



Facultad de Veterinaria
Universidad Zaragoza



Trabajo Fin de

Autor/es

Director/es

Facultad de Veterinaria

INDICE

1-. RESUMEN.....	2
1.1-. ABSTRACT.....	2
2-. INTRODUCCIÓN	3
2.1-. EL ASMA EQUINO.....	3
2.2-. PREVALENCIA Y FACTORES DE RIESGO	5
2.3-. FISIOPATOLOGÍA DEL ASMA EQUINO	6
2.3.1-. RESPUESTA INMUNOLÓGICA INICIAL Y ADAPTATIVA	6
2.3.2-. REMODELACIÓN DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS	9
2.4-. MANIFESTACIONES CLÍNICAS.....	10
2.5-. DIAGNÓSTICO	11
2.6-. TRATAMIENTO	12
2.7-. EL CABALLO COMO MODELO TRASLACIONAL PARA EL ESTUDIO DEL ASMA HUMANO Y EQUINO	13
2.8-. CÉLULAS MADRE MESENQUIMALES	14
3-. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS.....	15
4-. METODOLOGÍA.....	16
5-. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	17
5.1-. INFORMACIÓN GENERAL DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS	17
5.2-. REVISIÓN SISTEMÁTICA GENERAL.....	19
5.3-. EFECTO DE LAS MSCs SOBRE LOS MEDIADORES INFLAMATORIOS	22
5.4-. EFECTO DE LAS MSCs SOBRE LA REMODELACION DEL EPITELIO PULMONAR.....	24
6-. DISCUSIÓN Y LIMITACIONES	24
7-. CONCLUSIONES.....	29
7.1-. CONCLUSIONS.....	29
8-. VALORACIÓN PERSONAL.....	30
9-. BIBLIOGRAFÍA	30

1-. RESUMEN

El asma equino es una enfermedad respiratoria inflamatoria crónica que afecta aproximadamente al 20 % de la cabaña de caballos adultos, siendo un modelo útil para estudiar enfermedades respiratorias humanas como el asma. Este trabajo tiene como objetivo analizar el uso de células madre mesenquimales (MSCs) en el tratamiento del asma, evaluando su efectividad y los diferentes protocolos de administración.

La mayoría de los modelos experimentales se basan en ratones, solo uno de los estudios incluye caballos como modelo de asma. Las dosis de MSCs utilizadas varían ampliamente, dependiendo del modelo y la vía de administración. En cuanto al momento de la aplicación, la mayoría de los estudios administran las MSCs tras la sensibilización o durante los desafíos con alérgenos para evaluar sus efectos terapéuticos. Las MSCs se han administrado vía intravenosa, intratraqueal, intrabronquial e intranasal. La vía intravenosa destaca por su simplicidad, pero presenta limitaciones en la persistencia a largo plazo; la intratraqueal e intrabronquial permiten una distribución más focalizada, siendo esta última particularmente efectiva en caballos; y la intranasal, aunque menos común, representa una opción no invasiva. Los estudios revisados han destacado el efecto inmunomodulador de las MSCs, logrando la regulación de citoquinas inflamatorias y la promoción de respuestas antiinflamatorias mediante el aumento de Tregs y la polarización de macrófagos hacia un fenotipo M2. También se observó una mejora en la remodelación del epitelio pulmonar y la reducción de la hiperreactividad bronquial.

El uso de MSCs representa un enfoque terapéutico prometedor para el asma equino y humano, con resultados positivos en la modulación de la inflamación y la reparación pulmonar. Sin embargo, la optimización de las vías de administración y la persistencia de las MSCs siguen siendo desafíos clave para su aplicación clínica.

1.1-. ABSTRACT

Equine asthma is a chronic inflammatory respiratory disease that affects approximately 20% of the adult horse population and is a useful model for studying human respiratory diseases such as asthma. This work aims to analyse the use of mesenchymal stem cells (MSCs) in the treatment of asthma and other lung diseases, evaluating their effectiveness and different administration protocols.

Most of the experimental models are based on mice, only one of the studies includes horses as an asthma model. The doses of MSCs used vary widely, depending on the model and route of administration. Regarding the timing of application, most studies administer MSCs after sensitisation or during allergen challenges, to assess their therapeutic effects. MSCs have been administered intravenously, intratracheally, intrabronchially and intranasally. The intravenous route is notable for its simplicity, but has limitations in long-term persistence; the intratracheal and intrabronchial routes allow for more targeted distribution, the latter being particularly effective in horses; and the intranasal route, although less common, represents a non-invasive option. Studies reviewed have highlighted the immunomodulatory effect of MSCs, upregulating inflammatory cytokines and promoting anti-inflammatory responses by increasing Tregs and polarising macrophages towards an M2 phenotype. Improved lung epithelial remodelling and reduced bronchial hyperresponsiveness were also observed.

The use of MSCs represents a promising therapeutic approach for equine and human asthma, with positive results in modulating inflammation and lung repair. However, optimisation of delivery routes and persistence of MSCs remain key challenges for their clinical application.

2-. INTRODUCCIÓN

2.1-. EL ASMA EQUINO

El asma equino (EA, de sus siglas en inglés *Equine Asthma*) es una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias bajas que afecta a los caballos adultos. Se caracteriza por una respuesta inmunológica anormal frente a la exposición prolongada a partículas inhaladas como polvo, esporas de hongos y endotoxinas, que desencadenan una reacción inflamatoria persistente en las vías respiratorias (Couëtil et al., 2016). Este proceso inflamatorio resulta en una obstrucción de las vías respiratorias debido a la hipersecreción de moco, la contracción del músculo liso bronquial y la acumulación de células inflamatorias como neutrófilos y eosinófilos en el tejido pulmonar. Además, en estos casos la inflamación crónica puede llevar a la remodelación estructural de las vías respiratorias, lo que provoca una pérdida progresiva de la función pulmonar (Bullone & Lavoie, 2015). Los signos clínicos del EA son tos, disnea, secreción nasal, ruidos respiratorios, adelgazamiento y una marcada intolerancia al ejercicio. Además, su severidad varía según la magnitud de la inflamación y la obstrucción bronquial. Los caballos afectados suelen mostrar dificultad para respirar, especialmente durante el ejercicio o en ambientes polvorientos (Lavoie et al., 2019).

En las últimas dos décadas, se han utilizado diferentes términos para referirse a la enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias inferiores en caballos, incluyendo obstrucción recurrente de las vías aéreas (ORVA), enfermedad pulmonar obstructiva crónica equina (EPOC), enfermedad inflamatoria de las vías respiratorias (EIVR), bronquitis crónica, y asma de verano (Bond et al., 2020). Actualmente, el término EA se ha consolidado como el estándar para describir las enfermedades respiratorias inflamatorias crónicas de los caballos. En este término se engloban dos fenotipos, tanto la forma moderada (MEA, de sus siglas en inglés *Moderate Equine Asthma*) como la forma severa de la enfermedad (SEA, de sus siglas en inglés *Severe Equine Asthma*), conocidas anteriormente como enfermedad inflamatoria de las vías respiratorias (EIVR) y obstrucción recurrente de las vías respiratorias (ORVA), respectivamente. La unificación bajo el término "asma equino" se propuso debido a las similitudes patogénicas con el asma humano (AH), lo que facilita la comprensión y el manejo clínico de la enfermedad en medicina veterinaria. Aunque existen diferencias entre especies, el uso de este término refleja mejor la lesión crónica y la obstrucción de las vías respiratorias. La clasificación en MEA y SEA se basa en los síntomas clínicos, la severidad de la inflamación observada en los lavados broncoalveolares (BALF, de sus siglas en inglés *Bronchoalveolar Lavage Fluid*) y el grado de obstrucción de las vías respiratorias, lo que permite personalizar los tratamientos y mejorar el manejo clínico de los caballos afectados (Couëtil et al., 2020; Lavoie et al., 2019; Bond et al., 2020).

El EA afecta tanto a la calidad de vida del animal como al rendimiento deportivo de los caballos. La obstrucción bronquial crónica y persistente limita la capacidad respiratoria del caballo, afectando directamente a su bienestar general y reduciendo drásticamente su capacidad de rendimiento deportivo (Leduc et al., 2024). Varios estudios han demostrado que los caballos con SEA son incapaces de mantener los niveles de rendimiento necesarios para competir al más alto nivel, lo que reduce su vida útil deportiva y su valor económico en el ámbito de la equitación. Los episodios agudos de obstrucción bronquial pueden llevar a la retirada temporal o incluso definitiva de los caballos afectados de las competiciones deportivas (Couëtil et al., 2020; Simões et al., 2023). Además, en determinadas ocasiones el SEA puede ser un motivo de eutanasia humanitaria debido a la gravedad de los síntomas, sobre todo en los casos en los que el animal es refractario a los tratamientos convencionales (Golding et al., 2023).

2.2.- PREVALENCIA Y FACTORES DE RIESGO

El EA afecta principalmente a los caballos mayores de 7 años. La prevalencia del EA varía ampliamente dependiendo del entorno, las condiciones de manejo y la región geográfica. En términos generales, se estima que afecta entre el 15% y el 20% de los caballos adultos en países del hemisferio norte (Couëtil et al., 2016). La prevalencia tiende a ser mayor en caballos que se mantienen en establos cerrados durante mucho tiempo, donde la exposición a partículas de polvo y otros irritantes, como esporas de hongos y endotoxinas es considerablemente elevada. La presencia de estos agentes desempeña un papel importante en el desencadenamiento de esta enfermedad (Ivester et al., 2018). De hecho, el SEA se diagnostica con mayor frecuencia en climas fríos y húmedos, donde el almacenamiento de heno y paja genera un ambiente propicio para la proliferación de alérgenos respiratorios (Gerber et al., 2003). Sin embargo, el MEA es más común en caballos de alto rendimiento, debido al ejercicio en ambientes con alta concentración de polvo, arena y contaminación atmosférica (Ivester et al., 2018). Además, la exposición estacional influye en la prevalencia del EA, que tiende a ser mayor durante el invierno y el verano debido al tiempo prolongado en establos cerrados y a las altas concentraciones de esporas de hongos en el aire (Bullone & Lavoie, 2015). En lo que se refiere a la raza, los estudios llevados a cabo en familias de caballos Warmblood han demostrado una alta prevalencia de SEA entre descendientes de padres afectados, con un riesgo cuatro veces mayor de padecer EA en los descendientes de animales asmáticos (Mason et al., 2018).

El desarrollo del EA está influenciado por una combinación de factores ambientales, genéticos e individuales que predisponen a los caballos a sufrir inflamación crónica de las vías respiratorias. Identificar estos factores de riesgo es esencial para establecer estrategias de manejo y prevención más efectivas, especialmente en ambientes con alta exposición a alérgenos y partículas en suspensión (Couëtil et al., 2016; Bullone & Lavoie, 2015). La exposición al polvo y moho inhalados se considera un elemento clave en la fisiopatología del EA y en la exacerbación de la enfermedad (Pirie et al., 2002). Los sistemas de manejo de los caballos a menudo implican que los caballos permanezcan estabulados durante la mayor parte del día, lo que aumenta su exposición a contaminantes del aire (Gerber et al., 2003). Los tipos y la calidad del forraje, el material de la cama y el sistema de ventilación de las instalaciones hípcas son los principales contribuyentes de la calidad del aire interior, especialmente en lo que respecta a las concentraciones de polvo y partículas respirables (Mönki et al., 2021). Uno de los mayores factores de riesgo es el heno almacenado en condiciones húmedas, el cual

facilita la proliferación de esporas y ácaros, aumentando el riesgo de desarrollar SEA (Bullone & Lavoie, 2015).

Además de los factores ambientales, también se ha identificado una fuerte predisposición genética que aumenta la susceptibilidad de algunos caballos a desarrollar EA en respuesta a estímulos ambientales (Lavoie et al., 2019). Concretamente, el SEA parece estar influenciado por múltiples factores genéticos y ambientales, lo que sugiere una herencia poligénica (Gerber, 2020). El gen IL-4R, que codifica el receptor de interleucina 4, y el SOCS5 (ubicado en la región ECA15), han sido identificados como genes clave en la regulación de cascadas moleculares asociadas al SEA. Estos genes también están implicados en la señalización de células Th1 y Th2, influyendo en la diferenciación celular y contribuyendo a la inflamación de las vías respiratorias. En cuanto a la hiperreactividad bronquial, el gen TXNDC11 ha sido asociado a la producción de peróxido de hidrógeno y la expresión de MUC5AC, una mucina que juega un papel crucial en la hiperreactividad bronquial en el EA. La susceptibilidad genética en el EA tiene una base fuerte, y además, es heterogénea, dado que diferentes familias pueden verse afectadas por distintos genes (Sperl et al., 2019).

2.3-. FISIOPATOLOGÍA DEL ASMA EQUINO

El entendimiento de los mecanismos que regulan la respuesta inflamatoria en el EA es fundamental para el desarrollo de estrategias terapéuticas efectivas que puedan controlar la inflamación y minimizar el daño estructural del tejido pulmonar (Pirie et al., 2003).

