

## Células madre mesenquimales: Estrategia inmunomoduladora de vanguardia en el tratamiento de las complicaciones por COVID-19



ANTONIO J VILLATORO JIMÉNEZ

ImmuneStem. Grupo Ynmun.  
Málaga

FERNANDO FARIÑAS GUERRERO

Instituto de Inmunología Clínica y  
Enfermedades Infecciosas.  
Grupo Ynmun. Málaga

**E**n los últimos años la Terapia Celular, o uso de células como agentes terapéuticos, representa una alternativa curativa para enfermedades cuyo tratamiento actual no es efectivo o simplemente no existe, al proporcionar elementos capaces de producir la regeneración de los órganos y tejidos dañados.

Dentro del colectivo de células candidatas a ser empleadas en estas terapias, son las células madre o troncales las que despiertan mayores expectativas. Actualmente están registrados casi 8200 estudios clínicos para el tratamiento de diferentes patologías en las que se emplean algún tipo de células madre; ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)). Entre todos los tipos de células madre, son las células madre mesenquimales (MSC) las más interesantes por su potencial inmunomodulador y regenerativo.

Las MSC son células indiferenciadas multipotenciales, no hematopoyéticas, con capacidad de autorrenovación y localizadas en diversos tejidos adultos o extra-embriónicos, siendo fuente de células indiferenciadas para el mantenimiento de la homeostasis y reparación de los tejidos en las que se ubican.

Dicha actividad es realizada fundamentalmente vía paracrina, mediante la liberación de una gran variedad de componentes bioactivos, englobados bajo el término de secretoma, que incluye diferentes moléculas solubles (factores de crecimiento, citocinas y quimiocinas), así como vesículas extracelulares (exosomas y microvesículas), cuyo objetivo son múltiples dianas biológicas con un interesante efecto pleiotrópico.<sup>[1]</sup> (Figura 1)

La habilidad de modular el sistema inmune juega un papel fundamental en casi todos los efectos terapéuticos atribuidos a las MSC, ejercida tanto sobre la inmunidad innata como la adaptativa, a través del contacto directo célula-célula o de su secretoma.<sup>[2]</sup>

Actualmente se están desarrollando novedosas estrategias fundamentadas en el enorme potencial inmunomodulador y reparador de las MSC o de su secretoma frente a la COVID-19, sustentado en sus amplios efectos farmacológicos, destacando el efecto antiinflamatorio, inmunomodulador, las propiedades regenerativas, proangiogénicas y antifibróticas.

