

COVID-19 Hastalarında Mezenkimal Kök Hücre Tedavisi ve Yeni Yaklaşımlar

Serbay Özkan , Meral Koyutürk 

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Cite this article as: Özkan S, Koyutürk M. *Mesenchymal Stem Cell Therapy and New Approaches in COVID-19 Patients.* Cerrahpaşa Medical Journal 2020; 44(2): 57-64.

Öz

2019 yılı Aralık ayının sonlarında Çin'in Wuhan şehrinde ortaya çıkan yeni tip koronavirüs kaynaklı enfeksiyon, dünya genelinde hızlı şekilde yayılmakta olan bir pandemiye dönüşmüştür. Bu yeni tip koronavirüsün sebep olduğu hastalık Dünya Sağlık Örgütü tarafından resmi olarak COVID-19 (Coronavirus disease-19) olarak duyurulmuştur. COVID-19'un klinik spektrumu değişkenlik göstermekte olup, ventilasyon desteğinin gerektiği akut respiratuvar distres sendromu (ARDS), sepsis, septik şok ve çoklu organ yetmezliği sendromu gibi klinik tablolar ortaya çıkabilmektedir ve özellikle yaşlılarda ve/veya kronik hastalığı olan bireylerde yüksek mortaliteye sebep olmaktadır. Her ne kadar, dünyanın dört bir yanındaki ilaç ve araştırma laboratuvarları, yeni tip koronavirüs için aşı ve tedavi geliştirme çalışmalarına başlamış olsalarda bu çalışmaların sonuçlanmasının aylar süreceği ön görülmektedir. Bu durum, hastalığın tedavisinde etkili olabilecek alternatif ve acil çözüm arayışlarını gerekli kılmıştır. Hastalığın patogenezi incelendiğinde, immün sistemin aşırı reaksiyon göstermesine bağlı olarak ortaya çıkan sitokin fırtınasının sebep olduğu sistemik hasarın oldukça önemli olduğu görülmüştür. Bu sebeple; Covid-19 enfekte hastaların aşırı aktifleşmiş bağışıklık sistemlerinin kontrol altına alınmasının, hastalığın tedavisinde etkili olabileceği düşünülmüş ve güçlü immünmodülatör kapasiteye sahip mezenkimal kök hücreler (MKH'ler) tedavi amacıyla uygulanmaya başlanmış ve olumlu sonuçlar elde edilmiştir. Her ne kadar MKH'lerin COVID-19 enfeksiyonundaki tedavi protokolleri ve klinik kullanım kriterleri değişkenlik gösterse de alınan kısa süreli ilk sonuçlar umut vaat eden terapötik potansiyele sahip oldukları yönündedir.

Anahtar kelimeler: COVID-19, yeni tip koronavirüs, mezenkimal kök hücreler, hücre tedavisi, immünmodülasyon, sitokin fırtınası

Mesenchymal Stem Cell Therapy and New Approaches in COVID-19 Patients

Abstract

The new type of coronavirus-borne infection, which appeared in Wuhan, China in late December 2019, has turned into a rapidly spreading worldwide pandemic. The disease caused by this new type of coronavirus has been officially announced by the World Health Organization as COVID-19 (Coronavirus disease-19). The clinical spectrum of COVID-19 manifests variations as including respiratory distress syndrome (ARDS) in which ventilation support is required, sepsis, septic shock and multiple organ failure syndrome and may result in high mortality especially in the elder patients and/or in chronic disease. Although drug and research laboratories around the world have started vaccination and treatment development studies for the new type of coronavirus, it is foreseen that these studies will take months to complete. This situation made it indispensable to seek alternative and urgent solutions that may be effective in the treatment of the disease. When the pathogenesis of the disease was examined, it was seen that systemic damage caused by cytokine storm resulted from excessive reaction of the immune system is very important. Therefore; taking under control of over-activated immune systems of COVID-19 infected patients was thought to be effective in the treatment of the disease and mesenchymal stem cells (MSCs) which are characterized with prominent strong immunomodulatory capacity were started to be applied for the treatment and the positive results were obtained. Even though the treatment protocols and clinical application criterias for MSCs in COVID-19 infections have not yet been regulated, the first results have indicated that MSCs have significant promising therapeutic potential.

Keywords: COVID-19, new type coronavirus, mesenchymal stem cells, cell therapy, immunomodulation, cytokine storm

Koronavirüsler

Koronavirüsler insan solunum sistemini hedefleyen hafiften şiddetliye doğru değişebilen solunum sistemi belirtileriyle seyreden zoonotik patojenlerdir. Koronavirüsler; spike (S), membran (M) ve nükleokapsid (N) proteinlerinin antijenik ilişkilerine dayanan ve viral genetik filogeni ile de desteklenen üç gruba ayrılmış-

tır. Aynı ve farklı koronavirüsler arasında gerçekleşen genetik rekombinasyon ile genetik çeşitliliğinin arttığı bildirilmiştir [1].

2003 yılına kadar, 229E, OC43, NL63 ve HKU1 koronavirüs formları, normal bireylerde hafif üst solunum yolu enfeksiyonlarının nedeni olarak kabul edildiği için, patojen olarak çok az ilgi odağı olmuştur. Ancak 2003 ve 2012 yıllarında koronavirüs (CoV) kaynaklı, şiddetli akut respiratuvar sendromu (SARS) ve Orta Doğu respiratuvar sendromunun (MERS), toplum sağlığı için büyük tehdit oluşturmaları nedeniyle farklı alanlarda çok sayıda çalışmanın odağı olmuştur [2].

