



## سلول درمانی بیماران COVID-19 با استفاده از سلول‌های بنیادی مزانشیمی؛ مزایا و چالش‌ها

فائزه حسین‌زاده<sup>۱\*</sup>، سجاد احمدپور<sup>۲</sup>، شیما آب‌آزاده<sup>۳</sup>

۱- استادیار- گروه مهندسی بافت- دانشکده پزشکی- دانشگاه علوم پزشکی قم- قم- ایران.

۲- استادیار- داروسازی هسته‌ای- مرکز تحقیقات بیماری‌های گوارش و کبد- دانشگاه علوم پزشکی قم- قم- ایران.

۳- دانشیار- گروه مهندسی بافت- دانشکده پزشکی- دانشگاه علوم پزشکی قم- قم- ایران.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۰۱/۲۳، تاریخ پذیرش: ۱۴۰۰/۰۵/۱۶

### چکیده

**مقدمه:** بیماری COVID-19 در اثر عفونت حاصله از ویروسی از خانواده‌ی کرونا ویروس‌ها به نام سارس کرونا ویروس-۲ ایجاد می‌شود. این ویروس از طریق اتصال پروتئین تاج‌دار با گیرنده آنژیوتانسین-۲ میزبان، به سلول‌های ریه و سایر اندام‌ها مانند قلب و سیستم ایمنی بدن آسیب می‌رساند. در حال حاضر هیچ درمان ویژه‌ای برای بیماری کرونا وجود ندارد. درمان به‌واسطه‌ی سلول‌های بنیادی مزانشیمی می‌تواند یک درمان بالقوه برای بیماری‌های ریوی مقاوم به درمان باشد.

**مواد و روش‌ها:** برای انجام این مطالعه، ابتدا جستجو در بانک‌های اطلاعاتی *Scopus*، *PubMed*، *WHO Clinical Trials Registry*، *clinicaltrials.gov* و *EU Clinical Trials Register* با کلمات کلیدی COVID-19 و *Mesenchymal Stem Cells* در سال ۲۰۲۰ انجام شد. سپس با بررسی دقیق عنوان، خلاصه و متن کامل مقالات، مطالعات تکراری و مواردی که فاقد معیارهای ورود بودند، از مطالعه خارج شدند. در این مطالعات، علایم پاتولوژیک بیماران COVID-19، ویژگی‌ها، منشأ و مکانیسم‌های بالقوه‌ی سلول‌های بنیادی در درمان این بیماری و همچنین آزمایشات بالینی ثبت شده مبتنی بر MSC مورد بررسی قرار گرفت.

**نتایج:** سلول‌های بنیادی مزانشیمی به‌واسطه‌ی خواص منحصر به فردی از جمله تنظیم سیستم ایمنی و قابلیت‌های بازسازی بافت، تأثیرات بسزایی در درمان بیماری COVID-19 دارند. همچنین، در این راستا مطالعات متعددی مجوز ورود به فاز بالینی را کسب نموده‌اند و در حال بررسی هستند. **نتیجه‌گیری:** اگرچه درمان COVID-19 با استفاده از سلول‌های بنیادی روشی بسیار امیدوارکننده است، اما باید محدودیت‌های این روش را نیز در نظر گرفت. تأیید ایمنی و کارآیی این روش و بررسی مسائلی چون سرنوشت MSC پس از تزریق، قابلیت لانه‌گزینی و مقاومت MSC در برابر ریز محیط بیماری، نیاز به تحقیقات گسترده‌تری دارد.

**واژه‌های کلیدی:** بیماری COVID-19، سلول‌های بنیادی مزانشیمی، آزمایشات بالینی، تنظیم ایمنی، ترمیم بافت.

\*نویسنده مسئول: قم، بولوار الغدير، روبروی ورزشگاه یادگار امام، دانشگاه علوم پزشکی قم، دانشکده پزشکی، تلفن: ۰۹۱۲۵۸۵۴۸۹۸، نمابر: ۰۲۵۳۱۹۷۱۱۴۸، Email: hosseinzadeh1365@gmail.com

**ارجاع:** حسین‌زاده فائزه، احمدپور سجاد، آب‌آزاده شیما. سلول درمانی بیماران COVID-19 با استفاده از سلول‌های بنیادی مزانشیمی؛ مزایا و چالش‌ها. مجله دانش و تندرستی در علوم پایه پزشکی ۱۴۰۰؛ ۱۶(۲): ۲۰-۲۹.

## مقدمه

از اواخر سال ۲۰۱۹، گسترش روزافزون بیماری COVID-19 ناشی از سندرم تنفسی حاد کرونا ویروس -۲، منجر به نگرانی کل جهان شده است. همزمان با رشد و شیوع همه‌گیری جهانی، سازمان بهداشت جهانی (WHO) رسماً نوع جدید این بیماری را بیماری ویروس کرونا (COVID-19) نامید. بیماری COVID-19 مسری‌تر از سندرم تنفسی حاد یا سندرم تنفسی خاورمیانه است و تظاهرات گیج‌کننده‌ای دارد، که ممکن است از بیماران بدون علامت تا بیماران مبتلا به سندرم دیسترس تنفسی حاد و فیبروز ریوی شدید را شامل شود (۱).

در حال حاضر، رویکردهای درمانی مختلفی مطرح شده است، از جمله ساخت واکسن که با چالش‌های زیادی رو به رو می‌باشد، درمان‌های جانبی شامل کاهش التهاب با واسطه کورتیکواستروئید، پلاسما درمانی، آنتی‌بیوتیک برای درمان سپسیس باکتریایی ثانویه، عوامل ضدویروسی غیراختصاصی و غیره، که در موارد شدید بیماری COVID-19 تأثیر زیادی نشان نمی‌دهند. دلیل اصلی شکست این روش‌های درمانی، طوفان سیتوکین تولیدشده در ریه‌ها توسط ویروس است. در اسکن توموگرافی رایانه‌ای، این طوفان‌های سیتوکین به‌عنوان ضایعات التهابی با تیرگی زمینه ظاهر می‌شود (۲). بیشتر بیماران در مراحل اولیه بیماری تظاهرات بالینی شدیدی ندارند. وخامت ناگهانی در وضعیت بیماران در مراحل بعدی پیشرفت بیماری مشاهده می‌شود. نارسایی سریع ارگان‌های متعدد و سندرم تنفسی حاد، منجر به مرگ بیمار در مدت زمان بسیار کوتاهی می‌شود. طوفان سیتوکین عامل احتمالی این سندروم بوده و در مواردی منجر به نارسایی چند عضو می‌شود (۳ و ۴).

با در نظر گرفتن خصوصیات ویژه‌ی سلول‌های بنیادی مزانشیمی (MSC) در تعدیل سیستم ایمنی و بازسازی بافت، امید جدیدی برای درمان و مدیریت بیماری همه‌گیر COVID-19 مطرح شده است (۵). با این حال برای توسعه‌ی ایمن‌تر و مؤثرتر رویکردهای مبتنی بر MSC برای درمان COVID-19، چالش‌های متعددی وجود دارد که در این مقاله به بررسی آن‌ها نیز می‌پردازیم.

## مواد و روش‌ها

پروتکل این مطالعه‌ی مروری نظام‌مند، مطابق با دستورالعمل موارد گزارش‌شده لازم برای مرور نظام‌مند و متآنالیز (PRISMA) می‌باشد (۶).

یک جستجوی کامل در پایگاه‌های داده‌ی PubMed و Scopus جهت یافتن مقالات با کلمات کلیدی COVID-19 و Mesenchymal

Stem Cells در سال ۲۰۲۰ صورت گرفت. سپس مطالعات بالینی ثبت‌شده در زمینه‌ی درمان COVID-19 با استفاده از MSC در پایگاه‌های داده‌ی World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform و European Union Clinical Trials Register، مورد جستجو قرار گرفتند.

