



Diez años de investigación en vesículas extracelulares de células mesenquimales para tratar enfermedades pulmonares

Ten years of research on extracellular vesicles derived from mesenchymal cells for the treatment of lung diseases

Gonzalo Rescala,* Ramiro Ramos-de la Cruz,* Mónica Robles*

*Exocel, Tijuana, Baja California, México.

RESUMEN. Las enfermedades pulmonares poseen altos índices de morbilidad y mortalidad en todo el mundo, y sin un tratamiento eficaz para estas enfermedades, nuevas opciones emergen. En la última década la atención se ha volcado sobre las vesículas extracelulares derivadas de células mesenquimales estromales multipotentes debido a sus propiedades inmunomoduladoras, regenerativas, antimicrobianas, antivirales, antioxidantes y antifibróticas que las sitúan incluso sobre las propias células mesenquimales estromales. En consecuencia, presentamos esta revisión con el propósito de recabar el conocimiento generado en los 10 años de investigación de la aplicación terapéutica de las vesículas extracelulares derivadas de células mesenquimales estromales multipotentes en patologías pulmonares, incluyendo la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) que ha azotado al mundo en los últimos meses. La información presentada en este artículo demuestra que, a pesar de que se requiere una mayor investigación para dilucidar por completo sus mecanismos de acción y eficacia, las vesículas extracelulares derivadas de células mesenquimales estromales multipotentes representan una opción de terapia prometedora para el tratamiento de una gran variedad de enfermedades pulmonares.

Palabras clave: Vesículas extracelulares, exosomas, células mesenquimales estromales, enfermedades pulmonares, COVID-19.

Abreviaturas:

VECM = Vesículas extracelulares derivadas de células mesenquimales estromales multipotentes.

EPOC = Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

LPA/SDRA = Lesión pulmonar aguda/síndrome de dificultad respiratoria aguda.

HAP = Hipertensión arterial pulmonar.

DBP = Displasia broncopulmonar.

ABSTRACT. Pulmonary diseases possess high rates of morbidity and mortality throughout the world and without effective treatment for these diseases, new options emerge. In the last decade, attention has focused on extracellular vesicles derived from stromal mesenchymal cells (VECM) due to their immunomodulatory, regenerative, antimicrobial, antiviral and antifibrotic properties that surpass the properties of mesenchymal stromal cells themselves. Consequently, we present this review with the purpose of gathering the knowledge generated in the 10 years of research on the therapeutic application of VECM in pulmonary pathologies, including the coronavirus disease 2019 (COVID-19) that has plagued the world in the past months. The information presented in this article demonstrates that although further research is required to fully elucidate their mechanisms of action and efficacy, VECM represent a promising therapy option for the treatment of a wide variety of lung diseases.

Keywords: Extracellular vesicles, exosomes, mesenchymal stromal cells, lung diseases, COVID-19.

ISCT = Sociedad Internacional para la Terapia Celular.

ISEV = Sociedad Internacional de Vesículas Extracelulares.

KGF = Factor de crecimiento de queratinocitos.

EGF = Factor de crecimiento vascular endotelial.

TSG-6 = Proteína del gen 6 inducible por factor de necrosis tumoral.

OMS = Organización Mundial de la Salud.

SARS-CoV-2 = Coronavirus tipo 2 del síndrome respiratorio agudo grave.

ECA2 = Enzima convertidora de angiotensina II.

Correspondencia:

Ramiro Ramos-de la Cruz

Exocel, Tijuana, Baja California, México.

Correo electrónico: ramiro.ramosdlc94@gmail.com

Recibido: 12-X-2020; aceptado: 05-II-2021.

Citar como: Rescala G, Ramos-de la Cruz R, Robles M. Diez años de investigación en vesículas extracelulares de células mesenquimales para tratar enfermedades pulmonares. Neumol Cir Torax. 2021; 80 (3): 179-187. <https://dx.doi.org/10.35366/102478>

INTRODUCCIÓN

Los pulmones son los órganos más vulnerables del cuerpo humano debido a su constante exposición al exterior. Las enfermedades pulmonares son una de las principales causas de muerte en el mundo después de las enfermedades cardiovasculares.¹ Padecimientos como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), la lesión pulmonar aguda/síndrome de dificultad respiratoria aguda (LPA/SDRA), la

hipertensión arterial pulmonar (HAP) y la displasia broncopulmonar (DBP) encabezan las listas de las principales causas de muerte debido a sus altos índices de morbilidad y mortalidad.²⁻⁶ Adicionalmente, enfermedades respiratorias infecciosas emergentes con potencial epidémico, como la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), representan una enorme carga para los sistemas de salud y poseen un alto impacto económico y social.⁷

En la actualidad, no existe una cura para estas enfermedades respiratorias; sin embargo, la evidencia creciente generada en la última década sugiere que la terapia basada en células mesenquimales estromales multipotentes y vesículas extracelulares derivadas de éstas pueden ser una respuesta prometedora.⁸⁻¹⁰ En este sentido, el propósito de esta revisión es reunir la información generada en la primera década de estudio de la aplicación de las vesículas extracelulares derivadas de células mesenquimales estromales multipotentes (VECM) en la terapia contra algunas de las principales enfermedades respiratorias en diferentes modelos animales, para así identificar los huecos actuales en la investigación y las posibles direcciones a tomar en esta década que inicia.

CÉLULAS MESENQUIMALES ESTROMALES MULTIPOTENTES Y VESÍCULAS EXTRACELULARES DERIVADAS

El término células mesenquimales estromales multipotentes, en adelante referidas simplemente como células mesenquimales, es la designación recomendada por la Sociedad Internacional para la Terapia Celular (ISCT) para describir a aquellas células adherentes al plástico aisladas de la médula ósea u otros tejidos como el adiposo, pulpa dental, cordón umbilical, gelatina de Wharton, placenta, tejido sinovial, el endometrio y la sangre periférica, con capacidad para expresar CD105, CD73 y CD90, incapacidad para expresar CD45, CD34, CD14 o CD11b, CD79a o CD19 y HLA clase II y que, además, puedan diferenciarse en osteoblastos, adipocitos y condroblastos.^{10,11}

Las células mesenquimales poseen diversas propiedades, como la capacidad de migrar selectivamente hacia sitios de lesión en un mecanismo conocido como *homing*, que no se ha entendido completamente pero que se asume que se da de manera similar a la migración de leucocitos.^{12,13} También se ha demostrado que las células mesenquimales poseen propiedades regeneradoras,¹⁴ antifibróticas,^{15,16} antimicrobianas,¹⁷⁻¹⁹ inmunomoduladoras²⁰ y antioxidantes,²¹ entre otras. La baja inmunogenicidad de las células mesenquimales, adicional a sus diversas propiedades, las convierten en una atractiva opción para la medicina regenerativa.²²

