

## **Revitalizando las terapias en enfermedades autoinmunes: Nanopartículas como alternativa de tratamiento**

## **Revitalizing therapies in autoimmune diseases: nanoparticles as alternative therapeutic tools**

Karen Álvarez<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-1968-4647>, Mauricio Rojas<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0002-7791-9328>

### **Resumen**

Las enfermedades autoinmunes son trastornos complejos caracterizados por una respuesta inmune anormal. En estas enfermedades, el sistema inmune identifica erróneamente diferentes componentes del propio organismo como extraños, lo que provoca inflamación crónica y daño en múltiples sistemas de órganos y tejidos. Los tratamientos actuales suelen implicar el uso de fármacos inmunosupresores que suprimen ampliamente la respuesta del sistema inmune. Aunque estos medicamentos pueden ayudar a aminorar los síntomas, también conlleva importantes efectos secundarios debido a su naturaleza inespecífica. La nanotecnología, a través de la nanomedicina, juega un papel crucial en el tratamiento de estas enfermedades, mejorando la eficacia terapéutica de los fármacos y minimizando su toxicidad. Esta tecnología permite mejorar la biodisponibilidad de los medicamentos, una distribución más precisa en el cuerpo y un control más exacto sobre la liberación de los fármacos. Las

<sup>1</sup> Grupo de Inmunología Celular e Inmunogenética (GICIG), Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

\* Autor de correspondencia: [mauricio.rojas@udea.edu.co](mailto:mauricio.rojas@udea.edu.co)

nanopartículas (NP) son fundamentales en este proceso, capaces de superar barreras biológicas y dirigir los medicamentos directamente a los sitios afectados, lo que aumenta su eficacia y reduce los efectos secundarios. Este enfoque es especialmente prometedor en el tratamiento de enfermedades autoinmunes y cáncer, donde las NP pueden dirigirse a células específicas, como los macrófagos, los monocitos, células dendríticas y linfocitos B, para entregar tratamientos de manera más efectiva, con menos toxicidad y efectos adversos. La investigación en nanotecnología continúa avanzando, ofreciendo esperanza para tratamientos más efectivos y personalizados.

*Palabras clave:* autoinmunidad, inmunomodulación, linfocitos B, macrófagos, monocitos, nanopartículas

### **Abstract**

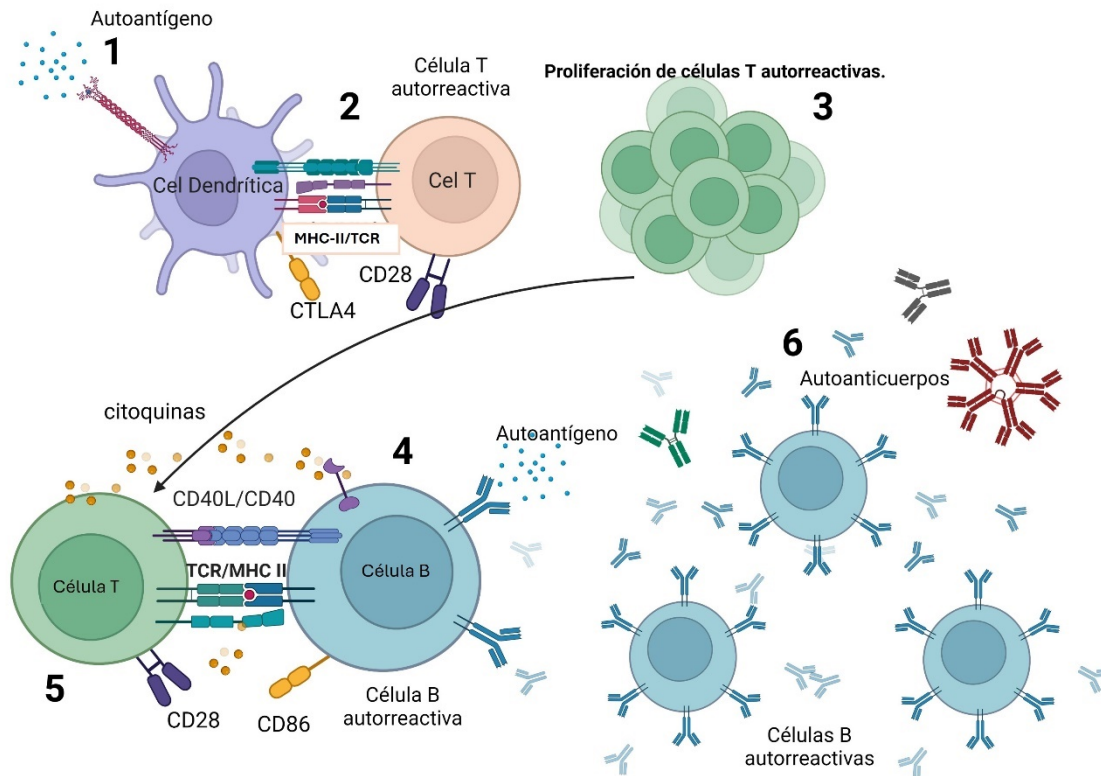
Autoimmune diseases, such as systemic lupus erythematosus (SLE), are complex disorders characterized by an abnormal immune response. In these diseases, the immune system mistakenly identifies different body components as foreign, leading to chronic inflammation and damage to multiple organ and tissue systems. Traditional treatments typically involve immunosuppressive drugs that broadly suppress the immune system. Although these medications can help control symptoms, they also carry significant side effects due to their nonspecific nature. Nanotechnology, through nanomedicine, plays a crucial role in treating diseases, improving drug therapeutic efficacy, and minimizing toxicity. This technology allows for better bioavailability of medications, more precise distribution in the body, and

more precise control over drug release. Nanoparticles (NP) are essential in this process, capable of overcoming biological barriers and directing drugs directly to the affected sites, increasing their effectiveness and reducing side effects. This approach is especially promising in treating autoimmune diseases and cancer. NPs can target specific cells, such as macrophages, monocytes, dendritic cells, and B lymphocytes, to deliver treatments more effectively, with less toxicity and adverse effects. Research in nanotechnology continues to advance, offering hope for more effective and personalized treatments.

*Keywords:* autoimmunity, B lymphocytes, immunomodulation, monocytes, macrophages, nanoparticles

## **INTRODUCCIÓN**

En circunstancias normales, el sistema inmunitario actúa como un centinela que sólo activa mecanismo de defensa frente a invasores extraños como bacterias, virus y otros agentes potencialmente nocivos. Sin embargo, en el caso de las enfermedades autoinmunes, este sistema identifica erróneamente las células, componentes estructurales o modificaciones del propio organismo como extraños e inicia un ataque (figura 1). Este ataque erróneo del sistema inmunitario provoca una inflamación generalizada y daños en diversos tejidos corporales, lo que da lugar a una serie de síntomas debilitantes.



**Figura 1.** Para que se establezca una autoinmunidad se requiere que una molécula propia que ha sido modificada por factores ambientales y que esté en exceso, pueda ser reconocida por una célula dendrítica (1), la cual digerirá y presentará a una célula T autorreactiva algunos componentes peptídicos induciendo su activación (2) y proliferación o expansión clonal (3). Esta célula T debió a su vez haber escapado de los mecanismos reguladores (ruptura de la tolerancia). El autoantígeno es también reconocido y presentado por células B (4) a las células T autorreactivas que se expandieron en (3) y estas a su vez cooperan para la activación, proliferación y diferenciación de las células B a células plasmáticas productoras de autoanticuerpos.

Para que se desencadene una enfermedad autoinmune, se requiere una combinación de factores que pueden variar según el tipo específico de enfermedad. Sin embargo, hay varios elementos comunes que juegan un papel crucial en el desarrollo que, aunque es multifactorial, involucra una interacción compleja entre factores genéticos, ambientales, inmunológicos y de regulación en el contexto de una inflamación crónica (figura 1). La comprensión de estos procesos es crucial para el desarrollo de estrategias terapéuticas dirigidas a prevenir o tratar estas condiciones (Kumar et al., 2019).

Los síntomas de las enfermedades autoinmunes varían mucho en función de la enfermedad y de los sistemas corporales afectados por la respuesta inmunitaria. Por ejemplo, el lupus puede causar fatiga, dolor articular y erupciones cutáneas; la artritis reumatoide se caracteriza por una dolorosa inflamación de las articulaciones; la esclerosis múltiple puede provocar problemas de control muscular y de visión, mientras que la colitis ulcerosa causa una inflamación duradera y úlceras en el tubo digestivo.

