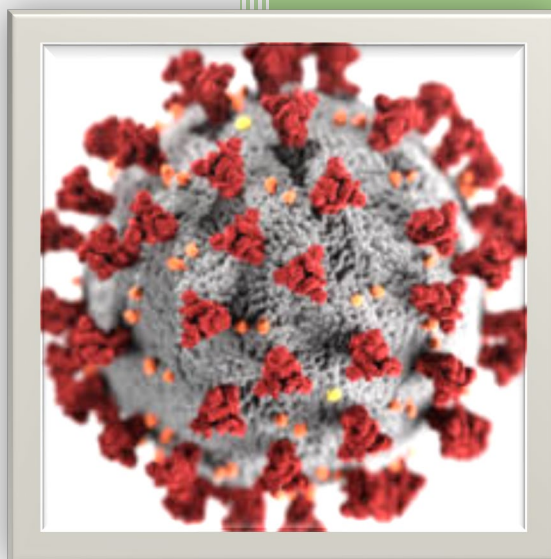


دانشگاه تربیت مدرس
دانشکده علوم پزشکی
معاونت پژوهشی و فناوری



دیده‌بانی علمی بیماری کووید ۱۹



شماره سی و یکم:

کاربرد درمانی سلول بنیادی مزانشیمی در کووید-۱۹

دکتر سارا صعودی، دکتر احمد زواران حسینی

گروه ایمنی شناسی، دانشکده علوم پزشکی،

دانشگاه تربیت مدرس

soudi@modares.ac.ir

فضای مجازی آمیخته از اطلاعات علمی و شبه علمی است که ممکن است باعث سردرگمی استفاده کنندگان شود. هدف از این سلسله مباحث علمی، ارائه اطلاعات معتبر، دارای شناسنامه و تهیه شده توسط اساتید درباره کووید ۱۹ می‌باشد.

برای مشاهده سری کامل یادداشت‌ها به لینک زیر مراجعه فرمایید:

[HTTP://WWW.MODARES.AC.IR/~COVID](http://www.modares.ac.ir/~COVID)

۱۲ خرداد ۱۳۹۹

کاربرد درمانی سلول بنیادی مزانشیمی در کووید-۱۹

دکتر سارا صعودی، دکتر احمد زواران حسینی

گروه ایمنی شناسی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس

soudi@modares.ac.ir

مقدمه

سال‌هاست که استفاده از سلول‌های بنیادی با منشأ جنینی یا بالغین در درمان بسیاری از بیماری‌ها مورد توجه قرار گرفته است. در تمام این موارد سلول‌های بنیادی یا نقش بازسازی بافت و ترمیم را به عهده دارند یا با جهت‌دهی و تنظیم پاسخ‌های ایمنی به بهبود آسیب وارده کمک می‌نمایند. امروزه سلول‌های بنیادی مزانشیمی کاربرد رو به گسترشی در درمان بیماری‌های حاصل از عملکرد نادرست سیستم ایمنی نظیر بیماری‌های خودایمن، بیماری‌های التهابی مزمن و عفونت‌ها به عهده گرفته‌اند. اگرچه اثربخشی استفاده از این سلول‌ها صددرصد نیست، اما به دلیل نتایج امیدوارکننده‌ای که در کارآزمایی‌های بالینی عفونت‌های شایع انگلی، باکتریایی و ویروسی داشتند، کاندیدای مناسبی در درمان بیماری‌های نوظهور مانند کووید-۱۹ محسوب می‌شوند (۱ و ۲). در ادامه ابتدا به ایمونوپاتولوژی در بیماری کووید-۱۹ می‌پردازیم، سپس اثرات ایمونوتراپی سلول‌های بنیادی مزانشیمی را توضیح می‌دهیم و در نهایت به خلاصه کارآزمایی‌های بالینی در حال انجام اشاره خواهیم نمود.

