakos y su equipo hicieron la propuesta de usar este tipo de terapia celular enfocada al Lupus Eritematoso Sistémico. Realizaron un ensayo clínico en una paciente con LES refractaria (tratamientos ineficientes). Se logró un agotamiento completo y sostenido de las células B circulantes, el nivel de autoanticuerpos de ADN bicatenario disminuyó indicando un estado negativo en 5 semanas. Estos signos de remisión serológica fueron paralelos a la remisión clínica, esto significa que CAR-T puede inducir una remisión rápida del LES refractario. Además no tuvo ningún tipo de efecto adverso grave como efectos neurotóxicos, citopenia prolongada o síndrome de liberación de citocinas.

Posteriormente, se trató un grupo de pacientes con LES refractario para evaluar la seguridad, tolerabilidad y la eficacia preliminar de esta terapia; un paciente presentó remisión durante 6 meses y los otros 3 no tuvieron una recurrencia de la enfermedad.^{4,16,21} Una de las principales preocupaciones de esta terapia son los efectos tóxicos que se pueden llegar a provocar, ya que se cree que la depleción de las células B puede conllevar susceptibilidad a infecciones.^{4,27}

Terapia con células madre mesenquimales

Las células mesenquimales (MSC) se han estudiado ampliamente, en virtud de ser una alternativa de terapia, por la habilidad que tienen para diferenciarse en distintos linajes mesenquimales.²⁶ En el caso de LES, estas células son de interés ya que se ha encontrado que tienen efecto inmunomodulador en células activas del sistema inmune y son capaces de pasar desapercibidas ante el reconocimiento de antígenos por su baja inmunogenicidad y no expresan moléculas coestimuladoras. Esto puede tener implicaciones significativas en la regulación de la respuesta inmune. La falta de señales coestimuladoras adecuadas puede llevar a una respuesta inmune inapropiada como la tolerancia inmunológica, donde el sistema inmunológico no responde de manera efectiva a amenazas potenciales, o a una activación incontrolada que puede contribuir a enfermedades autoinmunes. Siendo así candidatas prometedoras como tratamiento de enfermedades inmunes. La mayoría de los estudios sugieren que puede mejorar los síntomas clínicos de manera eficaz tanto en pacientes con LES activo como refractario. El gran problema con este tipo de terapia es que los mecanismos involucrados no se han terminado de comprender, por lo que muchos de los estudios recientes buscan la comprensión de este tipo de terapia y evaluar su eficacia y seguridad.

Por ello, en 2019, se realizó un estudio en el cual se trasplantaron MSC de cordón umbilical (UC-MSC) a pacientes con LES. Se encontró que los subsets de las células dendríticas CD1c+DC (células tolerogénicas) coordinan una red celular inmunorreguladora en pacientes con este padecimiento. Los pacientes con LES muestran una disminución de estas células. El trasplante de UC-MSC ocasionó un aumento en este linaje celular en los pacientes que presentaron una remisión. Simultáneamente, este aumento llevó a la disminución de producción de TNF α manteniendo la producción de IL-10, lo que podría significar que las células CD-1c+DC participan en la regulación de la patogénesis del LES. También, se encontró un aumento de IFN γ - FLT3L- FLT3, que regula la diferenciación de proliferación y apoptosis de células dendríticas y tiene un papel importante en regulación de producción de CD1c+DC.^{10,14,23} Se comprobó que el trasplante de MSC alivia la aterosclerosis en LES a través de la reducción de las células supresoras derivadas de mieloides; se estudió la correlación de estas células con el agravamiento de la patología, y se observó que al trasplantar las células mesenquimales, se reducen lesiones ateroscleróticas típicas en la aorta e hígado, reduciendo la gravedad mediante la secreción de PGE2.^{15,24}