## **PREVALENCIA E IMPACTO**

Según la “*American Autoimmune Related Diseases Association*”, más de 100 tipos de enfermedades autoinmunes afectan aproximadamente al 5-10% de la población mundial. Estas afecciones, entre las que se incluyen el lupus, la artritis reumatoide y la diabetes de tipo uno, tienden a ser crónicas y pueden diezmar considerablemente la calidad de vida (Joseph et al., 2024; Wang et al., 2024). Además de afectar colectivamente a millones de personas en todo el mundo, implican una inversión considerable para los sistemas de salud debido a su carácter crónico y a la necesidad de un tratamiento a largo plazo.

En América Latina, la prevalencia de las enfermedades autoinmunes también es significativa. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), las enfermedades no transmisibles, incluidas las autoinmunes, son responsables de hasta el 80% de las muertes en la región. Sin embargo, se carece de datos completos sobre la prevalencia de enfermedades autoinmunes específicas en América Latina debido a la variabilidad en la definición de la enfermedad, los criterios de diagnóstico y las prácticas de notificación en los distintos países (Medina-Ramirez et al., 2024).

En Colombia, las enfermedades autoinmunes se reconocen cada vez más como un importante problema de salud. La “Community Oriented Program for Control of Rheumatic Diseases” (COPCORD)-Asociación Colombiana de Reumatología informó de una tasa de prevalencia significativa de enfermedades autoinmunes en el país (Londoño et al., 2018). La artritis reumatoide y el lupus eritematoso sistémico figuraban entre los trastornos autoinmunes más

comunes identificados. En reportes de pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) entre enero de 2012 y diciembre del 2016 en Colombia se estimó que la prevalencia de la enfermedad es de 91.9 por cada 100.000 personas (con una población total de 47.663.162), siendo más frecuente en mujeres (89% casos). Las regiones del país que presentaron una mayor prevalencia de la enfermedad son Bogotá, Antioquia y Valle del Cauca. Sin embargo, al igual que en el resto de Latinoamérica, la investigación sobre enfermedades autoinmunes en Colombia sigue siendo limitada. Se necesitan más estudios epidemiológicos para obtener una imagen más precisa de la carga de estas enfermedades y fundamentar las estrategias de salud pública. Estos esfuerzos serían cruciales para gestionar y mitigar el impacto de las enfermedades autoinmunes en las personas y los sistemas sanitarios de Colombia, América Latina y el resto del mundo.

## **PANORAMA ACTUAL DEL TRATAMIENTO**

A pesar de los importantes avances de la investigación biomédica, siguen sin encontrarse estrategias de tratamiento totalmente eficaces (tabla 1). Las estrategias de tratamiento actuales se centran en controlar los síntomas, reducir la actividad del sistema inmunitario y mantener las funciones corporales. La creciente prevalencia de estas enfermedades subraya la necesidad de seguir investigando para comprender mejor estas complejas afecciones y desarrollar estrategias más eficaces de prevención y tratamiento.

**Tabla 1.** Tipos de medicamentos y ejemplos de ellos que son utilizados para el tratamiento de enfermedades autoinmunes.

<b>Corticosteroides</b>	Como la prednisona, se usan para reducir la inflamación y suprimir la respuesta inmune.
<b>Inmunosupresores</b>	Como el metotrexato, azatioprina, ciclosporina y micofenolato mofetilo, que inhiben la respuesta inmune excesiva.
<b>Agentes biológicos</b>	Incluyendo medicamentos como el infliximab, adalimumab, etanercept y rituximab, que se dirigen a moléculas específicas involucradas en la respuesta inmune.
<b>Medicamentos modificadores de la enfermedad</b>	Como el sulfasalazina y la leflunomida, que se utilizan para tratar enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide.
<b>Terapia con antiinflamatorios no esteroides (AINE)</b>	Como el ibuprofeno y el naproxeno, que pueden ayudar a controlar la inflamación y el dolor asociados con algunas enfermedades autoinmunes.
<b>Agentes biológicos dirigidos</b>	Como el tocilizumab y el abatacept, que se enfocan en blancos específicos del sistema inmunológico para modular la respuesta inmune.

La naturaleza inespecífica y de amplio espectro de los tratamientos actuales, como los fármacos antiinflamatorios o inmunosupresores, a menudo produce efectos secundarios. Esta descripción general subraya la necesidad de tratamientos dirigidos, destacando el papel



potencial de las nanopartículas (NP) para ofrecer un enfoque más preciso y menos perjudicial para el manejo de enfermedades autoinmunes.

Es imprescindible seguir investigando para comprender mejor estos complejos trastornos y desarrollar tratamientos más eficaces y específicos (Li et al., 2022). Para el tratamiento de estas enfermedades se usan diferentes compuestos que incluyen: corticosteroides, inmunosupresores, agentes biológicos, medicamentos modificadores de la enfermedad, terapia con antiinflamatorios no esteroides (AINE) y agentes biológicos dirigidos. Ejemplos de estos medicamentos se muestran en la tabla 1 (Chandrashekara, 2012).

Estos fármacos se administran por diferentes vías que hacen necesarias concentraciones sistémicas elevadas para alcanzar una biodisponibilidad y efecto sobre los órganos afectados, pero afectando también aquellos órganos y tejidos que no están comprometidos observándose los llamados efectos colaterales. Por ejemplo, los corticosteroides son compuestos liposolubles de baja disponibilidad (aproximadamente 60%, cuando se administran vía oral). En el caso de la prednisolona se ha descrito que después de una dosis intravenosa de este medicamento de 0,66 mg/kg en humanos, la biodisponibilidad es de tan solo aproximadamente 62% (Garg & Jusko, 1994). Lo que evidencia la necesidad de desarrollar estrategias que permitan mejorarla.

## **TIPOS Y FUNCIONALIZACIÓN DE NANOPARTÍCULAS**

Por su potencial en la terapia de enfermedades autoinmunes, se han estudiado varias NP, incluidos liposomas, NP poliméricas y dendrímeros (An et al., 2023; Gad et al., 2021; Yang & Santamaria, 2021). Cada tipo tiene propiedades únicas que influyen en su interacción con el sistema inmunológico y la administración terapéutica. (Lemos et al., 2015; Mitarotonda et al., 2022; Zolnik et al., 2010).

La funcionalización con moléculas específicas, como anticuerpos o péptidos, mejora la especificidad de las NP, permitiéndoles apuntar a determinadas células o tejidos inmunes, minimizando así los efectos fuera del blanco molecular. (Lemos et al., 2015; Mitarotonda et al., 2022; Zolnik et al., 2010).

Las NP ofrecen un camino prometedor al mejorar la eficiencia para inducir la tolerancia específica de antígenos, un aspecto crítico en el manejo y la terapia de estos trastornos (Yang & Santamaria, 2021). Estos pequeños portadores pueden mejorar la farmacocinética de los fármacos, amplificar los efectos terapéuticos y mitigar los efectos secundarios a menudo asociados con la medicación a largo plazo para trastornos autoinmunes (Zhu et al., 2022). Dada la naturaleza crónica e inflamatoria de las enfermedades autoinmunes, el papel de las NP, a la hora de impulsar avances en los métodos de tratamiento, marca un cambio significativo hacia intervenciones terapéuticas más específicas y efectivas (Zhu et al., 2022).

Las NP y su papel en el tratamiento de enfermedades autoinmunes implican enfoques multifacéticos que se dirigen a diversos aspectos del sistema inmunológico para restablecer

el equilibrio y mitigar los síntomas de la enfermedad. Su aplicación en el tratamiento de enfermedades autoinmunes se basa en su capacidad para modular las respuestas inmunitarias, administrar agentes terapéuticos directamente a los sitios afectados o las células comprometidas e inducir tolerancia. A continuación, se detallan aspectos clave de cómo las NP contribuyen al manejo y tratamiento de enfermedades autoinmunes. Se describe su mecanismo de acción, las estrategias utilizadas para direccionarlas a una subpoblación celular (involucradas en la inmunopatología) en particular de las enfermedades autoinmunes, y algunas evidencias experimentales en las que se demuestra su potencial terapéutico en estas enfermedades.