ایمونوپاتولوژی کووید-۱۹

ایمونوپاتولوژی به رفتار نامناسب و غیرحفاظتی سیستم ایمنی که موجب ناهنجاری در ساختار و عملکرد زیستی بافت می‌شود، اطلاق می‌گردد. بررسی‌ها و شواهد موجود در بیماری کووید-۱۹ نشان داده است که عملکرد نامناسب سیستم ایمنی اصلی‌ترین دلیل بیماری‌زایی و کشندگی این بیماری است. در زیر به چند عامل مهم ایمونولوژیک در مقابله با کروناویروس جدید SARS-CoV-2 اشاره می‌کنیم.

- **پلی‌مورفیسم ژن‌های تنظیم‌کننده پاسخ‌های ایمنی** - کیفیت و کمیت اپی‌توپ‌هایی که توسط آنتی‌ژن‌های سازگاری‌نسجی‌انسان (Human Leukocyte Antigen-HLA) عرضه می‌شود بر پیامد نوع و فعالیت پاسخ لنفوسیت‌های T helper و T cytotoxic در افراد مختلف تاثیرگذار است (۱). اگرچه هنوز ال‌های پرریسک HLA در عفونت کووید-۱۹ مشخص نشده‌اند، اما بررسی‌های قبلی، نقش حفاظتی ال‌های HLA-A*0201، HLA-DR0301، HLA-Cw1502 و نقش افزایش استعداد به ابتلا را در ال‌های HLA B*0703، HLA-DR B1*1202، HLA-B*4601 و HLA-Cw*0801 در عفونت سارس (SARS-CoV) نشان داده‌اند (۳).

- **لنفوپنی** - کاهش تعداد لنفوسیت‌ها به 10^9 سلول در لیتر، نشان‌دهنده لنفوپنی است که در تشخیص آزمایشگاهی ابتلا به عفونت نقش دارد. دلیل کاهش تعداد لنفوسیت‌های خون محیطی، مهاجرت آن‌ها به بافت‌های آلوده و اعضای لنفی و یا افزایش مرگ لنفوسیت‌هاست. بررسی‌های انجام شده در کووید-۱۹، ارتباط کاهش لنفوسیت‌ها با وخامت بیماری را تأیید می‌نماید. عامل اصلی لنفوپنی در کووید-۱۹ افزایش سایتوکاین‌های التهابی و القای آپوپتوز توسط ویروس می‌باشد (۴-۶).

• **فرسودگی سلول T (T cell exhaustion)** - عملکرد لنفوسیت‌های T سیتوتوکسیک، سبب حذف سلول‌های آلوده به ویروس و کاهش بار ویروس می‌شود. اگر عملکرد این سلول‌ها، به دلیل مواجهه با مقادیر بالای ویروس، حضور سایتوکاین‌های ضدالتهابی و افزایش پذیرنده‌های مهاری (Tim3, NKG2A, PD-1) در سطح سلول مختل گردد، با عفونت پیش‌رونده ویروسی مواجه خواهیم بود. فرسودگی لنفوسیت‌های T، از جمله دلایل وخامت بیماری در مبتلایان کووید-۱۹ است. بررسی‌ها، افزایش پذیرنده‌های مهاری و کاهش تولید IFN- γ ، IL-2، TNF- α و گرانزیم B را در لنفوسیت‌های سیتوتوکسیک مبتلایان کووید-۱۹ نشان می‌دهد که پس از بهبودی به حالت عادی بازمی‌گردند (۸ و ۷).

• **آنتی‌بادی‌های بیماری‌زا (Pathogenic Antibodies)** - شکل‌گیری پاسخ ایمنی همورال و تولید آنتی‌بادی‌های نوترالیزان علیه ویروس‌ها، از پاسخ‌های حفاظتی مهم و از اهداف واکسیناسیون در عفونت‌های ویروسی محسوب می‌شود. با این حال شواهد بسیاری نشان می‌دهند که آنتی‌بادی‌های اختصاصی و غیراختصاصی می‌توانند از طریق پذیرنده‌های FC و پذیرنده‌های کمپلمان، زمینه انتقال ویروس به سلول‌های میزبان را فراهم آورند. این پدیده به جای مهار عفونت ویروسی به گسترش ویروس و وخامت بیماری کمک می‌کند (۹). متأسفانه بررسی‌های مختلف، وجود ارتباط مثبت بین افزایش آنتی‌بادی IgG علیه عفونت SARA-CoV2 را با پیش‌روی بیماری در مبتلایان به کووید-۱۹ تأیید کرده‌اند (۱۰).

