

TERAPIA CELULAR CON CÉLULAS MADRE MESENQUIMALES: ESTRATEGIAS DE VANGUARDIA EN EL TRATAMIENTO DE LAS COMPLICACIONES POR COVID-19

ANTONIO J. VILLATORO JIMÉNEZ*

RESUMEN

La internalización y replicación gradual del virus SARS-COV-2 en el organismo produce como resultado en casos graves de la enfermedad, una respuesta inmune exagerada que desencadena la liberación de múltiples citoquinas proinflamatorias, que en última instancia conducen a fallo multiorgánico.

Dado que el sistema inmunológico está en el centro de la fisiopatología de la enfermedad, es esencial regular el equilibrio dinámico para prevenir la respuesta inmune sobreexagerada.

El uso de células madre ha ido ganado un enorme impulso en la última década como opciones de tratamiento de muchas patologías complejas. Entre todas, las células madre mesenquimales (MSC) y algunos de sus componentes liberados, como son los exosomas, por sus capacidades inmunomoduladoras y regeneradoras, han demostrado ya su eficacia clínica para mitigar los efectos letales de la infección en los pacientes con COVID-19. Estas terapias han demostrado reducir la expresión de citoquinas proinflamatorias, modular la respuesta inmune, así como potenciar la reparación de tejidos dañados en pacientes graves con COVID-19.

* DVM, PhD, MBA. Académico Numerario de la Real Academia de Veterinaria de Andalucía Oriental. Instituto de Inmunología Clínica y Terapia Celular (ImmuneStem). Málaga. www.immunestem.com

INTRODUCCIÓN

Con la pandemia por COVID-19, producida por el nuevo ARN coronavirus SARS-COV-2, estamos viviendo una crisis sanitaria sin precedentes a nivel mundial, cuya incertidumbre se incrementa por la elevada morbilidad y mortalidad global, sumado a las pocas opciones de tratamiento específicas. Dada la ingente cantidad de información que se está generando en el ámbito científico, he querido focalizarme en resumir las interesantes perspectivas que el empleo de células madre mesenquimales o algunos de sus componentes secretados, están aportando al tratamiento de esta enfermedad.

PATOGENIA DEL COVID-19

La proteína S de la superficie del SARS-COV-2 específicamente reconoce el receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) de la célula expuesta y, después de unirse al mismo, el virus entra en la célula y la infecta, en un principio vía respiratoria. Dicho receptor ACE2 se distribuye ampliamente en diferentes tipos de células humanas como en los pulmones, corazón, hígado, órganos digestivos y riñones.

De hecho, casi todas las células endoteliales y células de músculo liso de los órganos expresan ACE2, por lo tanto, una vez que el virus ingresa a la circulación sanguínea se propaga ampliamente. Por ello, todos los tejidos y órganos que expresan ACE2 son campo de batalla entre el nuevo coronavirus y las células inmunes.

Independientemente de la inflamación inicial a nivel pulmonar, es la polarización del sistema inmune la que determinará la posible gravedad del proceso. Como hoy está perfectamente consensuado, en casos graves o críticos de COVID-19, la integridad de la barrera epitelial-endotelial se ve gravemente interrumpida; lo que genera una llamada de células del sistema inmune de diversas localizaciones al sitio de la infección para eliminar estos exudados, lo que puede resultar en una inflamación descontrolada.

La respuesta del propio sistema inmune, en pacientes graves con COVID-19 desencadena una linfocitosis hemofagocítica secundaria; se trata de un síndrome de activación macrofágica consistente en un cuadro hiperinflamatorio resultado de una hipercitoquinemia que posteriormente puede inducir a una insuficiencia multiorgánica letal secundaria.(1) En dicho cuadro se produce la denominada “tormenta de citoquinas”, síndrome de liberación masiva de citoquinas, que es una respuesta inflamatoria sistémica descontrolada que resulta de la liberación masiva de citoquinas pro-inflamatorias (interleuquina (IL)-1b, IL-6, IL-10, IL-12, interferón (IFN)-alpha, IFN-

gamma, TNF-alpha, y/o TGF-beta, etc.) y quimiocinas (CCL2, CCL3, CCL5, CXCL8, y/o CXCL10, etc.) por células inmuno-efectoras, principalmente los macrófagos pro-inflamatorios activados (M1). (2, 3)

