

LAS CÉLULAS MADRE MESENQUIMALES ENDOMETRIALES MODIFICADAS GENÉTICAMENTE COMO TERAPIA CELULAR PARA LA ENDOMETRIOSIS

GENETIC MODIFIED ENDOMETRIAL MESENCHYMAL STEM CELLS AS A CELLULAR THERAPY FOR ENDOMETRIOSIS.

AUTORES

1. Mauricio Martínez-Salazar¹

¹ Biólogo de la Universidad Nacional de Colombia, Magíster: Máster Sobre la Base Teórica y Procedimientos de Laboratorio en la Reproducción Asistida de la Universidad de Valencia. Asesor de Investigación en la Universidad Católica de Santa María, Arequipa, Perú.

CORRESPONDENCIA

Mauricio Martínez-Salazar

Av. Víctor Andrés Belaunde 241, Dpto. 501, Yanahuara, Arequipa, Arequipa, Perú. C.P.: 04013.

Tel.: (+51) 974668650

Email: maumartinezs@unal.edu.co

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

RESUMEN

Se plantea una revisión e integración de tres conceptos fundamentales que son de alto interés científico y biomédico: la endometriosis, las Células Madre Mesenquimales Endometriales y su modificación genética para ser empleadas como terapia celular en esta patología. La endometriosis es una enfermedad ginecológica, crónica y benigna caracterizada por la formación ectópica de estroma endometrial y glándulas principalmente en el peritoneo pélvico. Afecta entre el 6-15% de mujeres en edad reproductiva con importantes consecuencias en su salud física, reproductiva y mental. Se ha planteado una importante participación de las células madre endometriales dentro de sus causas, por lo que se convierten en un objetivo terapéutico significativo. Se ha reportado múltiples características que establecen a las Células Madre Mesenquimales Endometriales como modelo idóneo para su utilización en terapia celular: caracterización definida, capacidad de migración y co-localización en la lesión, acción paracrina y juxtacrina, acción inmunomoduladora, acción moduladora de la angiogénesis y de la apoptosis, baja tumorigenicidad, capacidad de transdiferenciación, entre otros, y se propone el uso concreto de las células madre de sangre menstrual por su fácil obtención, caracterización y cultivo. Se ha

... LAS CÉLULAS MADRE MESENQUIMALES ENDOMETRIALES MODIFICADAS GENÉTICAMENTE COMO TERAPIA CELULAR PARA LA ENDOMETRIOSIS.

descrito que estas células madre tienen un comportamiento dinámico y dual, en el sentido en que pueden contribuir tanto a formar una lesión como a su modulación, por lo que se propone un mayor entendimiento de su actividad antes de su utilización directa, y en ese sentido, para mitigar este comportamiento celular dinámico, se propone que la terapia celular emplee una estrategia de modificación genética de las células para la expresión de factores relevantes para el tratamiento de las lesiones endometrióticas y que tengan una acción antiproliferativa, inmunomoduladora, antiangiogénica y proapoptótica. Finalmente se hace referencia a la necesidad de continuar con mayor investigación y profundización en el conocimiento y comprensión de estos conceptos fundamentales y su posible utilización en una terapia celular.

Palabras clave:

Endometriosis, Células Madre Mesenquimales Endometriales, Terapia Celular

ABSTRACT

A review and integration of three fundamental concepts that are currently of high scientific and biomedical interest is proposed: endometriosis, Endometrial Mesenchymal Stem Cells and their genetic modification to be used as cell therapy in this pathology. Endometriosis is a chronic, benign gynecological disease characterized by the ectopic formation of endometrial stroma and glands, mainly in the pelvic peritoneum. It affects between 6-15% of women in reproductive age with important consequences on their physical, reproductive and mental health. It has been established an important participation of endometrial stem cells within its causes, which is why they become a significant therapeutic target. It has been reported multiple characteristics that support Endometrial Mesenchymal Stem Cells as the optimal model for their use in cell therapy: defined characterization, migration capacity and co-location in the lesion, paracrine and juxtacrine action, immunomodulatory action, modulator action of angiogenesis and apoptosis, low tumorigenicity, transdifferentiation capacity, among others, and the specific use of menstrual blood stem cells is proposed because their easy obtaining, characterization and cell culture. It has been described that these stem cells have a dynamic and dual behavior, in the sense that they can contribute both to the formation of a lesion and to its modulation, for which, a better understanding of their activity is proposed before their direct use and, to mitigate this dynamic cellular behavior, it is proposed that cell therapy employ a strategy of genetic modification of cells for the expression of factors relevant to the treatment of endometriotic lesions and that have an antiproliferative, immunomodulatory action. Finally, reference is made to the need to continue with further

... LAS CÉLULAS MADRE MESENQUIMALES ENDOMETRIALES MODIFICADAS GENÉTICAMENTE COMO TERAPIA CELULAR PARA LA ENDOMETRIOSIS.

research and deepening in the knowledge and understanding of these fundamental concepts and their possible use in cell therapy.

Keywords:

Endometriosis, Endometrial Mesenchymal Stem Cells, Cell Therapy

INTRODUCCIÓN

La comprensión del sistema reproductivo femenino ha sido de gran interés para la humanidad desde hace muchos siglos, incluyendo una profundización desde lo médico y fisiopatológico hasta nuestros días, por lo que hay una gran cantidad de información reciente en este fascinante campo que sin duda demuestra la asombrosa capacidad de descubrimiento y aplicación de las ciencias biomédicas modernas.

Dentro de todo el universo de conceptos que están presentes en el sistema mencionado anteriormente, en esta revisión se propone profundizar e integrar tres conceptos fundamentales: 1) la endometriosis como una enfermedad significativa en este sistema; 2) las Células Madre Mesenquimales (MSCs) y; 3) la modificación genética de estas células como terapia celular.

Es importante señalar que se ha descrito al endometrio como uno de los tejidos más dinámicos y complejos que se encuentran en el ser humano (Yang y Huang, 2014; Rungsiwiwut et al., 2021), de tal forma que cuanto mayor es su comprensión a medida que avanza su investigación, su complejidad se hace más evidente (Campo et al., 2020). Esto resulta significativo y se convierte en un verdadero reto tanto para las ciencias básicas que lo estudian como para las ciencias médicas y farmacéuticas que buscan soluciones ante las diferentes patologías que presenta.

Una de las patologías más importantes en este tejido es la endometriosis. Esta enfermedad es de alguna manera conocida como una condición ginecológica “enigmática” (Koippallil et al., 2017; Koninckx et al., 2018), e incluso se ha reportado que puede ser considerada como un síndrome multifactorial complejo (Taylor et al., 2011). Los síntomas más comunes de la endometriosis son: dismenorrea, dispareunia, dolor pélvico crónico e infertilidad (Abreu et al., 2017). La infertilidad causada por la endometriosis es una de las consecuencias más trascendentales y con un gran impacto en la salud reproductiva y sistémica general de las mujeres que la padecen. Durante la última década los ensayos clínicos se han enfocado en tratar la infertilidad causada por endometriosis y además empleando la terapia celular

... LAS CÉLULAS MADRE MESENQUIMALES ENDOMETRIALES MODIFICADAS GENÉTICAMENTE COMO TERAPIA CELULAR PARA LA ENDOMETRIOSIS.

(Queckbörner et al., 2019), sin embargo, se ha planteado que un tratamiento para la infertilidad es aún complicado, por lo que nuevos tratamientos son necesarios por ser desarrollados y evaluados en su seguridad y eficacia (Rungsiwiwut et al., 2021).

En los últimos años se ha investigado y se ha descubierto una relación directa entre la endometriosis y las células madre identificadas en este tejido. En muchos estudios se ha demostrado la presencia de células madre progenitoras en el tejido endometrial (Taylor et al., 2011; de Miguel-Gómez et al., 2021), y esto tiene lógica pues el endometrio se mantiene como un tejido dinámico que sufre más de 400 ciclos de regeneración, diferenciación y descamación durante toda la vida de una mujer hasta la menopausia (Cousins et al., 2018; Bozorgmehr et al., 2020), y esta dinámica es definitivamente sostenida por las diferentes células madre.

presentes, y adicionalmente, dada esta dinámica tisular, se ha establecido que ellas poseen un potencial regenerativo inherente e incluso mayor, comparado con otras células madre post natales (Somasundaram, 2016; Ghamari et al., 2021). Dada esta evidencia, Somasundaram (2016) reporta que los nuevos resultados sugieren que un funcionamiento irregular de estas células madre pueden contribuir a anomalías y desórdenes endometriales, como la endometriosis, dismenorrea, adenomiosis, subfertilidad/infertilidad, hiperplasia y carcinoma endometriales, denominando a estas células como una “espada de doble filo”, porque por un lado juegan un papel fundamental en la fisiología normal del tejido y por otro lado contribuyen a la patogénesis de múltiples desórdenes endometriales por su proliferación y diferenciación anormales. En este sentido, en muchas investigaciones se ha reportado que la endometriosis puede ser directamente causada por alteraciones en la actividad de estas células madre endometriales (Cheng et al., 2016; de Miguel-Gómez et al., 2021). A pesar de los múltiples estudios realizados, se ha establecido que aún existe un vacío en el conocimiento de la biología básica de estas células madre endometriales y su participación en las diferentes enfermedades endometriales (de Miguel-Gómez et al., 2021).

