






REVISIÓN

Biotecnología aplicada a la salud: nuevas bioterapias y modelos de enfermedad para artritis reumatoide

Biotechnology applied to health: New Biotherapies and Disease Models for Rheumatoid Arthritis.

Gómez, Tomás Matías¹; Abregu, Ludmila¹; Miglio Rodríguez, Verónica Paola¹; Osorio Aguilar, Rocío Ailen¹; Sterin Prynck, Aída Edith¹

¹Universidad del Hospital Italiano de Buenos Aires (UHIBA). Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

*Contacto: Sterin Prynck, Aída Edith. Potosí 4234, C1199. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina; aida.sterin@hospitalitaliano.org.ar

Resumen

Introducción: La biotecnología ha revolucionado la medicina, especialmente en enfermedades como la artritis reumatoide (AR). El desarrollo de fármacos, como los antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) y los FARME biológicos, ha mejorado tanto los síntomas como los mecanismos subyacentes de la enfermedad. Los avances en biotecnología farmacéutica han generado nuevas bioterapias incluyendo la relación particular con la microbiota intestinal. Estos avances y el desarrollo de nuevos modelos de estudio brindan esperanza a los pacientes y desafíos constantes a la investigación. **Materiales y métodos:** Se revisó literatura en PubMed, Scielo y Google Scholar (2010-2023) usando palabras clave como *Arthritis*, *Rheumatoid*, *Immunologic Models*, *Biological Therapy* y *microbiota*, considerando estudios en inglés y español. **Resultados:** El desarrollo de inhibidores de TNF, anticuerpos monoclonales y terapias emergentes, como la terapia génica y las células madre mesenquimales, han revolucionado el tratamiento. Innovaciones, como los sistemas microfisiológicos y las lecturas multiómicas, apoyan la identificación de nuevos blancos terapéuticos. **Discusión:** El desafío principal es desarrollar modelos más representativos para evaluar estas terapias y maximizar sus beneficios. **Conclusiones:** La biotecnología y la biotecnología farmacéutica han impulsado avances clave en el tratamiento y estudio de la AR mediante terapias innovadoras y nuevos modelos de investigación. Su desarrollo continuo promete mejorar la comprensión de la enfermedad y ofrecer alternativas terapéuticas más eficaces en el futuro.

Palabras clave: *Arthritis*, *Rheumatoid*, *Immunologic Models*, *Biological Therapy*, microbiota.

Abstract

Introduction: Biotechnology has revolutionized medicine, especially in diseases such as rheumatoid arthritis (RA). The development of drugs, such as disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) and biological DMARDs, has improved both the symptoms and the underlying mechanisms of the disease. Advances in pharmaceutical biotechnology have generated new biotherapies, including those that specifically target the gut microbiota. These advances and the development of new study models provide hope for patients and constant challenges for research. **Materials and Methods:** Reports published in PubMed, Scielo, and Google Scholar (2010–2023) were reviewed using keywords such as *Arthritis*, *Rheumatoid*, *Immunologic Models*, *Biological Therapy*, and *Microbiota*, considering studies in both English and Spanish. **Results:** The development of tumor necrosis factor inhibitors, monoclonal antibodies, and emerging therapies, such as gene therapy and mesenchymal stem cells, has revolutionized RA treatment. Innovations such as microphysiological systems and multi-omics readouts have allowed the identification of new therapeutic targets. **Discussion:** The main challenge is to develop more representative models to evaluate these therapies and maximize their benefits. **Conclusion:** Biotechnology and pharmaceutical biotechnology have driven key advances in the treatment and study of RA, through innovative therapies and new research models. Their continued development promises to improve our understanding of the disease and offer more effective therapeutic alternatives in the future.

Key words: arthritis, rheumatoid, physiopathology, prevalence, early diagnosis, early medical intervention, antirheumatic agents, drug monitoring, artificial intelligence.

Introducción

La biotecnología y la biotecnología farmacéutica han transformado profundamente el manejo de enfermedades crónicas y autoinmunes, como la artritis reumatoide (AR), un trastorno inflamatorio crónico, autoinmune y multifactorial que afecta múltiples articulaciones periféricas. Tradicionalmente, el tratamiento de la AR se ha centrado en la atención sintomática utilizando antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME)¹. Sin embargo, estos enfoques han demostrado tener limitaciones significativas, con respuestas terapéuticas parciales, efectividad a corto plazo y efectos secundarios, como complicaciones sistémicas asociadas con la inmunosupresión².