Los mecanismos por los cuales las células mesenquimales ejercen sus múltiples propiedades no están del todo dilucidados. Inicialmente se consideró que sus efectos eran producidos debido a su capacidad de diferenciación

o directamente por interacciones célula-célula; aunque estudios recientes demuestran que es probable que dicha acción sea producida por la secreción de factores solubles y/o vesículas extracelulares de manera paracrina.²²⁻²⁶ Recién, la atención se ha volcado sobre las VECM y aisladas de los medios condicionados para su cultivo, debido a sus propiedades comparables con las de las propias células mesenquimales.²²

Las células pueden liberar a su ambiente extracelular una gran variedad de micropartículas. Algunas de estas han sido nombradas, definidas y clasificadas arbitrariamente en diversos estudios como ectosomas, vesículas desprendidas, micropartículas, vesículas derivadas de la membrana plasmática, exovesículas y el término más ampliamente utilizado, exosomas;^{27,28} sin embargo, debido a la falta de consenso, la Sociedad Internacional de Vesículas Extracelulares (ISEV) se refiere a todas con el término genérico recomendado de «vesículas extracelulares».²⁹ En la actualidad, la ISEV definió genéricamente a las vesículas extracelulares como «partículas liberadas naturalmente de la célula que están delimitadas por una bicapa lipídica y no se pueden replicar, es decir, no contienen núcleos funcionales», y sugirió clasificaciones basadas en características físicas como la densidad y el tamaño, composición bioquímica o descripción de sus condiciones o célula de origen. Cabe mencionar que la mayoría de la literatura generada sobre este tema en esta década diverge con las recomendaciones terminológicas de la ISEV, dado que estas fueron publicadas a finales de 2018.

Diversas definiciones más específicas y clasificaciones previas a las recomendaciones han sido creadas. En general, las vesículas extracelulares eran definidas como un grupo heterogéneo de micropartículas que pueden ser liberadas de cualquier célula,²⁹ que miden entre 30-2000 nm y poseen una bicapa lipídica que protege a las moléculas que transportan, como proteínas, RNA, lípidos y metabolitos, que funcionan como un mecanismo de comunicación intercelular.³⁰⁻³² Se consideraban tres clases principales de vesículas extracelulares según su biogénesis: los exosomas, las microvesículas y los cuerpos apoptóticos.²⁷ En particular, los exosomas se consideraban como aquellas vesículas extracelulares de entre 30 y 100 nm de diámetro que son almacenadas dentro de cuerpos multivesiculares y liberadas al ambiente extracelular tras la fusión de los cuerpos multivesiculares con la membrana plasmática.³³ Con el propósito de seguir las recomendaciones de la ISEV, en esta revisión nos referiremos como «vesícula extracelular» a cualquier vesícula nombrada originalmente como «exosoma» por sus autores.

Es ampliamente reconocido que las vesículas extracelulares poseen la capacidad de influenciar el microambiente de los tejidos y ejercen su acción sobre otras células a través de interacciones ligando-receptor, infusión membranar, transferencia de organelos y endocitosis.³⁴⁻³⁶ De manera

adicional, se ha demostrado que las vesículas extracelulares contribuyen en varias patologías inflamatorias y activación del sistema inmune.³⁷ Por esta razón, hace poco se ha comenzado a estudiar la viabilidad de las vesículas extracelulares, en especial aquellas derivadas de células mesenquimales, como una opción efectiva para el diagnóstico y tratamiento de numerosas patologías.^{22,31}

VECM en modelos de patologías pulmonares

Las propiedades de las VECM han sido estudiadas en diversos modelos animales de órganos como corazón, riñón, hígado y cerebro.²² Recién ha surgido un enorme interés en su estudio para el tratamiento de lesiones y enfermedades respiratorias, durante el último año de manera substancial debido al surgimiento del SARS-CoV-2 a finales de 2019 (Figura 1).

El primer reporte de la utilización de VECM en modelos animales de pulmón data de 2012,³³ sin embargo, estudios previos reportaron la aplicación exitosa de células mesenquimales en modelos animales de diversas patologías pulmonares como lesiones,³⁸⁻⁴⁰ DBP^{41,42} y HAP.^{43,44} En estos estudios se observó que después de la administración de las células mesenquimales existía una mayor supervivencia de los modelos, mejoras en las lesiones, decremento en la inflamación pulmonar y la fibrosis e inhibición en el caso de aquellos modelos de HAP. Algunos estudios reportaron el involucramiento de factores paracrinós en la acción terapéutica de las células mesenquimales en estas patologías,^{41,45} de manera similar al comportamiento observado en estudios de la administración de células mesenquimales en modelos de patologías de órganos distintos.²⁶

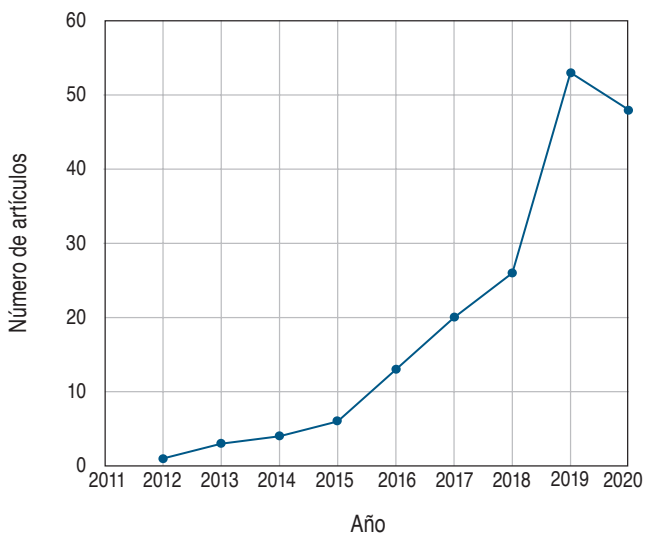


Figura 1: Cantidad de artículos por año que contienen las palabras clave de búsqueda «mesenchymal cell», «lung/respiratory», «exosomes/vesicles». Hasta el 12 de octubre de 2020.

Hipertensión arterial pulmonar

La HAP es una patología de etiología desconocida que se caracteriza por una remodelación vascular pulmonar que progresa en un aumento en la resistencia vascular pulmonar, disfunción ventricular derecha y muerte.⁴⁶ Se calcula que la tasa de mortalidad de esta patología a tres años es de menos de 60%,⁴⁷ por lo que la búsqueda de un tratamiento efectivo es una prioridad. En la última década, diversos estudios demostraron que las VECM podrían representar una opción segura para el tratamiento de esta patología a través del mejoramiento o reversión de sus manifestaciones clínicas y sus consecuencias, como lo son el alza en la presión arterial pulmonar y la inflamación o hipertrofia del ventrículo derecho, remodelación vascular, entre otros.