Geliş Tarihi/Received: 12.05.2020 **Kabul Tarihi/Accepted:** 02.06.2020
Çevrimiçi Yayın Tarihi/Available Online Date: 10.06.2020
Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Meral Koyutürk, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
E-posta/E-mail: koyuturk@istanbul.edu.tr
DOI: 10.5152/cjm.2020.20017

2019 yılı Aralık ayının sonlarında Çin'in Wuhan şehrinde başlayan ve pandemiye dönüşen enfeksiyondan etkilenen ilk hastalar, etyolojisi bilinmeyen pnömoni tanısıyla tedavi altına alınmıştır. Bu hastalardan elde edilen örneklerle yapılan tam uzunluk genom analizleri, hastalık kaynağı olan virüsün tüm hastalarda %99'un üzerinde ve SARS-CoV ile de %79,6 oranında benzer sekanslara sahip olduğunu göstermiştir [3, 4]. İki virüs tipi için, 7 adet korunmuş yapısal olmayan protein domainlerinin eşlenik protein sekans analizi de, bu virüsün SARS-CoV ailesinden olduğunu göstermiştir. Bu sebeple, enfeksiyonun kaynağı yeni tip koronavirüs (SARS-CoV-2) olarak tanımlanmıştır [4]. Tüm bunların yanında, yeni tip koronavirüsün de spike reseptör bağlayıcı domaininin (RBD'nin) SARS-CoV ile yüksek oranda benzerlik gösterdiği, dolayısıyla da anjiyotensin dönüştürücü enzim-2 (ACE2) reseptörleri aracılığı ile konak hücreyi enfekte ettiği tespit edilmiştir [5]. Bu yeni tip koronavirüsün sebep olduğu hastalık Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından resmi olarak COVID-19 (Coronavirus disease-19) olarak duyurulmuştur [6].

COVID-19 semptomları, klinik seyri ve patogenezi

COVID-19 enfeksiyonunun semptomları ortalama olarak inkübasyonunun 5,2 gününde ortaya çıkmaktadır [7]. Ölümle sonuçlanan vakaların süresi ise 6 ile 41 gün arasında değişmekle birlikte ortalama 14 gündür [8]. Bazı olgularda semptom görülmemekle birlikte, çoğunlukla yüksek ateş, öksürük ve yorgunluk görülmekte olup, baş ağrısı, diyare, solunum güçlüğü, lenfopeni ve tükürük üretiminde artış eşlik edebilmektedir [9]. Klinik spektrum değişkenlik göstermekte olup, ventilasyon desteğinin gerektiği solunum yetmezliği, sepsis, septik şok ve çoklu organ yetmezliği sendromu gibi klinik tablolar ortaya çıkabilmektedir [10]. Toraks bilgisayarlı tomografisi (BT) ile elde edilen klinik bulgular pnömoni ile uyumluluk göstermektedir, RNAemia, akut kardiyak hasar, ikincil enfeksiyonlar, subplevral buzlu cam opaklıklarının varlığı ve akut respiratuvar distres sendromu (ARDS) ayırt edici komplikasyonlar arasında sayılmaktadır [8, 9, 11]. Bu noktada genel olarak ARDS; doğal bağışıklık yanıtının rol oynadığı, lokal pulmoner reaksiyondan ziyade akciğerler ve diğer organ sistemle-

ri arasında çift yönlü etkileşimin gerçekleştiği sistemik bir inflammatuar hastalık olarak değerlendirilebilir. Bu sendrom nedeniyle kaydedilen hastaların çoğunun akciğer fonksiyon yetmezliğine bağlı hipoksemiden veya multisistem organ yetmezliğinden öldüğü bilinmektedir. Bu nedenle farmakolojik bir tedavi geliştirilebilmesi için, ARDS' de rol oynayan mediatör ve yollar hakkında daha fazla bilgi sahibi olmanın önemi vurgulanmıştır [12]. Akciğerlerdeki inflammatuar reaksiyon, bronşiyal epitel, alveoler makrofajları ve vasküler endoteli etkiler ve proteinden zengin ödematöz sıvının alveollere birikmesine neden olur. Alveoler makrofajlar, inflamasyonun düzenlenmesinde önemli bir rol oynar. ARDS hastalarının plazmalarında ve bronkoalveolar lavaj sıvılarında IL-1 β , TNF- α , IL-6, ve IL-8 inflammatuar sitokinlerinin yükseldiği bildirilmiştir [13].

SARS-CoV'a ait spike RBD'nin, konak hücreye ait ACE2 reseptörü ile etkileşime girdiği ve transmembranik serin proteaz enziminin (TMPRSS2) aktivasyonu ile hücre zarına füzyonun indüklenerek konakçı hücreye girişin sağlandığı bildirilmiştir [14, 15]. Bu bağlamda, SARS-CoV ve SARS-CoV-2 reseptör bağlanma domainlerinin amino asit dizilimlerinin %72 özdeşliğe sahip olduğu ve moleküler simülasyonla benzer üçlü yapılarda oldukları gösterilmiştir [16]. Ayrıca, SARS-CoV için tanımlanan mekanizmaya benzer şekilde; yeni tip koronavirüsün de konakçı hücreye ACE2 reseptörü aracılığıyla bağlandığı ve TMPRSS2 proteaz enzim aracılığıyla giriş yaptığı bildirilmiştir [17]. ACE2 reseptörleri başlıca akciğerlerdeki alveolar tip 2 hücre yüzeyinde olmak üzere kalp, karaciğer, böbrek ve sindirim sistemi hücreleri ile düz kas hücrelerinde de eksprese olmaktadır. Bu sebeple, kan dolaşımına giren virüs tüm vücuda yayılmakta ve organlardaki ACE2 reseptörü eksprese eden tüm hücreler bağışıklık sistemi ile yeni tip koronavirüsün savaş alanına dönmektedir. Bu durum, hastalarda ARDS'nin yanında miyokardiyal hasar, aritmi, akut böbrek hasarı, septik şok ve çoklu organ yetmezliğine bağlı ölümlerin görülmesini de açıklamaktadır.