En este contexto, la biotecnología ha desempeñado un papel crucial en el desarrollo de FARME biológicos, que representan un avance significativo en el tratamiento de la AR, al dirigirse específicamente a las moléculas involucradas en la patogénesis de la enfermedad, y que han permitido no solo mitigar los síntomas, sino también modificar el curso de ésta reduciendo la progresión del daño articular y mejorando la calidad de vida de los pacientes. No obstante, los tratamientos biotecnológicos, aunque prometedores, presentan desafíos, como costos elevados, efectos secundarios y la necesidad de inyecciones repetidas.^{3,4}

Los avances en el conocimiento científico de distintas áreas relacionadas con la salud han impulsado a la biotecnología farmacéutica a investigar nuevas terapias biológicas que van más allá de los enfoques tradicionales y que podrían tener un impacto positivo en el tratamiento de la AR. Estas incluyen la terapia génica, el uso de células madre mesenquimales (CMM) y los modificadores de la microbiota intestinal. Estos desarrollos no solo amplían el arsenal terapéutico disponible, sino que también abren nuevas posibilidades para tratamientos más personalizados y efectivos.

A pesar de estos avances, la investigación en biotecnología sigue enfrentando retos, especialmente debido a las limitaciones de los modelos de estudio tradicionales, que no siempre reflejan adecuadamente los procesos biológicos en pacientes con AR. Por lo tanto, el desarrollo de nuevos modelos de estudio se ha vuelto esencial para probar estas innovaciones terapéuticas y descubrir nuevos blancos terapéuticos.

Esta revisión narrativa tuvo como objetivo compilar y examinar críticamente la literatura científica reciente sobre las alternativas bioterapéuticas y los modelos de estudio utilizados en la investigación de la artritis reumatoide.

Materiales y métodos

Se realizó una revisión de la literatura con el objeto de identificar artículos científicos relevantes sobre el diagnóstico, tratamiento, productos biofarmacéuticos, bioterapias y/o biomarcadores aprobados o en instancias clínicas, destinados a AR. Se utilizaron las palabras clave: *Rheumatoid Arthritis*, *Immunologic Models*, *Biological Therapy*, *micro-*

biota. La búsqueda se llevó a cabo en las bases de datos de MEDLINE, Scielo (Scientific Electronic Library Online), LILACS-BVS y en Google Scholar.

Los criterios de inclusión fueron: 1) 30 artículos en idioma inglés o español, 1) publicados entre 2010 y 30 de junio de 2023, 3) que se tratara de una revisión sistemática o de un artículo original de interés que cubriera alguno de los aportes mencionados de la biotecnología, que abarcan desde ciencias básicas hasta estudios clínicos. Después de seleccionar los artículos definitivos, se procedió a describir sus hallazgos más importantes de forma cualitativa. Finalmente, se analizaron 50 artículos científicos, de los que se describen hallazgos correspondientes a 22 de ellos.

Resultados

Bioterapias

En los últimos 20 años, se han desarrollado mejoras terapéuticas para el tratamiento de AR. Entre las bioterapias, se pueden destacar:

Terapia Génica

Se basa en la supresión de la inflamación de manera específica mediante la expresión de citoquinas antiinflamatorias. Esto se logra empleando vectores virales con el objetivo de insertar un gen, que codifica para la expresión de una citoquina con efecto antiinflamatorio (por ejemplo, IL-4), en el sitio donde se produce la inflamación (las articulaciones afectadas), usando como promotor algún factor que esté presente durante el inicio de la respuesta inflamatoria (como el TNF- α , IL-1 α o COX 2)².

Si bien el uso de vectores virales en terapia génica presenta potencial para tratar diversas enfermedades, todavía existen preocupaciones sobre su seguridad y eficacia. Los riesgos y consideraciones asociados a la terapia génica con vectores virales se pueden clasificar en tres áreas^{1,2}:

1. Riesgo para el personal de laboratorio y médico: La manipulación de virus adenoasociados (VAA) requiere medidas específicas de bioseguridad. Estos virus se clasifican en el grupo de riesgo 1, y su manipulación debe llevarse a cabo en un laboratorio de bioseguridad adecuado para evitar contaminación. El riesgo es especialmente crítico durante la preparación de las jeringas para inyección, donde se debe utilizar una cabina de seguridad biológica de clase 2 y se toman precauciones contra derrames.
2. Riesgo médico para el paciente: La elección de la articulación en la que se inyectará el vector es crucial. La articulación metacarpofalángica (MF) o nudillo se presenta como una opción segura. Una ventaja de la terapia génica con VAA es su durabilidad, que reduce la necesidad de inyecciones repetidas o medicación oral y así permite disminuir la carga para el paciente, aunque se deben considerar respuestas inmunológicas en tratamientos repetidos.
3. Riesgo ambiental: Los vectores VAA no suelen integrarse

en el genoma, pero sí existe riesgo de diseminación al medio ambiente o incluso a las gónadas, con potenciales consecuencias para la línea germinal. Sin embargo, algunos estudios indican que el riesgo de transducción en tejidos reproductivos es bajo y puede ser prevenido fácilmente²

