



DERLEME  
REVIEW ARTICLE  
CBU-SBED, 2021, 8(1): 162-168

## COVID-19’lu Hastalar İçin Mezenkimal Kök Hücre Tedavisi

### Mesenchymal Stem Cell Treatment for Patients with COVID-19

Özlem Delibaş<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup> Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Sivas, Türkiye

e-mail: ozlemdlbs392@gmail.com

ORCID: 0000-0002-1764-6807

\*Sorumlu yazar/Corresponding author: Özlem Delibaş

Gönderim Tarihi / Received: 01.08.2020

Kabul Tarihi / Accepted: 03.11.2020

DOI:10.34087/cbusbed.776367

#### Öz

Çin’in Wuhan kentinde, 2019’un sonlarında ortaya çıkan yeni tip koronavirüs (SARS-CoV-2) enfeksiyonunun neden olduğu COVID-19, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından uluslararası bir halk sağlığı acil durumu olarak belirtilmiştir ve felaket derecesi küresel "pandemi" olarak tanımlanmıştır. COVID-19 tipik olarak ateş ve solunum semptomları ile ilişkilidir. Genellikle ciddi solunum sıkıntısı ve yüksek mortalite oranı taşıyan çoklu organ yetmezliği gelişir. İnflamasyon, pulmoner ödem ve aşırı reaktif bir immün tepki hipoksiye, akute respiratuvar distres sendromu (ARDS) ve akciğer hasarına yol açabilir. Mezenkimal kök hücreler (MKH'ler) güçlü ve geniş kapsamlı immünomodülatör ve anti-inflamatuar aktivitelere sahiptir. Çalışmalar, MKH'lerin, akciğer hasarını önleme, iltihabı azaltma, immün tepkileri azaltma ve alveolar sıvının temizlenmesine yardımcı olduğunu göstermektedir. MKH'ler antiviral özelliklere sahiptir ve son yıllarda çeşitli viral enfeksiyonları tedavi etmede kullanılmıştır. COVID-19 hastalarında bağışıklık sisteminin aşırı reaksiyonundan dolayı oluşan sitokin fırtınasının neden olduğu sistemik hasarın çok önemli olduğu görülmüştür. Bu yüzden, MKH'lerin, COVID-19’lu hastaların aşırı aktifleşmiş bağışıklık sistemlerini baskılayabileceği ve hastalığın tedavisinde etkili olabileceği düşünülmüştür. Güçlü immünomodülatör özelliğe sahip mezenkimal kök hücreler (MKH) tedavi amacıyla uygulanmaya başlanmış ve olumlu sonuçlar elde edilmiştir. Bu derlemede, COVID-19 hastalarının immünolojik yanıtlarını iyileştirmek için mezenkimal kök hücre tedavisi yaklaşımı ele aldık ve önerilen bu tedavinin yönlerini tartıştık.

**Anahtar Kelime:** COVID-19, Koronavirüs, Mezenkimal kök hücreler, SARS-CoV-2.

#### Abstract

The COVID-19, caused by the new type of coronavirus (SARS-CoV-2) infection that emerged in Wuhan, China in late 2019, has been registered as a public health emergency of international by the World Health Organization (WHO), and its harm degree is defined as a global “pandemic”. COVID-19 is typically associated with fever and respiratory symptoms. It usually develops severe respiratory distress and multi-organ failure which carry a high mortality rate. Inflammation, pulmonary edema and an over-reactive immune response can give rise to hypoxia, Acute respiratory distress syndrome (ARDS) and lung damage. Mesenchymal stem cells (MSCs) possess activities potent and extensive immunomodulatory and anti-inflammatory. Studies have demonstrated the MSC’s impressive capacity to inhibit lung damage, reduce inflammation, dampen immune responses and aid with alveolar fluid clearance. MSCs have antiviral properties and have been used in the treatment of various viral infections in the last years. Systemic damage caused by cytokine storm that occurs due to the overreaction of the immune system in patients with COVID-19 has been shown to be very important. Therefore, it was thought that MSCs could suppress overactivated immune systems of patients with COVID-19 and be effective in the treatment of the disease. Mesenchymal stem cells (MSCs) with strong immunomodulatory properties have been used for treatment and positive results have been obtained. In this review, we considered this new approach to improve patient’s immunological responses to COVID-19 using MSCs and discussed the aspects of this proposed treatment.

**Keywords:** Coronavirus, COVID-19, Mesenchymal stem cells, SARS-CoV-2

#### 1. Giriş

Çin’in Wuhan kentinde 2019’un sonlarında ortaya çıkan yeni (novel) koronavirüs-2019 (2019-nCoV) pandemiyeye

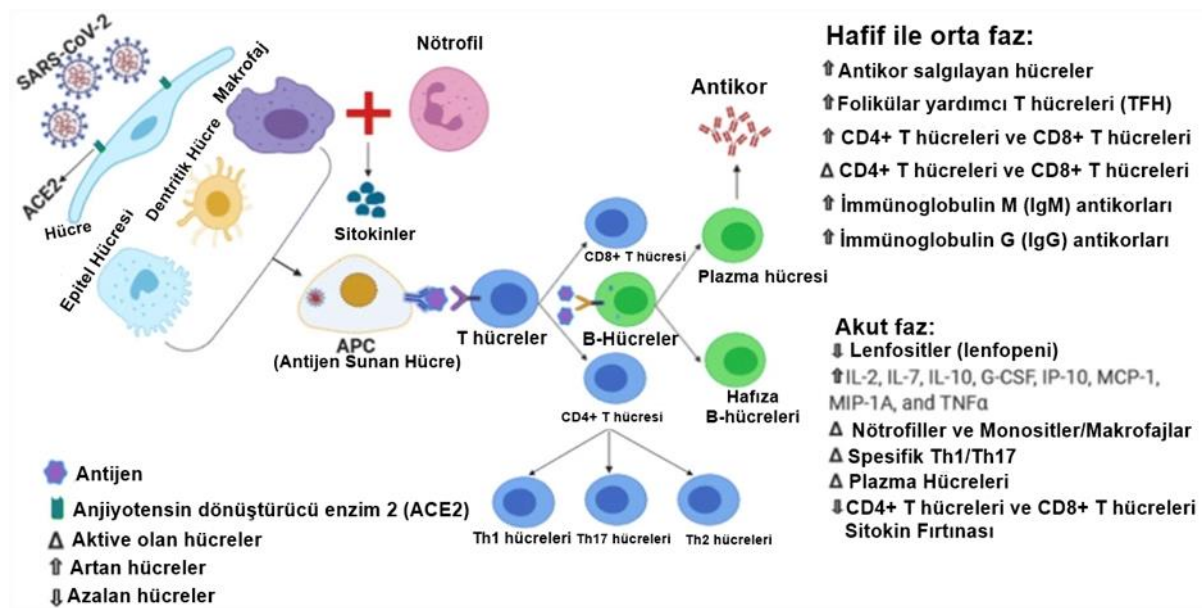
yol açacak şekilde tüm dünyada hızla yayıldı. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), COVID-19 (CoronaVirus Disease 2019) hastalığının etkenini “Şiddetli Akut Solunum