Tüm enfeksiyonlarda olduğu gibi COVID-19 enfeksiyonunun tedavisindeki başarı da temel olarak hastanın bağışıklık sisteminin gücüyle ilişkidir. Ancak hastanın virüse karşı aşırı aktifleşmiş bağışıklık sistemi, çok sayıda sitokin ve kemokinin salınımını tetikler ve bu durum "şiddetli sitokin fırtınası" olarak tanımlanır ve sitokin fırtınasının hastalığın şiddetinin artmasının altında yatan önemli faktörlerden birisi olduğu düşünülmektedir [10]. Bu sitokin ve kemokinler arasında IL1- β , IL1RA, IL7, IL8, IL9, IL10, temel FGF2, GCSF, GMCSF, IFN γ , IP10, MCP1, MIP1 α , MIP1 β , PDGFB, TNF α , ve VEGFA bulunmaktadır. Durumu kritik seviyeye gelip yoğun bakım ünitesine alınan hastaların kanındaki, IL2, IL7, GCSF, IP10, MCP1, MIP1 α , and TNF α gibi inflammatuar sito-

Ana Noktalar

- Yeni tip koronavirüs hastalığı (Covid-19) dünya genelinde hızlı şekilde yayılmakta olan bir pandemidir.
- Covid-19 patogenezi, immün sistemin aşırı reaksiyon göstermesi ile ortaya çıkan sitokin fırtınasına bağlı sistemik hasar önemli bir yer tutmaktadır.
- Mezenkimal kök hücreler güçlü immün-modülatör kapasiteleri ile Covid-19 tedavisi için önemli bir alternatif olarak görülmektedir.

kinlerin seviyesinin ciddi oranda artış gösterdiği tespit edilmiştir [9, 18-20]. Tüm bunların yanında, COVID-19 pozitif 99 hastanın laboratuvar bulguları incelendiğinde; hemoglobin seviyesinin düştüğü, nötrofil, serum ferritin, eritrosit sedimentasyon hızı, C-reaktif protein ve laktat dehidrogenaz indekslerinin önemli oranda arttığı tespit edilmiştir [18]. Liu ve Li yeni tip koronavirüs ilişkili ORF8 ve yüzey glikoproteinlerinin porfirin ile kompleks oluşturabildiklerini ve ORF1ab, ORF10 ve ORF3a'nın ise koordineli bir şekilde hemoglobinin 1-beta zinciri üzerindeki *hem* grubuna saldırarak demiri ayrıştırıp porfirin açığa çıkardıklarını göstermiştir. Yeni tip koronavirüsün, bu mekanizma ile *hem* grubunun normal metabolizmasının bozulmasına ve serbest demir iyon birikimine sebep olarak biyokimyasal parametrelerde değişikliğe yol açtığı düşünülmektedir [21].

Potansiyel COVID-19 tedavi ajanı olarak mezenkimal kök hücreler

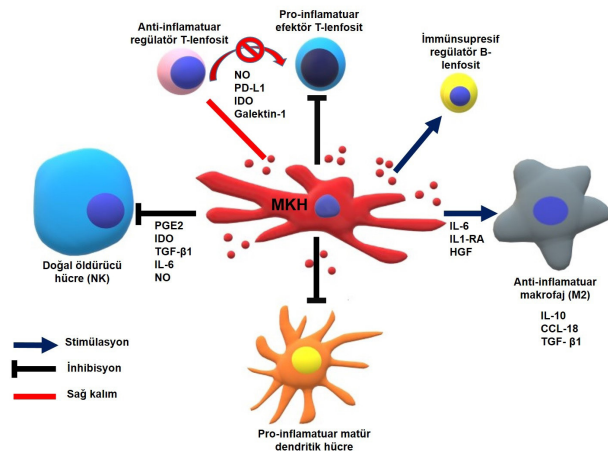
Dünyanın dört bir yanındaki ilaç ve araştırma laboratuvarları, çeşitli teknolojiler kullanarak yeni tip koronavirüs için aşı ve tedavi geliştirmek için yarışmaktadır. COVID-19 tedavisi için spesifik aşı ya da antiviral ilaç gelişimine ait pek çok çalışma başlamıştır. Özellikle aşı gelişimi için bazı araştırma grupları preklinik deneyleri sürdürürken, bazı gruplar faz 1 ve faz II aşamalarına geçtiklerini bildirmiştir [22]. Patojene karşı bağışıklık kazandırmanın uzun bir süreç olmasının yanında, koronavirüs ailesinin herhangi bir üyesine karşı bugüne kadar başarılı bir aşı geliştirilememiştir. Aşı geliştirme çalışmalarının sonuçlanmasının aylar süreceği düşünüldüğünde, hastalığın tedavisinde etkili olabilecek yöntemler üzerine yapılan çalışmalar oldukça önem kazanmaktadır [10]. Bu yöntemler arasında; geniş spektrumlu anti-viral ilaçlar ve HIV proteaz inhibitörlerinin uygulanması, iyileşen hastaların serumların-

dan elde edilen pasif antikor transferi, ACE2 reseptör inhibitörlerinin uygulanması ve son olarak da göbek kordonu kaynaklı mezenkimal kök hücrelerin uygulanması bulunmaktadır [10, 23].

Wang ve ark. [24], in vitro koşullarda COVID-19 ile enfekte ettikleri Vero-E6 hücrelerinde geniş spektrumlu anti-viral Remdesivir and klorokin uygulamasının olumlu sonuçları olduğunu bildirmiştir. Bir başka raporda da, hem klorokin hem de hidroksiklorokin etkili olduğu tanımlanmış ancak hidroksiklorokininin 5 günlük tedavi süresinde daha etkili olduğu gösterilmiştir [10]. Diğer taraftan bu tedavi yöntemlerinin etkisiz kaldığı durumlar da rapor edilmiştir [25, 26]. Yukarıda belirtildiği üzere, COVID-19'un tedavisi temel olarak hastanın bağışıklık sistemine bağlıdır. Bu noktada, bağışıklık sisteminin virüsü öldürmek için aşırı aktifleşmesinin *sitokin fırtınasına* sebep olduğu ve hastalığın seyrinin kötüleşmesindeki en önemli mekanizmalardan birinin bu olduğu bildirilmiştir. Bu sebeple, sitokin fırtınasının önüne geçilmesinin, enfekte hastaların tedavisinde anahtar rol oynayabileceği ileri sürülmüştür [10]. Bu noktada, mezenkimal kök hücrelerin (MKH'lerin) güçlü immünmodülatör özellikleri değerlendirildiğinde, sitokin fırtınasını hafifletirken, hastalığın şiddetini ve ölüm oranını azaltabileceği düşünülmüştür [20].