Numerosas investigaciones observaron la supresión del desarrollo de HAP, la remodelación vascular, la hipertrofia del ventrículo derecho, bajas en la presión pulmonar, formación de vasos sanguíneos después de la administración de VECM en diversos modelos. Dichos efectos terapéuticos de las VECM fueron producidos por la supresión de mecanismos responsables de la inflamación,³³ reclutamiento de macrófagos al pulmón,⁴⁸ regulación sobre la expresión de genes como el *WNT5a*,⁴⁹ inhibición de enzimas remodeladoras de la matriz extracelular en arterias pulmonares (i.e., LOX y MMP-9).⁵⁰ Por último, se observó que las VECM poseen la capacidad de revertir la HAP después de sanar células progenitoras endoteliales derivadas de la médula ósea.⁵¹

Lesión pulmonar aguda y síndrome de dificultad respiratoria aguda

La LPA y el SDRA son dos patologías sin tratamiento que presentan una mortalidad de hasta 40%.⁵² Diversas publicaciones han demostrado la acción terapéutica de las VECM para el tratamiento de las manifestaciones de la LPA/SDRA en modelos animales. Se encontró que las VECM poseen capacidades protectoras contra LPA,⁵³ inducen la recuperación pulmonar,^{54,55} reducen el edema pulmonar⁵⁶ y la inflamación.⁵⁷⁻⁵⁹ Las VECM también reducen la fibrosis, el daño vascular y genético en lesiones por radiación,⁶⁰ la apoptosis de las células epiteliales pulmonares,^{53,58} inducen autofagia⁶¹ y elevan la capacidad fagocitaria de macrófagos.³⁶ En estos estudios se atribuyeron los efectos terapéuticos mayormente a la participación de factores de crecimiento como el factor de crecimiento de queratinocitos (KGF),^{54,57} transferencia de moléculas de RNA (miR-124-3p, miR-30b-3p, miR-214-3p, miR-377-3p, miR-27a-3p, miR-145)^{53,55,57,60-63} y mitocondrias.³⁶

Displasia broncopulmonar (DBP)

La DBP es una enfermedad considerada como un desorden del desarrollo pulmonar que se caracteriza por la

interrupción en la tabicación de los alvéolos e hipoplasia alveolar que conduce a un menor número de alvéolos más grandes (simplificación alveolar) y, por lo tanto, a una menor superficie disponible para el intercambio de gases. La DBP se presenta casi siempre en bebés pretérminos de bajo peso que requieren ventilación mecánica y terapia con oxígeno, aunque también se presenta en bebés a término que requieren apoyo ventilatorio agresivo para enfermedades pulmonares agudas y severas.⁴ La DBP está asociada a complicaciones pulmonares a largo plazo, como función pulmonar anormal e hipertensión pulmonar secundaria.⁶⁴ No existen aún terapias para prevenir o tratar las lesiones pulmonares durante el desarrollo, por lo que nuevas terapias son necesarias.

En la última década se dio un avance moderado en el estudio de las VECM para el tratamiento de las manifestaciones de la DBP. Estudios encontraron que las VECM favorecen el desarrollo pulmonar,⁶⁴ atenúan lesiones pulmonares,^{65,66} suprimen la inflamación⁶⁴ y la respuesta inmune,⁶⁴ estimulan la formación de vasos sanguíneos,^{67,68} inhiben la hipertrofia del ventrículo derecho,⁶⁷ mejoran la simplificación alveolar⁶⁸ y la fibrosis pulmonar.⁶⁸ Además se encontró que las VECM mejoran las patologías de pulmón, corazón y cerebro relacionadas a la DPB.⁶⁹ Sólo algunos de estos estudios identificaron los mecanismos terapéuticos de las VECM y encontraron acciones mediadas por la transferencia del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF)^{65,67} y la proteína del gen 6 inducible por factor de necrosis tumoral (TSG-6).⁶⁹

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)

La EPOC es una enfermedad de impacto mundial enorme con altas tasas de morbilidad y mortalidad. La Organización Mundial de la Salud (OMS) calcula que existen alrededor de 65 millones de personas con EPOC en todo el mundo, y que en 2030 será la cuarta causa de muerte.⁷⁰ La EPOC se caracteriza por una limitación progresiva del flujo del aire en las vías aéreas, acompañada de una respuesta inflamatoria crónica a partículas o gases, como el humo del cigarro. Los tratamientos actuales se basan en aliviar los síntomas, pero en etapas avanzadas las vías se obstruyen y el parénquima pulmonar es destruido.^{71,72} En los últimos años, un par de estudios en modelos han mostrado la posibilidad de la aplicación de las VECM en el tratamiento de las manifestaciones y los daños producidos por la EPOC. Una primera investigación encontró que las VECM regulaban el proceso de transición epitelial-mesenquimal provocado por EPOC de manera indirecta a través del miR-21.⁷³ También se ha encontrado que la transferencia de mitocondrias puede ser el mecanismo responsable de la disminución de inflamación pulmonar producida por el humo de cigarro en un modelo murino.⁷⁴

Enfermedad por coronavirus 2019 y otras infecciones virales

La COVID-19 producida por el coronavirus tipo 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2), se ha convertido en una emergencia sanitaria global desde la detección del primer caso en Wuhan, China en diciembre de 2019. Hasta el 12 de octubre de 2020, más de un millón de muertos han sido reportados y una vacuna no ha sido desarrollada.⁷ Se ha reportado que una larga proporción de pacientes sufre disnea, hipoxemia, neumonía, falla respiratoria y SDRA, con este último contribuyendo en gran medida a la muerte de muchos pacientes.⁷⁵ En el inicio de la infección, la proteína pico del virus reconoce el receptor de la enzima convertidora de angiotensina II (ECA2), presente en las células humanas y que son altamente expresadas en células alveolares tipo 2, provocando una sobre-reacción del sistema inmunológico a la entrada de las partículas virales a las células. La sobre-reacción del sistema inmunológico consiste en la liberación de grandes cantidades de citocinas proinflamatorias (IFN-alfa, IFN-gamma, IL-1 beta, IL-6, IL-12, IL-18, IL-33, TNF-alfa, TGF-beta) y quimiocinas (CCL2, CCL3, CCL5, CXCL8, CXCL9, CXCL10) por las células efectoras inmunes en un mecanismo conocido como «tormenta de citocinas», el cual provoca que el sistema inmunitario ataque el cuerpo produciendo SDRA, falla multiorgánica y muerte.^{76,77}