Los macrófagos son células del sistema inmune innato que exhiben una gran heterogeneidad fenotípica y funcional, lo que les confiere la capacidad de detectar y responder con precisión a las necesidades de su microambiente. Juegan un papel esencial en el desarrollo, mantenimiento y resolución de la inflamación y su reparación, por ello, la desregulación de dichas funciones ha demostrado ser causa del desarrollo de diversas enfermedades inflamatorias crónicas y autoinmunes como la enfermedad de Crohn, la artritis reumatoide o la esclerosis múltiple, entre otras.(4)

De forma muy simple, podemos hablar de dos perfiles diferentes de los macrófagos. El perfil M1, característico de macrófagos expuestos a GM-CSF (factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos) o IFN- γ y resulta en la producción de TNF- α , IL-1, IL-12, IL-6 e IL-23. El perfil M2, en cambio, es específica de macrófagos expuestos a M-CSF (factor estimulante de colonias de macrófagos), IL-4 o glucocorticoides y conlleva la secreción de IL-10 y están implicados en la resolución de la inflamación, la cicatrización de heridas y la homeostasis de los tejidos después de una infección.(5)

La “tormenta de citoquinas” desencadenada por su hiperactivación, causa un síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) y fallo orgánico múltiple, que finalmente puede conducir a la muerte. El SDRA se puede presentar hasta en el 50% de los pacientes.

Se ha descrito que en la presentación clínica de casos severos de COVID- 19 se observa, entre otros, linfopenia, niveles más altos de IL-1, IL-2R, IL-6, IL-10 y TNF-alpha, así como disminución de linfocitos CD4+ y CD8+. De alguna manera, es como si las células T que quedan en la circulación, además de estar disminuidas en número pudieran estar funcionalmente agotadas.(6)

La amplia difusión de receptores ACE2 en el organismo, explica por qué más allá del SDRA, los pacientes también pueden experimentar lesiones en otros órganos, como daño agudo del miocardio, arritmias, lesiones renales, problemas tromboticos, shock séptico y muerte por síndrome de disfunción multiorgánica. Por tanto, el ataque directo a otros órganos por el SARS-CoV-2, la patogénesis inmune causada por la “tormenta sistémica de citoquinas” y las disfunciones en la microcirculación sanguínea, juntas, conducen a una sepsis viral y altas posibilidades de muerte.

Por tanto, la curación o complicación del paciente con COVID-19 depende esencialmente de la respuesta de su propio sistema inmune, de tal manera que en aquellos casos en los que el sistema inmunológico presenta una respuesta inmune sobreactivada, mata el virus, pero secundariamente desencadena la liberación de una gran cantidad de factores inflamatorios, responsables de dicha “tormenta de citoquinas”, que puede conducir a la muerte del individuo.(7)

Con todo ello, se deduce que medidas para modular la respuesta inmune innata y restaurar la respuesta inmune adaptativa son esenciales para romper el círculo vicioso y mejorar el resultado clínico de los pacientes.

CÉLULAS MADRE MESENQUIMALES

En los últimos años la Terapia Celular, o uso de células como agentes terapéuticos, esta representando una alternativa curativa para enfermedades cuyo tratamiento actual no es efectivo o simplemente no existe, ya que proporciona elementos capaces de producir la regeneración de estos órganos y tejidos dañados.

Dentro de todo el colectivo de células candidatas a ser empleadas en estas terapias avanzadas, han sido las células madre o troncales las que han despertado mayores expectativas entre la comunidad científica gracias a sus prometedores resultados. Destacar que a día de hoy, en la especie humana existen más de 8000 estudios clínicos para el tratamiento de diferentes patologías en las que se emplean diversos tipos de células madre; (www.clinicaltrials.gov).