MKH'lerin immünmodülatör özellikleri

Mezenkimal kök hücreler (MKH'ler) ve salgıladıkları parakrin faktörler, terapötik anlamda özellikle rejeneratif tıpta oldukça önemli hücrelerdir [27-29]. Tüm bunların yanında son zamanlarda yapılan çalışmalar MKH'lerin güçlü immünmodülatör hücreler olduklarını göstermiştir [30, 31]. MKH'lerin immünmodülatör etki mekanizmaları incelendiğinde, immün sistem hücreleri ile oldukça kompleks etkileşim mekanizmalarının varlığı ortaya konmuştur (Şekil 1). Bu bağlamda, MKH'lerin monosit/makrofajların anti-inflamatuar/regülatör fenotip (Tip-2) yönünde polarizasyonunda ve pro-inflamatuar matür dendritik hücrelerin inhibisyonunda oldukça etkili oldukları gösterilmiştir [32, 33]. MKH'lerin salgıladıkları interlökin-1 reseptör antagonisti (IL1-RA), IL-6 ve hepatosit büyüme faktörlerinin (HGF'lerin) makrofajların anti-inflamatuar fenotip yönünde polarizasyonunda etkili olduğu ve bu makrofajların da yüksek seviyede IL-10, CCL-18 ve transforme edici büyüme faktör-beta1 (TGF-β1) üreterek anti-inflamatuar etkiyi arttırdıkları gösterilmiştir [31, 32]. Ayrıca, fare astım modelinde yapılan bir çalışmada, MKH'lerin akciğerlerdeki makrofajlar tarafından fagosit edilmesi sonrasında, makrofajların anti-inflamatuar karakter kazandıklarının gösterilmesi, MKH'lerin sitokin bağımsız olarak da anti-inflamatuar etki gösterdiklerini ortaya koymuştur [34].



Şekil 1. Mezenkimal kök hücrelerin, immün sistem hücreleri ile etkileşimi ve immün-modülatör etki mekanizmaları [31-34].

MKH'lerin anti-inflamatuar etki mekanizmalarından bir diğerinin, T hücrelerinin pro-inflamatuar efektör fenotip kazanmasını baskılaması olduğu bildirilmiştir. MKH'lerin, salgıladıkları nitrik oksit (NO), programlanmış ölüm ligand-1 (PD-L1), indoleamin 2,3 dioksijenaz (IDO), galektin-1 gibi parakrin faktörler aracılığı ile anti-inflamatuar regülatör T hücrelerinin fenotiplerini koruyarak pro-inflamatuar efektör T hücrelerine dönüşmelerini engellediği gösterilmiştir. Ayrıca, MKH'lerin salgıladıkları prostoglandin E2 (PGE2), IDO, TGF- β 1, IL-6 ve NO gibi parakrin faktörler aracılığı ile doğal öldürücü hücreler üzerinde inhibitör etki gösterdiği bildirilmiştir [31]. Tüm bu bulgular MKH'lerin oldukça güçlü immünmodülatör hücreler olduklarını göstermektedir. Ayrıca, bu hücrelerin allogenik olarak uygulanması sonrasında bağışıklık reaksiyonu oluşturmada bildirilmiştir. Bu özelliklerinin altında, bu hücrelerin majör histokompatibilite kompleks (MHC) sınıf I ekspresyonunu çok az, MHC sınıf II'yi ise hiç eksprese etmemeleri yatmaktadır [10]. Ancak allogenik olarak verilen MKH'lerin yaşam sürelerinin otolog MKH'lerle kıyaslandığında önemli oranda düşük olduğu bildirilmiştir [35]. Şiddetli ARDS'si olan iki hastaya allogenik MKH uygulamasının yapıldığı faz 2a klinik çalışmada, MKH'lerin canlılık oranının % 36 ila %85 arasında değiştiği bildirilmiştir [36]. MKH'lerin intravenöz yolla transferi sonrasında, bu hücrelerin büyük çoğunluğunun akciğerlerde biriktiği bilinmektedir [37]. Böylelikle, MKH'lerin pulmoner mikroçevreyi iyileştirdiği, alveolar epitelyal hücreleri koruyarak, pulmoner fibrozisi engellediği ve akciğer fonksiyonlarını iyileştirdiği tespit edilmiştir. MKH'lerin bu olumlu etkileri immünmodülatör ve farklılaşma yetenekleri ile gerçekleştirdiği düşünülmektedir [18, 25]. MKH'lerin immün modülasyonu; T ve B hücreleri, dendritik hücreler, makrofajlar ve doğal öldürücü hücreler ile direkt etkileşime girerek ya da çok sayıda sitokin salgılayarak parakrin etkileşim ile dolaylı olarak gerçekleştirdiği göz önünde bulundurulduğunda; sadece yerleştiği organda değil, uzaktaki hasarlanmış organlar üzerinde de inflammatuar yanıtın regülasyonu, doku tamiri ve rejenerasyonu aracılığı ile iyileştirici etki gösterdiği ileri sürülmüştür [10, 30].

COVID-19 enfeksiyonunda MKH tedavi uygulaması

MKH'lerin güçlü immünmodülatör etkileri ve COVID-19'un sitokin fırtınası olarak adlandırılan genel bir inflammatuar reaksiyonun gelişmesine sebep olması dikkate alındığında, MKH'lerin COVID-19'un tedavisinde etkili olabileceğine dair bulgular, bu hücrelerin kritik durumdaki hastalarda kullanıldığında, hastalığın şiddetini ve ölüm oranını azaltabileceğini göstermektedir [10]. Çin'de yeni tip koronavirüs ile enfekte olmuş hastaların kök hücre terapisi uygulanarak tedavi edilme-

sine yönelik yayınlanan bir vaka sunumu ve küçük bir hasta grubu üzerinde yapılmış klinik deneme oldukça dikkat çekicidir [25, 26].