### **MECANISMOS DE ACCIÓN: CÓMO INFLUYEN LAS NANOPARTÍCULAS EN LA RESPUESTA INMUNITARIA**

Las NP ofrecen un enfoque único para modular el sistema inmunológico, esencial para el tratamiento y manejo de enfermedades autoinmunes. Su interacción con el sistema inmunológico se puede clasificar en términos generales en dos mecanismos, principales:

**Inmunoestimulación.** Las NP pueden diseñarse para provocar una respuesta inmune, ya sea mediante la estimulación directa de células presentadoras de antígenos o mediante la administración de antígenos a compartimentos celulares específicos, ayudando así en la lucha contra infecciones o enfermedades (Zolnik et al., 2010).

**Inmunosupresión.** Al unirse a polímeros como el polietilenglicol (PEG), las NP pueden protegerse del reconocimiento inmunológico o pueden transportar moléculas inmunosupresoras para inhibir específicamente las respuestas inmunes. Esto es

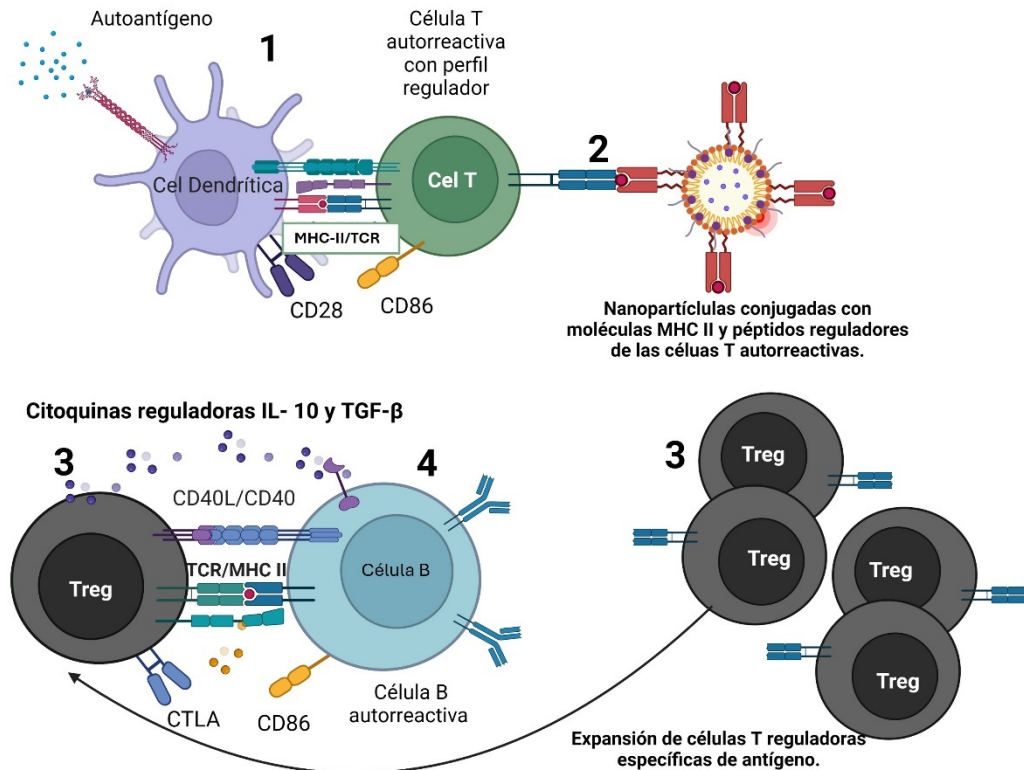
particularmente útil en enfermedades autoinmunes donde el sistema inmunológico ataca las propias células del cuerpo (Li et al., 2022; Zolnik et al., 2010).

A continuación, se describen algunas de las células involucradas en la inmunopatología de las enfermedades autoinmunes y se destaca la importancia de algunas preparaciones de NP para estimular o suprimir la acción de estas células como potenciales herramientas terapéuticas de estas enfermedades.

## **ENTREGA DIRIGIDA Y MODULACIÓN INMUNE**

Al modular el sistema inmunológico, las NP pueden suprimir o estimular las respuestas inmunes según sea necesario. Por ejemplo, pueden generar macrófagos con funciones reguladoras, beneficiosos para el tratamiento de otras enfermedades autoinmunes además de la diabetes tipo uno, o inducir a las células T reguladoras (Tregs) a restablecer el equilibrio inmunitario (Li et al., 2022; Mitarotonda et al., 2022).

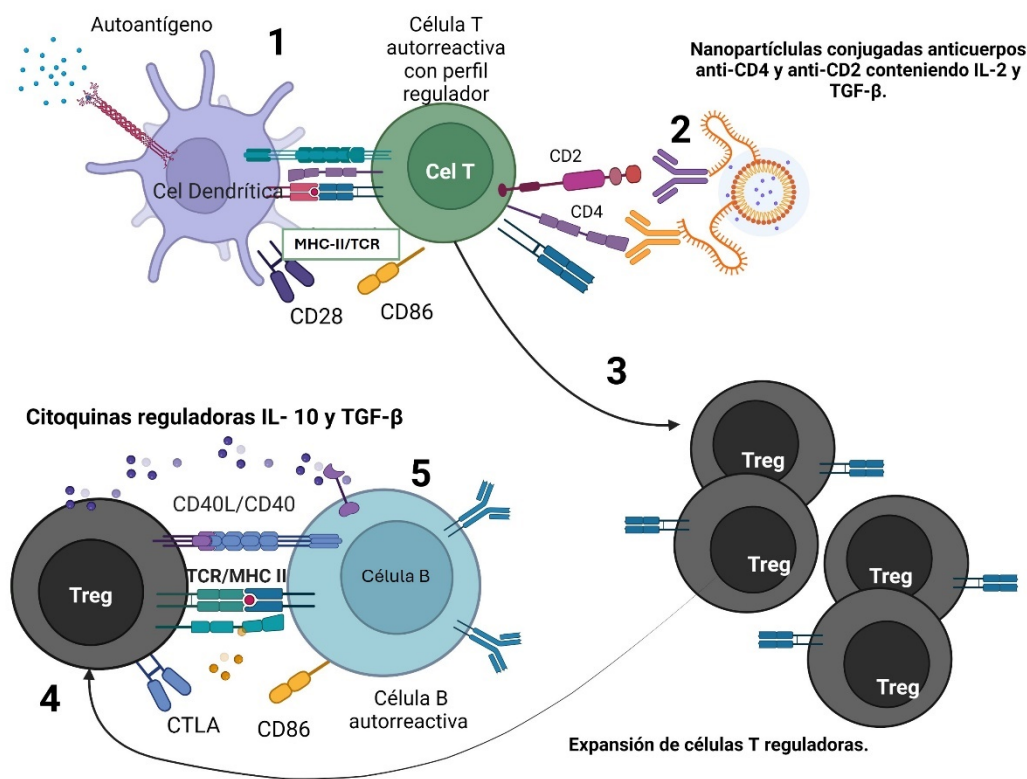
**Intervención sobre las células T reguladoras.** Una de las aplicaciones de las NP es la inducción de células T reguladoras (Tregs) específicas de antígeno sin suprimir toda la respuesta inmunitaria, sino, mediante los mecanismos fisiológicos modular el sistema inmunológico y promover la tolerancia frente a antígenos. Estas estrategias se centran en el aprovechamiento de las propiedades únicas de las NP para dirigir y entregar antígenos específicos junto con moléculas que promueven la diferenciación de las células T hacia un fenotipo regulador (Treg, figura 2) (Quintana, 2013).



**Figura 2.** El autoantígeno es reconocido por las células dendríticas y presentado a las células T. Para evitar la expansión de las células T autorreactivas se han diseñado nanopartículas decoradas en su superficie con segmentos del complejo mayor de histocompatibilidad y los péptidos autorreactivos (Quintana, 2013), pero esta nanopartícula desvía el comportamiento de las células T hacia un fenotipo regulador (3) que previenen la proliferación de las células B en células productoras de autoanticuerpos (4).

En un estudio sobre diabetes tipo uno en ratones, se utilizaron NP recubiertas con moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad y péptidos (pMHC-NP, figura 3) para expandir un tipo especial de células Treg en el cuerpo. Estas células ayudan a prevenir que el sistema

inmunológico ataque por error al propio cuerpo. Las NP contenían proteínas específicas de la enfermedad y se inyectaron en los ratones en dosis y momentos específicos para estimular la activación y expansión de estas células Treg. Las células T resultantes regularon la activación de otras células T que podrían causar daño al cuerpo, sin afectar negativamente al sistema inmunológico. Esta terapia mostró ser efectiva en ratones diabéticos, lo que sugiere que podría ser útil en el tratamiento de enfermedades autoinmunes como la diabetes tipo uno (Tsai et al., 2010).