Múltiples estrategias se han elaborado para el tratamiento de la infección, desde la terapia de apoyo hasta la administración de antivirales y la terapia con plasma y anticuerpos;⁷⁶ sin embargo, sin un tratamiento específico para el SDRA, las muertes continúan en aumento. En este sentido, la supresión de la inflamación producida por la tormenta de citocinas se convierte en un blanco para la prevención y tratamiento del SDRA y las lesiones pulmonares inducidas por el SARS-CoV-2. El tratamiento con células mesenquimales ha demostrado ser seguro y eficaz en diversos ensayos clínicos de enfermedades pulmonares,⁷⁸ incluyendo SDRA⁷⁹⁻⁸¹ y el propio COVID-19;⁸²⁻⁸⁴ no obstante, algunos autores han reportado desventajas de su uso, como la agregación celular que puede conducir a embolia si la administración es intravenosa, o riesgos de mutagenicidad y tumorigenicidad si la fuente de las células es tejido embrionario.⁸⁵ En consecuencia, las VECM representan una opción viable de tratamiento debido a las propiedades terapéuticas que replican de sus células progenitoras y sus ventajas sobre éstas.^{86,87} Hasta la fecha, ningún estudio utilizando VECM ha sido publicado, aunque un gran número de publicaciones han sugerido la aplicación de la terapia con células mesenquimales y VECM en casos con esta enfermedad.^{31,77,88-90}

Por último, en esta década se condujeron algunos estudios con el propósito de probar los efectos terapéuticos

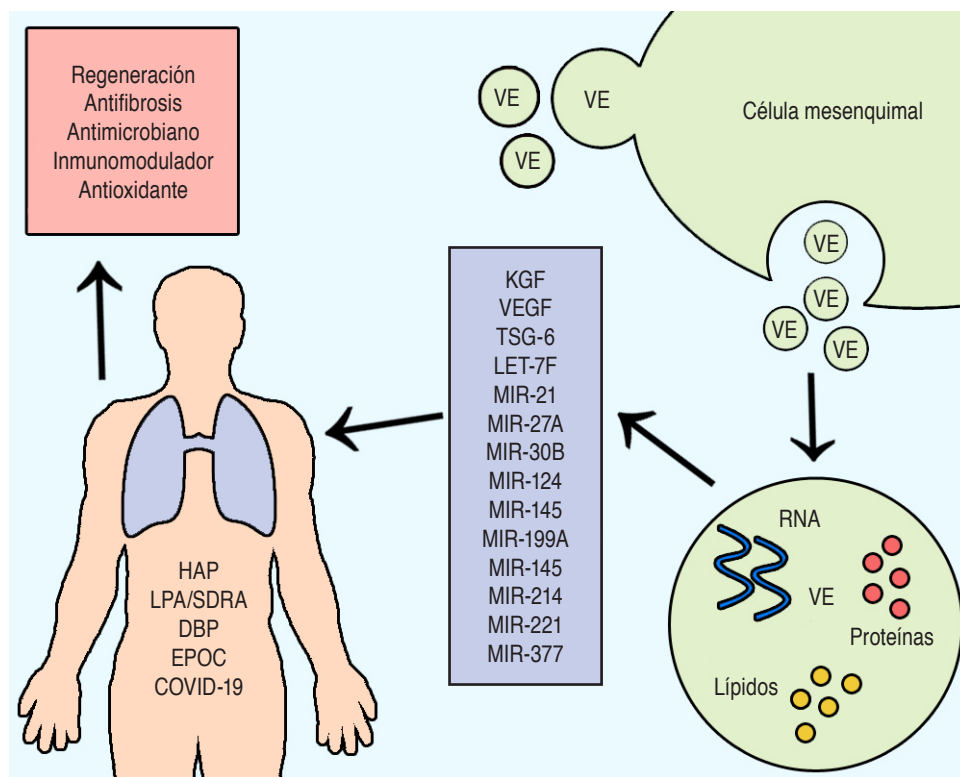


Figura 2:

Algunas moléculas transportadas dentro de las VECM y sus efectos observados para el tratamiento de enfermedades pulmonares. HAP = hipertensión arterial pulmonar, LPA/SDRA = lesión pulmonar aguda/síndrome de dificultad respiratoria aguda, DBP = displasia broncopulmonar, EPOC = enfermedad pulmonar obstructiva crónica; COVID-19 = enfermedad por coronavirus 2019.

de las células mesenquimales y VECM en infecciones provocadas por virus como la influenza^{91,92} y la hepatitis C.⁹³ Estas publicaciones demostraron que las VECM poseen la capacidad de inhibir la replicación del virus, la apoptosis y la producción de citocinas proinflamatorias inducida por el virus en células epiteliales pulmonares a través de la acción de miRNAs (e.g., let-7f, miR-145, miR-199a, y miR-221) transportados por las VECM.^{91,93}

CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS

Las patologías pulmonares son un problema de salud grave que requiere la búsqueda de terapias alternas a la medicina convencional. El conocimiento generado en esta primera década de investigación indica que las VECM podrían representar un tratamiento seguro para diversas enfermedades pulmonares. La evidencia obtenida hasta ahora indica que las proteínas, lípidos y miRNAs transportadas dentro de las VECM juegan un papel esencial en los efectos benéficos de las VECM (Figura 2). La investigación futura en este campo debe continuar y enfocarse en lo siguiente: 1) dilucidar de manera más profunda los mecanismos básicos que son responsables de los efectos terapéuticos; 2) identificar las moléculas específicas responsables de los efectos terapéuticos; 3) realizar aún más ensayos clínicos para evaluar la seguridad y eficacia de los tratamientos acelulares con VECM; y 4) el desarrollo

de biofármacos basados en VECM para el tratamiento de patologías pulmonares específicas.