Birinci olarak, şiddetli pnömoni, solunum yetmezliği ve çoklu organ yetmezliği sebebiyle ventilasyon cihazına bağlanmış 65 yaşındaki COVID-19 hastasına üçer gün arayla üç kez 5×10^7 allogenik göbek kordonu kaynaklı MKH (GK-MKH) uygulanmıştır. MKH transplantasyonu, hastanın cevap vermediği konvesiyonel tedavi ile beraber uygulanmıştır. İkinci dozun uygulanmasından bir gün sonrasında hastanın yaşamsal bulgularının stabil hale geldiği ve ventilatöre ihtiyacının kalmadığı gözlenmiştir. Ayrıca, CD3⁺ T hücresi, CD4⁺ T hücresi ve CD8⁺ T hücre sayılarının da önemli oranda artış göstererek normal seviyelerine geldikleri gösterilmiştir ki bu durum da MKH'lerin immünmodülatör etkisi ile ilişkilendirilmiştir. Üçüncü dozdan sonraki ikinci günün sonunda, hastanın laboratuvar bulguları normale dönmüş olup, yoğun bakım ünitesinden normal servise alınmıştır ve boğazından alınan sürüntü örneğinden yapılan test negatif çıkmıştır. Üçüncü dozdan 6 gün sonrasında toraks BT'de önemli oranda iyileşme tespit edilmiştir [26].

Diğer çalışmada ise COVID-19 pozitif yedi hastaya (1 tanesi kritik, 4 tanesi şiddetli ve 2 tanesi de normal ARDS'li hasta grubu) intravenöz MKH tedavisi yapılmıştır ve hastalar enjeksiyonları takip eden 14 gün süresince değerlendirilmiştir. MKH transferini takip eden 2 gün içerisinde, hastaların pulmoner fonksiyonlarının ve semptomlarının önemli oranda iyileştiği gözlenmiştir. Bu hastalardan kritik durumda olan üç vakanın da MKH tedavisinden 10 gün sonra tamamen iyileştiği bildirilmiştir. Tedavi sonrasında 3-6 günlük süre içerisinde, periferik lenfositlerin sayısı artarken, C-reaktif protein konsantrasyonunun azaldığı, aşırı aktifleşmiş sitokin salgılayıcı CXCR3⁺ ve CD4⁺ efektör T hücreleri ile CXCR3⁺ ve CD8⁺ efektör T hücrelerinin ve CXCR3⁺ doğal öldürücü hücrelerin kayboldukları gösterilmiştir. Bunların yanında, CD14⁺, CD11c⁺, CD11b^{mid} regülatör dendritik hücre popülasyonunun da dramatik bir şekilde arttığı tespit edilmiştir. MKH tedavisi yapılan hastaların, plasebo kontrol grubuna göre, TNF- α seviyelerinin önemli oranda azaldığı, diğer taraftan anti-inflamatuar IL-10 seviyesinin arttığı tespit edilmiştir. Özetle CD4⁺ T hücreleri ve dendritik hücreler, regülatör fenotip kazanmakta olup, inflammatuar sitokinler önemli oranda azalma göstermektedir [25].

Tüm bunların yanında, MKH'lerin ACE2 reseptör proteinini eksprese etmemeleri, yeni tip koronavirüs enfeksiyonundan etkilenmelerini önlemektedir. Tedavi sonrasında geri kazanılmış MKH'lerin gen ekspresyon profilleri incelendiğinde; hücrelerin yüksek seviyede TGF β , HGF, LIF, VEGF, EGF, BDNF ve NGF gibi anti-inflamatuar ve trofik faktör ekspresyonuna sahip oldukla-

rı bildirilmiştir. Bu bulgular, hücrelerin immünmodülatör özelliklerini uzun dönem sürdürdüklerini ve intravenöz MKH transplantasyonunun COVID-19 ile enfekte olmuş kritik durumdaki hastaların tedavisinde kullanılabileceğini göstermiştir [25].

MKH'lerin kaynağı

MKH tedavisindeki bir diğer önemli noktada; kullanılan MKH'nin kaynağıdır. MKH'ler; kemik iliği, dental pulpa, yağ dokusu gibi çok farklı dokulardan elde edilebilmektedir [27]. Kemik iliği kaynaklı MKH'ler (Kİ-MKH'ler), üzerinde çok sayıda çalışma yapılması bakımından altın standart olarak değerlendirilmektedir [38]. Diğer taraftan son zamanlarda yapılan çalışmalar, göbek kordonunun (GK'nın) altın standart olarak tanımlanan kemik iliğine göre daha avantajlı bir kök hücre kaynağı olduğunu göstermektedir [38, 39]. COVID-19 enfekte hastalara MKH uygulamalarında her kilogram için 1 x 10⁶ MKH enjeksiyonu yapılmıştır, bu da milyonlarca MKH'ye ihtiyaç duyulacağını göstermektedir [25]. GK, kemik iliğiyle karşılaştırıldığında daha yüksek konsantrasyonda kök hücre içermekte olup en zengin MKH kaynaklarından birisidir. GK-MKH'lerinin proliferasyon hızları da oldukça yüksektir ve laboratuvar ortamında etkili bir şekilde çoğaltılabilmektedir. Tüm bunların yanında, göbek kordonunun biyolojik atık materyali olması ve invaziv yöntem gerektirmemesi de oldukça önemlidir [40]. Kordon kanı bankalarında, isteğe bağlı olarak doğum sonrası alınan GK kan örnekleri kriyoprezervasyon işlemi ile dondurularak MKH kaynağı olarak saklanmaktadır. Kordon kanı alındıktan sonra doku örneği biyolojik atık olarak imha edilmektedir. Yapılan son çalışmalar MKH kaynağı olarak kordon kanı ile GK dokusu karşılaştırdığında, GK dokusunun hücresel rezerv olarak çok daha zengin bir kaynak olduğu yönündedir [41]. Ayrıca, GK dokularının uygun kriyoprezervasyon koşullarında MKH kaynağı olarak saklanabilirliğinin gösterilmesi klinik kullanım potansiyellerini arttırmaktadır [42]. GK-MKH'lerinin gen ekspresyon profilleri, kemik iliği ve adipoz doku kaynaklı MKH'lere göre, embriyonik kök hücrelere daha çok benzerlik göstermektedir. Özetle GK-MKH'ler koronavirüs tedavisinde en etkili hücre tipleri olarak ortaya çıkmaktadır [10].

