

## کرونا ویروس، سلول درمانی توسط سلول‌های بنیادی مزانشیمی و آگزوزوم‌ها: دریچه‌ای برای استراتژی‌های درمانی موثر

الهه امینی <sup>۱\*</sup> Ph.D.، پریا محمدی <sup>۲</sup> BS.C، کیمیا اسلامی <sup>۲</sup> BS.C، علی‌رضا شفیعی‌زاده <sup>۲</sup> BS.C، زهرا سادات موسوی بفرولی <sup>۲</sup> BS.C، عاطفه اله قلی <sup>۲</sup> BS.C، سحر فلاح <sup>۲</sup> BS.C

- ۱- دانشگاه خوارزمی، دانشکده علوم زیستی، گروه علوم جانوری، تهران، ایران
- ۲- دانشگاه خوارزمی، دانشکده علوم زیستی، گروه زیست فناوری، تهران، ایران
- ۳- دانشگاه خوارزمی، دانشکده علوم زیستی، گروه سلولی مولکولی، تهران، ایران

\* پست الکترونیک نویسنده مسئول: [elaheh.amini@khu.ac.ir](mailto:elaheh.amini@khu.ac.ir); [elah.amini81@gmail.com](mailto:elah.amini81@gmail.com)

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۵/۲۸

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۰/۸/۱۱

### چکیده

**هدف:** هدف از مطالعه حاضر، ضمن معرفی سویه‌های مختلف کرونا ویروس، بررسی علت بیماری SARS-CoV-2 و روش‌های سلول درمانی با به‌کارگیری سلول‌های بنیادی و وزیکول‌های خارج سلولی مشتق از این سلول‌ها است. این پژوهش براساس هدف از نوع بنیادی و براساس روش در زمره تحقیقات توصیفی تحلیلی به‌شمار می‌رود. در این مطالعه از کلمات کلیدی کرونا، سلول درمانی، سلول‌های بنیادی مزانشیمی، آگزوزوم استفاده شد. جستجو به‌صورت کتابخانه‌ای از مقالات در پایگاه داده ای Google scholar, PubMed, SCOPUS, ISI Web of Knowledge صورت گرفت. بازه زمانی مدنظر نیز از دسامبر ۲۰۱۹ لغایت ژوئن ۲۰۲۱ در نظر گرفته شد. تاکنون ۷ گونه از خانواده کرونا ویروس که توانایی انتقال به‌انسان را دارند شناسایی شده‌اند. در گزارش اخیر برای بررسی بیش‌تر در مورد شکل نوظهور بتا کرونا ویروس یعنی SARS-CoV-2 پژوهش‌گران به مطالعه روی سیستم‌های مشتق از سلول‌های بنیادی روی آوردند. سلول درمانی با استفاده از سلول‌های بنیادی گزینه مطلوب‌تری است، چراکه این سلول‌ها با ایجاد ارگانوئیدها در محیط کشت و با حفظ قطبیت سیگنال‌دهی، ایمنی عمل‌کردی دارند. در مدل کشت دو یا سه بعدی، استفاده از سلول‌های بنیادی به یک مدل کاربردی، جهت مطالعه و بررسی بیماری‌زایی ویروس تبدیل شده است. در نهایت، آگزوزوم‌های مشتق از سلول‌های بنیادی با دارا بودن پتانسیل ترمیمی ریه آسیب دیده گزینه دیگری هستند که اخیراً در درمان این بیماری مورد توجه قرار گرفته‌اند.

**واژگان کلیدی:** کرونا، سلول درمانی، سلول‌های بنیادی مزانشیمی، آگزوزوم، ترمیم

## مقدمه

کرونا ویروس‌ها، ویروس‌های RNA داری هستند که به‌طور گسترده پستانداران و پرندگان را آلوده می‌کنند و موجب عفونت‌های دستگاه تنفس فوقانی در انسان می‌شوند. هم‌چنین این رده ویروسی باعث ابتلای انسان به بیماری‌های تنفسی، روده‌ای، کبدی و عصبی نیز می‌شود (۱، ۲). گزارش شده‌است که ۶۹ درصد کل ژنوم آن با ژنوم surivanoroC خفاش تشابه دارد (۳).

تظاهرات بالینی حاصل از SARS-CoV، MERS-CoV و nCoV-2019 می‌تواند از عفونت بدون علامت تا بیماری شدید سندرم حاد زجرتنفسی (Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)) متفاوت باشد. عوارض عفونت به این ویروس از جمله آسیب حاد ریوی، آسیب حاد قلبی و عفونت ثانویه گزارش شده است (۲)، در نتیجه امکان آسیب به این بافت‌ها نیز در بیماری COVID-19 وجود دارد (۳).

کرونا ویروس‌ها از پروتئین اسپایک برای اتصال به سلول‌های میزبان استفاده می‌کنند. ظاهراً nCoV-2019 مانند SARS-CoV از آنزیم مبدل آنژیوتانسین ۲ انسانی (Human Angiotensin-Converting-Enzyme 2 (ACE2)) برای اتصال به سلول‌ها استفاده می‌کند، درحالی‌که MERS-CoV برای اتصال به سلول‌های انسانی از دی پپتیدیل پپتیداز ۴ یا (CD26) استفاده می‌کند. مطالعات نشان داده است هر ۳ سویه کرونا ویروس شدت بالای بیماری را در انسان ایجاد می‌کنند (۴).

بیماری COVID-19 در طی ده ماه بیش از ۴۰ میلیون نفر را در ۲۱۴ کشور جهان آلوده کرده است (۵). این بیماری دارای تظاهرات بالینی متفاوت است و نسبت به سندرم حاد تنفسی (SARS-CoV) و سندرم تنفسی خاورمیانه (MERS-CoV) با میزان سرایت بالاتر گزارش شده است (۳) راه‌های انتقال SARS-CoV-2 از طریق تماس نزدیک و مستقیم، قطرات آئروسل‌ها، از طریق مدفوع (به‌دلیل ورود ویروس به بافت‌های گوارشی)، خلط، ادرار، خون یا سرم و مایعات چشمی و به‌ندرت از مادر به جنین گزارش شده است (۶).

گزینه‌های پیش‌گیری و درمانی بسیاری برای بیماری COVID-19 و عوارض ناشی از آن در حال شناسایی است، اما در این بین سلول‌درمانی با استفاده از سلول‌های بنیادی به‌عنوان یکی از روش‌ها برای درمان بیماران مبتلا به COVID-19 مورد توجه قرار گرفته‌است. از بین انواع سلول‌های بنیادی که برای درمان COVID-19 مورد توجه قرار دارند، سلول‌های بنیادی مزانشیمی یا مشتقات آن‌ها امیدوارکننده‌ترین نتایج را در این زمینه در برداشته‌اند. مطالعات نشان داده‌اند سلول‌های بنیادی مزانشیمی از طریق بهبود ترمیم سندرم ترشح سیتوکین یا طوفان سیتوکین (cytokine release syndrome (CRS)) و ترشح انواع فاکتورها باعث محافظت سلول‌های آلوئولار در بیماران COVID-19 مبتلا به سندرم حاد زجرتنفسی (ARDS) می‌شود. هم‌چنین مطالعات نشان داده است که سلول‌های بنیادی مزانشیمی سیتوکین‌هایی را ترشح می‌کنند که موجب فعال شدن انواع مختلف مکانیسم‌های ترمیمی آسیب حاد کلیه، از جمله مسیرهای ضد التهابی، ضد آپوپتوزیس و ضد رگ‌زایی می‌شود. سلول‌های بنیادی مزانشیمی هم‌چنین می‌توانند آسیب روده مربوط به 2-VoC-SRAS را از طریق ترمیم مخاط و بازسازی اپی‌تلیال درمان کنند (۳).

## ویژگی‌های ویروس SARS-CoV-2

**مؤلفه‌های فیلوژنتیکی SARS-CoV-2 و منشأ احتمالی آن در انتقال به انسان:** در دسامبر ۲۰۱۹ در بررسی بیماران که با علائم تب، سرفه خشک، تنگی نفس و کدورت دوطرفه سی‌تی‌اسکن قفسه سینه (CT) با اختلال عمل‌کرد ارگان‌ها، سندرم زجر حاد تنفسی، آسیب حاد قلبی، آسیب حاد کلیه به‌مراکز درمانی مراجعه کردند، سابقه تماس با بازار عمده فروشی

حیات وحش ووهان (با نام هونان) مشاهده شد و در ۳ ژانویه ۲۰۲۰، ویروس کرونای جدید به نام SARS-CoV-2 توسط توالی‌یابی مایع لاواژ کیسه هوایی تشخیص داده شد. نتایج حاصل از این آنالیزهای توالی ژنوم SARS-CoV-2 نشان داد که این ویروس جز بتاکرونا ویروس‌ها است که شامل کرونا ویروس‌های خفاشی شبه SARS و MERS هستند. طی آنالیز فیلوژنتیکی نشان داده شد که SARS-CoV-2 یک کلاد مجزا از SARS-CoV تشکیل می‌دهد و ۷۹/۵ درصد همولوژی با SARS-CoV دارد، هم‌چنین نشان داده شده است که پروتئین اسپایک در SARS-CoV-2 و SARS-CoV بیش از ۷۰ درصد و SARS-CoV-2 و MERS-CoV بیش از ۵۰ درصد شباهت دارند، این تشابه بیش‌تر مربوط به زیرواحد S<sub>2</sub> در این دو گونه است. سپس اپیدمی SARS-CoV-2 به سرعت از ووهان به مناطق دیگر چین و جهان گسترش یافت (۶-۸).

براساس بررسی ژنوم پانگولین (مورچه‌خوار پولک‌دار) طی مطالعه‌ای از ژانگ و همکارانش، روابط فیلوژنتیک و داده‌های متاژنومیک در سطح کل ژنوم ویروس نشان داد، CoV پانگولین به ترتیب ۹۱/۰۲ درصد و ۹۰/۵۵ درصد به SARS-CoV-2 و BatCoV RaTG13 شباهت دارد (۵). شباهت بین کل توالی اسپایک SARS-CoV-2 و SARS-CoV جدا شده از انسان و خفاش تقریباً ۷۸ درصد برای کل پروتئین، ۷۳ درصد برای دمین اتصال به‌گیرنده و ۵۰ درصد برای موتیف اتصال به‌گیرنده است. پروتئین S1 در CoV پانگولین به لحاظ فیلوژنتیکی به SARS-CoV-2 بسیار نزدیک است. شش اسید آمینه کلیدی درگیر در برهم‌کنش با ACE2 انسانی به‌طور کامل بین CoV پانگولین و SARS-CoV-2 یکسان هستند، اما چهار جهش اسید آمینه در RaTG13 وجود دارد. یعنی فقط یک آمینواسید از این ۵ مورد با همین بخش در Bat-CoV مشترک است. CoV پانگولین و RaTG13 موتیف شناسایی فورین را در محل برش S1/S2 از دست داده‌اند، درحالی‌که این موتیف می‌تواند در SARS-CoV-2 مشاهده شود. این مطالعه نشان می‌دهد که گونه‌های پانگولین، مانند سایر سویه‌های مختلف کرونا می‌توانند منبع طبیعی SARS-CoV-2 نیز باشند. با این حال، این که آیا گونه‌های پانگولین نامزدهای خوبی برای منشا SARS-CoV-2 هستند یا خیر، هنوز مورد بحث است. امروزه مشخص شده است که ویروس کرونای موجود در مورچه‌خوار نزدیک‌ترین جد مشترک SARS-CoV-2 و Bat-CoV RaTG13 است (۵، ۶).

بررسی ساختار کریستالی کرونا ویروس خفاش (RaTG13) نشان داد که این ویروس هم می‌تواند به hACE2 متصل شود، بنابراین می‌توان نتیجه گرفت که این ویروس پتانسیل انتقال از حیوان به انسان را بدون میزبان حدواسط دارد. هم‌چنین بررسی ریشه‌های مهم موتیف اتصال یابنده به گیرنده یا Receptor Binding Motif (RBM) ویروس کرونای نمونه‌برداری شده از مورچه‌خوار نشان داد که این کرونا ویروس‌ها هم می‌توانند hACE2 را شناسایی کنند. با این حال، بعضی از گونه‌های کرونا ویروس تمایل متفاوتی برای اتصال به hACE2 نشان می‌دهند. مثلاً کرونا ویروس‌های مورچه‌خوارهای Guangdong (CoV-Pangolin/GD) تمایل خوبی برای اتصال به hACE2 نشان می‌دهند، ولی کرونا ویروس‌های Guangxi (CoV-Pangolin/GX) تمایلی برای اتصال به hACE2 نشان نمی‌دهند. بنابراین می‌توان نتیجه گرفت که تنها مورچه‌خوارهای Guangdong قادر به آلوده کردن انسان بدون میزبان حدواسط بودند (۹).

**مؤلفه‌های ژنتیکی SARS-CoV-2.** SARS-CoV-2 بعد از MERS-CoV بزرگ‌ترین اندازه ژنوم را در بین گونه‌های کرونا دارد. ژنوم SARS-CoV-2 درمقایسه با SARS-CoV پروتئین اسپایک بلندتری کد می‌کند که دارای ۱۲۷۳ اسیدآمینه در مقابل ۱۲۵۵ اسیدآمینه موجود در SARS-CoV است و ۳ توالی کوتاه بیش‌تر از اسپایک SARS-CoV دارد (۳، ۶). ژنوم RNA تک رشته‌ای SARS-CoV-2 حدود ۳۰ kbp طول دارد (۱۰). نتایج حاصل از آنالیز توالی ژنوم SARS-CoV-2 نشان می‌دهد که این ویروس دارای ۱۴ چارچوب بازخواندن (Open Reading Frame (O.R.F))

است که ۲۷ پروتئین را کد می‌کنند و از این بین دو جایگاه آغاز همانندسازی اول پایانه -5' (ORF1, ORF2)، ۱۶ پروتئین غیرساختاری (عمل‌کردی) را برای همانندسازی ویروس و جایگاه آغاز همانندسازی ناحیه پایانه -3' ژنوم ویروس، ۴ پروتئین ساختاری اسپایک (Spike) S، نوکلئوکپسید (Nucleocapsid) N، پوشش ویروس (Envelope) E، پروتئین غشایی (Membrane) M و ۹ پروتئین فرعی ساختاری دیگر را کد می‌کنند (۷، ۱۱). ۱/۳ انتهای ژنوم آن مسئول ساخت پروتئین‌های ساختاری ضروری و ۲/۳ ابتدایی آن مسئول ساخت پروتئین‌های غیرساختاری و عمل‌کردی برای همانندسازی است. هم‌چنین SARS-CoV دارای کلاهک آمینی 5' و دم پلی‌آدنیلی در سمت 3' ژنوم خود نیز هست (۶).

**مؤلفه‌های دموگرافیک:** میانگین ضریب (نرخ) تکثیر (R<sub>0</sub>) برای SARS-CoV-2 بسته به شرایط بین ۲ تا ۲/۵ متغیر و در برخی شرایط ممکن است تا ۳/۵۸ برسد که در مقایسه با نرخ انتقال SARS-CoV (۱/۷ تا ۱/۹) و MERS-CoV (۴) بیش‌ترین مقدار را دارد (۶، ۷).

نرخ مرگ‌ومیر با توجه به گزارش مرکز کنترل بیماری‌ها در چین (Chinese Center for Disease control) (C.C.D.C) منتشر شده در سال ۲۰۲۰ با توجه به مطالعه‌ی انجام شده روی ۴۴۶۷۲ بیمار مبتلا به COVID-19 در چین ۲/۳ درصد گزارش شده است که کم‌تر از این نرخ برای SARS (۹/۵ درصد) و MERS (۳۴/۴ درصد) است (۷).