• **طوفان سایتوکاین (Cytokine Storm)** - شکل‌گیری پاسخ‌های ایمنی غیرحفاظتی در عفونت‌ها، سبب القای پاسخ‌های التهابی سیستمیک و افزایش کموکاین‌ها و سایتوکاین‌های التهابی می‌گردد که طوفان سایتوکاینی نام دارد. در زمان رخداد طوفان سایتوکاینی، منوسیت‌ها و نوتروفیل‌ها در جریان خون محیطی فعال شده و با ایجاد پاسخ ایمنی و ترشح سایتوکاین‌های پیش‌التهابی باعث تخریب اندوتلیوم عروق شده و وارد بافت‌ها می‌گردند. در نهایت، فعالیت التهابی سلول‌های ایمنی ساکن و مهاجر در بافت، سبب تخریب بافت و از دست رفتن عملکرد ارگان‌ها می‌شود (۱۱). بررسی‌های متعدد، عامل اصلی از بین رفتن عملکرد ریه در بیماری کووید-۱۹ را طوفان سایتوکاینی می‌دانند که در صورت عدم کنترل منجر به مرگ بیمار می‌گردد. مبتلایان کووید-۱۹ که در بخش مراقبت‌های ویژه بستری شده‌اند، سطح سرمی بالایی از میانجی‌گرهای التهابی شامل IL-2، IL-6، MCP-1، GCSF و IP-10 دارند (۱۲).

تنظیم پاسخ‌های ایمنی به واسطه سلول‌های بنیادی مزانشیمی

• **مهاجرت به بافت هدف** - در افراد سالم، بخش عمده‌ای از سلول‌های بنیادی مزانشیمی پس از تزریق وریدی وارد ریه می‌شوند و پس از چند روز توقف در ریه، از این عضو خارج شده و وارد طحال و کبد می‌شوند. چنانچه در بدن، کانون عفونت یا التهاب وجود داشته باشد، سلول‌های بنیادی مزانشیمی پس از خروج از ریه در واکنش به شیب کموکاینی و سایتوکاینی تولید شده، به سمت محل التهاب و عفونت حرکت می‌کنند (۱۳). از این‌رو با توجه به التهاب ریه در زمان عفونت کووید-۱۹، به نظر

می‌رسد مقادیر بالایی از سلول‌های بنیادی تزریق‌شده در مبتلایان کووید-۱۹، وارد عضو درگیر یعنی ریه شده و در همان عضو باقی بمانند.

- **مهار آپوپتوز** - سلول‌های بنیادی مزانشیمی با ترشح فاکتورهای رشد مختلف مانع القای آپوپتوز در اثر هیپوکسی، پرتوها، مواد شیمیایی و عفونت‌ها می‌شوند؛ از سوی دیگر می‌توانند با ترشح سایتوکاین‌ها و فاکتورهای رشد، از آپوپتوز لنفوسیت‌ها نیز جلوگیری کرده و مانع لنفوپنی شوند و همچنین با مهار آپوپتوز سلول‌های بافت ریه و اندوتلیوم عروق مانع تخریب بافت آلوده گردند (۱۶-۱۴).

