

Revisión de la literatura

Trasplante de células madre en enfermedades autoinmunes.

Stem cell transplant in autoimmune disease.

Vanesa Matute-Mizger^{1,a}, Mateo Uribe-Ramírez^{2,a}, María del Mar Duque-Ocampo^{3,a},
Lina María Martínez-Sánchez^{4,a}

1. Estudiante de Medicina.
 2. Bacterióloga, Especialista en Hematología, Magister en Educación, Profesora Escuela de Ciencias de la Salud, Facultad de Medicina.
- a. Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Pontificia Bolivariana (Colombia).

CORRESPONDENCIA

Vanesa Matute Mizger
ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-8702-9476>
Universidad Pontificia Bolivariana (Colombia)
E-mail: vanesa.matute@upb.edu.co

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores del artículo hacen constar que no existe, de manera directa o indirecta, ningún tipo de conflicto de intereses que pueda poner en peligro la validez de lo comunicado.

RECIBIDO: 29 de noviembre de 2023.

ACEPTADO: 28 de mayo de 2024.

RESUMEN

Introducción: la terapia de trasplante de células madre ha sido utilizada a través de los años para diferentes patologías como las neoplasias hematológicas, hace poco tiempo se empezó a implementar en el tratamiento de las enfermedades autoinmunes refractarias al tratamiento como esclerosis múltiple y sistémica, enfermedad de Crohn y lupus eritematoso sistémico. **Objetivo:** Indagar acerca del trasplante de células madre, partiendo desde su uso en neoplasias hematológicas y como hoy en día tiene una nueva aplicación en las enfermedades autoinmunes. **Materiales y métodos:** Se llevo a cabo una revisión de las bases de datos Pubmed, Google académico, Scielo, Redalyc y Scopus, con los descriptores: stem cell, stem cell transplantation y autoimmune disease. Se realizó un análisis de la bibliografía revisada. **Resultados:** El principal objetivo del trasplante de células madre es renovar el sistema inmune de los pacientes, permitiendo así generar uno nuevo que responda mejor. Este tratamiento ha demostrado una notable disminución de la inflamación y de los síntomas discapacitantes en los pacientes que sufren de enfermedades autoinmunes, ayudándoles a mejorar su calidad de vida. **Conclusiones:** a pesar de sus múltiples beneficios, aún no se utiliza el trasplante de células madre como terapia estándar en pacientes con estas enfermedades, por lo tanto, es necesario más estudios que indaguen a profundidad el uso de este tratamiento.

Palabras clave: Células madre, autoinmunidad, trasplante, citosinas.

ABSTRACT

Background: Stem cell transplantation therapy has been used over the years for different pathologies such as hematological neoplasms; recently it has started to be implemented in the treatment of autoimmune diseases refractory to treatment such as multiple and systemic sclerosis, Crohn's disease, and lupus. **Objective:** Investigate about stem cell transplantation, starting from its use in hematologic neoplasms and how it has a new application in autoimmune diseases. **Materials and methods:** A review of the databases Pubmed, Google Scholar, Scielo, Redalyc and Scopus was carried out, with the descriptors: stem cell, stem cell transplantation and autoimmune disease. An analysis of the literature reviewed was carried out. **Results:** The main objective of stem cell transplantation is to renew the immune system of patients, thus allowing the generation of a new and more responsive one. This treatment has shown a remarkable decrease in inflammation and disabling symptoms in patients suffering from autoimmune diseases, helping them to improve their quality of life. **Conclusions:** Despite its multiple benefits, stem cell transplantation is not used as a standard therapy in patients with these diseases, therefore, more studies are needed to investigate the use of this treatment.

Key words: Stem cells, autoimmunity, transplant, cytokines.

Matute-Mizger V, Uribe-Ramírez M, Duque-Ocampo MM, Martínez-Sánchez LM. Trasplante de células madre en enfermedades autoinmunes. Revisión de la literatura. *Salutem Scientia Spiritus* 2024; 10(3):67-74.



La Revista *Salutem Scientia Spiritus* usa la licencia Creative Commons de Atribución - No comercial - Sin derivar:

Los textos de la revista son posibles de ser descargados en versión PDF siempre que sea reconocida la autoría y el texto no tenga modificaciones de ningún tipo.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades autoinmunes (EA) afectan aproximadamente entre 5 a 10% de la población en países industrializados, hoy en día se sabe que estas patologías se caracterizan por afectar más a mujeres que a hombres; 80% de ellas en edad reproductiva y aunque los fenotipos clínicos varían según el tipo de tejido y componente inmunológico involucrado, tienen en común una alteración en la autotolerancia con inflamación crónica de múltiples órganos.¹⁻⁷ Existen terapias para las EA que ofrecen una mayor especificidad en el bloqueo patológico de las respuestas inflamatorias, a través de la identificación de vías comunes de transducción de señales, citocinas y sus receptores afines, sin embargo, la administración continua de estas se asocia con el riesgo de efectos secundarios a largo plazo, por lo tanto, han surgido terapias celulares alternativas que permiten restaurar la autotolerancia, sobre esta base el trasplante de células madre hematopoyéticas (HSCT), después de la quimioterapia de dosis alta se ha utilizado cada vez más en el tratamiento de la EA en pacientes que responden mal al tratamiento convencional.^{1,6-9}

Todos los procedimientos que impliquen la reposición parcial o total del sistema hematopoyético de un receptor con células madre hematopoyéticas de cualquier tipo de donante o fuente (médula ósea, sangre periférica o sangre de cordón) se definen como HSCT.¹⁰⁻¹²