از طرفی پیش‌بینی شده است ویروس SARS-CoV-2 در ماه‌ها و سال‌های پیش‌رو دچار تکامل و سازگاری بالایی خواهد شد که به‌طور گسترده بر قابلیت انتقال آن، آنتی‌ژن آن و میزان کشندگی ویروس تاثیر می‌گذارد. از ۲۲ ژوئن سال ۲۰۲۱، WHO چهار سویه نگران‌کننده از SARS-CoV-2 را بدین صورت تعیین کرده‌است: آلفا (B.1.1.7)، اولین بار در انگلستان ثبت شد، بتا (B.1.351)، اولین بار در آفریقای جنوبی ثبت شد، گاما (P.1)، اولین بار در برزیل ثبت شد و دلتا (B.1.617.2)، اولین بار در هند ثبت شد (۱۲).

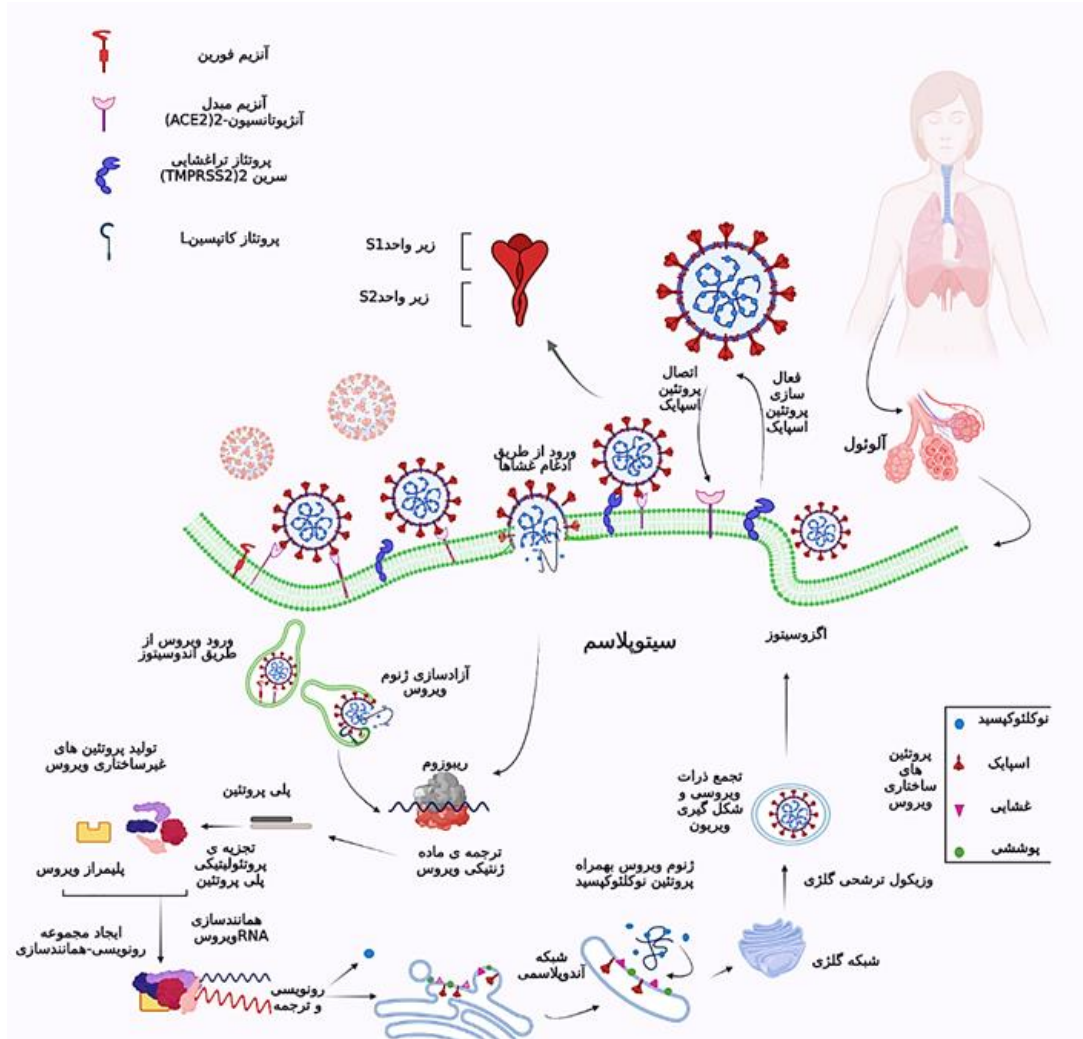
سویه دلتا در دسامبر ۲۰۲۰ در ایالت مهاراشترا هند فاز جدیدی را در پاندمی آغاز کرد. در ابتدا چندان چشم‌گیر نبود اما چند ماه بعد در دهلی آثار ویران‌گر خود را به نمایش گذاشت. این سویه قدرت سرایت بسیار بالایی دارد و به‌سرعت جهان را فراگرفت. علت سرعت بالای سرایت، تعداد زیاد ویروس در سلول‌های راه هوایی انسان آلوده است (۱۳، ۱۴).

**آنتی‌ژن‌های لازم کرونا ویروس برای ورود به سلول و نحوه ورود آن:** آنالیز تمایل اتصال ویروس‌های خانواده بتا کرونا ویروس نشان می‌دهد که SARS-CoV-2 و SARS-CoV تمایل بیش‌تری برای اتصال به پروتئین ACE2 دارند که در سلول‌های اپی‌تلیال لایه‌های سطحی محل ورود هوا به‌دستگاه تنفسی فوقانی، پارانشیم ریه، اندوتلیال عروق، سلول‌های کلیه، قلب، کبد، روده و نورو اپی‌تلیوم‌های بویایی کوچک بیان می‌شوند (۴، ۵۱، ۶۱). ولی VoC-SREM برای اتصال به دی‌پپتیدیل پپتیداز ۴ (4PPD) که در سلول‌های بخش پایین دستگاه تنفسی، قلب، کلیه و دستگاه گوارش بیان می‌شود تمایل بیش‌تری از خود نشان می‌دهد (۶، ۷). ورود و گسترش در سلول میزبان با پرایمینگ پروتئین اسپایک ویروس توسط سرین پروتئاز تراغشایی ۲ (2SRPMT)، تسهیل می‌شود. در ریه‌ها، گیرنده 2ECA و سرین پروتئاز تراغشایی ۲ (2-snarT) enarbmeM (2 esactorP enireS 2SSRPMT) معمولاً در سلول‌های نوع II آلوئول همراه با سلول‌های اندوتلیال مویرگی بیان می‌شود (۴، ۸، ۷۱).

**گیرنده آنتی‌ژن ویروس برای ورود به سلول:** ACE2 یک همولوگ از ACE است که نقش مهمی در هومئوستاز فشار خون در سیستم رنین-آنژیوتانسین ایفا می‌کند، درحال حاضر نقش فیزیولوژیک آن در مجاری هوایی ناشناخته است. شیوع COVID-19 باعث ایجاد موج جدیدی از مطالعات در مورد بیان ACE2 شد. مطالعات ایمونوهیستوشیمی بر روی بافت‌های انسانی تایید کرد که ACE2 درون پنوموسیت‌های نوع II ریه انسان بیان می‌شود. قابل‌ذکر است که سلول‌های اپی‌تلیال

مزه‌دار بینی که قبلاً مورد بررسی قرار نگرفته بودند، یکی از بالاترین سطوح بیان ANRm ی 2ECA را در میان انواع سلول‌های مورد بررسی در دستگاه تنفسی نشان دادند که به‌طور مستقل در سطح پروتئین توسط گروه دیگری با استفاده از ایمنوهیستوشیمی بر روی بافت‌های انسانی مورد تایید قرار گرفت (۳).

**آنتی‌ژن ویروس برای ورود به سلول:** پروتئین اسپایک SARS-CoV-2 یک پروتئین ادغام شده کلاس I و واسطه‌ای برای اتصال گیرنده و غشای ویروس است و از نظر تعیین تروپیسزم میزبان و ظرفیت انتقال، مهم محسوب می‌شود. پروتئین اسپایک به لحاظ ساختاری دارای دو زیرواحد S<sub>1</sub> و S<sub>2</sub> است. دمین اتصال یابنده به‌گیرنده یا Receptor Binding Domain (RBD) در زیرواحد S<sub>1</sub> مسئول اتصال ویروس به گیرنده میزبان است و نقش مهمی در ایجاد عفونت دارد، S<sub>2</sub> برای اتصال به غشای سلول میزبان باردار شده است و مسئول تحریک و آزاد کردن ژنوم ویروس به داخل سیتوپلاسم است. زیر واحد S<sub>1</sub> به تنهایی نمی‌تواند القاکننده عفونت باشد چراکه لازم است جهت الحاق غشای ویروس با غشای سلول میزبان و یا غشای اندوزوم، پروتئین اسپایک توسط پروتئین‌های میزبان فعال شوند. در نتیجه لازم است زیرواحد S<sub>2</sub> از یک مرحله کم ثبات پیش الحاقی به مرحله باثبات پس الحاقی منتقل شود. ویروس SARS-Cov-2 از راه اندوسیتوز و یا استفاده از پدیده Spike protein Priming با استفاده از گیرنده TMPrSS2 و endosomal Cysteine protease Cathepsin B/L برای ورود به سلول و یا هم‌جوشی مستقیم با غشا وارد سلول می‌شود. از راه‌های دیگر ورود این ویروس به سلول استفاده از گیرنده CD147-SP است. در روش اندوسیتوز، کاتپسین L و فورین باعث فعال‌سازی پروتئین اسپایک می‌شوند. حال آن‌که در روش هم‌جوشی مستقیم پروتئین‌های ترغشایی سرین ۲، TMPrSS2 (با یا بدون هم‌کاری فورین) و پروتئین‌هایی مانند تریپسین نقش مهم‌تری در این فرایند دارند. TMPrSS2 به عنوان یک سرین پروتئاز پروتئین اسپایک ویروس را به ۲ زیر واحد عمل‌کردی تقسیم می‌کند: S<sub>1</sub> که با ACE2 تعامل دارد و S<sub>2</sub> که بیش‌تر توسط TMPrSS2 جذب و فعال می‌شود، این کار موجب هم‌جوشی غشایی و ورود ژنوم ویروس به داخل سلول میزبان می‌شود. پس از آزاد شدن ژنوم ویروس به درون سیتوپلاسم سلول‌های کیسه‌های هوایی نوع ۲ (Angiotensin type-2(AT2) میزبان، ویروس برای ساخت پروتئین‌های ساختاری و عمل‌کردی خود (مانند پروتئاز ۳ CLpro، PLpro، RNA پلیمراز و هلیکاز) با استفاده از امکانات سلول، ماشین ترجمه سلول را در اختیار می‌گیرد که در نتیجه RNA آن رونویسی و ترجمه شده و به این ترتیب پروتئین‌های ویروسی ساخته می‌شوند. سپس ویروئیدهای سنتز شده توسط فرآیند آگزوسیتوز از سلول خارج شده و خود به‌عنوان ذره ویروسی جدید به انتقال عفونت منجر می‌شوند. این پروتئین‌ها و هم‌چنین سایر اجزای ساختاری 2-VoC-SRAS توسط سلول‌های ایمنی ذاتی (مانند ماکروفاژها، سلول‌های دندریتیک، سلول‌های کشنده) و سلول‌های ایمنی اکتسابی (مانند لنفوسیت‌های B و T) شناسایی می‌شوند. در برخی از بیماران، 2-VoC-SRAS سلول‌های ایمنی را بیش‌از حد فعال می‌کند که موجب ایجاد پاسخ ایمنی شدید در ریه می‌شود. هم‌چنین ویروس همراه با پیروپتوزیس به سلول میزبان آسیب می‌زند و تولید و ترشح بیش‌از حد سیتوکین‌های التهابی و کموکاین‌ها (7-LI(7 nikuelretnI)، 2-LI، 6-LI، فاکتور نکروز دهنده تومور آلفا، عامل محرک کلنی گرانولوسیت-G- و FSC( diulf lanipsorbereC etyconom). PCM(1-nietorP tnatcarttaomehC)، 1(01LCXC( 01 dnagil enikomehc fitom C-X-C)، 1(3LCC( 3 dnagiL enikomehc fitom C-C) متعاقباً طوفان سیتوکینی ایجاد شده باعث ادم، اختلال در عمل‌کرد تبادل هوا و SDRA در ریه می‌شود (شکل ۱) (۳، ۵، ۶، ۸۱-۰۲).



شکل ۱: ورود و چرخه زندگی ویروس SARS-CoV-2 در سلول‌های آئینولار نوع ۲. زیرواحد S1 پروتئین اسپایک ویروس به‌عنوان شاه کلید ایجاد عفونت سبب اتصال اولیه ویروس به‌گیرنده خود در سطح سلول هدف می‌شود. پروتئین‌های سلول میزبان سبب ورود زیرواحد S2 به یک مرحله باثبات و در نتیجه فعال سازی اسپایک می‌شوند. مسیر ورود ویروس به‌داخل سلول چه از راه هم‌جوشی مستقیم غشای ویروس با میزبان و یا مسیر اندوسیتوز به‌دسترس بودن این پروتئازها بستگی دارد. برای مثال TMPRSS2 در هم‌جوشی مستقیم و کاتپسین L در مسیر اندوسیتوز نقش پررنگ‌تری دارند. پس از ورود و مهاجرت RNA ویروس به‌درون سلول با استفاده از امکانات سلول میزبان، ژنوم SARS-CoV-2 ترجمه شده و تولید پلی‌پروتئین می‌کند. در نتیجه تجزیه پروتئولیتیکی پلی‌پروتئین‌ها، پروتئین‌های غیرساختاری ایجاد شده که تشکیل مجموعه‌های همانندسازی-رونویسی می‌دهند. پس از همانندسازی، رونویسی و در نهایت ترجمه ژنوم ویروس، پروتئین‌های ساختاری تولید می‌شوند. در شبکه آندوپلاسمی پروتئین‌های ساختاری به‌همراه قطعه ژنتیکی ویروس در کنار هم قرار گرفته و وارد مسیر ترشحی گلژی می‌شوند. در نهایت با در کنار هم قرار گرفتن اجزای مختلف ویروس، یک وبریون کامل تشکیل شده و توسط فرآیند اگزوسیتوز از سلول خارج می‌شود.