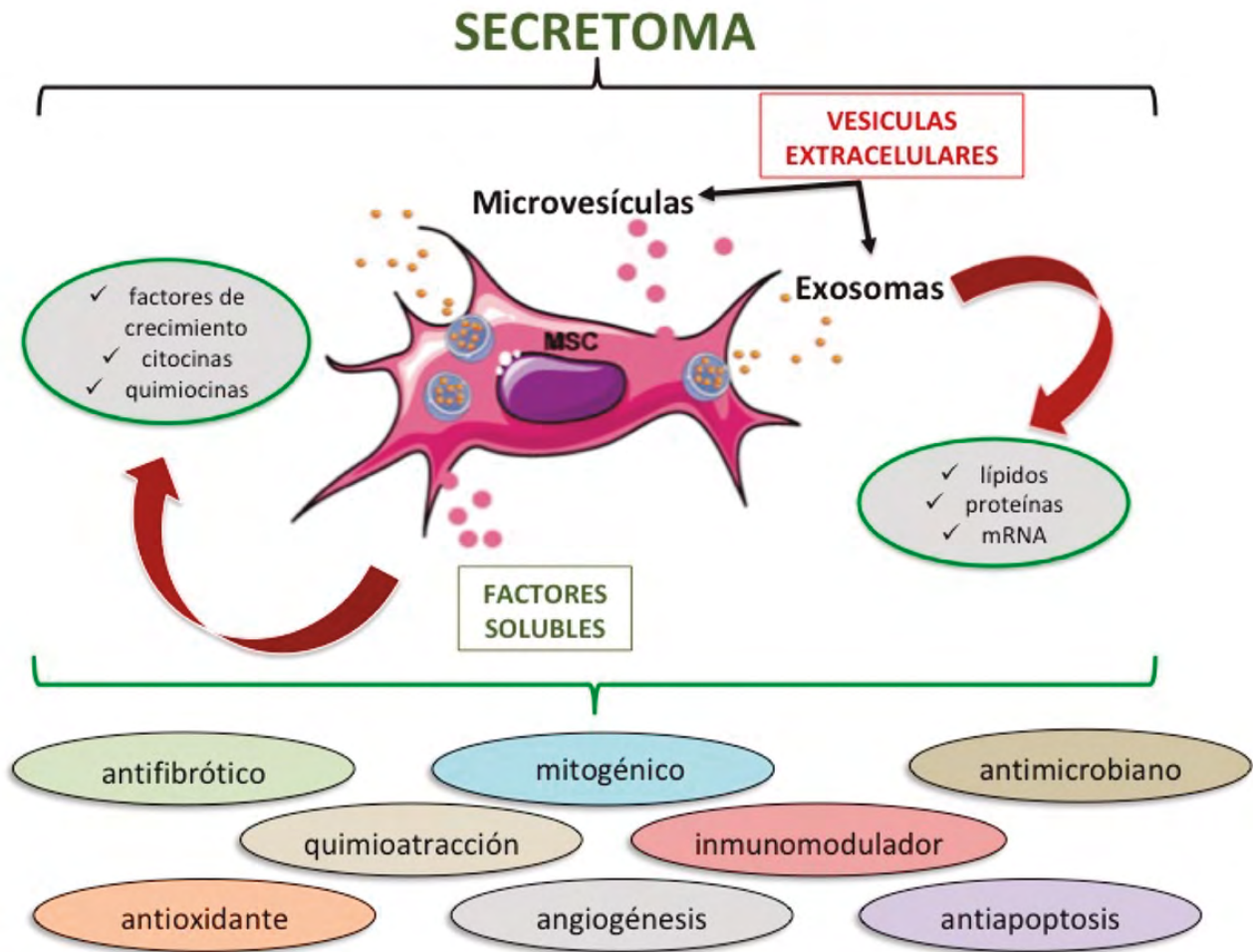
### Estrategias con MSC en la COVID-19

Hay inscritos 70 estudios clínicos con MSC frente a la COVID-19, de los cuales han finalizado 17 y cuyas conclusiones publicadas, son como poco sorprendentes, dados sus resultados.

La administración de las MSC se efectúa vía endovenosa, por lo que un porcentaje significativo de células quedan atrapadas en los pulmones, siendo esta su ubicación ideal, sobre todo para esta enfermedad. En la COVID-19, las MSC activan receptores de reconocimiento de patógenos (PRR), principalmente TLR3 y TLR9, induciendo la liberación de citocinas antiinflamatorias, péptidos antimicrobianos, quimiocinas y exosomas a través de su secretoma específico para el nicho afectado.<sup>[3]</sup>

Esto desencadena un potente efecto antiinflamatorio e inmunomodulador al interactuar con diferentes células inmunitarias, que se traduce en un aumento del número de linfocitos periféricos, disminución de los marcadores de inflamación (proteína C reactiva) y niveles de citocinas pro-inflamatorias (TNF- $\alpha$ , IL-1RA, IL-6, IL-8, MCP-1), con elevación de la concentración de citocinas antiinflamatorias (IL-10). Interesante es su potencial de modular la polarización de los macrófagos de fenotipo M1 a M2, y su capacidad de incrementar el número y actividad de las células T reguladoras.