در ابتدا عنوان مقاله و چکیده مقاله برای ورود به این مطالعه مورد ارزیابی قرار گرفت. پژوهش‌های مختلف گزارش مورد، گروهی، مقطعی، کارآزمایی بالینی، برون‌تنی یا درون‌تنی در زمینه‌ی اثربخشی MSC در درمان بیماران مبتلا به ویروس کرونا وارد مطالعه شدند. معیارهای خروج برای این مطالعه عبارتند از: ۱- خلاصه مقالات، ۲- مطالعات غیر بالینی، ۳- مقالاتی که دقیقاً مرتبط با موضوع موردنظر نبودند (به‌عنوان مثال، مقالاتی که به سایر بیماری‌های مرتبط با ویروس پرداخته بودند)، ۴- مطالعاتی که بیماران دارو و یا عاملی غیر از MSC دریافت کرده بودند. ۵- مطالعات با داده‌های ناقص و غیرمفید. ۶- مطالعات مربوط به بیماران مبتلا به آنفولانزا و SARS-CoV-2 به‌صورت همزمان و ۷- مقالات تکراری.

انتخاب مطالعات در دو مرحله انجام شد. مرحله ۱: دو نویسنده، به‌طور مستقل، عناوین و خلاصه مقالات منتشر شده را از طریق استراتژی‌های جستجو بر اساس معیارهای ورود، غربال کردند. مقالاتی که شرایط ورود را نداشتند، از مطالعه خارج شد. مرحله ۲: در مواردی که مقاله شرایط ورود به مطالعه را داشته باشد، متن کامل توسط همان نویسندگان بررسی شد. اختلافات توسط نویسنده سوم برطرف شد.

برای هر مقاله‌ی واجد شرایط، اطلاعات توصیفی زیر استخراج شد: ویژگی‌های مطالعه (ژورنال، نویسنده اول و کشور مطالعه)، مشخصات بالینی (سن، جنس و جمعیت)، ویژگی‌های مداخله (انواع، دوز، دفعات و غیره)، ویژگی‌های کارآزمایی بالینی (کشور، وضعیت مطالعه، منبع سلول، علائم، فاز آزمایشات بالینی، مسیر تزریق و تعداد دفعات تزریق) و یافته‌های اصلی (همه نتایج و مرگ و میر). نتیجه اولیه میزان مرگ و میر بود و نتایج دیگر شامل واکنش‌های جانبی، تنظیم سیستم ایمنی، ترمیم و بازسازی بافت آسیب دیده و یافته‌های توموگرافی کامپیوتری (CT). همچنین در مقالات انتخاب شده، مسیرهای بیماری‌زایی ویروس SARS-CoV-2 و عوارض آن و همچنین خصوصیات و پتانسیل‌های درمانی سلول‌های بنیادی در بهبود وضعیت بیماران کرونایی مورد مطالعه قرار گرفت. به‌علاوه، چالش‌های بالقوه در سلول درمانی بیماران COVID-19 با استفاده از سلول‌های بنیادی مزانشیمی و راهکارهای بهینه‌سازی این روش درمانی مورد ارزیابی قرار گرفت.

## نتایج

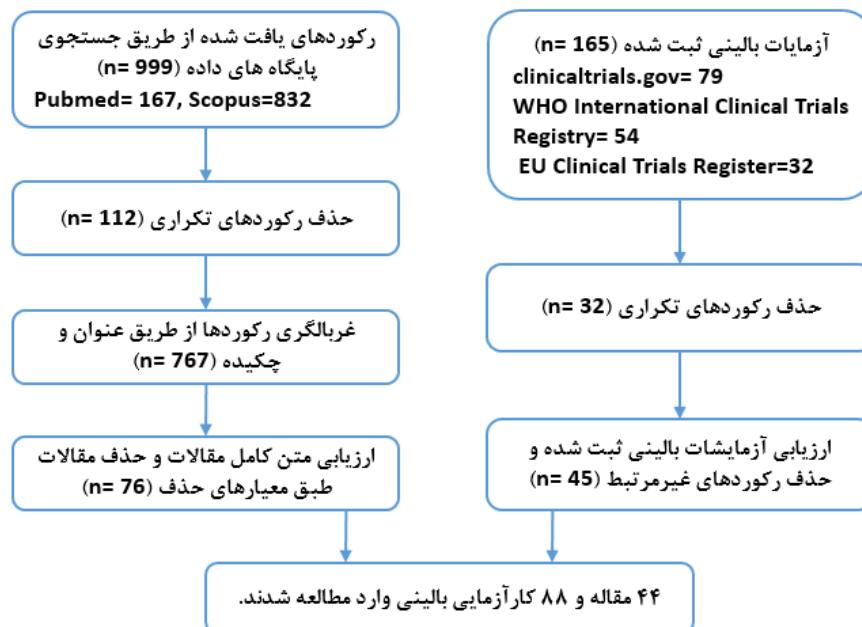
در مرحله اول، در مجموع ۹۹۹ مقاله از پایگاه‌های داده‌ی PubMed (۱۶۷) و Scopus (۸۳۲) شناسایی شد. سپس مقالات به نرم‌افزار مدیریت مرجع EndNote منتقل شد و مقالات تکراری حذف شدند (n=۱۱۲). به‌دنبال غربالگری بعدی عناوین و خلاصه مقالات بررسی شدند، ۷۶۷ مقاله به‌دلیل عدم ارتباط دقیق با موضوع از مطالعه حذف شدند و ۱۲۰ یافته دارای معیارهای ورود بودند. سپس بررسی متن کامل مقالات انجام شد و با توجه به معیارهای خروج، ۷۶ مقاله از مطالعه خارج شدند. در مجموع ۴۴ مقاله انتخاب شد که ۱۶ مقاله از نوع مروری نظام‌مند بود. در شکل ۱، نمودار روش جستجو و انتخاب مطالعات آورده شده است.

آزمایشات بالینی ثبت‌شده در سایت‌های WHO clinicaltrials.gov، European و International Clinical Trials Registry Platform و Union Clinical Trials Register در سال ۲۰۲۰ برای واجد شرایط بودن مورد ارزیابی قرار گرفتند. پس از غربالگری و حذف موارد تکراری، ۸۸ آزمایش بالینی در حال انجام بر روی بیماران COVID-19 با استفاده از MSCs، وارد مطالعه شدند (شکل ۱).

بیماری COVID-19 از یک ویروس حاوی RNA تک‌رشته‌ای و از زیرکلاس  $\beta$  خانواده‌ی ویروس کرونا ناشی می‌گردد. این ویروس به واسطه‌ی گلیکوپروتئین تاجی یا نیزه‌ای (پروتئین S) بر سطح آن، به سلول‌های انسانی حمله می‌کند و از طریق گیرنده‌ی آنژیوتانسین نوع ۲ در سطح سلول میزبان، جذب و وارد سلول میزبان می‌شود (۷). این

آنزیم در غشای سطحی سلول‌های اپیتلیال آئوتولار، نای و برونش در ریه و مونوسیت‌ها و ماکروفاژها در سیستم ایمنی بدن بیان می‌شود. همچنین می‌تواند در سطح سلول‌های قلب، کلیه و روده بیان شود (۸). اگرچه میزان مرگ و میر ناشی از بیماری COVID-19 کمتر از سارس (۶/۹ درصد) و مرس (۳۴/۴ درصد) است، اما شیوع بسیار گسترده‌تری دارد و به‌دلیل تعداد زیادی از بیماران بدون علامت و خفیف، عوارض بیشتری دارد (۱).