Han sido miles de pacientes con EA tratados a nivel mundial con HSCT autólogo, las principales EA tratadas actualmente son remitentes recurrentes de esclerosis múltiple (EM), esclerosis sistémica (ES), lupus eritematoso sistémico (LES) y la enfermedad de Crohn.¹³

El HSCT en la EA no es una forma de terapia de células madre regenerativas, sino un procedimiento para reajustar o reiniciar el sistema inmunitario, lo que a su vez puede conducir a una mejora en los órganos y tejidos dañados.^{10,13,14} El uso de HSCT en EA sigue siendo limitado y solo un pequeño número de centros de trasplante en cada país tienen un buen nivel de experiencia en el trabajo con este tipo de pacientes y la administración segura posterior del tratamiento.¹³

TRASPLANTE DE CÉLULAS MADRE

Es una excelente terapia que ha sido utilizada en humanos desde los años 50, se basa en la administración de células madre compatibles en personas que tengan disfunciones a nivel de su médula ósea o demás tejidos. El uso de este tratamiento se ha incrementado en los últimos años, con aproximadamente 20.000 trasplantes por año.^{15,16} Este tratamiento se usa para múltiples enfermedades, entre ellas están las neoplasias hematológicas como el Linfoma no Hodgkin, mieloma múltiple y leucemia linfoblástica aguda;

también es usada para algunos tumores sólidos y recientemente ha sido implementada para enfermedades autoinmunes como la esclerosis múltiple y sistémica.¹⁷

A pesar de sus múltiples beneficios, la terapia de trasplante de células madre es muy limitada dado a que para poder tener un trasplante exitoso se necesitan suficientes células madre progenitoras, las cuales son extraídas normalmente de sangre periférica; para poder lograrlo se utiliza el factor estimulante de colonia con el cual se busca que el proceso sea más sencillo. Sin embargo, esto no siempre es suficiente lo cual reduce las posibilidades de realizar el trasplante.¹⁸ Adicional, los pacientes que son sometidos a trasplante de células madres tienen riesgo a sufrir de muchas complicaciones que pueden alterar su estilo de vida y su salud, entre ellas está un mayor riesgo a contraer infecciones, toxicidad, obstrucción sinusoidal, la enfermedad de injerto versus huésped, insomnio, hiporexia y fatiga.^{15,19} Antes de tomar la decisión de realizar un trasplante de células madres, es importante analizar las ventajas y desventajas que tiene el paciente, pensar en todas las complicaciones que podría tener el tratamiento y así utilizar esta herramienta de la mejor manera.

En las enfermedades reumatológicas, el uso del trasplante de células madre se ha empezado a indagar y a utilizar en los últimos años; se sabe poco acerca del mecanismo, pero se cree que el principal objetivo de esta terapia es eliminar los autoanticuerpos y mejorar la enfermedad mediante la total renovación total del sistema inmune en los pacientes.²⁰

Se han propuesto diferentes tipos de linajes celulares para los trasplantes en las enfermedades autoinmunes, se ha descrito trasplante de células madre hematopoyéticas, mesenquimales y neuronales, todas ellas con el mismo objetivo. Es importante resaltar que independiente de la enfermedad que se busque tratar con el trasplante de células madre, la meta siempre será lograr reiniciar el sistema inmune de los pacientes, permitiendo que se construya un nuevo sistema más fuerte y poder eliminar o en su defecto disminuir la enfermedad.²¹

ENFERMEDADES AUTOINMUNES

La autoinmunidad se desarrolla en personas genéticamente predisuestas, donde se combinan factores epigenéticos y desencadenantes ambientales que resultan de la activación de células autorreactivas que escapan a la autorregulación.¹ En las EA se realizan principalmente trasplantes autólogos, que conllevan un menor riesgo que los trasplantes alogénicos de HSCT, la finalidad de este es reconfigurar las respuestas autoinmunes aberrantes por medio del restablecimiento del reloj inmunológico.¹ Entre las enfermedades que se han beneficiado de este tratamiento están: esclerosis múltiple, esclerosis sistémica, lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Crohn.

TRASPLANTE DE CÉLULAS MADRE COMO TRATAMIENTO EN ENFERMEDADES AUTOINMUNES

Esclerosis múltiple

Si bien durante los últimos años se han desarrollado múltiples terapias modificadoras de la enfermedad que buscan prevenir las recaídas e inducir la remisión en la EM, estas terapias tienen un alto costo y requieren administración repetida para mantener la referencia a corto plazo, además han demostrado poco impacto en la progresión de la discapacidad;²²⁻³² por tal motivo, el HSCT se ha posicionado como una alternativa terapéutica para la EM refractaria al tratamiento desde hace más de 20 años y aún permanece vigente, reportándose en la literatura la remisión sostenida hasta por cinco años y una mejoría en la discapacidad después del trasplante, por lo que en la actualidad algunos estudios buscan establecer que el porcentaje de los pacientes tienen remisión sostenida incluso por 10 años.^{27,28,33-37}

Esclerosis sistémica

La base del tratamiento en la esclerosis sistémica continúa siendo la terapia inmunosupresora, sin embargo, con la reciente incursión del HSCT se han demostrado mejores resultados en la ES de mal pronóstico que los obtenidos con el tratamiento estándar basado en pulsos de ciclofosfamida intravenosa, pero esta alternativa terapéutica requiere una selección cuidadosa de los pacientes que son elegibles para recibirla debido a su asociación con efectos adversos que pueden ocasionar la muerte, como lo son los relacionados con el sistema cardiovascular o infeccioso.³⁸⁻⁴¹

