

TERAPIE KOMÓRKOWE W WETERYNARII – CZĘŚĆ III.

KOMÓRKI MACIERZyste W PRAKTYCE HIPIATRYCZNEJ – GDZIE JESTEŚMY PO 20 LATACH BADAŃ?

38

Karolina Aleksandra Chodkowska

WIN-FS w Bobrowcu

Od leczenia urazów ścięgien do nowych możliwości terapeutycznych

Mezenchymalne komórki macierzyste (mesenchymal stem cells, MSC) należą obecnie do najlepiej poznanych narzędzi medycyny regeneracyjnej stosowanych w weterynarii. Choć pierwsze doniesienia dotyczące ich potencjału terapeutycznego pojawiły się ponad dwie dekady temu, dopiero rozwój technik izolacji, namnażania oraz kontroli jakości komórek umożliwił szersze wykorzystanie terapii komórkowych w praktyce klinicznej. W przeciwieństwie do początkowych założeń, zgodnie z którymi podane komórki miały bezpośrednio zastępować uszkodzone tkanki, obecnie wiadomo, że ich główny efekt terapeutyczny wynika przede wszystkim z oddziaływania immunomodulacyjnego i zdolności do re-

gulowania procesów naprawczych zachodzących w miejscu uszkodzenia (11, 36).

Spośród wszystkich gatunków zwierząt to właśnie koń stał się jednym z najważniejszych modeli klinicznego wykorzystania MSC. Wynika to zarówno z wysokiej częstości występowania chorób ortopedycznych, jak i dużej wartości użytkowej oraz sportowej zwierząt. Urazy ścięgien i więzadeł, przewlekłe choroby stawów czy trudno gojące się rany od wielu lat stanowią istotne wyzwanie terapeutyczne w praktyce hipiatrycznej. W wielu przypadkach leczenie konwencjonalne pozwala jedynie na ograniczenie objawów klinicznych, nie prowadząc do pełnego odtworzenia struktury i funkcji uszkodzonych tkanek (18, 38, 44). W kolejnych latach doświadczenia zdobyte w leczeniu koni zaczęły być wykorzystywane również u innych gatunków zwierząt, w tym

psów, kotów oraz zwierząt gospodarskich (37). Aktualny stan badań wskazuje, że potencjalne zastosowania MSC u koni wykraczają daleko poza ortopedię i obejmują liczne obszary medycyny weterynaryjnej, różniące się stopniem zaawansowania badań oraz poziomem dostępnych dowodów klinicznych (tab. 1).

Źródła komórek, bezpieczeństwo terapii i rozwój rynku produktów MSC

W ciągu ostatnich dwóch dekad rozwój terapii mezenchymalnymi komórkami macierzystymi (MSC) obejmował nie tylko lepsze poznanie mechanizmów ich działania, ale również istotne zmiany w sposobie pozyskiwania i stosowania komórek w praktyce klinicznej. Początkowo dominowały terapie autologiczne wykorzystujące komórki izolowane



KAROLINA ALEKSANDRA CHODKOWSKA

Cellular therapies in veterinary medicine – Part III. Stem Cell Therapy in Equine Practice – Where Are We After Two Decades of Research?

Mesenchymal stem cells (MSCs) are among the most extensively studied regenerative therapies in equine medicine. Over the past two decades, horses have become one of the principal clinical models for the development of stem cell-based treatments, particularly in musculoskeletal disorders. Current evidence indicates that the therapeutic effects of MSCs are mediated primarily through immunomodulatory and paracrine mechanisms rather than direct tissue replacement. This review summarizes the current knowledge on the use of MSCs in tendon and ligament injuries, osteoarthritis, laminitis, reproductive disorders, and ophthalmic diseases in horses. Particular attention is given to the transition from autologous to allogeneic cell therapies, safety considerations, and the development of regulatory-approved veterinary medicinal products. The strongest clinical evidence currently supports the use of MSCs in tendon injuries and mild-to-moderate osteoarthritis, although several emerging applications continue to be investigated.

Keywords: mesenchymal stem cells, MSCs, horse, equine medicine, regenerative medicine, tendon injury, osteoarthritis.

od konkretnego pacjenta, najczęściej ze szpiku kostnego lub tkanki tłuszczowej. Takie podejście minimalizowało ryzyko reakcji immunologicznych, jednak wiązało się z koniecznością pobrania materiału biologicznego, izolacji komórek oraz ich wielotygodniowej hodowli przed podaniem (35, 45).

Obecnie coraz większe znaczenie zyskują produkty allogeniczne wytwarzane z komórek pochodzących od zdrowych, starannie wyselekcjonowanych dawców. W weterynarii wykorzystuje się przede wszystkim MSC izolowane z tkanki tłuszczowej, szpiku kostnego, krwi pępowinowej, tkanek pępowinowych oraz błon płodowych. Komórki takie mogą być namnażane w kontrolowanych warunkach, poddawane szczegółowej ocenie jakościowej oraz przechowywane jako gotowe preparaty typu off-the-shelf, dostępne do natychmiastowego użycia. Rozwiązanie to eliminuje konieczność oczekiwania na przygotowanie produktu, zwiększa powtarzalność terapii i umożliwia standaryzację procesu leczenia (15, 33). Dotychczasowe badania kliniczne wskazują na korzystny profil bezpieczeństwa MSC stosowanych u koni. Najczęściej opisywane działania niepożądane mają charakter miejscowy i przejściowy. Obejmują one krótkotrwałe wysięki stawowy, przejściowe zwiększenie ciepłoty okolicy podania, niewielką reakcję zapalną lub krótkotrwałe nasilenie kulawizny po iniekcji dostawowej. W zdecydowanej większości przypadków objawy te ustępują samoistnie w ciągu kilku dni i nie wymagają dodatkowego le-

czenia. Dotychczasowe badania kliniczne oraz obserwacje prowadzone po wprowadzeniu produktów komórkowych do praktyki nie wykazały zwiększonej częstości nowotworzenia ani trwałych reakcji immunologicznych związanych ze stosowaniem MSC u koni (3, 8, 15, 22).

Szczególnie istotnym zjawiskiem ostatnich lat jest stopniowe przechodzenie terapii komórkowych z etapu badań akademickich do etapu rozwoju standaryzowanych produktów weterynaryjnych podlegających pełnej ocenie regulacyjnej. Jeszcze kilkanaście lat temu MSC były postrzegane głównie jako narzędzie eksperymentalne wykorzystywane w pojedynczych ośrodkach badawczych, a większość terapii przygotowywano indywidualnie dla konkretnego pacjenta. Obecnie obserwuje się dynamiczny rozwój gotowych produktów biologicznych wytwarzanych zgodnie z wymaganiami jakościowymi obowiązującymi dla weterynaryjnych produktów leczniczych. Najbardziej zaawansowanym przykładem jest HorStem®, pierwszy w Unii Europejskiej weterynaryjny produkt leczniczy zawierający allogeniczne MSC pochodzące z pępowiny końskiej, dopuszczony do obrotu w leczeniu kulawizny związanej z łagodną i umiarkowaną chorobą zwyrodnieniową stawów u koni (16). Równolegle kolejne przedsiębiorstwa biotechnologiczne rozwijają własne produkty komórkowe przeznaczone dla koni i innych gatunków zwierząt. Przykładem jest firma Bioceltix rozwijająca allogeniczne produkty MSC przeznaczone do leczenia schorzeń ortopedycznych zwierząt towarzyszących oraz

koni (4). Choć wiele projektów pozostaje nadal na etapie badań klinicznych lub procedur rejestracyjnych, sam fakt realizacji kosztownych i wieloletnich programów rozwojowych świadczy o rosnącym zaufaniu środowiska naukowego, inwestorów oraz organów regulacyjnych do terapii komórkowych. Wskazuje to, że medycyna regeneracyjna w weterynarii wkracza w etap dojrzałości technologicznej i regulacyjnej, a MSC stają się pełnoprawną grupą produktów terapeutycznych, a nie wyłącznie obszarem badań eksperymentalnych (3, 36).