Jun Lan و همکاران (۲۰) در سال ۲۰۲۰ نشان دادند RBD از ۵ صفحه بتا موازی ناهمسو  $\beta 1, \beta 2, \beta 3, \beta 4, \beta 7$  تشکیل شده است. موتیف اتصال یابنده به‌گیرنده یا RBM بخشی از RBD بوده که بیشتر ریشه‌های متصل شونده به‌گیرنده در این بخش قرار دارند. به‌طور کلی ۹ ریشه‌ی سیستمی در RBD به‌ثبات ساختار صفحات بتا و اتصال لوپ‌ها در بخش انتهایی RBM کمک می‌کنند. دمین N ترمینال پپتیداز ACE2 تشکیل دو لوپ می‌دهد، RBM در SARS-CoV-2 به‌بخش انتهایی لوپ کوچک گیرنده متصل می‌شود. بررسی ساختار کریستالی کمپلکس ناشی از برهم‌کنش RBD SARS-CoV-2 و SARS-CoV C-terminal Domain (CTD) در اتصال به hACE2 و مقایسه آن با کمپلکس SARS-CoV RBD در اتصال به hACE2 در سال ۲۰۲۰ نشان داد که پروتئین اسپایک SARS-CoV-2 تمایل بالاتری برای اتصال به hACE2 دارد و سطح بیش‌تری برای برهم‌کنش با ACE2 فراهم می‌کند و در نتیجه‌ی کمپلکسی که با hACE2 تشکیل

می‌دهد ساختاری پایدارتر تشکیل می‌شود که باعث پایداری بیش‌تر در برهم‌کنش بین ریشه‌های RBD و CTD و ACE2 می‌شود. در نتیجه این پایداری، برهم‌کنش واندروالس، هیدروژنی، آروماتیک و یونی بیش‌تری بین ریشه‌های شرکت‌کننده ایجاد می‌شود که متقابلاً باعث افزایش تمایل اتصال و برهم‌کنش بین SARS-CoV-2 CTD و hACE2 نسبت به SARS-CoV-RBD می‌شود. برای مثال در محل اتصال SARS-CoV-2 RBD به ACE2 شبکه‌ای از برهم‌کنش‌های آب‌دوست وجود دارد. وجود چندین ریشه‌ی تیروزین در محل کمپلکس با داشتن گروه هیدروکسیل قطبی به تشکیل پیوند های هیدروژنی کمک می‌کند. هم‌چنین این مقایسه نشان داد که گرچه پل‌نمکی ضعیف‌تری در محل برهم‌کنش بین ریشه‌ها در کمپلکس مربوط به SARS-CoV-2 RBD ایجاد می‌شود، اما پل N-O که بین ریشه‌های ۴۳۹ (آرژنین) از RBD و ریشه‌ی ۳۲۹ (گلوتامین) از ACE2 تشکیل می‌شود به لحاظ انرژی‌تیک مطلوب است و با جبران این ضعف در پیوند باعث پایداری ساختار کمپلکس می‌شود. علاوه بر این، موارد، ۴ گلیکان متصل به ACE2 و یک گلیکان متصل به RBD برهم‌کنش‌هایی ایجاد می‌کنند که سبب افزایش تمایل اتصال SARS-CoV-2-RBD به hACE2 می‌شود. برای مثال گلیکان متصل به Asn90 2ECA با ایجاد پیوند هیدروژنی با SARS-CoV-2/SARS RBD Arg408 سبب افزایش تمایل به اتصال می‌شود.

علاوه بر این، گزارش شده است که ریشه‌های مختلف در پروتئین اسپایک SARS-CoV-2 به خوبی می‌توانند توسط ریشه‌های ACE2 شناسایی شوند و به صورت پایدار با آن‌ها برهم‌کنش کنند. برای مثال ریشه‌ی ۳۹۴ (گلوتامین) در RBD در SARS-CoV-2 می‌تواند به وسیله‌ی لیزین ۳۱ در ACE2 شناسایی شود (۹، ۲۰، ۲۱).

علاوه بر این موارد اتصال SARS-CoV-2-CTD به hACE2 باعث تغییر ساختار چهارم فضایی و ایجاد چهار ساختار فضایی با تمایل بیش‌تر برای اتصال بهتر به hACE2 نسبت به SARS-CoV-RBD می‌شود. هم‌چنین مقایسه ساختار SARS-CoV-2-CTD و SARS-CoV-RBD نشان داد که SARS-CoV-RBD فاقد جایگاه مناسب برای اثر آیزیم فورین بین دو زیرواحد S<sub>1</sub> و S<sub>2</sub> است. در نتیجه نسبت به SARS-CoV-2 شانس کم‌تری برای ورود به سلول دارد. علاوه بر این، موارد مشخص شد که TMPRSS2 در SARS-CoV-2 S protein priming نقش دارد و مهار آن در شرایط آزمایشگاهی مانع ورود ویروس به سلول با استفاده از این مسیر می‌شود (۸).

## ویژگی‌های بیماری COVID-19

**علائم ظاهری بیماری:** تب ۳۸ درجه سانتی‌گراد، سرفه خشک و تنگی نفس از شایع‌ترین علائم مشترک در سه بیماری SARS، MERS و COVID-19 هستند. سر درد، خستگی، درد ماهیچه و اسهال به‌علاوه علائم گوارشی شامل تهوع و استفراغ از علائم اختصاصی‌تر بیماری COVID-19 است. در بیماری COVID-19 تب در ۹۹-۸۳ درصد موارد و سرفه خشک در ۸۲-۵۹ درصد موارد در شروع بیماری مشاهده می‌شود (۶، ۱۶). وجود این علائم در بیمارانی که ابتلای آن‌ها به COVID-19 با استفاده از روش Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) تایید شده است مورد بررسی و اثبات قرار گرفته است (۲۲). بررسی علائم بیماری COVID-19 در ۴۵۸ بیمار در سال ۲۰۲۰ نشان داد که شایع‌ترین علائم آن عبارتند از تب همراه با سرفه، گلو درد و تنگی نفس که طی ۵ روز این علائم ظاهر می‌شوند (۷). در بیماری COVID-19 برخلاف SARS که بیش‌ترین علائم آن بعد از روز دهم از آلودگی به ویروس ظاهر می‌شود، بار میکروبی در زمان شروع علائم در بینی بیش از گلو است که طی چند روز این بار میکروبی کم‌تر می‌شود (۷). در حالی که دوره‌ی نهفتگی سویه دلتای ویروس SARS-CoV-2 نسبت به سایر سویه‌ها کوتاه‌تر است (۱۲).



کاهش تولید  $\text{IFN-}\gamma$  که توسط سلول‌های  $\text{CD4+ T}$  انجام می‌شود، باعث سرکوب سیستم ایمنی و لنفوپنی ناشی از بیماری COVID-19 می‌شود (۱۷).

SARS-CoV-2 پروتئین‌های زیادی را برای فرار از سیستم ایمنی میزبان کد می‌کند که در شرایطی که سطح اینترفرون دیر افزایش یابد نقش اصلی خود را ایفا می‌کنند. این پروتئین‌ها با ترشح حجم زیادی از سیتوکین‌های فعال و کموکین‌ها باعث ایجاد طوفان سیتوکینی می‌شوند که در نهایت باعث بیش فعالی سلول‌های ایمنی و التهاب نیز می‌شود (۶). بااستناد به مقالات متعدد از جمله این پروتئین‌ها می‌توان به *non-structural protein 1 (nsp1)*، *nsp7*، *nsp15*، *Pyridoxal phosphate (PLP)*، *ORF6*، *ORF8*، *ORF3b*، *membrane* و *Nucleocapsid* اشاره کرد که نقش مهمی در جلوگیری از ترشح اینترفرون در ایمنی ذاتی ایفا می‌کنند (۲۴-۲۶).

در طوفان سیتوکینی که در بیماری COVID-19 رخ می‌دهد فعال شدن  $\text{T}_{\text{H}1}$  و  $\text{T}_{\text{H}17}$  موجب التهاب سیستمیک و ورود لنفوسیت‌ها و منوسیت‌های التهابی به ریه و قلب و ایجاد ARDS و نقص قلبی و نقص در چند عضو دیگر و هیپرفریتینمیا می‌شود که این علائم شبیه سندرم هموفاگوسیتیک ثانویه‌ای است که توسط ویروس فعال می‌شود. در پی این طوفان سیتوکینی تعداد نوتروفیل‌ها و منوسیت‌ها افزایش می‌یابد. هم‌چنین در نهایت طوفان سیتوکینی باعث ایجاد بیماری‌های عروقی در ۸۹ درصد موارد بیمارستانی و انعقادها در ۹۰ درصد بیماران به دلیل افزایش دیمرها  $\text{D}$  در خون می‌شود (۲۳).

#### علائم هیستوپاتولوژیکی

**پاتولوژی سیستم تنفسی و علائم موجود در رادیوگرافی (مانند X-Ray و CT اسکن و ...)** قفسه سینه: از آن جا که مسیر اصلی انتقال SARS-CoV-2 از طریق ذرات تنفسی است، ریه‌ها در بیماران COVID-19 به شدت آسیب می‌بینند (۵). در مطالعه‌ای، مقدار زیادی از SARS-CoV RNA در بزاق تمام نمونه‌های ۱۷ بیمار مبتلا به SARS یافت شد، از جمله در ۴ بیمار قبل از ایجاد ضایعات ریوی و در برخی از بیماران از ترشحات بالای حلق شواهدی از وجود SARS-CoV مشاهده شد. لیو و همکارانش با استفاده از یک مدل اولیه غیرانسانی دریافتند که سلول‌های ACE2+ به طور گسترده در موکوس دستگاه تنفس فوقانی و سلول‌های اپی تلیال ACE2 در مجاری غدد بزاقی، اولین سلول‌های هدفی بودند که به طور موثری آلوده شدند (۳).

این در حالی است که همه بافت‌ها و اندام‌های بدن به ویژه سلول‌های بافت اندوتلیال کیسه‌های هوایی، ACE2 را کم و بیش بیان می‌کنند، بنابراین قرار گرفتن در معرض ویروس می‌تواند منجر به سندرم حاد تنفسی شود. از طرفی مشخص شد بیان زیاد ACE2 توسط سلول‌های آلوئولی ریه نوع ۲ (AT2) یکی از عمده‌ترین دلایل گرایش SARS-CoV-2 برای ایجاد عفونت در ریه است (۱۷). مطالعات نشان داده است ویروس SARS-CoV-2 سلول‌های اپی تلیال در راه‌های هوایی و هم‌چنین سلول‌های اندوتلیال عروقی و ماکروفاژهای ریوی را مورد هدف قرار می‌دهد (۲۸). هم‌چنین مطالعات بیش‌تر دیگر نشان دادند COVID-19 می‌تواند با اثر بر سلول‌های اپی تلیال لایه‌های سطحی ورود هوا به دستگاه تنفسی باعث ایجاد اثر سایتوپاتیک در آن‌ها و کاهش تحرک مژک‌های دستگاه تنفسی شوند (۲).

مطالعات بالینی نشان داد شاخص‌ترین علامت بیماری درد در سیستم تنفسی است که در ۵۵ درصد موارد این بیماری دیده می‌شود. در این حالت تنگی نفس در بیش از ۵۰ درصد موارد دیده می‌شود که منجر به نیاز به مراقبت‌های ویژه دارد، ۹۸ درصد این افراد به تنهایی و بدون کمک نمی‌توانند نفس بکشند و در نهایت در ۶۴ تا ۵۶ درصد این موارد به دلیل نقص در سیستم تنفسی مرگ می‌دهد (۶۱). بررسی nacs-TC ریه بیماران مبتلا به 91-DIVOC در آزمایشی که در سال

۰۲۰۲ در چین انجام شد نشان داد التهاب ریوی کشنده از جمله علائم بالینی بیماری 91-DIVOC است (۶۱، ۲۲). التهاب ریه باعث آسیب ریه و نفوذ ماکروفاژهای IM پیش التهابی فعال شده به ریه می‌شود (۷۱).

سلول‌های T در نهایت توسط افزایش ناگهانی و شدید سیتوکین‌ها بیش از حد فعال شده و دارای اثر سمیت سلولی در سیستم تنفسی هستند (۲۳)، همچنین طوفان شدید سیتوکینی و سندرم شدید فعال‌سازی ماکروفاژ (MAS) ناشی از عفونت COVID-19 در برخی بیماران منجر به پیشرفت سریع سندرم حاد تنفسی (ARDS) می‌شود (۱۷).

به‌علاوه، غیرفعال شدن سلول‌های اندوتلیال و تجمع موکوس در ریه و در نهایت نقص سیستم تنفسی نیز از عواقب دیگر راه‌اندازی طوفان سیتوکینی در بیماران مبتلا به COVID-19 است. بنابراین افراد مسن‌تر که مقاومت کم‌تری به این شرایط دارند ممکن است زودتر از سایر افراد جان خود را از دست بدهند (۲۲). در ۱۰ تا ۲۰ درصد بیماران کرونایی طوفان سیتوکینی که در بیماری COVID-19 رخ می‌دهد باعث هیپوکسی شدید به دلیل تخریب سیستم تنفسی همراه با ادم دو ریه می‌شود. در نهایت نسبت فشار اکسیژن به کسر میزان اکسیژن دریافتی ( $\text{Pa O}_2 / \text{Fi O}_2$ ) به زیر ۳۰۰ mmHg طی روزهای هشتم تا چهاردهم بیماری می‌رسد (۲۳).

آسیب به کیسه هوایی در سندرم حاد تنفسی (ARDS) با اختلال در سلول اندوتلیال (پوششی) و آئولار نوع I (پنوموسیت) مشخص می‌شود (۱) که در نهایت منجر به تجمع شدید مایع پروتئینی و نفوذ سلول‌های تک هسته‌ای (لنفوسیت‌ها) در بخش داخلی آئولار می‌شود (۲۳). ادم کیسه هوایی ناشی از افزایش ترشح مایع آئولار وابسته به ورود سدیم از طریق کانال‌های سدیمی موجود در سلول‌های AT II است که با ترشح KGF (Keratinocyte Growth Factor) تحریک می‌شود. علائمی هم‌چون ادم حاد ریوی، آب آوردگی ریوی از فضای جنبی به داخل ریه همراه با التهاب، هواجنبی (Pneumothorax)، Atelectasis (کلاپس ریه‌ها)، آمبولی ریه، تخریب گسترده کیسه هوایی در هر دو ریه، التهاب فضای جنبی و فیبروز، آسیب به پرده دو لایه جنب و لایه مخاطی و نفوذ عوامل التهابی به ریه، تشکیل غشای هیالن در حالت حاد بیماری و تجمع عوامل انعقادی میکروترومبی داخل عروق بیماران که منجر به تخریب کیسه هوایی و ترومبوز می‌شود، نیز از عوارض دیگر ابتلا به بیماری کرونا است (۶).

هم‌چنین، سلول‌های مرده یا آسیب دیده و ماتریکس خارج سلولی با تشکیل بافت اسکار متشکل از الیاف کلاژن سخت که اکثراً توسط میوفیبروبلاست سنتز می‌شوند، جایگزین شده و در نتیجه آن فیبروز، جایگزین بافت پارانشیمی آسیب دیده می‌شود. فیبروز کنترل نشده ناشی از این شرایط می‌تواند منجر به تغییر ماتریکس خارج سلولی و ایجاد شرایط پاتولوژیک شود که در بیش‌تر موارد منجر به نقص عضو و در نهایت مرگ می‌شود (۲۳).

**پاتولوژی سیستم عصبی:** تمایل حمله به نورون‌ها به‌طور تقریبی در همه انواع بتا کرونا ویروس‌ها مشاهده شده است. بنابراین یکی از علائم بیماری COVID-19 حمله ویروس به سیستم عصبی مرکزی: The Central Nervous System: (CNS) و در نتیجه آن ایجاد بیماری‌های تحلیل برنده سیستم عصبی است (۱۶). پتانسیل حمله به نورون در COVID-19 نقش مهمی در ایجاد نقص‌های تنفسی حاد دارد. دوره‌ی نهفتگی (کمون) برای ورود ویروس به سیستم عصبی مرکزی کافی است (۱۶). در این بیماری کرونا ویروس‌ها به پایانه‌های اعصاب محیطی مثل اعصاب بویایی حمله می‌کنند و سپس از طریق سیناپس‌ها به CNS (تالاموس و ساقه مغز) دسترسی پیدا می‌کنند و در نتیجه آن مرگ عصب‌های ماهیچه صاف، غدد و عروق منجر به نقص عمل‌کرد مرکز کنترل سیستم تنفسی و خونی در ساقه مغز (بصل النخاع) می‌شود (۱۶). علائم نورولوژیک SARS-CoV-2 شامل سردرد (تقریباً در ۸ درصد موارد)، حالت تهوع و استفراغ (در ۱ درصد موارد) است. در مطالعه‌ای ۸۸ درصد بیماران مبتلا به فرم شدید COVID-19 علائم نورولوژیک شامل بیماری‌های حاد و مشترک مربوط به مغز و عروق و هوشیاری را نیز نشان دادند (۱۶).