Células madre mesenquimales (CMM)

Son células multipotentes que están presentes en la médula ósea. Pueden replicarse como células indiferenciadas y tienen el potencial de diferenciarse en linajes de tejidos mesenquimales, incluidos huesos, cartílagos, tendones, ligamentos, músculos y estroma⁵. Su capacidad para modular las respuestas inmunes y promover la regeneración contribuye al impacto terapéutico con efectos de gran tamaño en modelos preclínicos de AR⁶.

Las CMM derivadas de tejido adiposo (ad-CMM) tienen propiedades inmunomoduladoras comparables a las CMM derivadas de otras fuentes, pero son mucho más prácticas, rentables y fáciles de obtener.

Se ha demostrado que las ad-CMM tienen capacidad de recuperar la función articular y disminuir los síntomas en pacientes que padecen AR, de manera segura y eficaz⁷.

Las CMM ejercen efectos directos a través de la secreción de factores antiinflamatorios y efectos indirectos al cambiar el estado inflamatorio de las células inmunes induciendo así la generación de linfocitos T reguladores y disminuyendo las células Th 17⁸. Sin embargo, esta terapia no aminora los niveles de inflamación (medidos mediante proteína C - reactiva, eritrosedimentación, TNF- α e IL-6)⁸.

Microbiota intestinal

El tracto gastrointestinal humano está colmado de microorganismos (MO) de diversas clases y géneros: bacterias, levaduras, hongos y virus; este conjunto de MO se denomina *microbiota intestinal*. La microbiota es beneficiosa, ya que cumple diversas funciones entre las que podemos destacar digestión de compuestos complejos, síntesis de vitaminas y de ácidos grasos de cadena corta, inmunomodulación y protección frente a infecciones⁹. Debido a esto, la microbiota es vital para el correcto funcionamiento del organismo y la autotolerancia.

Dentro de la función inmunomoduladora, la microbiota intestinal participa en el desarrollo y diferenciación del sistema inmune (particularmente, linfocitos T asociados a la mucosa y sistémicos) y de los componentes no inmunes¹⁰.

Se ha demostrado mediante estudios en modelos animales que ciertas cepas de microorganismos pertenecientes a la microbiota tienen efectos anti inflamatorios modulando la producción de citoquinas, la diferenciación y el mantenimiento de linfocitos T reguladores y estimulando la producción de la proteína A20 (proteína antiinflamatoria)¹¹.

Estas interacciones entre el hospedador y la microbiota intestinal están parcialmente mediadas por las células inmunomoduladoras, que sostienen un equilibrio complejo.

Estas células secretan citoquinas que son necesarias para mantener la homeostasis y la tolerancia oral a los antígenos de la dieta y antígenos propios. Otro tipo de interacción entre la microbiota y las células inmuno-moduladoras se da a través de los metabolitos que la microbiota produce. Hay muchos metabolitos que participan en diversos procesos fisiológicos, incluida la modulación de las células inmunitarias de la mucosa intestinal. Un ejemplo de esto serían los ácidos grasos de cadena corta¹².

La microbiota intestinal y los metabolitos microbianos interactúan fuertemente con muchos genes relacionados con la AR afectando las vías inmunes y los fenotipos inmunológicos asociados a esta patología.

La disbiosis se define como la alteración en la composición de la microbiota intestinal, la cual sufre modificaciones, como el incremento de patobiontes (microorganismos patógenicos), disminución o pérdida de microorganismos comensales y desaparición de la diversidad microbiana. Esto tiene un origen multifactorial, influido por elementos externos, como los factores ambientales, la alimentación, el uso de antimicrobianos, entre otros.

Se ha evidenciado que, en el modelo animal de artritis inducida por colágeno, la disbiosis desencadena artritis¹³. Dada la gran influencia de la microbiota sobre el sistema inmune, esta se convierte en un posible blanco terapéutico.