Urazy ścięgien i więzadeł – najważniejsze wskazanie w hippiatrii

Urazy aparatu ścięgowo-więzadłowego należą do najczęstszych przyczyn utraty sprawności sportowej u koni. Szczególnie predysponowane są konie wyścigowe, WKKW, skokowe oraz konie uczestni-

Tabela 1. Aktualne kierunki zastosowania mezenchymalnych komórek macierzystych (MSC) u koni wraz z oceną stopnia zaawansowania badań oraz skuteczności terapeutycznej na podstawie dostępnych danych naukowych.

Kierunek zastosowania	Główne wskazania	Stopień zaawansowania badań	Skuteczność terapii	Uwagi
Choroba zwyrodnieniowa stawów (OA)	zwyrodnienie stawów, ból przewlekły, ograniczenie funkcji, stan zapalny	Zaawansowane – wiele badań klinicznych, również randomizowanych	★★★★☆ dobra do bardzo dobrej poprawa funkcji stawów i zmniejszenie bólu	Najlepiej przebadane zastosowanie MSC u koni. Coraz lepsza standaryzacja protokołów.
Uszkodzenia ścięgien i więzadeł	zapalenie ścięgien, uszkodzenia więzadeł, przewlekłe zmiany włókniste	Zaawansowane – liczne badania kliniczne, część randomizowanych	★★★★☆ dobra poprawa struktury tkanek i funkcji	MSC najczęściej łączone z innymi metodami regeneracyjnymi (terapię skojarzone).
Uszkodzenia kości i gojenie złamań	złamania kości, zaburzenia zrostu, osteochondroza, uszkodzenia chrząstki stawowej	Umiarkowane – badania kliniczne i eksperymentalne	★★★★☆☆ umiarkowana poprawa gojenia i jakości kości	Wyniki zależne od rodzaju uszkodzenia i zastosowanej terapii skojarzonej.
Rozród klaczy	PBIE (zapalenie macicy po kryciu), przewlekłe zapalenie macicy, endometrioza (endometrosis)	Umiarkowane – niewielkie badania kliniczne, prace pilotażowe	★★★☆☆☆ umiarkowana poprawa środowiska macicy i wskaźników rozrodu	Brak dużych badań. Konieczna standaryzacja protokołów i dalsze badania kliniczne.
Okulistyka	choroby rogówki, nawracające zapalenie błony naczyniowej oka (ERU)	Wczesne / rozwojowe – nieliczne badania kliniczne, głównie badania wstępne	★★★☆☆☆ wstępne dane pozytywne, brak pełnej oceny skuteczności długoterminowej	Obiecujący kierunek wymagający dalszych badań klinicznych i oceny bezpieczeństwa.
Astma koni (SEA, dawniej RAO)	przewlekła zapalna choroba dolnych dróg oddechowych	Wczesne / rozwojowe – niewielkie badania kliniczne i eksperymentalne	★★★☆☆☆ wstępne wyniki sugerują poprawę objawów i funkcji płuc	Obszar intensywnie rozwijający się, brak standaryzacji dawki i drogi podania.
Choroby metaboliczne (insulinooporność)	zespół metaboliczny, insulinooporność, PPID (pituitary pars intermedia dysfunction), ochwat związany z zaburzeniami metabolicznymi	Wczesne / eksperymentalne – badania przedkliniczne i pilotażowe	★☆☆☆☆ ograniczone dane, potencjał immunomodulacyjny i metaboliczny	Badania na wczesnym etapie, konieczne dalsze prace kliniczne u koni.
Choroby skóry i gojenie ran	przewlekłe rany, oparzenia, urazy skóry, owrzodzenia	Umiarkowane – badania kliniczne i eksperymentalne	★★★★☆☆ poprawa gojenia, jakości tkanek i zmniejszenie stanu zapalnego	Dobre wyniki w leczeniu ran przewlekłych i oparzeń.
Neurologia i uszkodzenia rdzenia kręgowego	uszkodzenia rdzenia kręgowego, neuroprotekcja, neuropatie	Wczesne / eksperymentalne – wyłącznie badania przedkliniczne	★☆☆☆☆ brak danych klinicznych u koni	Obiecujący kierunek w modelach laboratoryjnych.
Inne kierunki eksperymentalne	zapalenia stawów infekcyjne, choroby wątroby, choroby nerek, choroby płuc	Eksperymentalne – wyłącznie badania przedkliniczne	★☆☆☆☆ brak danych klinicznych u koni	Kierunki badawcze w fazie wstępnej, potencjał immunomodulacyjny i naprawczy.

Źródło: opracowanie własne na podstawie danych literaturowych (Andersen i wsp., 2022; Colbath i wsp., 2020; Pittenger i wsp., 2019; Ribitsch i wsp., 2021; Luque i wsp., 2025 oraz pozostałe pozycje cytowane w tekście).

czące w dyscyplinach wymagających dużych obciążeń biomechanicznych. Najczęściej uszkodzeniu ulega powierzchowne ścięgno zginacza palca (superficial digital flexor tendon, SDFT), którego budowa i funkcja powodują, że podczas intensywnego wysiłku podlega ono obciążeniom zbliżonym do granicy wytrzymałości mechanicznej tkanki (44). Problem leczenia urazów ścięgien wynika przede wszystkim ze specyfiki procesu gojenia. W przeciwieństwie do tkanek dobrze unaczynionych, ścięgna charakteryzują się ograniczoną zdolnością regeneracyjną. W miejscu uszkodzenia dochodzi do powstawania blizny bogatej w kolagen typu III, której właściwości biomechaniczne istotnie odbiegają od zdrowej tkanki ścięgniastej zdominowanej przez włókna kolagenu typu I. W efekcie nawet po pozornym wyzdrowieniu ryzyko nawrotu urazu pozostaje wysokie i według różnych źródeł może przekraczać 40-50 % przypadków (21, 44, 45).

Urazy aparatu ścięgowo-więzadłowego należą do jednych z najważniejszych wskazań klinicznych dla terapii komórkowych u koni. Przełomowym momentem dla weterynaryjnej medycyny regeneracyjnej było opublikowanie przez zespół Rogera Smitha wyników pierwszych badań dotyczących zastosowania autologicznych mezenchymalnych komórek macierzystych pochodzących ze szpiku kostnego w leczeniu uszkodzeń powierzchownego ścięgna zginacza palca (SDFT). Badania te wykazały możliwość bezpiecznego podania MSC bezpośrednio do ogniska uszkodzenia i zapoczątkowały rozwój terapii komórkowych w ortopedii koni (44). W kolejnych latach obserwacje kliniczne potwierdziły, że leczenie MSC wiąże się z poprawą organizacji włókien kolagenowych oraz zmniejszeniem ryzyka nawrotu urazu po powrocie konia do pracy w porównaniu z wynikami uzyskiwanymi po leczeniu konwencjonalnym (26, 45). Obecnie wiadomo, że terapeutyczne działanie MSC w uszkodzonych ścięgnach i więzadłach wynika przede wszystkim z ich aktywności parakrynej i immunomodulacyjnej, a nie z bezpośredniego zastępowania uszkodzonych komórek tkanki ścięgniastej. Po podaniu do miejsca uszkodzenia komórki wydzielają liczne czynniki bioaktywne, w tym cytokiny przeciwzapalne, czynniki wzrostowe oraz składniki pęcherzyków zewnątrzkomórkowych, które wpływają na lokalne środowisko tkankowe. Prowadzi to do modulacji odpowiedzi zapalnej, regulacji aktywności makrofagów, ograniczenia

degradacji macierzy pozakomórkowej oraz stymulacji procesów naprawczych zachodzących w obrębie uszkodzonego ścięgna (11, 36, 41).