2.3.1-. RESPUESTA INMUNOLÓGICA INICIAL Y ADAPTATIVA

La inmunidad innata es la primera línea de defensa en el EA, la cual responde de manera inmediata a la exposición de partículas inhaladas dañinas como las esporas de hongos, endotoxinas bacterianas y los ácidos grasos volátiles presentes en el aire de los establos. Estos elementos actúan como patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs, de sus siglas en inglés *Pathogen-Associated Molecular Patterns*) y son detectados por los receptores de reconocimiento de patrones (PRRs, de sus siglas en inglés *Pattern Recognition Receptors*) de las células inmunitarias del caballo, como los macrófagos alveolares y los neutrófilos (Takeuchi & Akira, 2010). Los PRRs son proteínas presentes en las células del sistema inmunológico, cuyo papel es identificar PAMPs o patrones moleculares asociados a daño (DAMPs, de sus siglas en inglés *Damage-Associated Molecular Patterns*). Los DAMPs son moléculas liberadas por células dañadas o en peligro que actúan como señales de alarma para el sistema inmunológico. A

diferencia de los PAMPs, que son originados por patógenos, los DAMPs provienen del propio organismo y alertan al sistema inmunológico de que hay daño celular o tisular (Bianchi, 2007; Medzhitov, 2007). Los PRRs son esenciales para iniciar la respuesta inmune innata, representan la primera línea de defensa del organismo contra infecciones (Kawai & Akira, 2010).

Entre estos PRRs se encuentran los receptores tipo Toll (TLRs, de sus siglas en inglés *Toll Like Receptors*), como el TLR4, y los receptores tipo NOD (NLRs, de sus siglas en inglés *NOD-Like Receptors*), que juegan un papel fundamental en la detección de patógenos. Cuando estos receptores reconocen los PAMPs, activan una serie de señales intracelulares que desencadenan la producción de mediadores inflamatorios como IL-8, IL-1 β , TNF- α , entre otros. Estos mediadores son esenciales para atraer y activar neutrófilos en las vías respiratorias, lo que resulta en la perpetuación de la inflamación y el inicio del daño tisular (Simões et al., 2022; Davis & Sheats, 2020). Los TLRs, en particular el TLR4, tienen un importante papel en la detección de endotoxinas bacterianas, como el LPS (lipopolisacárido), lo que activa la vía de señalización de NF- κ B (de sus siglas en inglés *Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*), un factor de transcripción clave que regula la producción de una amplia gama de citoquinas proinflamatorias. La activación de esta vía es esencial para coordinar una respuesta inmunitaria rápida, movilizandando más células inmunitarias hacia las áreas afectadas y aumentando la producción de mediadores inflamatorios que amplifican la inflamación (Iwasaki & Medzhitov, 2010).

Los neutrófilos son los principales actores en la inflamación innata del SEA. Estos se reclutan rápidamente hacia las vías respiratorias afectadas y contribuyen a la amplificación de la respuesta inflamatoria mediante la liberación de quimioquinas como la interleucina (IL) IL-8, que promueven a su vez la acumulación de estas células en las vías respiratorias, perpetuando así el cuadro inflamatorio. Además, los neutrófilos liberan también mediadores proinflamatorios como el Factor de Necrosis Tumoral Alfa (TNF- α , de sus siglas en inglés *Tumoral Necrosis Factor*), que no solo exacerba la inflamación, sino que también provoca la desestabilización de las barreras epiteliales en las vías respiratorias. Adicionalmente, los neutrófilos pueden formar trampas extracelulares de neutrófilos (NETs, de sus siglas en inglés *Neutrophil Extracellular Traps*), estructuras compuestas de ADN y proteínas antimicrobianas que atrapan y destruyen patógenos, pero que también agravan el daño tisular, al crear un entorno inflamatorio persistente durante los episodios agudos del EA (Bullone & Lavoie, 2020; Davis & Sheats, 2020). Un estudio reciente demostró que los NETs están presentes en altas

concentraciones en el BALF de pacientes asmáticos, indicando su papel en la perpetuación de la inflamación. Además, la activación continua de los NETs puede inducir daño tisular en el epitelio bronquial, favoreciendo el desarrollo de fibrosis y remodelación de las vías aéreas (Grabcanovic-Musija et al., 2015). Por otra parte, el TNF- α es una citoquina proinflamatoria producida principalmente por macrófagos y células T. En el asma, el TNF- α estimula la producción de otras citoquinas y mediadores inflamatorios, contribuyendo a la hiperreactividad bronquial, al aumento de la permeabilidad vascular, y a la acumulación de células inflamatorias en los pulmones (Howarth et al., 2005). Varios estudios sugieren que el TNF- α juega un papel en la remodelación de las vías aéreas, promoviendo la proliferación de fibroblastos y células musculares lisas bronquiales, lo que resulta en el engrosamiento de las paredes de las vías respiratorias y una mayor resistencia al flujo de aire. La interacción entre los NETs y el TNF- α amplifica la respuesta inflamatoria en el asma. Los NETs pueden inducir la producción de TNF- α , y esta citoquina, a su vez, puede estimular la formación de NETs, creando un ciclo que contribuye a la inflamación crónica y la remodelación de las vías respiratorias en el SEA (Gavala et al., 2013).

La respuesta inmunológica adaptativa en el EA está caracterizada por una activación específica de ciertos tipos de células T, particularmente células Th17 y, en menor medida, Th2. En los caballos con SEA, se ha observado una sobreexpresión de IL-17A y IL-21 en las células T. Estos marcadores apuntan a una mayor polarización Th17, que contribuye a la inflamación neutrofílica observada en los casos graves de EA (Sage et al., 2024). Asimismo, la expresión de IL-17A en las células del BALF en caballos asmáticos sugiere un papel importante de las células Th17 en la remodelación de las vías respiratorias, caracterizada por la hiperplasia de células mucosas y el aumento en la producción de moco (Wjst et al., 2024). La activación de este tipo de respuesta inmunológica se ha asociado con la presencia de antígenos específicos, como los de *Aspergillus fumigatus*, los cuales inducen una respuesta Th17 en el BALF de caballos con SEA, fortaleciendo la idea de que la exposición a ciertos alérgenos contribuye a la polarización Th17 en el EA (Pacholewska et al., 2017). Por otro lado, en caballos con EA, especialmente en fases agudas, hay un predominio de la respuesta Th2, caracterizada por la secreción de IL-4 y IL-5, aunque esta parece estar menos involucrada que la respuesta Th17 en los casos graves. Esto sugiere una dualidad en la respuesta inmune, donde las respuestas Th2 y Th17 pueden actuar en paralelo o de manera secuencial en función de los estímulos ambientales y la progresión de la enfermedad (Boivin et al., 2018). La presencia de células T reguladoras (Treg, de sus siglas en inglés *T regulatory cells*) también desempeña un papel importante en la modulación de la respuesta inmunitaria en el EA. Las células Treg, identificadas por la

expresión de FoxP3 (de sus siglas en inglés *Forkhead box P3*) que es un factor de transcripción de las células Treg, parecen estar desreguladas en caballos con SEA, lo cual puede contribuir a una regulación insuficiente de las respuestas Th17 y Th2, exacerbando la inflamación crónica en las vías respiratorias (Klier et al., 2018).

2.3.2-. REMODELACIÓN DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS

La remodelación de las vías respiratorias es un cambio estructural característico de la enfermedad asmática en caballos, similar al AH y es uno de los resultados más graves de la inflamación crónica. A medida que los neutrófilos y otras células inmunitarias continúan activándose, se libera una mayor cantidad de metaloproteinasas de matriz (MMPs, de sus siglas en inglés *Matrix Metallopeptinases*) y factores de crecimiento que contribuyen a la fibrosis del tejido y al engrosamiento del músculo liso bronquial. Las MMPs, son un grupo de enzimas proteolíticas que degradan componentes de la matriz extracelular (MEC), como colágeno, elastina, gelatina y proteoglicanos). Están implicadas en varios procesos patológicos, incluidas la inflamación crónica, el cáncer y enfermedades respiratorias como el asma en este caso (Bullone & Lavoie, 2015)

En el SEA este proceso implica modificaciones significativas en el músculo liso de las vías respiratorias (ASM, de sus siglas en inglés *Airway Smooth Muscle*), el tejido conjuntivo y las células epiteliales, contribuyendo a la obstrucción de las vías respiratorias y al deterioro de la función pulmonar en caballos con SEA (Leclère et al., 2012; Bullone & Lavoie, 2020). La hipertrofia e hiperplasia del ASM se manifiestan principalmente en el aumento del tamaño y número de células. En caballos asmáticos, el incremento de la masa de músculo liso es especialmente notable en las vías periféricas de menos de 2 mm de diámetro, alcanzando hasta un 300% más en comparación con caballos sanos (Herszberg et al., 2006; Leclère et al., 2011). La fibrosis subepitelial, caracterizada por una mayor deposición de colágeno, añade rigidez a las vías respiratorias y agrava la dificultad respiratoria. Esta acumulación de colágeno en las vías pequeñas y grandes se incrementa con la exposición continua a antígenos ambientales (Setlakwe et al., 2014).

Otro cambio significativo es la hiperplasia y metaplasia de las células mucosas en el epitelio bronquial, lo que provoca una acumulación excesiva de moco en las vías respiratorias de caballos asmáticos, dificultando aún más el flujo de aire y aumentando el riesgo de infecciones respiratorias (Lavoie et al., 2019; Herszberg et al., 2006). La remodelación también afecta la vascularización pulmonar, contribuyendo a una mayor resistencia vascular y, en casos severos,

a la hipertensión pulmonar. Aunque estos cambios pueden ser parcialmente reversibles evitando la exposición al antígeno y con el uso de corticosteroides inhalados, el grosor de las paredes arteriales tiende a persistir durante la remisión (Ceriotti et al., 2020).

La remodelación de las vías respiratorias en el EA es, por tanto, un proceso complejo que afecta a múltiples componentes estructurales, contribuyendo a un empeoramiento progresivo de la función respiratoria y subrayando la importancia de aplicar estrategias preventivas y terapéuticas personalizadas para cada fenotipo de EA.

2.4-. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El fenotipo MEA se presenta con síntomas leves, como tos ocasional, leve acumulación de moco en la tráquea, y un rendimiento deportivo reducido sin signos evidentes de disnea en reposo (Lo Feudo et al., 2021; Höglund et al., 2023). Estos caballos pueden mostrar un aumento moderado de neutrófilos en el BALF, aunque no suelen superar el 25%, lo cual permite diferenciar esta condición del SEA (Dupuis-Dowd & Lavoie, 2022). La MEA se exacerba en ambientes con altos niveles de polvo o en condiciones de mala ventilación. En muchos casos, la mejora de los síntomas se logra mediante el manejo ambiental, aunque el seguimiento regular y el monitoreo de los niveles de inflamación siguen siendo esenciales para controlar la enfermedad (Morini et al., 2023).

En el caso del SEA, los caballos presentan síntomas más pronunciados, como tos persistente, disnea en reposo, y una notable intolerancia al ejercicio, que se asocia con una inflamación severa de las vías respiratorias (Meiseberg et al., 2024). La inflamación neutrofílica en el BALF en estos casos suele ser superior al 25%, y se observan cambios estructurales permanentes en el tejido pulmonar, tales como el engrosamiento de las paredes de las vías respiratorias y la remodelación del músculo liso (Höglund et al., 2023; Lo Feudo et al., 2021). Estos cambios estructurales limitan la eficacia de los tratamientos convencionales y afectan la calidad de vida del caballo, siendo común la necesidad de corticosteroides y otros medicamentos antiinflamatorios. En caballos con SEA, la respuesta a los tratamientos es limitada, y la enfermedad progresa con el tiempo, volviéndose cada vez más resistente a las terapias habituales (Dupuis-Dowd & Lavoie, 2022). Generalmente los caballos con SEA sufren un adelgazamiento progresivo debido al esfuerzo respiratorio constante que aumenta su gasto energético y disminuye el apetito, además de que la hipoxemia crónica puede afectar a la función del aparato digestivo, disminuyendo la absorción de nutrientes. Todo este deterioro

deriva en una pérdida importante de peso y masa muscular que da lugar a una situación agonizante para el animal y justifica la eutanasia humanitaria (Couëtil et al., 2016).

2.5-. DIAGNÓSTICO

En la exploración general del animal, la auscultación torácica es una herramienta diagnóstica clave en estos casos, ya que permite detectar sonidos respiratorios anormales, como sibilancias y estertores. En el caso del SEA estos ruidos son evidentes, sin embargo, en el MEA, pueden ser difíciles de identificar en reposo. En estos casos, la prueba de esfuerzo puede resultar útil, ya que puede exacerbar los síntomas respiratorios y facilitar la detección de sibilancias. Este procedimiento permite no solo detectar signos de obstrucción respiratoria que podrían pasar desapercibidos en reposo, sino también evaluar la tolerancia del animal al ejercicio y determinar el grado de afectación funcional de las vías respiratorias (Couëtil et al., 2016).

La confirmación definitiva de un cuadro de EA se realiza mediante el conteo de neutrófilos en la citología del BALF. Los caballos con SEA suelen presentar recuentos elevados de neutrófilos en el BALF (>20% del total de células del BALF), mientras que los caballos asmáticos moderados suelen presentar recuentos de neutrófilos moderadamente elevados (6-20%) en el BALF (Leclère et al., 2011; Couëtil et al., 2016; Bullone & Lavoie, 2015). Estos hallazgos son críticos para diferenciar el EA de otras enfermedades respiratorias, ya que el perfil celular inflamatorio ayuda a confirmar el diagnóstico y a establecer el tipo de asma.

Las pruebas de función pulmonar, como la espirometría y la medición de la presión transpulmonar, proporcionan información precisa sobre la resistencia de las vías respiratorias y la capacidad pulmonar de los caballos. Estas pruebas son capaces de cuantificar objetivamente la obstrucción de las vías respiratorias, un hallazgo común en caballos con SEA (Lavoie et al 2019; Richard et al., 2010). La implementación de estas pruebas ha permitido un mejor entendimiento de cómo afecta el EA no solo a la salud respiratoria, sino también al rendimiento deportivo y a la calidad de vida de los caballos afectados (Pirie et al., 2003).