- **مهار پاسخ‌های التهابی** - سلول‌های بنیادی مزانشیمی می‌توانند از راه تماس مستقیم سلول-سلول با واسطه‌های غشایی مانند PDL-1، VCAM-1 و Gal-1 و یا از طریق ترشح فاکتورهای محلول مانند $TGF-\beta$ ، IDO، HLAG5، IL-10 و PGE2 مانع فعال شدن لنفوسیت‌ها و ترشح سایتوکاین‌های التهابی شوند. این سلول‌ها در شرایط التهابی زمینه تمایز لنفوسیت‌های T به رده TH2 و Treg را فراهم می‌آورند. مهار بلوغ سلول‌های دندریتیک و تحریک تمایز سلول‌های دندریتیک و ماکروفاژها به فنوتیپ ضدالتهابی (M2) از جمله ویژگی‌هایی است که آنها را به عنوان کاندیدای خوبی در درمان آثار مخرب طوفان سایتوکاینی و التهاب ناشی از سپسیس مطرح می‌نماید (۱۷ و ۱۸). کارآزمایی‌های بالینی متعددی اثربخشی این سلول‌ها را در درمان سندرم حاد تنفسی ناشی از عفونت‌های ویروسی نظیر آنفلوانزا تأیید کرده‌اند (۱۹ و ۲۰).

- **تولید فرآورده‌های ضد میکروبی** - سلول‌های بنیادی مزانشیمی با داشتن حس‌گرهای میکروبی می‌توانند با شناسایی توالی‌های اسیدنوکلئیکی ویروس‌ها، اقدام به تولید اینترفرون بتا کنند. اینترفرون بتا با القای بیان ده‌ها ژن ضد ویروس (interferon stimulated genes)، شبکه‌ای از دفاع ضد ویروسی را در سلول‌های میزبان فعال می‌کند (۲۱ و ۲۲).

- **ترمیم بافت آسیب‌دیده** - سلول‌های بنیادی مزانشیمی با کاهش التهاب و ترشح فاکتورهای رشد، زمینه را برای ترشح ماتریکس خارج سلولی و رشد و تمایز سلول‌های پیش‌ساز به بافت هدف فراهم می‌آورند (۲۳). کارآزمایی‌های بالینی نشان‌دهنده است که استفاده از سلول‌های بنیادی مزانشیمی در عفونت‌های تنفسی، سبب ترمیم بافت ریه و بازیابی عملکرد آن می‌شود. همچنین این سلول‌ها می‌توانند به ترمیم آثار مخرب ناشی از سندرم حاد تنفسی شامل تخریب دیواره نایژه‌ها، ادم، هایپرپلازی و پنوموسیستیس کمک نمایند (۲۴ و ۲۵).

کارآزمایی‌های بالینی

در تعداد کمی از افراد مبتلا به کووید-۱۹ بستری در بخش مراقبت‌های ویژه که علائم سندرم حاد تنفسی داشتند، کارآزمایی سلول‌درمانی با استفاده از سلول‌های بنیادی مزانشیمی صورت گرفت. سلول‌درمانی در این افراد منجر به بازیابی عملکرد ریه، کاهش واسطه‌گرهای التهابی (مانند سایتوکاین‌های التهابی و CRP در سرم افراد)، افزایش لنفوسیت‌های خون محیطی و افزایش سایتوکاین‌های ضدالتهابی و در نهایت بهبود افراد گردید (۲۶ و ۲۷). با توجه به توانایی این روش در کنترل پاسخ‌های

التهابی و کمک به بازیابی عملکرد ریه، اکنون بیش از بیست کارآزمایی بالینی در سراسر جهان در حال انجام است و همچنان آمار این شیوهی درمانی رو به افزایش است. در جدول زیر به خلاصه ای از نتایج کارآزمایی‌های بالینی ثبت شده اشاره می‌شود.

جدول شماره ۱: خلاصه‌ای از کارآزمایی‌های بالینی سلول‌های بنیادی مزانشیمی

منشأ	شیوه تجویز	تعداد سلول	دفعات سلول‌درمانی	اثرات تنظیم ایمنی
بافت چربی	تزریق وریدی	۱۰ ^۶ سلول در هر کیلوگرم وزن بدن	یک نوبت	کاهش سایتوکاین‌های التهابی سرم
ژله وارنون	استنشاقی		سه نوبت (هر ۳ روز یکبار)	افزایش لنفوسیت‌های خون محیطی
بندناف			چهار نوبت (هر ۲ روز یکبار)	افزایش سایتوکاین‌های ضدالتهابی سرم
مغز استخوان			پنج نوبت (روزی یکبار)	کاهش پروتئین‌های فاز حاد سرم