Exosomas de las MSC

Una faceta innovadora de las células madre mesenquimales (MSC) es su aplicación mediante el uso de exosomas, una tendencia que ha sido objeto de evaluación en ensayos *in vivo* en enfermedades inmunológicas durante el último año. Los exosomas, pequeñas vesículas liberadas por las células, han demostrado desempeñar un papel inmunomodulador, lo que ha llevado a estudios sobre su impacto en daños tisulares. Se ha evidenciado que estos poseen un efecto regulador comparable al atribuido a las propias células madre mesenquimales, ejerciendo una acción inhibidora sobre la activación, secreción y proliferación de linfocitos T.¹¹

En el transcurso de 2022, se llevó a cabo un estudio preclínico específicamente centrado en el papel de los exosomas derivados de las MSC de células madre mesenquimales de cordón umbilical (UC-MSC) en el lupus eritematoso sistémico (LES). Los resultados revelaron que los exosomas MSC fueron capaces de inhibir células como CD68+M1 y HLA-DR+M1, mientras se observó un aumento en células CD14+CD163+M2 y células T reguladoras en el bazo. Este fenómeno provocó un efecto antiinflamatorio e inmunomodulador notable. Además, se evidenció una mejora en la nefritis asociada al LES y en los daños a los órganos, atribuibles a la inducción de macrófagos M2 y la polarización de células T reguladoras. Estos hallazgos resaltan el potencial terapéutico de los exosomas derivados de UC-MSC en el tratamiento del LES, abriendo nuevas perspectivas para la investigación y desarrollo de terapias innovadoras.¹¹

Los exosomas MSC pueden ser una estrategia prometedora sin el uso de células para LES.¹² Unos meses más tarde, se realizó otro estudio *in vivo* en ratones MRL/lpr que son una cepa específica para evaluar enfermedades autoinmunes, donde aislaron exosomas de células mesenquimales de la médula espinal (BM-MSC). Los macrófagos renales fueron tratados con exosomas, resultando en la regulación de citoquinas antiinflamatorias y una disminución en la presencia de macrófagos proinflamatorios, que redujo los niveles de especies reactivas de oxígeno. A pesar de una alta actividad de esferocitosis, los exosomas promovieron el reclutamiento de células T reguladoras. Se observó un aumento en la producción de IL-17+ Treg, lo que contribuyó a aliviar la nefritis en los ratones. Sin embargo, los exosomas derivados de MSC de médula ósea empobrecidos de miRNA-16 y miRNA-21 no lograron ejercer la regulación negativa de PDCD4 y PTEN en los macrófagos, lo que debilita la polarización antiinflamatoria inducida por los exosomas. Estos hallazgos indican que los microARNs, especialmente el miRNA-16 y miRNA-21, desempeñan un papel esencial en la polarización de los macrófagos.¹³

Trasplante de células madre hematopoyéticas

Una de las variantes del trasplante de la médula ósea es la que hace uso de células progenitoras hematopoyéticas propias; a esta variante se le conoce como trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas (TACPH). La obtención de las células progenitoras hematopoyéticas se realiza por aspiración de la médula ósea, por aféresis de sangre periférica o de la sangre de cordón umbilical; razón por la cual cada vez con mayor frecuencia se usa el término trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, más que el de trasplante de médula ósea. En el caso de las enfermedades autoinmunes, se trata de eliminar por completo las células del sistema inmunológico auto-reactivas. Como efecto secundario se encuentra la destrucción de las células hematopoyéticas del paciente.^{17,28} El procedimiento consiste en una recopilación de células madre hematopoyéticas del paciente a partir de la médula ósea. Posteriormente se realiza una ablación del sistema inmunológico por medio de quimioterapia o radioterapia para eliminar total o parcialmente el sistema inmunológico existente, con la finalidad de detener la respuesta inmune hiperactiva en LES. Una vez que se ha completado la ablación, las células madre hematopoyéticas saludables se infunden en el paciente con el potencial de regenerar un nuevo sistema inmune.^{20,29}

El TACPH (trasplante autólogo de células hematopoyéticas) es un procedimiento prolongado que no está exento de riesgos. Se pueden presentar diversas complicaciones, como infecciones, problemas pulmonares, eventos tromboembólicos y toxicidades neurológicas, hepáticas y cardíacas, que pueden poner en peligro la vida de los pacientes. La utilización de la unidad de terapia intensiva se estima entre el 7% y el 40% de los pacientes que se someten a este tratamiento, y esto depende del tipo de trasplante, así como de factores de riesgo como la edad, el tipo de terapia de acondicionamiento y las enfermedades subyacentes.