REFERENCIAS

1. Kassebaum NJ, Arora M, Barber RM, Bhutta ZA, Brown J, Carter A, *et al.*; GBD 2015 DALYs and HALE Collaborators. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 315 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE), 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016; 388(10053): 1603-1658. Available in: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)31460-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)31460-x)
2. Máca J, Jor O, Holub M, Sklienka P, Bursa F, Burda M, *et al.* Past and present ARDS mortality rates: a systematic review. *Respir Care*. 2017; 62(1): 113-122. Available in: <https://doi.org/10.4187/respcare.04716>
3. Hoeper MM, Kramer T, Pan Z, Eichstaedt CA, Spiesshoefer J, Benjamin N, *et al.* Mortality in pulmonary arterial hypertension: prediction by the 2015 European pulmonary hypertension guidelines risk stratification model. *Eur Respir J*. 2017; 50(2): 1700740. Available in: <https://doi.org/10.1183/13993003.00740-2017>
4. Zysman-Colman Z, Tremblay GM, Bandiali S, Landry JS. Bronchopulmonary dysplasia - trends over three decades. *Paediatr Child Health*. 2013; 18(2): 86-90. Available in: <https://doi.org/10.1093/pch/18.2.86>
5. Ryerson CJ, Kolb M. The increasing mortality of idiopathic pulmonary fibrosis: fact or fallacy? *Eur Respir J*. 2018; 51(1): 1702420. Available in: <https://doi.org/10.1183/13993003.02420-2017>
6. World Health Organization. WHO coronavirus disease (COVID-19) dashboard. Available in: <https://covid19.who.int/> Published 2020.

7. Wang H, Naghavi M, Allen C, Barber RM, Bhutta ZA, Carter A, *et al.*; GBD 2015 Mortality and Cause of Death Collaborators. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016; 388(10053): 1459-1544. Available in: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)31012-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)31012-1)
8. Ji H-L, Liu C, Zhao R-Z. Stem cell therapy for COVID-19 and other respiratory diseases: Global trends of clinical trials. *World J Stem Cells*. 2020; 12(6): 471–480. Available in: <https://doi.org/10.4252/wjsc.v12.i6.471>
9. Horie S, Laffey JG. Recent insights: mesenchymal stromal/stem cell therapy for acute respiratory distress syndrome. *F1000Research*. 2016; 5: F1000 Faculty Rev-1532. Available in: <https://doi.org/10.12688/f1000research.8217.1>
10. Monsel A, Zhu Y-G, Gudapati V, Lim H, Lee JW. Mesenchymal stem cell derived secretome and extracellular vesicles for acute lung injury and other inflammatory lung diseases. *Expert Opin Biol Ther*. 2016; 16(7): 859-871. Available in: <https://doi.org/10.1517/14712598.2016.1170804>
11. Horwitz EM, Le Blanc K, Dominici M, Mueller I, Slaper-Cortenbach I, Marini FC, *et al.* Clarification of the nomenclature for MSC: The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy*. 2005; 7(5): 393-395. Available in: <https://doi.org/10.1080/14653240500319234>
12. da Silva Meirelles L, Fontes AM, Covas DT, Caplan AI. Mechanisms involved in the therapeutic properties of mesenchymal stem cells. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2009; 20(5-6): 419-427. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2009.10.002>
13. De Becker A, Riet IV. Homing and migration of mesenchymal stromal cells: How to improve the efficacy of cell therapy? *World J Stem Cells*. 2016; 8(3): 73-87. Available in: <https://doi.org/10.4252/wjsc.v8.i3.73>
14. Han Y, Li X, Zhang Y, Han Y, Chang F, Ding J. Mesenchymal stem cells for regenerative medicine. *Cells*. 2019; 8(8): 886. Available in: <https://dx.doi.org/10.3390%2Fcells8080886>
15. Kotani T, Masutani R, Suzuka T, Oda K, Makino S, Li M. Anti-inflammatory and anti-fibrotic effects of intravenous adipose-derived stem cell transplantation in a mouse model of bleomycin-induced interstitial pneumonia. *Sci Rep*. 2017; 7(1): 14608. Available in: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-15022-3>
16. Zanon M, Cortesi M, Zamagni A, Tesel A. The role of mesenchymal stem cells in radiation-induced lung fibrosis. *Int J Mol Sci*. 2019; 20(16): 3876. Available in: <https://doi.org/10.3390/ijms20163876>
17. Yagi H, Chen AF, Hirsch D, Rothenberg AC, Tan J, Alexander PG, *et al.* Antimicrobial activity of mesenchymal stem cells against *Staphylococcus aureus*. *Stem Cell Res Ther*. 2020; 11(1): 293. Available in: <https://doi.org/10.1186/s13287-020-01807-3>
18. Alcayaga-Miranda F, Cuenca J, Khoury M. Antimicrobial activity of mesenchymal stem cells: Current status and new perspectives of antimicrobial peptide-based therapies. *Front Immunol*. 2017; 8: 339. Available in: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00339>
19. Krasnodembskaya A, Song Y, Fang X, Gupta N, Serikov V, Lee J-W, *et al.* Antibacterial effect of human mesenchymal stem cells is mediated in part from secretion of the antimicrobial peptide LL-37. *Stem Cells*. 2010; 28(12): 2229-2238. Available in: <https://doi.org/10.1002/stem.544>
20. Weiss ARR, Dahlke MH. Immunomodulation by mesenchymal stem cells (MSCs): mechanisms of action of living, apoptotic, and dead MSCs. *Front Immunol*. 2019; 10: 1191. Available in: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01191>
21. Staveland R, Nurgali K. The emerging antioxidant paradigm of mesenchymal stem cell therapy. *Stem Cells Transl Med*. 2020; 9(9): 985-1006. Available in: <https://doi.org/10.1002/sctm.19-0446>
22. Borger V, Bremer M, Ferrer-Tur R, Gockeln L, Stambouli O, Becic A, *et al.* Mesenchymal stem/stromal cell-derived extracellular vesicles and their potential as novel immunomodulatory therapeutic agents. *Int J Mol Sci*. 2017; 18(7): 1450. Available in: <https://doi.org/10.3390/ijms18071450>
23. Chen Y, Shao JZ, Xiang LX, Dong XJ, Zhang GR. Mesenchymal stem cells: A promising candidate in regenerative medicine. *Int J Biochem Cell Biol*. 2008; 40(5): 815-820. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2008.01.007>
24. Kaplan JM, Youd ME, Lodie TA. Immunomodulatory activity of mesenchymal stem cells. *Curr Stem Cell Res Ther*. 2011; 6(4): 297-316. Available in: <https://doi.org/10.2174/157488811797904353>
25. Le Blanc K, Mougiakakos D. Multipotent mesenchymal stromal cells and the innate immune system. *Nat Rev Immunol*. 2012; 12(5): 383-396. Available in: <https://doi.org/10.1038/nri3209>
26. Rani S, Ryan AE, Griffin MD, Ritter T. Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles: Toward cell-free therapeutic applications. *Mol Ther*. 2015; 23(5): 812-823. <https://doi.org/10.1038/mt.2015.44>
27. Witwer KW, Buzás EI, Bemis LT, Bora A, Lasser C, Lotvall J, *et al.* Standardization of sample collection, isolation and analysis methods in extracellular vesicle research. *J Extracell Vesicles*. 2013; 2. <https://doi.org/10.3402/jev.v2i0.20360>
28. Lotvall J, Hill AF, Hochberg F, Buzás EI, Di Vizio D, Gardiner C, *et al.* Minimal experimental requirements for definition of extracellular vesicles and their functions: a position statement from the International Society for Extracellular Vesicles. *J Extracell Vesicles*. 2014; 3: 26913. <https://doi.org/10.3402/jev.v3.26913>
29. Théry C, Witwer KW, Aikawa E, Alcaraz MJ, Anderson JD, Andriantsitohaina R, *et al.* Minimal information for studies of extracellular vesicles 2018 (MISEV2018): a position statement of the International Society for Extracellular Vesicles and update of the MISEV2014 guidelines. *J Extracell Vesicles*. 2018; 7(1): 1535750. Available in: <https://doi.org/10.1080/20013078.2018.1535750>
30. Xu S, Liu C, Ji H-L. Concise review: Therapeutic potential of the mesenchymal stem cell derived secretome and extracellular vesicles for radiation-induced lung injury: progress and hypotheses. *Stem Cells Transl Med*. 2019; 8(4): 344-354. <https://doi.org/10.1002/sctm.18-0038>
31. Tsuchiya A, Takeuchi S, Iwasawa T, Kumagai M, Sato T, Motegi A, *et al.* Therapeutic potential of mesenchymal stem cells and their exosomes in severe novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases. *Inflamm Regen*. 2020; 40: 14. Available in: <https://doi.org/10.1186/s41232-020-00121-y>
32. Simons M, Raposo G. Exosomes - vesicular carriers for intercellular communication. *Curr Opin Cell Biol*. 2009; 21(4): 575-581. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.ceb.2009.03.007>
33. Lee C, Mitsialis SA, Aslam M, Vitali SH, Vergadi E, Konstantinou G, *et al.* Exosomes mediate the cytoprotective action of mesenchymal stromal cells on hypoxia-induced pulmonary hypertension. *Circulation*. 2012; 126(22): 2601-2611. Available in: <https://doi.org/10.1161/circulationaha.112.114173>
34. Hutcheson JD, Aikawa E. Extracellular vesicles in cardiovascular homeostasis and disease. *Curr Opin Cardiol*. 2018; 33(3): 290-297. Available in: <https://doi.org/10.1097/hco.0000000000000510>
35. Buzás EI, Tóth EÁ, Sódar BW, Szabó-Taylor KÉ. Molecular interactions at the surface of extracellular vesicles. *Semin Immunopathol*. 2018; 40(5): 453-464. Available in: <https://doi.org/10.1007/s00281-018-0682-0>