MKH kaynaklı tedavilere yeni yaklaşımlar

Mayıs 2020 tarihiyle COVID-19 enfeksiyonlu seçilmiş vakalara uygulanan MKH tedavilerinin başarılı sonuçlarına ait ilk veriler öncelikli olarak Çin'li araştırmacılar tarafından paylaşılmıştır [25, 26]. MKH tedavilerinin geliştirilmesine ve optimize edilmesine yönelik çok sayıda araştırma devam etmektedir [43]. MKH uygulama yollarının tedavi sonuçlarını etkilediği bildirilmiştir. Kök hücrelerin hedef bölgeye ulaşmasının yanı

sıra o bölgede canlılıklarını koruyarak etki göstermeye devam etmeleri, üzerinde durulan kritik noktalardan birisidir. Akciğeri hedef alan tedavilerde intratrakeal veya intravenöz uygulamalar karşılaştırıldığında her iki yöntemin de etkili olduğu ancak intavenöz uygulama sonuçlarının daha iyi olduğu bildirilmiştir [44]. ARDS'li hasta grubunda yürütülen faz II klinik çalışmasında MKH'lerin transfer sonrası canlı kalış oranlarının değiştiği ve bu süresinin uzatılmasına yönelik çalışmaların devam etmesi gerektiği bildirilmiştir [36]. COVID-19 enfekte hasta grubuna MKH tedavi uygulamalarında da intravenöz tedavi yolu seçilmiş ancak transfüzyonu yapılan hücrelerin alıcılardaki canlı kalış oranları bildirilmemiştir [25, 26]. MKH'lerin hedef bölgeye ulaşmasında etkili biyolojik mekanizmaların dış uyarılarla kontrolüne yönelik araştırmalar sürmektedir. Hücresel tedavilerde uygulanan manyetik nanopartiküller, bu bağlamda oldukça dikkat çekmektedir. Örneğin 30 nm den küçük demir oksit partikülleri ile işaretli kök hücreler, eksternal manyetik alan uygulamalarıyla hedef bölgeye yönlendirilebilmektedir [45]. Genetik manipülasyonlar ile MKH'ler üzerindeki spesifik ligand reseptör ekspresyonlarının modifikasyonu, bu hücrelerin hedef bölgeye ulaşma verimliliğini arttırabilmektedir [46].

Diğer taraftan, MKH'lerin uygulanması sonrasında görülen terapötik etkilerin, farklılaşma özelliklerinden çok parakrin etkileşimler aracılığıyla gerçekleştiği ileri sürülmüştür [47]. MKH'lerin serum içermeyen medyum içerisinde belirli bir süre kültüre edilmesi sonrasında toplanan medyum, şartlandırılmış medyum (ŞM) olarak tanımlanmış olup, çeşitli hastalık modellerindeki terapötik etkilerinin değerlendirilmesine yönelik çalışmalar sürmektedir [48]. Bu noktada, çeşitli akciğer hastalık modellerinde yapılan preklinik çalışmaların meta analiz sonuçları; MKH'lerden elde edilen ŞM'nin MKH'lerin direkt uygulanmasına benzer seviyede iyileştirici etkiler gösterdiğini ortaya koymuştur [49]. COVID-19'un tedavisinde; MKH'lerin salgıladıkları parakrin faktörler aracılığı ile immünmodülatör etki gösterdikleri göz önünde bulundurulduğunda, MKH'lerden elde edilen ŞM'lerin uygulanması düşünülebilir mi sorusu akla gelmektedir. Ancak böyle bir uygulamanın yapılabilmesi için uygulanacak ŞM içerisindeki sitokin oranlarının çok iyi bilinmesi gereklidir. Çünkü COVID-19 enfeksiyonunda inflamasyona bağlı şiddetli bir sitokin fırtınası oluşmakta ve IL-6 oranı dramatik seviyede yükselmektedir, MKH kaynaklı ŞM'lerin IL-6 içerdiği gösterilmiştir ve bu da beklenen terapötik etkiyi olumsuz etkileyebilir. Daha önce belirtildiği gibi, COVID-19'un biyokimyasal parametreleri incelendiğinde, hem grubunun yıkımına bağlı serbest demir iyonlarının birikiminin oksidatif stres yükünü artırdığı ve hastalık patogeneğinde etkili olduğu

bildirilmiştir. MKH'lerin bir şelatör ajan ile ön koşullandırılması ile elde edilecek hücrelerin veya ŞM'lerin transferi, vücudun artan demir yüküne karşı vereceği yanıtın desteklemesi anlamında da etkili olabilir. Ayrıca ön koşullandırılmış MKH'lerin ve bu hücrelerden elde edilen ŞM'lerin birlikte uygulanması da bir başka tedavi alternatifi olarak değerlendirilebilir. Araştırma ekibimizin çalışma konuları kapsamında olan MKH'lerin ön koşullandırılmasının yakın gelecekte yeni yaklaşımların kapısını açabileceğini düşünmekteyiz.

İlk MKH transfüzyonunun kısa süreli olumlu sonuçları bildirilmiştir, henüz olumsuz bir yan etki tanımlanmamış olmasına karşın sürmekte olan çalışmaların uzun vadeli sonuçlarının önümüzdeki günlerde yayınlanacağını göz ardı etmemek gerekir. Bu çalışmalardan birinin 96 hafta sonundaki sonuçları, 2022 yılında paylaşılacaktır [50]. Bu süre COVID-19 enfeksiyonunun tedavisi için, MKH uygulamalarına yönelik protokoller düzenlemek için geç olabilir; ancak MKH'ler, pandeminin olası ikinci ve üçüncü dalga atakları ve ARDS ile seyreden diğer klinik tabloların tedavisi için hiç kuşkusuz önemli bir potansiyel taşımaktadır.