روش‌های درمان بیماری COVID-19. جهت درمان بیماران مبتلا به COVID-19 گزینه‌های پیش‌گیری و درمانی بسیاری در حال ارزیابی و آزمایش هستند، اما از نظر بالینی پیشرفته‌ترین ترکیب ضد ویروسی با طیف گسترده‌ای از فعالیت‌ها، Remdesivir است و در برابر هر دو ویروس SARS-CoV و MERS-CoV تاثیرگذار است. Remdesivir هم‌چنین فعالیت قوی علیه SARS-CoV-2 در روش‌های مبتنی بر کشت سلولی و حیوانات مدل آلوده به این ویروس نشان داده است (۲۲). استفاده از این دارو به صورت پیش‌گیرانه و یا به منظور درمان به صورت ترکیبی از داروهای ضد ویروسی دیگر مانند لوپیناویر و رتیناویر و اینترفرون مورد بحث قرار گرفته است (۲۹).

برای درمان این بیماری سرکوب سیستم ایمنی با داروهای کورتیکواستروئید به طور معمول توصیه نمی‌شود و ممکن است آسیب ریوی را وخیم‌تر کند. در مقابل انسداد مسیر IL-6 ممکن است برای بیماران با التهاب بیش‌ازحد، مفید باشد در بررسی‌های انجام شده در سال ۲۰۲۰ استفاده از سیتوکین‌ها و مهارکننده‌های ایمنی مثل مهارکننده‌های IL-6 (siltuximab) و یا IFN- $\gamma$  و یا TNF- $\alpha$  به عنوان درمانی برای COVID-19 مورد استفاده قرار گرفت (۶، ۲۳).

مطالعات نشان داده است آنتی بادی‌های منوکلونال نیز به عنوان داروهای آنتی ویروس می‌توانند مانع اتصال ویروس به ACE2 شوند (۹). فسفوانوزیتیدها در فرایند اندوسیتوز نقش‌های مهمی را ایفا می‌کنند مطالعات نشان داده است هنگامی که از آپیلی مود و YM201636، به عنوان بازدارنده‌های فسفاتیدیل اینوزیتول ۳ فسفات ۵ کیناز استفاده شود، این بازدارنده‌ها مانع از ورود سودوویریون SARS-CoV-2 به سلول‌های ACE2 293/h می‌شود. طبق این نتایج PIKfyve یک داروی ارزشمند برای ویروس‌هایی است که از طریق اندوسیتوز وارد سلول می‌شوند (۳۰).

یکی از راه‌های کشف داروی مناسب برای بیماری COVID-19 استفاده از ایجاد شبیه‌سازی رایانه‌ای با استفاده از هوش مصنوعی است. کاری که در یک مطالعه در سال ۲۰۲۰ انجام شد استفاده از شبیه‌سازی سلول‌های بنیادی پرتوان القایی انسان (aiPSC) و مدل‌های سلول ریه مصنوعی (aiLUNG) و آلوده کردن آن‌ها با استفاده از داده‌های مرتبط با ژنوتیپ و فنوتیپ SARS-CoV-2 و سپس اعتبارسنجی این مدل‌ها و کشف داروی مناسب برای این بیماری بود (جدول ۱) (۳۱).

جدول ۱: مدل‌های سلولی مختلف تمایز یافته از سلول‌های بنیادی جهت بررسی بیماری COVID-19 و درمان آن

ردیف	نوع مدل سلولی مشتق از سلول بنیادی	منبع
۱	سلول‌های آلوئولار نوع ۲	(۲۲-۲۴)
۲	سلول‌های مجرای هوایی	(۳۴-۳۷)
۳	ارگانوئید ایپنال	(۳۳، ۲۸-۴۱)
۴	کلونوئید	(۱۵، ۳۸)
۵	کاردیومیوسیت	(۴۲-۴۴)
۶	نورون‌ها	(۴۵)
۷	آستروسیت‌ها و میکروگلیا	(۲۷، ۴۶)
۸	شبکه کورورئید	(۴۶، ۴۷)
۹	سلول‌های درون ریز پانکراس	(۲۷)
۱۰	هیپانوسیت‌ها و کلانژیوسیت‌ها	(۲۷)
۱۱	ارگانوئیدهای موبرگی کلیه	(۴۸)

اکنون چالش موجود در مورد درمان یا پیش‌گیری با استفاده از واکسن این است که سویه دلتای ویروس SARS-CoV-2 تهدید بسیار جدی برای کشورهای با دسترسی کم یا بدون دسترسی به واکسن است. همین مسئله سبب پدید آمدن موجی از تحقیقات در زمینه‌ی بررسی جهش‌های منحصر به فردی که این سویه را به وجود آورده‌اند و تغییرات جزئی که در نتیجه این تحقیقات در پروتئین‌ها رخ داده‌اند، شده است. در واقع در انتهای آمینی پروتئین اسپایک این ویروس، جایگاهی برای اتصال

آنتی‌بادی‌های قدرتمند وجود دارد که در آن نقطه در سویه دلتا جهش رخ داده و همین مانع اتصال آنتی‌بادی به اسپایک می‌شود (۴۹). داده‌های به‌دست آمده در انگلستان و اسکاتلند نشان می‌دهد، افرادی که دو دوز از هر یک از دو واکسن AstraZeneca و Pfizer-BioNTch را دریافت می‌کنند، سطح نسبتاً بالایی از حفاظت را در برابر این سویه دارند (۴۹، ۵۰). در آخر باتوجه به ظهور سریع جهش‌ها و واریانت‌های ویروسی، برنامه‌های واکسیناسیون باید به‌سرعت گسترش یابند و مداخلات غیردارویی تحت عنوان یک پاسخ سلامت عمومی یک‌پارچه به اجرا در آیند (۱۲).

**سلول‌های بنیادی مزانشیمی:** علم سلول‌های بنیادی یکی از زمینه‌های تحقیقاتی است که از ترکیب یافته‌های علمی در زیست‌شناسی، ژنتیک و حوزه‌های بالینی برای درمان موثر انواع بیماری‌های خوش‌خیم و بدخیم استفاده می‌کند (۵۱). سلول‌های بنیادی مزانشیمی بر اساس انجمن بین‌المللی سلول درمانی (International Society for Cell Therapy) به این صورت تعریف می‌شود: (a) سلول‌های چسبنده به کف ظرف کشت سلول که (b) قادر به تمایز به استئوسیت (سلول استخوانی)، کندروسیت (سلول غضروفی) و آدیپوسیت (سلول چربی) هستند و (c) فنوتیپ آن‌ها در مورد مارکرهای مزانشیمی CD105, CD90, CD73, CD44, CD146, CD166 و CD29 مثبت و برای اندیکاتورهای خونساز CD34, CD45, HLA-DR, CD31, CD32, CD33, CD11b, CD14, منفی است (۲۳، ۵۲). علاوه‌براین، سلول‌های بنیادی مزانشیمی دارای خاصیت خودنوزایی هستند و قابلیت تمایز به چند رده سلولی را دارند (۶۱).

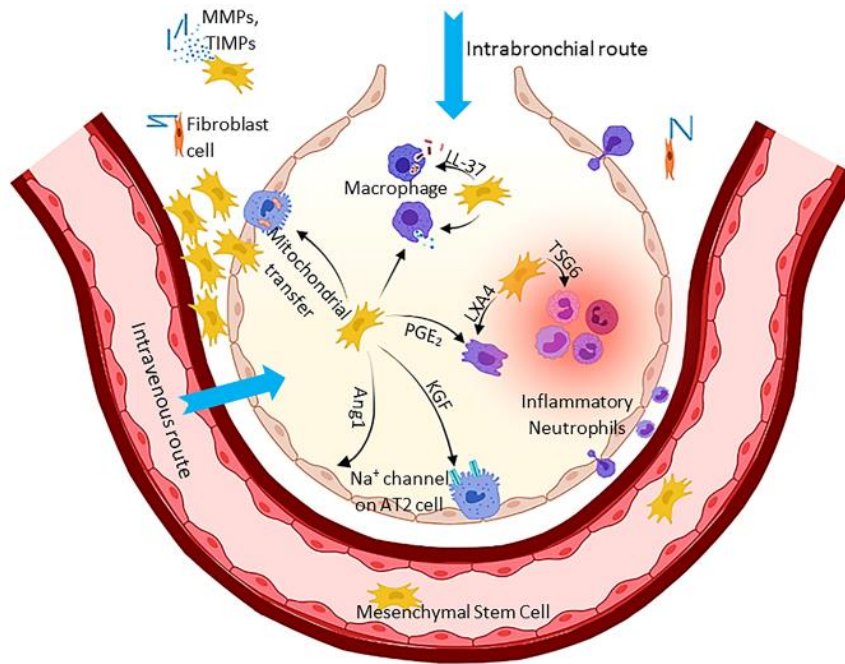
سلول‌های بنیادی مزانشیمی دارای گیرنده‌های ماتریکس خارج سلولی (Extracellular matrix receptors) هستند. این گیرنده‌ها شامل آنتی‌ژن‌های مرتبط با چسبندگی ( $\alpha v \beta 3$ ,  $\alpha v \beta 5$ ) و مولکول‌های چسبنده بین‌سلولی (adhesion Intercellular molecule) VCAM-1, ALCAM (Activated Leukocyte Cell Adhesion Molecule), ICAM-1, ICAM-2 (Intercellular Adhesion Molecule 2), (Vascular Cell Adhesion Molecule 1), (Intercellular Adhesion Molecule 1) هستند. این گیرنده‌ها ارتباط سلول‌های بنیادی مزانشیمی را با مولکول‌های ماتریکس خارج سلولی میسر می‌سازند. سلول‌های بنیادی مزانشیمی سایتوکاین، کموکاین و فاکتورهای رشدی مثل IL-6, IL-7, IL-8, IL-11, IL-12, IL-14, IL-15, GM-CSF, G-CSF, LIF (Leukemia Inhibitor Factor), SCF (Stem Cell Factor), CSF (Macrophage Colony Stimulating Factor), flk-3L را ترشح و هم‌چنین گیرنده‌های سایتوکاین‌هایی مثل IL-1R, IL-3R, IL-4R, IL-6R, IL-7R را بیان می‌کنند. این مزیت، دانشمندان را تشویق به استفاده از آن‌ها در درمان برخی بیماری‌ها می‌کند (۵۳). سلول‌های بنیادی مجاری تنفسی (Bronchi alveolar stem cells (BASCs)) به‌عنوان سلول‌های بنیادی پرتوان در نظر گرفته می‌شوند و قادر به تحمل آسیب ناشی از برونشیتول و آلوئول، تکثیر در فرآیند بازسازی اپی‌تلیال و تمایز به سلول‌های Clara, AT1 و AT2 هستند (۵۴).

**روش به‌کارگیری سلول‌های بنیادی در درمان COVID-19:** کابات و همکاران در یک متاآنالیز از آزمایشات بالینی مختلف، تزریق وریدی را به‌عنوان بیش‌ترین روش مورد استفاده در آزمایشات مربوط به استفاده از سلول‌های بنیادی گزارش دادند (۵۲). در درمان ARDS با استفاده از تزریق سلول‌های بنیادی مزانشیمی، این تزریق به‌صورت اتوژنیک/آلوژنیک از طریق دو روش وریدی یا استنشاقی انجام شده است (۲۳).

باتوجه به پتانسیل سلول‌های بنیادی مزانشیمی برای بیان فاکتور بافتی پیش‌انقباضی، تزریق عضلانی آن‌ها همراه با بافر حاوی آلبومین سرم انسانی (Human Serum Albumin (HSA)) و دوز کم داروهای ضدانعقاد به‌عنوان مکمل و در آخر آماده‌سازی بیمار با پروتوکل ضدانعقاد نسبت به تزریق وریدی ارجح است (۵۲). دوز، دفعات تزریق، زمان تزریق و ظرفیت تولید در مقیاس وسیع جز فاکتورهای مورد توجه است.

**اثر تزریق سلول‌های بنیادی مزانشیمی بر علائم ظاهری بیماری COVID-19.** مطالعات نشان داده است تزریق سلول‌های بنیادی مزانشیمی به بیماران مبتلا به COVID-19 موجب بهبود علائم بالینی این بیماران می‌شود. در یک مطالعه در کشور چین تزریق وریدی آلوژنیک سه دوز متوالی از سلول‌های بنیادی مزانشیمی بندناف انسانی (hUC-MSC) به تعداد  $5 \times 10^6$  سلول به ازای هر کیلوگرم از وزن بیمار با فاصله ۳ روز از هم در یک خانم بیمار ۶۵ ساله مبتلا به COVID-19 و دارای نقص عمل‌کردی چند عضو از جمله کبد و نیازمند ونتیلاتور برای تنفس موجب بهبودی علائم حیاتی اولیه وی یک روز پس از تزریق دوم و تنفس بدون نیاز به ونتیلاتور در روز چهارم پس از تزریق دوم شده است. همچنین بازگشت تمام پارامترهای بیولوژیکی از جمله تعداد سلول‌های T خون به مقادیر طبیعی به دلیل کاهش التهاب و آسیب‌های داخل ریه‌ها و سایر بافت‌ها و خروج از بخش مراقبت‌های ویژه دو روز پس از تزریق سوم، عدم مشاهده عارضه جانبی گزارش شده است. در خصوص مکانیسم تاثیر بایستی این توضیح داده شود بعد از تزریق hUCMSCs افزایش تعداد سلول‌های  $CD3+ T$ ،  $CD4+ T$  و  $CD8+ T$  به طور قابل توجهی به سطح طبیعی مشاهده شده است، که نشان‌دهنده برگشت لنفونی است، این فرایند یک ویژگی مشترک بیماران COVID-19 است و با شدت بیماری و مرگومیر مرتبط است. به علاوه نشان داده شد تعداد گلبول‌های سفید و تعداد نوتروفیل‌ها و نسبت نوتروفیل به لنفوسیت و سطح D-دایمر، همچنین غلظت سرمی بیلی روبین، CRP، ALT و AST نیز به تدریج کاهش می‌یابد، و باعث می‌شود برخی علائم حیاتی دیگر بهبود یابد که این موارد می‌تواند نشان‌گر مهار التهاب و تعدیل سیستم ایمنی توسط MSC باشد (۵۵).