En ensayos clínicos sobre pacientes, la terapia celular con MSC ha demostrado un alto nivel de seguridad y



**Figura 1.** El mecanismo de acción de las MSC es fundamentalmente un mecanismo paracrino realizado, a través de la liberación de multitud de sustancias con una gran variedad de actividades biológicas y cuyo conjunto se engloba bajo el concepto de secretoma. El secretoma incluye una serie de factores solubles (citocinas, quimiocinas y factores de crecimiento) y por otro de un grupo de vesículas extracelulares (microvesículas y exosomas) que en su conjunto van a producir diferentes acciones biológicas sobre los tejidos lesionados. (Figura de elaboración propia)

eficacia en los pacientes graves tratados, con disminución de la inflamación, aumento de la actividad inmunitaria, mejoría generalizada de los parámetros de ventilación, radiológicos y biológicos, al igual que una notable disminución de la mortalidad y de secuelas.<sup>[4-6]</sup>

Gracias a determinados factores solubles (KGF, Ang-1, VEGF, HGF) y vesículas extracelulares que contienen microARN específico, son capaces de inducir protección a nivel de la barrera alveolo-endotelial, reparar las células epiteliales alveolares dañadas, y recuperar el microambiente pulmonar, previniendo la fibrosis y disfunción pulmonar. Estos efectos son importantes porque pacientes con síndrome de distres respiratorio agudo (ARDS), desarrollan fibrosis pulmonar incluso después de sobrevivir a la fase aguda de la enfermedad. Además, gracias a su capacidad de migración y anidamiento, las MSC administradas vía sistémica migran hacia otros tejidos lesionados

ayudando a reparar las lesiones secundarias propias del proceso.<sup>[7]</sup>

Indicar que las MSC son resistentes al SARS-COV-2, al carecer del receptor ACE2. Por otro lado, en comparación con algunas de sus progenies diferenciadas, son también resistentes a otros virus como Ébola, dengue o gripe A, por la expresión intrínseca de un subconjunto de genes conocidos como genes estimulados por interferón (ISG). Entre ellos destacan algunos por su respuesta antiviral como los genes de las proteínas transmembrana inducidas por interferón (IFITM), que facilitan la producción de proteínas que previenen la infección celular al evitar que el virus atraviese la membrana celular. Las MSC además demuestran actividad antiviral y antimicrobiana mediante diferentes componentes de su secretoma como el IFN- $\gamma$ ,IDO, catelicidina LL-37,  $\beta$ -defensin-2 (hBD-2), hepcidina y lipocalina-2 (Lcn2).<sup>[8]</sup>

## Estrategias con secretoma o exosomas de MSC en la COVID-19

El uso de las MSC presenta algunos inconvenientes para su implementación sistemática, y es la lentitud de su producción al necesitar cultivar grandes cantidades de células para los tratamientos, lo que requiere tiempo para su cultivo y superación de controles de calidad, que se suman a su pronta caducidad y elevado coste debido a los requerimientos técnicos exigidos. Ello condiciona notablemente su disponibilidad inmediata y es un factor limitante en casos de urgencia como son los tratamientos masivos durante esta pandemia.

Han surgido otras estrategias alternativas como el empleo del secretoma de las MSC como prometedora herramienta terapéutica sin necesidad de aplicación de las células. Su efectividad ha sido ampliamente probada en modelos de enfermedad pulmonar aguda y crónica, gracias a sus efectos farmacológicos. A través de la activación de las MSC endógenas y células progenitoras, el secretoma suprime la apoptosis, regula la inflamación, estimula la remodelación de la matriz extracelular y la angiogénesis, reduce la fibrosis y media en la quimioatracción.<sup>[9]</sup>

A diferencia de los anticuerpos monoclonales empleados en el tratamiento de la COVID-19 grave, el secretoma de las MSC actuaría sobre varias citocinas de manera simultánea y potencialmente sinérgica. En modelos de ARDS, la efectividad del secretoma de MSC en condiciones preclínicas ha demostrado su eficacia tanto *in vitro* como *in vivo*. Su aplicación intravenosa mantiene su estabilidad en sangre y se distribuye a través de los pulmones ejerciendo un efecto inmunomodulador con disminución de la inflamación, restauración de la barrera capilar y de la capacidad respiratoria.<sup>[10]</sup> A día de hoy existe registrado un estudio clínico en casos severos de COVID-19 con secretoma de MSC procedentes de médula ósea cultivadas en condiciones de hipoxia.