پیام برای سیاست‌گذاران و مدیران: با توجه به اثربخشی درمان با سلول‌های بنیادی مزانشیمی در بیماری‌های مختلف، ضروری است تا نسبت به شکل‌گیری بانک سلول‌های بنیادی مزانشیمی در کشور و همچنین بانک اطلاعاتی جامع، جهت ثبت داده‌های بالینی و آزمایشگاهی به دست آمده از کارآزمایی‌ها و پژوهش‌های موردی اقدام گردد.

پیام برای پژوهشگران: با توجه به اینکه منشأ سلول‌های بنیادی مزانشیمی، تعداد دفعات تجویز، مسیر تجویز سلول یا فرآورده‌های سلول‌های بنیادی مزانشیمی و وضعیت التهابی بیمار تأثیر بسیاری در نتیجه سلول‌درمانی دارند، لازم است تا پژوهشگران موارد فوق را در طراحی کارآزمایی‌های بالینی مدنظر قرار داده و با تشکیل کارگروه‌های تخصصی و بررسی سوابق موجود از سلول‌درمانی بیماران در کشور، پروتکل‌های درمانی را تعریف و از هرگونه آزمون و خطا در این خصوص پرهیز نمایند.

پیام برای عموم: استفاده از سلول‌های بنیادی مزانشیمی و فرآورده‌های آن، تنها یک روش درمانی کمکی برای تسریع روند بهبود و بازیابی عملکرد صحیح سیستم ایمنی و عضو درگیر محسوب می‌شود. از این‌رو متخصصان سلول‌درمانی با توجه به شرایط بالینی بیمار در خصوص ضرورت استفاده از این روش، تصمیم‌گیری می‌نمایند. همچنین، این شیوهی درمانی باید در بیمارستان‌ها و مراکز معتبر سلول‌درمانی، زیر نظر متخصصین و با اتخاذ تدابیر مربوطه انجام شود و در تمام مراکز درمانی قابل انجام نمی‌باشد.

منابع

1. Jenefer M. Blackwell, Sarra E. Jamieson, and David Burgner. HLA and Infectious Diseases. CLINICAL MICROBIOLOGY REVIEWS, Apr. 2009, p. 370-385
2. Nicole B. Crux¹, and Shokrollah Elahi. Human Leukocyte Antigen (HLA) and Immune Regulation: How Do Classical and Non-Classical HLA Alleles Modulate Immune Response to Human Immunodeficiency Virus and Hepatitis C Virus Infections? Front. Immunol., 2017.
3. Li X, Geng M, Peng Y, Meng L, Lu S. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. Journal of Pharmaceutical Analysis. 2020
4. Li Tan, Qi Wang, Duanyang Zhang, Jinya Ding, Qianchuan Huang, Yi-Quan Tang, Qiongshu Wang and Hongming Miao. Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study. Signal Transduction and Targeted Therapy (2020) 5:33
5. Kobporn Boonnak, Leatrice Vogel, Friederike Feldmann, Heinz Feldmann, Kevin L. Legge, and Kanta Subbarao. Lymphopenia associated with highly virulent H5N1 virus
6. infection due to plasmacytoid dendritic cell mediated apoptosis of T cells. J Immunol. 2014 June 15; 192(12): 5906-5912.
7. Marie Warny, Jens Helby, Børge Grønne Nordestgaard, Henrik Birgens, StigEgil Bojesen. Lymphopenia and risk of infection and infection-related death in 98,344 individuals from a prospective Danish population-based study. PLOS Medicine. 2018.
8. Bo Diao, Chenhui Wang, Yingjun Tan, Xiewan Chen, Ying Liu, Lifan Ning, Li Chen. Reduction and Functional Exhaustion of T Cells in Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). <https://doi.org/10.1101/2020.02.18.20024364>.
9. Meijuan Zheng, Yong Gao, Gang Wang, Guobin Song, Siyu Liu, Dandan Sun, Yuanhong Xu and Zhigang Tian. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. Cellular & Molecular Immunology (2020) 17:533 - 535.
10. SOL M. CANCEL TIRADO and KYOUNG-JIN YOON. Antibody-Dependent Enhancement of Virus Infection and Disease. VIRAL IMMUNOLOGY. Volume 16, Number 1, 2003
11. Zhang, B. et al. Immune phenotyping based on neutrophil-to-lymphocyte ratio and IgG predicts disease severity and outcome for patients with COVID-19. Preprint at medRxiv <https://doi.org/10.1101/2020.03.12.20035048> (2020)
12. John R. Teijaro. Cytokine storms in infectious diseases. Semin Immunopathol (2017) 39:501-503
13. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. The Lancet. 2020.
14. Rustad KC¹, Gurtner GC. Mesenchymal Stem Cells Home to Sites of Injury and Inflammation. Adv Wound Care (New Rochelle). 2012 Aug;1(4):147-152.
15. Zheng M, Gao Y, Wang G, Song G, Liu S, Sun D, et al. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. Cellular & molecular immunology. 2020:1-3.