**اثر تزریق سلول‌های بنیادی مزانشیمی بر ترمیم محیط سلولی کیسه‌های هوایی و التهاب ریه و فیبروز:** در آزمایشی که در سال ۲۰۲۰ در چین انجام شد مشاهده شد که میزان اشباع اکسیژن خون در بیمارانی که سلول‌های بنیادی مزانشیمی به آن‌ها تزریق شده است طی دو تا چهار روز به بیش از ۹۵ درصد (تا ۹۸ درصد) در حالت استراحت و بدون نیاز به استفاده از کپسول اکسیژن رسید، همچنین بررسی CT-Scan ریه بیماران در این آزمایش نشان داد که ۹ روز پس از تزریق سلول‌های بنیادی در بخش بزرگی از ریه حالت کدورت‌های شیشه‌ای از بین رفت. علاوه بر این، بررسی مکانیسم عمل کرد سلول‌های بنیادی مزانشیمی علیه بیماری COVID-19 با استفاده از آنالیز ۱۲۵۰۰ توالی RNA از سلول‌های بنیادی مزانشیمی تزریق شده به بیماران نشان داد که این سلول‌ها در تعامل با سلول‌های دندریتیک، ژن‌های Surfactant Protein A (SPA) و SPC را به میزان زیادی بیان می‌کنند که نشان‌دهنده این است که سلول‌های بنیادی مزانشیمی می‌توانند به سلول‌های آلوئولار نوع ۲ تمایز پیدا کنند. در واقع پس از تزریق سلول‌های بنیادی مزانشیمی بخشی از آن‌ها در ریه تجمع می‌کنند و با تقویت محیط سلولی ریه از کیسه‌های هوایی محافظت می‌کنند و مانع فیبروز می‌شوند، به این ترتیب عمل کرد ریه را تقویت می‌کنند (۲۲). از طرفی سلول‌های بنیادی مزانشیمی می‌توانند با کاهش تولید سیتوکین‌های التهابی و تکثیر فیبروبلاست‌ها و تجمع کلاژن مانع فیبروز ریوی شوند. این سلول‌ها با کاهش تمایز سلول‌های اپی‌تلیال و فیبروبلاست به میوفیبروبلاست‌ها مانع پاسخ فیبروتیک می‌شوند. همچنین سلول‌های بنیادی مزانشیمی می‌توانند با آزادسازی متالوپروتئینازهای ماتریکس (Matrix Metalloproteinase (MMPs) و متالوپروتئینازهای مهارکننده‌های بافت (Tissue Inhibitor of Metalloproteinase (TIMPs)، تشکیل بافت فیبروتیک (تجمع فیبر کلاژن) ناشی از ARDS را برای تنظیم ماتریس خارج سلول تخریب یا مهار کنند. بنابراین، سلول‌های بنیادی مزانشیمی به عنوان عناصر حیاتی در بازسازی ماتریکس خارج سلولی (Extra-Cellular Matrix (ECM)) پس از آسیب بافتی در نظر گرفته می‌شوند و در بهبود عمل‌کردهای طبیعی بافت در فیبروز نقش دارند (شکل ۲) (۲۳).



شکل ۲: سلول‌های بنیادی مزانشیمی متحرک در خون و یا ساکن در بافت ریه مجموعه‌ای از مکانیسم‌های ترمیم را ترمیم می‌کنند؛ می‌توان به ترشح KGF و تنظیم کانال‌های سدیمی روی سلول‌های AT2، ترشح Ang1، انتقال میتوکندری به سلول‌های AT2، ترشح LXA4 و PGE2 و کاهش التهاب، تسهیل فاگوسیتوز عوامل عفونی با ترشح پپتید LL-37 یا ترشح MMP و TIMP اشاره کرد (Created with BioRender.com).

سلول‌های بنیادی مزانشیمی متحرک در خون و یا ساکن در بافت ریه می‌توانند مجموعه‌ای از مکانیسم‌های ترمیم را به صورت مستقیم و یا غیرمستقیم تحریک کنند (۲۳). TSG6 (TNF- $\alpha$  Stimulated Gene6) آزاد شده توسط سلول‌های بنیادی مزانشیمی عمل‌کردهای نوتروفیل را کاهش می‌دهد که به طور مستقیم بر بهبودی غشای اندوتلیال عروق و اپی‌تلیال کیسه هوایی تاثیر می‌گذارد. تحلیل التهاب با افزایش ترشح IL-10 و کاهش ترشح TNF- $\alpha$  تحت تاثیر LXA4 (Lipoxin A4) و PGE2 ادامه می‌یابد. در ادامه با ترشح Ang1 (Angiopoietin 1) بازسازی سلول‌های اپی‌تلیال AT II تقویت می‌شود. به این ترتیب، سلول‌های بنیادی مزانشیمی باعث کاهش آسیب ریوی و افزایش مایع مخاطی آن می‌شوند. علاوه بر این، سلول‌های بنیادی مزانشیمی می‌توانند اعمال خود را از طریق انتقال میتوکندری به سلول‌های آلوئولار آسیب دیده انجام دهند و در نتیجه آن افزایش میزان ATP که باعث افزایش انرژی زیستی و افزایش عمل‌کرد اپیتلیال آلوئول می‌شود، رخ دهد و متعاقباً انتشار سورفاکتانت توسط سلول‌های آلوئولار نوع II را بهبود بخشد (شکل ۲).

اثر تزریق سلول‌های بنیادی مزانشیمی بر ARDS در ۹ آزمایش بالینی فاز یک و دو بررسی شده است که از این بین تنها دو آزمایش مربوط به ARDS در بیماران مبتلا به COVID-19 بوده است. در کل این ۹ آزمایش از منابع مختلف سلول‌های بنیادی مزانشیمی برای آزمایش بر روی در مجموع ۲۰۰ بیمار طی ۳۰ روز استفاده شده است و همه به صورت آلوژنیک و از مغز استخوان یا استروما یا خون بندناف یا بافت چربی یا خون قاعدگی استفاده کردند (جدول ۲).

جدول ۲: آزمایشات بالینی انجام شده در حوزه ARDS با استفاده از سلول‌های بنیادی.

محل آزمایش	فاز بالینی	نوع و دوز سلول بنیادی به کار رفته	تعداد بیماران آزمایش	روش استفاده	نتایج	منبع
چین	I	$10^6$ AT-MSCs/kg	۱۲	تزریق وریدی و به صورت آلوژنیک	ایمن، دارای تولرانس خوب و بدون عوارض مرتبط با تزریق MSCs؛ طول درمان با گروه کنترل برابر بود؛ سطح سورفاکتانت پروتئین D از قبل از درمان پایین تر آمد؛ اثرات بالینی تزریق ضعیف بود و نیاز به بهینه سازی وجود داشت.	(۵۶)
چین	I	$10^6$ MSCs گرفته شده از خون بند ناف	یک بیمار ۵۹ ساله مرد	استنشاقی به صورت آلوژنیک	بهبودی سریع در وضعیت هوشیاری و آسیب ریوی با توجه به رادیولوژی قفسه سینه طی ۳ روز	(۵۷)
آمریکا	I	تک دوز از بین دوزهای $1/5/10 \times 10^6$ MSCs گرفته شده از مغز استخوان به ازای هر کیلوگرم وزن بیماران	۹ بیمار با وضعیت متوسط تا شدید در ۳ گروه (به منظور بررسی اثر ۳ دوز بر بیماری)	تزریق وریدی به صورت آلوژنیک	هیچ عوارض ناشی از تزریق مشاهده نشد با این حال هیچ مزیت بالینی ناشی از تزریق هم در این بیماران مشاهده نشد!	(۵۸)
آمریکا	I	تک دوز $2 \times 10^6$ MSCs گرفته شده از مغز استخوان	۲ بیمار با ARDS شدید	تزریق وریدی و به صورت آلوژنیک	بهبودی عملکرد ریه و نقص اعضا	(۵۹)
آمریکا	IIa	تک دوز $10 \times 10^6$ سلول MSCs گرفته شده از مغز استخوان به ازای هر کیلوگرم وزن	۱۰۳۸ بیمار مبتلا به ARDS از نوع متوسط تا شدید که ۶۰ مورد از آنها تحت درمان با سلول قرار گرفتند.	تزریق وریدی و به صورت آلوژنیک	هیچ عوارض تنفسی یا همودینامیکی ناشی از تزریق طی ۶۰ روز بررسی پس از تزریق مشاهده نشد؛ افزایش چشمگیر آنژیوپروتئین ۲؛ میزان مرگ در روز ۲۸ پس از تزریق از گروه تحت کنترل با دارونما بیشتر بود؛ تزریق هیچ اثری بر بقای بیماران نداشت. در نتیجه در کل تفاوت چشمگیری بین دو گروه دیده نشد.	(۶۰)
چین	I	تک دوز از $1/5/10 \times 10^6$ سلول MSCs گرفته شده از بندناف به ازای هر کیلوگرم وزن بدن بیماران	۹ بیمار مبتلا به نوع متوسط تا شدید ARDS	تزریق وریدی و به صورت آلوژنیک	تولرانس خوب؛ بهبودی در کسر اکسیژن خون و نیاز به ونتیلاتور (تنفس کمکی) و مراقبت های ویژه	(۶۱)
چین	I	$10^6$ MSCs گرفته شده از خون قاعدگی به ازای هر کیلوگرم وزن بیماران	۱۷ بیمار مبتلا به نوع متوسط تا شدید ARDS ناشی از H7N9	۳-۴ تزریق وریدی و به صورت آلوژنیک	تولرانس خوب	(۴۵)

قابلیت‌های ترمیم و بازسازی بافت کلیه و روده توسط سلول‌های بنیادی مزانشیمی: نتایج پاتولوژیک نشان می‌دهد که ویروس SARS-CoV-2 می‌تواند کلیه‌ها را تحت تاثیر قرار داده و باعث القای نکرز حاد توبولی شود. مطالعات نشان داده است که استفاده از سلول‌های بنیادی مزانشیمی سیتوکین‌هایی را برای فعال کردن انواع مختلف مکانیسم‌های ترمیم در آسیب حاد کلیه، از جمله مسیرهای ضدالتهابی، ضد آپوپتوزیس و ضد رگ‌زایی ترشح می‌کنند. تحقیقات نشان داده است سلول‌های

بنیادی مزانشیمی هم‌چنین می‌توانند آسیب روده مربوط به COVID-19 را از طریق ترمیم مخاط و بازسازی اپی‌تلیال درمان کنند (۱۶).

**اثر تزریق سلول‌های بنیادی مزانشیمی بر فاکتورهای خونی و سیستم ایمنی:** سلول‌های بنیادی به‌طور فعال با اجزای سیستم ایمنی ذاتی ارتباط برقرار می‌کنند و از طریق این برهم‌کنش‌ها، اثرات ضدالتهابی را نشان می‌دهند. تعداد زیادی از مطالعات تجربی نشان داده‌اند که سلول‌های بنیادی مزانشیمی به روش ژوکستاکرین (وابسته به تماس سلول به سلول) و یا پاراکرین (از طریق تولید فاکتورهای ترکیبی و تنظیم‌کننده‌های سیستم ایمنی) در تنظیم هر دو سیستم ایمنی ذاتی و اکتسابی نقش دارند و با تعدیل فنوتیپ و عمل‌کرد سلول‌های ایمنی در ریه‌های ملتهب مانع ARDS می‌شود (۱۶، ۱۸).

راه‌های تنظیم سیستم ایمنی ذاتی و انطباقی توسط سلول‌های استرومایی مزانشیمی عبارتند از: تماس سلولی، ترشح سیتوکین‌ها، کموکین‌ها، فاکتورهای رشد و آزاد شدن وزیکول‌های خارج سلولی (EV) (۵۲).

مطالعات نشان داده است تزریق این سلول‌ها به بیماران حاد مبتلا باعث شد که سطح پروتئین واکنش‌گر C- به‌عنوان فاکتور التهابی از میزان ۱۹۱ گرم بر لیتر در خون بیمار طی ۱۳ روز به میزان ۱۰/۱ گرم بر لیتر رسد که نشان‌دهنده بهبود سریع التهاب است. هم‌چنین وضعیت حاد لنفوپنی به‌صورت چشم‌گیری پس از تزریق سلول‌های بنیادی مزانشیمی کاهش نشان داد. آنالیز Mass Cytometry نشان داد که میزان لنفوسیت‌های T تنظیمی (T<sub>reg</sub>) و سلول‌های دندریتیک که سطح آن در نوع شایع بیماری افزایش نیافته بود پس از تزریق حتی در بیمار شدید و خیلی شدید هم افزایش یافتند؛ درحالی‌که در ۳ بیمار حاد گروه کنترل که فقط از دارونما استفاده کرده بودند تعداد سلول‌های دندریتیک به میزان کافی و قابل توجهی افزایش نیافت. علاوه‌براین ۶ روز پس از تزریق سلول‌های بنیادی مزانشیمی میزان سلول‌های T بیش‌فعال و سلول‌های کشنده طبیعی در خون کاهش یافت و تعداد سلول‌های خون به‌ویژه سلول‌های دندریتیک و لنفوسیت‌های تنظیمی به‌میزان عادی خود بازگشتند. علاوه‌براین سلول‌های بنیادی مزانشیمی برای تنظیم سیستم ایمنی سیتوکین‌هایی مانند TGF- $\beta$  (Transforming Growth Factor) و IL-6 و فاکتورهای رشدی مانند HGF (Hepatocyte Growth Factor) و فاکتور مهارکننده لوسمی و واسطه‌های ضدالتهابی مثل PGE<sub>2</sub> و TSG6 و Heme oxygenase 1 و گالکتین و وزیکول‌های خارج سلولی را ترشح می‌کنند که تکثیر و عمل‌کرد التهابی سلول‌های ایمنی Th1 و Th17 و ماکروفاژهای پیش‌التهابی M1 و نوتروفیل‌ها و سلول‌های NK و لنفوسیت‌های B را مهار می‌کنند و در مقابل تعداد سلول‌های ایمنی دارای نقش ضدالتهابی مانند ماکروفاژهای M2 (۵۲) و لنفوسیت‌های T تنظیمی و B را افزایش می‌دهند که به نوبه خود می‌توانند فعالیت سلول‌های پیش‌التهابی را سرکوب کنند و به بازسازی بافت کمک کنند (۱۷). بررسی مکانیسم عمل‌کرد سلول‌های بنیادی مزانشیمی علیه بیماری COVID-19 با استفاده از آنالیز ۱۲۵۰۰ توالی RNA از سلول‌های بنیادی مزانشیمی تزریق شده به‌بیماران نشان داد که این سلول‌ها فاکتورهای ضدالتهابی و تغذیه‌ای مانند TGF- $\beta$ ، HGF، LIF (Leukemia Inhibitor Factor)، NOAI، GAL، FGF (Fibroblast Growth Factor)، VEGF، EGF (Brain-Derived Neurotrophic Factor) و NFG را به میزان زیادی بیان می‌کنند که باعث تنظیم سیستم ایمنی می‌شوند. علاوه بر این، موارد آنالیز سیتوکین‌ها، کموکین‌ها و فاکتورهای رشد در سرم نشان داد که پس از تزریق ویریدی سلول‌های بنیادی مزانشیمی، TNF- $\alpha$  (سیتوکین پیش‌التهابی سرم) کاهش می‌یابد. هم‌چنین IL-10 ضدالتهابی به‌میزان چشم‌گیری پس از تزریق سلول‌های بنیادی مزانشیمی افزایش یافت و سطح سرمی کموکین‌هایی مانند IP-10 و فاکتورهای رشدی مانند VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) نیز افزایش پیدا کرد که باعث تنظیم سیستم ایمنی می‌شوند. سلول‌های بنیادی مزانشیمی با خاصیت سرکوب‌التهابی خود میزان سیتوکین‌ها و کموکین‌ها را کاهش می‌دهند که

به نوبه خود سه پیامد را به همراه دارد: ۱- کاهش کموتاکسی منوسیت‌ها و ماکروفاژها به ریه آسیب دیده؛ ۲- افزایش کموتاکسی سلول‌های دندریتیک تنظیمی به بافت التهابی و ۳- افزایش IL-10 و VEGF که منجر به بازسازی ریه می‌شود (۲۲).