Su empleo ofrece ventajas en comparación con las propias MSC. Se considera más seguro que las propias células, evitando posibles problemas de tumorigénesis e inmunogenicidad, y menor riesgo vía intravenosa. Desde el punto de vista logístico permite ser producidas de manera continua y escalable en diferentes presentaciones farmacéuticas, almacenarse por largo tiempo, un costo menor y disponibilidad masiva inmediata. Además, la plasticidad de las MSC permite la manipulación de las condiciones de su cultivo mimetizando las condiciones fisiopatológicas de la enfermedad, permitiendo obtener secretomas con actividades biológicas más específicas frente a la COVID-19.<sup>[11]</sup>

Los exosomas son nanovesículas encontradas en el secretoma con un tamaño muy homogéneo, rodeadas de

membrana que transportan una variedad de pequeñas moléculas (carga) fundamentales para la inmunomodulación y la comunicación con diferentes linajes celulares. En la composición de su carga destacan proteínas, lípidos y microRNAs, entre otros. Gracias a su encapsulación, los exosomas pueden viajar a tejidos lejanos desde su célula de origen, protegidos de la degradación, facilitando la comunicación intercelular a través de la estimulación de receptores específicos en la célula diana, transfiriendo a éstas material genético que dará lugar a cambios fenotípicos y de diferenciación celular. Esto ocurre tanto en condiciones fisiológicas como patológicas.<sup>[12]</sup>

Estudios preclínicos demuestran resultados terapéuticos favorables en modelos animales de lesión pulmonar aguda, ARDS, asma y otras enfermedades inflamatorias, con reducción de la inflamación alveolar, restauración de membranas epiteliales-alveolares y de secuelas asociadas a la “tormenta de citocinas” que caracteriza a la COVID-19. En modelos de enfermedad pulmonar vírica, los exosomas, al transferir material genético en las células epiteliales del pulmón, inhiben la replicación viral en ellas, disminuyen su apoptosis y la producción de citocinas pro-inflamatorias, incrementando la producción de citocinas antiinflamatorias con la consecuente disminución de la severidad del cuadro pulmonar. Los exosomas de las MSC demuestran una acción específica sobre macrófagos, modulando su perfil polarizado proinflamatorio (M1), hacia un perfil antiinflamatorio (M2), aspecto muy interesante para su empleo en el COVID-19.<sup>[13]</sup>

Por todo ello, los exosomas se han convertido en una de las estrategias terapéuticas futuras frente a enfermedades infecciosas virales como la COVID-19. Existen 7 estudios clínicos empleando exosomas de MSC frente a esta enfermedad, dos de los cuales usan la vía inhalatoria para su administración.

Recientemente se han publicado datos de 24 pacientes con cuadro severo de COVID-19 tratados vía endovenosa con una dosis de exosomas alogénicos de MSC procedentes de médula ósea. Los resultados de estos estudios han mostrado una importante reversión de la hipoxia, reconstitución inmunitaria, modulación de la tormenta de citocinas y disminución significativa de los parámetros inflamatorios de fase aguda (ferritina, dímero-D y proteína C reactiva), con una tasa de supervivencia del 83% y sin efectos adversos.<sup>[14]</sup>

Es el primer estudio publicado empleando exosomas como terapia en medicina humana, con resultados de seguridad y eficacia, lo que abre interesantes perspectivas para el tratamiento de otras patologías inmunomediadas, verdadera epidemia silenciosa del siglo XXI.

Otras indicaciones de los exosomas, es su empleo como transportadores y liberadores de fármacos, ya que su estructura permite insertar moléculas y atravesar diferentes barreras biológicas, consiguiendo una localización más específica. De hecho, el fármaco antiviral Remdesivir se puede cargar en exosomas. Otra interesante propuesta es la inclusión de microARN (miR-5197-3p) para unirse específicamente al genoma del SARS-CoV-2 y destruirlo, sin afectar la expresión de genes humanos.<sup>[15]</sup>

En resumen, las nuevas Terapias Avanzadas a través de las MSC o algunos de sus componentes secretados, está demostrando suficientes evidencias como para poder considerarlas un interesante elemento de lucha futura frente a las complicaciones graves en pacientes con COVID-19, abriendo su radio de acción a otras enfermedades infecciosas y no infecciosas que tienen en común la desregulación inmunitaria.