36. Morrison TJ, Jackson MV, Cunningham EK, Kissenpfennig A, McAuley DF, O'Kane CM, *et al.* Mesenchymal stromal cells modulate macrophages in clinically relevant lung injury models by extracellular vesicle mitochondrial transfer. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017; 196(10): 1275-1286. Available in: <https://doi.org/10.1164/rccm.201701-0170oc>
37. Antimisariis SG, Mourtas S, Marazioti A. Exosomes and exosome-inspired vesicles for targeted drug delivery. *Pharmaceutics.* 2018; 10(4): 218. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics10040218>
38. Rojas M, Xu J, Woods CR, Mora AL, Spears W, Roman J, *et al.* Bone marrow-derived mesenchymal stem cells in repair of the injured lung. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2005; 33(2): 145-152. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2004-0330oc>
39. Xu J, Woods CR, Mora AL, Joodi R, Brigham KL, Iyer S, *et al.* Prevention of endotoxin-induced systemic response by bone marrow-derived mesenchymal stem cells in mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2007; 293(1): L131-L141. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00431.2006>
40. Gupta N, Su X, Popov B, Lee JW, Serikov V, Matthay MA. Intrapulmonary delivery of bone marrow-derived mesenchymal stem cells improves survival and attenuates endotoxin-induced acute lung injury in mice. *J Immunol.* 2007; 179(3): 1855-1863. Available in: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.179.3.1855>
41. Aslam M, Baveja R, Liang OD, Fernandez-Gonzalez A, Lee C, Mitsialis SA, *et al.* Bone marrow stromal cells attenuate lung injury in a murine model of neonatal chronic lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009; 180(11): 1122-1130. Available in: <https://doi.org/10.1164/rccm.200902-0242oc>
42. van Haaften T, Byrne R, Bonnet S, Rochefort GY, Akabutu J, Bouchentouf M, *et al.* Airway delivery of mesenchymal stem cells prevents arrested alveolar growth in neonatal lung injury in rats. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009; 180(11): 1131-1142. Available in: <https://doi.org/10.1164/rccm.200902-0179oc>
43. Baber SR, Deng W, Master RG, Bunnell BC, Taylor BK, Murthy SN, *et al.* Intratracheal mesenchymal stem cell administration attenuates monocrotaline-induced pulmonary hypertension and endothelial dysfunction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2007; 292(2): H1120-H1128. Available in: <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00173.2006>
44. Liang OD, Mitsialis SA, Chang MS, Vergadi E, Lee C, Aslam M, *et al.* Mesenchymal stromal cells expressing heme oxygenase-1 reverse pulmonary hypertension. *Stem Cells.* 2011; 29(1): 99-107. Available in: <https://doi.org/10.1002/stem.548>
45. Hansmann G, Fernandez-Gonzalez A, Aslam M, Vitali SH, Martin T, Mitsialis SA, *et al.* Mesenchymal stem cell-mediated reversal of bronchopulmonary dysplasia and associated pulmonary hypertension. *Pulm Circ.* 2012; 2(2): 170-181. Available in: <https://doi.org/10.4103/2045-8932.97603>
46. Tuder RM, Marecki JC, Richter A, Fijalkowska I, Flores S. Pathology of pulmonary hypertension. *Clin Chest Med.* 2007; 28(1): 23-42, vii. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2006.11.010>
47. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, *et al.* Survival in patients with idiopathic, familial, and anorexigen-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Circulation.* 2010; 122(2): 156-163. Available in: <https://doi.org/10.1161/circulationaha.109.911818>
48. Klinger JR, Pereira M, Del Tatto M, Brodsky AS, Wu KQ, Dooner MS, *et al.* Mesenchymal stem cell extracellular vesicles reverse sugen/hypoxia pulmonary hypertension in rats. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2020; 62(5): 577-587. Available in: <https://doi.org/10.1165/rcmb.2019-0154oc>
49. Zhang S, Liu X, Ge LL, Li K, Sun Y, Wang F, *et al.* Mesenchymal stromal cell-derived exosomes improve pulmonary hypertension through inhibition of pulmonary vascular remodeling. *Respir Res.* 2020; 21(1): 71. Available in: <https://doi.org/10.1186/s12931-020-1331-4>
50. Monroe MN, Zhaorigetu S, Gupta VS, Jin D, Givan KD, Curylo AL, *et al.* Extracellular vesicles influence the pulmonary arterial extracellular matrix in congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr Pulmonol.* 2020; 55(9): 2402-2411. Available in: <https://doi.org/10.1002/ppul.24914>
51. Aliotta JM, Pereira M, Wen S, Dooner MS, Del Tatto M, Papa E, *et al.* Bone marrow endothelial progenitor cells are the cellular mediators of pulmonary hypertension in the murine monocrotaline injury model. *Stem Cells Transl Med.* 2017; 6(7): 1595-1606. Available in: <https://doi.org/10.1002/sctm.16-0386>
52. Rubenfeld GD, Herridge MS. Epidemiology and outcomes of acute lung injury. *Chest.* 2007; 131(2): 554-562. Available in: <https://doi.org/10.1378/chest.06-1976>
53. Yi X, Wei X, Lv H, An Y, Li L, Lu P, *et al.* Exosomes derived from microRNA-30b-3p-overexpressing mesenchymal stem cells protect against lipopolysaccharide-induced acute lung injury by inhibiting SAA3. *Exp Cell Res.* 2019; 383(2): 111454. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2019.05.035>
54. Curley GF, Hayes M, Ansari B, Shaw G, Ryan A, Barry F, *et al.* Mesenchymal stem cells enhance recovery and repair following ventilator-induced lung injury in the rat. *Thorax.* 2012; 67(6): 496-501. Available in: <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2011-201059>
55. Wang J, Huang R, Xu Q, Zheng G, Qiu G, Ge M, *et al.* Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles alleviate acute lung injury via transfer of miR-27a-3p. *Crit Care Med.* 2020; 48(7): e599-e610. Available in: <https://doi.org/10.1097/ccm.0000000000004315>
56. Xu N, Shao Y, Ye K, Qu Y, Memet O, He D, *et al.* Mesenchymal stem cell-derived exosomes attenuate phosgene-induced acute lung injury in rats. *Inhal Toxicol.* 2019; 31(2): 52-60. Available in: <https://doi.org/10.1080/08958378.2019.1597220>
57. Zhu Y-G, Feng X-M, Abbott J, Fang X-H, Hao Q, Monsel A, *et al.* Human mesenchymal stem cell microvesicles for treatment of *Escherichia coli* endotoxin-induced acute lung injury in mice. *Stem Cells.* 2014; 32(1): 116-125. Available in: <https://doi.org/10.1002/stem.1504>
58. Xu B, Gan CX, Chen SS, Li JQ, Liu MZ, Guo GH. BMSC-derived exosomes alleviate smoke inhalation lung injury through blockade of the HMGB1/NF- κ B pathway. *Life Sci.* 2020; 257: 118042. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118042>
59. Liu J, Chen T, Lei P, Tang X, Huang P. Exosomes released by bone marrow mesenchymal stem cells attenuate lung injury induced by intestinal ischemia reperfusion via the TLR4/NF- κ B pathway. *Int J Med Sci.* 2019; 16(9): 1238-1244. Available in: <https://doi.org/10.7150/ijms.35369>
60. Lei X, He N, Zhu L, Zhou M, Zhang K, Wang C, *et al.* Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles attenuate radiation-induced lung injury via miRNA-214-3p. *Antioxid Redox Signal.* 2020. Available in: <https://doi.org/10.1089/ars.2019.7965>
61. Wei X, Yi X, Lv H, Sui X, Lu P, Li L, *et al.* MicroRNA-377-3p released by mesenchymal stem cell exosomes ameliorates lipopolysaccharide-induced acute lung injury by targeting RPTOR to induce autophagy. *Cell Death Dis.* 2020; 11(8): 657. Available in: <https://doi.org/10.1038/s41419-020-02857-4>
62. Li QC, Liang Y, Su ZB. Prophylactic treatment with MSC-derived exosomes attenuates traumatic acute lung injury in rats. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2019; 316(6): L1107-L1117. Available in: <https://doi.org/10.1152/ajplung.00391.2018>