Aunque exista una alta prevalencia de la endometriosis, su fisiopatología es poco entendida, su relación con los síntomas, su efecto sobre la fertilidad y un tratamiento altamente efectivo aún no se ha determinado completamente (Somasundaram, 2016; Durón y Bolaños 2018; Sahin et al., 2018; Adamyan, 2021). Se ha señalado recientemente que aún se mantienen muchas preguntas por contestar en torno a esta enfermedad y su fisiopatología y no existe una única teoría que explique todas las diferentes expresiones clínicas (Wang et al., 2020).

... LAS CÉLULAS MADRE MESENQUIMALES ENDOMETRIALES MODIFICADAS GENÉTICAMENTE COMO TERAPIA CELULAR PARA LA ENDOMETRIOSIS.

Adicional a las implicaciones clínicas, se ha establecido que esta enfermedad definitivamente tiene un impacto negativo en la calidad de vida de las mujeres que la padecen (Okeke et al., 2011; Quintero et al., 2017; Agarwal et al., 2019; Laganà et al., 2019). No solo es económicamente demandante sino también física y psicológicamente (Taylor et al., 2011; Yang y Huang, 2014). Con estos hallazgos, incluso se ha propuesto que esta enfermedad sea considerada como un problema de salud pública más que una enfermedad individual (Chapron et al., 2019). Por lo que es fundamental seguir investigando y encontrar un conjunto de intervenciones terapéuticas que impliquen nuevas e innovadoras estrategias biotecnológicas para el tratamiento de esta enfermedad.

El objetivo de este artículo de revisión es reunir información que contribuya a la idea de investigar una terapia celular empleando Células Madre Mesenquimales Endometriales (enMSCs) modificadas genéticamente para el tratamiento de la endometriosis.

La Endometriosis

La endometriosis es una enfermedad ginecológica compleja, es crónica y benigna, caracterizada por la formación ectópica de estroma endometrial y glándulas principalmente en el peritoneo pélvico (Somasundaram, 2016; Chapron et al., 2019; Laganà et al., 2019; Kvaskoff et al., 2021). Es una enfermedad sistémica, inflamatoria, dependiente de estrógeno y a menudo de naturaleza progresiva (Durón y Bolaños, 2018). Esta condición es considerada como una de las principales causas de infertilidad de origen femenino (Pereira et al., 2020). Un estudio reportó la detección de endometriosis en 20-50% de mujeres quienes se encontraban en investigaciones por infertilidad (Abreu et al., 2017). Adicionalmente, se ha descrito que es una enfermedad compleja que es difícil de diagnosticar y de tratar (Cousins et al., 2018). Se ha estimado que 6 de cada 10 casos de endometriosis no son diagnosticados (Agarwal et al., 2019).

Esta enfermedad afecta entre el 6-15% de las mujeres en edad reproductiva (González, 2010; Mousa et al., 2017), equivalente a 190 millones de mujeres en todo el mundo (Kvaskoff et al., 2021), y afecta entre 50-60% de las mujeres y adolescentes que presentan dolor pélvico y hasta en un 50% a las mujeres que sufren de infertilidad (Durón y Bolaños, 2018; Wang et al., 2020). Se ha incluso sugerido que muchas mujeres, si no todas, tienen endometriosis como un fenómeno transitorio en algún momento de su vida (Laganà et al., 2019).

El mecanismo de patogénesis más ampliamente aceptado es la teoría de menstruación retrógrada de Sampson, propuesta en 1927, basada en observaciones clínicas y anatómicas, en donde se planteó que la

... LAS CÉLULAS MADRE MESENQUIMALES ENDOMETRIALES MODIFICADAS GENÉTICAMENTE COMO TERAPIA CELULAR PARA LA ENDOMETRIOSIS.

mayoría de la endometriosis se deriva del reflujo de fragmentos endometriales a través de las trompas de Falopio durante la menstruación con posterior implantación, transición y crecimiento en el peritoneo y en el ovario (Laganà et al., 2019). Nuevos hallazgos han establecido que dada la condición heterogénea de la endometriosis y sus diferentes fenotipos, sugieren que un único modelo etiopatológico explicativo no es suficiente. Dado que el modelo de menstruación retrógrada no puede explicar la presencia de células tipo células madre en estructuras profundas de diferentes órganos, usualmente en capas musculares del tracto gastrointestinal, vejiga urinaria y en la uretra, por lo que el modelo de células madre causantes de la endometriosis representa uno de los nuevos paradigmas de esta condición (Wang et al., 2020). Se ha propuesto que muchos otros mecanismos como factores inflamatorios, inmunidad desregulada, desbalance hormonal, factores genéticos y epigenéticos, así como factores ambientales pueden participar de los mecanismos en los que se desarrolla y progresa la enfermedad (Chapron et al., 2019), de alguna manera se considera una enfermedad multifactorial (Laganà et al., 2019). Se ha reportado que hay una fuerte evidencia de que la endometriosis es una condición inflamatoria, muchos mediadores inflamatorios clave como COX-2, IL-1 β , IL-8, Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF- α), PGE2 y E2 se encuentran elevados en las lesiones endometrióticas, lo que promueve una inflamación persistente, respuesta inmune, angiogénesis y proliferación del tejido endometriótico (Koippallil et al., 2014; Wang et al., 2020).

Se ha comprobado que hay una relación clínica entre la existencia de lesiones endometrióticas y la infertilidad. Se ha establecido que esta relación se da por la afectación anatómica y fisiológica directa de los órganos reproductivos incluyendo una inflamación crónica del fluido peritoneal, efecto negativo en la receptividad endometrial, disfunción ovárica y tubárica, baja calidad de ovocitos (Adamyan, 2021), fallas en la interacción espermatozoides-ovocito (González-Foruria y Barri, 2021), adhesiones pélvicas, disminución de la frecuencia y dificultad en las relaciones sexuales (Chapron et al., 2019), adicionalmente se incluye la participación de mediadores inflamatorios como el Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF- α), Factor de Crecimiento Epidermal (EGF), Factor de Crecimiento Endotelial Vascular (VEGF) e Interleukinas 1, 6 y 8 (IL-1, IL 6 e IL-8), que pueden afectar directamente la calidad ovocitaria, migración e interacción con el espermatozoide, fecundación, desarrollo embrionario e implantación (Fernández y Albornoz, 2010; Okeke et al., 2011). Se ha reportado que aproximadamente el 44% de las pacientes afectadas con endometriosis tienen un endometrioma ovárico (Angioni et al., 2021). Existe igualmente una relación de esta condición con la dinámica de las células madre endometriales, se ha descrito el papel fundamental de estas células madre en el sostenimiento de la homeostasis ovárica durante toda la vida reproductiva de una mujer (Zolbin et al., 2021),

... LAS CÉLULAS MADRE MESENQUIMALES ENDOMETRIALES MODIFICADAS GENÉTICAMENTE COMO TERAPIA CELULAR PARA LA ENDOMETRIOSIS.