El análisis y la cuantificación de mediadores inflamatorios y biomarcadores ha ganado relevancia en los últimos años como una herramienta de diagnóstico avanzada en el EA. Se han identificado diversos biomarcadores inflamatorios, como la IL-8, que reflejan la actividad inflamatoria en las vías respiratorias. La medición de estos mediadores en suero o en el BALF ofrece una visión detallada del estado inflamatorio del animal y facilita la diferenciación entre

el MEA y el SEA, contribuyendo así a la personalización de las estrategias de tratamiento (Richard et al., 2010). Varios estudios han mostrado que los niveles elevados de estos biomarcadores están correlacionados con una función pulmonar deteriorada y un aumento en la gravedad de los síntomas, lo cual destaca su potencial no solo como herramientas diagnósticas, sino también como indicadores de pronóstico que permiten ajustar el tratamiento y realizar un seguimiento preciso de la evolución de la enfermedad (Robinson et al., 2003; Couëtil et al., 2016).

2.6-. TRATAMIENTO

El tratamiento médico convencional del EA se basa principalmente en el uso de corticosteroides y broncodilatadores para reducir la inflamación de las vías respiratorias y aliviar los síntomas. Los corticosteroides, como la dexametasona y la prednisolona, son esenciales debido a su acción antiinflamatoria. Pueden administrarse sistémicamente en casos agudos o de manera inhalada para reducir los efectos secundarios a largo plazo. La fluticasona y la beclometasona son opciones de corticosteroides inhalados utilizados para el tratamiento crónico (Couëtil et al., 2016). Los broncodilatadores, como el clenbuterol y el albuterol, son también comunes en el tratamiento del EA y funcionan relajando el músculo liso, facilitando el flujo de aire y mejorando la respiración durante episodios de obstrucción. Aunque estos medicamentos no tratan la inflamación subyacente, ayudan significativamente en la gestión de los síntomas y suelen usarse en combinación con corticosteroides para optimizar el control del asma (Richard et al., 2010). Además, el manejo ambiental es una parte fundamental del tratamiento del EA, ya que la exposición a alérgenos y contaminantes ambientales puede desencadenar o empeorar los síntomas. Se recomienda reducir la exposición al polvo y al heno, mejorar la ventilación en los establos y permitir el acceso a pasto para disminuir los factores que afectan las vías respiratorias (Robinson et al., 2003; Couëtil et al., 2016). El uso de antihistamínicos y moduladores de la respuesta inmunitaria también se ha estudiado, aunque su efectividad en caballos asmáticos aún es limitada y requieren más investigación para establecer su seguridad y eficacia en el tratamiento del EA (Bullone & Lavoie, 2015).

La remodelación del epitelio pulmonar en la forma grave de asma no es completamente reversible, incluso con tratamientos antiinflamatorios como los corticosteroides, lo que subraya la necesidad de investigar terapias específicas que puedan frenar la remodelación de las vías respiratorias en caballos con SEA (Davis & Sheats, 2020).

2.7-. EL CABALLO COMO MODELO TRASLACIONAL PARA EL ESTUDIO DEL ASMA HUMANO Y EQUINO

El AH y el SEA son enfermedades respiratorias crónicas que, a pesar de ocurrir en especies diferentes, comparten características fisiopatológicas, factores desencadenantes y respuestas a tratamientos similares. Esto ha llevado a consolidar al caballo como un modelo traslacional clave para estudiar la fisiopatología del asma y explorar nuevas terapias (Couëtil et al., 2016; Bullone & Lavoie, 2015). Ambas enfermedades presentan obstrucción de las vías respiratorias, hiperrespuesta bronquial a estímulos ambientales, inflamación crónica y remodelación de las paredes de las vías respiratorias, aunque difieren en el perfil celular predominante: el AH está dominado por eosinófilos, mientras que en el SEA se observa inflamación neutrofílica o eosinofílica dependiendo de la severidad (Bullone & Lavoie, 2015; Robinson, 2001). La mayor dimensión de las vías respiratorias de los caballos ofrece ventajas significativas para estudiar procesos inflamatorios y de remodelación, facilitando la extrapolación de hallazgos al AH (Robinson, 2001). Además, la posibilidad de inducir la enfermedad de forma controlada mediante la exposición a partículas inhalables permite analizar la progresión del asma y la eficacia de los tratamientos en condiciones naturales. Esto es especialmente relevante dado que modelos en roedores, aunque útiles, no logran replicar la complejidad crónica ni las interacciones genéticas y ambientales del AH (Lange-Consiglio et al., 2019). En ambas especies los alérgenos ambientales actúan como desencadenantes principales, como ácaros y contaminación en humanos, o polvo y heno en caballos. Además, tanto humanos como caballos responden positivamente a terapias basadas en corticosteroides y broncodilatadores, lo que refuerza la utilidad del SEA como modelo para evaluar nuevos enfoques terapéuticos (Couëtil et al., 2016; Bullone & Lavoie, 2020).

Un punto destacable del modelo equino es la posibilidad de realizar estudios longitudinales gracias a su longevidad y su capacidad para manifestar de forma natural episodios de exacerbación y remisión. Esto permite evaluar tanto la evolución de la enfermedad como la eficacia de terapias a largo plazo, un aspecto que es limitado en modelos murinos (Cordeau et al., 2004). Además, el uso del caballo como modelo no solo ha beneficiado a la investigación en el AH, sino también a los propios equinos, al promover avances en el manejo del SEA y reducir la dependencia de tratamientos basados exclusivamente en corticosteroides. Esto resulta particularmente relevante dada la alta prevalencia de SEA en caballos, lo que genera beneficios tanto para la calidad de vida de estos animales como para el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas aplicables a humanos (Bullone & Lavoie, 2015).

La utilidad del caballo como modelo traslacional también permite explorar terapias avanzadas, como el uso de células madre mesenquimales (MSCs, de sus siglas en inglés *Mesenchymal Stem Cells*). Estas células representan una opción prometedora para abordar los procesos inflamatorios y de remodelación pulmonar característicos del asma tanto en humanos como en caballos (Lange-Consiglio et al., 2019).

2.8-. CÉLULAS MADRE MESENQUIMALES

Las MSCs son un tipo de células madre multipotentes presentes en diversos tejidos adultos, como la médula ósea, el tejido adiposo, el cordón umbilical y la placenta. Se destacan por su capacidad para diferenciarse en células de diferentes tejidos, principalmente de origen mesodérmico, tales como osteoblastos (células óseas), condrocitos (células de cartílago) y adipocitos (células de grasa) (Shi et al., 2010). Además, las MSCs tienen propiedades inmunomoduladoras y antiinflamatorias, lo que les permite modular la respuesta inmune y promover la regeneración de tejidos dañados, características que las hacen altamente valiosas en el ámbito de la medicina regenerativa (Margiana et al., 2022). Una de las aplicaciones más investigadas de las MSCs es su uso en terapias regenerativas para el tratamiento de enfermedades degenerativas y lesiones de diversos tejidos. Su capacidad de migrar hacia sitios de inflamación o daño tisular, y de secretar factores tróficos que estimulan la regeneración celular y la angiogénesis, ha mostrado resultados prometedores en modelos preclínicos y en estudios clínicos iniciales (Shi et al., 2010). Sin embargo, no todos los estudios han mostrado resultados positivos; algunos indican que las MSCs derivadas de tejido adiposo pueden no ser tan efectivas en todos los casos, lo cual sugiere que la fuente de las células madre podría influir en sus efectos terapéuticos (Shi et al., 2010).

Las MSCs, mediante sus propiedades inmunorreguladoras y antiinflamatorias (Gao et al., 2016), son capaces de influir sobre la función y activación de los macrófagos, siendo capaces de inducir directamente el fenotipo M2 (antiinflamatorio, regulador) de los monocitos. Esta maduración dirigida es principalmente regulada por las MSCs mediante la secreción de mediadores como prostaglandina (PG)-E₂, IL-6 e indoleamina 2, 3-dioxigenasa (IDO) (Le Blanc & Davis., 2015). De esta forma, las MSCs interactúan activamente con los componentes del sistema inmune innato e influyen su posterior comportamiento inmunorregulador y regenerativo. Esto resulta enormemente atractivo para la regulación de procesos inflamatorios como el asma, en el que la respuesta inmune innata está desregulada. En el caso concreto de los macrófagos alveolares (MA), los mecanismos por los que las MSCs son capaces de regular sus actividades no están bien esclarecidos. Recientemente, se ha descrito por primera vez que

las MSCs son capaces de inhibir, mediante la secreción de IL-6, la polarización de los MA hacia M1, disminuyendo significativamente la producción de citoquinas proinflamatorias (Zhang et al., 2016). Sin embargo, la relación de las MSCs con los macrófagos no es unidireccional. Es decir, los macrófagos polarizados dirigidos por las MSCs secretarán mediadores que influirán a su vez sobre ellas (Le Blanc & Davis., 2015). De esta forma, la producción de citoquinas proinflamatorias por parte de los macrófagos M1 puede activar a su vez a las MSCs e inducir la secreción por parte de estas de otros mediadores capaces de dirigir la diferenciación de los monocitos hacia macrófagos M2. Las MSCs expuestas a una cantidad suficiente de citoquinas proinflamatorias pueden adoptar un perfil inmunosupresor y aumentar la producción de moléculas reguladoras que, a su vez, pueden influir en el fenotipo M1/M2 de los macrófagos. Estas citoquinas proinflamatorias estimuladoras de las MSCs son principalmente TNF α e IFN γ , las cuales pueden ser secretadas por los macrófagos M1 (Le Blanc & Davis., 2015).

3-. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

El EA es una enfermedad respiratoria crónica muy frecuente que afecta gravemente la calidad de vida y el rendimiento de los caballos, representando además un desafío clínico considerable para los profesionales veterinarios. Su forma severa induce una remodelación estructural de las vías respiratorias irreversible y los tratamientos convencionales ofrecen cierto alivio al controlar los síntomas, sin embargo, no logran detener o revertir los daños estructurales en las vías respiratorias. En este contexto, las MSCs emergen como una prometedora alternativa terapéutica. Su capacidad para modular la respuesta inmune y favorecer la regeneración de tejidos dañados ha sido documentada en diversos modelos experimentales, aunque su aplicación específica en el EA sigue siendo un área de estudio incipiente. El desarrollo de terapias basadas en MSCs tiene implicaciones que trascienden al ámbito veterinario y además, podría abrir nuevas vías de tratamiento de enfermedades respiratorias crónicas en humanos, como el asma.

El objetivo general de este trabajo es evaluar el potencial terapéutico de las MSCs en el tratamiento del EA, para mejorar la calidad de vida de los animales y sentar determinadas bases para futuros desarrollos en medicina veterinaria y humana. Para alcanzar el objetivo general, se proponen los siguientes objetivos específicos: Revisar la literatura científica para identificar los modelos animales utilizados en la investigación del tratamiento del asma con MSCs; analizar las fuentes de obtención de MSCs y evaluar su relevancia y viabilidad para futuras aplicaciones en caballos; evaluar los mecanismos inmunomoduladores de las MSCs en

modelos experimentales de asma, concretamente en su efecto sobre citoquinas inflamatorias y antiinflamatorias; examinar los efectos regenerativos de las MSCs en el remodelado del tejido pulmonar y su capacidad para revertir cambios histopatológicos asociados al asma; identificar las limitaciones en los estudios actuales sobre el uso de MSCs en EA, destacando las áreas que requieren más investigación.

4-. METODOLOGÍA

Para este TFG se ha realizado una búsqueda exhaustiva en bases de datos como Pubmed y Web of Science. La estrategia de búsqueda se ha desarrollado utilizando las palabras clave “asthma”, “MSCs”, “treatment”, “animal” y “equine”. Estas palabras se han combinado para optimizar la recopilación de trabajos científicos sobre el potencial terapéutico de las MSCs en el tratamiento del EA, el intervalo de búsqueda seleccionado en este caso ha abarcado desde el año 2010 hasta la actualidad, debido a que el primer artículo publicado sobre este tema data del 2010. Además, en la presente revisión la guía *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) ha sido utilizada como referencia para la búsqueda de trabajos científicos, así como para la organización y presentación de los resultados. Se han incluido artículos tanto en castellano como en inglés. Para seleccionar los estudios relevantes se han aplicado los siguientes criterios de inclusión: que hayan evaluado el uso de MSCs en el tratamiento de asma en modelos animales, que hayan detallado la fuente y el tipo de MSCs utilizadas, así como su procedencia y naturaleza, que incluyan información sobre el protocolo de administración (dosis, vía y momento de la aplicación), que hayan analizado los efectos inmunomoduladores de las MSCs así como su efecto sobre la remodelación pulmonar y la respuesta inflamatoria, que utilizaran el diseño de doble ciego para analizar resultados y un grupo control. En lo que se refiere a los criterios de exclusión, se han descartado estudios que no utilizaran modelos animales específicos para el asma, revisiones de literatura, editoriales o estudios no originales que se centran en la evidencia empírica.