**Figura 3.** Para evitar la expansión de las células T autorreactivas (1) se han diseñado nanopartículas que decoradas en su superficie con anticuerpos dirigidos contra el CD2 y el CD4 y dentro de ellas contienen IL-2 y TGF $\beta$  (2) para inducir la expansión y de células T y

su desviación hacia el fenotipo regulador (Horwitz et al., 2019), pero esta nanopartícula desvía el comportamiento de las células T hacia un fenotipo regulador (3) que previenen la proliferación de las células B (4) en células productoras de autoanticuerpos (5).

Algunos autores han diseñado NP de ácido poliláctico-co-glicólico (PLGA) funcionalizadas con anticuerpos anti-CD2/CD4 que contenían IL-2 y TGF- $\beta$  encapsulado. La administración intraperitoneal de estas NP en ratones con lupus indujo la expansión de las células Treg CD4+ y CD8+ y una marcada supresión de la producción de anticuerpos anti-ADN y una reducción de la enfermedad renal (Horwitz et al., 2019).

**Intervención sobre los linfocitos B.** Los linfocitos B son un componente fundamental del sistema inmunitario adaptativo y desempeñan un papel crucial en la protección del organismo contra patógenos (Wang et al., 2022; Yap & Chan, 2019). No obstante, en el contexto de las autoinmidades, los linfocitos B pueden jugar papeles contraproducentes y contribuir al desarrollo y progresión de enfermedades autoinmunes (Comi et al., 2021; Hampe, 2012; Nashi et al., 2010). Estas células son responsables de la producción de anticuerpos, que normalmente se unen a antígenos específicos para neutralizarlos o marcarlos para su destrucción. En las enfermedades autoinmunes, los linfocitos B pueden reconocer erróneamente componentes propios del cuerpo como si fueran antígenos extraños, lo que lleva a la producción de autoanticuerpos. Estos autoanticuerpos se unen a tejidos y células sanas, provocando una respuesta inflamatoria que puede resultar en daño tisular y disfunción orgánica (Comi et al., 2021; Hampe, 2012; Nashi et al., 2010).

Además de la producción de autoanticuerpos, los linfocitos B también influyen en las autoinmidades a través de su función como células presentadoras de antígeno. Pueden procesar y presentar antígenos propios a los linfocitos T, activándolos y perpetuando así la respuesta inmunitaria contra los tejidos del propio cuerpo (Silverman & Carson, 2003; Yap & Chan, 2019). También son productoras de citocinas y quimiocinas, como el TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-4, CCL22 y CCL17 (Wang et al., 2022), contribuyendo a prolongar el fenómeno inflamatorio característico de estas enfermedades.

Otra faceta importante es su papel en la regulación del sistema inmunitario. Los linfocitos B reguladores son una subpoblación celular que puede secretar citocinas antiinflamatorias y desempeñar un papel en la supresión de las respuestas inmunitarias. En las autoinmidades, se cree que el equilibrio entre los linfocitos B efectoras y reguladores puede estar alterado, llevando a una respuesta inmune exacerbada.

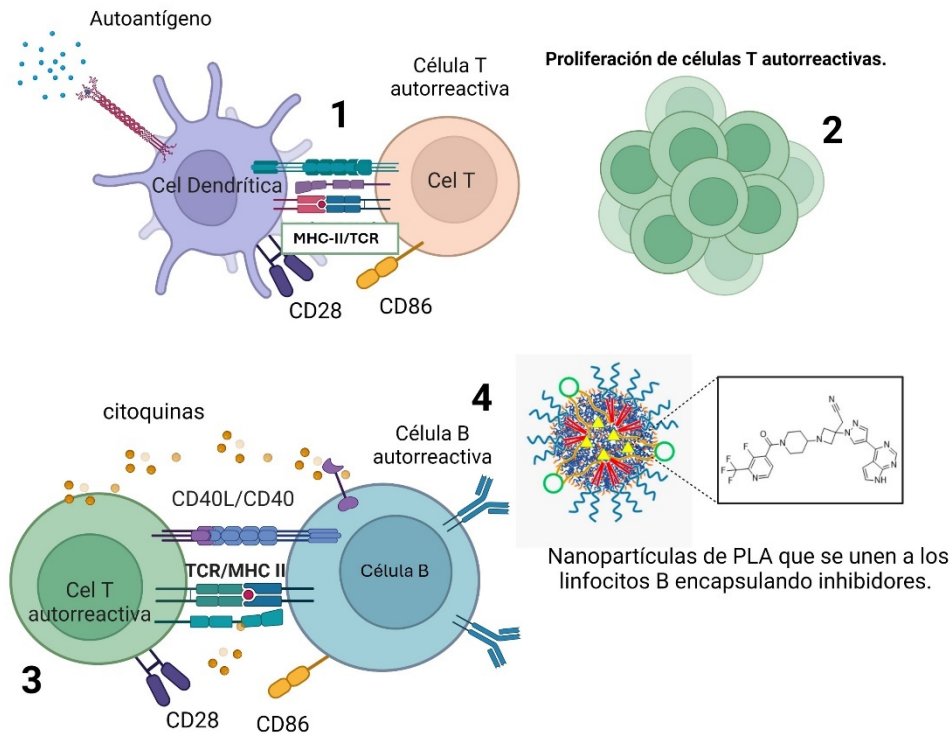
El estudio detallado de cómo los linfocitos B contribuyen a las enfermedades autoinmunes está impulsando el desarrollo de terapias dirigidas. Estas terapias buscan moderar la actividad de los linfocitos B patogénicos sin comprometer su capacidad para defender al cuerpo contra infecciones genuinas. Así, los linfocitos B representan tanto una fuente de patología como un blanco terapéutico en el manejo de las autoinmidades.

Una forma de modular el sistema inmunológico es intervenir directamente las células productoras de anticuerpos. En un estudio *in vitro*, se sintetizaron NP de ácido poli-láctico



(PLA) marcadas con rojo Nilo (NR) y se cargaron con un fármaco llamado Baricitinib, que se dirige a proteínas específicas (JAK1 y JAK2) en los linfocitos B. Estas proteínas son críticas en los procesos de activación y diferenciación de estas células, entre otras. Esto se hizo para determinar si estas NP podrían ayudar a controlar la función de los linfocitos B, que son importantes en las enfermedades autoinmunes (Alvarez et al., 2023). Estas NP se unen específicamente a los linfocitos B sin interactuar con otros tipos de células inmunitarias.

El uso de NP NR-PLA cargadas con Baricitinib produjo resultados interesantes. Estas NP fueron mejores para reducir la actividad, el crecimiento y la transformación de linfocitos B en células plasmáticas en comparación con el fármaco Baricitinib no encapsulado. También detuvieron la producción de ciertas señales del sistema inmunológico llamadas citocinas, que suelen ser hiperactivas en las enfermedades autoinmunes. Este trabajo sugiere que las NP de PLA podrían ser una forma prometedora de controlar las células B hiperactivas que contribuyen a enfermedades autoinmunes como el lupus eritematoso sistémico (figura 4). Esto podría abrir un camino nuevo y apasionante para el desarrollo de tratamientos de estas enfermedades (Alvarez et al., 2023).



**Figura 4.** Aunque los autoantígenos puedan ser reconocidos por células dendríticas (1), y presentados a una célula T autorreactiva que se activa y prolifera para (2) interactuar con linfocitos B que reconocen el autoantígeno. Esta célula B (4) que interactúa con las células T (3) para la producción de autoanticuerpos, puede ser bloqueada por nanopartículas de PLA conteniendo medicamentos inhibidores específicos de vías metabólicas de las células B (Alvarez et al., 2023).

**Intervención sobre monocitos y macrófagos.** Los monocitos y macrófagos son células esenciales del sistema inmunitario que desempeñan funciones cruciales en la defensa del organismo contra patógenos y en la regulación de procesos inflamatorios (Ginhoux et al., 2020). Sin embargo, estas células también tienen un papel significativo en el desarrollo y la

progresión de enfermedades autoinmunes (Burbano et al., 2014; Funauchi et al., 1993; Smiljanovic et al., 2018; Wu et al., 2017).

