

Células troncales mesenquimales: opción terapéutica en pacientes con SDRA, EPOC y COVID-19

Mesenchymal stem cells: Therapeutic option in ARDS, COPD, and COVID-19 patients.

Braulio Alejandro Martínez-Zarco,¹ María Guadalupe Jiménez-García,² Rocío Tirado,³ Javier Ambrosio,^{†3} Lilian Hernández-Mendoza³

¹ QFB pasante, tesista, Departamento de Microbiología y Parasitología.

² Médico pasante en servicio social; programa ME-DICI-FES Iztacala, Departamento de Microbiología y Parasitología.

³ Doctor en Ciencias Biomédicas, Departamento de Microbiología y Parasitología. Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Medicina, Laboratorio de Biología del Citoesqueleto y Virología, Ciudad de México.

Correspondencia

Lilian Hernández Mendoza
lilianhernandezm83@facmed.unam.mx

Recibido: 15-07-2022

Aceptado: 30-03-2023

Publicado: 28-06-2023

DOI: 10.29262/ram.v70i1.1149

ORCID

Braulio Alejandro Martínez Zarco

0000-0002-4623-7084

María Guadalupe Jiménez García

0000-0003-1378-1726

Rocío Tirado

0000-0001-9443-7665

Javier Ambrosio

0000-0001-7441-0609

Lilian Hernández Mendoza

0000-0003-4529-7939

Resumen

El síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y la COVID-19 tienen en común provocar lesión inflamatoria del epitelio pulmonar. El tratamiento actual suele asociarse con infecciones oportunistas, hiperglicemia y afectación suprarrenal, por lo que es importante proponer opciones relacionadas con la disminución de la inflamación y estimulación de la reepitelización del tejido dañado. En esta revisión se detallan las características fisiopatológicas relevantes de dichas enfermedades y se evalúan los hallazgos recientes del efecto inmunomodulador, antiinflamatorio y regenerativo de las células troncales mesenquimales (MSC) y sus aplicaciones terapéuticas. Se seleccionaron los estudios sobresalientes del tema, publicados entre 2003 y 2022 en PubMed, siguiendo los criterios de la guía PRISMA. Las células troncales mesenquimales representan una opción importante de tratamiento regenerativo en pacientes con EPOC, SDRA y COVID-19, pues se diferencian a neumocitos tipo II, y mantienen el tamaño y la función del tejido pulmonar, supliendo a las células muertas o dañadas.

Palabras clave: Células troncales mesenquimales; síndrome de dificultad respiratoria aguda; enfermedad pulmonar obstructiva crónica; COVID-19.

Abstract

Acute respiratory distress syndrome (ARDS), chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and COVID-19 have as a common characteristic the inflammatory lesion of the lung epithelium. The therapeutic options are associated with opportunistic infections, a hyperglycemic state, and adrenal involvement. Therefore, the search for new treatment strategies that reduce inflammation, and promote re-epithelialization of damaged tissue is very important. This work describes the relevant pathophysiological characteristics of these diseases and evaluates recent findings on the immunomodulatory, anti-inflammatory and regenerative effect of mesenchymal stem cells (MSC) and their therapeutic use. In PubMed we selected the most relevant studies on the subject, published between 2003 and 2022 following the PRISMA guide. We conclude that MSCs are an important therapeutic option for regenerative treatment in COPD, ARDS, and COVID-19, because of their ability to differentiate into type II pneumocytes and maintain the size and function of lung tissue by replacing dead or damaged cells.

Key words: Mesenchymal stem cells; Acute respiratory distress syndrome; Chronic obstructive pulmonary disease; COVID-19.

ANTECEDENTES

Las enfermedades respiratorias agudas son la causa más importante de defunción por infección en todo el mundo, las proyecciones indican que para el 2030 las enfermedades pulmonares serán la tercera causa de muerte general.¹⁻⁵ Estas enfermedades suelen afectar a la población que se encuentra en los extremos de la vida y su incidencia es más alta en países de escasos recursos.⁵⁻⁷

La etiología es variable, pero las infecciones ocasionadas por virus y bacterias son las más frecuentes, porque son altamente contagiosas y pueden propagarse con rapidez, como ocurrió actualmente con la pandemia por coronavirus 19 (COVID-19), o en los brotes y epidemias por el síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS), el SARS y la Influenza.⁸⁻¹⁰ Si bien las enfermedades respiratorias infecciosas causadas por *Mycobacterium tuberculosis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Orthopneumovirus humano* (*Virus sincitial respiratorio humano*), *Virus de la Influenza A* o *B* y el *Coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo tipo 2* (SARS-CoV-2) suponen los principales problemas de salud pública en el mundo, las enfermedades nosológicas de origen viral se han convertido en el centro de atención.¹⁻² En general, estas infecciones se transmiten por inhalación de partículas virales, presentes en secreciones expulsadas por personas infectadas.¹¹ Sin embargo, recientemente ha cobrado interés su transmisión a través del contacto con superficies contaminadas, como se reporta para SARS-CoV-2,¹¹⁻¹⁴ en un estudio realizado en el Centro Nacional de Enfermedades Infecciosas de Singapur, donde se describe que la coexistencia y la mayor concentración del SARS-CoV-2 en muestras de aire y superficies del hospital se relaciona con la carga viral de muestras nasofaríngeas de los pacientes, que ocurre durante la primera semana posterior al primer resultado positivo de la prueba de reacción en cadena de la polimerasa con retrotranscriptasa (RT-PCR).¹¹ Otros estudios revelan que el SARS-CoV-2 puede mantenerse en su forma “infectante” en la piel, incluso por 9 horas; en papel, vidrio, acero inoxidable, plástico y vinilo hasta por 28 días y en telas de algodón por lo menos 14 días.¹³⁻¹⁴

Con base en lo anterior, los objetivos de este trabajo fueron: estudiar las enfermedades de vías respiratorias, de importancia epidemiológica, que provocan daño en

la función pulmonar y no se cuenta con tratamientos que permitan la recuperación parcial o total; además de evaluar si las células troncales mesenquimales (MSC) tienen la capacidad de regenerar la lesión inflamatoria del epitelio pulmonar, favoreciendo la recuperación funcional del tejido, e incluso si representan una opción para el tratamiento regenerativo pulmonar.

MÉTODOS Y CRITERIOS DE INCLUSIÓN PRELIMINARES

En la base de datos de PubMed se seleccionaron los estudios relevantes acerca del tema, publicados entre 2003 y 2022, siguiendo los criterios de la guía PRISMA. Además, se consideró la inclusión de algunas publicaciones de años previos (2003) y revistas de nuestro grupo de trabajo, así como comunicaciones en congresos, por su relevancia para el estudio.

Los criterios de búsqueda fueron palabras clave que incluyeran: Epidemiology of acute and chronic infectious lung diseases (primera etapa de la búsqueda bibliográfica); Mesenchymal stem cell; Lung injury; Inflammation; Immunomodulation; Chronic obstructive pulmonary disease; Acute respiratory distress syndrome; Coronavirus disease 2019 and COVID-19 (segunda etapa de la búsqueda bibliográfica).

Con base en los resultados de la primera etapa de investigación bibliográfica, se incluyeron artículos de la fisiopatología de las enfermedades pulmonares de origen infeccioso de mayor interés, del efecto inmunomodulador, antiinflamatorio y regenerativo de las células troncales mesenquimales, y el tratamiento asociado.