Múltiples estudios han caracterizado las alteraciones microbianas presentes en la AR¹², y uno demostró que, después de 28 días de intervención con una dieta rica en fibra, los pacientes con AR tuvieron un aumento del número de células Treg circulantes, una relación favorable Th1/Th17 y mejoría en sus síntomas, que podrían deberse a la regulación de la microbiota intestinal y sus metabolitos¹⁴.

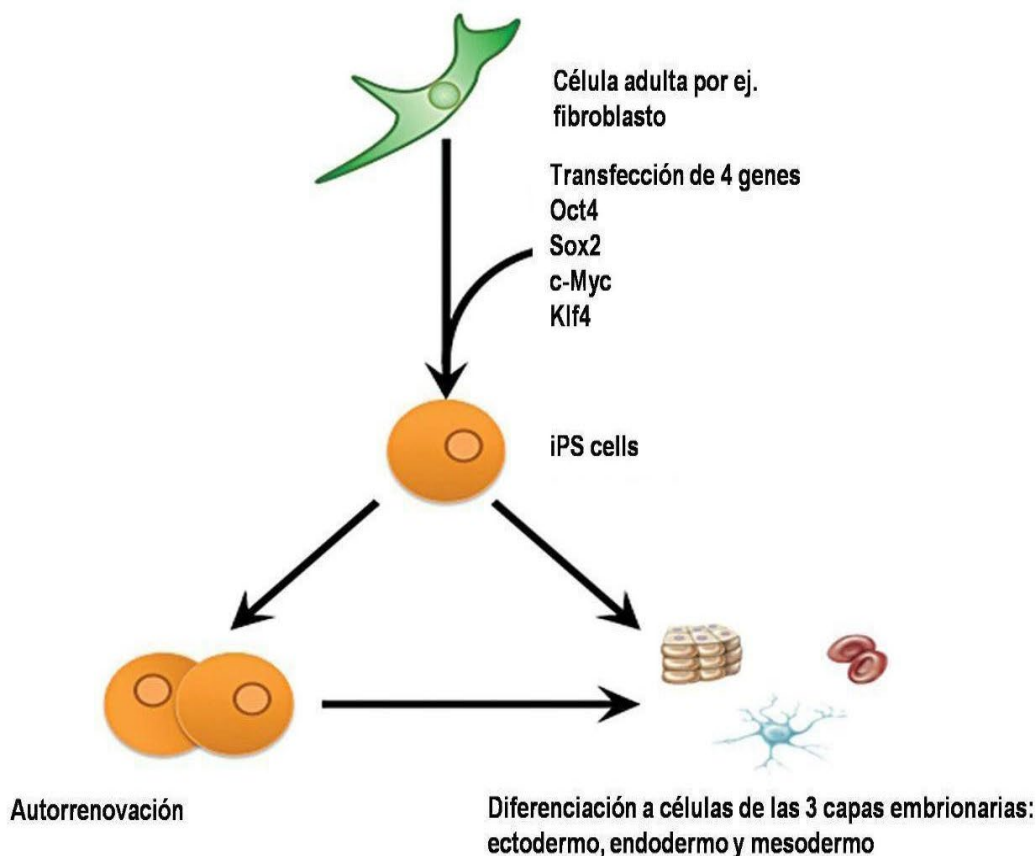
Sin embargo, los mecanismos de alteración de la microbiota en la AR deben ser investigados, ya que se ha demostrado en diversos análisis que el uso de agentes inmunosupresores puede restaurar la disbiosis de la microbiota en pacientes con AR y, debido a esto, se requiere explorar si la alteración de la microbiota gastrointestinal es causa o consecuencia de la AR¹².

Modelos de estudio

Si bien se han abordado de manera general los avances y el potencial de las nuevas terapias, es fundamental destacar otro aspecto clave previamente mencionado: la necesidad de contar con modelos adecuados para su estudio. En la actualidad, los modelos clásicos utilizados en la investigación de esta patología, tanto *in vivo* como *in vitro*, presentan limitaciones que pueden afectar la validez y aplicabilidad de los resultados.

Dentro de los modelos *in vitro*, se han utilizado cultivos celulares en los que se permite estudiar la adhesión y la migración celular, la presentación de antígenos y la activación de los linfocitos. Sin embargo, estos muestran ciertas deficiencias debido a que no presentan estímulos fisiológicos¹⁵.