Sin embargo, de entre todos los tipos de células madre, son las denominadas células madre mesenquimales (MSC), por su potencial inmunomodulador y regenerativo las que se han convertido en las estrellas de estas novedosas terapias.

Las MSC son células indiferenciadas multipotenciales, no hematopoyéticas, con capacidad de autorrenovación, localizadas en diversos tejidos adultos o extra-embrionarios y procedentes de la capa embrionaria del mesodermo. A pesar de existir un gran número de tejidos que contienen sus propias MSC, son fundamentalmente tres las fuentes más importantes en Medicina Regenerativa: tejido adiposo, médula ósea y cordón umbilical.(8)

Además de su función como fuente de células indiferenciadas para la renovación/reparación de los tejidos en los que se ubican, cada vez hay más evidencias de que las MSC realizan el mantenimiento de la homeostasis tisular a través de una

acción paracrina, lo que supone un valor añadido a la propia diferenciación en el tipo celular necesario para la reparación del tejido afectado.(9)

Estos mecanismos de actuación se realizan a través de la liberación de una gran variedad de sustancias bioactivas, englobadas bajo el término de secretoma. El secretoma incluye diferentes moléculas solubles, principalmente factores de crecimiento, citoquinas, quimiocinas y componentes de la matriz extracelular, así como multitud de vesículas extracelulares, que incluyen exosomas y microvesículas, cuyo objetivo son múltiples dianas biológicas; dando lugar, en conjunto, a un interesante efecto pleiotrópico.(10)

Desde un punto de vista funcional, está más que aceptado que la habilidad de modular el sistema inmune juega un papel fundamental en casi todos los efectos terapéuticos atribuidos a las MSC. Esta influencia es ejercida tanto sobre la inmunidad innata como la adaptativa, bien por contacto directo célula-célula o a través de diferentes mediadores de su secretoma.(11, 12)

Entre todos los componentes del secretoma, son los exosomas los que están despertando mayor interés como posible elemento terapéutico. Se trata de nanovesículas de origen endocítico rodeadas de membrana con un tamaño muy homogéneo (entre 40-100 nm) y que transportan una variedad de pequeñas moléculas (carga) fundamentales para la inmunomodulación y la comunicación (signaling) con diferentes linajes celulares.(13)

En la composición de su carga, destacan proteínas, lípidos, miRNA, entre otros, y gracias a su encapsulación membranosa, les permite viajar a tejidos lejanos de su origen siendo protegidos de la degradación, participando tanto en los mecanismos de homeostasis como en la regeneración de los tejidos lesionados. Exhiben un mecanismo de acción paracrina que media la comunicación intercelular de una manera directa a través de la estimulación de receptores específicos de la célula diana, mediante sus propios receptores, y la transferencia horizontal de material genético. Mediante este intercambio genético, y a partir de los estímulos recibidos de su nicho, las MSC inician los cambios fenotípicos y de diferenciación en las células residentes bajo condiciones fisiológicas y patológicas.(14, 15)

Actualmente se ha demostrado en muchos modelos de enfermedad, que la administración del propio secretoma o de alguno de sus componentes como los exosomas es tan eficaz como la aplicación de las propias MSC.(16, 17)

ESTRATEGIAS DE LA TERAPIA CON MSC EN EL COVID-19

Con estas premisas, dado el enorme interés en establecer tratamientos eficaces que controlen la respuesta inmune del paciente grave con COVID-19, actualmente se están desarrollando importantes estrategias basándose en el enorme potencial inmunomodulador y reparador de las MSC o de su secretoma, sustentado en sus amplios efectos farmacológicos, destacando los antiinflamatorios, inmunomoduladores, propiedades regenerativas, proangiogénicas y antifibróticas. (18-20)

La Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) ha autorizado cuatro estudios clínicos en nuestro país con Terapia Celular basados en la infusión endovenosa de MSC en casos graves de COVID-19. Por otro lado, existen inscritos otros 65 estudios clínicos con este propósito registrados en el mundo (www.clinicaltrial.org). (21)