یکی از دلایل تشدید بیماری در افراد مبتلا به ویروس کرونا، پاسخ ایمنی بیش از حد مرتبط با سندرم آزادسازی سیتوکین است که به‌نوبه خود منجر به آسیب بافت ریه، عدم ترمیم و نارسایی تنفسی می‌شود (۹). تظاهرات بالینی آن افزایش شدید تعداد زیادی سیتوکین در مدت‌زمان کوتاه می‌باشد. آنالیز سطح سیتوکین موجود در پلاسما در ۴۱ مورد تأیید شده‌ی COVID-19 در مقایسه با بزرگسالان سالم در چین نشان داد که سطح IP-10، MCP-1، MIP-1A، MIP-1B، PDGF، TNF- $\alpha$  و VEGF در بیماران بستری به‌طور قابل‌توجهی افزایش یافته است (۱۰). غلظت بسیار بالای IL-6، GCSF، CRP و TNF- $\alpha$  نیز در بیماران COVID-19 ثبت شده است (۱۱). در حال حاضر، تزریق گلوکوکورتیکوئیدها برای سرکوب سیستم ایمنی و مهار التهاب سایتوکینی از درمان‌های رایج می‌باشد. با این حال، استفاده از گلوکوکورتیکوئیدها در ذات‌الریه و ویروسی، خطرات ناشی از عواقب درمان‌های استروئیدی همچون دیابت و استئونکروز را به همراه دارد (۱).



شکل ۱- نمودار روش جستجو و انتخاب مطالعات

ترمیم بافت برخوردارند (۱۸). درمان به واسطه‌ی سلول‌های بنیادی به یکی از استراتژی‌های درمانی نوظهور برای چندین بیماری مقاوم به درمان از جمله عفونت‌های ویروسی تبدیل شده است (۱۹).

سلول‌های بنیادی مزانشیمی، سلول‌های چندتوانی هستند که در ابتدا در لایه‌های مزودرم و اکتودرم مراحل اولیه‌ی جنینی شناسایی شدند. آنها مارکرهای خاص سطح سلول مانند CD73، CD90 و CD105 را بیان می‌کنند، در حالی که برای مارکرهای CD45، CD31 و CD34 منفی هستند. سلول‌های بنیادی مزانشیمی ابتدا از مغز استخوان جدا شدند، اما پس از آن در بافت‌های مختلفی مانند چربی، پالپ دندان، بدنناف و جفت کشف شدند (۲۰). در حال حاضر، سلول‌های بنیادی مزانشیمی از منابع مختلف، در حال آزمایش برای اثرات درمانی در بیماران COVID-19 هستند. سلول‌های بنیادی مزانشیمی سطح کمی از مولکول‌های کلاس I آنتی‌ژن لکوسیت انسانی را بیان می‌کنند و مولکول‌های لوکوسیتی کلاس II یا مولکول‌های تحریک‌کننده را بیان نمی‌کنند. این مشخصات به سلول‌های بنیادی اجازه می‌دهد تا از واکنش‌های دفاعی سلول‌های T، B و NK فرار کنند (۲۱).

سلول‌های بنیادی مزانشیمی در بیماری‌های التهابی مربوط به سیستم ایمنی، مانند بیماری پیوند علیه میزبان، بیماری کرون، بیماری التهابی روده، آرتریت روماتوئید و سندروم‌های حاد تنفسی به‌طور گسترده مورد استفاده قرار گرفته‌اند. سلول‌های بنیادی می‌توانند پاسخ‌های تنظیم‌کننده سیستم ایمنی را فعال کنند و در تنظیم ایمنی ذاتی و ایمنی اکتسابی شرکت کنند. در شکل ۱، تعدیل عملکرد برخی از سلول‌های ایمنی میزبان که به‌طور مستقیم یا غیرمستقیم از طریق ترشح سیتوکین‌های مختلف توسط سلول‌های بنیادی مزانشیمی انجام می‌شود، به‌طور خلاصه بیان شده است (۲۲ و ۲۳).

سلول‌های بنیادی مزانشیمی می‌توانند فاکتورهای رشد و سیتوکین‌های مختلفی را برای بهبود ریزمحیط ریه ترشح کرده و ترمیم ریه را تقویت کنند (شکل ۲) (۱). به‌عنوان مثال، سلول‌های بنیادی مزانشیمی می‌توانند با ترشح فاکتور رشد کبدی (HGF)، فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGF)، فاکتور رشد کراتینوسیت (KGF) و فاکتور رشد فیبروبلاست (FGF) باعث تکثیر سلولی و ترمیم آسیب بافتی شوند. HGF، KGF و آنژیوپوپتین ۱- ترشح شده توسط سلول‌های بنیادی نیز دارای اثرات پیش‌رگ‌زایی، ضدالتهابی و تکثیری هستند و منجر به کاهش آپوپتوز سلول‌های اپیتلیال آلوئولار و سلول‌های اندوتلیال می‌شوند (۲۴-۲۶). همچنین MSCs قادرند از طریق وزیکول‌های خارج سلولی نیز HGF ترشح کنند و بدین‌وسیله آسیب التهابی را کاهش و اتوفازی را افزایش دهند و در نتیجه منجر به بازیابی اپیتلیوم آلوئولار و پوشش اندوتلیال عروقی ریوی شوند (۲۷). علاوه بر

سندروم حاد تنفسی به نارسایی تنفسی هیپوکسیک پیشرونده حاد ناشی از عوامل مختلف بیماری‌زای ریوی و خارج ریوی گفته می‌شود. تظاهرات اصلی آن تنگی نفس پیشرونده ناگهانی، درجات مختلف سرفه و خلط خونی است. اگر میزان دی‌اکسیدکربن پلاسمایی افزایش یابد، نشان‌دهنده‌ی این است که بیمار در وضعیت بحرانی است. بررسی اولیه‌ی قفسه سینه با اشعه ایکس اغلب منفی است، سپس ادم ریوی بینابینی رخ می‌دهد که به‌صورت پراکنده در دو ریه در اندازه‌های مختلف مشاهده می‌شود. فیبروز بینابینی ریوی ممکن است در مراحل آخر رخ دهد (۱۲).

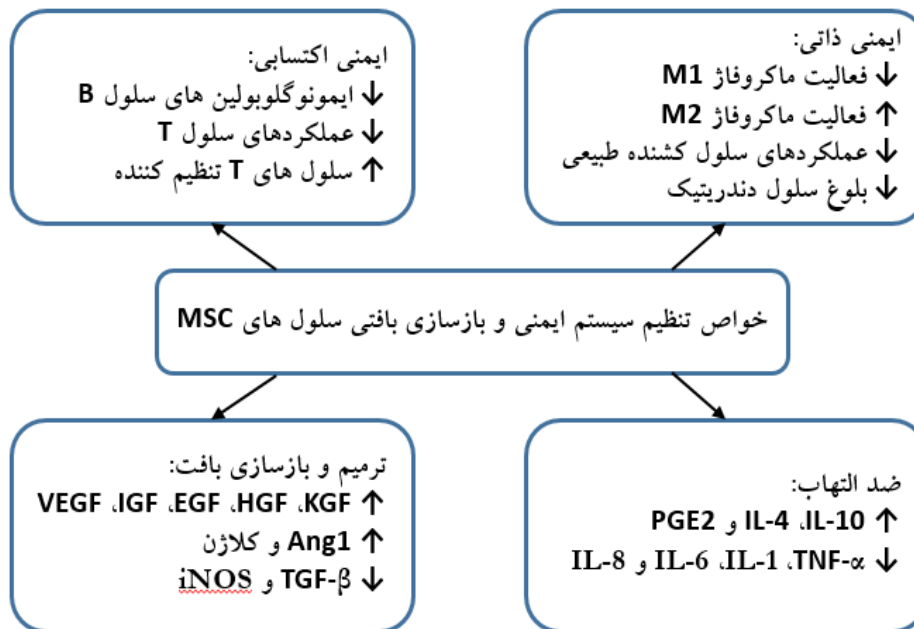
اگرچه بسیاری از بیمارانی که به سندروم حاد تنفسی مبتلا می‌شوند از مرحله حاد بیماری جان سالم به‌در می‌برند و حتی ممکن است مرخص شوند، اما بخش زیادی از آنها متعاقباً بر اثر فیبروز ریوی پیشرونده می‌میرند (۱۳). فعال شدن مداوم و نابجای سلول‌های اپیتلیال می‌تواند منجر به پیری سلولی و ترشح بیش از حد فاکتورهای رشد پرو فیبروتیک، کموکین‌ها، مهارکننده‌های عروقی و واسطه‌های پیش انعقادی شود (۱۴).