En lo que respecta a modelos *in vivo*, se utilizan modelos animales (generalmente murinos); la principal limitación de

Figura 1. Células madre pluripotentes inducidas (IPSC) se adjunta imagen en archivo separado en alta calidad.

estos modelos son las diferencias que se presentan entre el sistema inmune animal y el humano, principalmente por tres razones¹⁵: 1) El uso de cepas endogámicas con una prevalencia de defectos recesivos homocigotos, que sesgan la regulación de la respuesta inmune; 2) Los modelos animales de enfermedades humanas son planeados de manera cuidadosa y arbitraria de acuerdo con el objetivo terapéutico o biológico propuesto. En cambio, la enfermedad humana ocurre de manera independiente del tratamiento, por lo que se debe adaptar el tratamiento al paciente y no el paciente al tratamiento; 3) Diferencias evolutivas entre las distintas especies animales y los seres humanos.

Se debe tener en cuenta que, en estos modelos animales, existen distintos métodos para simular la enfermedad, sin embargo, ninguno de estos modelos es realmente AR humana por lo que es difícil predecir el efecto real de la terapia en pacientes humanos¹⁶. Es por esta razón que no siempre los resultados obtenidos en estos modelos se correlacionan de la misma manera con los resultados obtenidos en pacientes, ya que pueden sobreestimar o subestimar la respuesta de un agente terapéutico en estudio.

Teniendo en cuenta las limitaciones previamente mencionadas de los actuales modelos de enfermedad utilizados en AR, se han planteado nuevos arquetipos basados en tecnologías desarrolladas en los últimos años, que se mencionan a continuación.

Células madre pluripotentes inducidas (CMPI) (Figura 1)

Para la aplicación de este modelo, se deben obtener fibroblastos de pacientes que padezcan esta enfermedad, inducir la desdiferenciación a células madre y, posteriormente, diferenciarlas a distintos tipos celulares mediante el uso de tecnología de reprogramación celular¹⁶.

A través de esta metodología, se pueden diferenciar estos fibroblastos a células inmunes del paciente, útiles para evaluar factores relacionados con la respuesta inmunológica o a sinoviocitos, para estudiar posibles tratamientos antiinflamatorios o de terapia génica sobre este tejido¹⁷.

La ventaja de este modelo es que, al utilizar tejido proveniente de pacientes que padecen AR, se tiene en cuenta el trasfondo genético de la misma y, por ende, el modelo se aproxima a lo que fisiopatológicamente ocurre en el individuo¹⁸. Sin embargo, la desventaja es que únicamente permite evaluar células de manera aislada, fuera del microambiente en el que se hallan en el organismo.

Ingeniería de tejidos

Este modelo consiste en la construcción de cultivos tridimensionales (3D) *in vitro* de tejidos generados a partir de células de pacientes con AR. El objetivo de este modelo es emular el ambiente inflamatorio de los tejidos afectados, por ejemplo, el tejido sinovial, y, para ello, se expone el culti-

Figura 2. Ciencias ómicas se adjunta imagen en archivo separado en alta calidad.

vo a TNF- α ¹. Una vez obtenido el cultivo 3D, se pueden realizar estudios para evaluar el uso de diferentes agentes terapéuticos o investigar acerca de los procesos que ocurren en dichos tejidos en presencia de esta patología. Por ejemplo, es posible estudiar la reestructuración tisular que ocurre tanto en el tejido sinovial como en el músculo esquelético¹⁹.

Biorreactores modulares multicompartimentales (BsmMC)

Se trata de cultivos celulares dinámicos, interconectados a través de un sistema de flujo para replicar comunicaciones tanto entre tejidos como entre tejidos y órganos. El objetivo es proveer condiciones de cultivo similares a las *in vivo* y, de esta manera, superar las limitaciones que acarrean los cultivos celulares estáticos, que están ligadas a la imposibilidad de poder estudiar estos cultivos influenciados por las secreciones de células cercanas y por estímulos mecánicos, como el flujo, perfusión y movimiento de fluidos¹⁵.

Si bien estos modelos presentan una utilidad potencial, todavía es necesario realizar más investigaciones para evaluar si son adaptables a las alteraciones anatómicas que ocurren en articulaciones afectadas por AR.

Sistemas microfisiológicos (SMF)

Consisten en la interacción de múltiples constructos de órganos humanos, realizados mediante ingeniería de tejidos, diseñados para simular la estructura y función de órganos, como las articulaciones en el caso de AR²⁰.

Esta nueva plataforma es capaz de superar las limitaciones de los actuales modelos de esta enfermedad, ya que busca emular el microambiente presente en la AR. Este modelo presenta un gran potencial para investigar los procesos propios de esta patología, así como nuevas terapias en desarrollo²⁰.