Conforme diferentes estudios, los pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) tienden a obtener mejores resultados con este tipo de terapia, con una mejora del 88%. Sin embargo, es importante destacar que la presentación clínica de los pacientes puede variar considerablemente, lo que sugiere la necesidad de considerar enfoques de tratamiento estratificados y personalizados. Dado todo lo anterior y los riesgos asociados con este procedimiento, es relevante señalar que hasta ahora solo se ha informado un caso de muerte durante el procedimiento, y esta fatalidad se atribuyó a una falla del injerto. La evaluación cuidadosa de los riesgos y beneficios, así como la consideración de la individualidad de cada paciente, son fundamentales al contemplar la opción del TACPH como tratamiento.^{18,30}

Conclusiones

Es evidente que existe una investigación continua para contar con tratamientos cuyo objetivo final es evitar la remisión del LES, sin embargo, hasta el momento los tratamientos, aunque valiosos, no logran abordar todas las manifestaciones clínicas de la enfermedad ni prevenir sus recurrencias, aunado a las diferencias en la respuesta al tratamiento entre pacientes. Es importante resaltar la complejidad de esta patología, que involucra múltiples células y moléculas y con ello los posibles blancos para nuevas terapias.

Actualmente existen, en fase de investigación clínica, terapias prometedoras, como el caso de los exosomas y otros tratamientos de tipo inmunológico basados principalmente en el uso de anticuerpos monoclonales, así como el descubrimiento de la participación del hierro en la respuesta de células inmunes en el proceso inflamatorio. Sin embargo, como se ha mencionado anteriormente existe una heterogeneidad de respuestas dependiendo de las características genéticas de los individuos y de aspectos epigenéticos que nos llevan a considerar el manejo individual y pensar en terapias personalizadas.

Desafortunadamente, se ha observado remisión temporal de síntomas, seguida de recurrencias en meses o años. Aunque las nuevas propuestas de terapia ofrecen esperanza para la remisión en pacientes con LES, se requiere una mayor investigación y comprensión de la inmunopatología y los posibles objetivos involucrados. Asimismo, en virtud del amplio espectro clínico y de la asociación con genes específicos, el abordaje de terapias podrá enfocarse a ello.

A la fecha no se tiene la certeza del tiempo en que estarán disponibles estos nuevos tratamientos y a precios accesibles a la mayoría de los pacientes. La incertidumbre resalta la necesidad continua de investigación y estudio en el campo del tratamiento del LES para mejorar la calidad de vida de los pacientes y avanzar hacia opciones terapéuticas más efectivas y seguras.

Financiamiento

No existió financiamiento para la realización del proyecto

Conflictos de intereses

No existe conflicto de interés en ninguno de los autores de la presente revisión.