La selección de los artículos se ha llevado a cabo en dos fases, en primer lugar, se han revisado los títulos y resúmenes para excluir estudios claramente irrelevantes o duplicados. Posteriormente, se ha realizado una revisión completa de los textos seleccionados aplicando los criterios de inclusión y exclusión previamente mencionados. Los datos extraídos han incluido el apellido del primer autor, año de publicación, modelo animal utilizado, número de animales, alérgeno inoculado, utilización de grupos control, uso de doble ciego en el estudio, origen de las MSCs, tipo (autólogas, alogénicas o xenogénicas), dosis, vía de administración,

número de tratamientos, momento de aplicación de los tratamientos, citoquinas y células inflamatorias estudiadas, efectos inmunomoduladores, técnica empleada para su medición y efectos sobre la remodelación y/o regeneración del epitelio pulmonar.

5-. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1-. INFORMACIÓN GENERAL DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS

La búsqueda en PubMed y Web of Science, utilizando las combinaciones booleanas "treatment", "asthma", "MSCs", "animal" y "equine" mostró un total de un estudio científico publicado. Por ello, se decidió eliminar del protocolo de búsqueda la palabra "equine". Una vez descartada esta palabra, y como se indica en el diagrama de flujo (Figura 1) se obtuvieron un total de 174 artículos y 125 artículos respectivamente en cada base de datos. En la fase de profundización se consultaron los títulos y los resúmenes de cada estudio resultando en la exclusión de 110 artículos de PubMed y 46 de Web of Science. Una vez realizado esto, se procedió a seleccionar los artículos según los criterios de inclusión mencionados previamente en el apartado de material y métodos. El cribado resultó en un total de 18 artículos de PubMed y 17 artículos de Web of Science. Por lo tanto, una vez aplicados todos los criterios de búsqueda se procede a analizar en profundidad un total de 18 artículos (Figura 1).

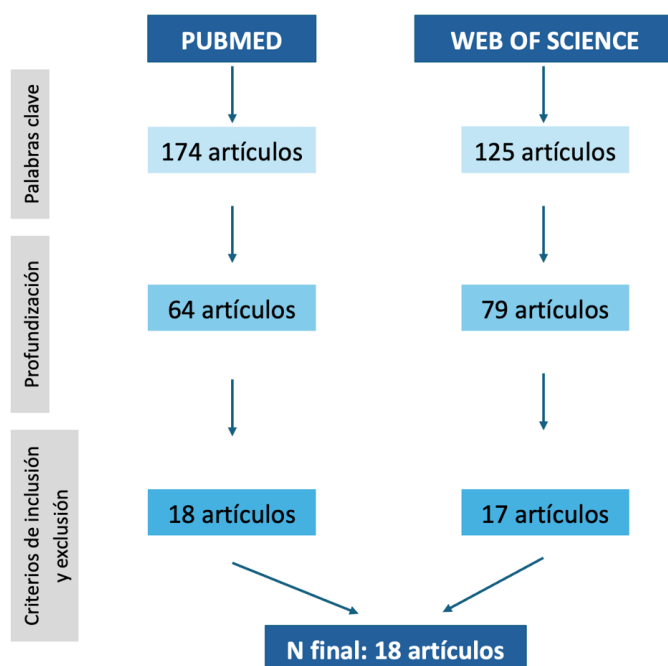


Figura 1: Diagrama de flujo de la obtención de los artículos de la revisión. Fuente: elaboración propia.

Autor	Año	País	Fuente MSC	TIPO	Receptores
Firinci	2011	Turquía	BM	Autólogas	Ratones (BALB/c)
Sun	2012	China	iPSC-MSCs y BM	Xenogénicas	Ratones (BALB/c)
Cho	2014	Corea	AT	Autólogas	Ratones C57BL/6
Lathrop	2014	EEUU	BM	Autólogas	Ratones C57BL/6
Martínez-González	2014	España	AD	Xenogénicas	Ratones (BALB/c)
Trzil	2014	EEUU	AT	Alogénicas	Gatos
Royce	2015	Australia	BM	Xenogénicas	Ratones (BALB/c)
Trzil	2015	EEUU	AT	Alogénicas	Gatos
Urbanek	2016	Italia	BM	Autólogas	Ratones (BALB/c)
Ahmadi	2017	Irán	BM	Alogénicas	Rata Wistar
Kang	2017	Corea	UC	Xenogénicas	Ratones (BALB/c)
Kitoko	2017	Brasil	BM, AD	Autólogas	Ratones C57BL/6
Abreu	2018	Brasil	BM	Autólogas	Ratones C57BL/6
Fang	2018	China	iPSC-MSCs	Xenogénicas	Ratones C57BL/6
Takeda	2018	EEUU	AT	Autólogas	Ratones C57BL/6
Castro	2020	Brasil	AD	Xenogénicas	Ratones C57BL/6
Cui	2020	EEUU	BM	Autólogas	Ratones C57BL/6
Adamič	2022	Eslovenia	AT	Autólogas	Caballo

Tabla 1: Características de los 18 artículos incluidos. BM, de sus siglas en inglés, *Bone Marrow*. PSC, de sus siglas en inglés, *Pluripotent Stem Cells*. AD, de sus siglas en inglés *Adipose Tissue*. UC, de sus siglas en inglés, *Umbilical Cord*. Fuente: Elaboración propia con datos recogidos de: Firinci et al., 2011; Sun et al., 2012; Cho et al., 2014; Lathrop et al., 2014; Martínez-González et al., 2014; Trzil et al., 2014; Royce et al., 2015; Trzil et al., 2015; Urbanek et al., 2016; Ahmadi et al., 2017; Kang et al., 2017; Kitoko et al., 2017; Abreu et al., 2018; Fang et al., 2018; Takeda et al., 2018; Castro et al., 2020; Cui et al., 2020; Adamič et al., 2022.

Entre los 18 artículos incluidos en la revisión, la mayoría de los equipos de investigación procedían de Estados Unidos y Brasil, con 5 y 3 artículos, respectivamente. Estos países fueron seguidos por China y Corea, que contribuyeron con 2 artículos cada uno. Además, se incluyó un artículo de cada uno de los siguientes países: Turquía, España, Australia, Italia, Irán y Eslovenia. En cuanto a la especie animal utilizada, la mayoría de los estudios (44.44%) emplearon ratones C57BL/6 (Cho et al., 2014; Lathrop et al., 2014; Kitoko et al., 2017; Abreu et al., 2018; Fang et al., 2018; Takeda et al., 2018; Castro et al., 2020; Cui et al., 2020), seguidos por ratones BALB/c (33.33%) (Firinci et al., 2011; Sun et al., 2012; Martínez-González et al., 2014; Royce et al., 2015; Urbanek et al., 2016; Kang et al., 2017). Otros modelos de asma incluyeron gatos (11,11%) (Trzil et al., 2014; Trzil et al., 2015), ratas Wistar (Ahmadi et al., 2017) y caballos (ambos 5.56%) (Adamič et al., 2022) (Tabla 1).

Tal y como se muestra en la Tabla 1, de los 18 artículos incluidos en esta revisión, siete artículos (38,89%) probaron el efecto de las MSCs derivadas de la médula ósea (BM-MSCs, de sus siglas en inglés, *Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells*) (Firinci et al., 2011; Lathrop et al.,

2014; Urbanek et al., 2016; Ahmadi et al., 2017; Kitoko et al., 2017; Abreu et al., 2018; Cui et al., 2020). Dos estudios (11,11%) probaron las células madre mesenquimales derivadas de células madre pluripotentes inducidas humanas (hiPSC-MSCs, de sus siglas en inglés, *Human Induced Pluripotent Stem Cell-derived Mesenchymal Stem Cells*) (Sun et al., 2012; Fang et al., 2018). Dos estudios (11,11%) probaron BM-MSCs de humana (HBM-MSCs, de sus siglas en inglés *Human Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells*) (Sun et al., 2012; Royce et al., 2015). Ocho estudios (44,44%) probaron MSCs derivadas de tejido adiposo (AD-MSCs, de sus siglas en inglés *Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells*) (Cho et al., 2014; Martínez-González et al., 2014; Trzil et al., 2014; Trzil et al., 2015; Kitoko et al., 2017; Takeda et al., 2018; Castro et al., 2020; Adamič et al., 2022). Finalmente, un estudio (5,55%) probó MSCs del cordón umbilical (UC-MSCs, de sus siglas en inglés, *Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells*) (Kang et al., 2017).

5.2.- REVISIÓN SISTEMÁTICA GENERAL

En cuanto al modelo de inducción del asma, el 50% de los estudios empleó la sensibilización con ovoalbúmina (OVA) (Firinci et al., 2011; Sun et al., 2012; Cho et al., 2014; Royce et al., 2015; Urbanek et al., 2016; Ahmadi et al., 2017; Kang et al., 2017; Fang et al., 2018; Takeda et al., 2018), un 16,67% utilizó exposición a extracto de ácaro de polvo doméstico (HDM, de sus siglas en inglés, *House Dust Mite*) (Kitoko et al., 2017; Abreu et al., 2018; Castro et al., 2020). Un 11,11% usó la exposición al alérgeno de césped de Bermuda (Trzil et al., 2014; Trzil et al., 2015). El resto de los autores utilizaron exposición a hifas de *Aspergillus fumigatus* (Lathrop et al., 2014), sensibilización dérmica e instilación intranasal de persultafo de amonio (Martínez-González et al., 2014), sensibilización con extracto de cucaracha (Cui et al., 2020) y exposición a heno mohoso (Adamič et al., 2022). Aunque los protocolos de sensibilización son específicos para cada especie, en el caso de los ratones, los autores muestran cierta preferencia por el modelo OVA en ratones, que imita bien la sensibilización alérgica característica del asma, aunque tiene limitaciones en la representación de las características complejas del AH (Firinci et al., 2011).

Si nos centramos en el tipo de MSCs, en la Tabla 1 se puede observar que el 50% fueron autólogas (Firinci et al., 2011; Cho et al., 2014; Lathrop et al., 2014; Urbanek et al., 2016; Kitoko et al., 2017; Abreu et al., 2018; Takeda et al., 2018; Cui et al., 2020; Adamič et al., 2022), el 33.33% xenogénicas (Sun et al., 2012; Martínez-González et al., 2014; Royce et al., 2015; Kang et al., 2017; Fang et al., 2018; Castro et al., 2020) y el 16.67% autólogas (Trzil et al., 2014; Trzil et al., 2015; Ahmadi et al., 2017). Esta equivalencia entre el uso de MSCs propias de los individuos de estudio y las no correspondientes a ellos mismos, sugiere una tendencia a

emplear células no coincidentes con el sistema inmunitario del receptor, lo que puede tener implicaciones tanto en la respuesta terapéutica como en la seguridad.

En términos de dosis, la más utilizada (44,44%) fue de 1×10^6 células (Firinci et al., 2011; Sun et al., 2012; Cho et al., 2014; Lathrop et al., 2014; Martínez-González et al., 2014; Royce et al., 2015; Fang et al., 2018; Adamič et al., 2022), seguido por 2×10^6 células (16,67%) (Trzil et al., 2015; Ahmadi et al., 2017; Cui et al., 2020) y 1×10^5 células (16,67%) (Kitoko et al., 2017; Abreu et al., 2018; Castro et al., 2020) (Tabla 2). La variabilidad en las dosis y vías de administración sugiere que no hay consenso sobre la cantidad óptima de MSCs ni sobre el método más efectivo para alcanzar un beneficio terapéutico en el asma.

Entre los estudios revisados, el 38,89 % utilizó la vía intravenosa para administrar MSCs (Firinci et al., 2011; Sun et al., 2012; Cho et al., 2014; Lathrop et al., 2014; Martínez-González et al., 2014; Trzil et al., 2014; Trzil et al., 2015; Kang et al., 2017; Fang et al., 2018; Takeda et al., 2018; Castro et al., 2020; Cui et al., 2020), siendo esta la más frecuente debido a su simplicidad y rápida biodistribución hacia el tejido pulmonar. Las vías intratraqueal (Urbanek et al., 2016; Ahmadi et al., 2017; Kitoko et al., 2017; Abreu et al., 2018) e intrabronquial (Adamic et al., 2022) representaron el 27,78 % y el 5,55 % de los estudios, respectivamente, destacándose por permitir una entrega más localizada en las vías respiratorias, lo que resulta especialmente beneficioso en modelos específicos como el equino, aunque son técnicas más invasivas (Tabla 2). Por último, un 5,55 % empleó la vía intranasal, considerada menos invasiva pero con limitaciones en la distribución uniforme de las células en el tejido pulmonar.

Si nos fijamos en el número de tratamientos con MSCs aplicados en cada estudio (Tabla 2), podemos observar que en la mayoría de ellos (61,11%) sólo se aplicó una única dosis de MSCs (Firinci et al., 2011; Martínez-González et al., 2014; Urbanek et al., 2016; Ahmadi et al., 2017; Kang et al., 2017; Kitoko et al., 2017; Abreu et al., 2018; Fang et al., 2018; Takeda et al., 2018; Cui et al., 2020; Adamič et al., 2022), en el 16,67% de los trabajos se aplicaron las MSCs dos veces (Sun et al., 2012; Lathrop et al., 2014; Royce et al., 2015), y por último un 22,22% de los autores decidieron inocular las MSCs en tres o más ocasiones (Cho et al., 2014; Trzil et al., 2014; Trzil et al., 2015; Castro et al., 2020).