Sendromu Koronavirüs-2" (SARS-CoV-2) olarak bildirdi. COVID-19 enfeksiyonu bir çoklu sistem hastalığıdır ve ağırlıklı olarak solunum sistemi etkilenmektedir. Ciddi COVID-19 vakalarında tipik bir şekilde pro-inflamatuar sitokinlerin ve kemokinlerin artan salınımı, anormal hücrel immün yanıtlar, anormal pıhtılaşma indeksleri, solunum ve kardiyovasküler yetmezlik, organ hasarı ve hatta ölüm tespit edilmiştir [1, 2]. SARS-CoV-2 enfeksiyonunun neden olduğu anormal ve aşırı bağışıklık tepkilerinin akciğer ve çoklu organ hasarının patogenezinde rol almasının muhtemel olduğu düşünülmektedir. Bir çok organda SARS-CoV-2 antijenlerinin tespit edildiği bildirilmiştir. Derleme yazıldığı sırada, dünya çapında yaklaşık 215 ülke ve bölgede, 28,352,039'dan fazla SARS-CoV-2 vakası tespit edilirken, ölüm sayısı 914,256 olarak bildirildi. (worldometers.info/coronavirus). Bu ciddi sayıdaki vaka ve ölüm oranları, COVID-19 tedavisi için etkili ve kullanışlı ilaçlara acil olarak ihtiyaç olduğunu göstermektedir. Sağlık endüstrisi vitaminler, ilaçlar, iyileşen hastalardan elde edilen plazma ve aşı geliştirmede dahil olmak üzere bu küresel tehdidi bastırmak için uygulanabilir her seçeneği kullanmaktadır.

Çok sayıda tedavi edici ve önleyici yol araştırılırken, mezenkimal kök hücre (MKH)'ler önemli bir tedavi seçeneği sunabilir. Son aylarda, COVID-19 hastalarında MKH tedavilerinin kullanımı için klinik araştırmalara olan ilginin arttığı görülmektedir. MKH'ler, birkaç in vitro ve in vivo modelde gösterdiği gibi inflamasyonu ve sitokin saldırılarını inhibe etme kabiliyetleri nedeniyle özellikle dikkat çekmektedir [3, 4]. Akut respiratuvar distres sendromu (ARDS) modellerinde MKH tedavisinin erken evre çalışmaları, akciğer mikroçevresinde iyileşme, aşırı aktif immün sistemin baskılanması, doku onarımının desteklenmesi, akciğer alveol epitel hücrelerinin korunması, pulmoner fibrozun önlenmesini ve uzun süreli solunum fonksiyonlarının

korunduğunu bildirmektedir. MKH'lerin ayrıca antibakteriyel [5], anti-viral [6] ve analjezik [7] olan molekülleri salgıladığı bildirildi. MKH'ler, mortalite ve morbiditede azalma hedefleriyle COVID-19 hastalarını tedavi etmek için güvenli bir terapötik araç olarak düşünülmektedir. MKH'lerle tedavi, yoğun bakım ünitesi yatakları ve mekanik ventilatörler gibi kritik hastane kaynaklarına olan talebi de azaltabilir.