مطالعات نشان داده است که ویروس کرونا می‌تواند باعث آسیب چندین عضو و بافت به خصوص در سیستم تنفسی شود (۱۵). مخاط نای و برونش، ترشحات زیادی نشان می‌دهد (۱۶). همچنین تظاهرات بالینی این بیماری در غدد لنفاوی، اندام‌های خون‌ساز لنفاوی، طحال، قلب، کبد، کیسه صفرا، کلیه، معده، پستان، پوست و بیضه تشخیص داده شده است (۱۷). از بین رفتن سلول میوکاردا، ادم بینابینی و نفوذ خفیف مونوسیت‌ها، لنفوسیت‌ها و یا نوتروفیل‌ها نیز در بیماران مبتلا به ویروس کرونا نشان داده شده است. از بین رفتن سلول‌های کبدی و نکروز نوتروفیل‌ها در کبد نیز مشاهده شده است. در کلیه‌ها نیز ممکن است فشارخون، هیپرپلازی، نکروز و ترشح پروتئین در گلومرول‌ها رخ دهد. گاهی اوقات تخریب و لیز سلول جزایر پانکراس، اپیتلیوم مخاط مری، معده و روده نیز نشان داده شده است. بیضه‌ها همچنین درجات مختلف کاهش و آسیب سلول‌های اسپرماتوژنیک را نشان داده‌اند. احتقان مغز و ادم، برخی از آسیب‌های عصبی و تغییرات ایسکمیک نیز تشخیص داده شده است (۱۷).

سلول‌های بنیادی از خصوصیات ویژه‌ای از جمله خودنوزایی و تمایز به رده‌های مختلف سلولی برخوردار هستند، که این ویژگی‌ها آن‌ها را به روشی جذاب برای سلول درمانی در کلینیک تبدیل می‌کند. با این حال، به دلیل بسیاری از محدودیت‌های اخلاقی و قانونی، توسعه‌ی بالینی و پیشرفت درمان به واسطه‌ی سلول‌های بنیادی نسبتاً کند بوده است. سلول‌های بنیادی بالغ از محدودیت‌های اخلاقی و قانونی فوق‌الذکر معاف هستند و در عین حال از قابلیت‌های بسیار خوبی برای

در مطالعه‌ی حاضر، ۸۸ مطالعه‌ی بالینی مرتبط با درمان بیماری COVID-19 با استفاده از سلول‌های بنیادی که در پایگاه‌های داده‌ی World Health Organization، ClinicalTrials.gov و International Clinical Trials Registry Platform و European Union Clinical Trials Register در کشورهای مختلف ثبت شده است، مورد بررسی قرار گرفته است. از آن‌جا که این بیماری در ابتدا به‌طور رسمی در چین اعلام شد، جای تعجب نیست که ۳۴٪ از این آزمایشات در چین ثبت شده است. بسیاری از کشورهای دیگر مانند ایالات متحده (۲۱ مورد از ۸۸ مطالعه)، اسپانیا (۱۱ مورد از ۸۸ مطالعه) و چند کشور دیگر از جمله ایران نیز در حال انجام آزمایشات بالینی برای درمان COVID-19 با استفاده از سلول‌های بنیادی هستند. بیشتر این مطالعات در وضعیت "Recruiting" هستند (۳۹ مورد از ۸۸ مطالعه) (شکل ۳- A و B) (۱). نوع رفتار و عملکرد سلول‌های بنیادی در درمان بیماری‌های مختلف بستگی به فاکتورهای متفاوتی دارد، از جمله زمان تزریق سلول، منبع سلول، میزان دوز، تعداد دفعات، محل و فواصل تزریق سلول (۳۲ و ۳۳).

این، سلول‌های بنیادی مزانشیمی می‌توانند سطح فاکتورهای پروفیبروتیک را به‌منظور بهبود ریز محیط سلول‌های ریه کاهش دهند و از فیبروز ریوی به‌ویژه در بیماران مبتلا به COVID-19 جلوگیری کنند. یک مکانیسم احتمالی برای این اثر، تنظیم آگروزوم است. آگروزوم‌ها وزیکول‌های خارج سلولی غشایی با اندازه نانومتر (۷۰-۱۵۰ نانومتر) هستند، که نه تنها در ارتباط بین سلول‌ها شرکت می‌کنند، بلکه در ترمیم آسیب بافتی نیز شرکت می‌کنند (۲۸). آگروزوم‌های MSC می‌توانند با کاهش سطح  $TGF-\beta$ ،  $TNF-\alpha$ ، کلاژن نوع I، کلاژن نوع III، هیدروکسی پرولین و سرولوپلاسمین سرم در بافت‌های ریه باعث بازسازی سلول‌های اپیتلیال آلوئول، کاهش التهاب آلوئول و مهار آپوپتوز سلول‌های اندوتلیال شوند و در نتیجه کاهش فیبروز ریوی شوند (۲۹). همچنین این سلول‌ها می‌توانند باعث ترمیم سایر بافت‌های آسیب دیده از جمله کلیه‌ها در بیماران COVID-19 شوند (۳۰). به‌علاوه، این سلول‌ها می‌توانند آسیب روده مربوط به این بیماران را از طریق ترمیم مخاط و بازسازی اپیتلیال درمان کنند (۳۱).



شکل ۲- مکانیسم‌های بالقوه درمان COVID-19 به واسطه‌ی MSCs. سلول‌های بنیادی مزانشیمی از طریق ترشح فاکتورهای پروتئینی محلول، منجر به تنظیم عملکرد سلول‌های ایمنی و ترمیم و بازسازی بافت می‌شوند و در نتیجه از پتانسیل درمانی بالایی در بیماران COVID-19 برخوردار هستند (۵۵).

(۱ مورد). در ۱۴ مطالعه، منبع MSC مشخص نشده است (شکل ۳- C).