AUTOR	DOSIS MSC (CÉLULAS)	VÍA	NÚMERO TRATAMIENTOS	TIEMPO TRATAMIENTO
FIRINCI	1×10^6	IV	1	Post-sensibilización
SUN	1×10^6	IV	2	Pre y post-sensibilización
CHO	1×10^6	IV	4	Post-sensibilización
LATHROP	1×10^6	IV	2	Post-sensibilización
MARTÍNEZ-GONZÁLEZ	1×10^6	IV	1	Post-sensibilización
TRZIL	$3,64 \times 10^6 - 2,5 \times 10^7$	IV	6	Post-sensibilización
ROYCE	1×10^6	IN	2	Post-sensibilización
TRZIL	$2 \times 10^6 - 1 \times 10^7$	IV	5	Post-sensibilización
URBANEK	5×10^4	IT	1	Post-sensibilización
AHMADI	2×10^6	IT	1	Post-sensibilización
KANG	5×10^5	IV	1	Pre-sensibilización
KITOKO	1×10^5	IT	1	Post-sensibilización
ABREU	1×10^5	IT	1	Post-sensibilización
FANG	1×10^6	IV	1	Pre-sensibilización
TAKEDA	2×10^5	IV	1	Post-sensibilización
CASTRO	1×10^5	IV	2-3	Post-sensibilización
CUI	2×10^6	IV	1	Pre-sensibilización
ADAMIČ	1×10^6	IB	1	Post-sensibilización

Tabla 2: información extraída de los artículos seleccionados sobre el protocolo de tratamiento con MSCs. IV: intravenoso. IN: intranasal. IT: intratraqueal. IB: Intrabronquial. La tabla refleja la dosis de MSCs, el número de tratamientos y el momento de aplicación del tratamiento en cada estudio. Elaboración propia con datos extraídos de Firinci et al., 2011; Sun et al., 2012; Cho et al., 2014; Lathrop et al., 2014; Martínez-González et al., 2014; Trzil et al., 2014; Royce et al., 2015; Trzil et al., 2015; Urbanek et al., 2016; Ahmadi et al., 2017; Kang et al., 2017; Kitoko et al., 2017; Abreu et al., 2018; Fang et al., 2018; Takeda et al., 2018; Castro et al., 2020; Cui et al., 2020; Adamič et al., 2022.

En lo que se refiere al momento de la administración, la mayoría de los estudios (55,56%) administraron el tratamiento después de la sensibilización (Firinci et al., 2011; Martínez-González et al., 2014; Ahmadi et al., 2017; Takeda et al., 2018; Adamič et al., 2022). Este

enfoque parece estar dirigido a controlar la respuesta inflamatoria una vez que se ha desencadenado la cascada inmunológica. Algunos estudios (22,2%) combinaron el tratamiento antes y después de la sensibilización, lo que podría sugerir un enfoque preventivo y terapéutico (Sun et al., 2012; Cui et al., 2020). Por otra parte, hay trabajos que aplican el tratamiento antes de la etapa de sensibilización (16,67%), este protocolo puede deberse a intentos de mitigar la respuesta inmune desde fases tempranas de la patología (Kang et al., 2017; Fang et al., 2018; Cui et al., 2020).

5.3-. EFECTO DE LAS MSCs SOBRE LOS MEDIADORES INFLAMATORIOS

Las citoquinas más frecuentemente evaluadas fueron (Tabla 3) IL-4 (61,11%) (Sun et al., 2012; Cho et al., 2014; Lathrop et al., 2014; Urbanek et al., 2016; Ahmadi et al., 2017; Kang et al., 2017; Kitoko et al., 2017; Abreu et al., 2018; Takeda et al., 2018; Castro et al., 2020; Adamič et al., 2022), IL-10 (Cho et al., 2014; Trzil et al., 2014; Trzil et al., 2015; Urbanek et al., 2016; Ahmadi et al., 2017; Kang et al., 2017; Kitoko et al., 2017; Abreu et al., 2018; Takeda et al., 2018) e IL-13 (Sun et al., 2012; Cho et al., 2014; Martínez-González et al., 2014; Urbanek et al., 2016; Kang et al., 2017; Abreu et al., 2018; Takeda et al., 2018; Castro et al., 2020) (ambas un 44.44%), y por último IL 5 (Sun et al., 2012; Cho et al., 2014; Urbanek et al., 2016; Kang et al., 2017; Kitoko et al., 2017; Takeda et al., 2018) (27.78%), todas ellas proinflamatorias y asociadas con la respuesta Th2. Esta respuesta inmune es una de las principales vías inflamatorias en el asma, caracterizada por la producción de IL-4, que promueve la síntesis de IgE, y de IL-5 e IL-13, que favorecen el reclutamiento de eosinófilos y la secreción de moco. La modulación de estas citoquinas por MSCs, observada en varios estudios, indica un posible mecanismo a través del cual las MSCs pueden mitigar la inflamación alérgica en el asma. La IL-10, una citoquina antiinflamatoria que apareció en casi el 45% de los estudios (Cho et al., 2014; Trzil et al., 2014; Trzil et al., 2015; Urbanek et al., 2016; Ahmadi et al., 2017; Kang et al., 2017; Kitoko et al., 2017; Abreu et al., 2018; Takeda et al., 2018), es crucial para inducir una respuesta reguladora que puede contrarrestar la inflamación Th2. El aumento de IL-10 observado en algunos estudios sugiere que las MSCs podrían fomentar un entorno inmunológico que favorece la resolución de la inflamación, reduciendo así los síntomas asmáticos y limitando el daño tisular.

Referente a las células inflamatorias, las mayoritariamente estudiadas fueron los linfocitos T (61,11%) (Sun et al., 2012; Cho et al., 2014; Martínez-González et al., 2014; Trzil et al., 2014; Trzil et al., 2015; Ahmadi et al., 2017; Kang et al., 2017; Kitoko et al., 2017; Fang et al., 2018;

Castro et al., 2020; Adamič et al., 2022) y los macrófagos alveolares (38.89%) (Sun et al., 2012; Martínez-González et al., 2014; Kitoko et al., 2017; Abreu et al., 2018; Takeda et al., 2018; Cui et al., 2020; Adamič et al., 2022). Las siguientes células inflamatorias más estudiadas fueron neutrófilos (22,22%) (Sun et al., 2012; Lathrop et al., 2014; Martínez-González et al., 2014; Adamič et al., 2022), eosinófilos (16,67%) (Sun et al., 2012; Lathrop et al., 2014; Adamič et al., 2022) y mastocitos (11,11%) (Firinci et al., 2011; Adamič et al., 2022). En último lugar las células inflamatorias menos estudiadas fueron las células caliciformes (Firinci et al., 2011), los miofibroblastos (Royce et al., 2015), las células epiteliales (Urbanek et al., 2016) y los monocitos (Adamič et al., 2022) (5,56% cada una de ellas) (Tabla 3).

PRIMER AUTOR	MEDIADORES DE LA INFLAMACIÓN	CÉLULAS RELACIONADAS CON EL AMBIENTE INFLAMATORIO DEL ASMA
FIRINCI	NO en suero	Mastocitos y células caliciformes
SUN	IL-4, IL-5, IL-13	Neutrófilos, eosinófilos, macrófagos y linfocitos
CHO	IL-4, IL-5, IL-10, IL-13, IFN- γ y TGF- β	Linfocitos T (CD4+CD25+Foxp3+)
LATHROP	IL-17a, IL-4, IL-6, IL-12(p40)	Neutrófilos y eosinófilos
MARTÍNEZ-GONZÁLEZ	IL-6, IL-13, IFN- γ	Neutrófilos, linfocitos y macrófagos
TRZIL	IL-10	Linfocitos T CD4+
ROYCE	TGF- β 1	Miofibroblastos
TRZIL	IL-10	Linfocitos T (CD5+CD4+FoxP3+, CD4+)
URBANEK	IL-4, IL-5, IL-10 e IL-13	Células epiteliales y de músculo liso
AHMADI	IL-4 e IL-10	Linfocitos T (CD3+CD4+ y CD3+CD8+)
KANG	IL-4, IL-5, IL-13, IL-10	Linfocitos T (CD4+CD25+Foxp3+)
KITOKO	IL-10, IL-4, IL-5, CCL11, CCL24 y TGF- β	Macrófagos alveolares, Linfocitos T (CD4+CD25+Foxp3+)
ABREU	IL-4, IL-13, VEGF e IL-10	Macrófagos alveolares M1 y M2
FANG	IL-17A, IFN- γ y p-STAT3	Linfocitos Th1, Th2 y Th17
TAKEDA	IL-4, IL-5, IL-10 e IL-13	Monocitos y macrófagos
CASTRO	IL-4, IL-13, eotaxina y TGF- β	Linfocitos T CD4+, CD8low
CUI	IL-6, IL-1 β , NOS2	Macrófagos alveolares M1 y M2
ADAMIČ	IL-1 β , IL-4, IL-8, IL-17, TNF α e IFN γ	Neutrófilos, eosinófilos, mastocitos, macrófagos y linfocitos

Tabla 3: información extraída de los artículos seleccionados sobre los marcadores que analizan para valorar la influencia de las MSCs sobre el ambiente inflamatorio del asma. IL, de sus siglas en inglés, *Interleukin*. IFN- γ , de sus siglas en inglés, *Interferon-gamma*. TGF- β , de sus siglas en inglés, *Transforming Growth Factor-beta*. CCL, de sus siglas en inglés, *C-C Motif Chemokine Ligand*. VEGF, de sus siglas en inglés, *Vascular Endothelial Growth Factor*. p-STAT, de sus siglas en inglés, *phosphorylated Signal Transducer and Activator of Transcription*. NOS, de sus siglas en inglés, *Nitric Oxide Synthase*. La tabla refleja las citoquinas y los tipos celulares estudiados en cada trabajo científico (Firinci et al., 2011; Sun et al., 2012; Cho et al., 2014; Lathrop et al., 2014; Martínez-González et al., 2014; Trzil et al., 2014; Royce et al., 2015; Trzil et al., 2015; Urbanek et al., 2016; Ahmadi et al., 2017; Kang et al., 2017; Kitoko et al., 2017; Abreu et al.,

2018; Fang et al., 2018; Takeda et al., 2018; Castro et al., 2020; Cui et al., 2020; Adamič et al., 2022).

5.4-. EFECTO DE LAS MSCs SOBRE LA REMODELACION DEL EPITELIO PULMONAR

En términos de efectos regenerativos, cerca del 70% de los estudios reportaron una reducción significativa en la hiperplasia de células caliciformes y una disminución en el engrosamiento epitelial, ambos indicadores de remodelación pulmonar en el asma (Firinci et al., 2011; Sun et al., 2012; Cho et al., 2014; Lathrop et al., 2014; Martínez-González et al., 2014; Royce et al., 2015; Urbanek et al., 2016; Kang et al., 2017; Fang et al., 2018; Takeda et al., 2018; Cui et al., 2020; Adamič et al., 2022). Además, el 15% de los estudios indicaron una mejora en la función mitocondrial de las células epiteliales bronquiales (Firinci et al., 2011; Urbanek et al., 2016; Castro et al., 2020), lo que podría estar relacionado con una mayor capacidad de recuperación del tejido. Además, en el 10% de los estudios (Trzil et al., 2014; Kitoko et al., 2017), las MSCs no lograron disminuir la hiperreactividad bronquial o la acumulación de moco, lo que apunta a una posible dependencia de los efectos regenerativos respecto a factores como el tipo y la dosis de MSCs, así como la vía de administración.

6-. DISCUSIÓN Y LIMITACIONES

Los resultados obtenidos en esta revisión destacan el potencial de las MSCs en la modulación de la inflamación y la remodelación del tejido pulmonar en modelos de asma animal. Los modelos animales utilizados en los estudios seleccionados en esta revisión abarcan principalmente ratones y, en menor medida, caballos y gatos. Los ratones, especialmente las cepas BALB/c y C57BL/6, fueron los más empleados debido a su disponibilidad, facilidad de manejo, bajo coste económico y capacidad para replicar aspectos específicos del asma alérgico mediante sensibilización (Firinci et al., 2011; Sun et al., 2012; Cho et al., 2014; Kang et al., 2017). Sin embargo, estos modelos presentan limitaciones, como la dificultad para representar la cronicidad y complejidad del asma en humanos y equinos (Lathrop et al., 2014; Royce et al., 2015). Por otro lado, los caballos, aunque solo hay un trabajo publicado, representan un modelo traslacional más relevante, ya que desarrollan asma de forma natural y comparten características fisiopatológicas y ambientales con el asma humano (Adamič et al., 2022). La inclusión de la especie felina, aunque limitada, se debe a la similitud de sus manifestaciones clínicas con las de los humanos asmáticos (Trzil et al., 2014; Trzil et al., 2015). Estas diferencias

en los modelos subrayan la importancia de elegir el modelo adecuado en función de los objetivos del estudio y del contexto clínico.

La variabilidad en las fuentes de MSCs (médula ósea, tejido adiposo, cordón umbilical) y la especie de la que proceden (autólogas, alogénicas o xenogénicas) representa un reto para la comparación de los resultados entre estudios. Las MSCs derivadas de médula ósea han demostrado resultados más consistentes en la reducción de la inflamación en comparación con las derivadas de tejido adiposo, que pueden no ser igualmente efectivas en todos los contextos (Shi et al., 2010). Además, el uso de MSCs alogénicas y xenogénicas presenta ventajas en términos de disponibilidad y uso clínico, aunque puede plantear desafíos relacionados con la compatibilidad inmunológica y la duración de sus efectos (Németh et al., 2009). En modelos murinos, las MSCs de origen humano han mostrado potentes efectos inmunomoduladores, incluso cuando provienen de fuentes no coincidentes, lo que podría ser clave para aplicaciones terapéuticas (Sun et al., 2012). Los efectos de las MSCs sobre los mediadores inflamatorios y la remodelación tisular son uno de sus principales beneficios terapéuticos. Las MSCs han demostrado la capacidad de reducir mediadores proinflamatorios como TNF α e IL-1 β , mientras promueven la secreción de citoquinas antiinflamatorias como IL-10 (Liang et al., 2011; Gupta et al., 2007). La polarización de los macrófagos hacia el fenotipo M2, mediada por las MSCs, también contribuye a la reducción de la inflamación crónica y el daño tisular (Mathias et al., 2013; Song et al., 2015).