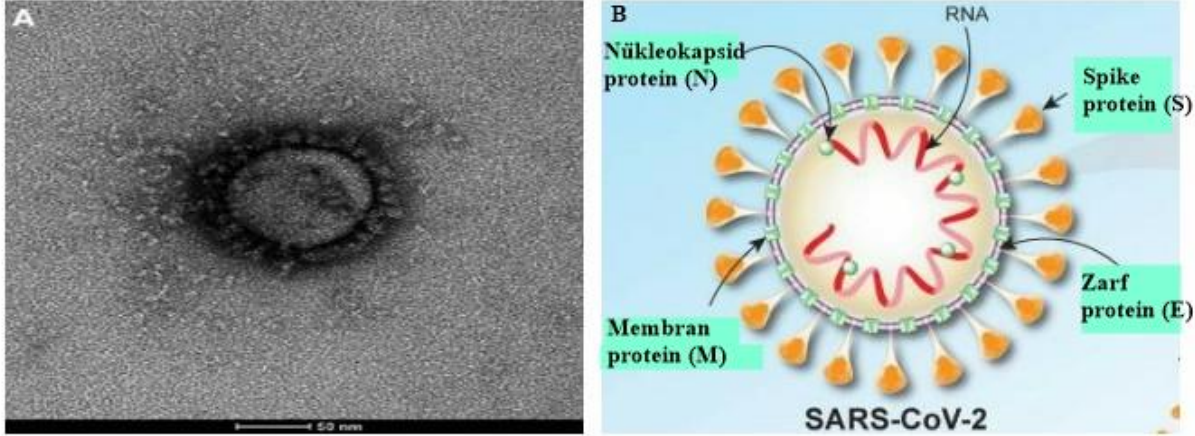
SARS-CoV-2 patogenezinin ilk aşaması olarak virüsün spike proteini tarafından anjiyotensin dönüştürücü enzim-2 (ACE2) reseptörünün tanınmasıyla konak hücrenin enfekte edildiği gösterilmiştir. Bu nedenle, ACE2 reseptörü ekspresse eden bütün hücrelerin bu virüs tarafından enfekte edilebileceği ve SARS-CoV-2'nin konak hücreye transmembranik serin proteaz enziminin (TMPRSS2) aktivasyonu aracılığıyla giriş sağlandığı bildirilmiştir [8]. ACE2 reseptörü özellikle alveolar tip 2 (AT2) hücrelerde bol miktarda olmak üzere miyokart, vasküler endotel hücresi, böbrek proksimal tübül, özofagus, ileum epitel hücreleri ve düz kas hücrelerinde ekspresse edilmiştir [9-12, 13]. SARS-CoV-2 patogenezi tam olarak aydınlatılamamış olsada, enfeksiyon öncelikle doğal/innate bağışıklık sistemini etkilemektedir. Enfekte olanların aşırı aktifleşmiş bağışıklık sistemi, interferon başta olmak üzere çok sayıda sitokin ve kemokin salınımına neden olmaktadır. Bu durum bazı olgularda "sitokin fırtınası" olarak tanımlanır ve solunum sistemi başta olmak üzere çoklu organ yetmezliğinin altında yatan en önemli nedenlerden biri olarak görülmektedir [9]. Viral olarak tekiklenen sitokin ve kemokinler arasında GSCF, GMCSF, IP10, MCP1, MIP1A, IL1-β, IL1RA, IL-2, IL-6, IL-7, TNF-α, IFNγ bulunmaktadır (Şekil 1). Dolaşıma hızlı ve çok miktarda sitokin salınması pulmoner ödem, solunum yetmezliği, akut respiratuvar distres sendromu (ARDS), akut kardiyak hasar ve çoklu organ yetmezliğine neden olmaktadır [13-18].



Şekil 1. SARS-CoV-2 enfeksiyonu sırasında konak hücrenin immün tepkilerinin şeması [18].

**1.1. SARS-CoV-2'nin Genom Yapısı ve Patogenezi**  
SARS-CoV-2, 80-160 nm çapında ve 29,9 kb genom boyutunda küresel, zarflı, tek iplikçikli, pozitif polariteli bir RNA virüsüdür. SARS-CoV-2 genomunun, SARS-CoV ve MERS-CoV ile benzer sekanslara sahip olduğu ve temel enzim ve yapısal proteinlerinde %90 benzer olduğu gösterildi. SARS-CoV-2, SARS-CoV genomu ile

yaklaşık % 79,6 benzerlik gösteren, Betacoronavirus cinsinin *Sarbecovirus* alt cinsine aittir. SARS-CoV-2, Spike (S), Zarf-Envelope (E), Membran (M) ve Nükleokapsid (N) olmak üzere dört yapısal protein içerir. Bu proteinler, SARS-CoV ve MERS-CoV proteinlerine yüksek oranda dizi benzerliği gösterir (Şekil 2) [19-26].



**Şekil 2.** SARS-CoV-2'nin elektron mikroskop görüntüsü (A) ile yapısal proteinlerinin şematik gösterimi (B) [20, 26].

SARS-CoV-2'nin spike proteininin, konak hücrenin ACE-2 reseptörüne yüksek bir affinite göstererek bağlandığı ve transmembran proteaz serin 2 (TMPRSS2) aktivasyonu ile hücre zarına füzyonun indüklenerek hedef hücreye girişin sağlandığı bildirilmiştir [11, 26]. Virüsün konak hücreye girişiyle virüs genomu sitoplazmaya geçer ve replikasyon gerçekleşir. Virüs genomu kalıp olarak kullanılır ve çeşitli yapısal olmayan ve yapısal proteinler kodlanır. Replikasyon ve subgenomik RNA sentezinden sonra S, E ve M proteinleri dönüştürülür ve endoplazmik retikulumu (ER) içerisine alınır, daha sonra endoplazmik retikulum-Golgi ara bölmesine (endoplasmic reticulum-Golgi intermediate compartment (ERGIC)) taşınır, ardından N proteini ile birleştirilir. Golgi sürecinden sonra, virionlar (Virion: tam virüs partikülü) ERGIC içeren bir membranla kaplanır. Sonuç olarak yeni matur virionlar oluşur ve hücre zarından ekzositozla salınırlar (Şekil 3) [26].