ENFERMEDAD DE CROHN

Las fistulas perianales se presentan como complicación en más de una cuarta parte (28%) de los pacientes que padecen CD y aunque se dispone de opciones terapéuticas convencionales como los antibióticos, inmunomoduladores y biológicos, aproximadamente 70% de los pacientes que suspenden el tratamiento recaen, e incluso el manejo quirúrgico se asocia con una alta tasa de recurrencia de la complicación, es por esto que se ha planteado como alternativa terapéutica para las fistulas refractarias al manejo médico o quirúrgico el trasplante de células madre mesenquimales (MSC) derivadas del tejido adiposo o la médula ósea, que tienen la capacidad de regular la respuesta inmune reduciendo el ambiente inflamatorio intestinal y por tanto proporcionando una cura de las fistulas que se mantienen por un largo periodo de tiempo.⁴²⁻⁴⁷

Lupus eritematoso sistémico

El compromiso renal en el LES es un marcador de mal pronóstico en la patología, la nefritis lúpica (NL) suele ser progresiva y en ocasiones no responde al tratamiento convencional con

ciclofosfamida o micofenolato mofetilo, es por esto que se han impulsado estudios clínicos que evalúen la efectividad y seguridad del trasplante de células madre mesenquimales para reducir el compromiso renal del lupus, por ejemplo, los resultados de la fase uno de un ensayo clínico publicados en 2021, concluyeron que el trasplante de MSC es seguro y puede ser efectivo para el tratamiento de la NL refractaria, en asociación con el tratamiento típico, demostrando una reducción de la proteinuria, mejoría en la tasa de filtración glomerular y disminución en la actividad de la patología, sin embargo, los investigadores reconocen varias limitaciones en su estudio.⁴⁸⁻⁵⁷

Diabetes mellitus

El tratamiento estándar de la DM1 se basa en la reposición de insulina mediante la aplicación exógena, sin embargo, esta terapia no detiene la degeneración progresiva de las células beta pancreáticas y el trasplante pancreático aún se enfrenta a numerosas dificultades, es por esto que se está investigando sobre la eficacia y seguridad del trasplante de células madre hematopoyéticas, mesenquimales y pluripotentes inducidas, entre todas estas, las MSC son las más estudiadas y se ha reportado que son seguras y eficaces en el tratamiento de la DM1, mejorando la hemoglobina glicosilada, los niveles de péptido c y los episodios hipoglucémicos.⁵⁸⁻⁷⁵

CITOQUINAS INVOLUCRADAS EN LA RESPUESTA AL TRASPLANTE DE CÉLULAS MADRE

La respuesta de citoquinas derivadas de células T después del HSCT10-12,^{76,77} se evaluaron en pacientes con LES y produjeron IFN γ (interferón gamma) cuando se estimularon con antígenos virales, pero no con autoantígenos.^{10,78,79} En pacientes con EM, el número de células T que producen IL-17 (Interleuquina 17) disminuyó después del trasplante en comparación con las células T que producen IFN γ , lo que sugiere un cambio en la proporción de células T ayudadoras tipo 1 y las células T ayudadoras tipo 17.^{10,80,81} El régimen de acondicionamiento del HSCT10-12 afecta a una amplia gama de células inmunitarias y no inmunitarias, es probable que la producción de citocinas proinflamatorias y quimocinas se afecte (Tabla 1). Después del HSCT, una reducción lenta pero constante y sostenida en los niveles de estas proteínas plasmáticas, se correlacionó con mejores puntuaciones clínicas en los pacientes.^{10,82,83}

RESPUESTA DE LOS PACIENTES AL TRASPLANTE DE CÉLULAS MADRE EN ENFERMEDADES AUTOINMUNES

La respuesta de los pacientes puede variar considerablemente, algunos experimentan una mejoría significativa en sus síntomas y una disminución en la actividad de la enfermedad, lo cual se

puede manifestar con una reducción de la inflamación y una mejor calidad de vida en general. Un de las enfermedades en las que más se ha investigado, es la esclerosis múltiple (EM), en la cual se ha demostrado que el uso oportuno y temprano de HSCT puede disminuir notablemente síntomas discapacitantes para los pacientes como lo son la inflamación constante, la fatiga y la dificultad para realizar sus actividades cotidianas y en muchos casos se ha podido lograr una remisión completa de la enfermedad, brindando así una mejor calidad de vida a los pacientes que sufren de esta enfermedad, sin embargo se necesita indagar más al respecto para definir si es pertinente realizar esta terapia como primera línea.^{1,84,85}

Aunque el objetivo del uso de esta terapia es lograr una remisión total a en los pacientes con enfermedades autoinmunes, dicho resultado es incierto. Sin embargo, diferentes estudios han demostrado que el uso de HSCT puede lograr una gran mejora en los síntomas de cada enfermedad, puede llevar a la remisión completa e incluso inducir al paciente detener por completo la terapia de mantenimiento. De igual forma su uso ha demostrado mejores resultados en varias enfermedades autoinmunes en comparación a la terapia estándar con inmunosupresores que es utilizada hoy en día.^{1,10}

Si bien se cree que el trasplante de células madre sean hematopoyéticas o mesenquimales, es seguro y se empieza a considerar como alternativa terapéutica por demostrar resultados eficaces en cuanto al mantenimiento de la remisión en diversas patologías, es necesario desarrollar estudios que evalúen con un seguimiento a largo plazo el perfil de seguridad de este procedimiento, evitando subestimar el riesgo que puede implicar para los pacientes.^{27,28,86-88} Algunos efectos secundarios al trasplante de células madre que se han reportado son la menopausia prematura, infecciones, enfermedades cardiovasculares, tromboembolismo venoso, fiebre y hasta enfermedad de injerto contra huésped.^{27,28,89-91}

CONCLUSIÓN

El uso de trasplante de células madre en pacientes que padecen de enfermedades autoinmunes refractarias al tratamiento, puede ayudar en cierta medida a disminuir la progresión de la enfermedad o en su defecto a lograr una remisión completa, reduciendo los síntomas discapacitantes y por consiguiente mejorando la calidad de vida. Sin embargo, es necesario tener en cuenta que cada paciente puede tener una reacción y un curso diferente después del trasplante por lo que se requieren más estudios que evalúen a largo plazo el perfil de seguridad y eficacia de esta terapia.