Badania eksperymentalne i kliniczne wskazują, że MSC mogą poprawiać organizację włókien kolagenowych, zwiększać udział kolagenu typu I, ograniczać włóknienie oraz wspierać bardziej fizjologiczną przebudowę macierzy pozakomórkowej. W konsekwencji proces gojenia prowadzi do powstania tkanki o strukturze bardziej zbliżonej do prawidłowego ścięgna niż ma to miejsce podczas spontanicznej naprawy. Efekty te przekładają się na poprawę parametrów ultrasonograficznych, zmniejszenie powierzchni uszkodzenia oraz potencjalne ograniczenie ryzyka ponownego urazu po powrocie konia do pracy (24, 26, 35). Istotną zmianą ostatnich lat było przejście od terapii autologicznych do wykorzystania komórek allogenicznych. Umożliwia to stosowanie gotowych preparatów typu off-the-shelf, bez konieczności pobierania materiału od konkretnego pacjenta oraz oczekiwania kilku tygodni na izolację i namnażanie komórek. Dotychczasowe badania wskazują, że allogeniczne MSC są dobrze tolerowane przez konie i nie wywołują istotnych klinicznie reakcji immunologicznych po podaniu miejscowym (6, 7, 15). Najbardziej aktualne dane kliniczne dotyczą allogenicznych tpMSC (tenogenic primed mesenchymal stromal cells) pochodzących z krwi obwodowej koni. W wielośrodkowym, randomizowanym i zaślepionym badaniu klinicznym Carlier i wsp. (2024) (12) ocenili 100 koni z naturalnie występującymi uszkodzeniami SDFT lub więzadła międzypalcowego. Zwierzęta otrzymały śródogniskowo allogeniczne tpMSC lub placebo. Po 112 dniach w grupie leczonej stwierdzono istotnie większą poprawę organizacji włókien kolagenowych, echogeniczności oraz redukcję powierzchni uszkodzenia niż w grupie kontrolnej. Szczególnie istotne były wyniki obserwacji długoterminowej – w okresie do dwóch lat po leczeniu odnotowano wyraźnie mniejszą częstość nawrotów urazu u koni leczonych tpMSC niż u zwierząt otrzymujących placebo (12). Równoległe opublikowane badania bezpieczeństwa i immunogenności wskazują, że allogeniczne tpMSC podawane śródogniskowo do uszkodzeń ścięgien i więzadeł są dobrze tolerowane. Nie obserwowano istotnej odpowiedzi komórkowej limfocytów T ani klinicznie istotnych zaburzeń hematologicznych lub biochemicznych po podaniu komórek.

Co więcej, MSC zachowywały zdolność do hamowania proliferacji aktywowanych limfocytów *in vitro*, co dodatkowo potwierdza ich immunomodulacyjny profil działania (12, 20).

Najnowsze analizy zbiorcze wskazują, że terapia MSC może przynosić wymierne korzyści kliniczne u koni z tendinopatiami i desmopatiami. W systematycznym przeglądzie i metaanalizie obejmującym 17 badań Taguchi i wsp. (46) wykazali, że leczenie MSC wiązało się z korzystniejszym powrotem do użytkowania, poprawą wyników oceny kulawizny, lepszymi parametrami ultrasonograficznymi oraz bardziej prawidłową mikrostrukturą regenerującej się tkanki w porównaniu z grupami kontrolnymi. Jednocześnie nie stwierdzono jednoznacznej przewagi terapii MSC w zakresie właściwości biomechanicznych tkanki, jej składu ani ekspresji genów związanych z przebudową macierzy pozakomórkowej. Autorzy podkreślili również, że dostępne badania różnią się pod względem źródła komórek, sposobu ich przygotowania, dawkowania oraz metod oceny wyników leczenia, co utrudnia bezpośrednie porównania. Pomimo tych ograniczeń obecny poziom dowodów naukowych sugeruje, że MSC należą do najlepiej udokumentowanych biologicznych metod wspomagania leczenia urazów ścięgien i więzadeł u koni, szczególnie w odniesieniu do jakości gojenia oraz ograniczania nawrotów urazu po powrocie do pracy sportowej (46).

Choroba zwyrodnieniowa stawów – najlepiej udokumentowane wskazanie kliniczne dla MSC u koni

Choroba zwyrodnieniowa stawów (osteoarthritis, OA) należy obecnie do najlepiej przebadanych wskazań do stosowania mezenchymalnych komórek macierzystych u koni. W przeciwieństwie do urazów ścięgien i więzadeł, gdzie celem terapii jest poprawa jakości regenerującej się tkanki, w OA podstawowym założeniem leczenia jest ograniczenie przewlekłego zapalenia błony maziowej, zmniejszenie bólu oraz poprawa funkcji stawu. Współczesne badania wskazują, że MSC oddziałują przede wszystkim na środowisko biologiczne chorego stawu, a nie bezpośrednio na uszkodzoną chrząstkę stawową. Z tego względu coraz częściej określane są jako „disease-modifying biologics”, czyli biologiczne terapie modyfikujące przebieg choroby. Mechanizm działania MSC w OA jest złożony i obejmuje przede wszystkim efekt immu-

nomodulacyjny. Po podaniu dostawowym komórki wydzielają liczne mediatory przeciwzapalne, czynniki wzrostowe oraz składniki sekretomu wpływające na komórki błony maziowej, makrofagi, chondrocyty i inne elementy środowiska stawowego. Wykazano, że MSC mogą hamować produkcję cytokin prozapalnych, takich jak IL-1 β , TNF- α czy IL-6, jednocześnie zwiększając aktywność mediatorów przeciwzapalnych, w tym IL-10 i TGF- β . Istotnym elementem ich działania jest również modulacja fenotypu makrofagów poprzez przesunięcie odpowiedzi z prozapalnego fenotypu M1 w kierunku fenotypu M2, związanego z wygaszaniem stanu zapalnego i procesami naprawczymi. W efekcie dochodzi do ograniczenia zapalenia błony maziowej, zmniejszenia degradacji macierzy chrząstki oraz poprawy warunków funkcjonowania chondrocytów (11, 15, 36). Pierwsze badania kliniczne potwierdziły bezpieczeństwo dostawowego podawania MSC u koni z OA. Ferris i wsp. (2014) (22) wykazali, że podanie autologicznych komórek pochodzących ze szpiku kostnego do stawów objętych zmianami zwyrodnieniowymi było dobrze tolerowane i nie wiązało się ze zwiększoną liczbą działań niepożądanych w porównaniu z innymi procedurami dostawowymi stosowanymi w praktyce klinicznej. Wyniki te potwierdziły możliwość bezpiecznego wykorzystania terapii komórkowej u pacjentów z naturalnie występującą OA. Najsilniejsze dowody skuteczności pochodzą obecnie z badań nad allogenicznymi MSC. W randomizowanym, wielośrodkowym badaniu kontrolowanym placebo Broeckx i wsp. (2018)(8) ocenili skuteczność chondrogenie indukowanych allogenicznych MSC podawanych dostawowo koniom z wczesną chorobą zwyrodnieniową stawu pęcinowego. Zwierzęta leczone MSC wykazywały istotnie większą poprawę kliniczną niż konie otrzymujące placebo, zarówno pod względem kulawizny, jak i ogólnej oceny funkcji stawu. Badanie to stało się jednym z najważniejszych dowodów klinicznych wspierających wykorzystanie allogenicznych produktów komórkowych w leczeniu łagodnej i umiarkowanej OA. Znaczenie tych obserwacji potwierdziła późniejsza rejestracja produktu HorStem®, pierwszego w Unii Europejskiej weterynaryjnego produktu leczniczego zawierającego allogeniczne MSC pochodzące z pępownicy końskiej. W badaniu rejestracyjnym poprawę kulawizny do poziomu AAEP ≤ 1 po 63 dniach obserwowano u około 75 % koni leczonych preparatem

w porównaniu z 24 % zwierząt otrzymujących placebo (16). Było to pierwsze badanie, które doprowadziło do pełnej oceny jakości, bezpieczeństwa i skuteczności produktu komórkowego przez europejskie organy regulacyjne.

W ostatnich latach zainteresowanie badaczy koncentruje się na poprawie właściwości biologicznych MSC oraz identyfikacji subpopulacji komórek o najwyższym potencjale terapeutycznym. Andersen i wsp. (2023)(1) wykazali, że allogeniczne MSC wyselekcjonowane pod względem ekspresji integryny $\alpha 10\beta 1$ zmniejszały nasilenie zmian zapalnych, ograniczały degradację chrząstki oraz wpływały na ekspresję genów związanych z homeostazą stawu w eksperymentalnym modelu OA. Wyniki te sugerują, że przyszłość terapii komórkowych może należeć nie tylko do samych MSC, lecz również do precyzyjnie dobranych populacji komórek o określonych właściwościach biologicznych. Coraz większe znaczenie zyskują również terapie skojarzone. Luque i wsp. (2025) (29) opisali korzystne efekty kliniczne po zastosowaniu MSC w połączeniu z kwasem hialuronowym u koni z naturalnie występującą OA. Takie podejście odzwierciedla codzienną praktykę kliniczną, w której komórki macierzyste coraz częściej stanowią element szerszego programu leczenia obejmującego również kwas hialuronowy, osocze bogatopłytkowe, rehabilitację oraz kontrolę obciążeń treningowych.