بررسی مولکولی سلول‌های بنیادی مزانشیمی استخراج شده از جفت و بندناف نشان می‌دهد که میزان بیان پایین تر ایندول آمین ۲،۳-دی اکسیژناز ۱- (Indole amine 2,3 Di-Oxygenase-1 (IDO-1)) در این سلول‌ها، ترشح IL-6، IL-1 $\beta$  و TNF- $\alpha$  را تحریک می‌کند (۱۷) سلول‌های بنیادی مزانشیمی به‌طور عمده بر سلول‌های T، سلول‌های ارائه دهنده آنتی‌ژن، نوتروفیل‌ها، التهاب ناشی از عفونت خونی و سایر سلول‌ها اثرگذار هستند (۲۲، ۳۷). این سلول‌ها می‌توانند در عمل‌کرد سلول‌های ارائه دهنده آنتی‌ژن، تمایز و بلوغ سلول‌های دندریتیک ((Dendritic Cells (D.Cs)) مداخله کنند (۱۶). به‌علاوه، این سلول‌ها تمایز سلول‌های دندریتیک را از مونوسیت‌ها یا CD34 + HSC (سلول‌های بنیادی خونساز) مهار می‌کنند، در نتیجه موجب تولید DC نابالغ و سرکوب سیستم ایمنی بدن می‌شود. آن‌ها می‌توانند بیان HLA II، CD80، CD86 و IL-12 را در DC کاهش دهند، و در نتیجه باعث مهار بلوغ و فعال شدن DC شوند. برای سلول‌های دندریتیک بالغ، سلول‌های بنیادی مزانشیمی می‌توانند با کاهش میزان CCR7 و CD49db1 و کاهش بیان فاکتور التهابی و توانایی‌های ارائه آنتی‌ژن، از مهاجرت این سلول‌ها جلوگیری کنند و سلول‌های دندریتیک بالغ را از طریق مسیر Jagged1 یا IL-10-SOCS3 به یک فنوتیپ نابالغ سرکوب‌گر تبدیل کنند (۶۲).

سلول‌های بنیادی مزانشیمی می‌توانند ترشح IFN- $\gamma$  و TNF- $\alpha$  را در سلول‌های T کاهش و میزان IL-4 را افزایش دهند، به این ترتیب، سلول‌ها از حالت پیش التهابی به حالت ضد التهابی تبدیل شوند (۱۶). مطالعات نشان داده است سلول‌های بنیادی مزانشیمی القاکننده مرگ برنامه‌ریزی شده یا آپوپتوزیس وابسته به گیرنده در سلول‌های T نیز هستند و تعداد آن‌ها را در ریه بیماران آسیب دیده کاهش می‌دهد (۶۳).

تحقیقات نشان داده است که پروستاگلاندین E2 (PGE2) مشتق شده از سلول‌های بنیادی مزانشیمی و IL-10 باعث القای شکل‌گیری فنوتیپ مقاوم در سلول‌های دندریتیک می‌شوند و خاصیت ارائه آنتی‌ژن را کاهش می‌دهند (۱۶). از طرف دیگر، سلول‌های بنیادی مزانشیمی تزریق شده ممکن است توسط فاکتورهای کمپلمان و نوتروفیل‌های فعال شده به‌واسطه کمپلمان‌ها و سلول‌های سیتوتوکسیک پرفورین مثبت سمی مورد حمله قرار گیرند و دچار آپوپتوزیس شوند. سپس سلول‌های بنیادی مزانشیمی آپوپتوتیک می‌توانند توسط ماکروفاژها فاگوسیت شوند و بدین ترتیب فاگوسیت‌ها را وادار به بیان IDO - کنند که پیامدهای سرکوب سیستم ایمنی بدن را در پی دارد (۲۳).

به‌علاوه، سلول‌های بنیادی مزانشیمی می‌توانند میتوکندری را با استفاده از تونل‌های نانو لوله ای به ماکروفاژها منتقل کنند. این انتقال می‌تواند فعالیت فاگوسیتوزی ماکروفاژها را با استفاده از افزایش انرژی زیستی آن‌ها افزایش دهد و به این ترتیب باعث پاک‌سازی محیط توسط این ماکروفاژها شوند (۳۲). در نهایت تزریق سلول‌های بنیادی مزانشیمی به‌طور قابل توجهی باعث بهبود اکسیژن‌رسانی در بافت‌های ایسکمیک می‌شوند و امکان بازسازی مجدد و بهبود عمل‌کرد آن‌ها را نیز فراهم می‌کند (۸۱).

انفجار تنفسی با آپوپتوزیس نوتروفیل همراه است. تحریک بیش از حد نوتروفیل‌ها ممکن است آسیب ایمنی COVID-19 را تشدید کند. سلول‌های بنیادی مزانشیمی از طریق ترشح IL-6 از آپوپتوز نوتروفیل جلوگیری می‌کند. این سلول‌ها مانع از انفجار تنفسی نوتروفیل‌ها می‌شود، اما بر فاگوسیتوز، چسبندگی ماتریکس و کموتاکسی نوتروفیل‌ها اثری ندارد (۱۶، ۲۲). سلول‌های بنیادی مزانشیمی هم‌چنین می‌توانند از تکثیر بیش از حد سلول‌های B و تمایز آن‌ها به سلول‌های پلاسما جلوگیری کرده و از طریق کاهش تنظیم بیان Blimp-1 موجب کاهش شدید سطح ایمنوگلوبولین شوند (۱۶).

**اثر سلول‌های بنیادی مزانشیمی بر التهاب ناشی از عفونت خونی (سپتی سمی/سپسیس):** آنالیز مسیرهای سیگنالینگ و بیوشیمیایی حاصل از داده‌های ناشی از آنالیز ۱۲۵۰۰ توالی RNA سلول‌های بنیادی مزانشیمی تزریق شده در آزمایشی که در سال ۲۰۲۰ در چین انجام شد با استفاده از Kyoto Encyclopedia of Genes Genomes (KEGG) نشان می‌دهد که سلول‌های بنیادی مزانشیمی در مسیرهای ضد ویروسی نقش دارند (۲۲). نتیجه چندین مطالعه بالینی در مورد اثر محافظتی سلول‌های بنیادی مزانشیمی در مدل‌های عفونی حیوانات و مرحله نهایی آن، یعنی شوک سپتیک نشان داد که سلول‌های بنیادی مزانشیمی با خواص قوی تنظیم‌کننده سیستم ایمنی با کاهش التهاب باعث بهبود بقا کاهش نارسایی عضو و آسیب اندام‌ها و بهبود عملکردهای کلیوی، روی، کبدی، قلبی و عضلانی می‌شوند (جدول ۳) (۲۵).

جدول ۳: مطالعات بالینی انجام شده در حوزه اثر سلول‌های بنیادی بر سپسیس (عفونت)

منبع	نتایج	بیماران	دوز	سلول بنیادی	فاز بالینی
(۶۴)	جدا از میزان دوز مصرف شده هیچ عوارض ناشی از مصرف مشاهده نشد.	۹ بیمار دچار شوک سپتیک تحت درمان و ۲۱ بیمار شوک سپتیک تحت کنترل	$10^6 \times 0.5/1/3$ سلول به ازای هر کیلوگرم وزن	MSCs گرفته شده از مغز استخوان آلوژنیک	I
(۶۵)	تولرانس خوب و پایداری همودینامیکی و تضعیف نقص تنفسی و کوتاه شدن دوره نوتروپنی	۱۵ بیمار مبتلا به شوک سپتیک و نوتروپنی شدید در گروه کنترل و ۱۵ بیمار با همین شرایط در گروه تحت آزمایش	$10^6$ سلول به ازای هر کیلوگرم وزن	MSCs گرفته شده از مغز استخوان آلوژنیک	I/II
(۶۶)	پس از تزریق عوارض جانبی دیده شد ولی مارکرهای التهابی بهبود یافت و همه ی بیماران زنده ماندند.	۱۵ بیمار دچار سپسیس شدید در گروه کنترل برای مقایسه و ۱۵ بیمار (۱۰ مرد و ۵ زن با متوسط سن ۵۸ سال) با همین شرایط در گروه آزمایش	$10^6 \times 1/2/3$ سلول به ازای هر کیلوگرم وزن بدن	MSCs گرفته شده از بندناف آلوژنیک	I
(۶۷)	تزریق ASC اثری بر پاسخ لکوسیت‌های خونی تحریک شده نگذاشت ولی به سیتوکین‌ها به خوبی پاسخ داد و آنها را تنظیم کرد؛ فعال شدن عوامل پیش انعقادی بدون فعال کردن سلول‌های اندوتلیال؛ افزایش سطح نوکلئوزوم سرمی	۳۲ مورد که برای بررسی اثر سلول درمانی یک ساعت پس از تزریق سلول‌ها به آنها 2ng/kg لیپوپلی ساکارید (LPS) تزریق شد.	$10^6 \times 0.25/1/4$ سلول به ازای هر کیلوگرم وزن بدن	MSCs گرفته شده از بافت چربی آلوژنیک	I

**وزیکول‌های خارج سلولی مشتق شده از سلول‌های بنیادی مزانشیمی:** وزیکول‌های خارج سلولی وزیکول‌هایی با دولایه غشای فسفولیپیدی هستند که از سلول‌های مختلف ترشح می‌شوند. این ذرات حاوی مولکول‌های زیستی مثل mRNA، miRNA، DNA، پروتئین و لیپید هستند که نقش مهمی در برقراری ارتباطات سلولی دارند و در پی رسیدن به سلول‌های هدف موجب تغییر در عملکرد، سرنوشت، مورفولوژی، تمایز و رشد سلول می‌شوند (۵۴). وزیکول‌های خارج سلولی شامل آگزوزوم‌ها، میکرووزیکول‌ها و اجسام آپوپتوزی هستند (۴۰، ۴۱). آگزوزوم‌ها در زمینه‌های پزشکی به‌عنوان نشانگرهای زیستی، حامل‌های زیستی و در ژن درمانی مورد استفاده قرار می‌گیرند و می‌توانند از طریق استنشاقی تجویز شوند

(۸۶). همچنین اگزوزوم‌ها، پتانسیل بالایی در مهار رشد سلول‌های سرطانی از طریق برقراری سیگنال‌های پاراکرین به سلول‌های مجاور و انتقال ANRm, ANRim, ANRis دارند. در یکی از تحقیقات اخیر نشان دادیم اگزوزوم‌های مشتق از سلول‌های بنیادی مزانشیمی مغز استخوان باانتقال 541-Rim قادر به مهار تکثیر و سرکوب متاستاز سلول‌های سرطان پستان هستند (۴۰). علاوه بر این، اگزوزوم‌های آزاد شده از سلول‌ها قادر است با اعمال سیگنالینگ ژوکستاکرین و پاراکرین در یک زیر محیط روی عمل‌کرد سلول مجاور نیز تاثیر بگذارد. در یکی از مطالعات قبلی نشان دادیم میکروویکول‌های مشتق از سلول‌های سرتولی قادر به محافظت در برابر آسیب القا شده توسط میدان مغناطیسی بر سلول‌های بنیادی اسپرماتوگونی هستند. این مطلب بیانگر پتانسیل درمانی اگزوزوم‌ها در تنوعی از بیماری‌ها است (۱۴). تحقیقات اخیر نشان داده است اگزوزوم‌ها از طریق عمل‌کرد خود موجب کاهش التهاب و بهبود ترمیم غشاهای اپی‌تلیال می‌شوند و سایر عوارض نامطلوب طوفان سیتوکینی را کاهش می‌دهد (۶۱). همچنین مطالعات نشان می‌دهد که ممکن است وزیکول‌های خارج سلولی به‌خاطر ساختارشان بتوانند با 2-VoC-SRAS برای ورود به سلول میزبان رقابت کنند (۸۶). بررسی‌ها نشان داده است که زمانی که سلول‌های بنیادی مزانشیمی به بدن بیمار تزریق می‌شوند، تعداد کمی از آن‌ها به‌محل هدف می‌رسند و بیش‌تر آن‌ها در مویرگ‌های ریه به‌دام می‌افتند، بنابراین اثرات درمانی این سلول‌ها کوتاه مدت است (۹۶).

مطالعات نشان داده است سلول‌های بنیادی مزانشیمی و وزیکول‌های خارج سلولی مشتق از آن‌ها تنظیم‌کننده‌های قوی سیستم ایمنی هستند که فاکتورهای تنظیم‌کننده سیستم ایمنی را ترشح می‌کنند و با انواع سلول‌های ایمنی بدن مانند سلول‌های T، سلول‌های B، سلول‌های دندریتیک و ماکروفاژها ارتباط برقرار می‌کنند. علاوه بر پتانسیل تعدیل سیستم ایمنی درحال حاضر مکانیسم‌هایی در مورد چگونگی اعمال اثرات مفید سلول‌های بنیادی مزانشیمی در آسیب شناسی ARDS از جمله حفاظت از سد اپی‌تلیال-اندوتلیال ریه، کاهش اختلال در ترشح مایع آلوئولار و همچنین فعالیت ضد میکروبی مورد بحث قرار گرفته است (۱۶، ۲۸).

نتایج نشان می‌دهد که ممکن است MSC-Evs (وزیکول‌های خارج سلولی مشتق از سلول‌های بنیادی مزانشیمی) بتوانند مزایای درمانی سلول‌های بنیادی مزانشیمی را ارائه دهند. به‌همین دلیل درحال حاضر این وزیکول‌ها از طیف وسیعی از منابع، از جمله مغز استخوان، بافت چربی، خون محیطی، بندناف، مایع آمنیوتیک، جفت و رباط پریدونتانل تحت بررسی قرار گرفته‌اند. از طریق تزریق داخل وریدی، وزیکول‌های مشتق از سلول‌های بنیادی مزانشیمی در داخل ریه‌ها جمع می‌شوند و به‌دلیل ابعاد در مقیاس نانو و غشای غنی از لیپیدشان به‌راحتی در داخل سلول‌های ایمنی، به‌ریه نفوذ می‌کند و فنوتیپ و عمل‌کرد آن‌ها را تعدیل می‌کنند. این وزیکول‌ها حاوی مولکول‌های زیستی مشتق شده از سلول‌های بنیادی مزانشیمی (miRNA، سیتوکینها، کموکاین‌ها و تنظیم‌کننده‌های سیستم ایمنی) هستند که یک فنوتیپ تحمل‌پذیر را در سلول‌های دندریتیک و ماکروفاژهای نفوذیافته به‌ریه ایجاد می‌کنند و منجر به افزایش Treg سرکوب‌کننده سیستم ایمنی در ریه‌های آسیب دیده و کاهش التهاب پیش‌رونده می‌شوند (۶۳). مطالعات نشان داده است این اگزوزوم‌ها نه‌تنها در ارتباط بین سلول‌ها، بلکه در ترمیم آسیب بافتی نیز نقش دارند (۱۶).