Recientemente una teoría basada en la participación de células madre endometriales está recibiendo mucha atención en causar la endometriosis pues son estas células las que de forma anómala se localizan en la cavidad peritoneal durante la menstruación (Yang y Huang, 2014; Somasundaram, 2016; Mousa et al., 2017). Se han estudiado los genes fundamentales relacionados con las células madre, como lo son los factores de transcripción de pluripotencia SOX2 (sex-determining region Y-box 2), NANOG (Nanog homeobox) y OCT4 (octamer-binding protein 4) en el endometrio de mujeres en edad reproductiva con y sin endometriosis, en donde se encontró que el ARN mensajero y la expresión proteínica de SOX2 y NANOG fueron significativamente más altos en el endometrio eutópico de las mujeres con endometriosis, al igual que la expresión proteínica elevada de OCT4 en esta misma condición, lo que soporta el rol de las células madre en la endometriosis (Yang y Huang, 2014). Estudios han reportado la presencia de MSCs regenerativas tanto en endometrio sano (MSCs eutópicas) como en tejido endometriósico (MSCs ectópicas), y se ha sugerido que éstas últimas son responsables en el comportamiento patológico de la enfermedad (Koippallil et al., 2014; Zuo et al., 2018), más aún, se ha especificado que estas células pueden ser la principal fuente de endometriosis fuera de la cavidad peritoneal cuando se diferencian en lesiones endometriósicas en locaciones ectópicas (Yang y Huang, 2014). Igualmente se encontró que las enMSCs ectópicas forman más vasos sanguíneos nuevos comparadas con las eutópicas cuando fueron trasplantadas en ratones inmunodeprimidos (Cousins et al., 2018; Zuo et al., 2018), adicionalmente, pueden tener un rol significativo que ejercen en el fenotipo resistente a progesterona de los fibroblastos estromales endometriales que contribuye a la infertilidad de mujeres con endometriosis (Cousins et al., 2018). Se encontró igualmente que en un estudio empleando conejos como modelo biológico, se inyectaron MSCs en la cavidad uterina con lesiones endometriósicas, y concluyeron que el uso de MSCs contribuyó de forma negativa a la fertilidad, sugiriendo el papel fundamental de estas células en el desarrollo de la enfermedad (Abreu et al., 2017), igualmente, otros estudios han demostrado que las MSCs pueden dar lugar a una endometriosis empleando un modelo murino autólogo (Taylor et al., 2011).

Para poder entender esta dinámica en la lesión, se ha propuesto la hipótesis de que células madre endometriales epiteliales circundantes sufren una expansión clonar transitoria formando una glándula endometrial en el sitio prospectivo de la lesión endometriósica, y posteriormente, diferentes enMSCs son reclutadas por la lesión para consolidar la endometriosis (Laganà et al., 2019; Wang et al., 2020).

Dada esta interesante participación de las células madre en la dinámica del tejido y en la endometriosis, se convierten en un objetivo fundamental para la búsqueda de tratamientos empleando diferentes mecanismos de acción incluyendo la terapia celular.

... LAS CÉLULAS MADRE MESENQUIMALES ENDOMETRIALES MODIFICADAS GENÉTICAMENTE COMO TERAPIA CELULAR PARA LA ENDOMETRIOSIS.

Existe una gran variedad de tratamientos para la endometriosis, por lo que se ha sugerido individualizarlo para cada paciente según su diagnóstico (Chapron et al., 2019; Pereira et al., 2020). Entre otros factores asociados, el manejo de esta condición depende de la edad de la paciente, la sintomatología y sus deseos reproductivos (Okeke et al., 2011). Las alternativas terapéuticas principalmente empleadas en el manejo de la endometriosis incluyen los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), anticonceptivos hormonales, los análogos de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) y los inhibidores de la aromatasa, y en las complicaciones de la enfermedad generalmente se requiere de un manejo quirúrgico (Ferrero et al., 2018; Pereira et al., 2020). Se ha establecido que las cirugías repetidas deben evitarse debido a los riesgos quirúrgicos, desarrollo de adherencias postoperatorias y una disminución de la reserva ovárica por daño en el tejido ovárico (Durón y Bolaños, 2018). Igualmente, se ha señalado que, aunque el tratamiento quirúrgico permite la extracción de las lesiones endometrióticas, no trata la causa esencial de la enfermedad y se encuentra asociada a una alta tasa de recurrencia de las lesiones (Ferrero et al., 2018; Chapron et al., 2019). Se ha reportado que en mujeres con endometriosis moderada a severa, el tratamiento quirúrgico puede reducir su reserva ovárica (Adamyan, 2021; González-Foruria y Barri, 2021). En el tratamiento de la infertilidad asociada a la endometriosis se incluye la Fertilización In Vitro, la cual presenta las mejores tasas de fecundación frente a otros tratamientos (Okeke et al., 2011; Durón y Bolaños, 2018; Chapron et al., 2019).

Desafortunadamente muy poco es conocido sobre la etiología de esta enfermedad y las opciones de tratamiento son ineficientes a largo plazo para muchas mujeres que la padecen (Kvaskoff et al., 2021). Una mejor comprensión de la patogénesis de la endometriosis podría ayudar en desarrollar nuevos tratamientos más efectivos y no hormonales que puedan inhibir el desarrollo de la enfermedad y aliviar el dolor y la infertilidad sin la inhibición de la ovulación y la menstruación (Yang y Huang, 2014). Igualmente se ha establecido que muchos esfuerzos son necesarios para evaluar la seguridad y la eficacia de terapias basadas en targets específicos que intentan maximizar los efectos terapéuticos y minimizar los efectos secundarios sistémicos (Wang et al., 2020).

Las Células Madre Mesenquimales Endometriales (enMSCs)

Las células madre adultas son células relativamente indiferenciadas y que dan lugar a células adultas funcionales completamente diferenciadas, además se replican a sí mismas produciendo ciclos continuos de regeneración celular (Taylor et al., 2011). Se ha descrito que el útero humano tiene dos grupos principales de células madre, denominadas células madre endometriales y miometriales, dentro de las endometriales están incluidas las endoteliales, estromales y epiteliales, todas ellas contribuyen a una rápida

... LAS CÉLULAS MADRE MESENQUIMALES ENDOMETRIALES MODIFICADAS GENÉTICAMENTE COMO TERAPIA CELULAR PARA LA ENDOMETRIOSIS.

regeneración del endometrio como se describió anteriormente (Chowdhury y Ghosh, 2021). Particularmente, una población de células progenitoras estromales multipotentes han sido identificadas dentro del endometrio, estas células comparten similitudes fenotípicas con las MSCs encontradas en otros tejidos, según las especificaciones de las Guías de la Sociedad Internacional de Terapia Celular (Queckbörner et al., 2019), denominadas entonces enMSCs. Se estableció que distintas poblaciones de células madre fueron descritas como regeneradoras de células de linajes endometriales, localizadas en diferentes nichos, sugiriendo teóricamente una contribución espacio temporal a esta regeneración endometrial, y se ha reportado que la primera población de células madre endometriales aisladas fueron las enMSCs, las cuales permiten la renovación estromal y vascular durante cada ciclo menstrual de una mujer (Campo et al., 2020).

Las enMSCs son células madre adultas estromales multipotentes, que se auto renuevan y se encuentran tanto en la capa basal como en la funcional del endometrio, y a diferencia de los fibroblastos estromales del endometrio, las enMSCs son clonogénicas, generando una gran cantidad de células clones, tienen un alto potencial proliferativo, no expresan el Receptor de Estrógenos α (ER- α) y sí expresan un grupo diferente de genes de múltiples linajes celulares (Cousins et al., 2018).

Las enMSCs representan una población de precursores celulares con un alto potencial de diferenciación y las cuales pueden ser fácilmente aisladas y expandidas en grandes cantidades sin conflictos éticos (Niess et al., 2016), por ejemplo las derivadas de sangre menstrual (MenSCs). Se ha reportado que en comparación con colonias pequeñas simples, las Unidades Formadoras de Colonias de Fibroblastos (CFU-F) de las enMSCs muestran mayor capacidad proliferativa, por encima de las 30 duplicaciones poblacionales y produciendo más de 600 billones de células (Bozorgmehr et al., 2020), lo que puede ser muy interesante para aplicaciones en Ingeniería de Tejidos.

A diferencia de las células madre epiteliales endometriales, las enMSCs pueden ser fácilmente aisladas y caracterizadas, ellas están localizadas en las áreas perivasculares, además son responsables de generar el estroma funcional endometrial y pueden ser aisladas tanto de una biopsia endometrial como de sangre menstrual empleando una combinación de marcadores CD146+, PDGFR- β + y SUSD2+ (Zuo et al., 2018; Wang et al., 2020; Chowdhury y Ghosh, 2021). El marcador SUSD2 posibilita la obtención de enMSCs de suspensiones celulares empleando separación mediante perlas magnéticas, proporcionando una población más clonogénica en comparación con una separación por citometría de flujo que además puede disminuir los efectos adversos en la viabilidad celular (Bozorgmehr et al., 2020).

... LAS CÉLULAS MADRE MESENQUIMALES ENDOMETRIALES MODIFICADAS GENÉTICAMENTE COMO TERAPIA CELULAR PARA LA ENDOMETRIOSIS.