## REFERENCIAS

- 1 Vizoso FJ, Eiro N, Cid S et al. (2017). "Mesenchymal stem cell secretome: Toward cell-free therapeutic strategies in regenerative medicine". *Int J Mol Sci.* 18(9).
- 2 Galipeau J, Krampere M, Barrett J et al. (2016). "International society for cellular therapy perspective on immune functional assays for mesenchymal stromal cells as potency release criterion for advanced phase clinical trials". *Cytotherapy.* 18(2):151-159.
- 3 Golchin A, Seyedjafari E, Ardeshiryajimi A. (2020). "Mesenchymal Stem Cell Therapy for COVID-19: Present or Future". *Stem Cell Rev Rep.* Jun;16(3):427-433.
- 4 Leng Z, Zhu R, Hou W et al. (2020). "Transplantation of ACE2-Mesenchymal Stem Cells Improves the Outcome of Patients with COVID-19 Pneumonia". *Aging Dis.* Mar 9;11(2):216-228.
- 5 Sánchez-Guijo F, García-Arranz M, López-Parra M et al. (2020). "Adipose-derived mesenchymal stromal cells for the treatment of patients with severe SARS-CoV-2 pneumonia requiring mechanical ventilation. A proof of concept study". *EClinicalMedicine.* Aug;25:100454.
- 6 Hashemian SR, Aliannejad R, Zarrabi M et al. (2021). "Mesenchymal stem cells derived from perinatal tissues for treatment of critically ill COVID-19-induced ARDS patients: a case series". *Stem Cell Res Ther.* Jan 29;12(1):91.
- 7 Saldanha-Araujo F, Melgaço Garcez E, Silva-Carvalho AE et al. (2020). "Mesenchymal stem cells: A new piece in the puzzle of covid-19 treatment". *Front Immunol* 11; Jul 3;11:1563.
- 8 Thanunchai M, Hongeng S, Thitithanyanont A. (2015). "Mesenchymal stromal cells and viral infection". *Stem Cells International.* 2015:860950.
- 9 Villatoro AJ, Alcoholado C, Martin-Astorga M, et al. (2019). "Comparative analysis and characterization of soluble factors and exosomes from cultured adipose tissue and bone marrow mesenchymal stem cells in canine species". *Vet Immunol Immunopathol.* 208:6-15.
- 10 Harrell CR, Jovicic BP, Djonov V et al. (2020). "Therapeutic Potential of Mesenchymal Stem Cells and Their Secretome in the Treatment of SARS-CoV-2-Induced Acute Respiratory Distress Syndrome". *Anal Cell Pathol.* Nov 20; 1939768.
- 11 Bari E, Perteghella S, Di Silvestre D et al. (2018). "Pilot Production of Mesenchymal Stem/Stromal Freeze-Dried Secretome for Cell-Free Regenerative Nanomedicine: A Validated GMP-Compliant Process". *Cells.* Oct 30;7(11):190.
- 12 Lener T, Gimona M, Aigner L, Borger V et al. (2015). "Applying extracellular vesicles based therapeutics in clinical trials - an iver position paper". *J Extracell Vesicles.* 4:30087.
- 13 Taghavi-Farahabadi M, Mahmoudi M, Soudi S et al. (2020). "Hypothesis for the management and treatment of the COVID-19-induced acute respiratory distress syndrome and lung injury using mesenchymal stem cell-derived exosomes". *Med Hypotheses.* Nov;144:109865.
- 14 Sengupta V, Sengupta S, Lazo A et al. (2020). "Exosomes Derived from Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells as Treatment for Severe COVID-19". *Stem Cells Dev.* Jun 15;29(12):747-754.
- 15 Rezakhani L, Kelishadrokh AF, Soleimanizadeh A et al. (2021). "Mesenchymal stem cell (MSC)-derived exosomes as a cell-free therapy for patients Infected with COVID-19: Real opportunities and range of promises". *Chem Phys Lipids.* Jan;234:105009.