Sonuç

COVID-19 dünya genelinde hızlı şekilde yayılmakta olan bir pandemidir ve özellikle yaşlı ve/veya kronik hastalığı olan bireylerde oldukça yüksek ölüm oranına sebep olmaktadır. Bu noktada hastalığın kontrol altına alınmasında en etkili strateji aşı geliştirilmesidir. Ancak aşı geliştirme sürecinin kısa vadede sonuçlanmayacağına ön görülmesi, hastalığın tedavisinde alternatif ve acil çözüm arayışlarını gerekli kılmıştır. Hastalığın patogenezi incelendiğinde, immün sistemin aşırı reaksiyon göstermesine bağlı olarak ortaya çıkan sitokin fırtınasının sebep olduğu sistemik hasarın oldukça önemli olduğu görülmüştür. Bu sebeple; COVID-19 enfekte hastaların aşırı aktifleşmiş bağışıklık sistemlerinin kontrol altına alınması, sistemik etkilerin azaltılması ve en önemlisi ARDS'ye bağlı gelişen pnömonilerin tedavisi amacıyla, güçlü immünomodülatör kapasiteye sahip MKH'ler uygulanmaya başlamış ve olumlu sonuçlar elde edilmiştir. Her ne kadar MKH'lerin COVID-19 tedavisinde kullanımına yönelik protokoller henüz düzenlenmemiş ve yaygın klinik kullanımı pek çok etkene bağlı olarak değişkenlik gösterse de umut vaat eden terapötik potansiyele sahip oldukları görülmektedir.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir – S.Ö., M.K.; Tasarım – S.Ö., M.K.; Denetleme – S.Ö., M.K.; Kaynaklar – S.Ö., M.K.; Literatür Taraması – S.Ö., M.K.; Yazıyı Yazan – S.Ö., M.K.; Eleştirel İnceleme – M.K.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept – S.Ö., M.K.; Design – S.Ö., M.K.; Supervision – S.Ö., M.K.; Resources – S.Ö., M.K.; Literature Search – S.Ö., M.K.; Writing Manuscript – S.Ö., M.K.; Critical Review – M.K.

Conflict of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Kaynaklar

1. Peiris JSM. Coronaviruses. *Med Microbiol* 2012; 587-93. [\[CrossRef\]](#)
2. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020; 382: 727-33. [\[CrossRef\]](#)
3. Lu H, Stratton CW, Tang Y. Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan, China: The mystery and the miracle. *J Med Virol* 2020; 92: 401-2. [\[CrossRef\]](#)
4. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020; 579: 270-3. [\[CrossRef\]](#)
5. Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Li F. Receptor recognition by the novel coronavirus from Wuhan: an analysis based on decade-long structural studies of SARS coronavirus. *J Virol* 2020; 94: e00127-20. [\[CrossRef\]](#)
6. World Health Organization. WHO director-general's opening remarks at the mission briefing on COVID-19. Available from: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-COVID-19>. Date: 11 March 2020.
7. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med* 2020; 382: 1199-207. [\[CrossRef\]](#)
8. Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun* 2020; 109: 102433. [\[CrossRef\]](#)
9. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395: 497-506. [\[CrossRef\]](#)
10. Atluri S, Manchikanti L, Hirsch JA. Expanded umbilical cord mesenchymal stem cells (UC-MSCs) as a therapeutic strategy in managing critically ill COVID-19 patients: The case for compassionate use. *Pain Physician* 2020; 23: E71-E83.
11. Chung M, Bernheim A, Mei X, Zhang N, Huang M, Zeng X, et al. CT Imaging features of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). *Radiology* 2020; 295: 202-7. [\[CrossRef\]](#)