Acción Paracrina de las enMSCs

Se ha reportado que las células madre en general presentan una capacidad inherente paracrina, ellas secretan diferentes biomoléculas como factores de crecimiento, angiogénicos e inmunomoduladores (Abreu et al., 2017; de Miguel-Gómez et al., 2021). En condiciones fisiopatológicas, las MSCs regulan el ambiente inmune mediante la interacción con células del sistema inmune innato y adaptativo y liberando varias moléculas anti-inflamatorias y anti-apoptóticas (Koippallil et al., 2014; Niess et al., 2016; Rungsiwirut et al., 2021). Se ha evidenciado que los efectos de las MSCs son atribuidos a su habilidad de secretar Vesículas Extracelulares (EVs) incluyendo exosomas (Lai et al., 2013), particularmente, se ha descrito que las EVs de las MenSCs contienen 895 proteínas involucradas en activación complementaria, procesamiento y presentación de antígenos, regulación de respuesta inmune innata y adaptativa, y control de la apoptosis y sus vías de señalización (Bozorgmehr et al., 2020), de hecho, se ha propuesto que en mujeres con endometriosis, su endometrio presenta una apoptosis significativamente reducida comparada con mujeres sin endometriosis (Laganà et al., 2019).

Acción moduladora de la Angiogénesis

Definitivamente la angiogénesis tiene un papel fundamental en esta enfermedad (Ferrero et al., 2018), lo que lo constituye en un fuerte objetivo terapéutico (Taylor et al., 2011). Mediante varios estudios, se ha demostrado que el endometrio humano es altamente angiogénico y capaz de atraer vasos sanguíneos de los tejidos cercanos, siendo el VEGF uno de los principales factores que modulan este proceso, de tal forma que en mujeres con endometriosis se ha encontrado un aumento en la proliferación celular endotelial, incremento de la densidad micro vascular, y altos niveles de la expresión de VEGF-A y ARN mensajero de las angiopoetinas 1 y 2 (Laganà et al., 2019). Igualmente, se ha encontrado que las enMSCs juegan un papel fundamental en la supervivencia y proliferación del tejido endometrial mediante la formación de nuevos vasos sanguíneos (Yang y Huang, 2014). Su capacidad para aumentar la angiogénesis fue demostrada tanto en la cicatrización de una herida como en modelos tumorales e impulsada por la secreción de factores pro-angiogénicos como VEGF, angiopoetinas y EGF (Niess et al., 2016). Se ha encontrado que las MenSCs expresan altos niveles de VEGF y FGF2 e inducen gran vascularización comparadas con las Células Madre Mesenquimales derivadas de Médula Ósea (bmMSCs) (Bozorgmehr et al., 2020).

A pesar de estos resultados, el mecanismo específico de la endometriosis y el papel de las enMSCs

... LAS CÉLULAS MADRE MESENQUIMALES ENDOMETRIALES MODIFICADAS GENÉTICAMENTE COMO TERAPIA CELULAR PARA LA ENDOMETRIOSIS.

necesita mayor estudio, se cree que la angiogénesis y la migración celular son los procesos más importantes en formar una lesión endometriósica ectópica, por lo que se ha propuesto la hipótesis de que las enMSCs migran a la lesión ectópica y secretan factores que promueven la angiogénesis, igualmente se ha encontrado que en estas lesiones hay un aumento en la expresión de OCT4, SOX15 y TWIST1 comparado con el endometrio eutópico de pacientes sin endometriosis, por lo que la sobre-regulación de estos factores relacionados con células madre soporta la hipótesis de que las enMSCs son la clave para entender la patología y establecer sus posibles tratamientos (Zuo et al., 2018).

Se ha establecido que una aproximación para inhibir la angiogénesis desarrollada por las enMSCs puede ser a través de la liberación de miRNAs dirigidas al VEGF, se ha demostrado que miR-199a-5p suprime la expresión de VEGFA de enMSCs in vitro reduciendo su movilidad, proliferación y propiedades angiogénicas (Cousins et al., 2018).

Acción Inmunomoduladora

Estudios han reportado que las enMSCs poseen propiedades inmunomoduladoras similares a las MSCs de otros tejidos (Ghamari et al., 2021). Las MSCs son conocidas por presentar baja inmunogenicidad debido a la baja expresión del Complejo Mayor de Histocompatibilidad I (CMH-I), pérdida de expresión del CMH-II y pérdida de expresión de los ligandos CD40, CD80 y CD86, y por esto, estas células evitan el reconocimiento de células T circundantes (Malemud y Alsberg, 2016; Niess et al., 2016).

Nuevos estudios han demostrado que las células estromales, como las enMSCs, ejercen su efecto terapéutico mediante la modulación del sistema inmune, quizás a través de su propia muerte tras su infusión, secuestradas por monocitos periféricos y ajustando el entorno al máximo de tolerancia y posteriores efectos anti-inflamatorios (Queckbörner et al., 2019).

Acciones de migración y co-localización en lesiones

Como ya se ha descrito anteriormente, la propiedad de migración de las MSCs es fundamental tanto para entender la fisiopatología de múltiples enfermedades en las que participan como para el diseño y aplicación de estrategias terapéuticas efectivas. Interessantemente, en un experimento realizado en ratones, se detectó fluorescencia verde en el estroma ovárico luego de inyectar enMSCs marcadas con proteína verde fluorescente (Zuo et al., 2018). Particularmente, se ha reportado que las MenSCs tiene una alta capacidad de migración hacia diferentes órganos debido a su elevada expresión de CXCR4 de

■ LAS CÉLULAS MADRE MESENQUIMALES ENDOMETRIALES MODIFICADAS GENÉTICAMENTE COMO TERAPIA CELULAR PARA LA ENDOMETRIOSIS.

superficie (Bozorgmehr et al., 2020; Hmadcha et al., 2020).

En el modelo patológico concreto del cáncer, se ha establecido que la localización de MSCs en el estroma tumoral ha sido demostrada por muchas otras entidades tumorales además del cáncer de seno y melanoma, incluyendo cáncer pancreático, ovárico, prostático, gástrico, carcinoma hepatocelular y glioma (Niess et al., 2016).

Se cree que la localización perivascular de las enMSCs les permite a estas células detectar un daño tisular local o distante y responder mediante migración directa y participación en el proceso regenerativo (Niess et al., 2016; Zuo et al., 2018). Se ha establecido que las enMSCs también contribuyen a las propiedades regenerativas del endometrio y su potencial está siendo investigado para emplear terapias celulares (Deane, 2020).

Acciones de transdiferenciación a otros tipos celulares

Es importante resaltar que el endometrio, como tejido, se deriva embriológicamente del mesodermo (Bozorgmehr et al., 2020), por lo que a partir de esta característica se debe entender las transiciones celulares de las enMSCs. Se ha demostrado que las enMSCs son capaces de diferenciarse a epitelio endometrial y células estromales in vitro bajo la inducción con estradiol, y también a células tipo células de la granulosa (Zuo et al., 2018).

Igualmente, en el modelo patológico del cáncer, se ha descrito que la transdiferenciación de las MSCs a fibroblastos asociados a cáncer y miofibroblastos, que en su transformación se promueve el crecimiento tumoral, fue demostrado luego de una señalización debida a su exposición a medio de cultivo tumorigénico condicionado, exosomas derivados de tumores y xenoinjertos de cánceres de seno, pancreático, prostático y ovárico (Niess et al., 2016).

Interesantemente, se ha reportado que muchos estudios han mostrado que las enMSCs se pueden diferenciar en muchos tipos celulares bajo condiciones de cultivo estándar, incluyendo epiblastos, mesoblastos e hipoblastos, así como fibroblastos, células deciduales, células tipo ovocitos, células pancreáticas, células de Schwann, osteoblastos, células epiteliales endometriales, adipocitos, neuronas y hepatocitos (Zuo et al., 2018), lo que representa una fascinante y prometedora característica. Sin lugar a duda, la capacidad de transdiferenciación de las enMSCs permite realizar investigación en aproximaciones terapéuticas en patologías de diferentes tejidos incluyendo el endometrio (de Miguel-Gómez et al., 2021).

... LAS CÉLULAS MADRE MESENQUIMALES ENDOMETRIALES MODIFICADAS GENÉTICAMENTE COMO TERAPIA CELULAR PARA LA ENDOMETRIOSIS.

Fuentes de obtención de enMSCs

Mucha investigación se ha llevado a cabo en el diseño y estandarización de protocolos de aislamiento, cultivo y caracterización de las enMSCs, de tal manera que se ha planteado que todo el conocimiento adquirido durante la búsqueda de esta población de células madre endometriales endógenas ha contribuido significativamente al desarrollo de terapias empleando células madre, la cual es ampliamente usada en otros campos médicos (Cheng et al., 2016; de Miguel-Gómez et al., 2021).

En varios protocolos publicados, se ha reportado que las enMSCs pueden ser cultivadas empleando procedimientos estándar de aislamiento mediante fuerza mecánica y digestión enzimática (Chowdhury y Ghosh, 2021). Se han establecido protocolos de aislamiento, cultivo y caracterización celular de MSCs a partir de biopsias endometriales transcervicales, procedimientos que fueron reportados como técnicamente fáciles y rutinarios (Schüring et al., 2011).