همان‌طور که پیش‌تر مطرح شد ماکروفاژها یک نوع سلول ارابه‌دهنده آنتی‌ژن هستند که نقش اساسی را در ARDS ایفا می‌کنند. سلول‌های بنیادی مزانشیمی می‌توانند جهت سرکوب التهاب مزمن و بهبود بافت پس از آسیب، از طریق اگزوزوم‌های ترشحی قطبیت ماکروفاژها را تنظیم کنند. ماکروفاژهای M2 ضدالتهابی به‌نوبه خود، فاکتورهای ضدالتهابی IL-10 و فاکتور تغییردهنده بتا TGF-β تولید می‌کنند که التهاب مداوم را کاهش داده و باعث ترمیم و بازسازی سلول‌های AT2 می‌شوند (جدول ۴) (۲۲، ۶۳).

جدول ۴: کارآزمایی بالینی انجام شده در زمینه تزریق سلول‌های بنیادی مزانشیمی و آگزوزوم‌های مشتق شده از این سلول‌ها در بیماری COVID-19

محققین	نوع سلول‌های بنیادی مزانشیمی به کار رفته	تعداد بیماران	نوع تزریق	نتایج	رفرنس
Shu و همکاران	سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از بندناف سلول‌های UC- (بنیادی مزانشیمی)	۱۲ بیمار با نوع شدید بیماری COVID-19	به صورت تزریق داخل وریدی	میزان مرگ و میر ۲۸ روزه در گروه درمان UC-MSD در حد ۰ بود، در حالی که میزان مرگ و میر در گروه کنترل ۱۰/۳۴ درصد بود. پس از پیوند سلول بنیادی مزانشیمی، زمان بهبود بالینی، کوتاه تر از گروه کنترل بود. بهبود علائم بالینی از جمله ضعف و خستگی، تنگی نفس و اشباع کم اکسیژن. کاهش سطح CRP و IL-6 التهابی و دوره جذب التهاب ریه. تسریع در جبران تعداد لنفوسیت‌ها.	(۷۰)
Sanchez-Guijo و همکاران	سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق شده از بافت چربی سلول‌های AD- (بنیادی مزانشیمی)	۱۳ بیمار با پنومونی حاد ناشی از COVID-19	به صورت تزریق داخل وریدی	هیچ عارضه جانبی مرتبط با سلول درمانی مشاهده نشد. بهبود بالینی در ۹ بیمار (۶۹/۲ درصد) مشاهده شد، ۷ بیمار از ICU مرخص شدند و ۴ بیمار در ونتیلاتور باقی ماندند. کاهش سطح نشان‌گرهای التهابی پروتئین واکنش گر C، IL-6، ferritin، LDH و D-dimer و افزایش لنفوسیت‌ها.	(۷۱)
Wu و همکاران	سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق شده از جنین انسان (hESCs) یا (IMRCs)	۲ بیمار مبتلا به COVID-19 شدید	به صورت تزریق داخل وریدی	بهبودی قابل توجه پنومونی هر دو بیمار مبتلا به COVID-19 و هم‌چنین پس از ۱۴ روز تست SARS-CoV-2 آن‌ها منفی بود و بیماران مرخص شدند. سرکوب تولید سیتوکین‌های پیش‌التهابی شامل GRO- $\alpha$ ، IFN- $\alpha$ 2، IL-3، IL-9، IL-13، MCP-3، M-CSF، sCD40L و TNF- $\alpha$ به مدت ۴ تا ۸ روز پس از تزریق.	(۷۲)

<p>(۲۲)</p>	<p>کاهش التهاب ریه و بهبود عمل کرد ریوی در بیماران مبتلا به پنومونی ناشی از SARS-CoV-2 سلول‌های بنیادی مزانشیمی در کاهش ARDS ناشی از SARS-CoV-2 موثراند. حدود ۲ تا ۴ روز پس از تزریق سلول‌های بنیادی مزانشیمی تمام علائم مربوط به COVID-19 در همه‌ی بیماران ناپدید شد. اشباع اکسیژن، بدون اکسیژن مکمل، از ۸۹ درصد تا ۹۸ درصد در بیماران مبتلا به COVID-19 بسیار حد تیمار شده توسط سلول‌های بنیادی مزانشیمی افزایش یافت. تب و تنگی نفس در روز ۴ ام پس از پیوند سلول‌های بنیادی مزانشیمی ناپدید شد. علاوه بر این ۴ روز پس از تجویز این سلول‌ها، سطح آسپارتیک آمینوترانسفراز، کراتین کیناز و میوگلوبین به مقادیر طبیعی کاهش یافت. سلول‌های بنیادی مزانشیمی ۶ روز پس از پیوند، فنوتیپ سلول‌های ایمنی را در بیماران کاملاً تغییر دادند. کاهش قابل توجه سلول‌های التهابی (که باعث طوفان سیتوکین در ریه‌های آسیب دیده ناشی از SARS-CoV-2 می‌شوند) و افزایش قابل توجهی در فاکتورهای سرکوب کننده سیستم ایمنی، سلول‌های دندریتیک تنظیمی و Tregs (که باعث ترمیم و بازسازی ریه ملتهب شده می‌شوند) در خون بیماران مبتلا به COVID-19 تحت درمان با سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشاهده شد. در راستای این یافته‌ها، IL-10 ضدالتهابی به‌طور قابل توجهی افزایش یافت و پروتئین واکنش گر C و فاکتور نکروز دهنده آلفا در پلاسما به‌طور قابل توجهی کاهش یافت.</p>	<p>به صورت تزریق وریدی</p>	<p>۱۰ بیمار مورد مطالعه قرار گرفتند. ۱ بیمار مبتلا به COVID-19، ۴ نفر مبتلا به بیماری حاد و ۲ نفر با بیماری خفیف انتخاب شدند، در حالی که ۳ بیمار با COVID-19 حاد در گروه کنترل دارونما دریافت کردند.</p>	<p>سلول‌های بنیادی مزانشیمی ۱۰ میلیون سلول به‌ازای هر کیلوگرم از وزن بدن طبق پروتوکول سلول‌های بنیادی مزانشیمی زمانی که علائم بیماری وخیم بود، تزریق شدند.</p>	<p>Leng و همکاران</p>
<p>(۶۳)</p>	<p>هر دوز سلول‌های بنیادی مزانشیمی WJ به مدت ۳ روز پس از تجویز قبلی تزریق شد. بهبود علائم بالینی بیماران از جمله تب، زجر تنفسی، پنومونی، سرفه و عطسه به مدت ۳ هفته کنترل شد.</p>	<p>به صورت تزریق داخل وریدی</p>	<p>۵ بیمار مبتلا به COVID-19 که ۳ دوز ۱۰ میلیون سلول به‌ازای هر کیلوگرم از وزن بدن از سلول‌های بنیادی مزانشیمی ژله وار تون دریافت کردند.</p>	<p>سلول‌های بنیادی مزانشیمی ژله وار تون (JW-MSCs)</p>	<p>Al zoubi و همکاران</p>

<p>(۷۳)</p>	<p>BM-MSC-Exos به خوبی تحمل شدند. هیچ واکنش ناشی از تزریق یا عوارض جانبی طی ۷۲ ساعت اول بعد از تزریق BM-MSC-Exos مشاهده نشد. بهبود عمل کرد ریه، کاهش التهاب سیستمیک و افزایش تعداد کل نوتروفیل‌ها و لنفوسیت‌های در گردش در اکثر بیماران COVID-19 مشاهده شد. در ۷۱ درصد بیماران (۱۷/۲۴) تحت درمان با BM-MSC-Exos که طی یک هفته پس از تجویز وریدی Exo Flo به‌طور کامل بهبود یافتند. بهبود اکسیژناسیون در بیماران تحت درمان با BM-MSC-Exos با ارزیابی پارامترهای عملکردی ریوی، مشاهده شده است. میانگین کاهش CRP ۷۷ درصد، میانگین کاهش ferritin ۴۳ درصد و هم‌چنین میانگین کاهش D-Dimer ۴۲ درصد بین مقادیر پایه و اندازه‌گیری شده در ۵ روز بود. علاوه‌براین ۵ روز پس از تجویز سیستمیک BM-MSC-Exos، به‌طور قابل توجهی تعداد مطلق نوتروفیل‌های در گردش و تعداد سلول‌های T، CD8+، CD4+ را بهبود بخشیدند، هم‌چنین از پیشرفت شدید نقص ایمنی در بیماران آلوده به SARS-CoV-2 جلوگیری کردند. با توجه به این نتایج امیدوارکننده باید توجه داشت که درمان با BM-MSC-Exo در ۲۹ درصد بیماران (۷/۲۴) موثر نبوده است و ۴ بیمار به دلایل غیرمرتبط با تزریق BM-MSC-Exo درگذشتند. درحالی‌که ۳ بیمار به‌شدت بیمار بودند و به ونتیلیاتور و مراقبت‌های ویژه نیز نیاز داشتند.</p>	<p>به‌صورت تزریق داخل وریدی</p>	<p>منفرد اگزوزوم‌های مشتق شده از سلول‌های بنیادی مزانشیمی مغز استخوان (BM-MSC-Exo) به‌میزان، (15 ml Exo Flo) به ۲۴ بیمار که ARDS متوسط تا حاد داشتند، تزریق شد.</p>	<p>اگزوزوم‌های مشتق شده از سلول‌های بنیادی مزانشیمی مغز استخوان (BM-MSC-Exo)</p>	<p>Sengupta و همکاران</p>
<p>(۷۴)</p>	<p>شاخص اکسیژن‌رسانی در بیماران بهبود یافت، شاخص‌های ایمنی افزایش و تعدادی از شاخص‌های التهاب پس از درمان با سلول‌های بنیادی مزانشیمی کاهش یافت. به‌هر دو بیمار با علائم سندروم دیسترس حاد تنفسی کانولای بینی با جریان بالای (HFNC) ۵۰ درصد داده شده بود. اما بعد از تزریق سلول‌های بنیادی مزانشیمی و درمان‌های ضدویروسی، FiO<sub>2</sub> هر دو بیمار کاهش یافت درحالی‌که SaO<sub>2</sub> و PO<sub>2</sub> به‌حالت عادی بازگشت. محققان هیچ‌گونه عوارض جانبی از جمله هیپوکسمی، آریتمی قلبی و تاکی‌کاردی بعد از پیوند با سلول‌های بنیادی مزانشیمی آلوژنیک در مبتلایان ARDS مشاهده نکردند.</p>	<p>به‌صورت تزریق داخل وریدی</p>	<p>۲ بیمار مبتلا به COVID-19 حاد در ووهان چین</p>	<p>سلول‌های بنیادی مزانشیمی آلوژنیک مشتق شده از خون قاعدگی از یک خانم ۲۸ ساله سالم (سلول‌های MB- بنیادی مزانشیمی)</p>	<p>Tang و همکاران</p>

### نتیجه‌گیری

از بین همه روش‌های سلول درمانی که برای درمان COVID-19 مورد توجه قرار دارند، سلول‌های بنیادی مزانشیمی یا مشتقات آن‌ها یکی از امیدوار کننده‌ترین نتایج را در این زمینه داشته‌اند. تحقیقات نشان می‌دهد که سلول‌های بنیادی مزانشیمی از طریق تزریق داخل وریدی مستقیماً به‌ریه‌ها مهاجرت می‌کنند، جایی که می‌توانند فاکتورهای زیادی که نقش مهمی در تعدیل سیستم ایمنی، محافظت از سلول‌های اپی‌تلیال آلوئولار، مقاومت در برابر فیبروز ریوی و بهبود عملکرد ریه دارند را ترشح کنند. علاوه‌بر موارد اشاره شده، پیوند این سلول‌ها می‌تواند با تقویت تکثیر سلول‌های بنیادی ریوی اندوژن در

ترمیم ریه آسیب دیده موثر باشد، البته تحقیقات بیشتر برای کشف مکانیسم و مسیرهای سیگنالینگ تکثیر سلول‌های بنیادی ریوی اندوژن پس از پیوند سلول‌های بنیادی مزانشیمی مورد نیاز است. علاوه بر بافت ریه امکان آسیب به بافت‌هایی مانند قلب، کلیه، کبد و اندام‌های گوارشی و دستگاه تولید مثل مردان نیز بر اثر ابتلا به این بیماری وجود دارد. تحقیقات نشان می‌دهد که سلول‌های بنیادی مزانشیمی می‌توانند باعث ترمیم سایر بافت‌های آسیب دیده در بیماران COVID-19 شوند. علاوه بر موارد اشاره شده، استفاده از آگزوزوم‌های مشتق شده از سلول‌های بنیادی مزانشیمی برای مبارزه با بیماری COVID-19 امیدوارکننده است. ویژگی تعدیل‌کننده سیستم ایمنی، خاصیت ضدالتهاب، ترمیم بافت، ابعاد کوچک و توانایی انتقال هدفمند آگزوزوم‌های مشتق شده از سلول‌های بنیادی مزانشیمی به همراه داروهای ضدویروسی و یا داروهای ضدالتهاب و آگزوزوم‌ها را به گزینه‌های جدیدی در زمینه درمان و پیش‌گیری از بیماری COVID-19 تبدیل کرده است.

منابع

1. Lee P-I, Hsueh P-R. Emerging threats from zoonotic coronaviruses-from SARS and MERS to 2019-nCoV. *Journal of microbiology, immunology, and infection*. 2020;53(3):365.
2. Liu J, Zheng X, Tong Q, Li W, et al. Overlapping and discrete aspects of the pathology and pathogenesis of the emerging human pathogenic coronaviruses SARS-CoV, MERS-CoV, and 2019-nCoV. *Journal of medical virology*. 2020;92(5):491-4.
3. Yu F, Jia R, Tang Y, Liu J, et al. SARS-CoV-2 infection and stem cells: Interaction and intervention. *Stem cell research*. 2020;46:101859.
4. Rajarshi K, Chatterjee A, Ray S. Combating COVID-19 with mesenchymal stem cell therapy. *Biotechnology reports*. 2020;26:e00467.
5. Zhang T, Wu Q, Zhang Z. Probable pangolin origin of SARS-CoV-2 associated with the COVID-19 outbreak. *Current biology*. 2020;30(7):1346-51. e2.
6. Zhu Z, Lian X, Su X, Wu W, et al. From SARS and MERS to COVID-19: a brief summary and comparison of severe acute respiratory infections caused by three highly pathogenic human coronaviruses. *Respiratory research*. 2020;21(1):1-14.
7. Petrosillo N, Viceconte G, Ergonul O, Ippolito G, et al. COVID-19, SARS and MERS: are they closely related? *Clinical Microbiology and Infection*. 2020;26(6):729-34.
8. Wang Q, Zhang Y, Wu L, Niu S, et al. Y. Structural and functional basis of SARS-CoV-2 entry by using human ACE2. *Cell*. 2020;181(4):894-904.
9. Shang J, Ye G, Shi K, Wan Y, et al. Structural basis of receptor recognition by SARS-CoV-2. *Nature*. 2020;581(7807):221-4.
10. Simoneau CR, Ott M. Modeling multi-organ infection by SARS-CoV-2 using stem cell technology. *Cell stem cell*. 2020;27(6):859-68.
11. Al-Horani RA, Kar S, Aliter KF. Potential anti-COVID-19 therapeutics that block the early stage of the viral life cycle: Structures, mechanisms, and clinical trials. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(15):5224.
12. He N. Rapid evolution of the COVID-19 pandemic calls for a unified public health response. *BioScience Trends*. 2021; 15(4):196-200.
13. Yang W, Shaman J. COVID-19 pandemic dynamics in India and impact of the SARS-CoV-2 Delta (B. 1.617. 2) variant. *medRxiv*. 2021.
14. Mahase E. Delta variant: What is happening with transmission, hospital admissions, and restrictions?. *British Medical Journal Publishing Group*. 2021;21(4):482-492.
15. Han Y, Duan X, Yang L, Nilsson-Payant BE, et al. Identification of SARS-CoV-2 inhibitors using lung and colonic organoids. *Nature*. 2021;589(7841):270-5.