Entre la variedad de alérgenos utilizados para reproducir el cuadro asmático, la más popular ha sido la OVA, que se utiliza comúnmente para inducir asma en ratones, debido a su facilidad para reproducir las características de esta enfermedad como la inflamación de las vías respiratorias y la producción de moco (Daubeuf & Frossard, 2013; Fraga-Iriso et al., 2009). En lo referente a la especie felina, los alérgenos de césped de Bermuda también se utilizaron para inducir respuestas asmáticas similares a las observadas en humanos y caballos, resaltando su utilidad como modelo alternativo (Trzil et al., 2014; Trzil et al., 2015). En el caso del caballo, la facilidad para inducir el EA mediante exposición a heno mohoso permite estudios controlados de exacerbación y remisión, proporcionando un enfoque más realista para evaluar los efectos de las MSCs (Adamič et al., 2022). Además, el tamaño y la longevidad del modelo equino facilitan el estudio de tratamientos a largo plazo y la evaluación de múltiples aplicaciones de MSCs, lo que sería difícil de lograr en modelos murinos debido a su corta vida y diferencias anatómicas (Lange-Consiglio et al., 2019).

En lo que se refiere al protocolo del tratamiento con MSCs, la administración por vía intravenosa fue la más utilizada en el modelo murino. Esto se debe a que es menos invasiva en comparación con otras vías, su simplicidad, y a la alta retención inicial de MSCs en los capilares pulmonares. Esta retención en el lecho pulmonar puede ser particularmente beneficiosa para tratar enfermedades respiratorias como el asma, ya que las MSCs pueden interactuar directamente con el entorno inflamatorio. Sin embargo, su principal inconveniente es su biodistribución ya que la "captura inicial" de MSCs en órganos como el hígado reduce su biodisponibilidad en el tejido pulmonar a largo plazo (Lathrop et al., 2014). Por otro lado, la administración intrabronquial permite una localización precisa en las áreas afectadas del pulmón, maximizando la concentración local de MSCs y minimizando la exposición sistémica, pero es un procedimiento invasivo que puede aumentar el riesgo de complicaciones locales como irritación o daño bronquial (Adamič et al., 2022). La vía intratraqueal, aunque menos invasiva que la intrabronquial, asegura una distribución más uniforme de las MSCs en el árbol bronquial y reduce la redistribución hacia otros órganos (Urbanek et al., 2016). Sin embargo, varios estudios demuestran que su efectividad puede ser menor en comparación con la intrabronquial en patologías pulmonares focalizadas (Mariñas-Pardo et al., 2014). Respecto a la vía intranasal, tan solo uno de los estudios seleccionados en esta revisión la utiliza, según los autores esta vía permite una entrega directa y no invasiva de MSCs al tejido pulmonar, mejorando la biodisponibilidad y reduciendo posibles efectos secundarios sistémicos (Royce et al., 2015).

Si nos centramos en la dosis utilizada de MSCs, los estudios analizados muestran una considerable variación en las dosis administradas de MSCs, que oscilan entre 1×10^5 y $2,5 \times 10^7$ células por tratamiento (Adamič et al., 2022; Firinci et al., 2011; Sun et al., 2012; Trzil et al., 2014). Algunos trabajos han explorado diferentes dosis de MSCs en gatos asmáticos, utilizando rangos que variaron entre $3,64 \times 10^6$ y $2,5 \times 10^7$ células (Trzil et al., 2014, Trzil et al., 2015). Aunque se observaron mejoras en la inflamación y en los síntomas respiratorios, las diferencias entre las dosis administradas no fueron estadísticamente significativas ni concluyentes en estos estudios. Además, la comparación directa entre dosis y eficacia es limitada debido a la heterogeneidad en los diseños experimentales y modelos animales utilizados. Esto indica que, si bien las dosis más altas podrían tener un efecto más pronunciado, aún se necesitan investigaciones adicionales que evalúen sistemáticamente diferentes concentraciones de MSCs para establecer una relación dosis-respuesta clara.

En cuanto al número de tratamientos, el 60% de los estudios emplearon una única administración, mientras que el resto aplicó dosis repetidas, en ocasiones con intervalos prolongados. Los tratamientos repetidos con MSCs muestran efectos acumulativos, promoviendo una reducción sostenida de la inflamación y mejoras estructurales más profundas, como la disminución del grosor de la pared bronquial y la reducción de la acumulación de células inflamatorias (Trzil et al., 2015; Ahmadi et al., 2017; Cui et al., 2020). Esto refuerza la idea de que múltiples tratamientos podrían ser necesarios para lograr una mejora duradera y un impacto significativo en la remodelación pulmonar (Firinci et al., 2011; Martínez-González et al., 2014; Urbanek et al., 2016; Kitoko et al., 2017). Los estudios que emplearon tratamientos con múltiples administraciones (Trzil et al., 2015; Castro et al., 2020) mostraron efectos positivos en la reducción de la inflamación, pero no compararon directamente esta estrategia con administraciones únicas. Por lo tanto, aunque los tratamientos repetidos podrían ser beneficiosos para prolongar los efectos terapéuticos, no se puede concluir su superioridad sin estudios que evalúen esta variable de manera específica.

El momento de administración del tratamiento también difiere significativamente entre los estudios. La mayoría optó por administrar MSCs tras la sensibilización (Firinci et al., 2011; Martínez-González et al., 2014; Adamič et al., 2022), con el objetivo de modular la respuesta inflamatoria una vez desencadenada. Además, en algunos estudios como los de Kang et al. (2017) y Cui et al. (2020), las MSCs se administraron antes de la sensibilización, con el objetivo de evaluar su efecto en la prevención del desarrollo de la inflamación. Estos protocolos mostraron resultados positivos en la modulación de la respuesta inmune desde etapas tempranas, aunque su eficacia y aplicabilidad requieren ser confirmadas en investigaciones adicionales. Otros, como Sun et al. (2012) y Cui et al. (2020), combinaron administraciones antes y después de la sensibilización, buscando efectos preventivos y terapéuticos. Este enfoque combinatorio podría ser especialmente relevante en casos crónicos o recurrentes, como el SEA, aunque se necesitan más estudios para evaluar su eficacia a largo plazo.

Para evaluar la influencia de las MSCs sobre el componente inflamatorio del asma, la IL-4, IL-10 e IL-13 fueron las interleuquinas más frecuentemente analizadas debido a su papel central en la regulación de la respuesta inmune en el asma. La IL-4, evaluada en el 61.11% de los estudios, está directamente implicada en la polarización hacia la respuesta Th2, característica del asma alérgico. La reducción de sus niveles tras la administración de MSCs sugiere un efecto modulador sobre las células Th2 y la producción de inmunoglobulina E (IgE) (Sun et al., 2012; Cho et al., 2014). Por otro lado, la IL-10, una citoquina antiinflamatoria, mostró aumentos

significativos en varios estudios (Martínez-González et al., 2014; Ahmadi et al., 2017). Este hallazgo es consistente con la capacidad de las MSCs para inducir la polarización de macrófagos hacia el fenotipo M2 y suprimir la inflamación crónica. Por último, la IL-13, menos estudiada pero igualmente relevante, se asocia con la remodelación de las vías respiratorias y la producción excesiva de moco. Su reducción tras el tratamiento con MSCs refuerza la hipótesis de su efecto beneficioso en la remodelación pulmonar. En cuanto a las células inflamatorias estudiadas, los neutrófilos, eosinófilos y macrófagos fueron los más relevantes. Los neutrófilos se destacaron como las células predominantes en modelos murinos de asma inducido por alérgenos como HDM y OVA, reflejando una inflamación aguda y crónica característica del asma grave (Firinci et al., 2011; Sun et al., 2012; Royce et al., 2015). Además, en varios estudios los eosinófilos mostraron una reducción tras la administración de MSCs (Cho et al., 2014; Kang et al., 2017). Por otro lado, los macrófagos alveolares recibieron especial atención por su papel dual en la inflamación y la resolución del daño tisular. Varios estudios publicaron que las MSCs promovieron la polarización de los macrófagos hacia un fenotipo M2 antiinflamatorio, evidenciado por un aumento en marcadores como IL-10 (Martínez-González et al., 2014; Ahmadi et al., 2017). Este cambio en el perfil inflamatorio sugiere que las MSCs no solo reducen la inflamación activa, sino que también favorecen procesos de reparación y regeneración en las vías respiratorias.

El efecto de las MSCs sobre la remodelación del epitelio pulmonar es uno de los aspectos más importantes a la hora de evaluar su potencial terapéutico sobre el asma. En general, se observó que la administración de MSCs puede reducir la hiperplasia de las células mucosas y mejorar la estructura del epitelio, lo que contribuye a una mejor funcionalidad pulmonar. Por ejemplo, Lathrop et al. (2014) mostraron una disminución significativa en el grosor del epitelio bronquial y la producción de moco. De manera similar, Martínez-González et al. (2014) encontraron que la administración de MSCs derivadas de tejido adiposo redujo la deposición de colágeno en las vías respiratorias, lo que sugiere un efecto protector contra la fibrosis pulmonar. Adicionalmente, Firinci et al. (2011) observaron una reducción en los niveles de TGF- β , un mediador clave en el proceso de fibrosis y remodelación. Este hallazgo resalta el papel de las MSCs no solo en la reparación directa del epitelio, sino también en la modulación de los procesos moleculares que perpetúan el daño tisular. Sin embargo, la evidencia sigue siendo limitada en cuanto a la magnitud y duración de estos efectos, ya que pocos estudios han evaluado los cambios a largo plazo en la estructura pulmonar. Por tanto, se necesitan investigaciones adicionales para comprender mejor cómo estas células pueden influir en la

reversión o prevención de la remodelación del epitelio pulmonar en modelos de asma y su potencial traslacional en pacientes humanos y equinos.

7-. CONCLUSIONES

En base a la información recopilada en esta revisión, se pueden establecer las siguientes conclusiones:

1. Los modelos animales, especialmente el equino, ofrecen un marco traslacional valioso debido a sus similitudes fisiopatológicas con el asma humano, si bien es cierto la mayoría de los estudios se centraron en modelos murinos.
2. Las MSCs derivadas de tejido adiposo y médula ósea son las fuentes más empleadas en los estudios, destacando su capacidad para reducir citoquinas proinflamatorias como IL-4 e incrementar citoquinas antiinflamatorias como IL-10.
3. La administración de MSCs muestra una reducción significativa de la inflamación respiratoria y la remodelación pulmonar, aunque las variaciones en dosis, vías y momentos de administración reflejan la falta de consenso sobre los protocolos óptimos.
4. Las células madre mesenquimales (MSCs) han demostrado un prometedor potencial terapéutico en el tratamiento del asma, principalmente por su capacidad inmunomoduladora y regenerativa. Sin embargo, las limitaciones metodológicas, como la falta de estudios a largo plazo y la heterogeneidad en los diseños experimentales, subrayan la necesidad de investigaciones futuras para estandarizar el uso de MSCs en el tratamiento del asma.

7.1-. CONCLUSIONS

Based on the information gathered in this review, the following conclusions can be drawn:

1. Animal models, especially the equine, offer a valuable translational framework due to their pathophysiological similarities to human asthma, although most studies have focused on murine models.
2. MSCs derived from adipose tissue and bone marrow are the most widely used sources in studies, highlighting their ability to reduce pro-inflammatory cytokines such as IL-4 and increase anti-inflammatory cytokines such as IL-10.

3. Administration of MSCs shows a significant reduction in respiratory inflammation and lung remodelling, although variations in doses, routes and timing of administration reflect the lack of consensus on optimal protocols.
4. Mesenchymal stem cells (MSCs) have shown promising therapeutic potential in the treatment of asthma, mainly due to their immunomodulatory and regenerative capacity. However, methodological limitations, such as the lack of long-term studies and heterogeneity in experimental designs, underline the need for future research to standardise the use of MSCs in the treatment of asthma.

8-. VALORACIÓN PERSONAL

La realización del Trabajo de Fin de Grado me ha permitido llevar a cabo mi primera revisión bibliográfica. He aprendido a realizar búsquedas eficientes y a ser crítico con la información encontrada. Además, me ha dado la oportunidad de profundizar sobre una patología muy frecuente en la clínica equina. El aprendizaje de llevar a cabo búsqueda de información científica y la redacción de un texto de carácter científico son otros aspectos que me ha permitido aprender la realización de este Trabajo de Fin de Grado. A su vez, he ampliado mis conocimientos en el inglés de ámbito científico permitiéndome mejorar mi agilidad en la comprensión y el manejo del vocabulario específico. Por último agradecer a mi directora, Arantza Vitoria, por ofrecerme su ayuda y su tiempo, sin los cuales la presentación de este trabajo no habría sido posible.