Además, este modelo puede realizarse utilizando células CMPI de pacientes para investigar posibles terapias en casos resistentes a tratamientos²⁰.

Estudios epidemiológicos y lecturas multiómicas

El estudio epidemiológico permite el análisis de factores predisponentes que estén relacionados con la aparición de la enfermedad (como, por ejemplo, el tabaquismo). Por otra parte, el estudio multiómico (múltiples estudios que utilizan ciencias ómicas) (Figura 2) se basa en la búsqueda

de potenciales biomarcadores de progresión y patrones relacionados con la enfermedad, lo cual permitiría descubrir el cambio de estos patrones utilizando fármacos que, en un principio, no demuestran beneficios sobre la enfermedad²⁰.

A su vez, el uso conjunto de estudios epidemiológicos y análisis multiómicos permitirían evaluar posibles factores de riesgo que no se tengan en cuenta en la actualidad²⁰. (Figura 2)

Modelos computacionales y analíticos

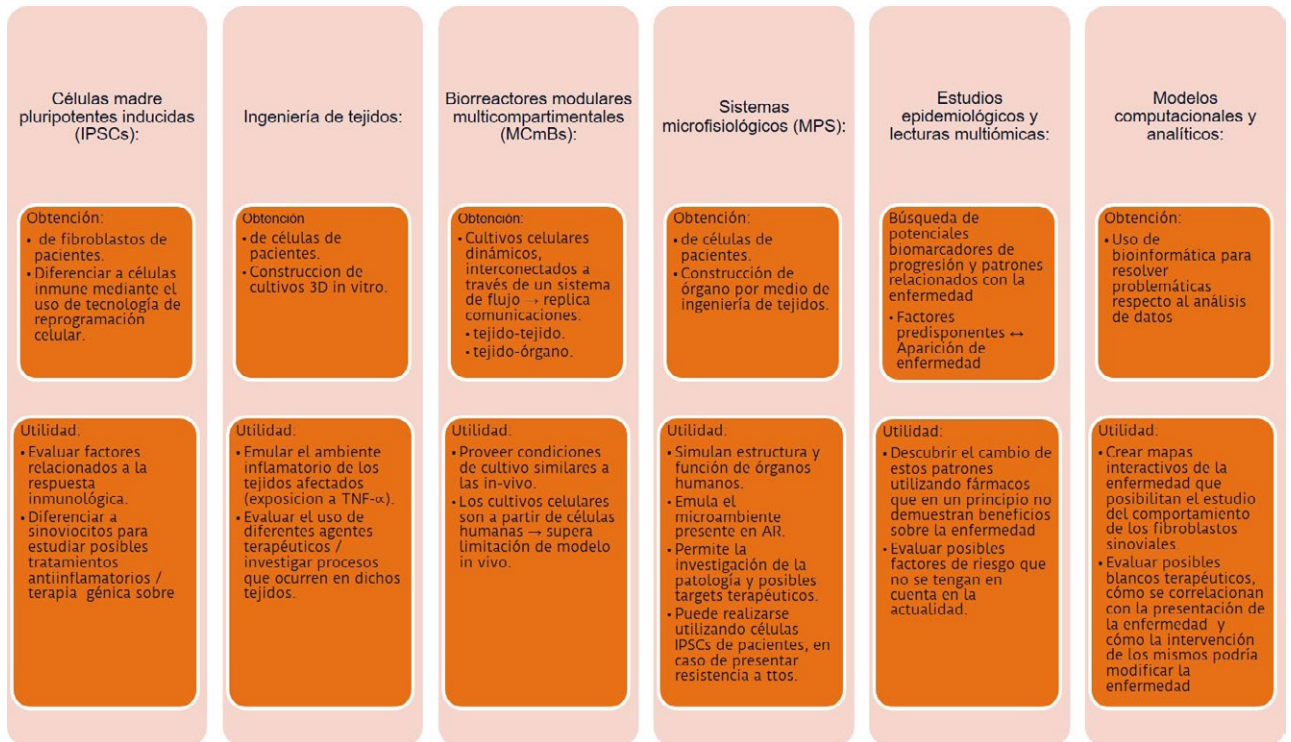
Estos modelos se basan en el uso de la bioinformática para resolver problemáticas con respecto al análisis de datos. En el caso de la AR, permite la creación de mapas interactivos de la enfermedad que, junto con un sistema computacional, posibilitan el estudio del comportamiento de los fibroblastos sinoviales frente a condiciones variables²⁰. Esto sería de utilidad para evaluar posibles blancos terapéuticos, cómo estos se correlacionan con la presentación de la enfermedad y cómo la intervención de los mismos podría modificar la dolencia, por ejemplo, evaluando genes relacionados con la respuesta inmune presentes en pacientes con AR y cómo estos se correlacionan con la enfermedad o estudiando cómo la reprogramación metabólica de fibroblastos podría ser un blanco terapéutico para la AR^{21,22}