16. Li YC, Bai WZ, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *Journal of medical virology*. 2020;92(6):552-5.
17. Desterke C, Griscelli F, Imeri J, Marcoux P, et al. Molecular investigation of adequate sources of mesenchymal stem cells for cell therapy of COVID-19-associated organ failure. *Stem Cells Translational Medicine*. 2021;10(4):568-71.
18. Harrell CR, Jovicic BP, Djonov V, Volarevic V. Therapeutic potential of mesenchymal stem cells and their secretome in the treatment of SARS-CoV-2-induced acute respiratory distress syndrome. *Analytical cellular pathology*. 2020;2020:1-11.
19. Shetty AK. Mesenchymal stem cell infusion shows promise for combating coronavirus (COVID-19)-induced pneumonia. *Aging and disease*. 2020;11(2):462-464.
20. Lan J, Ge J, Yu J, Shan S, et al. Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor. *Nature*. 2020;581(7807):215-20.
21. Jiang W, Xu J. Immune modulation by mesenchymal stem cells. *Cell proliferation*. 2020;53(1):e12712.
22. Leng Z, Zhu R, Hou W, Feng Y, et al. Transplantation of ACE2-mesenchymal stem cells improves the outcome of patients with COVID-19 pneumonia. *Aging and disease*. 2020;11(2):216-228.
23. 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 Translational Medicine*. 2020;9(11):1287-302.
24. Totura AL, Baric RS. SARS coronavirus pathogenesis: host innate immune responses and viral antagonism of interferon. *Current opinion in virology*. 2012;2(3):264-75.
25. Konno Y, Kimura I, Uriu K, Fukushi M, et al. SARS-CoV-2 ORF3b is a potent interferon antagonist whose activity is increased by a naturally occurring elongation variant. *Cell reports*. 2020;32(12):108-185.
26. Li J-Y, Liao C-H, Wang Q, Tan Y-J, et al. The ORF6, ORF8 and nucleocapsid proteins of SARS-CoV-2 inhibit type I interferon signaling pathway. *Virus research*. 2020;286:198074.
27. Yang L, Han Y, Nilsson-Payant BE, Gupta V, et al. A human pluripotent stem cell-based platform to study SARS-CoV-2 tropism and model virus infection in human cells and organoids. *Cell stem cell*. 27(1):125-136.e7.
28. Schäfer R, Spohn G, Bechtel M, Bojkova D, et al. Human mesenchymal stromal cells are resistant to SARS-CoV-2 infection under steady-state, inflammatory conditions and in the presence of SARS-CoV-2-infected cells. *Stem Cell Reports*. 2021;16(3):419-27.
29. Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, Schäfer A, et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nature communications*. 2020;11(1):1-14.
30. Ou X, Liu Y, Lei X, Li P, et al. Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus entry and its immune cross-reactivity with SARS-CoV. *Nature communications*. 2020;11(1):1-12.
31. Esmail S, Danter W. Viral pandemic preparedness: A pluripotent stem cell-based machine-learning platform for simulating SARS-CoV-2 infection to enable drug discovery and repurposing. *Stem cells translational medicine*. 2021;10(2):239-50.
32. Kupferschmidt K, Wadman M. Delta variant triggers new phase in the pandemic. *American Association for the Advancement of Science*; 2021; 372(6549):1375-1376.
33. Lopez Bernal J, Andrews N, Gower C, Gallagher E, et al. Effectiveness of COVID-19 vaccines against the B. 1.617. 2 (Delta) variant. *New England Journal of Medicine*. 2021;385:585-594.
34. Fontes PA, Thomson AW. Stem cell technology. *Bmj*. 1999;319(7220):1308.

35. Laroye C, Gibot S, Huselstein C, Bensoussan D. Mesenchymal stromal cells for sepsis and septic shock: Lessons for treatment of COVID-19. *Stem Cells Translational Medicine*. 2020;9(12):1488-94.
36. Barzkar Z, Karimi M, Makoolati Z, Kaka G, et al. An Applied Research in Properties and Clinical Application of Bone Marrow of Mesenchymal Stem Cells. *Journal of Fasa University of Medical Sciences*. 2015;5(3):306-22.
37. Liu Hm, Ma Lj, Wu Jz, Li Yg. MSCs relieve lung injury of COPD mice through promoting proliferation of endogenous lung stem cells. *Journal of Huazhong University of Science and Technology [Medical Sciences]*. 2015;35(6):828-33.
38. Liang B, Chen J, Li T, Wu H, 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.
39. Zanganeh E, Masoudi S, ZAVARAN HA. A Review on Mesenchymal Stem Cells and Their Function in Response to Infection. 2019;37(522):357-371.
40. Harrell CR, Fellabaum C, Arsenijevic A, Markovic BS, et al. Therapeutic potential of mesenchymal stem cells and their secretome in the treatment of glaucoma. *Stem cells international*. 2019;2019:1-11.
41. Jahangard Y, Moradi A, Mowla S. Exosomes: Characteristics, Function, and Clinical Aspects. *Modares Journal of Biotechnology*. 2019;10(1):159-64.
42. O'Driscoll L. Extracellular vesicles from mesenchymal stem cells as a Covid-19 treatment. *Drug discovery today*. 2020;25(7):1124.
43. Rahbarghazi R, Rezaie J. EXTRACELLULAR VESICLES AND THEIR THERAPEUTIC APPLICATIONS: A REVIEW. *Studies in Medical Sciences*. 2019;30(3):187-206.
44. Huang J, Hume AJ, Abo KM, Werder RB, et al. SARS-CoV-2 infection of pluripotent stem cell-derived human lung alveolar type 2 cells elicits a rapid epithelial-intrinsic inflammatory response. *Cell Stem Cell*. 2020;27(6):962-73.
45. Lamers MM, Beumer J, van der Vaart J, Knoops K, et al. SARS-CoV-2 productively infects human gut enterocytes. *Science*. 2020;369(6499):50-4.
46. Purkayastha A, Sen C, Garcia Jr G, Langerman J, et al. Direct exposure to SARS-CoV-2 and cigarette smoke increases infection severity and alters the stem cell-derived airway repair response. *Cell Stem Cell*. 2020;27(6):869-75.
47. Samuel RM, Majd H, Richter MN, Ghazizadeh Z, et al. Androgen signaling regulates SARS-CoV-2 receptor levels and is associated with severe COVID-19 symptoms in men. *Cell Stem Cell*. 2020;27(6):876-89. e12.
48. Duan F, Guo L, Yang L, Han Y, et al. Modeling COVID-19 with human pluripotent stem cell-derived cells reveals synergistic effects of anti-inflammatory macrophages with ACE2 inhibition against SARS-CoV-2. *Research square*. 2020.
49. Tindle C, Fuller M, Fonseca A, Taheri S, et al. Adult stem cell-derived complete lung organoid models emulate lung disease in COVID-19. *bioRxiv*. 2021:2020.10.17.344002.
50. Zang R, Castro MFG, McCune BT, Zeng Q, et al. TMPRSS2 and TMPRSS4 promote SARS-CoV-2 infection of human small intestinal enterocytes. *Science immunology*. 2020;5(47): eabc3582.
51. Chen Y, Chen L, Deng Q, Zhang G, et al. The presence of SARS-CoV-2 RNA in the feces of COVID-19 patients. *Journal of medical virology*. 2020;92(7):833-40.
52. Sato T, Stange DE, Ferrante M, Vries RG, et al. Long-term expansion of epithelial organoids from human colon, adenoma, adenocarcinoma, and Barrett's epithelium. *Gastroenterology*. 2011;141(5):1762-72.
53. Ettayebi K, Crawford SE, Murakami K, Broughman JR, et al. Replication of human noroviruses in stem cell-derived human enteroids. *Science*. 2016;353(6306):1387-93.

54. Pérez-Bermejo JA, Kang S, Rockwood SJ, Simoneau CR, et al. SARS-CoV-2 infection of human iPSC-derived cardiac cells predicts novel cytopathic features in hearts of COVID-19 patients. *BioRxiv*. 2020.
55. Marshall M. The lasting misery of coronavirus long-haulers. *Nature*. 2020;585(7825):339-341.
56. Bonow RO, Fonarow GC, O’Gara PT, Yancy CW. Association of coronavirus disease 2019 (COVID-19) with myocardial injury and mortality. *JAMA cardiology*. 2020;5(7):751-3.
57. Chen J, Hu C, Chen L, Tang L, et al. Clinical study of mesenchymal stem cell treatment for acute respiratory distress syndrome induced by epidemic influenza A (H7N9) infection: a hint for COVID-19 treatment. *Engineering*. 2020;6(10):1153-61.
58. Jacob F, Pather SR, Huang W-K, Zhang F, et al. Human pluripotent stem cell-derived neural cells and brain organoids reveal SARS-CoV-2 neurotropism predominates in choroid plexus epithelium. *Cell stem cell*. 2020;27(6):937-50.
59. Pellegrini L, Albecka A, Mallery DL, Kellner MJ, et al. SARS-CoV-2 infects the brain choroid plexus and disrupts the blood-CSF barrier in human brain organoids. *Cell stem cell*. 2020; 27(6): 951-61.
60. Monteil V, Kwon H, Prado P, Hagelkrüys A, et al. Inhibition of SARS-CoV-2 infections in engineered human tissues using clinical-grade soluble human ACE2. *Cell*. 2020;181(4):905-13.
61. Zheng G, Huang L, Tong H, Shu Q, et al. Treatment of acute respiratory distress syndrome with allogeneic adipose-derived mesenchymal stem cells: a randomized, placebo-controlled pilot study. *Respiratory research*. 2014;15(1):1-10.
62. Chang Y, Park SH, Huh J-W, Lim C-M, et al. Intratracheal administration of umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells in a patient with acute respiratory distress syndrome. *Journal of Korean medical science*. 2014;29(3):438-40.
63. Wilson JG, Liu KD, Zhuo H, Caballero L, et al. Mesenchymal stem (stromal) cells for treatment of ARDS: a phase 1 clinical trial. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2015;3(1):24-32.
64. Simonson OE, Mougiakakos D, Heldring N, Bassi G, et al. In vivo effects of mesenchymal stromal cells in two patients with severe acute respiratory distress syndrome. *Stem cells translational medicine*. 2015;4(10):1199-213.
65. Matthay MA, Calfee CS, Zhuo H, Thompson BT, et al. Treatment with allogeneic mesenchymal stromal cells for moderate to severe acute respiratory distress syndrome (START study): a randomised phase 2a safety trial. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2019;7(2):154-62.
66. Yip H-K, Fang W-F, Li Y-C, Lee F-Y, et al. Human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells for acute respiratory distress syndrome. *Critical care medicine*. 2020;48(5):e391-e9.
67. McIntyre L, Stewart DJ, Mei SH, Courtman D, et al. Cellular immunotherapy for septic shock (CISS): a phase I trial. *Cytotherapy*. 2017;19(Suppl 5):e3-e4.
68. Galstyan G, Makarova P, Parovichnikova E, Kuzmina L, et al. The results of the single center pilot randomized Russian clinical trial of mesenchymal stromal cells in severe neutropenic patients with septic shock (RUMCESS). *Int J Blood Res Disord*. 2018;5(1):33.
69. He X, Ai S, Guo W, Yang Y, et al. Umbilical cord-derived mesenchymal stem (stromal) cells for treatment of severe sepsis: a phase 1 clinical trial. *Translational Research*. 2018;199(5): 52-61.
70. Perlee D, van Vught LA, Scicluna BP, Maag A, et al. Intravenous infusion of human adipose mesenchymal stem cells modifies the host response to lipopolysaccharide in humans: a randomized, single-blind, parallel group, placebo controlled trial. *Stem Cells*. 2018;36(11):1778-88.

71. Shu L, Niu C, Li R, Huang T, et al. Treatment of severe COVID-19 with human umbilical cord mesenchymal stem cells. *Stem cell research & therapy*. 2020;11(1):1-11.
72. Sánchez-Guijo F, García-Arranz M, López-Parra M, Monedero P, et al. Adipose-derived mesenchymal stromal cells for the treatment of patients with severe SARS-CoV-2 pneumonia requiring mechanical ventilation. A proof of concept study. *EClinicalMedicine*. 2020;25:100454.
73. Wu J, Song D, Li Z, Guo B, et al. Immunity-and-matrix-regulatory cells derived from human embryonic stem cells safely and effectively treat mouse lung injury and fibrosis. *Cell research*. 2020;30(9):794-809.
74. Sengupta V, Sengupta S, Lazo A, Woods P, et al. Exosomes derived from bone marrow mesenchymal stem cells as treatment for severe COVID-19. *Stem cells and development*. 2020;29(12):747-54.
75. Tang L, Jiang Y, Zhu M, Chen L, et al. Clinical study using mesenchymal stem cells for the treatment of patients with severe COVID-19. *Frontiers of medicine*. 2020;14(5):664-73.

## Corona virus, origin and disease characteristics till cell therapy by mesenchymal stem cells and exosomes: a gate for an effective therapeutic strategies

Amini E Ph.D.\*<sup>1</sup>, Mohammadi P B.Sc.<sup>2</sup>, Eslami K B.Sc.<sup>2</sup>, Shafizadeh A B.Sc.<sup>2</sup>, Sadat Mousavi Befrouei Z B.Sc.<sup>2</sup>, Allahgholi A B.Sc.<sup>2</sup>, Fallah S B.Sc.<sup>3</sup>

1. Department of Animal Biology, Faculty of Biological Sciences, Kharazmi University, Tehran, Iran
2. Department of Biotechnology, Faculty of Biological Sciences, Kharazmi University, Tehran, Iran
3. Department of Cell & Molecular Biology, Faculty of Biological Sciences, Kharazmi University, Tehran, Iran

\* Email corresponding author: [elaheh.amini@khu.ac.ir](mailto:elaheh.amini@khu.ac.ir); [elah.amini81@gmail.com](mailto:elah.amini81@gmail.com)

Received: 19 Aug. 2021

Accepted: 2 Nov. 2021

---

### Abstract

**Aim:** Regarding to prevalence of corona disease worldwide, evaluating of therapeutic strategies for this epidemic is very valuable. The aim of this study, was to introduce different strains of coronavirus, to investigate the cause of SARS-CoV-2 disease and cell therapy strategies using stem cells and extracellular vesicles derived from stem cells. This research is considered as a basic and descriptive-analytical on the basis of research purpose and method. In this study, the keywords including corona, cell therapy, mesenchymal stem cells and exosome were used. The search was conducted in the Google Scholar, PubMed, SCOPUS, ISI Web of Knowledge databases. The investigation period was also considered from December 2019 to June 2021. So far, seven species of the coronavirus family have been identified that can transmit to humans. In a recent report, researchers looked at stem cell-derived systems to further investigate the emerging form of beta-coronavirus, SARS-CoV-2 in the body. Cell therapy using stem cells is a valuable option; because these cells have functional immunity by creating organoids in the culture medium and maintaining signaling polarity. Therefore, in the two- or three-dimensional culture model, the use of stem cells has become an applied model for studying the pathogenicity of the virus. Eventually, exosome derived stem cells are another candidate with regenerative potential on injured lung which was considered as valuable therapeutic strategy in these disease.

**Keywords:** COVID-19, Cell Therapy, Mesenchymal Stem Cells, Exosome, Regeneration