Los monocitos son leucocitos circulantes que pueden diferenciarse en macrófagos o células dendríticas una vez que ingresan a los tejidos. Los macrófagos son células fagocíticas residentes en los tejidos que desempeñan un papel clave en la respuesta inmune innata, al digerir microorganismos patógenos y células muertas o dañadas. Asimismo, actúan como presentadores de antígenos, un proceso que es fundamental para la activación de las respuestas inmunes adaptativas.

En el contexto de las autoinmunidades, los monocitos y macrófagos pueden contribuir al desarrollo de una respuesta inmunitaria contra componentes propios del cuerpo. Esto puede ocurrir cuando estas células presentan autoantígenos a células T autorreactivas, lo cual puede llevar a una respuesta inflamatoria crónica y daño tisular. Además, los macrófagos pueden secretar una variedad de mediadores proinflamatorios como citocinas y quimiocinas que exacerbaban la inflamación y el daño asociado con enfermedades autoinmunes (Burbano et al., 2014; Funauchi et al., 1993; Smiljanovic et al., 2018; Wu et al., 2017).

Un aspecto importante es que el estado de activación y el entorno en el que se encuentran los macrófagos puede influir en su papel en las autoinmunidades. Los macrófagos pueden adquirir diferentes fenotipos dependiendo de las señales del microambiente; algunos de estos

fenotipos pueden tener propiedades proinflamatorias que fomentan la autoinmunidad, mientras otros pueden ser reguladores y contribuir a la resolución de la inflamación.

En resumen, los monocitos y macrófagos juegan roles complejos en las enfermedades autoinmunes. Por un lado, pueden perpetuar la inflamación y el daño tisular a través de la presentación inapropiada de antígenos y la liberación de mediadores proinflamatorios. Por otro lado, también tienen el potencial de moderar la respuesta inmune y favorecer la resolución del proceso inflamatorio. Comprender mejor su función en las autoinmunidades es crucial para el desarrollo de terapias dirigidas que puedan modular su actividad para beneficio terapéutico.

La intervención de monocitos con NP conteniendo fármacos representa un avance significativo en la nanomedicina y abre nuevas perspectivas en las estrategias terapéuticas para combatir enfermedades complejas, incluyendo autoinmunidades (Alvarez & Rojas, 2023). Los monocitos ostentan una gran capacidad para migrar a través de los tejidos, se han identificado como vectores ideales para transportar agentes terapéuticos directamente a áreas afectadas por patologías.

Esta técnica innovadora aprovecha las propiedades intrínsecas de los monocitos para dirigirse a zonas de inflamación o infección y a entornos tumorales, donde estos fagocitos suelen acumularse como parte de la respuesta inmunitaria. Al intervenir los monocitos con NP cargadas con fármacos, se consigue una liberación controlada y dirigida del tratamiento, lo cual puede incrementar su eficacia al concentrar la acción del medicamento en el sitio

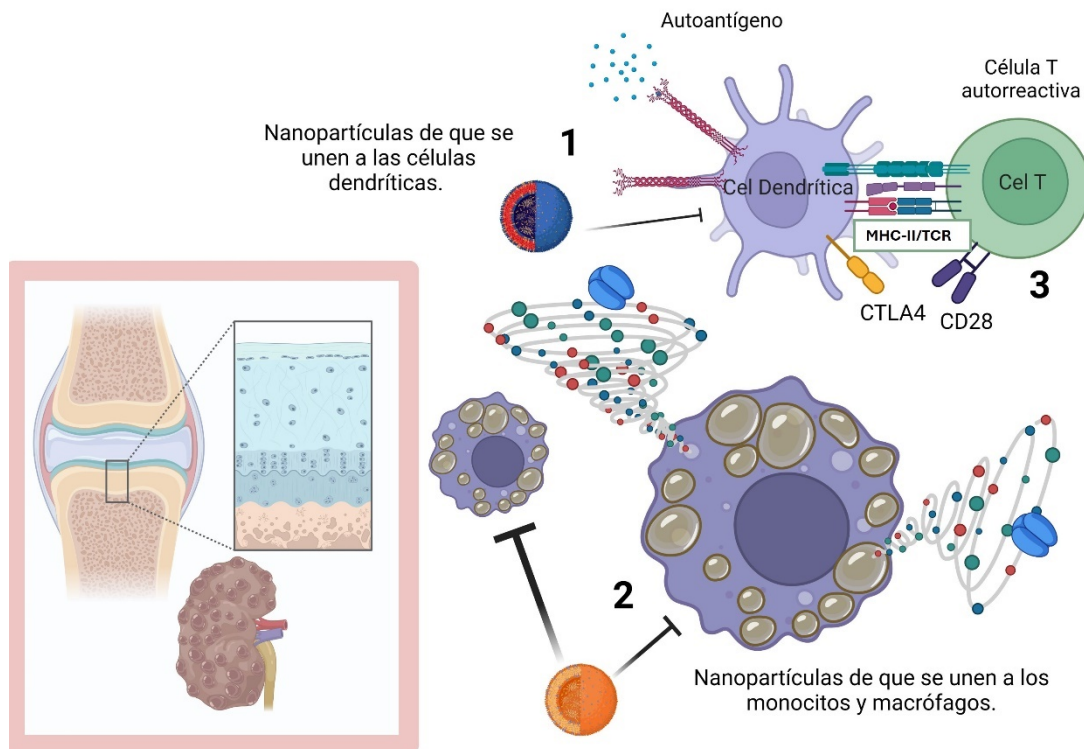
deseado y reducir los efectos secundarios asociados con la dosificación sistémica (Marco-Dufort et al., 2021; Sivamaruthi et al., 2022; Smolensky & Peppas, 2007).

Otra ventaja de esta modalidad terapéutica es la posibilidad de modificar la superficie de las NP para mejorar su interacción con los monocitos y optimizar su biodistribución. Además, las NP pueden ser diseñadas para responder a estímulos específicos dentro del entorno patológico, como cambios en el pH o la presencia de ciertas enzimas, lo que permite un direccionamiento aún más preciso del agente terapéutico.

Las aplicaciones potenciales de esta tecnología son vastas y abarcan desde el tratamiento de enfermedades inflamatorias y autoinmunes hasta la lucha contra infecciones y el abordaje de cánceres sólidos. A medida que la investigación avanza, se espera que la intervención de monocitos con NP conteniendo fármacos se consolide como una herramienta fundamental en la medicina personalizada, con el potencial de mejorar considerablemente los resultados clínicos en una variedad de condiciones patológicas.

**Interacción con las células dendríticas.** Las células dendríticas son componentes cruciales del sistema inmunitario, actuando como vigías que detectan la presencia de patógenos y desencadenan respuestas inmunitarias (Merad et al., 2013). Sin embargo, en el contexto de las enfermedades autoinmunes, el papel de estas células es doble y complejo (Ganguly et al., 2013). Por un lado, las células dendríticas son esenciales para mantener la tolerancia inmunológica, es decir, la capacidad del sistema inmunitario de distinguir entre lo propio y

lo ajeno, y evitar el ataque a las células y tejidos del cuerpo. Por otro lado, pueden contribuir al desarrollo de autoinmidades cuando esta tolerancia se rompe (figura 5).



**Figura 5.** Tempranamente las nanopartículas pueden interactuar con células dendríticas y desviar su fenotipo hacia células dendríticas supresoras que expresan el CTLA-4 (1), para que modulen las células T autorreactivas. En el sitio de la inflamación donde los linfocitos monocitos y macrófagos están mediando la respuesta inflamatoria crónica también pueden ser alcanzados por las nanopartículas que interactúan con estas células.

En condiciones normales, las células dendríticas capturan antígenos y los presentan a las células T en un contexto que promueve la tolerancia. Sin embargo, en las enfermedades autoinmunes, este equilibrio puede alterarse por factores genéticos, ambientales o infecciosos. Las células dendríticas pueden presentar autoantígenos (componentes normales del cuerpo) activando a las células T, lo que da lugar a una respuesta inmune contra los tejidos del individuo (Ganguly et al., 2013).

Además, se ha observado que, en ciertas autoinmidades, las células dendríticas pueden encontrarse en un estado de activación crónica o pueden expresar niveles anormalmente altos de moléculas co-estimuladoras que promueven la activación de las células T. Esto puede conducir a una amplificación de la respuesta inmune y al daño tisular característico de estas enfermedades.

Por tanto, comprendiendo mejor el papel que juegan las células dendríticas en la patogénesis de las enfermedades autoinmunes, se podrían desarrollar estrategias terapéuticas dirigidas específicamente a modular su función. Esto podría incluir tratamientos que busquen restaurar la tolerancia inmunológica o inhibir la presentación inadecuada de autoantígenos, para mitigar o prevenir el progreso de estas patologías.