El análisis inicial de la bibliografía permitió identificar las siguientes alteraciones para contemplarse en el estudio: 1) EPOC, pues representa una enfermedad de larga evolución que afecta al 2.4% de la población, ocupando el cuarto lugar como causa de muerte en el mundo;¹⁵ 2) SDRA, que sugiere una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en las unidades de cuidados intensivos, con tasa de mortalidad del 34 - 44%;^{16,17} y 3) COVID-19, que hasta el momento ha cobrado más de 5.5 millones de muertes en todo el mundo. Además, se decidió el estudio de estas enfermedades, porque tienen como característica común la inflamación del epitelio pulmonar y en su etiopatología

genia participan los virus (en EPOC, estos agentes son preponderantes en los episodios de exacerbación).^{18,19} Más aún, la terapéutica en estas enfermedades nosológicas suele asociarse con infecciones oportunistas, estado hiperglicémico y afectación suprarrenal. Por tanto, se requieren nuevos tratamientos enfocados en la desinflamación y estimulación de la reepitelización del tejido dañado, sin que generen efectos secundarios graves.

Con base en lo anterior, se seleccionaron dos tipos de artículos: 1) los que permitieron entender la fisiopatología de la EPOC, el SDRA y la COVID-19, y 2) los ensayos preclínicos y clínicos acerca de la implementación de células troncales mesenquimales humanas como agentes inmunomoduladores y regenerativos del daño pulmonar asociado con estas enfermedades.

Daño pulmonar

El daño en la función pulmonar puede ser de origen infeccioso (viral, micótico y/o bacteriano) u ocupacional (inhalación de químicos orgánicos o inorgánicos). En ambos casos puede provocar enfermedad pulmonar inflamatoria de larga evolución, porque sobreviene el daño tisular continuo y progresivo que genera fibrosis, con subsiguiente alteración estructural y funcional del parénquima pulmonar.²⁰

La lesión pulmonar aguda se relaciona estrechamente con el SDRA, en ambas alteraciones existe daño funcional de la unidad alveolo-capilar, incremento en la permeabilidad vascular y edema. El SDRA es una complicación de la sepsis, o es secundaria a neumonía;^{18,21-23} tiene una fase exudativa (edema intersticial e infiltración de leucocitos, plaquetas y eritrocitos), que evoluciona a una fase fibrosa o proliferativa (aumento de neumocitos tipo II, fibroblastos, miofibroblastos y deposición de matriz extracelular).^{16,18,24} En el fluido alveolar existe aumento de trombina, factor de necrosis tumoral α (TNF- α) y desequilibrio en la secreción del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), lo que provoca alteración de las uniones endotelio-epiteliales mediadas por cadherinas, e incremento de la permeabilidad vascular (edema pulmonar no cardiogénico).²¹⁻²²

En condiciones de homeostasis, el líquido alveolar es expulsado hacia el intersticio pulmonar a través de

neumocitos tipo I y II, donde es drenado por los vasos linfáticos o sanguíneos. Este proceso es mediado por un gradiente osmótico, en el que el Na^+ es transportado por canales de sodio epiteliales (ENaC) y por la ATPasa de Na^+/K^+ . Además, existen canales no selectivos de cationes, canales regulados por nucleótidos cíclicos y canales de Cl^- reguladores de la conductancia transmembranal en fibrosis quística (TCRCF), que junto con la acuaporina 5 (AQP5) se encargan de la depuración del fluido alveolar (DFA).²¹⁻²²

En pacientes con SDRA se altera la homeostasis y sobreviene un estado de hipercapnia e hipoxia asociado con la regulación negativa de la transcripción de ENaC y menor actividad de la ATPasa de Na^+/K^+ , provocando una deficiente depuración del fluido alveolar. En este caso, el fluido alveolar contiene citocinas proinflamatorias: interleucina 1β [IL- 1β]; interleucina 8 (IL-8), factor de necrosis tumoral α (TNF- α) y factor de crecimiento transformante $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$), que participan en la inhibición de la transcripción o la actividad de los transportadores de Na^+ ,²¹⁻²² lo que a su vez indica la participación de la inmunidad innata en la fisiopatogénesis de la lesión de la unidad alvéolo-capilar. **Figura 1**

El diagnóstico de SDRA se establece con hallazgos clínicos, de oxigenación y radiológicos, y la diferencia entre lesión pulmonar aguda y SDRA depende de la magnitud de la hipoxemia (lesión pulmonar aguda: $\text{PaO}_2\text{-FiO}_2 \leq 300$; SDRA: $\text{PaO}_2\text{-FiO}_2 \leq 200$). Para la valoración del SDRA se utiliza la clasificación de Berlín de 2011, que define los grados de lesión pulmonar aguda (SDRA leve, moderada y grave) y permite una correlación pronóstica.^{24,28-29} **Cuadro 1**

Desde el punto de vista clínico, el paciente con SDRA padece disnea, hipoxemia, hipercapnia, cianosis, tos y expectoración.²⁹ En la radiografía simple de tórax, los infiltrados alveolares corresponden a densidades confluentes de localización bilateral, patrón reticulogranular o de “vidrio despolido”, horizontalización de las costillas, aumento de los espacios intercostales (>10) y aplanamiento de los hemidiafragmas.³⁰ En la tomografía computada de tórax se observa neumonitis bilateral, consolidación, broncogramas aéreos e hiperinsuflación pulmonar.³⁰⁻³²

Ahora bien, la COVID-19 (enfermedad de importancia pandémica) se origina por el virus SARS-CoV-2 (beta