16. Murphy MB, Moncivais K, Caplan AI. Mesenchymal stem cells: environmentally responsive therapeutics for regenerative medicine. *Experimental and Molecular Medicine*. 2013;45:1-16.
17. Bernard O, Jeny F, Uzunhan Y, Dondi E, Terfous R, Label R, et al. Mesenchymal stem cells reduce hypoxia-induced apoptosis in alveolar epithelial cells by modulating HIF and ROS hypoxic signaling. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*. 2018;314(3):L360-L71.
18. Kode JA, Mukherjee S, Joglekar MV, Hardikar AA. Mesenchymal stem cells: immunobiology and role in immunomodulation and tissue regeneration. *Cytotherapy*. 2009;11(4):377-91.
19. Mei SH, Haitsma JJ, Dos Santos CC, Deng Y, Lai PF, Slutsky AS, et al. Mesenchymal stem cells reduce inflammation while enhancing bacterial clearance and improving survival in sepsis. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2010;182(8):1047-57.
20. Han J, Liu Y, Liu H, Li Y. Genetically modified mesenchymal stem cell therapy for acute respiratory distress syndrome. *Stem Cell Research & Therapy*. 2019;10(1):386.
21. Chen J, Hu C, Chen L, Tang L, Zhu Y, Xu X, et al. Clinical study of mesenchymal stem cell treating acute respiratory distress syndrome induced by epidemic Influenza A (H7N9) infection, a hint for COVID-19 treatment. *Engineering*. 2020.
22. Kun Yang, Jinli Wang, Minhao Wu, Meiyu Li, Yi Wang & Xi Huang. Mesenchymal stem cells detect and defend against gammaherpesvirus infection via the cGAS-STING pathway. *SCIENTIFIC REPORTS*, 2015. 5 : 782.
23. William M. Schneider, Meike Dittmann Chevillotte, and Charles M. Rice. Interferon-Stimulated Genes: A Complex Web of Host Defenses. *Annu Rev Immunol* . 2014 ; 32: 513-545.
24. DiMarino AM, Caplan AI, Bonfield TL. Mesenchymal stem cells in tissue repair. *Frontiers in immunology*. 2013;4:201.
25. Laffey JG, Matthay MA. Fifty years of research in ARDS. Cell-based therapy for acute respiratory distress syndrome. Biology and potential therapeutic value. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2017;196(3):266-73.
26. Wilson JG, Liu KD, Zhuo H, Caballero L, McMillan M, Fang X, et al. Mesenchymal stem (stromal) cells for treatment of ARDS: a phase 1 clinical trial. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2015;3(1):24-32.
27. Leng Z, Zhu R, Hou W, Feng Y, Yang Y, Han Q, et al. Transplantation of ACE2-mesenchymal stem cells improves the outcome of patients with COVID-19 pneumonia. *Aging and disease*. 2020;11(2):216-28.
28. Orleans L, is Vice H, Manchikanti L. 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.