63. Hao Q, Gudapati V, Monsel A, Park JH, Hu S, Kato H, *et al.* Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles decrease lung injury in mice. *J Immunol.* 2019; 203(7): 1961-1972. Available in: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1801534>
64. Willis GR, Fernandez-Gonzalez A, Anastas J, Vitali SH, Liu X, Ericsson M, *et al.* Mesenchymal stromal cell exosomes ameliorate experimental bronchopulmonary dysplasia and restore lung function through macrophage immunomodulation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018; 197(1): 104-116. Available in: <https://doi.org/10.1164/rccm.201705-0925oc>
65. Ahn SY, Park WS, Kim YE, Sung DK, Sung SI, Ahn JY, *et al.* Vascular endothelial growth factor mediates the therapeutic efficacy of mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles against neonatal hyperoxic lung injury. *Exp Mol Med.* 2018; 50(4): 1-12. Available in: <https://doi.org/10.1038/s12276-018-0055-8>
66. Porzionato A, Zaramella P, Dedja A, Guidolin D, Van Wemmel K, Macchi V, *et al.* Intratracheal administration of clinical-grade mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles reduces lung injury in a rat model of bronchopulmonary dysplasia. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2019; 316(1): L6-L19. Available in: <https://doi.org/10.1152/ajplung.00109.2018>
67. Braun RK, Chetty C, Balasubramaniam V, Centanni R, Haraldsdottir K, Hematti P, *et al.* Intraperitoneal injection of MSC-derived exosomes prevent experimental bronchopulmonary dysplasia. *Biochem Biophys Res Commun.* 2018; 503(4): 2653-2658. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2018.08.019>
68. Willis GR, Fernandez-Gonzalez A, Reis M, Yeung V, Liu X, Ericsson M, *et al.* Mesenchymal stromal cell-derived small extracellular vesicles restore lung architecture and improve exercise capacity in a model of neonatal hyperoxia-induced lung injury. *J Extracell Vesicles.* 2020; 9(1): 1790874. Available in: <https://doi.org/10.1080/20013078.2020.1790874>
69. Chaubey S, Thuesen S, Ponnalagu D, Alam MA, Gheorghe CP, Aghai Z, *et al.* Early gestational mesenchymal stem cell secretome attenuates experimental bronchopulmonary dysplasia in part via exosome-associated factor TSG-6. *Stem Cell Res Ther.* 2018; 9(1):173. Available in: <https://doi.org/10.1186/s13287-018-0903-4>
70. World Health Organization. Chronic respiratory diseases. Access date: 2020 October 22. Available in: <https://www.who.int/health-topics/chronic-respiratory-diseases>
71. Le Thi Bich P, Nguyen Thi H, Dang Ngo Chau H, Phan Van T, Do Q, Dong Khac H, *et al.* Allogeneic umbilical cord-derived mesenchymal stem cell transplantation for treating chronic obstructive pulmonary disease: a pilot clinical study. *Stem Cell Res Ther.* 2020; 11(1): 60. Available in: <https://doi.org/10.1186/s13287-020-1583-4>
72. Kopturk N, Yildirim F, Gülhan PY, Oh YM. Stem cell therapy in chronic obstructive pulmonary disease. How far is it to the clinic? *Am J Stem Cells.* 2018; 7(3): 56-71. Available in: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30245915>
73. He S, Chen D, Hu M, Zhang L, Liu C, Traini D, *et al.* Bronchial epithelial cell extracellular vesicles ameliorate epithelial-mesenchymal transition in COPD pathogenesis by alleviating M2 macrophage polarization. *Nanomedicine.* 2019; 18: 259-271. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.nano.2019.03.010>
74. Maremanda KP, Sundar IK, Rahman I. Protective role of mesenchymal stem cells and mesenchymal stem cell-derived exosomes in cigarette smoke-induced mitochondrial dysfunction in mice. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2019; 385: 114788. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.taap.2019.114788>
75. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.* 2020; 46(5): 846-848. Available in: <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05991-x>
76. Taghavi-Farahabadi M, Mahmoudi M, Soudi S, Hashemi SM. Hypothesis for the management and treatment of the COVID-19-induced acute respiratory distress syndrome and lung injury using mesenchymal stem cell-derived exosomes. *Med Hypotheses.* 2020;144: 109865. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109865>
77. Li X, Geng M, Peng Y, Meng L, Lu S. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *J Pharm Anal.* 2020; 10(2): 102-108. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.jpha.2020.03.001>
78. Chrzanowski W, Kim SY, McClements L. Can stem cells beat COVID-19: advancing stem cells and extracellular vesicles toward mainstream medicine for lung injuries associated with SARS-CoV-2 infections. *Front Bioeng Biotechnol.* 2020; 8: 554. Available in: <https://doi.org/10.3389/fbioe.2020.00554>
79. Chen J, Hu C, Chen L, Tang L, Zhu Y, Xu X, *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 (Beijing).* 2020; 6(10): 1153-1161. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.eng.2020.02.006>
80. 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(2): 154-162. Available in: [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(18\)30418-1](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(18)30418-1)
81. Byrnes D, Masterson CH, Artigas A, Laffey JG. Mesenchymal stem/stromal cells therapy for sepsis and acute respiratory distress syndrome. *Semin Respir Crit Care Med.* 2021; 42(1): 20-39. Available in: <https://doi.org/10.1055/s-0040-1713422>
82. 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(2): 216-228. Available in: <https://doi.org/10.14336/ad.2020.0228>
83. Liang B, Chen J, Li T, *et al.* Clinical remission of a critically ill COVID-19 patient treated by human umbilical cord mesenchymal stem cells: a case report. *Medicine (Baltimore).* 2020; 99(31): e21429. Available in: <https://doi.org/10.1097/md.00000000000021429>
84. Shu L, Niu C, Li R, Huang T, Wang Y, Huang M, *et al.* Treatment of severe COVID-19 with human umbilical cord mesenchymal stem cells. *Stem Cell Res Ther.* 2020; 11(1): 361. Available in: <https://doi.org/10.1186/s13287-020-01875-5>
85. Pocsalvi G, Mammadova R, Ramos Juarez AP, Bokka R, Trepiccione F, Capasso G. COVID-19 and extracellular vesicles: an intriguing interplay. *Kidney Blood Press Res.* 2020; 45(5): 661-670. Available in: <https://doi.org/10.1159/000511402>
86. Pinky, Gupta S, Krishnakumar V, Sharma Y, Dinda AK, Mohanty S. Mesenchymal stem cell derived exosomes: a nano platform for therapeutics and drug delivery in combating COVID-19. *Stem Cell Rev Rep.* 2021; 17(1): 33-43. Available in: <https://doi.org/10.1007/s12015-020-10002-z>
87. Bari E, Ferrarotti I, Saracino L, Perteghella S, Torre ML, Corsico AG. Mesenchymal stromal cell secretome for severe COVID-19 infections: premises for the therapeutic use. *Cells.* 2020; 9(4): 924. Available in: <https://doi.org/10.3390/cells9040924>