### 1.2 COVID-19 Tedavisi için Terapötik Ajanlar

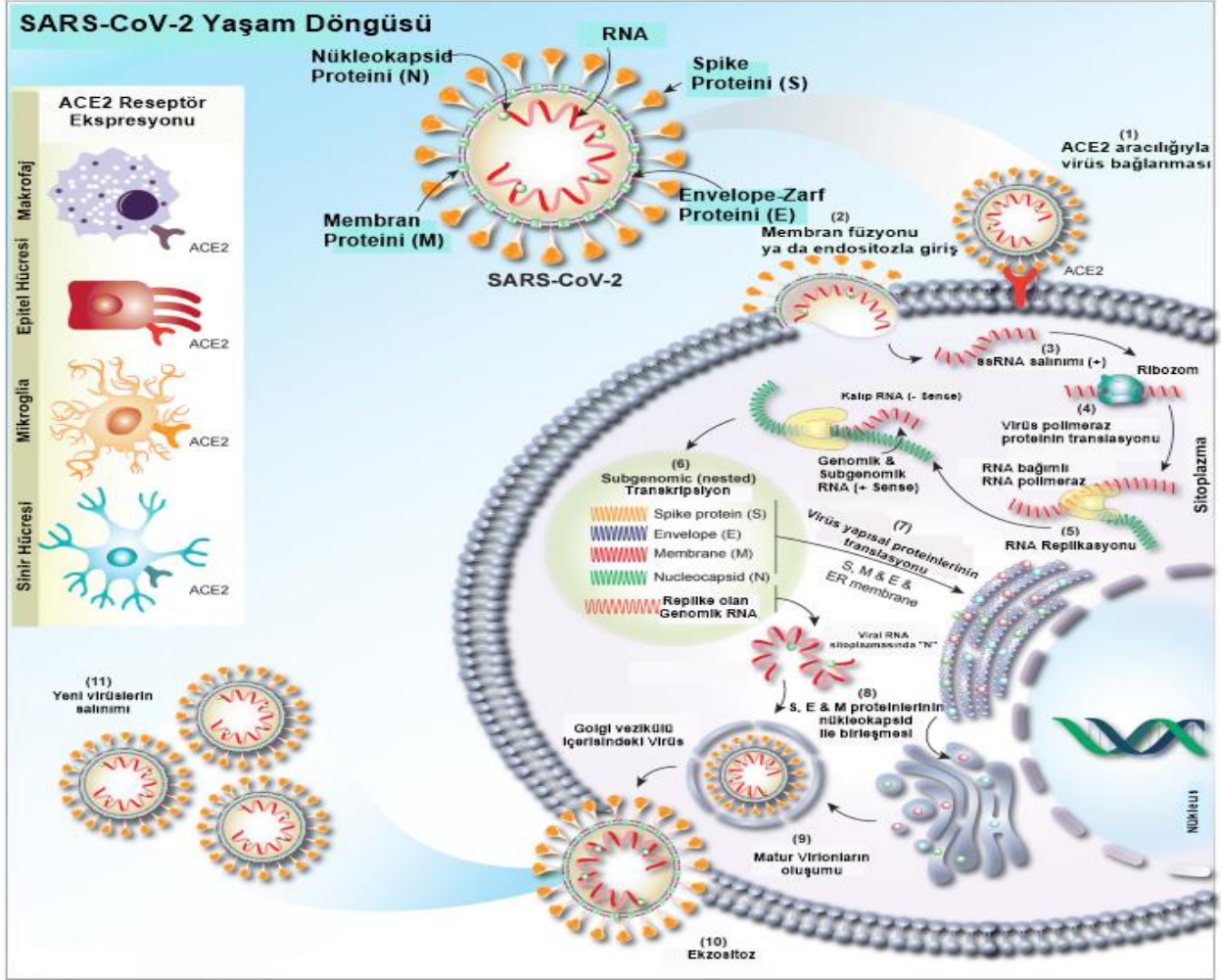
COVID-19 hastaları için, özellikle kritik hastalar için acilen güvenilir ve etkili bir tedaviye ihtiyaç vardır. Dünya çapında çeşitli laboratuvarlarda COVID-19 için spesifik antiviral ilaç veya aşı geliştirmek üzere pek çok çalışma yapılmaktadır. Aşı ve ilaç geliştirme çalışmalarının sonuçlanmasının uzun süreceği düşünüldüğünde, hastalığın tedavisinde etkili olabilecek yöntemler önem kazanmaktadır. Şu anda mevcut tedaviler arasında spesifik olmayan antiviraller, ACE2 reseptör inhibitörleri, ikincil bakteriyel enfeksiyonları ve sepsisi tedavi etmek için antibiyotikler, iyileşen COVID-19 hastalarının serumundan elde edilen pasif antikor transferi ve inflamasyon kaynaklı akciğer hasarını

azaltmak için kortikosteroidler bulunmaktadır. Klorokin, Hidroksiklorokin, Lopinavir/Ritonavir ve Remdesivir dahil olmak üzere bir dizi onaylanmış ilaç hastalığın semptomları için kullanılmaktadır. Genel olarak bu tedaviler, virüsün konak hücrelere girişini, genetik materyalin replikasyonunu ve inflamasyonu engellemeyi amaçlamaktadır [14, 27]. Bu nedenle COVID-19 hastaları için özellikle kritik hastalar için güvenli ve etkili bir terapötik yaklaşım olarak mezankimal kök hücreler (MKH) önerilmektedir. MKH'lerin viral replikasyonu önleyebileceği, rejeneratif özellikleriyle onarımı destekleyebileceği ve güçlü immünmodülatör özellikleriyle sitokin fırtınasını hafifletebileceği ya da engelleyebileceği düşünülmektedir [14]. Bu derlemede, MKH'lerin immünomodülatör özelliklerinden bahsettik ve COVID-19 hastaları için önerilen MKH tedavisini ele aldık.

### 1.3 MKH'lerin İmmünomodülatör Özellikleri

MKH'ler kendilerini yenileme ve çok yönlü farklılaşma özelliklerinin yanında güçlü anti-inflamatuar ve immünomodülatör fonksiyonlara sahiptir [9]. Hem doğuştan (innate) hem de adaptif (kazanılmış) bağışıklık sistemine ait hücrelerin çoğalmasını baskılayabilir ve işlevlerini düzenleyebilir [28]. Bu fonksiyonlarını; T hücreleri, B hücreleri, dendritik hücreler, makrofajlar ve doğal öldürücü hücrelerde dahil olmak üzere doğuştan ve kazanılmış (adaptif) bağışıklığın hücreleri ile direkt etkileşime girerek veya parakrin salgılamaya yoluyla enflamatuar araçların birçok tipini indirekt olarak salgılayarak yaparlar [29-32]. Birçok çalışmada, T hücresi alt kümeleri üzerinde, MKH'ler tarafından yapılan farklı bir düzenlenme tanımlanmıştır.