Discusión

A pesar de que en estos últimos años se han desarrollado novedosas terapias para el tratamiento de la AR, es de suma importancia continuar investigaciones que determinen si dichas terapias pueden resultar en un beneficio sustancial para el paciente o no.

Actualmente, las principales limitaciones que se encuentran en torno al desarrollo de nuevas terapias están relacionados con los modelos clásicos de estudio. A pesar de estas complicaciones, en la actualidad, existen nuevos modelos con potencial para sobrepasar estas dificultades y así lograr un mayor avance con respecto a la comprensión de esta enfermedad y posibles nuevos blancos o agentes terapéuticos. Estos permitirían un estudio más representativo de la AR planteando la posibilidad de que la respuesta obtenida sobre estos nuevos modelos de estudio se correlacione con la respuesta de pacientes al ser intervenidos con estas nuevas terapias.

Figura 3. Resumen de nuevos modelos de estudios se adjunta imagen en archivo separado en alta calidad.



Debido a lo expuesto, se requiere realizar investigaciones en profundidad respecto de la instauración de modelos de estudio más adecuados que permitan evaluar con mayor representatividad las nuevas terapias que se plantean para el tratamiento de la AR.

Conclusiones

La biotecnología y la biotecnología farmacéutica han realizado aportes sustanciales en los últimos años al abordaje de la artritis reumatoide tanto en el desarrollo de tratamientos innovadores —como los FARME biológicos— como en la investigación de terapias emergentes, entre ellas, la terapia génica, el uso de células madre mesenquimales y la modulación de la microbiota intestinal. Asimismo, el avance en modelos experimentales ha permitido mejorar la comprensión de los mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad y optimizar la evaluación de nuevas estrategias terapéuticas.

Dado el dinamismo y potencial de estas líneas de investigación, es esencial promover estudios multidisciplinarios que profundicen en su eficacia, seguridad y aplicabilidad clínica. El seguimiento riguroso de estos avances no solo ampliará el conocimiento científico, sino que también contribuirá al diseño de intervenciones más personalizadas y eficaces para los pacientes con artritis reumatoide en el futuro.

Agradecimientos

Agradecemos a la Dra. Susana Llesuy y al Dr. Miguel Ángel De Cristófano por su apoyo y colaboración en la corrección de este artículo.

La revisión fue realizada en la asignatura Biotechnología y Biotechnología Farmacéutica del último año de las carreras de Bioquímica y Farmacia del Instituto Universitario del Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Referencias bibliográficas

- Findeisen KE, Sewell J, Ostor AJK. Biological therapies for rheumatoid arthritis: An overview for the clinician. *Biologics*. 2021;15:343-52, <http://dx.doi.org/10.2147/btt.s252575>
- Tsitrouli Z, Akritidou MA, Genitsaris S, van Willigen G. Treatment of Rheumatoid Arthritis with Gene Therapy Applications: Biosafety and Bioethical Considerations. *BioTech*. 2021;10:3, <https://doi.org/10.3390/BIO-TECH10030011>
- Woods JM, Sitabkhan Y, Koch AE. Gene therapy for rheumatoid arthritis: recent advances. *Curr Gene Ther*. 2008;8(1):24-41, <https://doi.org/10.2174/156652308783688482>
- Gravallese EM, Firestein GS. Rheumatoid arthritis Common origins, divergent mechanisms. *New Engl J Med*. 2023;388(6):529-542, <https://doi.org/10.1056/nejmra2103726>
- Pittenger MF, Mackay AM, Beck S, Jaiswal RK, Douglas R, Mosca JD, et al. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science*. 1999;284(5411):143-147, <https://doi.org/10.1126/science.284.5411.143>
- Liu L, Wong CW, Han M, Farhoodi HP, Liu G, et al. Meta-analysis of pre-clinical studies of mesenchymal stromal cells to treat rheumatoid arthritis. *E Bio Medicine*. 2019;47:563-77, <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.08.073>
- Vij R, Stebbings KA, Kim H, Park H, Chang D. Safety and efficacy of autologous, adipose-derived mesenchymal stem cells in patients with rheumatoid arthritis: a phase I/IIa, open-label, non-randomized pi-