Los resultados publicados hasta el momento, son como menos sorprendentes, dados sus resolutivos resultados. En un estudio multicentrico compasivo realizado por la Red Nacional de Terapia Celular (TerCel) perteneciente al Instituto de Salud Carlos III, que incluía pacientes críticos sometidos a ventilación mecánica de 4 centros sanitarios españoles, demostraron que en el 75% de los pacientes tratados disminuyó la inflamación y aumentó la actividad inmunitaria. Los investigadores observaron una mejoría generalizada de los parámetros de ventilación, radiológicos y biológicos en los pacientes asociados a esta terapia celular. (22) Resultados similares han sido descritos en otros estudios clínicos. (23, 24)

Dado que la administración de las MSC en estos pacientes se efectúa vía endovenosa, está demostrado que en este escenario, un porcentaje significativo de células quedan rápidamente atrapadas en los pulmones tras su administración, lo que permite su ubicación ideal. Una vez allí, las MSC muestran un comportamiento inmunomodulador y reparador a través de su secretoma, desencadenando la liberación de citoquinas antiinflamatorias y péptidos antimicrobianos, facilitando la migración y proliferación de MSC desde otras ubicaciones.

Funcionalmente protegen y reparan las células epiteliales alveolares, recuperando el microambiente pulmonar, se previene la fibrosis y disfunción pulmonar. A partir de aquí, gracias a su capacidad de migración y anidamiento, las MSC migran hacia tejidos lesionados lo que ayuda a reparar las lesiones secundarias propias del proceso. (18, 21)

Un aspecto muy importante de su capacidad inmunorreguladora es su potencial de modular la polarización de los macrófagos modificando el fenotipo de los macrófagos de M1 a M2 así como aumentar las células T reguladoras, mecanismo llevado a cabo por la liberación de prostaglandina E2 (PG-E2), IL-10, NO e IDO.(25)

Independientemente de su importante función inmunomoduladora hay que sumar su potencial regenerador de tejidos, demostrando que pueden prevenir la apoptosis de las células pulmonares y ayudar en su reparación. Estos mecanismos son mediados gracias a la producción de diferentes factores de crecimiento como el factor de crecimiento de queratinocitos (KGF), factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) o el factor de crecimiento de hepatocitos (HGF). Estas capacidades son importante porque pacientes con SDRA desarrollan fibrosis pulmonar incluso después de sobrevivir a la fase aguda de la enfermedad.(26)

Algunos estudios también demostraron que las MSC podrían presentar actividad antiviral y antimicrobiana mediante diferentes componentes de su secretoma como el IFN- γ , IDO, LL-37, entre otros.(27)

Sin embargo, dado que en la Terapia Celular con MSC, son las células el principal elemento terapéutico empleado, uno de los inconvenientes de cara a una implantación sistemática es la lentitud de su producción, ya que hay que cultivar grandes cantidades de células necesarias para los tratamientos, lo que requiere tiempo para su cultivo, superación de controles de calidad, a lo que hay que añadir su rápida caducidad y elevado coste debido a los requerimientos técnicos exigidos. Todo esto condiciona la disponibilidad de esta terapia y es un factor muy limitante en caso de urgencia y necesidad inmediata, como son los tratamientos masivos durante esta pandemia.

Por lo tanto, surgen otras estrategias alternativas como el empleo del secretoma de las MSC como una prometedora herramienta terapéutica sin necesidad de aplicación de células. Su efectividad ha sido ampliamente probada en modelos de enfermedad pulmonar aguda y crónica, gracias a sus efectos farmacológicos.(19, 28)

A través de la activación de las propias MSC endógenas y células progenitoras, el secretoma es capaz de suprimir la apoptosis, regular la inflamación, estimular la remodelación de la matriz extracelular y la angiogénesis, reducir la fibrosis y mediar en la quimioatracción. (29)