علایم مورد بررسی شامل بروز بیماری COVID-19 همراه با ذات‌الریه شدید/ بحرانی، نارسایی تنفسی، سندروم حاد تنفسی و فیبروز ریوی است. در میان ۸۸ مطالعه‌ی مورد بررسی، اغلب مطالعات برای

منبع سلول‌های بنیادی مورد استفاده در آزمایشات بالینی ذکر شده، یکی از متغیرهای مهم در میان ۸۸ مطالعه‌ی مورد بررسی می‌باشد. شایع‌ترین منبع سلول‌های بنیادی مزانشیمی مورد استفاده، بندناف/ ژله و ارتون بود (۳۲ مورد)، به‌دنبال آن مغز استخوان (۱۵ مورد)، بافت چربی (۱۲ مورد)، پالپ دندان (۳ مورد)، جفت (۲ مورد) و خون قاعدگی

در بیماران کرونایی منجر به بهبود وضعیت بیمار می‌شود (۳۵). در یک مطالعه‌ی دیگر، پس از تزریق سلول، CT اسکن قفسه سینه ۶۴٪ از بیماران نشان‌دهنده‌ی بهبودی بود و همه بیماران بهبودهای بالینی داشتند و در طی بستری شدن در بیمارستان هیچ فوتی رخ نداده است (۳۶). همچنین، دکتر شو و همکاران گزارش کردند که تزریق UC-MSc برای درمان COVID-19 کاملاً مؤثر و بی‌خطر است (۳۷). لیانگ و همکارانش نیز موردی از یک بیمار کرونایی را که تحت درمان با این سلول‌ها قرار گرفته است، گزارش کردند و نشان دادند تزریق سلول باعث بهبود شاخص‌های آزمایشگاهی و تسکین علائم التهاب شد (۳۸). وانگ و همکاران، فاز I آزمایشات بالینی استفاده از UC-MSCs برای درمان کرونا را گزارش دادند (۳۹). هیچ عارضه جانبی جدی مرتبط با تزریق مشاهده نشد و نتایج CT اسکن نشان داد ضایعات ریه در بیمارانی که تزریق UC-MSc انجام می‌دهند طی ۶ روز به خوبی کنترل می‌شوند و طی ۲ هفته کاملاً ناپدید می‌شوند. سانچیز و همکاران، مطالعه‌ای در رابطه با کاربرد سلول‌های بنیادی مشتق از بافت چربی را برای درمان بیماران مبتلا به ذات‌الریه شدید مرتبط با کرونا گزارش دادند (۴۰). هیچ عارضه‌ی جانبی مربوط به سلول درمانی مشاهده نشد. بهبود بالینی در ۹ بیمار (۶۹٪) مشاهده شد، ۷ بیمار از بخش مراقبت‌های ویژه مرخص شدند و ۴ بیمار در وضعیت لوله‌گذاری باقی ماندند. Li و همکاران یک مطالعه بالینی را با استفاده از سلول‌های مشتق از خون قاعدگی برای درمان بیماران کرونا گزارش کردند (۴۱). پس از پیوند این سلول‌ها، میزان اکسیژن خون بهبود یافت و CT اسکن قفسه سینه نشان داد که ضایعات دو طرفه ترشح ریه بیماران پس از تزریق سلول جذب شد. وو و همکاران یک جمعیت سلولی مشتق شده از hESCs را آماده و از این سلول‌ها به‌عنوان سلول‌های تعدیل‌کننده ایمنی استفاده کردند (۴۲). این سلول‌ها در یک مطالعه آزمایشی و در ادامه فاز I آزمایشات بالینی تأیید شدند. این مطالعه، اولین کارآزمایی بالینی برای درمان COVID-19 با استفاده از سلول‌های مشتق از hESC می‌باشد و نتایج اولیه نشان‌دهنده‌ی اثربخشی و ایمنی کوتاه مدت در این بیماران بوده است. مسأله‌ی اساسی، سرنوشت سلول‌های بنیادی مزانشیمی پس از تزریق ویریدی است. سرنوشت طولانی مدت سلول‌های بنیادی مزانشیمی پس از تزریق به‌طور کامل مشخص نیست. پس از تزریق سلول‌های بنیادی، اکثر سلول‌ها در رگ‌های ریه محبوس می‌شوند و طول عمر آنها کوتاه است. تعداد کمی از سلول‌های بنیادی مزانشیمی تزریق شده، پس از تجویز در بافت‌های دیگر توزیع می‌شود. وقتی سلول‌های بنیادی مزانشیمی به‌طور سیستماتیک تزریق می‌شوند، به سرعت از گردش خون در ریه خارج می‌شوند و در آنجا ممکن است

درمان بیماران مبتلا به 'COVID-19' (۱۹ مورد) و 'ذات‌الریه شدید / بحرانی' (۳۷ مورد) ثبت شده است. درمان بیماران مبتلا به سندروم حاد تنفسی در ۲۴ مطالعه مورد بررسی قرار گرفته است. تنها ۲ مطالعه برای بررسی اثربخشی درمان سلول‌های بنیادی در بیماران مبتلا به "فیروز ریوی" ثبت شده است که در یکی از آنها "سلول‌های بنیادی جنینی انسان" استفاده می‌شود. جالب توجه است که فقط ۱ مورد از ۸۸ مطالعه با استفاده از "سلول‌های استرومایی خارج از بدن" برای درمان بیماران COVID-19 مبتلا به آسیب حاد کلیوی استفاده شده است (شکل ۳-D).

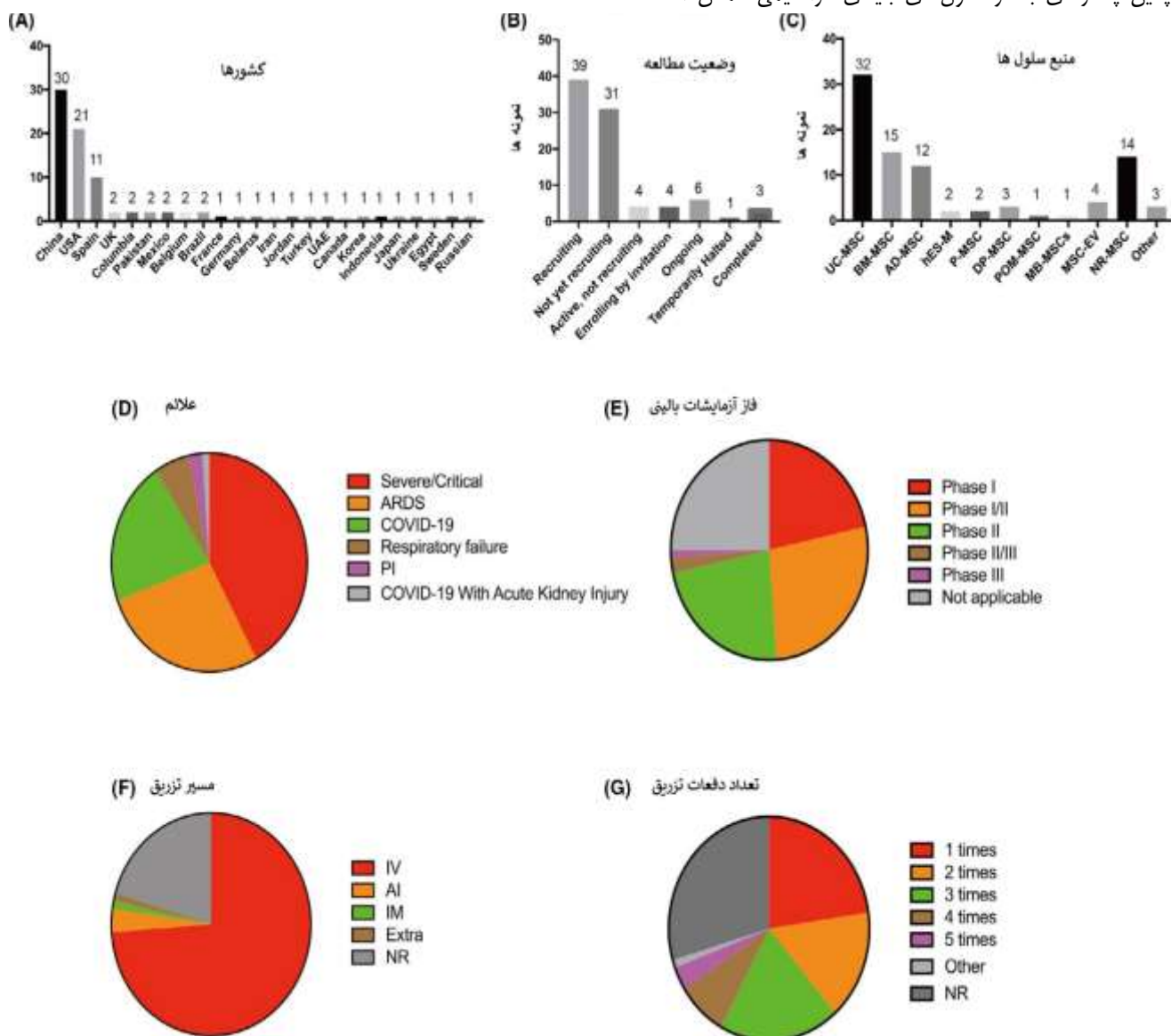
اکثر این مطالعات بالینی (۶۳ مورد از ۸۸ مطالعه) در حال بررسی بی‌خطر بودن سلول‌های بنیادی مزانشیمی در درمان بیماران COVID-19 هستند (۱۹ مطالعه برای فاز I، ۲۴ مطالعه برای فاز I / II و ۲۰ مطالعه برای فاز II). تعداد محدودی از این مطالعات بالینی فراتر از فاز II پیشرفت کرده‌اند (۳۴٪) و تنها ۲ مطالعه در فاز II / III و ۱ مطالعه در فاز III هستند. در ۲۲ مطالعه، مرحله بالینی نامشخص است (شکل ۳-E). در اغلب موارد، تزریق داخل وریدی سلول‌های بنیادی مزانشیمی در درجه‌ی اول اثرات ریوی ایجاد می‌کند (۳۴)، بنابراین مزیتی برای ترمیم بافت ریه در بیماری COVID-19 فراهم می‌کند. اکثر آزمایشات بالینی از طریق تزریق داخل وریدی سلول می‌باشد (۶۵ مورد از ۸۸ مطالعه). سه مطالعه بر روی تجویز آگزوزوم‌های مشتق شده از سلول‌های بنیادی مزانشیمی بوده است. تزریق عضلانی سلول‌های بنیادی در یک مطالعه استفاده شده است. در یک مطالعه از "درمان سلول‌های استرومایی خارج بدن" در افراد مبتلا به ویروس کرونا با آسیب حاد کلیه استفاده شده است. در ۱۸ مطالعه، مسیر تجویز سلول‌های بنیادی مزانشیمی بیان نشده است (شکل ۳-F).