**Şekil 3.** Konak hücrelerde SARS-CoV-2'nin yaşam döngüsü [26].

MKH'lerin, hücre siklusunun G1 fazında durmasına neden olarak, mitojenler veya alloantijenler tarafından uyarılan efektör T (Teff) hücre proliferasyonunu inhibe ettiği bildirilmiştir [33-36]. Dahası MKH'lerin, B lenfositlerin plazma hücrelerine farklılaşmasını ve immünoglobulin salgılamasını engellediği ve Natural Killer (NK) lenfositlerinin sitotoksik potansiyelini inhibe etmenin yanı sıra  $INF-\gamma$  salgılamasını da engellediği gösterilmiştir. MKH'ler,  $CD14^+$  monositlerinin ve  $CD34^+$  progenitörlerinin olgun dentritik hücrelere farklılaşmasını önler ve ayrıca IL-1, IL-6, IL-12, TNF- $\alpha$  ve  $INF-\gamma$  gibi proinflatuar sitokinlerin salgılanmasını baskılayarak sitokin fırtınalarının oluşumunu hafifletmektedir [28].

#### 1.4 COVID-19 için Mezenkimal Kök Hücre Tedavisi

MKH'ler, otoimmün ve enflatuar hastalıklar, spinal kord yaralanmaları, miyokard enfarktüsü, dejeneratif hastalıklar, kemik hastalıkları, şiddetli pnömoni, ciddi yanıklar ve kronik yaralar dahil olmak üzere birçok hastalığın klinik tedavi uygulamalarında büyük ölçüde kullanılan multipotent progenitör hücrelerdir [37-41]. MKH terapisi, tedavi edilemez hastalıkları tedavi etmek için birçoğunun fırsat olarak gördüğü umut verici bir terapötik alan haline gelmiştir.

Kök hücre temelli tedavi alanındaki önemli gelişmelere rağmen, bu tedavi yaklaşımının temel sınırlamaları olarak immünojenite, sınırlı hücre kaynağı ve etik sorun hala çözülmemiştir. Bunlar arasında, MKH'ler kaynak potansiyeli, yüksek proliferasyon oranı, düşük invaziv prosedür ve etik sorunlardan dolayı dikkat çekmiştir. MKH tedavisinin kullanımı diğer tedavilerle kıyaslandığında daha çok üstünlüğünün olduğu bildirilmiştir [42]. COVID-19, vücutta "sitokin fırtınası" olarak adlandırılan yıkıcı olan aşırı bir immün reaksiyonu tetiklemektedir. COVID-19 hastalarında, bağışıklık sistemi büyük miktarda inflamatuvar faktör üretirken, bağışıklık hücreleri ve sitokinlerin aşırı üretimi de dahil olmak üzere bir sitokin saldırısına neden olmaktadır. Bu durum MKH'lerin yukarıda bahsedilen özelliklerinden dolayı, COVID-19 tedavisinde kullanımı fikrinin başlangıcıdır. Muhtemelen, MKH tedavisinin, bağışıklık sistemi tarafından sitokinlerin salınımını/saldırısını önleyebileceği ve kök hücrelerin onarıcı özellikleri ile endojen onarımı destekleyebileceği düşünülmüştür [43].

MKH'ler ile tedavi yaklaşımındaki esas engellerden biri, klinik dereceli MKH'lerin esnek kaynağı ve sonrasında klinik kullanıma hazırlanma hızı, burada kök hücre bankaları önemli bir rol oynayabilir. MKH'ler, kemik iliği, dental pulpa, periferik kan, yağ dokuları gibi farklı yetişkin dokularından ve plasenta, göbek kordonu,

Wharton jelly, amniyotik sıvı ve kordon kanı dahil olmak üzere neonatal doğumla ilişkili dokulardan izole edilebilmektedir. Yapılan çalışmalar, kemik iliğine kıyasla göbek kordonundan elde edilen kök hücrelerin daha avantajlı olduğunu göstermektedir. Çünkü göbek kordonu yüksek konsantrasyonda kök hücre içermektedir. Bu kök hücrelerin proliferasyon hızlarının oldukça yüksek olduğu ve laboratuvar ortamında kolaylıkla çoğaltılabildiği bilinmektedir. Dahası, göbek kordonu, MKH kaynağı olarak gelecekteki olası uygulamalar için kriyoprezervasyon işlemi ile dondurularak saklanabilmekte ve bu durum klinik kullanım potansiyelini arttırmaktadır [44, 45, 46].

Yapılan bir çalışmada, MKH popülasyonunun intravenöz enjeksiyonundan sonra, büyük çoğunluğunun akciğerlerde tutunduğunu ve burada pulmoner mikroçevreyi iyileştirip, alveoler epitel hücrelerini koruyarak, pulmoner fibrozu engellediği, akciğer fonksiyonlarını iyileştirdiği ve COVID-19 pnömonisini tedavi edebileceği gösterilmiştir. Transfer edilmiş MKH'lerin RNA sekanslamasında, bu hücrelerin ACE2 ve TMPRSS2 için negatif oldukları gösterilmiştir. Kısaca bu, MKH'lerin SARS-CoV-2 ile enfekte olamayacağı anlamına gelmektedir [47].