REFERENCIAS

1. Alexander T, Greco R, Snowden JA. Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Autoimmune Disease. *Annu Rev Med.* 2021;

Tabla 1. Biomarcadores solubles en pacientes con enfermedades autoinmunes con HSCT

Citoquina	Comportamiento pos HSCT
TNF-α	Disminuye
IFN-γ	Disminuye
IL-4	Disminuye
IL-6	Disminuye
IL-12	Disminuye
IL-17	Disminuye
IL-18	Disminuye
IL-10	Disminuye

72:215-28. DOI: 10.1146/annurev-med-070119-115617.

2. Rose NR. Prediction and Prevention of Autoimmune Disease in the 21st Century: A Review and Preview. *Am J Epidemiol.* 2016; 183(5):403-6. DOI: 10.1093/aje/kwv292.

3. Yang X, Hou X, Zhang J, Liu Z, Wang G. Research progress on the application of single-cell sequencing in autoimmune diseases. *Genes Immun.* 2023; 24(5):220-35. DOI: 10.1038/s41435-023-00216-9.

4. Wang L, Wang FS, Gershwin ME. Human autoimmune diseases: a comprehensive update. *J Intern Med.* 2015; 278(4):369-95. DOI: 10.1111/joim.12395.

5. Kao FC, Hsu YC, Tu YK, Chen TS, Wang HH, Lin JC. Long-Term Use of Immunosuppressive Agents Increased the Risk of Fractures in Patients with Autoimmune Diseases: An 18-Year Population-Based Cohort Study. *Biomedicines.* 2023; 11(10):2764. DOI: 10.3390/biomedicines11102764.

6. Snowden JA, Badoglio M, Labopin M, Giebel S, McGrath E, Marjanovic Z, *et al.* Evolution, trends, outcomes, and economics of hematopoietic stem cell transplantation in severe autoimmune diseases. *Blood Adv.* 2017; 1(27):2742-55. DOI: 10.1182/bloodadvances.2017010041.

7. Massey Jennifer C, Moore John J, Milliken Samuel T, Ma David D F. Autologous hematopoietic stem cell transplant for autoimmune diseases: evolution, evidence of efficacy, and real-world economics. *Blood Cell Ther.* 2019; 2(2):12-21. DOI: 10.31547/bct-2018-009.

8. Passweg JR, Baldomero H, Bader P, Basak GW, Bonini C, Duarte R, *et al.* Is the use of unrelated donor transplantation leveling off in Europe? The 2016 European Society for Blood and Marrow Transplant activity survey report. *Bone Marrow Transplant.* 2018; 53(9):1139-48. DOI: 10.1038/s41409-018-0153-1.

9. Raj K, Eikema DJ, Sheth V, Koster L, de Wreede LC, Blaise D, *et al.* Comparison of outcomes for HLA-matched sibling and haplo-identical donors in Myelodysplastic syndromes: report from the chronic malignancies working party of EBMT. *Blood Cancer J.* 2022; 12(9):140. DOI: 10.1038/s41408-022-00729-y.