Pomimo obiecujących wyników należy podkreślić, że dostępne dowody znacznie mocniej wspierają działanie przeciwzapalne i objawowo-modyfikujące niż rzeczywistą regenerację chrząstki stawowej. Obecnie brak przekonujących danych wskazujących, że MSC są w stanie odbudować zaawansowane zmiany zwyrodnieniowe chrząstki u koni. Ich największa wartość kliniczna polega na poprawie środowiska biologicznego chorego stawu, ograniczeniu zapalenia oraz zmniejszeniu kulawizny, szczególnie u pacjentów z łagodną i umiarkowaną postacią OA. Właśnie dlatego choroba zwyrodnieniowa stawów pozostaje obecnie najlepiej udokumentowanym i najbardziej zaawansowanym regulacyjnie wskazaniem do stosowania MSC w hipiatrii.

Ochwat – nowe możliwości terapeutyczne czy nadal obszar badań eksperymentalnych?

Ochwat (laminitis) pozostaje jedną z najpoważniejszych chorób aparatu ruchu koni. Pomimo znacznego postępu

w zrozumieniu patogenyzy schorzenia, leczenie nadal koncentruje się przede wszystkim na eliminacji czynnika wywołującego chorobę, kontroli bólu, ograniczaniu stanu zapalnego oraz odpowiednim postępowaniu ortopedycznym i korekcyjnym. W ostatnich latach coraz większe zainteresowanie wzbudzają możliwości wykorzystania mezenchymalnych komórek macierzystych (MSC) jako terapii wspomagającej proces regeneracji uszkodzonych tkanek kopyta. Współczesne badania wskazują, że niezależnie od przyczyny wywołującej ochwat kluczową rolę w rozwoju choroby odgrywają zaburzenia mikrokrążenia, aktywacja mediatorów zapalnych oraz uszkodzenie połączeń pomiędzy blaszkami rogowymi i skórnymi kopyta (5). Proces ten prowadzi do utraty integralności aparatu zawieszającego kość kopytową, czego konsekwencją może być rotacja lub zapadnięcie się kości kopytowej oraz trwałe upośledzenie funkcji kończyny. Obecnie wiadomo również, że znacząca część przypadków ochwatu związana jest z zaburzeniami endokrynologicznymi, przede wszystkim hiperinsulinemią towarzyszącą zespołowi metabolicznemu koni (equine metabolic syndrome, EMS) oraz dysfunkcją części pośredniej przysadki (pituitary pars intermedia dysfunction, PPID). Niezależnie jednak od pierwotnej przyczyny choroby, wspólnym mianownikiem pozostaje uszkodzenie aparatu blaszkowego oraz rozwój miejscowej odpowiedzi zapalnej. Potencjalne zastosowanie MSC w leczeniu ochwatu wynika z kilku mechanizmów biologicznych. Komórki te wykazują silne właściwości immunomodulacyjne i mogą ograniczać nadmierną aktywację mediatorów zapalnych odpowiedzialnych za uszkodzenie aparatu blaszkowego. Po podaniu wydzielają liczne czynniki wzrostowe i mediatory biologiczne, takie jak VEGF, HGF czy IGF-1, które mogą potencjalnie wspierać procesy angiogenezy i poprawiać mikrokrążenie (11, 15). Jest to szczególnie istotne, ponieważ zaburzenia perfuzji i niedotlenienie tkanek należą do najważniejszych elementów patogenyzy ochwatu. Dodatkowo MSC mogą wpływać na aktywność komórek śródbłonna, fibroblastów oraz keratynocytów, wspierając procesy naprawcze i przebudowę uszkodzonych struktur blaszkowych (15, 36).

Pierwsze badania dotyczące zastosowania MSC w leczeniu ochwatu opierały się głównie na modelach eksperymentalnych. Wykazano, że podanie komórek

może prowadzić do ograniczenia lokalnej odpowiedzi zapalnej, zmniejszenia ekspresji cytokin prozapalnych oraz poprawy unaczynienia tkanek kopyta (2, 23). Obserwowano również korzystny wpływ na organizację struktur blaszkowych oraz ograniczenie zmian degeneracyjnych rozwijających się w przebiegu choroby. Znacznie mniej liczne są badania obejmujące konie z naturalnie występującym ochwatem. Dotychczas opublikowane dane kliniczne ograniczają się głównie do opisów przypadków, niewielkich serii klinicznych oraz badań pilotażowych. Wyniki tych obserwacji sugerują możliwość korzystnego wpływu MSC na proces gojenia tkanek aparatu blaszkowego oraz ograniczenie lokalnej odpowiedzi zapalnej, jednak liczebność badanych grup pozostaje niewielka, a stosowane protokoły terapeutyczne znacząco się różnią. W większości przypadków komórki podawano jako element terapii wielokierunkowej obejmującej równoległe leczenie przeciwbólowe, korekcję werkowania, wsparcie ortopedyczne oraz kontrolę choroby podstawowej, co utrudnia jednoznaczną ocenę rzeczywistego udziału MSC w obserwowanej poprawie klinicznej (2). Dodatkowo większość współczesnych danych dotyczących zastosowania MSC w ochwacie pochodzi z badań eksperymentalnych oraz modeli *in vitro*. Wykazano w nich, że MSC i ich sekretom mogą ograniczać uszkodzenia komórek aparatu blaszkowego indukowane stresem oksydacyjnym, niedotlenieniem oraz aktywacją neutrofilów. Wyniki te sugerują, że potencjalny efekt terapeutyczny może wynikać nie tylko z działania przeciwzapalnego, ale również z ochrony komórek tkanek kopyta przed wtórnymi uszkodzeniami rozwijającymi się w przebiegu choroby (42, 43).

Mimo tych ograniczeń wyniki dotychczasowych badań pozostają obiecujące. MSC mogą potencjalnie wpływać zarówno na proces zapalny, jak i na regenerację uszkodzonych struktur aparatu blaszkowego, co czyni je interesującym kandydatem do terapii wspomagającej, szczególnie w przewlekłych postaciach ochwatu. Obecnie jednak należy traktować je jako metodę eksperymentalną lub uzupełniającą standardowe postępowanie terapeutyczne, a nie jako samodzielne leczenie choroby. Dalszy rozwój badań klinicznych pozwoli ocenić, czy terapia komórkowa znajdzie w przyszłości trwałe miejsce w leczeniu jednego z najtrudniejszych schorzeń współczesnej hipiatryi.