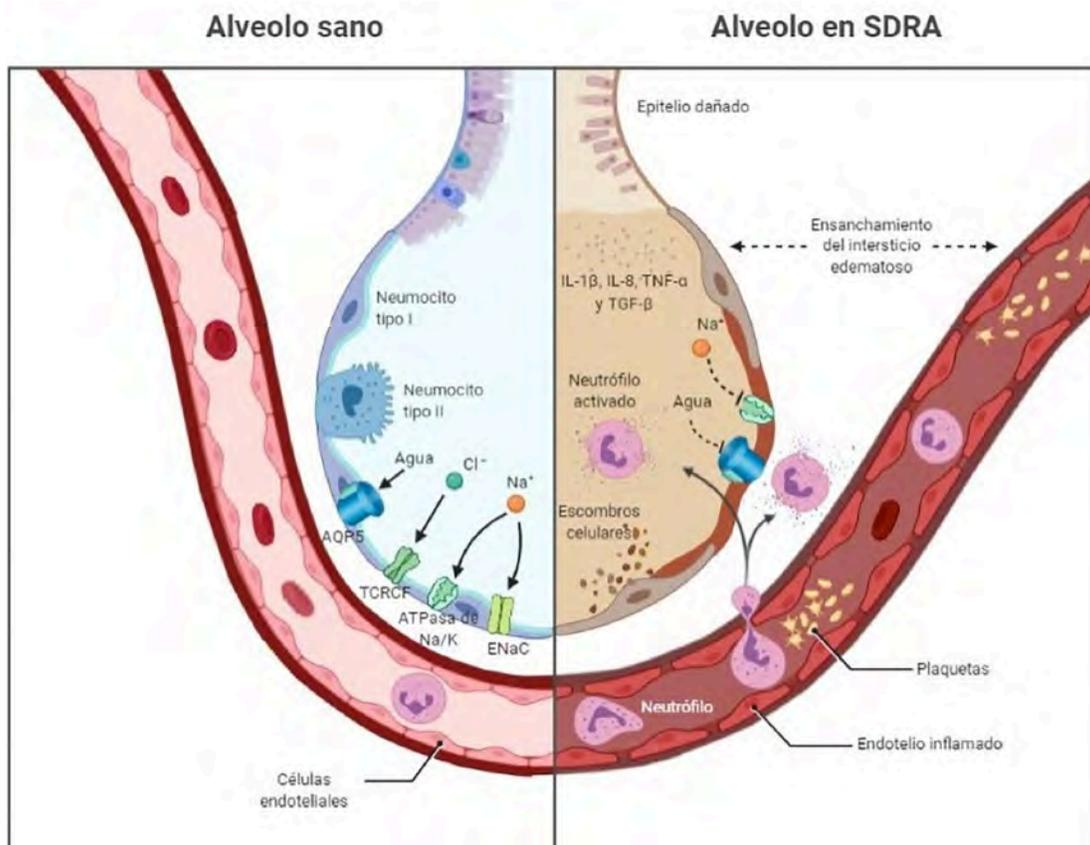


Figura 1. Representación esquemática de un alveolo sano y con SDRA. Lado izquierdo: Alveolo sano. Epitelio alveolar y endotelio vascular íntegros; existe correcta expresión y función de los transportadores de iones y de la acuaporina 5, lo que permite la adecuada depuración del fluido alveolar (DFA). Contrastando con esta imagen, Lado derecho: Alvéolo en SDRA. El epitelio se encuentra lesionado, muestra menor expresión y función de los transportadores iónicos y de acuaporina 5; existe infiltración del espacio intra-alveolar por neutrófilos, debido a la activación del endotelio. El infiltrado celular secreta mediadores proinflamatorios que dañan el alvéolo y promueven la acumulación de líquido, lo que favorece el edema pulmonar. Las flechas indican la dirección en la que fluyen los iones y el agua. Cl⁻: cloro; Na⁺: sodio; AQP5: acuaporina 5; TCRCF: canales de Cl⁻ reguladores de la conductancia transmembranal en fibrosis quística; ATPasa de Na⁺/K⁺: ATPasa de sodio/potasio; ENaC: canales de sodio epiteliales; IL1b: interleucina 1b; IL-8: interleucina 8; TNF-α: factor de necrosis tumoral alfa; TGF-β: factor de crecimiento transformante beta. Imagen creada en BioRender.com

Cuadro 1. Características del síndrome de dificultad respiratoria aguda modificado de la Clasificación de Berlín.²⁴

Tiempo	Una semana con un síntoma clínico conocido, o síntomas respiratorios nuevos que empeoran.	
Estudios de imagen de tórax	Opacidades bilaterales no explicadas completamente por derrame pleural, colapso lobar/pulmonar o nódulos.	
Origen del edema	Insuficiencia respiratoria no explicada completamente por insuficiencia cardíaca o sobrecarga de líquidos. Requerimiento de evaluación objetiva (ecocardiografía) para excluir el edema hidrostático en caso de no existir algún factor de riesgo.	
	Leve	200 mmHg < PaO ₂ /FIO ₂ ≤ 300 mmHg con PEEP o CPAP ≥ 5 cm H ₂ O.
Oxigenación	Moderada	100 mmHg < PaO ₂ /FIO ₂ ≤ 200 mmHg con PEEP ≥ 5 cm H ₂ O.
	Grave	PaO ₂ /FIO ₂ ≤ 100 mmHg con PEEP ≥ 5 cm H ₂ O.

FIO₂: fracción inspirada de oxígeno; PaO₂: presión parcial arterial de oxígeno; PEEP: presión positiva al final de la espiración; CPAP: presión positiva continua en la vía aérea.



coronavirus, virus de ARN de cadena sencilla de polaridad positiva), que infecta principalmente neumocitos tipo II, por la interacción de su proteína espiga (proteína S) con el receptor celular de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) y la proteasa transmembranal de serina 2 (TMPRSS2).²⁵ Tiene distintos estadios clínicos, que varían de un cuadro catarral a un cuadro severo en el que existe destrucción del parénquima pulmonar; el 85% de los pacientes graves evolucionan a SDRA y de este porcentaje fallece más del 61% de los casos.²⁶ El SDRA asociado con COVID-19 se correlaciona, a su vez, con daño de las células endotelio-epiteliales, y difiere del SDRA clásico (definición de Berlín), en que el inicio es más prolongado (hasta 12 días después del primer síntoma de la enfermedad); además, en la COVID-19 puede haber hipoxemia significativa, que corresponde a un estado grave; sin embargo, en estos pacientes la gravedad de la hipoxemia no se relaciona con el daño alveolar difuso, por lo que es cuestionable la utilización de la clasificación de Berlín en casos de COVID-19.^{24,27-28} Más aún, en la COVID-19 no es posible establecer si la evolución a SDRA es consecuencia directa de la infección por SARS-CoV-2 (estado séptico del paciente) o se debe a la respuesta inmune inducida por la infección viral.

Durante los primeros días de la infección por SARS-CoV-2, las tomografías y radiografías se evidencian normales y conforme avanza la enfermedad, es frecuente encontrar opacidades bilaterales y periféricas en “vidrio despulido”. En pacientes graves, las opacidades subpleurales pueden evolucionar en tan solo 4 días, adquiriendo un patrón de “empedrado” acompañado de consolidación.^{10,33-35} Es importante destacar que en los pacientes con COVID-19 no suele haber correlación clínica-radiológica; es decir, el paciente puede tener señales lesión pulmonar en los estudios de imagen y no manifestar ningún síntoma de la COVID-19.^{10,35-36}

Por lo que se refiere a la EPOC, su origen es multifactorial, aunque se asocia con la inhalación de partículas ambientales y de productos de combustión. En los pacientes con EPOC existe desequilibrio de la proteasa (α 1-antitripsina)/antiproteasa, que se asocia con desregulación de mecanismos inmunológicos, lo que evita la recuperación del parénquima pulmonar.³⁷⁻³⁸ En estos casos existe un ambiente proinflamatorio que afecta el tejido conectivo, limitando progresivamente

el flujo aéreo (disnea y tos crónica). El diagnóstico definitivo se establece con un patrón obstructivo determinado por espirometría.^{36,38-39}

Los períodos de exacerbación de los síntomas se asocian con infecciones de origen viral (*Rinovirus humanos*, *Influenzavirus*, *Orthopneumovirus humano [virus sincitial respiratorio]*, *Parainfluenzavirus*, *Coronavirus humanos* como SARS-CoV-2, *Metapneumovirus humanos* y *Adenovirus*), lo que mantiene la inflamación y obstrucción de las vías aéreas.^{5,15,19} En la fase crónica, el paciente manifiesta estrechamiento y pérdida parcial o total de las vías respiratorias de pequeño calibre, hipersecreción de moco, disfunción del movimiento mucociliar, pérdida de la arquitectura alveolar, disminución del retroceso elástico pulmonar e incapacidad para mantener permeables las vías respiratorias durante la exhalación.⁴⁰ Esto evoluciona a insuficiencia respiratoria, hipoxemia y/o hipercapnia crónica, y en conjunto con el constante proceso inflamatorio sistémico, puede provocar la muerte prematura del paciente.⁴¹ Durante los episodios de exacerbación aumenta la concentración de eosinófilos (30 veces más que en los períodos quiescentes), linfocitos T y TNF- α . La inflamación favorece la colonización de los bronquios por agentes patógenos y reduce el diámetro de la luz bronquial, lo que induce obstrucción y agudización de los síntomas.⁴² Las medidas terapéuticas actuales de sostén y específicas de las exacerbaciones infecciosas de la EPOC son de índole sintomático, antiinflamatorias y antibioticoterapia específica (de ser necesaria). Estas medidas permiten salir del proceso agudo y provocan efectos adversos: aparición de infecciones oportunistas micóticas secundarias a la aplicación de corticosteroides inhalados, por lo que son parcialmente eficaces.^{18,43-44}