10. Jessop H, Farge D, Saccardi R, Alexander T, Rovira M, Sharrack B, *et al.* General information for patients and carers considering haematopoietic stem cell transplantation (HSCT) for severe autoimmune diseases (ADs): A position statement from the EBMT Autoimmune Diseases Working Party (ADWP), the EBMT Nurses Group, the EBMT Patient, Family and Donor Committee and the Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT (JACIE). *Bone Marrow Transplant.* 2019; 54(7):933-42. DOI: 10.1038/s41409-019-0430-7.
11. Alexander T, Bondanza A, Muraro PA, Greco R, Saccardi R, *et al.* SCT for severe autoimmune diseases: consensus guidelines of the European Society for Blood and Marrow Transplantation for immune monitoring and biobanking. *Bone Marrow Transplant.* 2015; 50(2):173-80. DOI: 10.1038/bmt.2014.251.
12. Lotfy A, Elgamal A, Burdzinska A, Swelum AA, Soliman R, Hassan AA, Shiha G. Stem cell therapies for autoimmune hepatitis. *Stem Cell Res Ther.* 2021; 12(1):386. DOI: 10.1186/s13287-021-02464-w.
13. Penack O, Peczynski C, Mohty M, Yakoub-Agha I, Styczynski J, Montoto S, *et al.* How much has allogeneic stem cell transplant-related mortality improved since the 1980s? A retrospective analysis from the EBMT. *Blood Adv.* 2020 Dec 22;4(24):6283-6290. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020003418
14. Khaddour K, Hana CK, Mewawalla P. Hematopoietic Stem Cell Transplantation. [Updated 2022 Jun 27]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls; 2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK536951/>
15. Hendrawan K, Khoo MLM, Visweswaran M, Massey JC, Withers B, Sutton I, *et al.* Long-Term Suppression of Circulating Proinflammatory Cytokines in Multiple Sclerosis Patients Following Autologous Haematopoietic Stem Cell Transplantation. *Front Immunol.* 2022; 12:782935. DOI: 10.3389/fimmu.2021.782935.
16. Crees ZD, Rettig MP, Jayasinghe RG, Stockerl-Goldstein K, Larson SM, Arpad I, *et al.* Motixafortide and G-CSF to mobilize hematopoietic stem cells for autologous transplantation in multiple myeloma: a randomized phase 3 trial. *Nat Med.* 2023; 29(4):869-879. DOI: 10.1038/s41591-023-02273-z
17. Gudmundstuen AM, Efficace F, Tjønnfjord GE, Skaarud KJ, Cottone F, Hjermstad MJ, *et al.* The prognostic value of patient-reported outcomes in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: exploratory analysis of a randomized nutrition intervention trial. *Ann Hematol.* 2023; 102(4):927-935. DOI: 10.1007/s00277-023-05149-x.
18. Boffa G, Massacesi L, Inglese M, Mariottini A, Capobianco M, Lucia M, *et al.* Long-Term Clinical Outcomes of Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Multiple Sclerosis. *Neurology.* 2021; 96(8):e1215-e1226. DOI: 10.1212/WNL.0000000000011461
19. Wiberg A, Olsson-Strömberg U, Herman S, Kultima K, Burman J. Profound but Transient Changes in the Inflammatory Milieu of the Blood During Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2020; 26(1):50-57. DOI: 10.1016/j.bbmt.2019.09.010
20. Balassa K, Danby R, Rocha V. Haematopoietic stem cell transplants: principles and indications. *Br J Hosp Med (Lond).* 2019; 80(1):33-9. DOI: 10.12968/hmed.2019.80.1.33.
21. Bravo-González F, Álvarez-Roldán A. Esclerosis múltiple, pérdida de funcionalidad y género. *Gac Sanit.* 2019; 33(2):177-184. DOI:10.1016/j.gaceta.2017.09.010.
22. Tolf A, Fagius J, Carlson K, Åkerfeldt T, Granberg T, Larsson EM, *et al.* Sustained remission in multiple sclerosis after hematopoietic stem cell transplantation. *Acta Neurol Scand.* 2019; 140(5):320-7. DOI: 10.1111/ane.13147.
23. Fassas A, Anagnostopoulos A, Kazis A, Kapinas K, Sakellari I, Kimiskidis V, *et al.* Peripheral blood stem cell transplantation in the treatment of progressive multiple sclerosis: first results of a pilot study. *Bone Marrow Transplant.* 1997; 20(8):631-8. DOI: 10.1038/sj.bmt.1700944.
24. von Niederhäusern V, Ruder J, Ghraichy M, Jelcic I, Müller AM, Schanz U, *et al.* B-Cell Reconstitution After Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Multiple Sclerosis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2022; 9(6):e200027. DOI: 10.1212/NXI.0000000000200027.
25. Hartung DM, Bourdette DN, Ahmed SM, Whitham RH. The cost of multiple sclerosis drugs in the US and the pharmaceutical industry: Too big to fail? *Neurology.* 2015; 84(21):2185-92. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001608.
26. Khakban A, Rodriguez Llorian E, Michaux KD, Patten SB, Trabousee A, Oh J, *et al.* Direct Health Care Costs Associated With Multiple Sclerosis: A Population-Based Cohort Study in British Columbia, Canada, 2001-2020. *Neurology.* 2023; 100(9):899-910. DOI: 10.1212/WNL.0000000000201645
27. Burt RK, Balabanov R, Han X, Sharrack B, Morgan A, Quigley K, *et al.* Association of nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation with neurological disability in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *JAMA.* 2015; 313(3):275-84. DOI: 10.1001/jama.2014.17986.
28. Willison AG, Ruck T, Lenz G, Hartung HP, Meuth SG. The current standing of autologous hematopoietic stem cell transplantation for the treatment of multiple sclerosis. *J Neurol.* 2022; 269(7):3937-58. DOI: 10.1007/s00415-022-11063-5.
29. Burman J, Iacobaeus E, Svenningsson A, Lycke J, Gunnarsson M, Nilsson P, *et al.* Autologous haematopoietic stem cell transplantation for aggressive multiple sclerosis: the Swedish experience. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2014; 85(10):1116-21. DOI: 10.1136/jnnp-2013-307207.
30. Kalincik T, Sharmin S, Roos I, Freedman MS, Atkins H, Burman J, *et al.* Comparative Effectiveness of Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplant vs Fingolimod, Natalizumab, and Ocrelizumab in Highly Active Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol.* 2023; 80(7):702-13. DOI: 10.1001/jamaneurol.2023.1184.
31. Nash RA, Hutton GJ, Racke MK, Popat U, Devine SM, Steinmiller KC, *et al.* High-dose immunosuppressive therapy and autologous HCT for relapsing-remitting MS. *Neurology.* 2017; 88(9):842-852. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003660.