Diferentes estudios han establecido que las MSCs pueden ser prácticamente aisladas de cordón umbilical, médula ósea, tejido adiposo, sangre menstrual, fluido amniótico y endometrio (Shouman et al., 2020; Rungsiwiwut et al., 2021; Shah y Khan, 2021). Existen muchos proyectos actuales para optimizar el aislamiento de MenSCs, y se ha constituido como un recurso prometedor para su obtención y aplicación (de Miguel-Gómez et al., 2021; Ghamari et al., 2021). La sangre menstrual es de fácil acceso, fácil de colectar empleando una copa menstrual, siendo una fuente no invasiva de grandes cantidades de MenSCs, las cuales poseen una morfología típica de fibroblastos estromales adherentes, con mayor capacidad proliferativa y actividad telomerasa en comparación con las bmMSCs (Bozorgmehr et al., 2020).

Se ha reportado que el tejido endometrial es una fuente óptima de obtención de MSCs (Schüring et al., 2011; Chowdhury y Ghosh, 2021). Sin embargo se ha estudiado que hay diferencias fisiológicas significativas entre diferentes poblaciones de células dependiendo de su ambiente, por ejemplo, se ha reportado que hay un fenotipo patogénico distinto entre MSCs eutópicas y las ectópicas del tejido endometrial, estas últimas producen grandes cantidades de citoquinas pro-inflamatorias MMPs y VEGF (Koippallil et al., 2014), lo que implica que el comportamiento molecular, celular y tisular de las MSCs varía dependiendo de su contexto y no son siempre las mismas ni responden de la misma manera frente a diferentes ambientes.

En la **Tabla 1** se presenta un resumen de las principales características que constituyen las enMSCs como modelo idóneo para su utilización en terapia celular contra patologías como la endometriosis.

■ ■ ■ LAS CÉLULAS MADRE MESENQUIMALES ENDOMETRIALES MODIFICADAS GENÉTICAMENTE COMO TERAPIA CELULAR PARA LA ENDOMETRIOSIS.

CARACTERÍSTICA	REFERENCIA
Caracterización definida.	Dominici <i>et al.</i> , 2006; Queckbörner <i>et al.</i> , 2019; Ghamari <i>et al.</i> , 2021.
Capacidad de migración y co-localización en la lesión endometriósica.	Niess <i>et al.</i> , 2016; Zuo <i>et al.</i> , 2018; Hmadcha <i>et al.</i> , 2020; Liang <i>et al.</i> , 2021; Rungsiwiwut <i>et al.</i> , 2021.
Acción paracrina y juxtacrina.	Edwards <i>et al.</i> , 2015
Capacidad inmunomoduladora.	Koippallil <i>et al.</i> , 2014; Malemud y Alsberg, 2016; Chowdhury y Ghosh, 2021.
Capacidad moduladora de la angiogénesis.	Baranyi y Dropulic, 2013; Liu <i>et al.</i> , 2020.
Capacidad moduladora apoptótica.	Shah, 2012; Laganà <i>et al.</i> , 2019; Bozorgmehr <i>et al.</i> , 2020; Liang <i>et al.</i> , 2021.
Fácil obtención, expansión y caracterización a partir de tejido uterino.	Niess <i>et al.</i> , 2016; López-Martínez <i>et al.</i> , 2021.
Aplicación en estrategias terapéuticas en cáncer de ovario.	Niess <i>et al.</i> , 2016; Chowdhury y Ghosh, 2021.
Baja tumorigenicidad en aplicaciones clínicas.	Zuo <i>et al.</i> , 2018.
Capacidad de transdiferenciación a otros tipos celulares.	de Miguel-Gómez <i>et al.</i> , 2021; Zuo <i>et al.</i> , 2018; Liang <i>et al.</i> , 2021.
Propiedades de regeneración y reparación tisular.	Deane, 2020; Ghamari <i>et al.</i> , 2021.

Tabla 1.- Resumen de características de las enMSCs que las hacen idóneas para su utilización en una terapia celular contra la endometriosis.

■ ■ ■ LAS CÉLULAS MADRE MESENQUIMALES ENDOMETRIALES MODIFICADAS GENÉTICAMENTE COMO TERAPIA CELULAR PARA LA ENDOMETRIOSIS.

Terapia celular empleando MSCs en patologías endometriales

Según la información acumulada en los diferentes estudios revisados, se concluye que las células madre son claves para el funcionamiento normal del endometrio, por lo que entender en profundidad su actividad es esencial en el manejo de las patologías endometriales, no solo para conocer las causas sino también para el planteamiento de soluciones terapéuticas (Liu et al., 2020; de Miguel-Gómez et al., 2021).

Todas estas propiedades, revisadas en el presente artículo, sobre las enMSCs, entre muchas otras, han suscitado un gran interés de la comunidad científica en el potencial clínico de estas células (Niess et al., 2016) en muchas enfermedades incluyendo la infertilidad (Rungsiwiwut et al., 2021) y la endometriosis. Las enMSCs son consideradas un excelente recurso para terapia empleando células madre en muchas enfermedades ginecológicas, especialmente aquellas que se relacionan con daño tisular, según los modelos in vitro e in vivo investigados (Campo et al., 2020). Sin embargo, se ha señalado que más ensayos clínicos son obligatorios antes de que las nuevas terapias sean consideradas para el tratamiento de pacientes con diferentes patologías uterinas (Ferrero et al., 2018; Zuo et al., 2018).

Empleando otros tipos de MSCs, se ha establecido que el trasplante de bmMSCs mejoró la fertilidad en un modelo de ratón con endometrio delgado mediante la regulación de marcadores de receptividad endometrial, en otros estudios se demostró que la inyección de estas células en la cavidad uterina eleva la expresión de marcadores proteicos de células endometriales resultando en un incremento del grosor endometrial en un modelo de rata, por lo que se ha propuesto que las bmMSCs incrementan la regeneración endometrial probablemente por mecanismos de migración e inmunomodulación, además de procesos de regulación de la expresión de los receptores de estrógeno y progesterona; así mismo, las células madre derivadas de Tejido Adiposo (ADSCs) también han sido usadas como terapia celular para el tratamiento de la infertilidad con resultados prometedores; finalmente, en un ensayo clínico se trasplantó células madre derivadas de Cordón Umbilical (hUC-MSCs), sembradas en un andamio de colágeno degradable en la cavidad uterina de pacientes con adhesiones intrauterinas y se demostró la seguridad y la eficacia de esta terapia con el uso de células madre e Ingeniería de Tejidos (Rungsiwiwut et al., 2021). Se ha descrito que, globalmente, cerca de 600 ensayos clínicos han sido registrados que emplean MSCs para el tratamiento de un amplio rango de desordenes inmunes y degenerativos (Koippallil et al., 2017).

Así mismo, las capacidades reparativas de las MenSCs han sido aprovechadas en el tratamiento de la Falla Ovárica Prematura (FOP) en diferentes modelos animales, y se ha encontrado que la inyección intraovárica o intravenosa reduce la apoptosis y restaura la función ovárica confirmada por la expresión de marcadores ováricos, el receptor de la hormona folículo estimulante (FSHr), inhibina α/β , la hormona antimülle-

■ ■ ■ LAS CÉLULAS MADRE MESENQUIMALES ENDOMETRIALES MODIFICADAS GENÉTICAMENTE COMO TERAPIA CELULAR PARA LA ENDOMETRIOSIS.

riana (Amh), Ddx4 y VEGFA, y aumento de progesterona y estrógeno en plasma, al igual que un aumento en número de folículos ováricos primarios, maduros y totales; igualmente se ha reportado recientemente un estudio clínico de 15 mujeres a las cuales se les inyectó MenSCs autólogas en ovarios con pobre respuesta y se evidenció incremento de embarazo clínico y nacimientos vivos; se ha establecido que las MenSCs impactan en el desarrollo del folículo ovárico mediante señalización paracrina y una potencial transdiferenciación, lo que resalta la posible utilidad de estas células para la restauración de la función ovárica en pacientes con FOP (Bozorgmehr et al., 2020).

Las terapias de las patologías endometriales han evolucionados a lo largo de los años desde una terapia con células madre clásica hacia propuestas emergentes basadas en el uso de este tipo de células y la bioingeniería (de Miguel-Gómez et al., 2021). Chowdhury y Ghosh (2021) han reportado una serie de estrategias terapéuticas en las que emplean MSCs con múltiples modificaciones celulares y genéticas para el tratamiento del cáncer de ovario con resultados prometedores en diferentes modelos animales y líneas celulares, estrategias que han incluido el uso de nanopartículas, microburbujas (PSP@MB) como sistema de transporte de genes, elementos como el paladio, nanocristales, ARNs de interferencia pequeños (siRNA) conjugados con nanopartículas, grafeno, silicio, entre otros.