Referencias

1. Kiriakidou M., Ching C. Systemic lupus erythematosus. *Annals of Internal Medicine*. 2020; 172 (11). DOI: <https://doi.org/10.7326/AITC202006020>
2. Hartman E., Royen-Kerkhof A., Jacobs J. Performance of the 2012 Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria versus the 1997 American College of Rheumatology classification criteria in adult and juvenile systemic lupus erythematosus. A systematic review and meta-analysis. 2018. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2018.01.007>
3. Secretaría de Salud. Boletín Epidemiológico Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica Sistema único de información [Internet]. México: Gobierno de México, 2023. <https://www.gob.mx/salud/>
4. Mougiakakos D., Krönke G., Völkl S., Kretschmann S., Aigner M., Kharboutli S., Böltz S., Manger B., Mackensen A., Schett G. CD19-Targeted CAR T Cells in Refractory Systemic Lupus Erythematosus. *The New England journal of medicine*, 2021; 385 (6): 567–569. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMc210772>
5. Pedraz T., Bernabeu P., Vela P. Lupus Eritematoso Sistémico. Hospital General Universitario de Alicante. Sección de Reumatología. Hospital de San Juan. Alicante. 2023. <https://svreumatologia.es/>
6. Jiménez N., Calderon S., Yamunaque H., Sarmiento M., Guarnizo J., Gutierrez D. Lupus Eritematoso Sistémico. *Revista Ocronos*. 2023; 6 (4): 109.2. DOI: <https://doi.org/10.58842/SAZD5710>
7. Rubio E.R., Emperiale V., Ruiz P.P., Castañeda N.G. Lupus eritematoso sistémico. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado* 2021; 13 (31): 1739-1750. DOI: 10.1016/j.med.2021.04.001.
8. Galindo M., Molina R.A., Álvarez J.P. Lupus eritematoso sistémico (I). Etiopatogenia. Manifestaciones clínicas. Historia natural. Pruebas diagnósticas. Diagnóstico diferencial. *Medicine [Programa de Formación Médica Continuada Acreditado]*. 2017; 12 (25): 1429-1439. DOI: 10.1016/j.med.2017.01.001.
9. Garriga G.E., Segura R.C., Franco J.F. Lupus eritematoso sistémico. *Medicine*. 2005; 9 (30): 1942-1952. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0211-3449\(05\)73581-5](https://doi.org/10.1016/S0211-3449(05)73581-5)
10. Yuan X., Qin X., Wang D., Zhang Z., Tang X., Gao X., et al. Mesenchymal stem cell therapy induces FLT3L and CD1C+ dendritic cells in systemic lupus