88. Liao G, Zheng K, Lalu MM, Fergusson DA, Allan DS. A scoping review of registered clinical trials of cellular therapy for COVID-19 and a framework for accelerated synthesis of trial evidence-FAST evidence. *Transfus Med Rev.* 2020; 34(3): 165-171. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.tnrv.2020.06.001>
89. Sengupta V, Sengupta S, Lazo A, Woods P, Nolan A, Bremer N. Exosomes derived from bone marrow mesenchymal stem cells as treatment for severe COVID-19. *Stem Cells Dev.* 2020; 29(12): 747-754. Available in: <https://doi.org/10.1089/scd.2020.0080>
90. Jayaramayya K, Mahalaxmi I, Subramaniam MD, Raj N, Dayem AA, Lim KM, *et al.* Immunomodulatory effect of mesenchymal stem cells and mesenchymal stem-cell-derived exosomes for COVID-19 treatment. *BMB Rep.* 2020; 53(8): 400-412. Available in: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32731913>
91. Khatri M, Richardson LA, Meulia T. Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles attenuate influenza virus-induced acute lung injury in a pig model. *Stem Cell Res Ther.* 2018; 9(1): 17. Available in: <https://doi.org/10.1186/s13287-018-0774-8>
92. Li Y, Xu J, Shi W, Chen C, Shao Y, Zhu L, *et al.* Mesenchymal stromal cell treatment prevents H9N2 avian influenza virus-induced acute lung injury in mice. *Stem Cell Res Ther.* 2016; 7(1): 159. Available in: <https://doi.org/10.1186/s13287-016-0395-z>
93. Qian X, Xu C, Fang S, Zhao P, Wang Y, Liu H, *et al.* Exosomal microRNAs derived from umbilical mesenchymal stem cells inhibit hepatitis C virus infection. *Stem Cells Transl Med.* 2016; 5(9): 1190-1203. Available in: <https://doi.org/10.5966/sctm.2015-0348>

Conflicto de intereses: Los autores declaran conflicto de intereses por su relación laboral con Exocel S.A. de C.V.

Financiamiento: El financiamiento para la escritura de este manuscrito fue proporcionado por Exocel S.A. de C.V.