Es de destacar que, a diferencia de un anticuerpo monoclonal, muchos de los cuales son empleados específicamente en las complicaciones por COVID-19, el secretoma de MSC actúa sobre varias citoquinas de manera simultánea y potencialmente

sinérgica. En modelos de SDRA, la efectividad de MSC-secretoma en condiciones preclínicas ha demostrado su eficacia tanto in vitro como in vivo. Después de la inyección intravenosa, el secretoma permaneció muy estable en el flujo sanguíneo y se distribuye a través de los pulmones proporcionando modulación del sistema inmune, disminución de la inflamación, restauración de la barrera capilar y su capacidad respiratoria. Interesantes serán los resultados de su posible uso vía inhalatoria como ya se está probando en un estudio clínico en pacientes con COVID-19.(30)

El empleo de secretoma de MSC como fármaco ofrece varias ventajas en comparación con las propias MSC. El uso del secretoma se considera más seguro que las propias células, al evitar los posibles problemas de tumorigénesis e inmunogenicidad, y presenta un menor riesgo cuando se inyecta por vía intravenosa. Desde el punto de vista tecnológico y logístico también conlleva importantes beneficios, al poder ser producidas de manera continua y escalable, pudiéndose almacenar por largo tiempo, posibilidad de diferentes formas de preparación farmacéutica, un costo menor y disponibilidad masiva inmediata.(31)

Por otro lado, las MSC han mostrado gran plasticidad en la producción de su secretoma, permitiendo, bajo diferentes cambios en sus condiciones de cultivo, mimetizar las condiciones fisiopatológicas de la enfermedad a investigar, y con ello la posibilidad de inducir la producción de un secretoma más específico frente a la patología. Una puesta a punto en estas estrategias permitirá la obtención de secretomas en los que se potencian diversas actividades biológicas y con ello su mejor indicación farmacológica frente al COVID-19.(32)

Entre todos los componentes del secretoma, como hemos comentado, son los exosomas los que se han convertido en una de las más novedosas terapias frente al COVID-19, gracias a su eficacia regeneradora y el potencial inmunomodulador por su papel en la intercomunicación celular frente a células diana específicas. Múltiples estudios preclínicos han mostrado resultados terapéuticos favorables en diferentes modelos animales de lesión pulmonar aguda, SDRA, asma y otras enfermedades inflamatorias, que demuestran reducción de la inflamación alveolar, restauración de membranas epiteliales-alveolares y otras secuelas de la tormenta de citoquinas.(33)

Entre sus mecanismo de acción, los exosomas de las MSC demuestran una acción específica sobre macrófagos, al ser capaces de cambiar su perfil polarizado proinflamatorio (M1) hacia antiinflamatorio o protector (M2), aspecto muy interesante para su empleo en el COVID-19.(34-36)

Además han demostrado capacidad de transferir material genético de su cargo en las células epiteliales del pulmón, inhibiendo la replicación viral en ellas y disminuyendo su apoptosis en modelos de enfermedad pulmonar vírica. A nivel pulmonar se disminuye la producción de citoquinas pro-inflamatorias, se incrementa la producción de citoquinas antiinflamatorias con la consecuente disminución del cuadro pulmonar inducido por virus.(26)

Muy recientemente se ha llevado un estudio clínico sobre 24 pacientes con un cuadro severo de COVID-19 en Estados Unidos administrando vía endovenosa una dosis de exosomas alogénicos obtenidos de MSC de médula ósea con resultados muy alentadores. Se observó una tasa de supervivencia del 83%. En total, 17 de 24 (71%) pacientes se recuperaron, 3 de 24 (13%) pacientes permanecieron estables, y 4 de 24 (16%) fallecieron por la enfermedad.

Este estudio demostró después de una única dosis intravenosa de exosomas y sin efectos adversos, una profunda reversión de la hipoxia, reconstitución inmunitaria, modulación de la tormenta de citoquinas y disminución significativa de los parámetros inflamatorios de fase aguda como la ferritina, dímero-D y proteína C reactiva.(33)

Es el primer estudio publicado en el cual se emplean exosomas como elemento terapéutico en medicina humana, y tras sus resultados de seguridad y eficacia abre interesantes perspectivas para el tratamiento de diversas patologías de origen inmunomediado que se han convertido en una verdadera epidemia silenciosa del siglo XXI, como son complicaciones de la diabetes, lupus, dermatitis atópica o enfermedad intestinal entre otras .