Fisiopatología de la infección viral

Con base en lo antes expuesto, es importante considerar la fisiopatogenia de la lesión pulmonar de origen viral; no obstante, los mecanismos fisiopatológicos que generan la lesión en la unidad alveolo-capilar difieren dependiendo del agente etiológico o su tipo.²⁹

La infección viral en el epitelio respiratorio induce la respuesta del sistema inmunitario innato, con subsiguiente activación de macrófagos y células dendríticas, liberación de mediadores proinflamatorios (IL-1

y TNF- α), que junto con componentes del sistema del complemento producen vasodilatación y aumento local de la permeabilidad vascular, atrayendo neutrófilos, macrófagos y posteriormente linfocitos al sitio lesionado. Esto favorece la producción de exudado, que disminuye el calibre de las vías aéreas, además de inflamación y engrosamiento de la membrana alveolo capilar, y dificulta el intercambio gaseoso generando hipoxemia. En el sitio de la infección los linfocitos T CD8⁺ ejercen mecanismos de citotoxicidad ante células infectadas por virus y, a su vez, potencian la inflamación y promueven la lesión tisular.³⁶

Por tratarse de una enfermedad emergente, es importante puntualizar que en la COVID-19 se ha descrito la rápida activación de células inmunes innatas, especialmente de neutrófilos, cuya concentración en sangre periférica parece correlacionarse con la supervivencia de los pacientes, siendo mayor en los que sobreviven que en los que tienen evolución tórpida y finalmente fallecen. En los pacientes con enfermedad moderada o grave se observa una marcada linfocitopenia a expensas principalmente de células T CD4⁺, acompañada de disminución poco pronunciada de las células T CD8⁺, linfocitos B, células asesinas naturales (NK), monocitos, eosinófilos y basófilos. Esta alteración en la concentración de las células que constituyen las diferentes poblaciones efectoras, afecta tanto la respuesta inmune innata como la adaptativa, provocando el daño tisular local (pulmonar y/o intestinal) y sistémico.⁴⁵⁻⁴⁶

El daño sistémico aparece en los pacientes graves, debido a la tormenta de citocinas, que consiste en aumento de las concentraciones séricas de citocinas proinflamatorias: interleucina 6 (IL-6); IL-1 β ; interleucina 2 (IL-2); IL-8; interleucina 17 (IL-17); factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF); factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF); proteína-10 inducida por el interferón gamma (IP-10); proteína quimioatrayente de monocitos 1 (PQM-1); proteína inflamatoria de macrófagos 1 α (MIP-1 α) y TNF- α ; y producen daño cardíaco, hepático y renal, atrofia del bazo, necrosis de los nódulos linfáticos e insuficiencia multiorgánica que pueden provocar la muerte al paciente.⁴⁵⁻⁴⁶

También es importante señalar, que la desregulación de la respuesta inmune del paciente, ocasionada por la infección viral, es decisiva en la fisiopatología de

la lesión pulmonar; por tanto, es necesario contar con opciones terapéuticas que favorezcan la inmunomodulación local en las vías respiratorias, para mejorar el pronóstico y evitar el daño de la función pulmonar y, por ende, mejorar la calidad de vida del paciente.

Células troncales mesenquimales como opción terapéutica

Las opciones de tratamiento para estos padecimientos son limitadas y están dirigidas a controlar los síntomas y retrasar la inminente lesión pulmonar. En ciertos casos se ha propuesto el trasplante de órganos como tratamiento curativo; sin embargo, esto implica múltiples obstáculos: poca disponibilidad de órganos y terapia inmunosupresora a la que debe someterse el paciente, con los efectos colaterales que esto conlleva.⁴³ También están indicados los cortocosteroides tópicos y/o sistémicos, pero su prescripción por periodo prolongado se asocia con infecciones por microorganismos oportunistas, hiperglucemia y alteraciones suprarrenales, por lo que es importante contar con tratamientos alternativos, que disminuyan la inflamación y promuevan la reepitelización del tejido dañado.⁴⁴

Una alternativa interesante es el tratamiento con células troncales mesenquimales, que es un grupo celular indiferenciado con diversos grados de autorrenovación y diferenciación.⁴⁷ En el organismo mantienen el tamaño y función del tejido original, supliendo células dañadas o muertas.⁴⁸ Las células troncales mesenquimales se clasifican en dos grupos: 1) células troncales embrionarias y 2) células troncales órgano-específicas o adultas. Las células troncales embrionarias se derivan del blastocisto y pueden diferenciarse a los tipos celulares de las tres capas germinales embrionarias (ectodermo, mesodermo y endodermo).⁴⁷ Las células troncales adultas permanecen en los tejidos posnatales y son reclutadas a lo largo de la vida para mantener la homeostasis tisular ante cualquier pérdida o lesión. En general estas células se encuentran en nichos inervados, vascularizados y con características específicas que les permiten estar en plena comunicación con el resto del organismo.⁴⁷

Con fines potencialmente terapéuticos y de investigación, las células troncales pueden obtenerse de tejidos embrionarios: cordón umbilical, membrana amniótica y tejidos adultos, por ejemplo la médula ósea, tejido

adiposo, músculo esquelético, sinovia y pulpa dental, entre otros.⁴⁹ Diferentes investigaciones han descrito que las células troncales aceleran la regeneración de tejidos mediante su diferenciación a diversas estirpes celulares y en el caso del epitelio pulmonar se destaca su diferenciación *in vitro* a neumocitos tipo II,¹⁸ así como su capacidad de modular el proceso de reparación por señalización paracrina,⁵⁰ mediante la secreción de vesículas extracelulares y factores solubles con propiedades inmunomoduladoras, lo que mejora el estado del tejido lesionado e inflamado.^{21,47,51}

La utilización de células troncales mesenquimales puede abordarse de dos maneras: la primera mediante la utilización de andamios de órganos descelularizados que favorezcan la diferenciación de las células troncales, lo que facilita la formación de tejidos funcionales; y la segunda incluye la aplicación local o sistémica de estas células.^{43,50}

Además, los conocimientos actuales en relación al tratamiento de con troncales mesenquimales describen su capacidad de secretar factores con actividades inmunomoduladoras, proangiogénicas, antiangiogénicas, antiapoptóticas, inhibidoras de la apoptosis y/o antifibróticas;⁵²⁻⁵⁴ sin embargo, aún no es claro cómo minimizar los efectos secundarios no deseados.⁵²⁻⁵³ En la actualidad las células troncales mesenquimales permiten la generación y utilización de bioprótesis, factores recombinantes y productos celulares derivados de ellas.⁵⁵

Existen características inherentes a las células troncales mesenquimales que las hacen buenas candidatas para la terapia celular, por ejemplo: su fácil aislamiento, expansión y preservación, lo que permite controlar su calidad y mantener intactas sus propiedades biológicas para su utilización.⁵²⁻⁵³ Estas células expresan en su superficie muy pocas moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) de clase I y aunque son capaces de sintetizar moléculas de MHC de clase II, generalmente no lo hacen, lo que aumenta la posibilidad de que puedan emplearse como trasplantes autólogos y alogénicos.⁵⁶⁻⁵⁸

Hoy día existen investigaciones que proponen el tratamiento con células troncales mesenquimales, por ejemplo:

- En lesiones renales agudas y crónicas, pues secretan factores que regulan positivamente la expresión de genes inhibidores de apoptosis (BCL-XL, BCL-2 y LTA) y negativamente la expresión de la proteína inductora de apoptosis Bax, por lo que promueven la proliferación de células epiteliales tubulares.^{54,59}
- En alteraciones hepáticas, las células troncales mesenquimales son capaces de disminuir la producción de colágeno tipo I y III al inhibir la vía de señalización TGF- β /SMAD2; reducir la apoptosis de los hepatocitos al promover la expresión de BCL-XL y STAT3 y reparar la inflamación, con disminución de la concentración de neutrófilos infiltrados y citocinas proinflamatorias en el sitio lesionado. Además, posterior a su administración se ha reportado un aumento en la proliferación de hepatocitos.^{54,59}
- En modelos de infarto al miocardio en ratas se demostró que los exosomas de células troncales mesenquimales tienen actividad angiogénica e inhibidora de apoptosis y aumentan la supervivencia celular a través de microARNs como miARN-22, miARN-122, miARN-132 y miARN-223.^{54,59}

Ahora bien, es importante señalar que en condiciones basales, la renovación celular en el tejido pulmonar parece no ocurrir; sin embargo, existen reservorios de células progenitoras que, ante una lesión tisular, son capaces de lograr la regeneración del tejido, de neumocitos tipo 2 (principales células progenitoras del epitelio pulmonar) y de células "Clara". Además, en regiones intercartilaginosas de las ramificaciones del árbol bronquial se encuentran cuerpos neuroepiteliales que contribuyen de manera significativa con la reconstrucción intrínseca de tejido pulmonar lesionado.⁴⁷ En general, la lesión del epitelio pulmonar es un evento común en enfermedades de distintas etiologías; por lo tanto, cuando el daño sobrepasa los mecanismos de regeneración intrínsecos del pulmón se pierde la función del órgano.

Por lo que respecta al uso de células troncales mesenquimales como alternativa regenerativa en lesiones pulmonares, se ha demostrado que la administración directa (no así la sistémica) mejora significativamente el tejido dañado, lo que sugiere que la reparación

del tejido se deba a un efecto parácrino.⁶⁰ Más aun, las células troncales mesenquimales son capaces de modular la función de las células del área lesionada y el microambiente reparador, tanto por mecanismos paracrinos como por contacto célula a célula.^{18, 61} Los mecanismos por los que estas células promueven la regeneración del tejido lesionado son: la proliferación y diferenciación celular para suplir a las células muertas y la inmunomodulación,⁵⁵ en la que está implicada la secreción de mediadores como: prostaglandina E2 (PGE2), factor de crecimiento transformante beta (TGF- β), indolamina 2,3-dioxigenasa (IDO) y óxido nítrico (NO); además de la transferencia de materiales celulares, principalmente: proteínas, ácidos nucleicos y organelos celulares a través de microvesículas o exosomas.^{18,61} También, las células troncales mesenquimales disminuyen la expresión de citocinas proinflamatorias, lo que es de gran importancia en lesiones del tejido pulmonar, porque el proceso de reparación y regeneración epitelial se inicia cuando existe atenuación de la respuesta inflamatoria en el pulmón.⁴⁷

Ahora bien, cuando las células troncales mesenquimales se administran por vía sistémica se ha propuesto que llegan al sitio lesionado, atraídas por el proceso inflamatorio regional, que permitirá la selección y paso de células troncales a través del endotelio vascular activado.⁵² Estas células, al llegar al tejido dañado inhiben la activación de macrófagos y linfocitos T, disminuyen la secreción de citocinas proinflamatorias (IL-1, TNF α , IL-6) y aumentan la liberación de citocinas antiinflamatorias (IL-10 e IL-4), con subsiguiente regulación negativa de la respuesta inflamatoria local y sistémica, debido a que se alcanza el equilibrio entre la liberación de mediadores pro y antiinflamatorios.⁴⁷

En el SDRA la administración intrapulmonar de células troncales mesenquimales disminuye la inflamación del tejido lesionado al modular negativamente la secreción de PGE2, que interactúa con los macrófagos alveolares, promoviendo que estos liberen IL-10 al medio extracelular, lo que induce la depleción de neutrófilos en la zona afectada y disminuye la producción de citocinas proinflamatorias (TNF- α e IL-1 β).^{18,62-63} Esto favorece la depuración de fluido alveolar hacia el intersticio por disminución de citocinas proinflamatorias, y promueve la resolución del edema y mejora la oxigenación.^{18,21-22}

Las células troncales mesenquimales también promueven la reepitelización alveolar mediante la secreción inducida por la hipoxia del factor de crecimiento endotelial vascular y del factor de crecimiento de hepatocitos,^{18,62,64} y son capaces de diferenciarse *in vitro* a neumocitos tipo II, que proliferan y se diferencian a neumocitos tipo I para restablecer ambos tipos celulares.⁶³

Otros estudios sugieren que la secreción del factor de crecimiento endotelial vascular a partir de las células troncales mesenquimales promueve la recuperación de la permeabilidad basal del tejido pulmonar lesionado al incrementar la expresión de cadherinas, moléculas encargadas de mantener el contacto entre células contiguas en el epitelio alveolar, impidiendo la acumulación de líquido en los alvéolos y favoreciendo la resolución del edema.^{38,62,65,66} En conjunto, estos estudios muestran que la señalización paracrina de las células troncales mesenquimales tienen efecto restaurador de las uniones intercelulares, facilitando la proliferación celular en los epitelios y subsiguiente reepitelización pulmonar. Además, las células troncales mesenquimales son capaces de secretar IL1RN, un antagonista competitivo del receptor de IL-1 β , lo que regula negativamente la actividad proinflamatoria de esta citocina y el riesgo de fibrosis pulmonar por acumulación del colágeno.⁶³ También modulan la diferenciación de linfocitos T CD4⁺ hacia distintos fenotipos a través de la secreción de factores solubles, de modo que regulan negativamente los fenotipos Th1 y Th17, mientras que favorecen la proliferación de los linfocitos Th2 y T reguladores y promueven una respuesta antiinflamatoria local.^{18,56-57}

En modelos murinos y porcinos de neumonía inducida por virus respiratorios, como influenza H9N2 y H1N1, el tratamiento con células troncales mesenquimales reduce la replicación viral y la concentración de quimiocinas y citocinas (GM-CSF, IL-1 α , IFN- γ , IL-6, TNF- α y CXCL-10) en el fluido broncoalveolar, mejorando el intercambio gaseoso alveolar, lo que sustenta la hipótesis de que estas células pueden ser una opción terapéutica prometedora en pacientes con neumonía viral, como la asociada a COVID-19.^{25,67-68}

Los pacientes con COVID-19 y antecedente de enfermedad pulmonar son susceptibles de evolucionar a la enfermedad grave (secundario a la llamada "tormenta de citocinas"). En estos casos, el tratamiento con cé-

lulas troncales mesenquimales se ha considerado una opción viable, pues puede disminuir la liberación de citocinas y promover la reparación del parénquima pulmonar, induciendo la recuperación del microambiente y protegiendo a las células epiteliales alveolares, lo que evita la fibrosis y mejora la función pulmonar.⁶⁹ Al respecto se ha reportado el tratamiento de pacientes con COVID-19 mediante células troncales mesenquimales, destacando el caso de una mujer china de 65 años, quien recibió corticosteroides sin reacción favorable, y posteriormente se decidió la administración de tres dosis de 5×10^7 de células troncales mesenquimales de cordón umbilical por vía sistémica, con un intervalo de 3 días entre cada aplicación. Al finalizar el tratamiento, las pruebas de laboratorio y los estudios de imagen evidenciaron la eliminación de la inflamación y desaparición de los síntomas; además, la prueba de RT-PCR fue negativa a SARS-CoV-2, por lo que la paciente fue dada de alta.⁷⁰ Otro estudio reportó que el trasplante de células troncales mesenquimales, en 7 pacientes con diferentes estadios de gravedad de la COVID-19, mejora considerablemente la función pulmonar, lleva la cuenta linfocitaria a valores normales, disminuye la concentración de citocinas proinflamatorias y aumenta las citocinas antiinflamatorias; además, se sugiere que las células troncales mesenquimales no parecen dañarse por la infección por SARS-CoV-2.⁷¹