اگرچه یک دوز تزریق سلول می‌تواند مزایای درمانی را فراهم کند (۲۰ مورد از ۸۸ مطالعه)، اما ممکن است بیش از یک دوز برای القای ترمیم کامل بافت و حفظ مزایای درمانی موردنیاز باشد (شکل ۳-G). در میان ۸۸ مطالعه مورد بررسی، دوزهای مختلف سلول، در دو (۱۴ مورد)، سه (۱۷ مورد)، چهار (۷ مورد) و حتی پنج دوز (۳ مورد) با فواصل زمانی کوتاه ۲ یا ۳ روزه تزریق می‌شود (شکل ۳-G).

اخیراً، مطالعاتی در رابطه با بررسی ایمنی و اثربخشی سلول‌های بنیادی در درمان COVID-19 منتشر شده است، که از سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از بند ناف، بافت چربی، مغز استخوان، خون قاعدگی، پالپ دندان، سلول‌های بنیادی جنینی انسان و آگزوزوم‌های مشتق از سلول‌های بنیادی مزانشیمی استفاده شده است. در اولین مطالعه بر روی درمان COVID-19 با استفاده از سلول‌های بنیادی، نشان داده شده که تجویز وریدی سلول‌های بنیادی مزانشیمی انسانی،

باعث افزایش مشخصات پروترومبوتیک و عوارض جانبی مرتبط با تزریق سلول در بیماران کرونایی شود.

به راحتی باعث آمبولی شوند. همچنین، ممکن است یک حمله ایمنی ذاتی به عنوان واکنش التهابی سریع ایجاد کنند (۴۳). دوزهای بیشتر و همچنین پاساژهای بالاتر سلول‌های بنیادی مزانشیمی ممکن است



شکل ۳- خلاصه آماری کشورها، وضعیت آزمایشات، منبع سلول‌ها، علائم، مراحل بالینی، مسیرهای تجویز و فراوانی دوزهای استفاده شده در آزمایشات بالینی سلول درمانی COVID-19 با استفاده از سلول‌های بنیادی.

چالش دیگر این است که طبق شواهد موجود، سلول‌های بنیادی مزانشیمی نقش مهمی در مقاومت به دارو دارند. مقاومت دارویی با واسطه‌ی سلول‌های بنیادی اغلب در درمان سرطان رخ می‌دهد (۴۵)، که ناشی از تأثیرات ریز محیط تومور است. به این ترتیب، ریز محیط بیماری می‌تواند عملکرد سلول بنیادی را تعدیل کند (۴۶).

مسئله‌ی دیگر این است که آیا سلول‌های بنیادی مزانشیمی موجود در گردش خون پس از تزریق سیستمیک توسط اجزای هومورال و سلول‌های ایمنی از بدن پاک می‌شوند یا خیر. محیط ریه می‌تواند با شروع تجویز سلول عمیقاً بر خصوصیات سلول‌های بنیادی مزانشیمی و اثرات مفید آن‌ها بر سندروم حاد تنفسی تأثیر بگذارد (۴۴).

## References

- Li Z, Niu S, Guo B, Gao T, Wang L, Wang Y, et al. Stem cell therapy for COVID-19, ARDS and pulmonary fibrosis. *Cell Prolif* 2020;53:e12939. doi:10.1111/cpr.12939
- Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. *J Infect* 2020;80:607-13. doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.037
- Lai CC, Shih TP, Ko WC, Tang HJ, Hsueh PR. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. *Int J Antimicrob Agents* 2020;55:105924. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105924
- Special Expert Group for Control of the Epidemic of Novel Coronavirus Pneumonia of the Chinese Preventive Medicine A. [An update on the epidemiological characteristics of novel coronavirus pneumonia (COVID-19)]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi* 2020;41:139-44. doi: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.002
- Liu S, Peng D, Qiu H, Yang K, Fu Z, Zou L. Mesenchymal stem cells as a potential therapy for COVID-19. *Stem Cell Res Ther* 2020;11:169. doi: 10.1186/s13287-020-01678-8
- Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche PC, Ioannidis JP, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLoS Med* 2009;6:e1000100. doi: 10.1371/journal.pmed.1000100
- Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh CL, Abiona O, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science* 2020;367:1260-3. doi: 10.1126/science.abb2507
- Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veesler D. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell* 2020;181:281-92 e6. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.058
- Bhaskar S, Sinha A, Banach M, Mittoo S, Weissert R, Kass JS, et al. Cytokine Storm in COVID-19-Immunopathological Mechanisms, Clinical Considerations, and Therapeutic Approaches: The REPROGRAM Consortium Position Paper. *Front Immunol* 2020;11:1648. doi: 10.3389/fimmu.2020.01648
- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395:497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
- Moore JB, June CH. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science* 2020;368:473-4. doi: 10.1126/science.abb8925
- Ware LB, Matthay MA. The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000;342:1334-49. doi: 10.1056/NEJM200005043421806
- George PM, Wells AU, Jenkins RG. Pulmonary fibrosis and COVID-19: the potential role for antifibrotic therapy. *Lancet Respir Med* 2020;8:807-15. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30225-3
- Lopes-Paciencia S, Saint-Germain E, Rowell MC, Ruiz AF, Kalegari P, Ferbeyre G. The senescence-associated secretory phenotype and its regulation. *Cytokine* 2019;117:15-22. doi: 10.1016/j.cyto.2019.01.013
- Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med* 2020;8:420-2. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30076(2)X
- Beyroufi R, Adams ME, Benjamin L, Cohen H, Farmer SF, Goh YY, et al. Characteristics of ischaemic stroke associated with COVID-19. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2020;91:889-91. doi: 10.1136/jnnp-2020-323586