MKH'lerin bilinen immünmodülatör ve onarıcı özelliklerine dayanarak, bazı araştırma grupları COVID-19'un tedavisi için MKH kullanarak klinik denemelere başlamıştır [48]. Bugüne kadar, yapılan üç çalışmada, SARS-CoV-2'den ciddi şekilde etkilenen hastalarda bile semptomların kayda değer şekilde tersine döndüğünü ortaya koymuştur. Buna göre, bu klinik çalışmalar sadece yeni bir terapötik stratejiyi tanımlamakla kalmaz, aynı zamanda akut inflamatuvar pnömoneye karşı koyabilen doğal mekanizmaların varlığını da tanımlar. Yapılan çalışmalardan biri, yoğun tedaviye rağmen hastalığı ilerleyen ve karaciğer hasarı olduğu görülen ventilatöre bağlı kritik durumda bir COVID-19 hastasının olgu sunumudur. Bu hasta, üç gün arayla üç kez  $5 \times 10^7$  allogenic insan umbilikal kordonu kaynaklı MKH (hUCMSC) intravenöz infüzyonuyla tedavi edilmiş. İkinci hücre infüzyonu sonrasında dört gün içinde hastanın yaşamsal bulgularının stabil hale geldiği ve ventilatöre ihtiyacının kalmadığı gözlenmiştir. Dahası,  $CD3^+$  T hücre,  $CD4^+$  T hücre ve  $CD8^+$  T hücre sayılarının önemli bir şekilde arttığı bildirilmiştir. Ayrıca ölçülen tüm parametreler normal seviyelerine geri dönmüştür ve bu durum MKH'lerin immünmodülatör özellikleriyle ilişkilendirilmiştir. Üçüncü hücre infüzyonundan altı gün sonra toraks BT'de önemli oranda iyileşme tespit edilmiştir. Ancak, lenfositlerin, muhtemelen iltihaplı akciğerler ve dokulardaki sekestrasyon nedeniyle düşük olduğu belirtilmiştir. MKH'lerin belirgin bir yan etkisi gözlenmemiştir [49]. İkinci çalışmada, MKH transplantasyonu, klinik olarak COVID-19 pnömonisi olan (1 kritik şekilde ciddi, 4 şiddetli ve 2 şiddetli olmayan ARDS'li hasta grubu) 7 hastanın sonucunu iyileştirip iyileştiremeyeceğini değerlendiren pilot bir klinik çalışmadır. Transplantasyon öncesi hastaların hepsinde yüksek ateş, nefes darlığı ve düşük oksijen saturasyonu

görülmektedir. Hastalara, kilogram başına  $1 \times 10^6$  hücre olan tek bir intravenöz MKH dozu uygulanmıştır. Transplantasyondan sonraki 14 gün içinde yapılan detaylı takipte hiçbir yan etki görülmemiştir ve 2. günde hastaların çoğunun SARS-CoV-2 nükleik asit testi negatif çıkmıştır. Enfeksiyon sonrası durumu kritik olan yaşlı bir hasta da dahil olmak üzere kritik durumda olan üç vakanın da MKH tedavisinden 10 gün sonra tamamen iyileştiği bildirilmiştir ve solunum fonksiyonlarında ciddi oranda iyileşme görülmüştür. MKH tedavisi sonrasında, periferik lenfositlerin sayısının arttığı, C-reaktif protein ve proinflamatuvar sitokin TNF- $\alpha$  seviyelerinin azaldığı, IL-10 seviyelerini arttığı ve düzenleyici T hücreleri ve dentritik hücrelerin arttığı belirtilmiştir. Ek olarak, aşırı aktive olmuş sitokin salgılayıcı CXCR3 $^+$  CD4 $^+$  T hücreleri, CXCR3 $^+$  CD8 $^+$  T hücreleri ve CXCR3 $^+$  NK hücreleri tedaviden 3-6 gün sonra kaybolmuştur [47].

Sonuçlar, COVID-19 hastalarını tedavi etmek için MKH'lerin terapötik potansiyelini onaylamaktadır. Son olarak, Zhang ve arkadaşları tarafından, COVID-19 tedavisi için Wharton Jelly MKH'lerinin (hWJCs) terapötik potansiyeli araştırılmıştır. Araştırmacılar, diyabetli ve COVID-19 testi pozitif olan 54 yaşındaki bir erkek hastayı değerlendirmiş. Pnömonisi olan ve klinik durumu stabil olmayan hastaya antiviral ilaç tedavisi uygulanmış ve hayati fiziksel bulguları stabil olduğu zaman Wharton Jelly kaynaklı MKH'lerin intravenöz infüzyonu yapılmıştır. Tedaviden birkaç gün sonra hastanın, ateş ve nefes darlığı gibi klinik durumu önemli oranda hızlı bir iyileşme göstermiştir. Dahası,  $CD3^+$  T hücresi,  $CD4^+$  T hücresi ve  $CD8^+$  T hücre sayılarında artış ve serum C-reaktif protein, IL-6 ve TNF- $\alpha$  seviyelerinin azaldığı gösterilmiştir. MKH tedavisinden altı gün sonra, hastanın SARS-CoV-2 testi negatif çıkmıştır. Bundan dolayı, Wharton Jelly kaynaklı MKH'lerin kullanımına dayalı tedavinin, COVID-19'lu hastaların tedavisinde etkili olabileceği düşünülmüştür [50].

## 2. Sonuçlar

COVID-19, özellikle düşük ve orta gelirli ülkelerde büyük bir halk sağlığı problemi olmaktadır ve sosyo-ekonomik yük getirmektedir. Dünya çapında güvenli ve etkili tedavilere acil olarak ihtiyaç duyulmaktadır. Sağlık hizmetleri, ciddi semptomlar yaşayan enfekte hastaların sayısındaki hızlı artışla baş edememektedir. Etkili olsa bile viral enfeksiyonu tamamen ortadan kaldıramayacak olan bir aşının geliştirilmesi ve test edilmesi aylar alabilmektedir. Diğer tedavi edici yöntemler hazır kullanılabilir hale gelinceye kadar, insan klinik çalışmalarında güvenilirliği gösterilen hücre temelli terapiler ile ilgili daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir. Umbilikal kordon, Wharton jelly, menstrual kan, dental pulpa gibi kaynaklardan elde edilen MKH'ler bu çalışmalarda kullanılacak önemli MKH kaynaklarıdır. COVID-19 hastalarının tedavisi için MKH'lerin kullanımına olan ilginin çok büyük olduğu görülmektedir. Bu derleme yazıldığında, ulusal sağlık enstitülerinin (NIH) klinik araştırma veritabanında 30 klinik araştırma kaydedilmiş (clinicaltrials.gov) ve

COVID-19 salgınının başlangıcından bu yana Çin'de 27 klinik çalışma kaydedilmiştir (chictr.org.cn). Mevcut COVID-19 pandemisinin hafifletilmesine yönelik ihtiyaçlar göz önüne alındığında, mortaliteyi olabildiğince düşük tutma önceliği ile MKH'lerin güvenli olduğu ve hastalığı tersine çevirebileceği bulgusu, acilen geliştirilmesi gereken COVID-19 tedavisi için tamamen yeni bir biyolojik yaklaşım sunmaktadır. Bilim insanları, bu süreçte COVID-19 için bir aşı ve bu hastalığı tedavi etmek için terapötikler geliştirmeye çalışmaktadır. Kök hücre tedavisi ve özellikle MKH'ler COVID-19 hastalarını tedavi etmek için muhtemelen en ideal terapötiklerden biri ya da bir tedavi kombinasyonu olma potansiyeli taşımaktadır.