Por último, en la EPOC existe una limitación constante del flujo aéreo por bronquitis obstructiva y/o enfisema, como consecuencia de la infiltración por neutrófilos y macrófagos M1 o proinflamatorios.^{18,40} En este caso se justifica el tratamiento con células troncales mesenquimales, puesto que secretan IL-10, TGF- β y HGF, que regulan negativamente la producción de PGE2 en macrófagos alveolares, y esto inhibe la activación de la cinasa proteica activada por mitógeno (MAPK p38) y de la cinasa reguladora de señales extracelulares (ERK), lo que favorece la polarización a macrófagos antiinflamatorios M2.^{18,72} Este proceso disminuye la concentración de citocinas proinflamatorias (TNF- α , IL-1 β , IL-6 y PQM-1) e incrementa la de citocinas supresoras (IL-10 y TGF- β).^{18,73} Además, las células troncales mesenquimales producen TGF- β , que inhibe la expresión de las metaloproteinasas de matriz MMP-9 y MMP-12, lo que disminuye la destrucción de fibras conectivas de elastina del parénquima pulmonar, promoviendo la

reparación del tejido lesionado.^{18,38,73-75} Finalmente, se ha observado que son capaces de inducir la producción del factor de crecimiento endotelial vascular en las células endoteliales y epiteliales alveolares, interfiriendo la vía de señalización de las caspasas, inhibiendo la apoptosis y mejorando el enfisema.^{73,76}

CONCLUSIONES

Si bien la terapia celular en medicina regenerativa aún es un campo en estudio, las células troncales mesenquimales parecen ser una excelente alternativa al uso de fármacos, porque disminuyen la inflamación y promueven la reepitelización de las lesiones del parénquima pulmonar, tanto en enfermedades de curso agudo como en las de progresión crónica.⁷⁷⁻⁷⁹ Destaca en particular su potencial aplicación en pacientes con SDRA, COVID-19 o EPOC.⁸⁰ Por esta razón es importante continuar con los estudios de la fisiología de las células troncales mesenquimales en condiciones normales y patológicas, para comprender mejor su interacción con el tejido pulmonar lesionado y en poco tiempo implementar esta terapia integral.

Agradecimientos

A la Dirección General de Asuntos del Personal Académico (DGAPA) UNAM y a la Facultad de Medicina UNAM por el financiamiento otorgado; al Lic. en Bibliotecología Noel Perea Reyes por la revisión de la bibliografía y los términos controlados bajo el modelo PRISMA; a la MVZ. Sandra Mejuto Hernández por su apoyo en la revisión técnica del inglés y a Ilektra Anagnostou por su apoyo técnico en la adecuación del manuscrito y en la revisión técnica del inglés; a la M en C. Mariana López Mejía y a Montserrat Blancas López por su apoyo técnico en la realización y adecuación de la Figura.

Declaración de conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Financiamiento

Este trabajo fue apoyado por el Proyecto IN217519 DGAPA-UNAM; la división de Investigación de la Facultad de Medicina UNAM y las becas números 220021 y 083620 DGAPA-PAPIIT.

REFERENCIAS

1. Verhein KC, Vellers HL, Kleeberger SR. Inter-individual variation in health and disease associated with pulmonary infectious agents. *Mamm genome* 2018; 29 (1-2): 38-47. <https://doi.org/10.1007/s00335-018-9733-z>
2. Hager T, Reis H, Theegarten D. Infektiöse Lungenerkrankungen [Infectious pulmonary diseases]. *Der Pathologe* 2014; 35 (6): 606-611. <https://doi.org/10.1007/s00292-014-1924-0>
3. GBD 2015 LRI Collaborators. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory tract infections in 195 countries: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Infect Dis* 2017; 17 (11): 1133-1161. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30396-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30396-1)
4. Ramsey CD, Kumar A. Influenza and endemic viral pneumonia. *Crit Care Clin* 2013; 29 (4): 1069-1086. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2013.06.003>
5. Pleguezuelos-Cobo E, Miranda-Calderín G, Gómez-González A, Capella-Sans L. Rehabilitación Integral en el Paciente con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica. Editorial Médica Panamericana; 2007.
6. GBD Chronic Respiratory Disease Collaborators. Prevalence and attributable health burden of chronic respiratory diseases, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Respir Med* 2020; 8 (6): 585-596. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30105-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30105-3)
7. GBD 2015 LRI Collaborators. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory tract infections in 195 countries: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Infect Dis* 2017; 17 (11): 1133-1161. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30396-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30396-1)
8. Roberts MG, Nishiura H. Early estimation of the reproduction number in the presence of imported cases: Pandemic influenza H1N1-2009 in New Zealand. *PloS One* 2011; 6 (5): e17835. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0017835>
9. Fang Y, Nie Y, Penny M. Transmission dynamics of the COVID-19 outbreak and effectiveness of government interventions: A data-driven analysis. *J Med Virol* 2020; 92 (6): 645-659. <https://doi.org/10.1002/jmv.25750>
10. Xie M, Chen Q. Insight into 2019 novel coronavirus - An updated interim review and lessons from SARS-CoV and MERS-CoV. *Int J Infect Dis* 2020; 94: 119-124. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.071>
11. Chia PY, Coleman KK, Tan YK, et al. Detection of air and surface contamination by SARS-CoV-2 in hospital rooms of infected patients. *Nat Commun* 2020; 11 (1): 2800. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-16670-2>
12. Wei L, Lin J, Duan X, et al. Asymptomatic COVID-19 patients can contaminate their surroundings: An environment sampling study. *mSphere* 2020; 5 (3): e00442-20. <https://doi.org/10.1128/mSphere.00442-20>
13. Hirose R, Ikegaya H, Naito Y, et al. Survival of SARS-CoV-2 and influenza virus on the human skin: Importance of hand hygiene in COVID-19. *Clin Infect Dis* 2021; 73 (11): e4329-e4335. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1517>
14. Riddell S, Goldie S, Hill A, Eagles D, Drew TW. The effect of temperature on persistence of SARS-CoV-2 on common surfaces. *Virol J* 2020; 17 (1): 145. <https://doi.org/10.1186/s12985-020-01418-7>
15. Jafarinejad H, Moghoofei M, Mostafaei S, Salimian J, et al. Worldwide prevalence of viral infection in AECOPD patients: A meta-analysis. *Microb Pathog* 2017; 113: 190-196. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2017.10.021>
16. Cárdenes N, Cáceres E, Romagnoli M, Rojas M. Mesenchymal stem cells: a promising therapy for the acute respiratory distress syndrome. *Respiration* 2013; 85 (4): 267-278. <https://doi.org/10.1159/000347072>
17. Mohammadipoor A, Antebi B, Batchinsky AI, Cancio LC. Therapeutic potential of products derived from mesenchymal stem/stromal cells in pulmonary disease. *Respir Res* 2018; 19 (1): 218. <https://doi.org/10.1186/s12931-018-0921-x>
18. Harrell CR, Sadikot R, Pascual J, et al. Mesenchymal stem cell-based therapy of inflammatory lung diseases: Current understanding and future perspectives. *Stem Cells Int* 2019; 2019: 4236973. <https://doi.org/10.1155/2019/4236973>
19. Reina J, Sala E, Fraile P. Etiología viral de las exacerbaciones de los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica en la época invernal. [Viral etiology of exacerbations of patients with chronic obstructive pulmonary disease during the winter season.] *Med Clin* 2020; 155 (7): 315-316. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2019.05.025>
20. Mitchell R, Kumar V, Abbas A, Aster J. Compendio de Robbins y Cotran. *Patología Estructural y Funcional*. 9th ed. Elsevier; 2017.
21. Huppert LA, Matthay MA, Ware LB. Pathogenesis of acute respiratory distress syndrome. *Semin Respir Crit Care Med* 2019; 40 (1): 31-39. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1683996>
22. Matthay MA, Ware LB, Zimmerman GA. The acute respiratory distress syndrome. *J Clin Invest* 2012; 122 (8): 2731-2740. <https://doi.org/10.1172/JCI60331>
23. De Freitas Caires N, Gaudet A, Portier L, Tscipoulos A, Mathieu D, Lassalle P. Endocan, sepsis, pneumonia, and acute respiratory distress syndrome. *Crit Care* 2018; 22 (1): 280. <https://doi.org/10.1186/s13054-018-2222-7>
24. ARDS Definition Task Force. Acute respiratory distress syndrome: The Berlin Definition. *JAMA* 2012; 307 (23): 2526-2533. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.5669>