- lot trial. *Stem Cell Res Ther.* 2022;13(1). <http://dx.doi.org/10.1186/s13287-022-02763-w>
8. Wang D, Huang S, Yuan X, Liang J, Xu R, Yao G, et al. The regulation of the Treg/Th17 balance by mesenchymal stem cells in human systemic lupus erythematosus. *Cell. Mol. Immunol.*, 2017;14(5):423-431, <https://doi.org/10.1038/cmi.2015.89>
 9. Markowiak-Kopeć P, Śliżewska K. The effect of probiotics on the production of short-chain fatty acids by human intestinal microbiome. *Nutrients*, 2020;12(4):1107, <https://doi.org/10.3390/nu12041107>
 10. Raheem A, Liang L, Zhang G, Cui S. Modulatory effects of probiotics during pathogenic infections with emphasis on immune regulation. *Front Immunol.* 2021;12. 616713, <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.616713>
 11. Xu H, Zhao H, Fan D, Liu M, Cao J, Xia Y, et al. Interactions between gut Microbiota and immunomodulatory cells in rheumatoid arthritis. *Mediators Inflamm.* 2020;1-14, <http://dx.doi.org/10.1155/2020/1430605>
 12. McBride DA, Dorn NC, Yao M, Johnson WT, Wang W, Bottini N, et al. Short-chain fatty acid-mediated epigenetic modulation of inflammatory T cells in vitro. *Drug Deliv. and Transl. Res.* 2023;13(7):1912-24, <https://doi.org/10.1007/s13346-022-01284-6>
 13. Romero-Figueroa, M. del S., Ramírez-Durán, N., Montiel-Jarquín, A. J., Horta-Baas, G. Gut-joint axis: Gut dysbiosis can contribute to the onset of rheumatoid arthritis via multiple pathways. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2023;13:492-506, <https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1092118>
 14. Häger J, Bang H, Hagen M, Frech M, Träger P, Sokolova MV, et al. The role of dietary fiber in rheumatoid arthritis patients: A feasibility study. *Nutrients*. 2019;11(10): 2392, <https://doi.org/10.3390/nu11102392>
 15. Cassotta M. Rheumatoid arthritis research in the 21st century: limitations of traditional models, new technologies, and opportunities for a human biology-based approach. *ALTEX* 2019, <http://dx.doi.org/10.14573/altex.1910011>
 16. Shoda H, Natsumoto B, Fujio K. Investigation of immune-related diseases using patient-derived induced pluripotent stem cells. *Inflamm Regen.* 2023;43(1):51, <https://doi.org/10.1186/s41232-023-00303-4>
 17. Takahashi, K. and Yamanaka, S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell* 2006;126:663-676, <https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.07.024>
 18. Calvo IO, Byrne RA, Karonitsch T, Niederreiter B, Kartnig F, Alasti F, et al. 3D synovial organoid culture reveals cellular mechanisms of tissue formation and inflammatory remodelling. *Ann. Rheum. Dis.* 2017;76:A49-A50, <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-211051.19>
 19. Oliver CE, Patel H, Hong J, Carter J, Kraus WE, Huffman KM, et al. Tissue engineered skeletal muscle model of rheumatoid arthritis using human primary skeletal muscle cells. *J Tissue Eng Regen Med.* 2022;16(2):128-139, <https://doi.org/10.1002/term.3266>
 20. Li ZA, Sant S, Cho SK, Goodman SB, Bunnell BA, Tuan RS, et al. Synovial joint-on-a-chip for modeling arthritis: progress, pitfalls, and potential. *Trends in Biotechnology.* 2023;41(4):511-527, <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2022.07.011>
 21. Balasundaram A, Udhaya Kumar S, George Priya Doss C. A computational model revealing the immune-related hub genes and key pathways involved in rheumatoid arthritis [RA]. *Adv Protein Chem Struct Biol.* 2022;129:247-273, <https://doi.org/10.1016/bs.apcsb.2021.11.006>
 22. Aghakhani S, Zerrouk N, Niarakis A. Metabolic reprogramming of fibroblasts as therapeutic target in rheumatoid arthritis and cancer: Deciphering key mechanisms using computational Systems Biology approaches. *Cancers.* 2020;13(1):35, <https://doi.org/10.3390/cancers13010035>