Se ha establecido que las nuevas estrategias potenciales para el desarrollo de nuevos y más eficientes tratamientos clínicos incluyen: bloquear vías de señalización celular principales de auto renovación y proliferación, prevenir reclutamiento, flujo y adhesión celular a través de la interferencia con quimioquinas y moléculas de adhesión, así como inhibir activación de vías anormales dentro de las células o los nichos celulares (Yang y Huang, 2014).

En el tema de eficacia y seguridad, se ha descrito que la terapia celular ha sido segura y aplicada de forma efectiva a pacientes en múltiples formas incluyendo de manera intravenosa, intramuscular y en el caso de patologías endometriales, directamente en la cavidad uterina (Queckbörner et al., 2019). A manera de ejemplo, recientes investigaciones en China han demostrado el efecto beneficioso de las MSCs luego de tratamiento de pacientes que sufren de complicaciones respiratorias a causa de infección por COVID-19, ellos recibieron transfusión intravenosa de MSCs y comprobaron la mejoría del paciente, indicando que el tratamiento con estas células es seguro y prometedor (Rungsiwiwut et al., 2021).

Para optimizar la implementación de una terapia celular, mayor investigación es necesaria para conocer el mecanismo de acción requerido para las patologías individuales y para cada tipo de población celular empleada (Queckbörner et al., 2019). Y si bien todavía tenemos mucho para comprender sobre las células madre, sus aplicaciones potenciales en biología reproductiva y medicina son innumerables (Yang y

■ ■ ■ LAS CÉLULAS MADRE MESENQUIMALES ENDOMETRIALES MODIFICADAS GENÉTICAMENTE COMO TERAPIA CELULAR PARA LA ENDOMETRIOSIS.

Las enMSCs modificadas genéticamente como Terapia Celular

Como se ha mencionado hasta ahora, la función exacta de las enMSCs en el endometrio y en la endometriosis es debatible y controversial, y para resolver el problema de esta dualidad, se propone modificarlas genéticamente para convertirlas en herramientas terapéuticas directas y que sirvan como un “Caballo de Troya”, tal como se ha planteado para el tratamiento del cáncer con el mínimo de efectos adversos y toxicidad sistémica (Nowakowski et al., 2016; Liang et al., 2021). Se ha señalado que al igual que en el cáncer, la endometriosis se parece a una herida crónica que nunca sana (Wang et al., 2020). Igualmente, se ha establecido que la endometriosis comparte características similares con el cáncer, como el desarrollo de focos locales y distales, resistencia a la apoptosis e invasión de otros tejidos con posterior daño a los órganos (Kvaskoff et al., 2021).

La propuesta de la modificación genética de enMSCs es necesaria porque, interesantemente, se ha reportado que hay cientos de ensayos que emplean MSCs y miles de pacientes han sido tratados, y aparte de varios éxitos espectaculares, los resultados generales de estos ensayos clínicos han sido señalados como “decepcionantes”, porque este tipo de células fueron apresuradamente empleadas en la clínica antes de que muchos parámetros fueran resueltos, incluyendo su mecanismo de acción y la variabilidad en los protocolos de aislamiento, purificación, caracterización y cultivo celular (Bozorgmehr et al., 2020).

En este sentido, dentro de las terapias que emplean MSCs, su uso como “Caballos de Troya” para la entrega de factores terapéuticos representa un importante paso hacia adelante para un tratamiento del cáncer más efectivo (Hmadcha et al., 2020). Realmente se ha señalado que la utilización de MSCs como vehículos de terapias anti cancerígenas de diferentes tipos ha sido un concepto emergente perseguido por muchos grupos de investigación (Niess et al., 2016).

Desde las últimas décadas, el campo de posible aplicación de MSCs en medicina e investigación se expandió tremendamente con la llegada de vectores lentivirales mejorados, capaces de insertar copias estables de genes de interés y, expresar a necesidad, proteínas o especies de ARN activos biológicamente, generando una edición genética elegante o el silenciamiento de genes activos o servir como sistemas de entrega de drogas avanzado empleadas en terapia celular ex vivo (Baranyi y Dropulic, 2013). Se ha establecido que el uso de MSCs modificadas por Ingeniería Genética forzadas a expresar Interferón beta (IFN- β), una citoquina que produce fuertes efectos antiproliferativos en varios tipos celulares, incluyendo células tumorales, demostró la inhibición del crecimiento de melanoma metastásico (Niess et al., 2016). Igualmente, se ha reportado que una terapia basada en MSCs liberadoras de IFN- β probó mayor capacidad de inhibición tumoral comparada con una terapia sistémica del mismo IFN- β (Niess et al.,

... LAS CÉLULAS MADRE MESENQUIMALES ENDOMETRIALES MODIFICADAS GENÉTICAMENTE COMO TERAPIA CELULAR PARA LA ENDOMETRIOSIS.

2016). De esta misma manera, las MSCs han sido modificadas genéticamente para expresar moléculas conocidas con efectos apoptóticos en células tumorales, entre estas moléculas está la citoquina “TNF- α -related Apoptosis Inducing Ligand” (TRAIL) ha mostrado resultados muy promisorios, la cual aplicada de manera sistémica solo produce unos resultados moderados en ensayos clínicos, posiblemente por una baja biodisponibilidad de esta proteína de manera local en el sitio del tumor (Niess et al., 2016).

La terapia GDEPT, por sus siglas en inglés: Gene-directed enzyme-producing therapy, hace el uso de enzimas que son capaces de metabolizar un profármaco inofensivo en un metabolito tóxico y que normalmente no están presentes en una concentración relevante en células humanas sanas, por lo que vectores genéticos codificantes por este agente externo y enzimas convertidoras de profármacos, son denominados “genes suicidas”, y pueden ser establemente transferidos a MSCs y por lo tanto usarlas como objetivos en tumores (Shah, 2012; Niess et al., 2016) o lesiones endometrióticas.

Ya se han realizado algunos estudios clínicos para determinar la eficacia y seguridad de este tipo de terapias. Un estudio en Fase I empleando MSCs modificadas genéticamente para el tratamiento de cáncer está siendo realizado por el MD Anderson Cancer Center, en donde el protocolo de estudio (ClinicalTrials.gov número NCT02530047) emplea MSCs aisladas de donantes saludables y son genéticamente modificadas para expresar IFN- β , posteriormente estas células son administradas intraperitonealmente en pacientes con cáncer de ovario avanzado (Niess et al., 2016).

Aunque los estudios clínicos son muy recientes y una gran cantidad de preguntas aún no ha sido resuelta, existen muchas posibilidades para la optimización de esta estrategia terapéutica (Niess et al., 2016). Un gran esfuerzo es necesario para determinar cuándo las MSCs promueven o suprimen el desarrollo de un tumor antes de planear una terapia celular contra el cáncer empleando este tipo de células (Hmadcha et al., 2020), y lo mismo aplicaría para el tratamiento de la endometriosis.

Bozorgmehr y colaboradores (2020) especifican que hasta la fecha de su publicación, ningún tipo de cáncer había sido reportado en un ensayo clínico que haya empleado un cultivo primario expandido de MSCs, y establecen que sin embargo, el riesgo de un potencial evento de ese tipo debe ser investigado empleando ensayos adicionales como determinación del tamaño telomérico, expresión de genes pluripotenciales, formación de tumores, inestabilidad genómica, cariotipo y respuesta del daño de ADN mediante transcriptómica, y finalmente ensayos in vitro e in vivo.

La terapia celular tiene una proyección significativa de aplicación, sin embargo, dado que existen aún varios

■ LAS CÉLULAS MADRE MESENQUIMALES ENDOMETRIALES MODIFICADAS GENÉTICAMENTE COMO TERAPIA CELULAR PARA LA ENDOMETRIOSIS.

problemas en la utilización de la terapia celular empleando células madre, se ha propuesto implementar Biobancos de enMSCs para su almacenamiento y futuro uso terapéutico, de tal forma que las mujeres puedan coleccionar y donar enMSCs aisladas de sangre menstrual, la cual es una fuente de obtención fácil, no invasiva y sin conflictos éticos (Zuo et al., 2018).

Ghamari y colaboradores (2021) presentan una revisión muy completa y profunda de las propiedades de las MenSCs, sus características, marcadores de identificación celular, protocolos de aislamiento y desafíos en su aplicación, estableciendo que poseen un cariotipo y un inmunofenotipo estables que se mantienen durante varios pasajes de cultivo, sin embargo, señalan que la edad replicativa y el número de pasajes puede afectar seriamente el potencial terapéutico de este tipo de células.