El estado de activación de las células dendríticas es crucial. Las NP pueden controlar la inducción de células dendríticas tolerogénicas, que son esenciales para inducir la tolerancia inmune. Las NP ofrecen la posibilidad de administrar cantidades controladas de

autoantígenos y agentes tolerogénicos simultáneamente a las células dendríticas, dirigidas por ligandos dirigidos específicos de estas células. Sin embargo, este efecto puede ser anulado por moduladores proinflamatorios (Li et al., 2022).

Algunos autores han demostrado que después de la administración subcutánea de liposomas que contienen un péptido que constituye un segmento de la ovoalbúmina y calcitriol, la forma activa de la vitamina D, estas fueron fagocitadas por células dendríticas PD-L1<sup>hi</sup> de ratones previamente inmunizados con OVA/QuilA. Dicha captación redujo la expresión de MHC clase II y CD40. Los liposomas OVA<sub>323-339</sub>/calcitriol suprimieron la expansión, diferenciación y función de T efectoras e indujeron T reguladoras periféricas Foxp3<sup>+</sup> e IL-10<sup>+</sup> de una manera específica de antígeno. Adicionalmente, generaron liposomas en los que se encapsularon péptidos específicos de la enfermedad y calcitriol para determinar la respuesta de las células T autorreactivas endógenas en modelos murinos de artritis reumatoide y vasculitis. Estos liposomas disminuyeron las manifestaciones clínicas de la enfermedad y suprimieron la diferenciación y función de las células T de memoria específicas de antígeno. En consecuencia, la captación de los liposomas de péptido/calcitriol por las células dendríticas favorece la regulación de las células T específicas de antígeno e inducen tolerancia específica de antígeno en enfermedades autoinmunes inflamatorias (Galea et al., 2019).

## **DESAFÍOS Y DIRECCIONES FUTURAS**



A pesar del promisorio potencial terapéutico de las NP en el tratamiento de enfermedades autoinmunes, es necesario abordar desafíos como la escalabilidad, la rentabilidad y la posible toxicidad. La investigación en curso tiene como objetivo superar estos obstáculos y aprovechar plenamente el potencial de las NP en entornos clínicos (Lemos et al., 2015).

El Instituto de Investigación Scripps ha informado del éxito inicial con una estrategia basada en nanotecnología que se dirige únicamente a las células del sistema inmunitario que provocan una reacción autoinmune, destacando el potencial de tratamientos altamente específicos y efectivos (Brzezicka et al., 2022).

Esta sección subraya el papel fundamental que desempeñan las NP en el avance del tratamiento y manejo de enfermedades autoinmunes, ofreciendo esperanzas de opciones terapéuticas más específicas, efectivas y menos tóxicas.

## **CONSIDERACIONES PARA EL DISEÑO Y CARACTERÍSTICAS DE NANOPARTÍCULAS**

Las propiedades de las NP, incluido el tamaño, la forma, la carga y la rigidez, influyen significativamente en su interacción con el sistema inmunológico. Estas características afectan la absorción celular, el tiempo de circulación y la respuesta inmune general, por lo que es crucial adaptar las NP específicamente para cada aplicación terapéutica (Mitarotonda et al., 2022; Zolnik et al., 2010). Comprender estos mecanismos es vital para desarrollar terapias basadas en NP más seguras y efectivas para enfermedades autoinmunes, lo que

destaca la importancia de la investigación en curso en esta área (Mitarotonda et al., 2022; Zolnik et al., 2010).

**Seguridad.** A pesar del potencial terapéutico, las NP a veces pueden causar una inmunoestimulación o inmunosupresión no deseada, lo que genera preocupaciones de seguridad, como una mayor susceptibilidad a infecciones, trastornos inflamatorios o incluso cáncer (Zolnik et al., 2010)

**Vectorización de la terapia a sitios específicos.** Las NP pueden ser funcionalizadas con diferentes moléculas lo que permite dirigir de manera efectiva el tratamiento hacia las células o tejidos involucradas en la inmunopatología de diversas enfermedades, aumentando la concentración del fármaco en el área afectada y mejorando su eficacia terapéutica (Lee et al., 2021).

**Mejoramiento de la eficacia del tratamiento.** La entrega dirigida de fármacos mediante monocitos puede mejorar la eficacia del tratamiento al asegurar que una mayor proporción del agente terapéutico alcance el sitio deseado de acción, reduciendo la necesidad de dosis más altas que pueden ser necesarias cuando se administra el fármaco de manera sistémica. Dado que los monocitos pueden captar las NP en circulación y luego migrar a los sitios de inflamación en respuesta a señales quimiotácticas, permitiendo la llegada eficiente de los fármacos a estos sitios.

**Reducción de los efectos secundarios.** Al dirigir los fármacos específicamente a los sitios donde son necesarios, se reduce la exposición de tejidos sanos al tratamiento, lo que puede disminuir significativamente los efectos secundarios y la toxicidad asociada con el fármaco.

**Superación de barreras biológicas.** Las NP se pueden diseñar para superar barreras biológicas que normalmente limitan la eficacia de los fármacos, como la barrera hematoencefálica. Esto es útil para el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central, donde la entrega de fármacos es un desafío significativo.

**Potencial en la terapia contra el cáncer.** Las NP pueden ser dirigidas hacia tumores, donde pueden liberar fármacos quimioterapéuticos directamente en el microambiente tumoral. Esto no solo mejora la muerte de las células cancerosas, sino que también puede modificar el microambiente tumoral para hacerlo menos propicio para el desarrollo del cáncer y sus metástasis.

**Tratamiento de enfermedades autoinflamatorias.** Dado que varias células del sistema inmune juegan un papel crucial en la inflamación, entre las que se incluyen los monocitos y células dendríticas, dirigir estas células hacia áreas inflamadas con NP que contienen agentes antiinflamatorios o inmunomoduladores puede ser una estrategia efectiva para tratar enfermedades inflamatorias y autoinmunes.

**Entrega de vacunas y medicamentos.** Las NP desempeñan una doble función como vehículos para que las vacunas mejoren la inmunogenicidad y como portadores de

medicamentos para mejorar la focalización y la biodisponibilidad, abordando directamente los desafíos en el tratamiento de enfermedades autoinmunes al garantizar que los medicamentos alcancen sus blancos previstos de manera efectiva (Huang et al., 2024).

**Combate de patógenos y manejo de la inflamación.** Más allá de la administración, la NP combate activamente los patógenos y la inflamación, contribuyendo al desarrollo de biosensores avanzados para la detección de patógenos y técnicas de obtención de imágenes, cruciales para el diagnóstico y el tratamiento de enfermedades inflamatorias (Huang et al., 2024).

## CONCLUSIÓN

A medida que profundizamos en las complejidades de las enfermedades autoinmunes, el potencial de las NP emerge como un rayo de esperanza, que ofrece caminos hacia tratamientos que son a la vez específicos y potencialmente menos onerosos que los estándares actuales. Al mejorar la administración de fármacos, modular la respuesta inmunitaria e incluso mitigar directamente los síntomas de las enfermedades, las NP están a la vanguardia de una nueva era en el tratamiento de enfermedades como el lupus, la artritis reumatoide y la esclerosis múltiple. Esta revolución en la estrategia de tratamiento no sólo promete una mejor calidad de vida para millones de personas, sino que también abre la perspectiva de terapias que podrían combatir con mayor precisión las causas subyacentes de estas enfermedades debilitantes sin los efectos secundarios, a menudo graves, asociados con los medicamentos de amplio espectro.

Las investigaciones en curso y los estudios de casos dilucidados en este discurso subrayan tanto los desafíos como el brillante futuro de la aplicación de NP en el tratamiento de enfermedades autoinmunes. Si bien persisten obstáculos como la escalabilidad, el costo y la seguridad, los avances resaltan un potencial claro y potente de las NP para alterar fundamentalmente el panorama del manejo de enfermedades autoinmunes. A medida que los investigadores continúan explorando y perfeccionando estas nanotecnologías, en el horizonte se vislumbra la promesa de modalidades de tratamiento más efectivas, personalizadas y menos invasivas, que ofrecen un atisbo de esperanza para millones de personas que luchan contra estas enfermedades crónicas.