9-. BIBLIOGRAFÍA

1. Abreu, S. C., Lopes-Pacheco, M., da Silva, A. L., Xisto, D. G., de Oliveira, T. B., Kitoko, J. Z., de Castro, L. L., Amorim, N. R., Martins, V., Silva, L. H. A., Gonçalves-de-Albuquerque, C. F., de Castro Faria-Neto, H. C., Olsen, P. C., Weiss, D. J., Morales, M. M., Diaz, B. L., & Rocco, P. R. M. (2018). Eicosapentaenoic acid enhances the effects of mesenchymal stromal cell therapy in experimental allergic asthma. *Frontiers in Immunology*, 9, 1147. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01147
2. Adamič, N., Prpar Mihevc, S., Blagus, R., Kramarič, P., Krapež, U., Majdič, G., Viel, L., Hoffman, A. M., Bienzle, D., & Vengust, M. (2022). Effect of intrabronchial administration of autologous adipose-derived mesenchymal stem cells on severe equine asthma. *Stem Cell Research & Therapy*, 13(1), 23. DOI: 10.1186/s13287-022-02704-7

3. Ahmadi, M., Rahbarghazi, R., Aslani, M. R., Shahbazfar, A.-A., Kazemi, M., & Keyhanmanesh, R. (2017). Bone marrow mesenchymal stem cells and their conditioned media could potentially ameliorate ovalbumin-induced asthmatic changes. *Biomedecine & Pharmacotherapie [Biomedicine & Pharmacotherapy]*, 85, 28–40. DOI: 10.1016/j.biopha.2016.11.127
4. Bianchi, M.E. (2007). DAMP, PAMP and alarmines: all we need to know about danger. *Journal of Leukocyte Biology*, 81 (1), 1-5. DOI: 10.1189/jlb.0306164
5. Boivin, R., Vargas, A., Cano, P., Lavoie, J.P. (2018). Glucocorticosteroids administration is associated with increased regulatory T cells in equine asthmatic lungs *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 201, 67–71. DOI: 10.1016/j.vetimm.2018.05.010
6. Bond, SL, Wooten, JG, Taylor, KH, et al. (2020). Asma equina y la posible aplicación de la terapia con células madre. *Stem Cells Translational Medicine*, 9(11), 1430-1437 DOI: 10.1002/sctm.19-0428
7. Bullone, M., & Lavoie, J. P. (2015). Asthma “of horses and men” how can equine heaves help us better understand human asthma immunopathology and its functional consequences? *Molecular immunology*, 66(1), 97-105. DOI: 10.1016/j.molimm.2014.12.005
8. Bullone, M., & Lavoie, J. P. (2020). The equine asthma model of airway remodeling: from a veterinary to a human perspective. *Cell and tissue research*, 380(2), 223-236. DOI: 10.1007/s00441-019-03117-4
9. Castro, L. L., Kitoko, J. Z., Xisto, D. G., Olsen, P. C., Guedes, H. L. M., Morales, M. M., Lopes-Pacheco, M., Cruz, F. F., & Rocco, P. R. M. (2020). Multiple doses of adipose tissue-derived mesenchymal stromal cells induce immunosuppression in experimental asthma. *Stem Cells Translational Medicine*, 9(2), 250–260. DOI: 10.1002/sctm.19-0120
10. Ceriotti, S., Bullone, M., Leclère, M., Ferrucci, F. y Lavoie, JP (2020). Severe asthma is associated with a remodelling of the pulmonary arteries in horses. *Plos One*, 15 (10). DOI: 10.1371/journal.pone.0239561
11. Cho, K.-S., Park, M.-K., Kang, S.-A., Park, H.-Y., Hong, S.-L., Park, H.-K., Yu, H.-S., & Roh, H.-J. (2014). Adipose-derived stem cells ameliorate allergic airway inflammation by inducing regulatory T cells in a mouse model of asthma. *Mediators of Inflammation*, 2014, 436476. DOI: 10.1155/2014/436476
12. Cordeau, M. E., Joubert, P., Dewachi, O., Hamid, Q., & Lavoie, J. P. (2004). IL-4, IL-5 and IFN- γ mRNA expression in pulmonary lymphocytes in equine heaves. *Veterinary immunology and immunopathology*, 97(1-2), 87-96. DOI: 10.1016/j.vetimm.2003.08.013

13. Cui, Z., Feng, Y., Li, D., Li, T., Gao, P., & Xu, T. (2020). Activation of aryl hydrocarbon receptor (AhR) in mesenchymal stem cells modulates macrophage polarization in asthma. *Journal of Immunotoxicology*, 17(1), 21–30. DOI: 10.1080/1547691X.2019.1706671
14. Couëtil, L., Cardwell, J. M., Leguillette, R., Mazan, M., Richard, E., Bienzle, D., Bullone, M., Gerber, V., Ivester, K., Lavoie, J.-P., Martin, J., Moran, G., Niedźwiedź, A., Pusterla, N., & Swiderski, C. (2020). Equine Asthma: Current understanding and future directions. *Frontiers in Veterinary Science*, 7, 450. DOI: 10.3389/fvets.2020.00450
15. Couëtil, L.L., Cardwell, V.G., Lavoie, J.P., Léguillette, R., Richard, E.A. (2016). Inflammatory Airway Disease of Horses—Revised Consensus Statement. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 30(2), 503-515. DOI: 10.1111/jvim.13824
16. Daubeuf, F., Frossard, N. (2013). Acute Asthma Models to Ovalbumin in the mouse. *Current Protocols in Mouse Biology*, 3(1), 31-37. DOI: 10.1002/9780470942390.mo120202
17. Davis, K.U. y Sheats, M.K. (2020). The Role of Neutrophils in the Patophysiolgy of Asthma in Humans and Horses. *Inflammation*, 44 (2), 450-465 . DOI: 10.1007/s10753-020-01362-2.
18. Dupuis-Dowd, F., & Lavoie, J.-P. (2022). Airway smooth muscle remodelling in mild and moderate equine asthma. *Equine Veterinary Journal*, 54(5), 865–874. DOI: 10.1111/evj.13514
19. Fang, S.-B., Zhang, H.-Y., Jiang, A.-Y., Fan, X.-L., Lin, Y.-D., Li, C.-L., Wang, C., Meng, X.-C., & Fu, Q.-L. (2018). Human iPSC-MSCs prevent steroid-resistant neutrophilic airway inflammation via modulating Th17 phenotypes. *Stem Cell Research & Therapy*, 9(1), 147. DOI: 10.1186/s13287-018-0897-y
20. Firinci, F., Karaman, M., Baran, Y., Bagriyanik, A., Ayyildiz, Z. A., Kiray, M., Kozanoglu, I., Yilmaz, O., Uzuner, N., & Karaman, O. (2011). Mesenchymal stem cells ameliorate the histopathological changes in a murine model of chronic asthma. *International Immunopharmacology*, 11(8), 1120–1126. DOI: 10.1016/j.intimp.2011.03.009
21. Fraga-Iriso, R., Núñez-Naveira, L., Brienza, N.S., Centeno-Cortés, A., López-Peláez, E., Vereá, H., Ramos-Barbón, D. (2009). Development of a murine model of airway inflammation and remodeling in experimental asthma. *Archivos de Bronconeumología ((English Edition))*, 45(9), 422-428. DOI: 10.1016/S1579-2129(09)73484-6
22. Gao, F., Chiu, S. M., Motan, D. A. L., Zhang, Z., Chen, L., Ji, H.-L., Tse, H.-F., Fu, Q.-L., & Lian, Q. (2016). Mesenchymal stem cells and immunomodulation: current status and future prospects. *Cell Death & Disease*, 7, e2062. DOI: 10.1038/cddis.2015.327

23. Gavala, M. L., Bashir, H., & Gern, J. E. (2013). Virus/allergen interactions in asthma. *Current Allergy and Asthma Reports*, 13(3), 298–307. DOI: 10.1007/s11882-013-0344-1
24. Gerber, V., Robinson, N. E., Luethi, S., Marti, E., Wampfler, B., & Straub, R. (2003). Airway inflammation and mucus in two age groups of asymptomatic well-performing sport horses. *Equine Veterinary Journal*, 35(5), 491–495. DOI: 10.2746/042516403775600424
25. Gerber, V. (2020). Genetics of equine respiratory disease. *The Veterinary Clinics of North America. Equine Practice*, 36(2), 243–253. DOI: 10.1016/j.cveq.2020.03.005
26. Golding, E., Neavyn Neita, A., Walshe, N., Hanlon, A., Mulcahy, G., & Duggan, V. (2023). Survey of the knowledge and perceptions of horse owners in Ireland of common clinical conditions and their impact. *Equine Veterinary Journal*, 55(2), 270–281. DOI: 10.1111/evj.13589
27. Grabcanovic-Musija, F., Obermayer, A., Stoiber, W., Krautgartner, W.-D., Steinbacher, P., Winterberg, N., Bathke, A. C., Klappacher, M., & Studnicka, M. (2015). Neutrophil extracellular trap (NET) formation characterises stable and exacerbated COPD and correlates with airflow limitation. *Respiratory Research*, 16(1), 59. DOI: 10.1186/s12931-015-0221-7
28. Gupta, N., Su, X., Popov, B., Lee, J. W., Serikov, V., & Matthay, M. A. (2007). Intrapulmonary delivery of bone marrow-derived mesenchymal stem cells improves survival and attenuates endotoxin-induced acute lung injury in mice. *The Journal of Immunology*, 179(3), 1855–1863. DOI: 10.4049/jimmunol.179.3.1855
29. Herszberg, B., Ramos-Barbón, D., Tamaoka, M., Martin, J. G., & Lavoie, J.-P. (2006). Heaves, an asthma-like equine disease, involves airway smooth muscle remodeling. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 118(2), 382–388. DOI: 10.1016/j.jaci.2006.03.044
30. Höglund, N., Nieminen, P., Mustonen, A.-M., Käkelä, R., Tollis, S., Koho, N., Holopainen, M., Ruhanen, H., & Mykkänen, A. (2023). Fatty acid fingerprints in bronchoalveolar lavage fluid and its extracellular vesicles reflect equine asthma severity. *Scientific Reports*, 13(1), 9821. DOI: 10.1038/s41598-023-36697-x
31. Howarth, P. H., Babu, K. S., Arshad, H. S., Lau, L., Buckley, M., McConnell, W., Beckett, P., Al Ali, M., Chauhan, A., Wilson, S. J., Reynolds, A., Davies, D. E., & Holgate, S. T. (2005). Tumour necrosis factor (TNFalpha) as a novel therapeutic target in symptomatic corticosteroid dependent asthma. *Thorax*, 60(12), 1012–1018. DOI: 10.1136/thx.2005.045260

32. Ivester, K. M., Couëttil, L. L., & Moore, G. E. (2018). An observational study of environmental exposures, airway cytology, and performance in racing thoroughbreds. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 32(5), 1754–1762. DOI: 10.1111/jvim.15226
33. Iwasaki, A., & Medzhitov, R. (2010). Regulation of adaptive immunity by the innate immune system. *Science (New York, N.Y.)*, 327(5963), 291–295. DOI: 10.1126/science.1183021
34. Kang, S.-Y., Park, D.-E., Song, W.-J., Bae, B.-R., Lee, J.-W., Sohn, K.-H., Lee, H.-S., Kang, H.-R., Park, H.-W., Chang, Y.-S., Choi, S.-J., Oh, W.-I., Min, K.-U., & Cho, S.-H. (2017). Immunologic regulatory effects of human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells in a murine ovalbumin asthma model. *Clinical and Experimental Allergy: Journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*, 47(7), 937–945. DOI: 10.1111/cea.12920
35. Kawai, T., & Akira, S. (2010). The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors. *Nature Immunology*, 11(5), 373–384. DOI: 10.1038/ni.1863
36. Klier, J., Geis, S., Steuer, J., Geh, K., Reese, S., Fuchs, S., Mueller, R. S., Winter, G., & Gehlen, H. (2018). A comparison of nanoparticulate CpG immunotherapy with and without allergens in spontaneously equine asthma-affected horses, an animal model. *Immunity, Inflammation and Disease*, 6(1), 81–96. DOI: 10.1002/iid3.198
37. Kitoko, J. Z., de Castro, L. L., Nascimento, A. P., Abreu, S. C., Cruz, F. F., Arantes, A. C., Xisto, D. G., Martins, M. A., Morales, M. M., Rocco, P. R. M., & Olsen, P. C. (2017). Therapeutic administration of bone marrow-derived mesenchymal stromal cells reduces airway inflammation without up-regulating Tregs in experimental asthma. *Clinical and Experimental Allergy: Journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*, 48(2), 205–216. DOI: 10.1111/cea.13048
38. Lange-Consiglio, A., Stucchi, L., Zucca, E., Lavoie, J. P., Cremonesi, F., & Ferrucci, F. (2019). Insights into animal models for cell-based therapies in translational studies of lung diseases: Is the horse with naturally occurring asthma the right choice? *Cytotherapy*, 21(5), 525–534. DOI: 10.1016/j.jcyt.2019.02.010
39. Lathrop, M. J., Brooks, E. M., Bonenfant, N. R., Sokocevic, D., Borg, Z. D., Goodwin, M., Loi, R., Cruz, F., Dunaway, C. W., Steele, C., & Weiss, D. J. (2014). Mesenchymal stromal cells mediate Aspergillus hyphal extract-induced allergic airway inflammation by inhibition of the Th17 signaling pathway. *Stem Cells Translational Medicine*, 3(2), 194–205. DOI: 10.5966/sctm.2013-0061