Rozród kłaczy – MSC jako narzędzie immunomodulacji endometrium

Zastosowanie mezenchymalnych komórek macierzystych (MSC) w rozrodzie kłaczy należy postrzegać przede wszystkim jako próbę modulacji nieprawidłowej odpowiedzi zapalnej oraz ograniczenia włóknienia błony śluzowej macicy, a nie jako prostą „regenerację macicy”. Najważniejsze wskazania badawcze obejmują utrzymujące się zapalenie błony śluzowej macicy po kryciu, przewlekłe zapalenie błony śluzowej macicy oraz endometriozę kłaczy (endometrosis). Pierwszy rodzaj zapalenia stanowi zaburzenie wygaszania fizjologicznej reakcji zapalnej rozwijającej się po kryciu lub inseminacji. U zdrowych kłaczy stan zapalny powinien ustąpić w ciągu 24–48 godzin, natomiast u zwierząt predysponowanych dochodzi do utrzymywania się płynu w świetle macicy, nacieku neutrofilów. Co finalnie prowadzi do powstania środowiska niekorzystnego dla rozwoju zarodka (10). W tym kontekście MSC są szczególnie interesujące ze względu na swoje właściwości immunomodulacyjne. Mogą bowiem ograniczać nadmierną aktywację komórek zapalnych, wspierać przejście makrofagów w fenotyp naprawczy oraz wpływać na przebudowę macierzy pozakomórkowej. Jedne z pierwszych badań dotyczących wykorzystania MSC w chorobach macicy kłaczy przeprowadzili Mambelli i wsp. (2013)(31). Naukowcy oceniali możliwość zastosowania komórek w przypadku endometriozy. W kolejnej pracy autorzy wykazali zmiany ekspresji wybranych białek endometrialnych po domacicznej infuzji allogenicznego MSC pochodzących z tkanki tłuszczowej (32). Z kolei Rink i wsp. (2018) (39) potwierdzili, że autologiczne MSC pochodzące z endometrium mogą po podaniu domacicznym przeżywać i utrzymywać się lokalnie w obrębie błony śluzowej macicy, dostarczając ważnych dowodów biologicznych uzasadniających tę drogę podania. W ostatnich latach zainteresowanie badaczy koncentruje się głównie na PBIE oraz nowych źródłach komórek. Hollinshead i wsp. (2024)(27) oceniali potencjał terapeutyczny mezenchymalnych komórek pochodzenia embrionalnego w leczeniu PBIE, co stanowi jedno z najnowszych badań dotyczących zastosowania żywych komórek w tej jednostce chorobowej. Równocześnie Del Prete i wsp. (2024) (19) opublikowali systematyczny przegląd i metaanalizę dotyczącą zastosowania metod medycyny regeneracyjnej w leczeniu zapalenia błony śluzowej maci-

cy u kłaczy. Autorzy wskazali na potencjalną poprawę wyników rozrodu po zastosowaniu terapii regeneracyjnych, podkreślając jednak ograniczoną liczbę badań wysokiej jakości oraz znaczną heterogeniczność stosowanych metod.

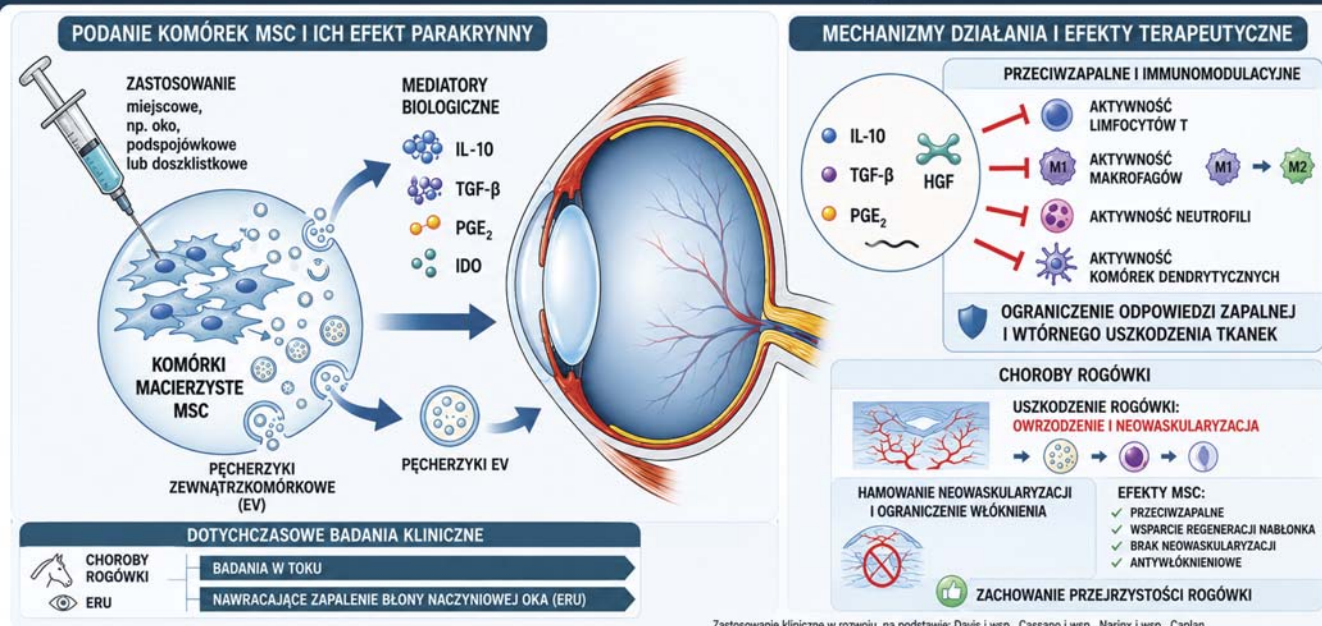
Obecnie MSC w rozrodzie kłaczy pozostają technologią eksperymentalną i nie stanowią rutynowego standardu postępowania. Największy potencjał kliniczny wydaje się dotyczyć kłaczy z PBIE, przewlekłym zapaleniem błony śluzowej macicy oraz endometriozą, szczególnie w przypadkach opornych na leczenie konwencjonalne. Dalszy rozwój tej metody będzie wymagał standaryzacji źródła komórek, liczby podawanych MSC, terminu aplikacji. Krytyczne też będzie ustalenie obiektywnych kryteriów oceny skuteczności, takich jak wyniki cytologii, badania ultrasonograficzne, oceny histopatologiczne endometrium oraz wskaźniki płodności i skuteczności zażrebień.

Okulistyka koni – choroby rogówki i ślepotą miesięczną jako nowe kierunki zastosowania MSC

Okulistyka należy do najbardziej wymagających obszarów współczesnej hipiatryi, a jednocześnie do dziedzin, w których terapie komórkowe budzą coraz większe zainteresowanie. W przeciwieństwie do choroby zwyrodnieniowej stawów czy uszkodzeń ścięgien, gdzie dostępne są już badania kliniczne obejmujące większe grupy pacjentów, zastosowanie MSC w chorobach oczu koni znajduje się nadal na etapie rozwoju. Dotychczasowe badania koncentrują się przede wszystkim na chorobach rogówki oraz nawracającym zapaleniu błony naczyniowej oka (equine recurrent uveitis, ERU), określanym potocznie mianem ślepoty miesięcznej (14, 17, 34). Biologiczne uzasadnienie stosowania MSC w okulistyce wynika przede wszystkim z ich właściwości immunomodulacyjnych, przeciwzapalnych i przeciwfibrotycznych. Obecnie wiadomo, że efekt terapeutyczny MSC nie wynika głównie z bezpośredniego zastępowania uszkodzonych komórek oka, lecz z wydzielania licznych mediatorów biologicznych, takich jak IL-10, TGF- β , HGF, PGE2,IDO oraz składników pęcherzyków zewnątrzkomórkowych. Czynniki te wpływają na aktywność limfocytów T, makrofagów, neutrofilów oraz komórek dendrytycznych, prowadząc do ograniczenia odpowiedzi zapalnej i zmniejszenia wtórnego uszkodzenia tkanek (Rycina 1). W obrębie rogówki MSC mogą dodatkowo hamować neo-

TERAPEUTYCZNY MECHANIZM DZIAŁANIA KOMÓREK MACIERZYSTYCH (MSC) W OKULISTYCE KONI

Główne kierunki zastosowania i szlaki sygnałowe



Rycina 1. Schemat potencjalnych mechanizmów działania mezenchymalnych komórek macierzystych (MSC) w leczeniu chorób okulistycznych u koni, ze szczególnym uwzględnieniem efektów immunomodulacyjnych, przeciwpalnych i regeneracyjnych.

waskularyzację, ograniczać włóknienie oraz wspierać bardziej uporządkowaną przebudowę zrębu rogówki, co ma kluczowe znaczenie dla zachowania jej przejrzystości (11). Najwięcej danych klinicznych dotyczy obecnie immunologicznych chorób rogówki. W tych przypadkach problemem nie jest wyłącznie uszkodzenie nabłonka, lecz przewlekły naciek zapalny, neowaskularyzacja, degradacja zrębu oraz postępujące bliznowacenie prowadzące do utraty przejrzystości rogówki. Standardowe leczenie obejmuje miejscowe i ogólne leki przeciwpalne, immunomodulujące oraz leczenie przyczynowe, jednak część pacjentów pozostaje oporna na terapię lub wymaga wielomiesięcznego leczenia. Jednym z pierwszych badań klinicznych dotyczących zastosowania MSC w okulistyce koni była praca Davis i wsp. (2019) (17), obejmująca cztery konie z przewlekłym immunologicznym zapaleniem rogówki opornym na leczenie standardowe. Zastosowano podspojówkowe podanie allogenicznego MSC pochodzących ze szpiku kostnego w dawce 15×10^6 komórek na iniekcję. Zabieg powtarzano od jednego do pięciu razy w odstępach 3-4 tygodni. U trzech z czterech koni zaobserwowano wyraźną poprawę kliniczną obejmującą zmniejszenie unaczynienia rogówki, ograniczenie nacieku zapalnego oraz poprawę jej przejrzystości. Nie odnotowano istotnych działań niepożądanych.