#### Referanslar

- Bian, X, ve the COVID-19 Pathology Team, Autopsy of COVID-19 victims in China, *National Science Review*, 2020.
- Xu, Z, Shi, L, Wang, Y, Zhang, J, Huang, L, Zhang, C, ve ark., Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome, *The Lancet respiratory medicine*, 2020, 8(4), 420-422.
- Shi, Y, Su, J, ve ark., How mesenchymal stem cells interact with tissue immune responses, *Trends in immunology*, 2012, 33(3),136-43.
- Harrell, C.R, Sadikot, R, ve ark., Mesenchymal Stem Cell-Based Therapy of Inflammatory Lung Diseases: Current Understanding and Future Perspectives, *Stem cells international*, 2019, 4236973.
- Krasnodembskaya, A, Song, Y, ve ark., Antibacterial effect of human mesenchymal stem cells is mediated in part from secretion of the antimicrobial peptide LL-37, *Stem cells (Dayton, Ohio)*, 2010, 28(12), 2229-2238.
- Khatri, M, Richardson, L.A, ve ark., Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles attenuate influenza virus-induced acute lung injury in a pig model, *Stem cell research & therapy*, 2018, 9(1), 17.
- Hosseini, M, Yousefifard, M, ve ark., The Effect of Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cell Transplantation on Allodynia and Hyperalgesia in Neuropathic Animals: A Systematic Review with Meta-Analysis, *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, 2015, 21(9), 1537-1544.
- Rothan, H.A, Byrareddy, S.N., The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *Journal of autoimmunity*, 2020, 109, 102433.
- Atluri, S, Manchikanti, L, Hirsch, JA, Expanded umbilical cord mesenchymal stem cells (UC-MSCs) as a therapeutic strategy in managing critically ill COVID-19 patients: The case for compassionate use. *Pain Physician*, 2020, 23, E71-E83.
- Chen, Y, Guo, Y, Pan, Y, Zhao, Z.J, Structure analysis of the receptor binding of 2019-nCoV, *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2020, 525(1), 135-140.
- Hoffmann, M, Kleine-Weber, H, ve ark., SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*, 2020, 181(2), 271-280.e8.
- Hoffmann, M, Kleine-Weber, H, Krüger, N, Müller, M, Drosten, C, Pöhlmann, S, The novel coronavirus 2019 (2019-nCoV) uses the SARS-coronavirus receptor ACE2 and the cellular protease TMPRSS2 for entry into target cells, *bioRxiv*, 2020.
- Hamming, I, Timens, W, ve ark., Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis, *The Journal of pathology*, 2004, 203(2), 631-637.
- Metcalf, S.M, Mesenchymal stem cells and management of COVID-19 pneumonia, *Medicine in drug discovery*, 2020, 5, 100019.
- Promptchara, E, Ketloy, C, ve ark., Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic, *Asian Pacific journal of allergy and immunology*, 2020, 38(1), 1-9.
- Huang, C, Wang, Y ve ark., Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China, *Lancet*, 2020, 395(10223), 497-506.
- Rogers, C.J, Harman, R.J, ve ark., Rationale for the clinical use of adipose-derived mesenchymal stem cells for COVID-19 patients, *Journal of translational medicine*, 2020, 18(1), 203.
- Golchin, A, Seyedjafari, E, ve ark., Mesenchymal Stem Cell Therapy for COVID-19: Present or Future. *Stem cell reviews and reports*, 2020, 16(3), 427-433.
- Liu, C, Yang, Y, ve ark., Viral architecture of SARS-CoV-2 with post-fusion spike revealed by Cryo-EM, *bioRxiv*, 2020.
- Caly, L, Druce, J, ve ark., Isolation and rapid sharing of the 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) from the first patient diagnosed with COVID-19 in Australia, *The Medical journal of Australia*, 2020, 212(10), 459-462.
- Kakodkar, P, Kaka, N, ve ark., A Comprehensive Literature Review on the Clinical Presentation, and Management of the Pandemic Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), *Cureus*, 2020,12(4), e7560.
- Zhou, P, Yang, X.L, ve ark., A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin, *Nature*, 2020, 579(7798), 270-273.
- Lu, R, Zhao, X, ve ark., Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding, *Lancet*, 2020, 395(10224), 565-574.
- Deng, X, Baker, S.C, Coronaviruses: Molecular Biology, *Reference Module in Biomedical Sciences*, 2014, B978-0-12-801238-3.02550-2.
- Naqvi, A.A.T, Fatima, K, Mohammad, T, Fatima, U, Singh, I.K, Singh, A, ve ark., Insights into SARS-CoV-2 genome, structure, evolution, pathogenesis and therapies: Structural genomics approach, *Biochimica et biophysica acta. Molecular basis of disease*, 2020, 1866(10), 165878.
- Machhi, J, Herskovitz, J, Senan, A.M, ve ark., The Natural History, Pathobiology, and Clinical Manifestations of SARS-CoV-2 Infections. *Journal of Neuroimmune Pharmacology*, 2020, 15(3), 359-386.
- Zhang, W, Zhao, Y, Zhang, F, Wang, Q, Li, T, ve ark., The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): The experience of clinical immunology logists from China, *Clinical Immunology*, 2020, 214, 108393.
- Naji, A, Eitoku, M, Favier, B, Deschaseaux, F, Rouas-Freiss, N, ve ark., Biological functions of mesenchymal stem cells and clinical implications, *Cellular and Molecular Life Sciences*, 2019, 76, 3323-3348.
- Meisel, R, Zibert, A, Laryea, M, Göbel, U, Däubener, W, ve ark., Human bone marrow stromal cells inhibit allogeneic T-cell responses by indoleamine 2,3-dioxygenase-mediated tryptophan degradation, *Blood*, 2004, 103(12), 4619-4621.
- Sato, K, Ozaki, K, Oh, I, Meguro, A, Hatanaka, K, ve ark., Nitric oxide plays a critical role in suppression of T-cell proliferation by mesenchymal stem cells, *Blood*, 2007, 109(1), 228-234.
- Gardin, C, Ferroni, L, Bellin, G, Rubini, G, Barosio, S, ve ark., Therapeutic Potential of Autologous Adipose-Derived Stem Cells for the Treatment of Liver Disease. *International journal of molecular sciences*, 2018, 19(12), 4064.
- Mijiritsky, E, Gardin, C, Ferroni, L, Lacza, Z, Zavan, B, Albumin-impregnated bone granules modulate the interactions between mesenchymal stem cells and monocytes under in vitro inflammatory conditions, *Materials Science and Engineering: C*, 2020, 110, 110678.
- Di Nicola, M, Carlo-Stella, C, Magni, M, Milanese, M, Longoni, ve ark., Human bone marrow stromal cells suppress T-lymphocyte proliferation induced by cellular or nonspecific mitogenic stimuli, *Blood*, 2002, 99(10), 3838-3843.
- Xu, D.M, Yu, X.F, Zhang, D, Zhang, M.X, Zhou, J.F, ve ark., Mesenchymal stem cells differentially mediate regulatory T cells and conventional effector T cells to protect fully allogeneic islet grafts in mice, *Diabetologia*, 2012, 55(4), 1091-1102.
- Singer, N.G, Caplan, A.I. Mesenchymal stem cells: Mechanisms of inflammation. *Annual . Review of . Pathology*. 2011, 6, 457-478.
- Glennie, S, Soeiro, I, Dyson, P.J, Lam, E.W, Dazzi, F, Bone marrow mesenchymal stem cells induce division arrest anergy of activated T cells, *Blood*, 2005, 105(7), 2821-2827.
- Aziz, J, Liao, G, Adams, Z, Rizk, M, Shorr, R, ve ark., Systematic review of controlled clinical studies using umbilical cord blood for regenerative therapy: Identifying barriers to assessing efficacy, *Cytotherapy*, 2019, 21(11), 1112-1121.