## **PREGUNTAS FRECUENTES**

### **¿Qué función cumplen las nanopartículas en el manejo de enfermedades?**

Las NP son partículas extremadamente pequeñas que pueden utilizarse en el tratamiento de enfermedades humanas y pueden mejorar la eficacia de los medicamentos existentes. Tienen la capacidad de sortear las barreras biológicas y mejorar la entrega de fármacos al sitio previsto, aumentando así la eficacia del fármaco.

### **¿Cómo se relaciona la nanotecnología con la prevención y el tratamiento de enfermedades?**

La nanotecnología es un método de vanguardia útil para interferir con el crecimiento bacteriano a través de varios mecanismos. Por ejemplo, el desarrollo de nanomateriales en capas (NM) como el grafeno, MoS<sub>2</sub> y MXenes ha dado lugar a una nueva clase de

nanopartículas capaces de interactuar con las membranas microbianas. Por lo que en comparación con los antibióticos tradicionales, los agentes antibacterianos basados en estas NP se pueden aplicar en dosis bajas, lo que ayuda a reducir los efectos secundarios no deseados y superar el problema de la resistencia (Sethulekshmi et al., 2022).

También existen evidencias que indican que las NP metálicas exhiben propiedades antimicrobianas y regenerativas, las NP de óxido metálico regulan la inflamación y promueven la regeneración tisular, las NP de MXene mejoran la adhesión y proliferación celular, mientras que las NP metalorgánicas (MOF) ofrecen capacidades de administración controlada de fármacos (Faghani & Azarniya, 2024).

### **¿Cuándo surgió por primera vez la nanotecnología?**

La era de la nanotecnología moderna comenzó en 1981 con la invención del microscopio de efecto túnel, que permitió la visualización y manipulación de átomos individuales. Este innovador desarrollo les valió a los científicos de la "International Business Machines Corporation" (IBM), Gerd Binnig y Heinrich Rohrer el Premio Nobel de Física en 1986.

### **¿Cuál es el papel de la nanomedicina en el tratamiento de enfermedades?**

La nanomedicina es un segmento de la medicina que incorpora la nanotecnología para prevenir y tratar enfermedades. Se considera uno de los métodos más potentes para mejorar la eficacia terapéutica de un fármaco y minimizar la toxicidad. Esto se logra mejorando la

biodisponibilidad de los fármacos, modificando cómo se distribuyen en el cuerpo y controlando el momento y la velocidad de liberación de los fármacos.

## **AGRADECIMIENTOS**

Este trabajo se presenta como parte del compromiso de divulgación habido en con el soporte económico de MINCIENCIAS a través del Contrato de Financiamiento Recuperación Contingente No. 925 de 2019, suscrito el 19 de diciembre de 2019, para el proyecto: *“Nanopartículas Poliméricas conjugadas con manosa y lectinas para la encapsulación de inhibidores selectivos de las Janus quinasas dirigidas hacia monocitos para el tratamiento alternativo de autoinmidades”*. Código 111584467267”

## **CONFLICTOS DE INTERÉS**

Nosotros, autores de la presente revisión, declaramos que no tenemos ningún conflicto de interés en relación con el presente manuscrito.

Hemos participado en la selección bibliográfica, la recopilación de información, redacción del manuscrito y diagramación de las figuras y aprobamos la versión final del manuscrito.

No recibimos ningún beneficio financiero ni de otro tipo de parte de ninguna entidad que pudiera percibirse como un conflicto de interés en relación con el contenido de este manuscrito.

## **CONTRIBUCIÓN DE AUTORÍA**

KAD y MRL hicieron una revisión y construcción colectiva del presente manuscrito, KAD hizo la revisión crítica de los artículos en los que ella había hecho la selección. KAD y MRL elaboraron las figuras y ambos revisaron y corrigieron recíprocamente las sendas contribuciones.

## REFERENCIAS

- Alvarez, K., Palacio, J., Agudelo, N. A., Anacona, C. A., Castano, D., Vasquez, G. & Rojas, M. (2023). B cell-targeted polylactic acid nanoparticles as platform for encapsulating jakinibs: potential therapeutic strategy for systemic lupus erythematosus. *Nanomedicine (Lond)*, 18(27), 2001-2019. <https://doi.org/10.2217/nnm-2023-0241>
- Alvarez, K. & Rojas, M. (2023). Nanoparticles targeting monocytes and macrophages as diagnostic and therapeutic tools for autoimmune diseases. *Heliyon*, 9(9), e19861. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e19861>
- An, E. K., Zhang, W., Park, H. B., Kim, S. J., Eom, H. Y., Hwang, J., Kwak, M., Lee, J. Y., Lee, P. C. & Jin, J. O. (2023). Immunosuppressive nanoparticles containing recombinant PD-L1 and methotrexate alleviate multi-organ inflammation. *Biomaterials*, 301, 122233. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2023.122233>
- Brzezicka, K. A., Arlian, B. M., Wang, S., Olmer, M., Lotz, M. & Paulson, J. C. (2022). Suppression of autoimmune rheumatoid arthritis with hybrid nanoparticles that



induce B and T cell tolerance to self-antigen. *ACS Nano*, 16(12), 20206-20221.  
<https://doi.org/10.1021/acsnano.2c05643>

Burbano, C., Vasquez, G. & Rojas, M. (2014). Modulatory effects of CD14+CD16++ monocytes on CD14++CD16- monocytes: a possible explanation of monocyte alterations in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatology*, 66(12), 3371-3381. <https://doi.org/10.1002/art.38860>

Chandrashekar, S. (2012). The treatment strategies of autoimmune disease may need a different approach from conventional protocol: a review. *Indian Journal Pharmacology*, 44(6), 665-671. <https://doi.org/10.4103/0253-7613.103235>

Comi, G., Bar-Or, A., Lassmann, H., Uccelli, A., Hartung, H. P., Montalban, X., Sorensen, P. S., Hohlfeld, R., Hauser, S. L. & Expert Panel of the 27th Annual Meeting of the European Charcot, F. (2021). Role of B cells in multiple sclerosis and related disorders. *Annals of Neurology*, 89(1), 13-23. <https://doi.org/10.1002/ana.25927>

Faghani, G. & Azarniya, A. (2024). Emerging nanomaterials for novel wound dressings: From metallic nanoparticles and MXene nanosheets to metal-organic frameworks. *Heliyon*, 10(21), e39611. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e39611>

Funauchi, M., Ohno, M., Minoda, M. & Horiuchi, A. (1993). Abnormal expression of intercellular adhesion molecule-1 on peripheral blood mononuclear cells from patients with systemic lupus erythematosus. *Journal of clinical & laboratory immunology*, 40(3), 115-124. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7877151>

Gad, S. S., Fayez, A. M., Abdelaziz, M. & Abou El-Ezz, D. (2021). Amelioration of autoimmunity and inflammation by zinc oxide nanoparticles in experimental

- rheumatoid arthritis. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 394(9), 1975-1981. <https://doi.org/10.1007/s00210-021-02105-2>
- Galea, R., Nel, H. J., Talekar, M., Liu, X., Ooi, J. D., Huynh, M., Hadjigol, S., Robson, K. J., Ting, Y. T., Cole, S., Cochlin, K., Hitchcock, S., Zeng, B., Yekollu, S., Boks, M., Goh, N., Roberts, H., Rossjohn, J., Reid, H. H., Thomas, R. (2019). PD-L1- and calcitriol-dependent liposomal antigen-specific regulation of systemic inflammatory autoimmune disease. *JCI Insight*, 4(18), e126025. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.126025>
- Ganguly, D., Haak, S., Sisirak, V. & Reizis, B. (2013). The role of dendritic cells in autoimmunity. *Nature Review Immunology*, 13(8), 566-577. <https://doi.org/10.1038/nri3477>
- Garg, V. & Jusko, W. J. (1994). Bioavailability and reversible metabolism of prednisone and prednisolone in man. *Biopharmaceutics and Drug Dispositio*, 15(2), 163-172. <https://doi.org/10.1002/bdd.2510150208>
- Ginhoux, F., Mildner, A., Gautier, E. L., Schlitzer, A., Jakubzick, C., Varol, C., Bain, C. & Guermonprez, P. (2020). Editorial: Monocyte Heterogeneity and Function. *Frontiers in Immunology*, 11, 626725. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.626725>
- Hampe, C. S. (2012). B Cell in autoimmune diseases. *Scientifica (Cairo)*, 2012. <https://doi.org/10.6064/2012/215308>
- Horwitz, D. A., Bickerton, S., Koss, M., Fahmy, T. M. & La Cava, A. (2019). Suppression of murine lupus by CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> Treg cells induced by T cell-targeted