En conclusión, la Medicina Regenerativa a través de las MSC o algunos de sus componentes secretados, esta demostrando suficientes evidencias clínicas como para poder consideradas en un futuro un interesante elemento de lucha frente a las complicaciones graves en pacientes con COVID-19.

BIBLIOGRAFÍA

1. Karakike E and Giamarellos-Bourboulis EJ. Macrophage Activation-Like Syndrome: A Distinct Entity Leading to Early Death in Sepsis. *Frontiers in immunology* **10**, (2019).
2. Channappanavar R and Perlman S. R. Pathogenic Human Coronavirus Infections: Causes and Consequences of Cytokine Storm and Immunopathology. *Seminars in immunopathology* **39**, (2017).
3. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical Features of Patients Infected With 2019 Novel Coronavirus in Wuhan, China. *Lancet (London, England)* **395**, (2020).

4. Funes SC, Rios M, Escobar-Vera J, Kalergis AM Implications of Macrophage Polarization in Autoimmunity. *Immunology* **154**, (2018).
5. Martinez FO, Gordon S. The M1 and M2 Paradigm of Macrophage Activation: Time for Reassessment. *F1000prime reports* **6**, (2014).
6. Chen G, Wu D, Guo W et al. Clinical and Immunological Features of Severe and Moderate Coronavirus Disease 2019. *The Journal of clinical investigation* **130**, (2020).
7. Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, et al. Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Critically Ill Adults With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive care medicine*, (2020).
8. M. F. Pittenger M.F. et al., Mesenchymal stem cell perspective: cell biology to clinical progress. *npj Regenerative Medicine* **4**, 1-15 (2019).
9. Murphy M. B, Moncivais K., Caplan A. I., Mesenchymal stem cells: environmentally responsive therapeutics for regenerative medicine. *Experimental & Molecular Medicine* **45**, (2013).
10. Vizoso F. J., Eiro N., Cid S., Schneider J., Perez-Fernandez R. Mesenchymal Stem Cell Secretome: Toward Cell-Free Therapeutic Strategies in Regenerative Medicine. *Int J Mol Sci* **18**, (2017).
11. Galipeau J et al., International Society for Cellular Therapy perspective on immune functional assays for mesenchymal stromal cells as potency release criterion for advanced phase clinical trials. *Cytotherapy* **18**, 151-159 (2016).
12. Yagi H et al., Mesenchymal stem cells: Mechanisms of immunomodulation and homing. *Cell Transplant* **19**, 667-679 (2010).
13. Reiner A. T. et al., Concise Review: Developing Best-Practice Models for the Therapeutic Use of Extracellular Vesicles. *Stem Cells Transl Med* **6**, 1730-1739 (2017).
14. Lener T et al., Applying extracellular vesicles based therapeutics in clinical trials - an ISEV position paper. *J Extracell Vesicles* **4**, 30087 (2015).
15. Lotvall J et al., Minimal experimental requirements for definition of extracellular vesicles and their functions: a position statement from the International Society for Extracellular Vesicles. *J Extracell Vesicles* **3**, 26913 (2014).
16. Maguire G., in *Commun Integr Biol.* (2013), vol. 6.
17. Konala V. B. et al., The current landscape of the mesenchymal stromal cell secretome: A new paradigm for cell-free regeneration. *Cytotherapy* **18**, 13-24 (2016).
18. Golchin A, Seyedjafari E, Ardeshtyrlajimi A. Mesenchymal Stem Cell Therapy for COVID-19: Present or Future. *Stem cell reviews and reports*, (2020).
19. Bari E, Ferrarotti I, Saracino L, Perteghella S, Torre ML, Corsico AG. Mesenchymal Stromal Cell Secretome for Severe COVID-19 Infections: Premises for the Therapeutic Use. *Cells* **9**, (2020).
20. Rajarshi K, Chatterjee A, Ray S. Combating COVID-19 with mesenchymal stem cell therapy. *Biotechnology reports (Amsterdam, Netherlands)* **26**, (2020).
21. Saldanha-Araujo F, Melgaço Garcez E., Silva-Carvalho A. E., Carvalho J. L. Mesenchymal Stem Cells: A New Piece in the Puzzle of COVID-19 Treatment. *Front Immunol* **11**, (2020).
22. Sánchez-Guijo F, García-Arranz M, López-Parra M, et al. Adipose-derived mesenchymal stromal cells for the treatment of patients with severe SARS-CoV-2 pneumonia requiring mechanical ventilation. A proof of concept study. *EclinicalMedicine* **25**, (2020).
23. Atluri S, Manchikanti L, Hirsch JA. Expanded Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells (UCMSCs) as a Therapeutic Strategy in Managing Critically Ill COVID-19 Patients: The Case for Compassionate Use. *Pain physician* **23**, (2020).
24. Leng Z, Zhu R, Hou W, et al. Transplantation of ACE2 - Mesenchymal Stem Cells Improves the Outcome of Patients with COVID-19 Pneumonia. *Aging and disease* **11**, (2020).
25. J. D. Glenn, K. A. Whartenby, Mesenchymal stem cells: Emerging mechanisms of immunomodulation and therapy. *World J Stem Cells* **6**, 526-539 (2014).