38. Ahmadi, A. R, Chicco, M, Huang, J, Qi, L, Burdick, J, ve ark., Stem cells in burn wound healing: A systematic review of the literature, *Burns*, 2019, 45, 1014–1023.
39. Pittenger, M.F, Discher, D.E, Péault, B.M, Phinney, D.G, Hare, J.M, ve ark., Mesenchymal stem cell perspective: cell biology to clinical progress, *NPJ Regenerative medicine*, 2019, 4, 22.
40. Martin, I, Galipeau, J, Kessler, C, Le Blanc, K, Dazzi, F, Challenges for mesenchymal stromal cell therapies, *Science Translational Medicine*, 2019, 11(480), eaat2189.
41. Golchin, A, Farahany, T.Z., Biological Products: Cellular Therapy and FDA Approved Products. *Stem cell reviews and reports*, 2019, 15(2), 166-175.
42. Golchin, A, Farahany, T.Z, ve ark., The Clinical Trials of Mesenchymal Stem Cell Therapy in Skin Diseases: An Update and Concise Review, *Current stem cell research & therapy*, 2019, 14(1), 22-33.
43. Mehta, P, McAuley, D.F, ve ark., COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression, *Lancet (London, England)*, 2020, 395(10229), 1033-1034.
44. Baksh, D, Yao, R, Tuan, R.S, Comparison of proliferative and multilineage differentiation potential of human mesenchymal stem cells derived from umbilical cord and bone marrow, *Stem Cells*, 2007, 25(6), 1384-92.
45. Nagamura-Inoue T, He, H, Umbilical cord-derived mesenchymal stem cells: Their advantages and potential clinical utility, *World Journal of Stem Cells*, 2014, 6(2), 195-202.
46. Isildar, B, Ozkan,S, Oncul, M, Baslar, Z, Kaleli, S, ve ark., Comparison of different cryopreservation protocols for human umbilical cord tissue as source of mesenchymal stem cells, *Acta Histochemica*, 2019, 121(3), 361-367.
47. Leng, Z, Zhu, R, ve ark., Transplantation of ACE2- Mesenchymal Stem Cells Improves the Outcome of Patients with COVID-19 Pneumonia, *Aging and disease*, 2020, 11(2), 216-228.
48. Liu, S, Peng, D, Qiu, H, Yang, K, Fu, Z, ve ark., Mesenchymal stem cells as a potential therapy for COVID-19, *Stem Cell Research and Therapy*, 2020, 11(1), 169.
49. Liang, B, Chen, J, Li, T, Wu, H, Yang, W, ve ark., Clinical remission of a critically ill COVID-19 patient treated by human umbilical cord mesenchymal stem cells: A case report, *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(31), e21429.
50. Zhang, Y, Ding, J, Ren, S, Wang, W, Yang, Y, ve ark., Intravenous infusion of human umbilical cord Wharton's jelly-derived mesenchymal stem cells as a potential treatment for patients with COVID-19 pneumonia, *Stem Cell Research and Therapy*, 2020, 11(1):207.

<http://edergi.cbu.edu.tr/ojs/index.php/cbusbed> isimli yazarın CBU-SBED başlıklı eseri bu Creative Commons Alıntı-Gayriticari4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.