32. Boffa G, Signori A, Massacesi L, Mariottini A, Sbragia E, Cottone S, *et al.* Hematopoietic Stem Cell Transplantation in People with Active Secondary Progressive Multiple Sclerosis. *Neurology*. 2023; 100(11):1109-22. DOI: 10.1212/WNL.0000000000206750
33. Atkins HL, Bowman M, Allan D, Anstee G, Arnold DL, Bar-Or A, *et al.* Immunoablation and autologous haemopoietic stem-cell transplantation for aggressive multiple sclerosis: a multicentre single-group phase 2 trial. *Lancet*. 2016; 388(10044):576-85. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30169-6
34. Giedraitiene N, Gasciauskaite G, Kaubrys G. Impact of autologous HSCT on the quality of life and fatigue in patients with relapsing multiple sclerosis. *Sci Rep*. 2022; 12(1):15404. DOI: 10.1038/s41598-022-19748-7.
35. Muraro PA, Martin R, Mancardi GL, Nicholas R, Sormani MP, Saccardi R. Autologous haematopoietic stem cell transplantation for treatment of multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2017; 13(7):391-405. DOI: 10.1038/nrneurol.2017.81.
36. Bayas A, Berthele A, Blank N, Dreger P, Faissner S, Friese MA, *et al.* Autologous hematopoietic stem cell transplantation for multiple sclerosis: a position paper and registry outline. *Ther Adv Neurol Disord*. 2023; 16:17562864231180730. DOI: 10.1177/17562864231180730
37. Burt RK, Balabanov R, Burman J, Sharrack B, Snowden JA, Oliveira MC, *et al.* Effect of Nonmyeloablative Hematopoietic Stem Cell Transplantation vs Continued Disease-Modifying Therapy on Disease Progression in Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019 Jan 15; 321(2):165-174. DOI: 10.1001/jama.2018.18743.
38. Helbig G, Widuchowska M, Kocłęga A, Kosińska A, Kopeć-Mędrak M, Gaweł WB, *et al.* Safety profile of autologous hematopoietic stem cell mobilization and transplantation in patients with systemic sclerosis. *Clin Rheumatol*. 2018; 37(6):1709-1714. DOI: 10.1007/s10067-017-3954-5.
39. Nihtyanova SI, Ong VH, Denton CP. Current management strategies for systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol*. 2014; 32(2 Suppl 81):156-64.
40. Park R, Nevskaya T, Baron M, Pope JE. Immunosuppression use in early systemic sclerosis may be increasing over time. *J Scleroderma Relat Disord*. 2022;7(1):33-41 DOI: 10.1177/23971983211000971.
41. Bruera S, Sidanmat H, Molony DA, Mayes MD, Suarez-Almazor ME, Krause K, *et al.* Stem cell transplantation for systemic sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022; 7(7):CD011819. DOI: 10.1002/14651858.CD011819.pub2.
42. Cheng F, Huang Z, Li Z. Mesenchymal stem-cell therapy for perianal fistulas in Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *Tech Coloproctol*. 2019; 23(7):613-623. DOI: 10.1007/s10151-019-02024-8.
43. Schwartz DA, Loftus EV Jr, Tremaine WJ, Panaccione R, Harmsen WS, Zinsmeister AR, *et al.* The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology*. 2002; 122(4):875-80. DOI: 10.1053/gast.2002.32362.
44. Hellers G, Bergstrand O, Ewerth S, Holmström B. Occurrence and outcome after primary treatment of anal fistulae in Crohn's disease. *Gut*. 1980; 21(6):525-7. DOI: 10.1136/gut.21.6.525.
45. Anandabaskaran S, Hanna L, Iqbal N, Constable L, Tozer P, Hart A. Where Are We and Where to Next?-The Future of Perianal Crohn's Disease Management. *J Clin Med*. 2023; 12(19):6379. DOI: 10.3390/jcm12196379.
46. Domènech E, Hinojosa J, Nos P, Garcia-Planella E, Cabré E, Bernal I, *et al.* Clinical evolution of luminal and perianal Crohn's disease after inducing remission with infliximab: how long should patients be treated? *Aliment Pharmacol Ther*. 2005; 22(11-12):1107-13. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2005.02670.x.
47. Zhu M, Xu X, Feng Q, Cui Z, Wang T, Yan Y, *et al.* Effectiveness of Infliximab on Deep Radiological Remission in Chinese Patients with Perianal Fistulizing Crohn's Disease. *Dig Dis Sci*. 2021; 66(5):1658-68. DOI: 10.1007/s10620-020-06398-w.
48. Jiang XX, Zhang Y, Liu B, Zhang SX, Wu Y, Yu XD, *et al.* Human mesenchymal stem cells inhibit differentiation and function of monocyte-derived dendritic cells. *Blood*. 2005; 105(10):4120-6. DOI: 10.1182/blood-2004-02-0586.
49. Beyth S, Borovsky Z, Mevorach D, Liebergall M, Gazit Z, Aslan H, *et al.* Human mesenchymal stem cells alter antigen-presenting cell maturation and induce T-cell unresponsiveness. *Blood*. 2005; 105(5):2214-9. DOI: 10.1182/blood-2004-07-2921
50. Ranjbar A, Hassanzadeh H, Jahandoust F, Miri R, Bidkhor HR, Monzavi SM, *et al.* Allogeneic adipose-derived mesenchymal stromal cell transplantation for refractory lupus nephritis: Results of a phase I clinical trial. *Current Research in Translational Medicine*. 2022; 70(2):103324.
51. Shariati-Sarabi Z, Ranjbar A, Monzavi SM, Esmaily H, Farzadnia M, Zeraati AA. Analysis of clinicopathologic correlations in Iranian patients with lupus nephritis. *Int J Rheum Dis*. 2013;16(6):731-8.
52. Monzavi SM, Alirezai A, Shariati-Sarabi Z, Tavakol Afshari J, Mahmoudi M, Dormanesh B. Efficacy analysis of hydroxychloroquine therapy in systemic lupus erythematosus: a study on disease activity and immunological biomarkers. *Inflammopharmacology*. 2018; 26(5):1175-82. DOI: 10.1007/s10787-018-0512-y.
53. Ponticelli C, Doria A, Moroni G. Renal disorders in rheumatologic diseases: the spectrum is changing (Part 1: connective tissue diseases). *J Nephrol*. 2021; 34(4):1069-1080. DOI: 10.1007/s40620-020-00772-7.
54. Fernandes das Neves M, Irlapati RV, Isenberg D. Assessment of long-term remission in lupus nephritis patients: a retrospective analysis over 30 years. *Rheumatology (Oxford)*. 2015; 54(8):1403-7.
55. Kapsia E, Marinaki S, Michelakis I, Liapis G, Sfrikakis PP, Boletis J, *et al.* Predictors of Early Response, Flares, and Long-Term Adverse Renal Outcomes in Proliferative Lupus Nephritis: A 100-Month Median Follow-Up of an Inception Cohort. *J Clin Med*. 2022; 11(17):5017. DOI: 10.3390/jcm11175017.
56. Pons-Estel GJ, Serrano R, Plasin MA, Espinosa G, Cervera R. Epidemiology and management of refractory lupus nephritis.