26. Taghavi-Farahabadi M, Mahmoudi M, Souidi S, Hashemi SM. Hypothesis for the management and treatment of the COVID-19-induced acute respiratory distress syndrome and lung injury using mesenchymal stem cell-derived exosomes. *Medical Hypotheses* **144**, 109865-109865 (2020).
27. Thanunchai M., Hongeng S., Thitithanyanont A. Mesenchymal Stromal Cells and Viral Infection. *Stem Cells International* **2015**, (2015).
28. Shetty A. K. in *Aging Dis.* (2020), vol. 11, pp. 462-464.
29. Villatoro A. J. *et al.*, Comparative analysis and characterization of soluble factors and exosomes from cultured adipose tissue and bone marrow mesenchymal stem cells in canine species. *Vet Immunol Immunopathol* **208**, 6-15 (2019).
30. Deffune E., Prudenciatti A., Moroz A. in *Med Hypotheses.* (2020), vol. 142, pp. 109769.
31. Bari E, Perteghella S, Di Silvestre D, et al. Pilot Production of Mesenchymal Stem/Stromal Freeze-Dried Secretome for Cell-Free Regenerative Nanomedicine: A Validated GMP-Compliant Process. *Cells* **7**, (2018).
32. Ragni E, Perucca Orfei C, De Luca P, et al. Inflammatory Priming Enhances Mesenchymal Stromal Cell Secretome Potential as a Clinical Product for Regenerative Medicine Approaches Through Secreted Factors and EV-miRNAs: The Example of Joint Disease. *Stem cell research & therapy* **11**, (2020).
33. Sengupta V, Sengupta S, Lazo A, Woods P, Nolan A, Bremer N. Exosomes Derived from Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells as Treatment for Severe COVID-19. *Stem cells and development* **29**, (2020).
34. Yaghoubi Y, Movassaghpour A, Zamani M, Talebi M, Mehdizadeh A, Yousefi M. Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells Derived-Exosomes in Diseases Treatment. *Life sciences* **233**, (2019).
35. Shao M, Xu Q, Wu Z, et al. Exosomes Derived From Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells Ameliorate IL-6-induced Acute Liver Injury Through miR-455-3p. *Stem cell research & therapy* **11**, (2020).
36. Domenis R, Cifù A, Quaglia S, et al. Pro Inflammatory Stimuli Enhance the Immunosuppressive Functions of Adipose Mesenchymal Stem Cells-Derived Exosomes. *Scientific reports* **8**, (2018).