25. Xiao K, Hou F, Huang X, Li B, et al. Mesenchymal stem cells: current clinical progress in ARDS and COVID-19. *Stem Cell Res Ther* 2020; 11 (1): 305. <https://doi.org/10.1186/s13287-020-01804-6>
26. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395 (10223): 497-506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
27. Li X, Ma X. Acute respiratory failure in COVID-19: Is it "typical" ARDS? *Crit Care* 2020; 24 (1): 198. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-02911-9>
28. Fan E, Brodie D, Slutsky AS. Acute respiratory distress syndrome: Advances in diagnosis and treatment. *JAMA* 2018; 319 (7): 698-710. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.21907>
29. Carrillo-Esper R, De la Torre-León T, Carrillo-Córdova CA, Carrillo-Córdova DM. Actualidades en la definición, fisiopatología y tratamiento de la lesión pulmonar aguda. *Med Int Méx* 2015; 31 (5): 578-589.
30. Hamon A, Scemama U, Bourenne J, et al. Chest CT scan and alveolar procollagen III to predict lung fibroproliferation in acute respiratory distress syndrome. *Ann Intensive Care* 2019; 9 (1): 42. <https://doi.org/10.1186/s13613-019-0516-9>
31. Cereda M, Xin Y, Hamedani H, et al. Tidal changes on CT and progression of ARDS. *Thorax* 2017; 72 (11): 981-989. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2016-209833>
32. Sweeney RM, McAuley DF. Acute respiratory distress syndrome. *Lancet* 2016; 388 (10058): 2416-2430. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00578-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00578-X)
33. Udugama B, Kadhiresan P, Kozlowski HN, et al. Diagnosing COVID-19: The disease and tools for detection. *ACS Nano* 2020; 14 (4): 3822-3835. <https://doi.org/10.1021/acsnano.0c02624>
34. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. China medical treatment expert group for COVID-19 clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; 382 (18): 1708-1720. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
35. Xu X, Yu C, Qu J, et al. Imaging and clinical features of patients with 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2. *EJNMMI* 2020; 47 (5): 1275-1280. <https://doi.org/10.1007/s00259-020-04735-9>
36. Linden D, Guo-Parke H, Coyle PV, et al. Respiratory viral infection: A potential "missing link" in the pathogenesis of COPD. *Eur Respir Rev* 2019; 28 (151): 180063. <https://doi.org/10.1183/16000617.0063-2018>
37. Harrell CR, Miloradovic D, Sadikot R, et al. Molecular and cellular mechanisms responsible for beneficial effects of mesenchymal stem cell-derived product "Exo-d-MAPPS" in attenuation of chronic airway inflammation. *Anal Cell Pathol* 2020; 2020: 3153891. <https://doi.org/10.1155/2020/3153891>
38. Antunes MA, Lapa E, Silva JR, Rocco PR. Mesenchymal stromal cell therapy in COPD: From bench to bedside. *J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017; 12: 3017-3027. <https://doi.org/10.2147/COPD.S146671>
39. Fischer BM, Pavlisko E, Voynow JA. Pathogenic triad in COPD: Oxidative stress, protease-antiprotease imbalance, and inflammation. *J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2011; 6: 413-421. <https://doi.org/10.2147/COPD.S10770>
40. Janczewski AM, Wojtkiewicz J, Malinowska E, Doboszyńska A. Can youthful mesenchymal stem cells from Wharton's jelly bring a breath of fresh air for COPD?. *Int J Mol Sci* 2017; 18 (11): 2449. <https://doi.org/10.3390/ijms18112449>
41. Tudor RM, Petrache I. Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Invest* 2012; 122 (8): 2749-2755. <https://doi.org/10.1172/JCI60324>
42. Jébrak G, Aubier M. Descompensaciones respiratorias en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *EMC Anestesia-Reanimación* 2003; 29 (4): 1-15. [https://doi.org/10.1016/S1280-4703\(03\)71843-X](https://doi.org/10.1016/S1280-4703(03)71843-X)
43. Weyand B, Dominici M, Hass R, Jacobs R, et al. Mesenchymal Stem Cells-Basics and Clinical Application II. Springer; 2013.
44. Miravittles M, Cosío BG, Arnedillo A, et al. A proposal for the withdrawal of inhaled corticosteroids in the clinical practice of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res* 2017; 18: 198. <https://doi.org/10.1186/s12931-017-0682-y>
45. Schett G, Sticherling M, Neurath MF. COVID-19: Risk for cytokine targeting in chronic inflammatory diseases? *Nat Rev Immunol* 2020; 20 (5): 271-272. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0312-7>
46. Cao X. COVID-19: Immunopathology and its implications for therapy. *Nat Rev Immunol* 2020; 20 (5): 269-270. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0308-3>
47. Abreu SC, Antunes MA, Pelosi P, Morales MM, et al. Mechanisms of cellular therapy in respiratory diseases. *Intensive Care Med* 2011; 37 (9): 1421-431. <https://doi.org/10.1007/s00134-011-2268-3>
48. Chavez-González MA, Chimal-Monroy J, Flores-Figueroa E, Lamas M. Células Troncales: Biología y Aplicaciones en Biomedicina. Editorial Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM); 2017.
49. Zhu H, Xiong Y, Xia Y, et al. Therapeutic effects of human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells in acute lung injury mice. *Sci Rep* 2017; 7: 39889. <https://doi.org/10.1038/srep39889>
50. Chaires-Rosas CP, Ambriz X, Montesinos JJ, et al. Differential adhesion and fibrinolytic activity of mesenchymal stem cells from human bone marrow, placenta, and Wharton's jelly cultured in a fibrin hydrogel. *J Tissue Eng* 2019; 10: 1-17. <https://doi.org/10.1177/2041731419840622>