- nanoparticles loaded with Interleukin-2 and transforming growth factor beta. *Arthritis and Rheumatology*, 71(4), 632-640. <https://doi.org/10.1002/art.40773>
- Huang, Y., Guo, X., Wu, Y., Chen, X., Feng, L., Xie, N. & Shen, G. (2024). Nanotechnology's frontier in combatting infectious and inflammatory diseases: prevention and treatment. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 9(1), 34. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01745-z>
- Joseph, A., Baslet, G., O'Neal, M. A., Polich, G., Gonsalvez, I., Christoforou, A. N., Dworetzky, B. A. & Spagnolo, P. A. (2024). Prevalence of autoimmune diseases in functional neurological disorder: influence of psychiatric comorbidities and biological sex. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 95, 865-869. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2023-332825>
- Kumar, P., Saini, S., Khan, S., Surendra Lele, S. & Prabhakar, B. S. (2019). Restoring self-tolerance in autoimmune diseases by enhancing regulatory T-cells. *Cellular Immunology*, 339, 41-49. <https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2018.09.008>
- Lee, N. K., Kim, S. N. & Park, C. G. (2021). Immune cell targeting nanoparticles: a review. *Biomaterials Research*, 25(1), 44. <https://doi.org/10.1186/s40824-021-00246-2>
- Lemos, H., Huang, L., McGaha, T. & Mellor, A. L. (2015). STING, nanoparticles, autoimmune disease and cancer: a novel paradigm for immunotherapy? *Expert Review of Clinical Immunology*, 11(1), 155-165. <https://doi.org/10.1586/1744666X.2015.995097>

- Li, H., Yang, Y. G. & Sun, T. (2022). Nanoparticle-based drug delivery systems for induction of tolerance and treatment of autoimmune diseases. *Frontiers of Bioengineering and Biotechnology*, 10, 889291. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2022.889291>
- Londoño, J., Peláez Ballestas, I., Cuervo, F., Angarita, I., Giraldo, R., Rueda, J. C., Ballesteros, J. G., Baquero, R., Forero, E., Cardiel, M., Saldarriaga, E., Vásquez, A., Arias, S., Valero, L., González, C., Ramírez, J., Toro, C. & Santos, A. M. (2018). Prevalencia de la enfermedad reumática en Colombia, según estrategia COPCORD-Asociación Colombiana de Reumatología. Estudio de prevalencia de enfermedad reumática en población colombiana mayor de 18 años. *Revista Colombiana de Reumatología*, 25(4), 245-256. <https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2018.08.003>
- Marco-Dufort, B., Willi, J., Vielba-Gomez, F., Gatti, F. & Tibbitt, M. W. (2021). Environment controls biomolecule release from dynamic covalent hydrogels. *Biomacromolecules*, 22(1), 146-157. <https://doi.org/10.1021/acs.biomac.0c00895>
- Medina-Ramirez, S. A., Soriano-Moreno, D. R., Tuco, K. G., Castro-Diaz, S. D., Alvarado-Villacorta, R., Pacheco-Mendoza, J. & Yovera-Aldana, M. (2024). Prevalence and incidence of diabetic retinopathy in patients with diabetes of Latin America and the Caribbean: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 19(4), e0296998. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0296998>
- Merad, M., Sathe, P., Helft, J., Miller, J. & Mortha, A. (2013). The dendritic cell lineage: ontogeny and function of dendritic cells and their subsets in the steady state and the inflamed setting. *Annual Review of Immunology*, 31, 563-604. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-020711-074950>

- Mitarotonda, R., Giorgi, E., Eufrazio-da-Silva, T., Dolatshahi-Pirouz, A., Mishra, Y. K., Khademhosseini, A., Desimone, M. F., De Marzi, M. & Orive, G. (2022). Immunotherapeutic nanoparticles: From autoimmune disease control to the development of vaccines. *Biomaterials Advances*, 135, 212726. <https://doi.org/10.1016/j.bioadv.2022.212726>
- Nashi, E., Wang, Y. & Diamond, B. (2010). The role of B cells in lupus pathogenesis. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 42(4), 543-550. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2009.10.011>
- Quintana, F. J. (2013). Nanoparticles for the induction of antigen-specific Tregs. *Immunotherapy*, 5(5), 437-440. <https://doi.org/10.2217/imt.13.25>
- Sethulekshmi, A. S., Saritha, A., Joseph, K., Aprem, A. S. & Sisupal, S. B. (2022). MoS(2) based nanomaterials: Advanced antibacterial agents for future. *Journal of Controlled Release*, 348, 158-185. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2022.05.047>
- Silverman, G. J. & Carson, D. A. (2003). Roles of B cells in rheumatoid arthritis. *Arthritis Research & Therapy*, 5(Suppl 4), S1-6. <https://doi.org/10.1186/ar1010>
- Sivamaruthi, Bhagavathi & Nallasamy, Prakash & Sivakumar, Suganthy & Kesika, Periyana & Chaiyasut, Chaiyavat. (2022). Pharmaceutical and biomedical applications of starch-based drug delivery system: A review. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 77, 103890-103899. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2022.103890>
- Smiljanovic, B., Radzikowska, A., Kuca-Warnawin, E., Kurowska, W., Grun, J. R., Stuhlmuller, B., Bonin, M., Schulte-Wrede, U., Sorensen, T., Kyogoku, C., Bruns,

- A., Hermann, S., Ohrndorf, S., Aupperle, K., Backhaus, M., Burmester, G. R., Radbruch, A., Grutzkau, A., Maslinski, W. & Haupl, T. (2018). Monocyte alterations in rheumatoid arthritis are dominated by preterm release from bone marrow and prominent triggering in the joint. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 77(2), 300-308. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-211649>
- Smolensky, M. H. & Peppas, N. A. (2007). Chronobiology, drug delivery, and chronotherapeutics. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 59(9-10), 828-851. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2007.07.001>
- Tsai, S., Shameli, A., Yamanouchi, J., Clemente-Casares, X., Wang, J., Serra, P., Yang, Y., Medarova, Z., Moore, A. & Santamaria, P. (2010). Reversal of autoimmunity by boosting memory-like autoregulatory T cells. *Immunity*, 32(4), 568-580. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2010.03.015>
- Wang, H. F., Wang, Y. Y., Li, Z. Y., He, P. J., Liu, S. & Li, Q. S. (2024). The prevalence and risk factors of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: a systematic review and meta-analysis. *Annals of Medicine*, 56(1), 2332406. <https://doi.org/10.1080/07853890.2024.2332406>
- Wang, J., Yang, J. & Kopecek, J. (2022). Nanomedicines in B cell-targeting therapies. *Acta Biomaterialia*, 137, 1-19. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2021.10.024>
- Wu, Z., Zhang, S., Zhao, L., Fei, Y., Wang, L., Li, J., Wen, X., Zeng, X., Zhang, F. & Li, Y. (2017). Upregulation of CD16<sup>+</sup> monocyte subsets in systemic lupus erythematosus patients. *Clinical Rheumatology*, 36(10), 2281-2287. <https://doi.org/10.1007/s10067-017-3787-2>

- Yang, Y. & Santamaria, P. (2021). Evolution of nanomedicines for the treatment of autoimmune disease: From vehicles for drug delivery to inducers of bystander immunoregulation. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 176, 113898.  
<https://doi.org/10.1016/j.addr.2021.113898>
- Yap, D. Y. H. & Chan, T. M. (2019). B Cell Abnormalities in Systemic Lupus Erythematosus and Lupus Nephritis-Role in Pathogenesis and Effect of Immunosuppressive Treatments. *International Journal of molecular science*, 20(24), 6231-6249.  
<https://doi.org/10.3390/ijms20246231>
- Zhu, J., Chen, W., Sun, Y., Huang, X., Chu, R., Wang, R., Zhou, D. & Ye, S. (2022). Recent advances on drug delivery nanoplatfoms for the treatment of autoimmune inflammatory diseases. *Materials Advances*, 3(21), 7687-7708.  
<https://doi.org/10.1039/d2ma00814a>
- Zolnik, B. S., Gonzalez-Fernandez, A., Sadrieh, N. & Dobrovolskaia, M. A. (2010). Nanoparticles and the immune system. *Endocrinology*, 151(2), 458-465.  
<https://doi.org/10.1210/en.2009-1082>