نکته‌ی دیگر این است که در حال حاضر اطلاعات کمی در مورد ورود سلول‌های بنیادی به نقاط التهاب یا آسیب در داخل بدن شناخته شده است. مولکول‌های مربوطه لانه‌گزینی سلول (به‌عنوان مثال، کموکین‌ها، گیرنده‌های کموکین و مولکول‌های چسبندگی) و متالوپروتئین‌های ماتریس به خوبی شناخته شده است (۴۷). در نهایت، استراتژی‌های مختلفی برای بهینه‌سازی درمان‌های بنیادی به وجود آمده است، از جمله سلول‌های بنیادی مزانشیمی اصلاح شده ژنتیکی برای سندروم حاد تنفسی، که می‌تواند پتانسیل درمانی سلول را بهبود بخشد، اما موارد بی‌خطر بودن این سلول‌ها همچنان مورد بحث هستند.

## بحث

در میان تمام سلول‌های بنیادی معرفی شده برای درمان COVID-19، سلول‌های بنیادی مزانشیمی یا مشتقات آن در مطالعات پیش بالینی و آزمایشات بالینی تاکنون امیدوارکننده‌ترین بوده‌اند. مشخص شده است که در تزریق داخل وریدی سلول‌های بنیادی مزانشیمی، این سلول‌ها مستقیماً به ریه‌ها مهاجرت می‌کنند و قادرند فاکتورهای زیادی را ترشح کنند که نقش مهمی در تعدیل سیستم ایمنی، محافظت از سلول‌های اپیتلیال آلوئولار، مقاومت در برابر فیبروز ریوی و بهبود عملکرد ریه دارند، که این یک مزیت بزرگ برای درمان بیماری حاد ریوی است. در بیماری COVID-19، مکانیسم اصلی اثر درمانی MSC از طریق ترشح فاکتورهای محلول، مانند سیتوکین‌ها، کموکین‌ها، عوامل رگ‌زایی، فاکتورهای رشد، آگروزوما و وزیکول‌های خارج سلول می‌باشد. اگرچه آزمایشات بالینی به‌طور مقدماتی نتایج امیدوارکننده‌ای در ایمنی و اثربخشی سلول‌های بنیادی مزانشیمی داخل وریدی در بیماران مبتلا به بیماری‌های ریوی مرتبط با بیماری COVID-19 نشان داده‌اند، با این حال، نیاز به بررسی و تحقیقات بیشتر و دقیق‌تری می‌باشد، چرا که ناهمگنی منابع سلولی و در نتیجه قابلیت‌های ترشحاتی و عملکردهای متفاوت تعدیل سیستم ایمنی و ترمیم بافت آن‌ها، مقایسه و نتیجه‌گیری نهایی را دشوار می‌کند. بنابراین، غلبه بر ناهمگنی سلول‌های بنیادی یکی از مهمترین موارد در درمان مبتنی بر سلول‌های بنیادی در کلینیک می‌باشد و تصویب و انتشار توافق‌ها و دستورالعمل‌های بین‌المللی در رابطه با استانداردهای بالینی تعیین کیفیت، اثربخشی و سازگاری سلول‌های بنیادی در درمان بحران COVID-19 امری لازم و ضروری می‌باشد.

## تشکر و قدردانی

از تمامی حمایت‌های دانشگاه علوم پزشکی قم و مسئولین محترم مجله علمی پژوهشی "دانش و تندرستی در علوم پایه پزشکی" کمال تشکر و قدردانی را داریم.