- Autoimmun Rev. 2011; 10(11):655-63.
57. Cui W, Tian Y, Huang G, Zhang X, Li F, Liu X. Clinical research progress of novel biologics for the treatment of lupus nephritis. *Clin Exp Med*. 2023. DOI: 10.1007/s10238-023-01143-9.
 58. Izadi M, Sadr Hashemi Nejad A, Moazenchi M, Masoumi S, Rabbani A, Kompani F, Hedayati Asl AA, *et al*; Mesenchymal stem cell transplantation in newly diagnosed type-1 diabetes patients: a phase I/II randomized placebo-controlled clinical trial. *Stem Cell Res Ther*. 2022; 13(1):264. DOI: 10.1186/s13287-022-02941-w
 59. Hu J, Yu X, Wang Z, Wang F, Wang L, Gao H, *et al*. Efectos a largo plazo de la implantación de células madre mesenquimales derivadas de la gelatina de Wharton del cordón umbilical para la diabetes mellitus tipo 1 de nuevo inicio. *Endocr J*. 2013; 60(3):347-357. DOI: 10.1507/endocrj.EJ12-0343
 60. Carlsson PO, Espes D, Sisay S, Davies LC, Smith CIE, Svahn MG. Umbilical cord-derived mesenchymal stromal cells preserve endogenous insulin production in type 1 diabetes: a Phase I/II randomised double-blind placebo-controlled trial. *Diabetologia*. 2023; 66(8):1431-41. DOI: 10.1007/s00125-023-05934-3.
 61. Cho J, D'Antuono M, Glicksman M, Wang J, Jonklaas J. Una revisión de los ensayos clínicos: terapia de trasplante de células madre mesenquimales en diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2. *Soy células madre J*. 2018; 7(4):82-93.
 62. Liu X, Li X, Zhang N, Wen X. Ingeniería de islotes de células beta o estructuras similares a islotes para el tratamiento de la diabetes tipo 1. *Hipótesis Médicas*. 2015; 85(1):82-84. DOI: 10.1016/j.mehy.2015.04.005.
 63. Bluestone JA, Herold K, Eisenbarth G. Genética, patogénesis e intervenciones clínicas en la diabetes tipo 1. *Nature*. 2010; 464(7293):1293-1300. DOI 10.1038/nature08933.
 64. You L, Ferrat LA, Oram RA, Parikh HM, Steck AK, Krischer J, *et al*. Type 1 Diabetes Risk Phenotypes Using Cluster Analysis. *medRxiv [Preprint]*. 2023; 2023.10.10.23296375. DOI: 10.1101/2023.10.10.23296375.
 65. Dang Loan PN, Truong K. Mesenchymal stem cells for diabetes mellitus treatment: new advances. *Biomed Res Ther*. 2017; 4(1):20
 66. Corcione A, Benvenuto F, Ferretti E, Giunti D, Cappiello V, Cazzanti F, *et al*. Human mesenchymal stem cells modulate B-cell functions. *Blood*. 2006; 107(1):367-372. DOI: 10.1182/blood-2005-07-2657
 67. Cho J, D'Antuono M, Glicksman M, Wang J, Jonklaas J. A review of clinical trials: mesenchymal stem cell transplant therapy in type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Am J Stem Cells*. 2018 ;7(4):82-93.
 68. Berglund AK, Fortier LA, Antczak DF, Schnabel LV. Immunoprivileged no more: measuring the immunogenicity of allogeneic adult mesenchymal stem cells. *Stem Cell Res Ther*. 2017; 8(1):288. DOI: 10.1186/s13287-017-0742-8.
 69. Petryk N, Shevchenko O. Mesenchymal Stem Cells Anti-Inflammatory Activity in Rats: Proinflammatory Cytokines. *J Inflamm Res*. 2020; 13:293-301. DOI: 10.2147/JIR.S256932.
 70. Benthuisen JR, Carrano AC, Sander M. Advances in β cell replacement and regeneration strategies for treating diabetes. *J Clin Invest*. 2016 ;126(10):3651-3660. DOI: 10.1172/JCI87439.
 71. Izadi M, Sadr Hashemi Nejad A, Moazenchi M, Masoumi S, Rabbani A, Kompani F, *et al*. Mesenchymal stem cell transplantation in newly diagnosed type-1 diabetes patients: a phase I/II randomized placebo-controlled clinical trial. *Stem Cell Res Ther*. 2022; 13(1):264. DOI: 10.1186/s13287-022-02941-w.
 72. Swart JF, Delemarre EM, van Wijk F, Boelens JJ, Kuball J, van Laar JM, *et al*. Haematopoietic stem cell transplantation for autoimmune diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2017; 13(4):244-56. DOI: 10.1038/nrrheum.2017.7.
 73. Jaime-Pérez JC, González-Treviño M, Meléndez-Flores JD, Ramos-Dávila EM, Cantú-Rodríguez OG, Gutiérrez-Aguirre CH, *et al*. Autologous ATG-free hematopoietic stem cell transplantation for refractory autoimmune rheumatic diseases: a Latin American cohort. *Clin Rheumatol*. 2022; 41(3):869-76. DOI: 10.1007/s10067-021-05931-0.
 74. Sureda A, Bader P, Cesaro S, Dreger P, Duarte RF, Dufour C, *et al*. Indications for allo- and auto-SCT for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2015. *Bone Marrow Transplant*. 2015; 50(8):1037-56. DOI: 10.1038/bmt.2015.6.
 75. Khan S, Siddiqui K, ElSolh H, AlJefri A, AlAhmari A, Ghemlas I, *et al*. Outcomes of blood and marrow transplantation in children less than 2-years of age: 23 years of experience at a single center. *Int J Pediatr Adolesc Med*. 2022; 9(4):190-95. DOI: 10.1016/j.ijpam.2022.09.002.
 76. Alexander T, Thiel A, Rosen O, Massenkeil G, Sattler A, Kohler S, *et al*. Depletion of autoreactive immunologic memory followed by autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with refractory SLE induces long-term remission through de novo generation of a juvenile and tolerant immune system. *Blood*. 2009; 113(1):214-23. DOI: 10.1182/blood-2008-07-168286.
 77. Snowden JA, Sánchez-Ortega I, Corbacioglu S, Basak GW, Chabannon C, de la Camara R, *et al*. Indications for haematopoietic cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2022. *Bone Marrow Transplant*. 2022; 57(8):1217-39. DOI: 10.1038/s41409-022-01691-w.
 78. Darlington PJ, Touil T, Doucet JS, Gaucher D, Zeidan J, Gauchat D, *et al*. Diminished Th17 (not Th1) responses underlie multiple sclerosis disease abrogation after hematopoietic stem cell transplantation. *Ann Neurol*. 2013; 73(3):341-54. DOI: 10.1002/ana.23784.
 79. Massey J, Jackson K, Singh M, Hughes B, Withers B, Ford C, *et al* Haematopoietic Stem Cell Transplantation Results in Extensive Remodelling of the Clonal T Cell Repertoire in Multiple Sclerosis. *Front Immunol*. 2022; 13:798300. DOI: 10.3389/fimmu.2022.798300.
 80. Bellutti Enders F, Delemarre EM, Kuemmerle-Deschner J, van der Torre P, Wulffraat NM, Prakken BP, *et al*. Autologous stem cell transplantation leads to a change in proinflammatory plasma cytokine profile of patients with juvenile dermatomyositis