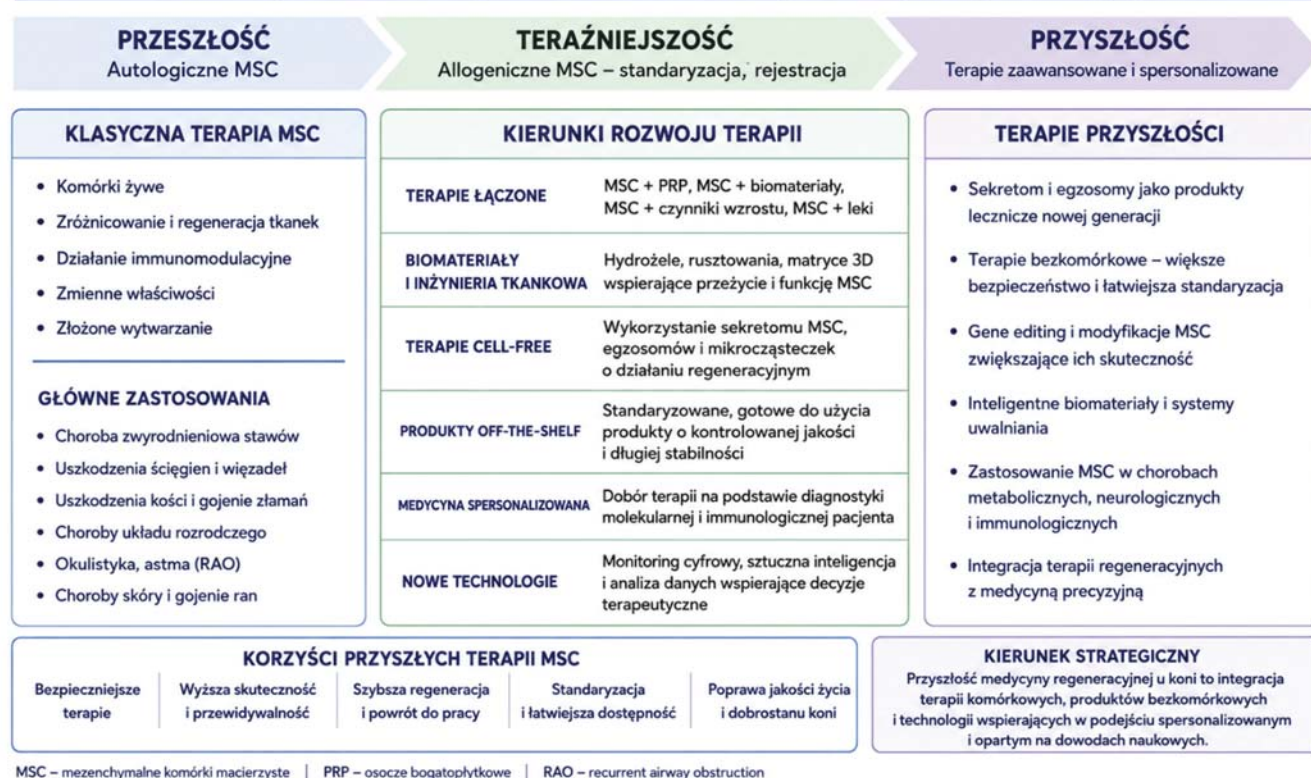
danych związanych z leczeniem. Kolejne dane dostarczyli Narinx i wsp. (2024) (34), którzy oceniali podspojówkowe zastosowanie autologicznych MSC pochodzących z mięśni szkieletowych u koni z przewlekłym zapaleniem rogówki. Autorzy wykazali dobrą tolerancję terapii oraz poprawę parametrów klinicznych obejmującą zmniejszenie obrzęku, ograniczenie neowaskularyzacji i stopniową poprawę przejrzystości rogówki. Badanie to ma szczególne znaczenie praktyczne, ponieważ dotyczyło rzeczywistych pacjentów klinicznych oraz wykorzystania mało inwazyjnej drogi podania, możliwej do zastosowania w codziennej praktyce okulistycznej.

Jeszcze większe zainteresowanie budzi potencjalne wykorzystanie MSC w leczeniu ERU, która pozostaje najczęstszą przyczyną ślepoty u koni w Europie. Choroba charakteryzuje się nawrotowymi epizodami zapalenia wewnątrzgałkowego prowadzącymi do stopniowego uszkodzenia błony naczyniowej, soczewki, siatkówki i ciała szklanego. W przebiegu choroby rozwijają się między innymi zaćma, jaskra wtórna, odwarstwienie siatkówki oraz nieodwracalna utrata wzroku. Obecnie ERU uznawana jest za chorobę o podłożu autoimmunologicznym, w której kluczową rolę odgrywają limfocyty T CD4+ oraz zaburzenia mechanizmów tolerancji immunologicznej (25, 30). Biologiczne podstawy wy-

korzystania MSC w ERU zostały wykazane między innymi przez Saldinger i wsp., którzy udowodnili, że MSC mogą modulować aktywność limfocytów T pochodzących od koni cierpiących na ślepotę miesieczną. W obecności MSC obserwowano ograniczenie aktywacji komórek prozapalnych oraz zmianę profilu odpowiedzi immunologicznej, co sugeruje możliwość wpływu na mechanizmy odpowiedzialne za nawroty choroby. Ważnym krokiem w kierunku zastosowań klinicznych było badanie Cassano i wsp. (2023) (14), oceniające bezpieczeństwo podspojówkowego podawania aktywowanych allogenicznego MSC. Każde oko otrzymało trzykrotnie dawkę 10×10^6 komórek w odstępach dwutygodniowych. Nie stwierdzono poważnych działań niepożądanych, zaburzeń hematologicznych ani klinicznie istotnych zmian okulistycznych. Obserwowane reakcje ograniczały się do przejściowego przekrwienia spojówki, niewielkiego obrzęku oraz łagodnego wypływu z oka. Autorzy wykazali również zdolność komórek do przeżywania i lokalnej migracji w obrębie tkanek oka, co stanowi istotny krok w kierunku przyszłych badań skuteczności u pacjentów z ERU. Poza chorobami rogówki i ERU prowadzone są również badania eksperymentalne dotyczące zastosowania MSC w oparzeniach chemicznych rogówki, zwyrodnieniach siatkówki, uszkodzeniach nerwu

PRZYSZŁOŚĆ TERAPII MSC W HIPIATRII

Od terapii komórkowych do zaawansowanych terapii regeneracyjnych



Rycina 2. Przyszłe kierunki rozwoju terapii opartych na mezenchymalnych komórkach macierzystych (MSC) w medycynie koni. Obecne zastosowania kliniczne MSC ewoluują w kierunku bardziej zaawansowanych i standaryzowanych rozwiązań obejmujących terapie skojarzone, biomateriały i inżynierię tkankową, produkty bezkomórkowe (cell-free), takie jak sekretom i egzosomy, a także medycynę spersonalizowaną wspieraną nowoczesnymi technologiami diagnostycznymi i analizą danych. Oczekuje się, że rozwój tych strategii przyczyni się do poprawy skuteczności, bezpieczeństwa, dostępności oraz powtarzalności terapii regeneracyjnych stosowanych u koni.

wzrokowego oraz jaskrze. W większości przypadków dane pochodzą jednak z modeli laboratoryjnych lub badań translacyjnych, a nie z badań klinicznych prowadzonych u koni. Dlatego obecnie nie można jeszcze formułować jednoznacznych rekomendacji dotyczących stosowania MSC w tych wskazaniach.