12. Aranda-Valderrama P, Kaynar AM. The basic science and molecular mechanisms of lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Int Anesthesiol Clin* 2018; 56: 1-25. [\[CrossRef\]](#)
13. Han S, Mallampalli RK. The acute respiratory distress syndrome: From mechanism to translation. *J Immunol* 2015; 194: 855-60. [\[CrossRef\]](#)
14. Kuba K, Imai Y, Rao S, Gao H, Guo F, Guan B, et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med* 2005; 11: 875-9. [\[CrossRef\]](#)
15. Iwata-Yoshikawa N, Okamura T, Shimizu Y, Hasegawa H, Takeda M, Nagata N. TMPRSS2 contributes to virus spread and immunopathology in the airways of murine models after coronavirus infection. *J Virol* 2019; 93: e01815-18. [\[CrossRef\]](#)
16. Chen Y, Guo Y, Pan Y, Zhao ZJ. Structure analysis of the receptor binding of 2019-nCoV. *Biochem Biophys Res Commun* 2020; 525: 135-40. [\[CrossRef\]](#)
17. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Krüger N, Müller M, Drosten C, Pöhlmann S. The novel coronavirus 2019 (2019-nCoV) uses the SARS-coronavirus receptor ACE2 and the cellular protease TMPRSS2 for entry into target cells. *bioRxiv* 2020; DOI: 10.1101/2020.01.31.929042. [\[CrossRef\]](#)
18. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020; 395: 507-13. [\[CrossRef\]](#)
19. Singhal T. A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19). *Indian J Pediatr* 2020; 87: 281-6. [\[CrossRef\]](#)
20. Metcalfe SM. Mesenchymal stem cells and management of COVID-19 pneumonia. *Med Drug Discov* 2020; 5: 100019. [\[CrossRef\]](#)
21. Liu W, Li H. COVID-19: Attacks the 1-beta chain of hemoglobin and captures the porphyrin to inhibit human heme metabolism. *ChemRxiv* 2020.
22. World Health Organization. Draft of the landscape of COVID-19 candidate vaccines. *World Heal Organ* 2020.
23. Lu H. Drug treatment options for the 2019-new coronavirus (2019-nCoV). *Biosci Trends* 2020; 14: 69-71. [\[CrossRef\]](#)
24. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res* 2020; 30: 269-71. [\[CrossRef\]](#)
25. Leng Z, Zhu R, Hou W, Feng Y, Yang Y, Han Q, et al. Transplantation of ACE2- mesenchymal stem cells improves the outcome of patients with COVID-19 pneumonia. *Aging Dis* 2020; 11: 216. [\[CrossRef\]](#)
26. Liang B, Chen J, Li T, Wu H, Yang W, Li Y, et al. Clinical remission of a critically ill COVID-19 patient treated by human umbilical cord mesenchymal stem cells. *ChinaXiv* 2020; 23: E71-E83.
27. Nagaishi K, Mizue Y, Chikenji T, Otani M, Nakano M, Saijo Y, et al. Umbilical cord extracts improve diabetic abnormalities in bone marrow-derived mesenchymal stem cells and increase their therapeutic effects on diabetic nephropathy. *Sci Rep* 2017; 7: 8484. [\[CrossRef\]](#)
28. Khalilpourfarshbafi M, Hajiaghaalipour F, Selvarajan KK, Adam A. Mesenchymal stem cell-based therapies against podocyte damage in diabetic nephropathy. *Tissue Eng Regen Med* 2017; 14: 201-10. [\[CrossRef\]](#)
29. Li Y, Liu J, Liao G, Zhang J, Chen Y, Li L, et al. Early intervention with mesenchymal stem cells prevents nephropathy in diabetic rats by ameliorating the inflammatory microenvironment. *Int J Mol Med* 2018; 41: 2629-39. [\[CrossRef\]](#)
30. Prockop DJ, Youn Oh J. Mesenchymal Stem/Stromal Cells (MSCs): Role as guardians of inflammation. *Mol Ther* 2012; 20: 14-20. [\[CrossRef\]](#)
31. Weiss ARR, Dahlke MH. Immunomodulation by mesenchymal stem cells (MSCs): mechanisms of action of living, apoptotic, and dead MSCs. *Front Immunol* 2019; 10: 1191-200. [\[CrossRef\]](#)
32. Deng Y, Zhang Y, Ye L, Zhang T, Cheng J, Chen G, et al. Umbilical cord-derived mesenchymal stem cells instruct monocytes towards an IL10-producing phenotype by secreting IL6 and HGF. *Sci Rep* 2016; 6: 37566. [\[CrossRef\]](#)
33. Jiang XX, Zhang Y, Liu B, Zhang SX, Wu Y, Yu XD, et al. Human mesenchymal stem cells inhibit differentiation and function of monocyte-derived dendritic cells. *Blood* 2005; 105: 4120-6. [\[CrossRef\]](#)
34. Braza F, Dirou S, Forest V, Sauzeau V, Hassoun D, Chesné J, et al. Mesenchymal stem cells induce suppressive macrophages through phagocytosis in a mouse model of asthma. *Stem Cells* 2016; 34: 1836-45. [\[CrossRef\]](#)
35. Zangi L, Margalit R, Reich-Zeliger S, Bachar-Lustig E, Beilhack A, Negrin R, et al. Direct imaging of immune rejection and memory induction by allogeneic mesenchymal stromal cells. *Stem Cells* 2009; 27: 2865-74. [\[CrossRef\]](#)
36. Matthay MA, Calfee CS, Zhuo H, Thompson BT, Wilson JG, Levitt JE, et al. Treatment with allogeneic mesenchymal stromal cells for moderate to severe acute respiratory distress syndrome (START study): a randomised phase 2a safety trial. *Lancet Respir Med* 2019; 7: 154-62. [\[CrossRef\]](#)
37. Kurtz A. Mesenchymal stem cell delivery routes and fate. *Int J Stem Cells* 2008; 1: 1-7. [\[CrossRef\]](#)
38. Baksh D, Yao R, Tuan RS. Comparison of proliferative and multilineage differentiation potential of human mesenchymal stem cells derived from umbilical cord and bone marrow. *Stem Cells* 2007; 25: 1384-92. [\[CrossRef\]](#)
39. Ozkan S, Isildar B, Oncul M, Baslar Z, Kaleli S, Koyuturk M. Ultrastructural analysis of human umbilical cord derived MSCs at undifferentiated stage and during osteogenic and adipogenic differentiation. *Ultrastruct Pathol* 2018; 42: 199-210. [\[CrossRef\]](#)
40. Nagamura-Inoue T, He H. Umbilical cord-derived mesenchymal stem cells: Their advantages and potential clinical utility. *World J Stem Cells* 2014; 6: 195-202. [\[CrossRef\]](#)
41. Secco M, Zucconi E, Vieira NM, Fogaça LLQ, Cerqueira A, Carvalho MDF, et al. Multipotent stem cells from um-

- bilical cord: Cord is richer than blood! Stem Cells 2008; 26: 146-50. [\[CrossRef\]](#)
42. Isildar B, Ozkan S, Oncul M, Baslar Z, Kaleli S, Tasyurekli M, et al. Comparison of different cryopreservation protocols for human umbilical cord tissue as source of mesenchymal stem cells. Acta Histochem 2019; 121: 361-7. [\[CrossRef\]](#)
43. Ullah M, Akbar A, Ng NN, Concepcion W, Thakor AS. Mesenchymal stem cells confer chemoresistance in breast cancer via a CD9 dependent mechanism. Oncotarget 2019; 10: 3435-50. [\[CrossRef\]](#)
44. Antunes MA, Abreu SC, Cruz FF, Teixeira AC, Lopes-Pacheco M, Bandeira E, et al. Effects of different mesenchymal stromal cell sources and delivery routes in experimental emphysema. Respir Res 2014; 15: 118. [\[CrossRef\]](#)
45. Kerans F, Lungaro L, Azfer A, Salter D. The Potential of intrinsically magnetic mesenchymal stem cells for tissue engineering. Int J Mol Sci 2018; 19: 3159. [\[CrossRef\]](#)
46. Liu L, Chen JX, Zhang XW, Sun Q, Yang L, Liu A, et al. Chemokine receptor 7 overexpression promotes mesenchymal stem cell migration and proliferation via secreting chemokine ligand 12. Sci Rep 2018; 8: 204. [\[CrossRef\]](#)
47. Li H, Rong P, Ma X, Nie W, Chen C, Yang C, et al. Paracrine effect of mesenchymal stem cell as a novel therapeutic strategy for diabetic nephropathy. Life Sci 2018; 215: 113-8. [\[CrossRef\]](#)
48. Sriramulu S, Banerjee A, Di Liddo R, Jothimani G, Gopinath M, Murugesan R, et al. Concise review on clinical applications of conditioned medium derived from human umbilical cord-mesenchymal stem cells (UC-MS-CS). Int J Hematol Stem Cell Res 2018; 12: 230-4.
49. Emukah C, Dittmar E, Naqvi R, Martinez J, Corral A, Moreira A, et al. Mesenchymal stromal cell conditioned media for lung disease: a systematic review and meta-analysis of preclinical studies. Respir Res 2019; 20: 239. [\[CrossRef\]](#)
50. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04273646, Study of human umbilical cord mesenchymal stem cells in the treatment of novel coronavirus severe pneumonia. Date: 09.05.2020