- correlating with disease activity. *Ann Rheum Dis*. 2015; 74(1):315-7. DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-206287.
81. Zhu J, Su G, Lai J, Dong B, Kang M, Li S, *et al*. Long-term follow-up of autologous hematopoietic stem cell transplantation for refractory juvenile dermatomyositis: a case-series study. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2018; 16(1):72. DOI: 10.1186/s12969-018-0284-3.
 82. Malmegrim KCR, Lima-Júnior JR, Arruda LCM, de Azevedo JTC, de Oliveira GLV, Oliveira MC. Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Autoimmune Diseases: From Mechanistic Insights to Biomarkers. *Front Immunol*. 2018; 9:2602. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02602.
 83. Bose G, Atkins HL, Bowman M, Freedman MS. Autologous hematopoietic stem cell transplantation improves fatigue in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2019; 25(13):1764-1772. DOI: 10.1177/1352458518802544.
 84. Bergendal G, Martola J, Stawiarz L, Kristoffersen-Wiberg M, Fredrikson S, Almkvist O. Callosal atrophy in multiple sclerosis is related to cognitive speed. *Acta Neurol Scand*. 2013; 127(4):281-9. DOI: 10.1111/ane.12006.
 85. Russo AW, Stockel KE, Tobbyne SM, Ngamsombat C, Brewer K, Nummenmaa A, *et al*. Associations between corpus callosum damage, clinical disability, and surface-based homologous inter-hemispheric connectivity in multiple sclerosis. *Brain Struct Funct*. 2022; 227(9):2909-22. DOI: 10.1007/s00429-022-02498-7.
 86. Liang J, Zhang H, Kong W, Deng W, Wang D, Feng X, *et al*. Safety analysis in patients with autoimmune disease receiving allogeneic mesenchymal stem cells infusion: a long-term retrospective study. *Stem Cell Res Ther*. 2018; 9(1):312. DOI: 10.1186/s13287-018-1053-4.
 87. Woodard JP, Gulbahce E, Shreve M, Steiner M, Peters C, Hite S, Ramsay NK, DeFor T, Baker KS. Pulmonary cytolytic thrombi: a newly recognized complication of stem cell infusion. *Bone Marrow Transplant*. 2000; 25(3):293-300.
 88. Yan K, Zhang J, Yin W, Harding JN, Ma F, Wu D, *et al*. Transcriptomic heterogeneity of cultured ADSCs corresponds to embolic risk in the host. *iScience*. 2022; 25(8):104822. DOI: 10.1016/j.isci.2022.104822.
 89. Zahid MF, Murad MH, Litzow MR, Hogan WJ, Patnaik MS, Khorana A, Spyropoulos AC, Hashmi SK. Venous thromboembolism following hematopoietic stem cell infusion-a systematic review and meta-analysis. *Ann Hematol*. 2016; 95(9):1457-64.
 90. Lee A, Badgley C, Lo M, Banez MT, Graff L, Damon L, *et al*. Evaluation of venous thromboembolism prophylaxis protocol in hematopoietic cell transplant patients. *Bone Marrow Transplant*. 2023; 58(11):1247-53. DOI: 10.1038/s41409-023-02039-8.
 91. Cho IH, Song YK, Kim MG, Han N, Kim T, Oh JM. Association between interleukin-10 promoter gene polymorphisms and acute graft-versus-host disease after hematopoietic stem cell infusion: a systematic review and meta-analysis. *Hematology*. 2015; 20(3):121-8.