- erythematosus patients. *Nature Communications*. 2019; 10 (1). DOI:10.1038/s41467-019-10491-8.
11. Alvarez V., Blazquez R., Sanchez-Margallo F. M., DelaRosa O., Inmaculada J., Tapia A., et al. Estudio comparativo del aislamiento de exosomas derivados de células madre mesenquimales humanas para uso clínico. *Acta bioquímica clínica en latinoamérica*. 2015; 49 (3): 311-320.
12. Sun W., Yan S., Yang C., Yang J., Wang H., Li C., et al. Mesenchymal stem cells-derived exosomes ameliorate lupus by inducing M2 macrophage polarization and regulatory T cell expansion in MRL/LPR MICE. *Immunological Investigations*. 2022; 51 (6): 1785–803. DOI: 10.1080/08820139.2022.2055478.
13. Zhang M., Johnson-Stephenson T.K., Wang W., Wang Y., Li J., Li L., et al. Mesenchymal stem cell-derived exosome-educated macrophages alleviate systemic lupus erythematosus by promoting efferocytosis and recruitment of IL-17+ regulatory T cell. *Stem Cell Research [Therapy]*. 2022; 13 (1). DOI: 10.1186/s13287-022-03174-7.
14. Cheng T., Ding S., Liu S., Li Y., Sun L. Human umbilical cord-derived mesenchymal stem cell therapy ameliorate lupus through increasing CD4+ T cell senescence via mir-199a-5p/SIRT1/p53 axis. *Theranostics*. 2021; 11 (2): 893–905. DOI:10.7150/thno.48080.
15. Yao G., Qi J., Li X., Tang X., Li W., Chen W., et al. Mesenchymal stem cell transplantation alleviated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus through reducing mdscs. *Stem Cell Research [Therapy]*. 2022; 13 (1). DOI:10.1186/s13287-022-03002-y.
16. Schett G., Boeltz S., Müller F., et al. OP0279 CAR-T cell treatment of refractory systemic lupus erythematosus- safety and preliminary efficacy data from the first four patients. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2022; 81: 185. https://ard.bmj.com/content/81/Suppl_1/185.1.abstract
17. Horak D.A., Forman S.J. Critical care of the hematopoietic stem cell patients. 200; 117 (3): 671-95. DOI: 10.1016/s0749-0704(05)70203-7.
18. Trysberg E., Lindgren I., Tarkowski A. Autologous stem cell transplantation in a case of treatment resistant central nervous system lupus. *National Library of Medicine*. 2000; 59 (3): 236-8. DOI: 10.1136/ard.59.3.236.
19. Fernández C. Nuevos avances en la terapia del lupus eritematoso sistémico. [Trabajo Fin de Grado Inédito]. Sevilla: Universidad de Sevilla. 2022. <https://idus.us.es/handle/11441/143780>
20. Chavarria A., Fernández A., Marengo H., Shen Y., Ugalde M., Mora J.J. Anticuerpos monoclonales y el tratamiento del lupus eritematoso sistémico. *Revista Tecnología en Marcha*. 2021; 34 (1): 25-39. DOI: 10.18845/tm.v34i1.4654.
21. Bermúdez M., Vizcaino Y., Bermúdez A. Lupus eritematoso sistémico. *Acta Médica Centro*. 2017; 115 (11): 494-501. DOI: 10.1016/j.medcli.2020.05.009.
22. Gómez A., Cervera R. Lupus eritematoso sistémico. *Medicina & Laboratorio*. 2008; 14 (05-06): 211-223. <https://medicinaylaboratorio.com/index.php/myl/article/view/477>
23. Garcia D., Gilaberte I., Binek M., D’Hoore A.J.L., Lindner D., Selvaggi F., et al. Follow-up study to evaluate the long-term safety and efficacy of darvadstrocel (mesenchymal stem cell treatment) in patients with perianal fistulizing crohn’s disease: Admire-CD phase 3 randomized controlled trial. *Diseases of the Colon Rectum*. 2022; 65 (5): 713–20. DOI: <https://doi.org/10.1097/DCR.0000000000002325>
24. Guadix J.A., Zugaza J.L., Gálvez-Martín P. Características, aplicaciones y perspectivas de las células madre mesenquimales en terapia celular. *Medicina Clínica*. 2017; 148 (9): 408–14. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2016.11.033>
25. Sterner R.C., Sterner R.M. Car-T cell therapy: Current limitations and potential strategies. *Blood Cancer Journal*. 2021; 11 (4). DOI: <https://doi.org/10.1038/s41408-021-00459-7>

26. Domínguez L.M., Fiore E.J., Mazzolini G.D. Células madre/estromales mesenquimales. Su potencial terapéutico en medicina [Mesenchymal stem/stromal cells. Its therapeutic potential in medicine]. *Medicina*. 2020; 80 (6): 696–702.
27. Ma S., Li X., Wang X., Cheng L., Li Z., Zhang C., et al. Current progress in car-T cell therapy for solid tumors. *International Journal of Biological Sciences*. 2019; 15 (12): 2548–60. DOI: <https://doi.org/10.7150/ijbs.34213>
28. Sestier B. Agotamiento de las células madre hematopoyéticas y productos finales de la glicación avanzada en la anemia inexplicada de la persona mayor. *Revista Española de Geriátría y Gerontología*. 2015; 50 (5): 223–31. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.regg.2015.03.006>
29. Torres- P., Mayani H., Chávez-González A. Understanding the hematopoietic microenvironment in chronic myeloid leukemia: A concise review. *Current Research in Translational Medicine*. 2021; 69 (3): 103295. DOI: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33962119/>
30. Hernanz N., Sierra M., Volpato N., Núñez L., Mesonero F., Herrera P., et al. Trasplante de precursores hematopoyéticos en enfermedad de crohn refractaria: Experiencia en Nuestro Centro [Gastroenterología y Hepatología]. 2019; 42 (1): 16–22. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2018.08.004>
31. Fasano S., Milone A., Nicoletti G.F., Isenberg D.A., Ciccia F. Precision medicine in systemic lupus erythematosus. *Nature Reviews Rheumatology*. 2023; 19 (6): 331–42. DOI: <https://doi.org/10.1515/mr-2023-0032>