Podsumowując, okulistyka pozostaje jednym z najbardziej perspektywicznych kierunków rozwoju terapii komórkowych u koni. Najsilniejsze dowody dotyczą obecnie immunologicznych chorób rogówki oraz ERU, gdzie wykorzystuje się przede wszystkim podspojówkowe podanie MSC w dawkach rzędu 10-15 milionów komórek na oko. Dotychczasowe wyniki wskazują na dobrą tolerancję terapii, zmniejszenie stanu zapalnego oraz poprawę parametrów klinicznych. Jednocześnie nadal brakuje dużych randomizowanych badań klinicznych pozwalających jednoznacznie określić skuteczność leczenia, optymalne źródło komórek oraz długoterminowe efekty terapii.

Podsumowanie i perspektywy rozwoju

Mezenchymalne komórki macierzyste przeszły w ciągu ostatnich dwóch dekad drogę od obiecującej technologii eksperymentalnej do jednej z najlepiej rozwiniętych form medycyny regeneracyjnej stosowanych w weterynarii. Wśród wszystkich gatunków zwierząt to właśnie koń odegrał szczególną rolę w rozwoju terapii komórkowych, stając się zarówno ważnym modelem badawczym, jak i jednym z głównych beneficjentów postępu w tej dziedzinie.

Najsilniejsze dowody naukowe dotyczą obecnie leczenia urazów ścięgien i więzadeł oraz łagodnej i umiarkowanej choroby zwyrodnieniowej stawów. W tych wskazaniach wykazano, że MSC mogą ograniczać proces zapalny, poprawiać jakość gojenia oraz wpływać korzystnie na wyniki kliniczne. Znacznie mniej danych dostępnych jest dla ochwatu, chorób rozrodu czy schorzeń okulistycznych, jednak wyniki badań pilotażowych wska-

zują, że również w tych obszarach komórki macierzyste mogą znaleźć zastosowanie w przyszłości (Rycina 2).

Jednocześnie współczesne spojrzenie na MSC istotnie różni się od początkowych oczekiwań. Obecnie wiadomo, że ich główna rola polega nie na bezpośredniej odbudowie uszkodzonych tkanek, lecz na modulowaniu środowiska biologicznego, regulacji odpowiedzi immunologicznej oraz wspieraniu naturalnych procesów naprawczych organizmu. Coraz większe znaczenie zyskują także produkty allogeniczne, technologie związane z sekretomem i pęcherzykami zewnątrzkomórkowymi oraz rozwój standaryzowanych weterynaryjnych produktów leczniczych opartych na komórkach.

Choć wiele pytań dotyczących optymalnego źródła komórek, dawkowania, sposobu podania czy długoterminowej skuteczności pozostaje nadal otwartych, dostępne dane wskazują, że medycyna regeneracyjna będzie odgrywać coraz większą rolę we współczesnej hipiiatrii.

Najbliższe lata prawdopodobnie przyniosą dalszy rozwój terapii komórkowych, większą liczbę produktów podlegających pełnej ocenie regulacyjnej oraz lepsze zrozumienie biologicznych mechanizmów odpowiedzialnych za ich działanie. ●