51. Caretti A, Peli V, Colombo M, Zulueta A. Lights and shadows in the use of mesenchymal stem cells in lung inflammation, a poorly investigated topic in cystic fibrosis. *Cells* 2019; 9 (1): 20. <https://doi.org/10.3390/cells9010020>
52. Salem HK, Thiemeermann C. Mesenchymal stromal cells: Current understanding and clinical status. *Stem Cells* 2010; 28 (3): 585-596.
53. Quesada L, León CC, Fernández S, Nicolau E. Células madre: Una revolución en la medicina regenerativa. *MediSan* 2017; 21 (5): 574-581.
54. Rodríguez E. Exosomas de Células Madre Mesenquimales: La Terapia Celular Avanzada del Mañana. Tesis de Licenciatura. 2020. Recuperado el 13 de marzo, 2022. <http://132.248.9.195/ptd2020/marzo/0801632/Index.html>
55. Luzzani CD, Miriuka SG. Pluripotent stem cells as a robust source of mesenchymal stem cells. *Stem Cell Rev Rep* 2017; 13 (1): 68-78. <https://doi.org/10.1007/s12015-016-9695-z>
56. Ceron W, Lozada-Requena I, Ventocilla K, et al. Células tronco mesenquimales: definiciones, cultivo y aplicaciones potenciales [Mesenchymal stem cells: definitions, culture and potential applications]. *Rev Peruana Med Exp Salud Publica* 2016; 33 (4): 758-771. <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2016.334.2563>
57. Hinden L, Shainer R, Almogi-Hazan O, Or R. Ex vivo induced regulatory human/murine mesenchymal stem cells as immune modulators. *Stem Cells* 2015; 33 (7): 2256-2267. <https://doi.org/10.1002/stem.2026>
58. De la Rosa Ruiz MP. Células Troncales Mesenquimales de Tejidos Dentales: Análisis In Vitro de Sus Propiedades Inmunosupresoras Sobre Células T. Tesis de Doctorado. UNAM. 2020. Recuperado el 13 de marzo, 2022. <http://132.248.9.195/ptd2020/junio/0802008/Index.html>
59. Zhao T, Sun F, Liu J, Ding T, et al. Emerging role of mesenchymal stem cell-derived exosomes in regenerative medicine. *Curr Stem Cell Res Ther* 2019; 14 (6): 482-494. <https://doi.org/10.2174/1574888X14666190228103230>
60. Willis GR, Fernandez-Gonzalez A, Anastas J, et al. Mesenchymal stromal cell exosomes ameliorate experimental bronchopulmonary dysplasia and restore lung function through macrophage immunomodulation. *Am J Respir Critical Care Med* 2018; 197 (1): 104-116. <https://doi.org/10.1164/rccm.201705-0925OC>
61. Antunes MA, Laffey JG, Pelosi P, Rocco PR. Mesenchymal stem cell trials for pulmonary diseases. *J Cell Biochem* 2014; 115 (6): 1023-1032. <https://doi.org/10.1002/jcb.24783>
62. Yang Y, Hu S, Xu X, et al. The vascular endothelial growth factors-expressing character of mesenchymal stem cells plays a positive role in treatment of acute lung injury in vivo. *Mediators Inflamm* 2016; 2016: 2347938. <https://doi.org/10.1155/2016/2347938>
63. Lee JW, Fang X, Krasnodembskaya A, Howard JP, Matthay MA. Concise review: Mesenchymal stem cells for acute lung injury: role of paracrine soluble factors. *Stem Cells* 2011; 29 (6): 913-919. <https://doi.org/10.1002/stem.643>
64. Hu S, Li J, Xu X, et al. The hepatocyte growth factor-expressing character is required for mesenchymal stem cells to protect the lung injured by lipopolysaccharide in vivo. *Stem Cell Res Ther* 2016; 7 (1): 66. <https://doi.org/10.1186/s13287-016-0320-5>
65. Yang Y, Chen QH, Liu AR, Xu XP, et al. Synergism of MSC-secreted HGF and VEGF in stabilising endothelial barrier function upon lipopolysaccharide stimulation via the Rac1 pathway. *Stem Cell Res Ther* 2015; 6: 250. <https://doi.org/10.1186/s13287-015-0257-0>
66. Potter DR, Miyazawa BY, Gibb SL, et al. Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles attenuate pulmonary vascular permeability and lung injury induced by hemorrhagic shock and trauma. *J Trauma Acute Care Surg* 2018; 84 (2): 245-256. <https://doi.org/10.1097/TA.0000000000001744>
67. Khatri M, Richardson LA, Meulia T. Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles attenuate influenza virus-induced acute lung injury in a pig model. *Stem Cell Res Ther* 2018; 9 (1): 17. <https://doi.org/10.1186/s13287-018-0774-8>
68. Li Y, Xu J, Shi W, et al. Mesenchymal stromal cell treatment prevents H9N2 avian influenza virus-induced acute lung injury in mice. *Stem Cell Res Ther* 2016; 7 (1): 159. <https://doi.org/10.1186/s13287-016-0395-z>
69. Golchin A, Seyedjafari E, Ardeshiryajimi A. mesenchymal stem cell therapy for COVID-19: Present or future. *Stem Cell Rev Rep* 2020; 16 (3): 427-433. <https://doi.org/10.1007/s12015-020-09973-w>
70. Liang B, Chen J, Li T, et al. Clinical remission of a critically ill COVID-19 patient treated by human umbilical cord mesenchymal stem cells: A case report. *Medicine* 2020; 99 (31): e21429. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000021429>
71. Leng Z, Zhu R, Hou W, et al. Transplantation of ACE2-mesenchymal stem cells improves the outcome of patients with COVID-19 pneumonia. *A&D* 2020; 11 (2): 216-228. <https://doi.org/10.14336/AD.2020.0228>
72. Gu W, Song L, Li XM, Wang D, et al. Mesenchymal stem cells alleviate airway inflammation and emphysema in COPD through down-regulation of cyclooxygenase-2 via p38 and ERK MAPK pathways. *Sci Rep* 2015; 5: 8733. <https://doi.org/10.1038/srep08733>
73. Guan XJ, Song L, Han FF, et al. Mesenchymal stem cells protect cigarette smoke-damaged lung and pulmonary function partly via VEGF-VEGF receptors. *J Cell Biochem* 2013; 114 (2): 323-335. <https://doi.org/10.1002/jcb.24377>
74. Liu X, Fang Q, Kim H. Preclinical studies of mesenchymal stem cell (MSC) administration in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): A systematic review and meta-analysis. *PLoS*

- One 2016; 11 (6): e0157099. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0157099>
75. Song L, Guan XJ, Chen X, et al. Mesenchymal stem cells reduce cigarette smoke-induced inflammation and airflow obstruction in rats via TGF- β 1 signaling. *COPD* 2014; 11 (5): 582-590. <https://doi.org/10.3109/15412555.2014.898032>
76. Chen Q, Lv L, Zheng C, et al. Human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells repair SU5416-injured emphysema by inhibiting apoptosis via rescuing VEGF-VEGFR2-AKT pathway in rats. *Int J Stem Cells* 2022. <https://doi.org/10.15283/ijsc21149>
77. Mezey É. Human mesenchymal stem/stromal cells in immune regulation and therapy. *Stem Cells Transl Med* 2022; 11 (2): 114-134. <https://doi.org/10.1093/stcltm/szab020>
78. Huang F, Thokerunga E, He F, Zhu X, Wang Z, Tu J. Research progress of the application of mesenchymal stem cells in chronic inflammatory systemic diseases. *Stem Cell Res Ther* 2022; 13: 1. <https://doi.org/10.1186/s13287-021-02613-1>
79. Abdul Halim NSS, Yahaya BH, Lian J. Therapeutic potential of adipose-derived stem cells in the treatment of pulmonary diseases. *Curr Stem Cell Res Ther* 2022; 17 (2): 103-112. <https://doi.org/10.2174/1574888X16666210812145202>
80. Chen L, Qu J, Kalyani FS, et al. Mesenchymal stem cell-based treatments for COVID-19: status and future perspectives for clinical applications. *Cell Mol Life Sci* 2022; 79 (3): 142. <https://doi.org/10.1007/s00018-021-04096-y>