Hay que tener presente que se ha especificado que el uso de MSCs modificadas mediante Ingeniería Genética, ha emergido como un nuevo paradigma para tratar el cáncer, sin embargo, el uso terapéutico de estas células para el tratamiento del cáncer ha sido obstaculizado por presentar resultados contradictorios que describen efectos tanto anti como pro tumorales en estudios preclínicos (Hmadcha et al., 2020).

Encontramos que en general las MSCs modificadas genéticamente se encuentran en la cúspide de abrirse paso desde la investigación básica hacia una nueva fase de ensayos clínicos (Baranyi y Dropulic, 2013), particularmente en el uso de enMSCs y su modificación genética para el tratamiento de la endometriosis, como lo plantean Koippallil y colaboradores (2017) quienes reportaron la flexibilidad de las MSCs para la transducción génica empleando vectores de adenovirus.

CONCLUSIONES

La endometriosis es una enfermedad compleja y multifactorial, por lo que es importante profundizar cada vez más en el conocimiento de su fisiopatología tanto para entender sus causas como para el diseño de nuevas e innovadoras estrategias terapéuticas que ayuden a muchas mujeres que lo requieren en todo el mundo. El uso de herramientas en Ingeniería Genética, Ingeniería de Tejidos y Biotecnología están siendo fundamentales para las nuevas aproximaciones terapéuticas que se implementan, y nuevos modos de entender esta enfermedad lograrán tratamientos con más alta efectividad tal como se postuló al cáncer como una herida que siempre está regenerándose y el uso de MSCs modificadas genéticamente como “Caballo de Troya” para su tratamiento, se propone que este modelo puede aplicarse a la endometriosis.

■ ■ ■ LAS CÉLULAS MADRE MESENQUIMALES ENDOMETRIALES MODIFICADAS GENÉTICAMENTE COMO TERAPIA CELULAR PARA LA ENDOMETRIOSIS.

Igualmente se evidenció que las células madre son células complejas y dinámicas y en múltiples oportunidades se ha enfatizado en que su utilización en una terapia celular requiere de mayor conocimiento e investigación en diferentes modelos de estudio, pues su naturaleza, fisiología y comportamiento varían incluso dentro de los mismos tipos celulares y según el ambiente en que se encuentren, por lo que aislarlas, cultivarlas e inyectarlas no resultará necesariamente en acciones efectivas, como lo revisamos anteriormente. Adicionalmente, como se planteó durante esta revisión, mucha información soporta la idea de un comportamiento diferencial de este tipo de células, por lo que una manera de orientar en mejor sentido un tratamiento es homogenizando el tipo de célula, mediante una óptima obtención y caracterización, y posteriormente orientando su acción de forma específica.

Definitivamente se propone la utilización de MenSCs para este tipo de terapia celular, por sus características y facilidad de obtención, caracterización y cultivo, incluyendo una estrategia de modificación genética que permita una expresión génica de factores relevantes para el tratamiento de las lesiones endometrióticas y que tengan una acción antiproliferativa, inmunomoduladora, antiangiogénica y proapoptótica, que deben ser cuidadosamente seleccionados y estudiados en los diferentes modelos de investigación biomédica.

Finalmente, se enfatiza en continuar desarrollando investigación básica y clínica que permita profundizar en los conceptos trabajados anteriormente, la endometriosis, y las MenSCs como células idóneas para una modificación genética, aplicación y evaluación de protocolos de seguridad y eficiencia en aplicaciones clínicas.

AGRADECIMIENTOS

Un especial agradecimiento a la Dra. Irene Cervelló Alcaraz por su orientación en la realización de este trabajo de revisión, y a todos los profesores y coordinadores del programa del Máster Sobre la Base Teórica y Procedimientos de Laboratorio en la Reproducción Asistida 14ed, IVI-ADEIT-Universidad de Valencia.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) Abreu JP, Kuniyoshi CL, Savari CA, Achcar LG, Miyague L, de Noronha L, Ferreira do Amaral V. The Effect of Mesenchymal Stem Cells on Fertility in Experimental Retrocervical Endometriosis. Rev Bras Ginecol Obstet 2017;39:217–223.
- (2) Adamyan L. Endometriosis and Infertility: Surgery and IVF: When, Why, and Outcomes. En Genazzani AR, Nisolle M, Petraglia F y Taylor RN (eds) Endometriosis Pathogenesis, Clinical Impact and Management. Volume 9: Frontiers in Gynecological Endocrinology. 2021. International

■ LAS CÉLULAS MADRE MESENQUIMALES ENDOMETRIALES MODIFICADAS GENÉTICAMENTE COMO TERAPIA CELULAR PARA LA ENDOMETRIOSIS.

Society of Gynecological Endocrinology and Springer, Cham, Switzerland, pp.97-111.

- (3) Agarwal SK, Chapron Ch, Guiudice LC, Laufer MR, Leyland N, Missmer SA, Singh SS, Taylor HS. Clinical diagnosis of endometriosis: a call to action. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 2019;220(4):354-364.
- (4) Angioni S, Scicchitano F, Sigilli M, Succu AG, Saponara S, D'Alterio MN. Impact of Endometrioma Surgery on Ovarian Reserve. En Genazzani AR, Nisolle M, Petraglia F, Taylor RN (eds) *Endometriosis Pathogenesis, Clinical Impact and Management. Volume 9: Frontiers in Gynecological Endocrinology*. 2021. International Society of Gynecological Endocrinology and Springer, Cham, Switzerland, pp.73-81.
- (5) Baranyi L, Dropulic B. Advances in Lentiviral Vector-based Cell Therapy with Mesenchymal Stem Cells. En Chase LG, Vemuri MC (eds) *Mesenchymal Stem Cell Therapy, Stem Cell Biology and Regenerative Medicine*. 2013. Springer Nature Switzerland, Switzerland, pp.271-320.
- (6) Bozorgmehr M, Gurung S, Darzi S, Nikoo S, Kazemnejad S, Zarnani A-H, Gargett CE. Endometrial and Menstrual Blood Mesenchymal Stem/Stromal Cells: Biological Properties and Clinical Application. *Frontiers in Cell and Developmental Biology* 2020;8:1-27.
- (7) Campo H, Murphy A, Yildiz S, Woodruff T, Cervello I, Kim JJ. Microphysiological Modeling of the Human Endometrium. *Tissue Engineering A* 2020;26(13):759-768.
- (8) Chapron Ch, Marcellin L, Borghese B y Santulli P. Rethinking mechanisms, diagnosis and management of endometriosis. *Nature Reviews Endocrinology* 2019;15:666-682.
- (9) Cheng Y, Li L, Wang D, Guo Q, He Y, Liang T, Sun L, Wang X, Cheng Y, Zhang G. Characteristics of Human Endometrium-Derived Mesenchymal Stem Cells and Their Tropism to Endometriosis. *Stem Cell International* 2017;2017:1-9.
- (10) Chowdhury S, Ghosh S. *Stem Cells: Biology and Therapeutics*. Springer Nature Singapore Press, Singapore; 2021.
- (11) Cousins FL, Dorian FO, Gargett CE. Endometrial stem/progenitor cells and their role in the pathogenesis of endometriosis. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* 2018;50:27-38.
- (12) de Miguel-Gómez L, López-Martínez S, Francés-Herrero E, Rodríguez-Eguren A, Pellicer A, Cervelló I. Stem Cells and the Endometrium: From the Discovery of Adult Stem Cells to Pre-Clinical Models. *Cells* 2021;10:595.
- (13) Deane JA. Sonic Hedgehog as a Regulator of Endometrial Mesenchymal Stem/Stromal Cell Activity. *Molecular Therapy* 2020;28(2):350-351.
- (14) Dominici M, Le Blanc K, Mueller I, Slaper-Cortenbach I, Marini Fc, Krause Ds, Deans RJ, Keating A, Prockop Dj, Horwitz EM. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy* 2006;8(4):315-317.
- (15) Durón R, Bolaños P. Endometriosis. *Medicina Legal de Costa Rica Edición Virtual* 2018;35(1):1-20.
- (16) Edwards SL, Ulrich D, White JF, Sua K, Rosamilia A, Ramshaw JAM, Gargett CE, Werkmeister JA. Temporal changes in the biomechanical properties of endometrial mesenchymal stem cell seeded scaffolds in a rat model. *Acta Biomaterialia* 2015;13:286-294.
- (17) Fernández E, Albornoz J. Endometriosis e Infertilidad. *Rev. Med. Clin. Condes* 2010;21(3):403 – 408.
- (18) Ferrero S, Evangelisti G, Barra F. Current and emerging treatment options for endometriosis. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 2018;19(10):1109-1125.
- (19) Ghamari A, Daghighi F, Mohebbi A, Rahimi Y, Shojaie L, Zolbin MM. Characteristic and Regenerative Potential of Human Endometrial Stem Cells and Progenitors. En K. H. Haider (ed) *Stem cells: From Potential to Promise*. 2021. Springer Nature Singapore, Singapore, pp.55-82.
- (20) González AC. Endometriosis (Clínica, Diagnóstico y Tratamiento). *Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica* 2010;593:317-322.
- (21) González-Foruria I, Barri PN. ART and Endometriosis: Problems and Solutions. En Genazzani AR, Nisolle M, Petraglia F y Taylor RN (eds) *Endometriosis Pathogenesis, Clinical Impact and Management. Volume 9: Frontiers in Gynecological Endocrinology*. 2021. International Society of Gynecological Endocrinology and Springer, Cham, Switzerland, pp.113-122.
- (22) Hmadcha A, Martin-Montalvo A, Gauthier BR, Soria B, Capilla-Gonzalez V. Therapeutic Potential of Mesenchymal Stem Cells for Cancer Therapy. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology* 2020;8:1-13.