17. Ding YQ, Bian XW. [Analysis of coronavirus disease-19 (COVID-19) based on SARS autopsy]. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi* 2020;49:291-3. doi: 10.3760/cma.j.cn112151-20200211-00114
18. Esquivel D, Mishra R, Soni P, Seetharaman R, Mahmood A, Srivastava A. Stem Cells Therapy as a Possible Therapeutic Option in Treating COVID-19 Patients. *Stem Cell Rev Rep* 2020. doi: 10.1007/s12015-020-10017-6
19. Du J, Li H, Lian J, Zhu X, Qiao L, Lin J. Stem cell therapy: a potential approach for treatment of influenza virus and coronavirus-induced acute lung injury. *Stem Cell Res Ther* 2020;11:192. doi: 10.1186/s13287-020-01699-3
20. Pittenger MF, Discher DE, Peault BM, Phinney DG, Hare JM, Caplan AI. Mesenchymal stem cell perspective: cell biology to clinical progress. *NPJ Regen Med* 2019;4:22. doi: 10.1038/s41536-019-0083-6
21. Can A, Coskun H. The rationale of using mesenchymal stem cells in patients with COVID-19-related acute respiratory distress syndrome: What to expect. *Stem Cells Transl Med* 2020;9:1287-302. doi: 10.1002/sctm.20-0164
22. Prockop DJ. The exciting prospects of new therapies with mesenchymal stromal cells. *Cytotherapy* 2017;19:1-8. doi: 10.1016/j.jcyt.2016.09.008
23. Prockop DJ, Oh JY. Mesenchymal stem/stromal cells (MSCs): role as guardians of inflammation. *Mol Ther* 2012;20:14-20. doi: 10.1038/mt.2011.211
24. Bernard O, Jeny F, Uzunhan Y, Dondi E, Terfous R, Label R, et al. Mesenchymal stem cells reduce hypoxia-induced apoptosis in alveolar epithelial cells by modulating HIF and ROS hypoxic signaling. *Protein Cell* 2018;314:L360-L71. doi: 10.1152/ajplung.00153.2017
25. Meng SS, Guo FM, Zhang XW, Chang W, Peng F, Qiu HB, et al. mTOR/STAT-3 pathway mediates mesenchymal stem cell-secreted hepatocyte growth factor protective effects against lipopolysaccharide-induced vascular endothelial barrier dysfunction and apoptosis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2019;120:3637-50. doi: 10.1002/jcb.27642
26. Qin H, Zhao A. Mesenchymal stem cell therapy for acute respiratory distress syndrome: from basic to clinics. *J Cell Biochem* 2020;11:707-22. doi: 10.1007/s13238-020-00738-2
27. Hu S, Park J, Liu A, Lee J, Zhang X, Hao Q, et al. Mesenchymal Stem Cell Microvesicles Restore Protein Permeability Across Primary Cultures of Injured Human Lung Microvascular Endothelial Cells. *Stem Cells Transl Med* 2018;7:615-24. doi: 10.1002/sctm.17-0278
28. Zhao T, Sun F, Liu J, Ding T, She J, Mao F, et al. Emerging Role of Mesenchymal Stem Cell-derived Exosomes in Regenerative Medicine. *Curr Stem Cell Res Ther* 2019;14:482-94. doi: 10.2174/1574888X14666190228103230
29. Wang HY, Liu C, Wang Y, Zhang LL, Liu XR, Liu HL. [Experimental treatment of pulmonary interstitial fibrosis with human umbilical cord blood mesenchymal stem cells]. *Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi* 2013;31:675-80.
30. Martinez-Rojas MA, Vega-Vega O, Bobadilla NA. Is the kidney a target of SARS-CoV-2? *Am J Physiol Renal Physiol* 2020;318:F1454-F62. doi: 10.1152/ajprenal.00160.2020
31. Shi X, Chen Q, Wang F. Mesenchymal stem cells for the treatment of ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis of experimental and clinical studies. *Stem Cell Res Ther* 2019;10:266. doi: 10.1186/s13287-019-1336-4
32. Seyhoun I, Hajjighasemlou S, Ai J, Hosseinzadeh F, Mirmoghtadaei M, Seyhoun SM, et al. Novel Combination of Mesenchymal Stem Cell-Conditioned Medium with Sorafenib Have Synergistic Antitumor Effect of Hepatocellular Carcinoma Cells. *J Cell Physiol* 2019;20:263-7. doi: 10.31557/APJCP.2019.20.1.263
33. Seyhoun I, Hajjighasemlou S, Muhammadnejad S, Ai J, Nikbakht M, Alizadeh AA, et al. Combination therapy of sorafenib with mesenchymal stem cells as a novel cancer treatment regimen in xenograft models of hepatocellular carcinoma. *Asian Pac J Cancer Prev* 2019;234:9495-503. doi: 10.1002/jcp.27637
34. Fischer UM, Harting MT, Jimenez F, Monzon-Posadas WO, Xue H, Savitz SI, et al. Pulmonary passage is a major obstacle for intravenous stem cell delivery: the pulmonary first-pass effect. *Stem Cells Dev* 2009;18:683-92. doi: 10.1089/scd.2008.0253
35. Leng Z, Zhu R, Hou W, Feng Y, Yang Y, Han Q, et al. Transplantation of ACE2(-) mesenchymal stem cells improves the outcome of patients with COVID-19 pneumonia. *Aging Dis* 2020;11:216-28. doi: 10.14336/AD.2020.0228
36. Chen X, Shan Y, Wen Y, Sun J, Du H. Mesenchymal stem cell therapy in severe COVID-19: A retrospective study of short-term treatment efficacy and side effects. *J Infect* 2020;81:647-79. doi: 10.1016/j.jinf.2020.05.020
37. Shu L, Niu C, Li R, Huang T, Wang Y, Huang M, et al. Treatment of severe COVID-19 with human umbilical cord mesenchymal stem cells. *Stem Cell Res Ther* 2020;11:361. doi: 10.1186/s13287-020-01875-5
38. Liang B, Chen J, Li T, Wu H, Yang W, Li Y, et al. Clinical remission of a critically ill COVID-19 patient treated by human umbilical cord mesenchymal stem cells: A case report. *Medicine (Baltimore)* 2020;99:e21429. doi: 10.1097/MD.00000000000021429
39. Meng F, Xu R, Wang S, Xu Z, Zhang C, Li Y, et al. Human umbilical cord-derived mesenchymal stem cell therapy in patients with COVID-19: a phase I clinical trial. *Signal Transduct Target Ther* 2020;5:172. doi: 10.1038/s41392-020-00286-5
40. Sanchez-Guijo F, Garcia-Arranz M, Lopez-Parra M, Monedero P, Mata-Martinez C, Santos A, 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. *EClinical Medicine* 2020;25:100454. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100454
41. Tang L, Jiang Y, Zhu M, Chen L, Zhou X, Zhou C, et al. Clinical study using mesenchymal stem cells for the treatment of patients with severe COVID-19. *Front Med* 2020;14:664-73. doi: 10.1007/s11684-020-0810-9
42. Wu J, Song D, Li Z, Guo B, Xiao Y, Liu W, et al. Immunity-and-matrix-regulatory cells derived from human embryonic stem cells safely and effectively treat mouse lung injury and fibrosis. *Cell Res* 2020;30:794-809. doi: 10.1038/s41422-020-0354-1
43. Moll G, Rasmussen-Duprez I, von Bahr L, Connolly-Andersen AM, Elgue G, Funke L, et al. Are therapeutic human mesenchymal stromal cells compatible with human blood? *Stem Cells* 2012;30:1565-74. doi: 10.1002/stem.1111
44. Islam D, Huang Y, Fanelli V, Delsedime L, Wu S, Khang J, et al. Identification and Modulation of Microenvironment Is Crucial for Effective Mesenchymal Stromal Cell Therapy in Acute Lung Injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2019;199:1214-24. doi: 10.1164/rccm.201802-0356OC
45. Plava J, Cihova M, Burikova M, Matuskova M, Kucerova L, Miklikova S. Recent advances in understanding tumor stroma-mediated chemoresistance in breast cancer. *Mol Cancer* 2019;18:67. doi: 10.1186/s12943-019-0960-z
46. Sui BD, Hu CH, Liu AQ, Zheng CX, Xuan K, Jin Y. Stem cell-based bone regeneration in diseased microenvironments: Challenges and solutions. *Biomaterials* 2019;18:30-96. doi: 10.1016/j.biomaterials.2017.10.046
47. Karp JM, Leng Teo GS. Mesenchymal stem cell homing: the devil is in the details. *Cell Stem Cell* 2009;4:206-16. doi: 10.1016/j.stem.2009.02.001



## Cell Therapy of COVID-19 Patients Using Mesenchymal Stem Cell; Benefits and Challenges

Faezeh Hosseinzadeh (Ph.D.)<sup>1\*</sup>, Sajjad Ahmadpour (Ph.D.)<sup>2</sup>, Shima Ababzadeh (Ph.D.)<sup>3</sup>

1- Dept. of Tissue Engineering, School of Medicine, Qom University of Medical Sciences, Qom, Iran.

2- Assistant Professor of Nuclear Pharmacy, Gastroenterology and Hepatology Diseases Research Center, Qom University of Medical Sciences, Qom, Iran.

3- Dept. of Tissue Engineering, School of Medicine, Qom University of Medical Sciences, Qom, Iran.

Received: 12 April 2021, Accepted: 7 August 2021

### Abstract:

**Introduction:** The COVID-19 disease is caused by SARS-coronavirus-2. The corona virus mainly causes damage to the pulmonary epithelial cells of lung, as well as other organs such as the hearts and immune system by interaction of its spike protein with host ACE2 receptor. There is currently no specific treatment for coronary disease. Mesenchymal stem cell may be a potential treatment for refractory pulmonary illnesses.

**Methods:** To conduct this review study, the databases of PubMed, Scopus, clinicaltrials.gov, world health organization international clinical trials registry platform and european union clinical trials register were searched using the keywords of COVID-19 and mesenchymal stem cells in 2020. Then, by exact examining of the title, the summary and full text of articles, repeat studies and cases that lacked inclusion criteria were excluded. In these studies, the pathological symptoms of coronary patients as well as the characteristics, origin, and potential mechanisms of stem cells in coronary artery disease and MSC-based clinical trials were investigated.

**Results:** Mesenchymal stem cells have significant effects on the treatment of COVID-19 disease due to their unique properties such as immune system regulation and tissue regeneration capabilities. Also, in this way, several studies have been licensed to enter the clinical phase and are under investigation.

**Conclusion:** Although treatment of corona disease using stem cells is a very promising method, but the limitations of this therapeutic approach must be considered. So, there is an urgent need for large-scale investigations to confirm the safety and efficacy profile of these therapies and rigorous resolution on several fronts, including MSC fate after infusion, homing capability and MSC resistance to the disease microenvironment.

**Keywords:** COVID-19, Mesenchymal stem cells, Clinical trials, Immunomodulation, Tissue regeneration.

Conflict of Interest: No

\*Corresponding author: F. Hosseinzadeh, Email: hosseinzadeh1365@gmail.com

**Citation:** Hosseinzadeh F, Ahmadpour S, Ababzadeh Sh. Cell therapy of COVID-19 patients using mesenchymal stem cell; benefits and challenges. Journal of Knowledge & Health in Basic Medical Sciences 2021;16(2):20-29