40. Lavoie, J. P., Leclere, M., Rodrigues, N., Lemos, K. R., Bourzac, C., Lefebvre-Lavoie, J., Beauchamp, G., & Albrecht, B. (2019). Efficacy of inhaled budesonide for the treatment of severe equine asthma. *Equine Veterinary Journal*, 51(3), 401–407. DOI: 10.1111/evj.13018
41. Le Blanc, K., & Davies, L. C. (2015). Mesenchymal stromal cells and the innate immune response. *Immunology Letters*, 168(2), 140–146. DOI: 10.1016/j.imlet.2015.05.004
42. Leclère, M., Lavoie-Lamoureux, A., Gélinas-Lymburner, E., David, F., Martin, J. G., & Lavoie, J.-P. (2011). Effect of antigenic exposure on airway smooth muscle remodeling in an equine model of chronic asthma. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, 45(1), 181–187. DOI: 10.1165/rcmb.2010-0300OC
43. Leclère, M., Lavoie-Lamoureux, A., Joubert, P., Relave, F., Setlakwe, E. L., Beauchamp, G., Couture, C., Martin, J. G., & Lavoie, J.-P. (2012). Corticosteroids and antigen avoidance decrease airway smooth muscle mass in an equine asthma model. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, 47(5), 589–596. DOI: 10.1165/rcmb.2011-0363OC
44. Leduc, L., Costa, M., & Leclère, M. (2024). The Microbiota and equine asthma: An integrative view of the gut-lung axis. *Animals: An Open Access Journal from MDPI*, 14(2). DOI: 10.3390/ani14020253
45. Liang, Z.-X., Sun, J.-P., Wang, P., Tian, Q., Yang, Z., & Chen, L.-A. (2011). Bone marrow-derived mesenchymal stem cells protect rats from endotoxin-induced acute lung injury. *Chinese Medical Journal*, 124(17), 2715–2722. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0366-6999.2011.17.027
46. Lo Feudo, C. M., Stucchi, L., Alberti, E., Stancari, G., Conturba, B., Zucca, E., & Ferrucci, F. (2021). The role of thoracic ultrasonography and airway endoscopy in the diagnosis of equine asthma and exercise-induced pulmonary hemorrhage. *Veterinary Sciences*, 8(11), 276. DOI: 10.3390/vetsci8110276
47. Margiana, R., Markov, A., Zekiy, A. O., Hamza, M. U., Al-Dabbagh, K. A., Al-Zubaidi, S. H., Hameed, N. M., Ahmad, I., Sivaraman, R., Kzar, H. H., Al-Gazally, M. E., Mustafa, Y. F., & Siahmansouri, H. (2022). Clinical application of mesenchymal stem cell in regenerative medicine: a narrative review. *Stem Cell Research & Therapy*, 13(1), 366. DOI: 10.1186/s13287-022-03054-0
48. Mariñas-Pardo, L., Mirones, I., Amor-Carro, O., Fraga-Iriso, R., Lema-Costa, B., Cubillo, I., Rodríguez Milla, M. Á., García-Castro, J., & Ramos-Barbón, D. (2014). Mesenchymal stem cells regulate airway contractile tissue remodeling in murine experimental asthma. *Allergy*, 69(6), 730–740. DOI: 10.1111/all.12392
49. Martínez-González, I., Cruz, M.-J., Moreno, R., Morell, F., Muñoz, X., & Aran, J. M. (2014). Human mesenchymal stem cells resolve airway inflammation, hyperreactivity, and

- histopathology in a mouse model of occupational asthma. *Stem Cells and Development*, 23(19), 2352–2363. DOI: 10.1089/scd.2013.0616
50. Mason, V. C., Schaefer, R. J., McCue, M. E., Leeb, T., & Gerber, V. (2018). eQTL discovery and their association with severe equine asthma in European Warmblood horses. *BMC Genomics*, 19(1), 581. DOI: 10.1186/s12864-018-4938-9
 51. Mathias, L. J., Khong, S. M. L., Spyroglou, L., Payne, N. L., Siatskas, C., Thorburn, A. N., Boyd, R. L., & Heng, T. S. P. (2013). Alveolar macrophages are critical for the inhibition of allergic asthma by mesenchymal stromal cells. *The Journal of Immunology*, 191(12), 5914–5924. DOI: 10.4049/jimmunol.1300667
 52. Medzhitov, R. (2007). Recognition of microorganisms and activation of the immune response. *Nature*, 449(7164), 819–826. DOI: 10.1038/nature06246
 53. Meiseberg, L. K., Delarocque, J., de Buhr, N., & Ohnesorge, B. (2024). Clinical variability of equine asthma phenotypes and analysis of diagnostic steps in phenotype differentiation. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 66(1), 51. DOI: 10.1186/s13028-024-00773-7
 54. Mönki, J., Saastamoinen, M., Karikoski, N., Rajamäki, M., Raekallio, M., Junnila, J., Särkijärvi, S., Norring, M., Valros, A., Oranen Ben Fatma, S., & Mykkänen, A. (2021). Effects of bedding material on equine lower airway inflammation: A crossover study comparing peat and wood shavings. *Frontiers in Veterinary Science*, 8, 656814. DOI: 10.3389/fvets.2021.656814
 55. Morini, M., Gobbo, F., Rinnovati, R., Romagnoli, N., Peli, A., Massarenti, C., Spadari, A., & Pietra, M. (2023). Bronchoalveolar lavage cytology in severe equine asthma: Cytocentrifugated versus sediment smear preparations. *Veterinary Sciences*, 10(8), 527. DOI: 10.3390/vetsci10080527
 56. Németh, K., Leelahavanichkul, A., Yuen, P. S. T., Mayer, B., Parmelee, A., Doi, K., Robey, P. G., Leelahavanichkul, K., Koller, B. H., Brown, J. M., Hu, X., Jelinek, I., Star, R. A., & Mezey, É. (2009). Erratum: Corrigendum: Bone marrow stromal cells attenuate sepsis via prostaglandin E₂-dependent reprogramming of host macrophages to increase their interleukin-10 production. *Nature Medicine*, 15(4), 462–462. DOI: 10.1038/nm0409-462b
 57. Pacholewska, A., Kraft, M. F., Gerber, V., & Jagannathan, V. (2017). Differential expression of serum MicroRNAs supports CD4⁺ T cell differentiation into Th2/Th17 cells in severe equine asthma. *Genes*, 8(12). DOI: 10.3390/genes8120383
 58. Pirie, R. S., Collie, D. D. S., Dixon, P. M., & McGorum, B. C. (2003). Inhaled endotoxin and organic dust particulates have synergistic proinflammatory effects in equine heaves (organic dust-induced asthma). *Clinical and Experimental Allergy: Journal of the British*

Society for Allergy and Clinical Immunology, 33(5), 676–683. DOI: 10.1046/j.1365-2222.2003.01640.x

59. Pirie, R. S., McLachlan, G., & McGorum, B. C. (2002). Evaluation of nebulised hay dust suspensions (HDS) for the diagnosis and investigation of heaves. 1: Preparation and composition of HDS. *Equine Veterinary Journal*, 34(4), 332–336. DOI: 10.2746/042516402776249092
60. Richard, E. A., Fortier, G. D., Pitel, P.-H., Dupuis, M.-C., Valette, J.-P., Art, T., Denoix, J.-M., Lekeux, P. M., & Van Erck, E. (2010). Sub-clinical diseases affecting performance in Standardbred trotters: diagnostic methods and predictive parameters. *Veterinary Journal (London, England: 1997)*, 184(3), 282–289. DOI: 10.1016/j.tvjl.2009.04.016
61. Robinson, N. E. (2001). International workshop on equine chronic airway disease. Michigan state university 16-18 June 2000. *Equine Veterinary Journal*, 33(1), 5–19. DOI: 10.2746/042516401776767412
62. Robinson, N. Edward, Berney, C., Eberhart, S., deFeijter-Rupp, H. L., Jefcoat, A. M., Cornelisse, C. J., Gerber, V. M., & Derksen, F. J. (2003). Coughing, mucus accumulation, airway obstruction, and airway inflammation in control horses and horses affected with recurrent airway obstruction. *American Journal of Veterinary Research*, 64(5), 550–557. DOI: 10.2460/ajvr.2003.64.550
63. Royce, S. G., Shen, M., Patel, K. P., Huuskes, B. M., Ricardo, S. D., & Samuel, C. S. (2015). Mesenchymal stem cells and serelaxin synergistically abrogate established airway fibrosis in an experimental model of chronic allergic airways disease. *Stem Cell Research*, 15(3), 495–505. DOI: 10.1016/j.scr.2015.09.007
64. Sage, S. E., Leeb, T., Jagannathan, V., & Gerber, V. (2024). Single-cell profiling of bronchoalveolar cells reveals a Th17 signature in neutrophilic severe equine asthma. *Immunology*, 171(4), 549–565. DOI: 10.1111/imm.13745
65. Setlakwe, E. L., Lemos, K. R., Lavoie-Lamoureux, A., Duguay, J.-D., & Lavoie, J.-P. (2014). Airway collagen and elastic fiber content correlates with lung function in equine heaves. *American Journal of Physiology. Lung Cellular and Molecular Physiology*, 307(3), L252–60. DOI: 10.1152/ajplung.00019.2014
66. Shi, Y., Hu, G., Su, J., Li, W., Chen, Q., Shou, P., Xu, C., Chen, X., Huang, Y., Zhu, Z., Huang, X., Han, X., Xie, N., & Ren, G. (2010). Mesenchymal stem cells: a new strategy for immunosuppression and tissue repair. *Cell Research*, 20(5), 510–518. DOI: 10.1038/cr.2010.44

67. Simões, J., Batista, M., & Tilley, P. (2022). The immune mechanisms of severe equine asthma-current understanding and what is missing. *Animals: An Open Access Journal from MDPI*, 12(6), 744. DOI: 10.3390/ani12060744
68. Simões, J., & Tilley, P. (2023). Decision making in severe equine asthma-diagnosis and monitoring. *Animals: An Open Access Journal from MDPI*, 13(24). DOI: 10.3390/ani13243872
69. Song, X., Xie, S., Lu, K., & Wang, C. (2015). Mesenchymal stem cells alleviate experimental asthma by inducing polarization of alveolar macrophages. *Inflammation*, 38(2), 485–492. DOI: 10.1007/s10753-014-9954-6
70. Sperl, C., Gerber, V., Drießlein, D., Klima, A., & Becher, A. M. (2019). Are respiratory clinical signs in horses associated with strongyle egg shedding rates on farms with varying egg shedding levels? *Journal of Equine Veterinary Science*, 75, 104–111. DOI: 10.1016/j.jevs.2019.01.006
71. Sun, Y.-Q., Deng, M.-X., He, J., Zeng, Q.-X., Wen, W., Wong, D. S. H., Tse, H.-F., Xu, G., Lian, Q., Shi, J., & Fu, Q.-L. (2012). Human pluripotent stem cell-derived mesenchymal stem cells prevent allergic airway inflammation in mice. *Stem Cells (Dayton, Ohio)*, 30(12), 2692–2699. DOI: 10.1002/stem.1241
72. Takeda, K., Webb, T. L., Ning, F., Shiraishi, Y., Regan, D. P., Chow, L., Smith, M. J., Ashino, S., Guth, A. M., Hopkins, S., Gelfand, E. W., & Dow, S. (2018). Mesenchymal stem cells recruit CCR2⁺ monocytes to suppress allergic airway inflammation. *The Journal of Immunology*, 200(4), 1261–1269. DOI: 10.4049/jimmunol.1700562
73. Takeuchi, O., & Akira, S. (2010). Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell*, 140(6), 805–820. DOI: 10.1016/j.cell.2010.01.022
74. Trzil, J. E., Masseau, I., Webb, T. L., Chang, C.-H., Dodam, J. R., Cohn, L. A., Liu, H., Quimby, J. M., Dow, S. W., & Reinero, C. R. (2014). Long-term evaluation of mesenchymal stem cell therapy in a feline model of chronic allergic asthma. *Clinical and Experimental Allergy: Journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*, 44(12), 1546–1557. DOI: 10.1111/cea.12411
75. Trzil, Julie E., Masseau, I., Webb, T. L., Chang, C.-H., Dodam, J. R., Liu, H., Quimby, J. M., Dow, S. W., & Reinero, C. R. (2015). Intravenous adipose-derived mesenchymal stem cell therapy for the treatment of feline asthma: a pilot study. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 18(12), 981–990. DOI: 10.1177/1098612X15604351
76. Urbanek, K., De Angelis, A., Spaziano, G., Piegari, E., Matteis, M., Cappetta, D., Esposito, G., Russo, R., Tartaglione, G., De Palma, R., Rossi, F., & D’Agostino, B. (2016). Intratracheal administration of mesenchymal stem cells modulates tachykinin system, suppresses

airway remodeling and reduces airway hyperresponsiveness in an animal model. *PloS One*, 11(7), e0158746. DOI: 10.1371/journal.pone.0158746

77. Wjst, V. F., Lübke, S., Wagner, B., Rhyner, C., Jentsch, M.-C., Arnold, C., Lohmann, K. L., & Schnabel, C. L. (2024). *Aspergillus fumigatus* antigen-reactive Th17 cells are enriched in bronchoalveolar lavage fluid in severe equine asthma. *Frontiers in Immunology*, 15, 1367971. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1367971
78. Zhang, H. J., Ye, F., Zong, C., Jing, Y. Y., Yang, X., Lai, F., Dong, Y., Pan, X., Zhu, J., Li, X., Liang, L., Hou, X., Wei, L., & Han, Z. (2016). Mesenchymal stem cells inhibit alveolar macrophages from polarization to inflammatory phenotype through the IL6/STAT3/SOCS3 signaling pathway. *Int. J. Clin. Exp. Med.*, 9, 13418-13432.