■ LAS CÉLULAS MADRE MESENQUIMALES ENDOMETRIALES MODIFICADAS GENÉTICAMENTE COMO TERAPIA CELULAR PARA LA ENDOMETRIOSIS.

- (23) Koippallil AR, Kishore U, Madan T. Mesenchymal stem cells: a promising tool for targeted gene therapy of endometriosis. *Regenerative Medicine* 2017;12(1):69-76.
- (24) Koippallil AR, Pandit H, Warty N, Madan T. Endometriotic mesenchymal stem cells exhibit a distinct immune phenotype. *International Immunology* 2014;27(4):195-204.
- (25) Koninckx PhR, Ussia A, Adamyan L, Wattiez A, Gomel V y Martin DC. Pathogenesis of endometriosis: the genetic/epigenetic theory. *Fertility and Sterility* 2018;111(2):327-340.
- (26) Kvaskoff M, Mahamat-Saleh Y, Farland LV, Shigesaki N, Terry KL, Harris HR, Roman H, Becker ChM, As-Sanie S, Zondervan KT, et al. Endometriosis and cancer: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update* 2021;27(2):393-420.
- (27) Laganà AS, Garzon S, Götte M, Viganò P, Francci M, Ghezzi F y Martin DC. The Pathogenesis of Endometriosis: Molecular and Cell Biology Insights. *International Journal of Molecular Sciences* 2019;20:1-42.
- (28) Lai RCh, Yeh RW, Tan SS, Zhang B, Yin Y, Kwan NS, Choo A, Lim SK. Mesenchymal Stem Cell Exosomes: The Future MSC-Based Therapy?. En Chase LG, Vemuri MC (eds) *Mesenchymal Stem Cell Therapy, Stem Cell Biology and Regenerative Medicine*. 2013. Springer Nature Switzerland, Switzerland, pp.39-61.
- (29) Liang W, Chen X, Zhang S, Fang J, Chen M, Xu Y, Chen X. Mesenchymal stem cells as a double-edged sword in tumor growth: focusing on MSC-derived cytokines. *Cellular & Molecular Biology Letters* 2021;26:1-25.
- (30) Liu Y, Liang S, Yang F, Sun Y, Niu L, Ren Y, Wang H, He Y, Du J, Yang J, Lin J. Biological characteristics of endometriotic mesenchymal stem cells isolated from ectopic lesions of patients with endometriosis. *Stem Cell Research & Therapy* 2020;11:1-17.
- (31) López-Martínez S, Campo H, de Miguel-Gómez L, Faus A, Navarro AT, DíazA, Pellicer A, Ferrero H, Cervelló I. A Natural Xenogeneic Endometrial Extracellular Matrix Hydrogel Toward Improving Current Human in vitro Models and Future in vivo Applications. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology* 2021;9:1-20.
- (32) Malemud ChJ, Alsberg E. Mesenchymal Stem Cells and Immunomodulation: An Overview. En Malemud ChJ, Alsberg E (eds) *Mesenchymal Stem Cells and Immunomodulation, Stem Cell Biology and Regenerative Medicine*. 2016. Springer Nature Switzerland, Switzerland, pp.1-5.
- (33) Mousa N, Shazly SA, Nassr AA. Clinical Applications of Stem Cells in Women's Reproductive Health. En El-Badri N (ed) *Advances in Stem Cell Therapy*. 2017. Springer Nature Switzerland, Switzerland, pp.95-114.
- (34) Niess H, Thomas MN, Schiergens TS, Kleespies A, Jauch K-W, Bruns Ch, Werner J, Nelson PJ, Angele MK. Genetic engineering of mesenchymal stromal cells for cancer therapy: turning partners in crime into Trojan horses. *Innov Surg Sci* 2016;1(1):19-32.
- (35) Nowakowski A, Drela K, Rozycka J, Janowski M, Lukomska B. Engineered Mesenchymal Stem Cells as an Anti-Cancer Trojan Horse. *Stem Cells and Development* 2016;25(20):1513-1531.
- (36) Okeke TC, Ikeako LC y Ezenyeaku CCT. Endometriosis. *Nigerian Journal of Medicine* 2011;20(2):198-206.
- (37) Pereira J, Pereira Y y Quirós L. Endometriosis: diagnóstico y alternativas terapéuticas. *Revista Médica Sinergia* 2020;5(2):2-10.
- (38) Queckbörner S, Davies LC, von Grothusen C, Santamaria X, Simón C, Gemzell-Danielsson K. Cellular therapies for the endometrium: An update. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2019;98:672-677.
- (39) Quintero MF, Vinaccia S y Quiceno JM. Endometriosis: Aspectos Psicológicos. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2017;82(4):447-452.
- (40) Rungsiwiwut R, Virutamasen P, Pruksananonda K. Mesenchymal stem cells for restoring endometrial function: An infertility perspective. *Reproductive Medicine Biology* 2021;20:13-19.
- (41) Schüring AN, Schulte N, Kelsch R, Röpke A, Kiesel L, Götte M. Characterization of endometrial mesenchymal stem-like cells obtained by endometrial biopsy during routine diagnostics. *Fertility and Sterility* 2011;95(1):423-426.
- (42) Sahin C, Mamillapalli R, Yi KW, Taylor HS. microRNA Let-7b: A Novel treatment for endometriosis. *Journal of Cellular and Molecular Medicine* 2018;22:5346-5353.
- (43) Shah AA y Khan FA. Types and Classification of Stem Cells. En Khan FA (ed) *Stem Cell Biology and Regenerative Medicine Vol. 69 Advances in*

■ ■ ■ LAS CÉLULAS MADRE MESENQUIMALES ENDOMETRIALES MODIFICADAS GENÉTICAMENTE COMO TERAPIA CELULAR PARA LA ENDOMETRIOSIS.

Application of Stem Cells: From Bench to Clinics. 2021. Springer Nature Switzerland, Switzerland, pp.25-49.

(44) Shah K. Mesenchymal Stem Cells engineered for Cancer Therapy. Adv Drug Deliv Rev 2012;64(8):739-748.

(45) Shouman S, Hussein AE, Essawy M, Abdelfattah-Hassan A, El-Badri N. Embryonic and Pluripotent Stem Cells. En El-Badri N (ed) Regenerative Medicine and Stem Cell Biology. 2020. Springer Nature Switzerland, Switzerland, pp.37-65.

(46) Somasundaram I. Endometrial Stem Cells and Its Potential Applications. 2016. SpringerBriefs in Stem Cells, India. DOI 10.1007/978-81-322-2746-5_1

(47) Taylor HS, Osteen KG, Bruner-Tran KL, Lockwood ChJ, Krikun G, Sokalska A y Duleba AJ. Novel Therapies Targeting Endometriosis. Reproductive Sciences 2011;18(9):814-823.

(48) Yang J, Huang F. Stem cell and endometriosis: new knowledge may be producing novel therapies. Int J Clin Exp Med 2014;7(11):3853-3858.

(49) Wang Y, Nicholes K y Shih I. The Origin and Pathogenesis of Endometriosis. Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease 2020;15:71-95.

(50) Zolbin MM, Aliakbari F, Mehdinejadani S, Dayabari SS, Shojaie L, Haider HH, Johnson J. Ovarian Stem Cells and Progenitors and Their Regenerative Capabilities. En K. H. Haider (ed) Stem cells: From Potential to Promise. 2021. Springer Nature Singapore, Singapore, pp.83-106.

(51) Zuo W, Xie B, Li Ch, Yan Y, Zhang Y, Liu W, Huang J, Chen D. The Clinical Applications of Endometrial Mesenchymal Stem Cells. Biopreservation and Biobanking 2018;16(2):158-164.