Piśmiennictwo

- Andersen C., Jacobsen S., Uvebrant K., Griffin J. F. IV, Walters E. M., Berg L. C., i wsp.: Integrin $\alpha 10 \beta 1$ -selected equine mesenchymal stem cells reduce lameness and joint degradation and increase immunomodulatory factors interleukin-10 and prostaglandin E2 in experimental post-traumatic osteoarthritis. „Stem Cell Research & Therapy”, 2022, 13, 56.
- Angelone M., Conti V., Biacca C., Battaglia B., Pecorari L., Piana F., i wsp.: The contribution of adipose tissue-derived mesenchymal stem cells and platelet-rich plasma to the treatment of chronic equine laminitis: A proof of concept. „International Journal of Molecular Sciences”, 2017, 18 (10), 2122.
- Barrachina L., Remacha A. R., Romero A., Vitoria A., Albareda J., Prades M., i wsp.: Assessment of effectiveness and safety of repeat administration of proinflammatory primed allogeneic mesenchymal stem cells in an equine model of chemically induced osteoarthritis. „BMC Veterinary Research”, 2018, 14 (1), 241.
- Bioceltix: BCX-EM. Materiały producenta. Dostępne na stronie: www.bioceltix.com.
- Belknap J. K., Geor R. J. (red.): Equine Laminitis. John Wiley & Sons, Hoboken, 2017.
- Berglund A. K., Schnabel L. V.: Allogeneic major histocompatibility complex-mismatched equine bone marrow-derived mesenchymal stem cells are targeted for death by cytotoxic anti-major histocompatibility complex antibodies. „Equine Veterinary Journal”, 2017, 49 (4), 539-544.
- Berglund A. K., Fortier L. A., Antczak D. F., Schnabel L. V.: Immunoprivileged no more: measuring the immunogenicity of allogeneic adult mesenchymal stem cells. „Stem Cell Research & Therapy”, 2017, 8 (1), 288.
- Broeckx S. Y., Spaas J. H., Chiers K., Duchateau L., Van Hecke L., Van Brantegem L., i wsp.: Equine allogeneic chondrogenic induced mesenchymal stem cells: a GCP target animal safety and biodistribution study. „Research in Veterinary Science”, 2018, 117, 246-254.
- Broeckx S., Zimmerman M., Crocetti S., Suls M., Marien T., Ferguson S. J., i wsp.: Regenerative therapies for equine degenerative joint disease: a preliminary study. „PLOS One”, 2014, 9 (1), e85917.
- Canisso I. F., Stewart J., da Silva M. A. C.: Endometritis: Managing persistent post-breeding endometritis. „Veterinary Clinics of North America: Equine Practice”, 2016, 32 (3), 465-480.
- Caplan A. I.: Mesenchymal stem cells: time to change the name! „Stem Cells Translational Medicine”, 2017, 6 (6), 1445-1451.
- Carlier S., Depuydt E., Suls M., Bocqué C., Thys J., Vandenberghe A., i wsp.: Equine allogeneic tenogenic primed mesenchymal stem cells: a clinical field study in horses suffering from naturally occurring superficial digital flexor tendon and suspensory ligament injuries. „Equine Veterinary Journal”, 2024, 56 (5), 924-935.
- Carlier S., Depuydt E., Van Hecke L., Martens A., Saunders J., Spaas J. H.: Safety assessment of equine allogeneic tenogenic primed mesenchymal stem cells in horses with naturally occurring tendon and ligament injuries. „Frontiers in Veterinary Science”, 2024, 11, 1282697.
- Cassano J. M., Leonard B. C., Martins B. C., Vapniarsky N., Morgan J. T., Dow S. W., i wsp.: Preliminary evaluation of safety and migration of immune activated mesenchymal stromal cells administered by subconjunctival injection for equine recurrent uveitis. „Frontiers in Veterinary Science”, 2023, 10, 1293199.
- Colbath A. C., Dow S. W., McIlwraith C. W., Goodrich L. R.: Mesenchymal stem cells for treatment of musculoskeletal disease in horses: relative merits of allogeneic versus autologous stem cells. „Equine Veterinary Journal”, 2020, 52 (5), 654-663.
- European Commission: Commission Implementing Decision of 19.6.2019 granting marketing authorisation under Regulation (EC) No 726/2004 for “HorStem – equine umbilical cord mesenchymal stem cells”, a veterinary medicinal product. European Commission, Brussels, 2019.
- Davis A. B., Schnabel L. V., Gilger B. C.: Subconjunctival bone marrow-derived mesenchymal stem cell therapy as a novel treatment alternative for equine immune-mediated keratitis: A case series. „Veterinary Ophthalmology”, 2019, 22 (5), 674-682.
- De Schauwer C., Goossens K., Piepers S., Hoogewijs M. K., Govaere J. L., Smits K., i wsp.: Characterization and profiling of immunomodulatory genes of equine mesenchymal stromal cells from non-invasive sources. „Stem Cell Research & Therapy”, 2014, 5 (1), 6.
- Del Prete C., Montano C., Cocchia N., De Chiara M., Gasparri B., Pasolini M. P.: Use of regenerative medicine in the treatment of endometritis in mares: A systematic review and meta-analysis. „Theriogenology”, 2024, 227, 9-20.
- Depuydt E., Broeckx S. Y., Van Hecke L., Chiers K., Van Brantegem L., Van Schie H., i wsp.: The evaluation of equine allogeneic tenogenic primed mesenchymal stem cells in a surgically induced superficial digital flexor tendon lesion model. „Frontiers in Veterinary Science”, 2021, 8, 641441.
- Dyson S. J.: Medical management of superficial digital flexor tendonitis: a comparative study in 219 horses (1992-2000). „Equine Veterinary Journal”, 2004, 36 (5), 415-419.
- Ferris D. J., Frisbie D. D., Kistiday J. D., McIlwraith C. W., Hague B. A., Major M. D., i wsp.: Clinical outcome after intra-articular administration of bone marrow derived mesenchymal stem cells in 33 horses with stifle injury. „Veterinary Surgery”, 2014, 43 (3), 255-265.
- García-Lascuráin A. A., Aranda-Contreras G., Gómez-Chavarrín M., Gómez R., Méndez-Bernal A., Gutiérrez-Ospina G., Masri M.: Treating horse chronic laminitis with allogeneic bone marrow mesenchymal stem cells. „Revista Mexicana de Ciencias Pecuarias”, 2021, 12 (3), 721-741.
- Geburek F., Roggel F., van Schie H. T., Beineke A., Estrada R., Weber K., i wsp.: Effect of single intralesional treatment of surgically induced equine superficial digital flexor tendon core lesions with adipose-derived mesenchymal stromal cells: a controlled experimental trial. „Stem Cell Research & Therapy”, 2017, 8 (1), 129.
- Gilger B. C., Degroote R., Deeg C.: Diseases of the uvea, uveitis, and recurrent uveitis. W: Gilger B. C. (red.): Equine Ophthalmology. Wiley Blackwell, Hoboken, 2022, 441-498.
- Godwin E. E., Young N. J., Dudhia J., Beamish I. C., Smith R. K. W.: Implantation of bone marrow-derived mesenchymal stem cells demonstrates improved outcome in horses with overstrain injury of the superficial digital flexor tendon. „Equine Veterinary Journal”, 2012, 44 (1), 25-32.
- Hollinshead F. K., Hanlon D. W., Hou W., Tasma Z., Damani T., Bouma G. J., i wsp.: Use of equine embryo-derived mesenchymal stromal cells and their extracellular vesicles as a treatment for persistent breeding-induced endometritis in susceptible mares. „Journal of Equine Veterinary Science”, 2024, 139, 105079.
- HorStem 15×10^6 cells/ml – Suspension for injection. Summary of Product Characteristics (SPC). European Medicines Agency, Amsterdam.
- Luque R. M., Henderson B., McCorkell T. C., Alizadeh A. H., Russell K. A., Koch T. G., Koenig J.: Treatment outcomes for equine osteoarthritis with mesenchymal stromal cells and hyaluronic acid. „Equine Veterinary Journal”, 2025, 57 (5), 1245-1254.
- Malalana F., Stylianides A., McGowan C.: Equine recurrent uveitis: Human and equine perspectives. „The Veterinary Journal”, 2015, 206 (1), 22-29.
- Mambelli L. I., Mattos R. C., Winter G. H., Madeiro D. S., Morais B. P., Malschitzky E., i wsp.: Changes in expression pattern of selected endometrial proteins following mesenchymal stem cells infusion in mares with endometrosis. „PLOS One”, 2014, 9 (6), e97889.
- Mambelli L. I., Winter G. H. Z., Kerkis A., Malschitzky E., Mattos R. C., Kerkis I.: A novel strategy of mesenchymal stem cells delivery in the uterus of mares with endometrosis. „Theriogenology”, 2013, 79 (5), 744-750.
- Mariñas-Pardo L., García-Castro J., Rodríguez-Hurtado I., Rodríguez-García M. I., Núñez-Naveira L., Hermida-Prieto M.: Allogeneic adipose-derived mesenchymal stem cells (Horse Allo 20) for the treatment of osteoarthritis-associated lameness in horses: characterization, safety, and efficacy of intra-articular treatment. „Stem Cells and Development”, 2018, 27 (17), 1147-1160.
- Narinx F., Sauvage A., Ceusters J., Grulke S., Serteyn D., Monclin S.: Subconjunctival autologous muscle-derived mesenchymal stem cell therapy: A novel, minimally invasive approach for treating equine immune-mediated keratitis. „Veterinary Ophthalmology”, 2024, 27 (5), 424-433.
- Pacini S., Spinabella S., Trombi L., Fazzi R., Galimberti S., Dini F., i wsp.: Suspension of bone marrow-derived undifferentiated mesenchymal stromal cells for repair of superficial digital flexor tendon in race horses. „Tissue Engineering”, 2007, 13 (12), 2949-2955.
- Pittenger M. F., Discher D. E., Pêault B. M., Phinney D. G., Hare J. M., Caplan A. I.: Mesenchymal stem cell perspective: cell biology to clinical progress. „NPJ Regenerative Medicine”, 2019, 4 (1), 22.
- Przqdka P., Buczak K., Frejlich E., Gąsior L., Suliga K., Kielbowicz Z.: The role of mesenchymal stem cells (MSCs) in veterinary medicine and their use in musculoskeletal disorders. „Biomolecules”, 2021, 11 (8), 1141.
- Ribitsch I., Oreff G. L., Jenner F.: Regenerative medicine for equine musculoskeletal diseases. „Animals”, 2021, 11 (1), 234.
- Rink B. E., Beyer T., French H. M., Watson E., Aurich C., Donadeu F. X.: The fate of autologous endometrial mesenchymal stromal cells after application in the healthy equine uterus. „Stem Cells and Development”, 2018, 27 (15), 1046-1052.
- Saldinger L. K., Nelson S. G., Bellone R. J., Lassaline M., Mack M., Walker N. J., Borjesson D. L.: Horses with equine recurrent uveitis have an activated CD4+ T-cell phenotype that can be modulated by mesenchymal stem cells in vitro. „Veterinary Ophthalmology”, 2020, 23 (1), 160-170.
- Schnabel L. V., Lynch M. E., van der Meulen M. C., Yeager A. E., Kornatowski M. A., Nixon A. J.: Mesenchymal stem cells and insulin-like growth factor-I gene-enhanced mesenchymal stem cells improve structural aspects of healing in equine flexor digitorum superficialis tendons. „Journal of Orthopaedic Research”, 2009, 27 (10), 1392-1398.
- Serteyn D., Storms N., Mouithys-Mickalad A., Sandersen C., Niessen A., Duysens J., i wsp.: Revealing the Therapeutic Potential of Muscle-Derived Mesenchymal Stem/Stromal Cells: An In Vitro Model for Equine Laminitis Based on Activated Neutrophils, Anoxia-Reoxygenation, and Myeloperoxidase. „Animals”, 2024, 14 (18), 2681.
- Shahid M. A.: In vitro modelling and treatment of laminitis using equine stem cells. Praca doktorska, University of Liverpool, Liverpool, 2026.
- Smith R. K. W.: Mesenchymal stem cell therapy for equine tendinopathy. „Veterinary Clinics of North America: Equine Practice”, 2008, 24 (1), 167-178.
- Smith R. K. W., Korda M., Blunn G. W., Goodship A. E.: Isolation and implantation of autologous equine mesenchymal stem cells from bone marrow into the superficial digital flexor tendon as a potential novel treatment. „Equine Veterinary Journal”, 2003, 35 (Suppl. 34), 99-102.
- Taguchi T., Lopez M. J., Aoun R., & Helber L.: Systematic review and meta-analysis of adult multipotent stromal/stem cell treatment for equine tendinopathy and desmopathy. „Frontiers in Veterinary Science”, 2026, 13, 1758586.

Karolina Aleksandra Chodkowska,
e-mail: biuro@winfs.pl