



# Efecto inmunomodulador y microbicida de las células mesenquimales estromales obtenidas de médula ósea

Immunodulatory and microbicidal effect of mesenchymal stromal cells obtained from bone marrow

Julián Camilo Arango Rincón\* *ORCID* [0000-0001-5094-8260](https://orcid.org/0000-0001-5094-8260)

## Resumen

Las células mesenquimales estromales obtenidas de médula ósea (BMMSCs) o células madre mesenquimales son células madre adultas con interesantes cualidades en medicina regenerativa ya que poseen la capacidad de diferenciarse a células de tejidos mesenquimales y otros como parénquima pulmonar, neuronal y células hepáticas entre otras. Así mismo otro de sus atributos consiste en su capacidad inmunomoduladora, basada en: migración a tejido inflamado, liberación de moléculas anti-inflamatorias, diferenciación a tejido específico y liberación de exosomas. Finalmente, otra de las características recientemente exploradas, consiste en su capacidad microbicida, la cual puede ser de forma directa (liberación de moléculas antimicrobianas y procesos como fagocitosis) o indirecta (liberación de mediadores que activan otras células o mecanismos inmunes).

Teniendo en cuenta las propiedades mencionadas, las BMMSCs han sido postuladas como una prometedora alternativa terapéutica en el tratamiento de enfermedades autoinmunes e inflamatorias ya sea mediante trasplantes autólogos o purificación de sus exosomas. Esta revisión tiene como objetivo **cómo** describir los principales mecanismos moleculares e inmunológicos asociados a la capacidad inmunomoduladora y microbicida de las BMMSCs en modelos experimentales de algunas enfermedades infecciosas como *pacoccidioidomicosis*, *candidiasis*, *aspergilosis*, *tuberculosis* y *COVID19* entre otros, con el objetivo de ser propuestas para ensayos clínicos en humanos a futuro.

**Palabras clave:** células mesenquimales estromales, células madre mesenquimales, inmunomodulación, efecto microbicida.

\* Grupo de Micología Médica y Experimental, Corporación para Investigaciones Biológicas. Escuela de Microbiología, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia. *ORCID* [0000-0001-5094-8260](https://orcid.org/0000-0001-5094-8260)

Contacto: [julian.arango@udea.edu.co](mailto:julian.arango@udea.edu.co)

Recepción: 05/07/2020. Aceptación: 13/08/2020

**Cómo citar este artículo:** Arango-Rincón JC. Efecto inmunomodulador y microbicida de las células mesenquimales estromales obtenidas de médula ósea. Hechos Microbiol. 2020;11(1-2):72-81. DOI: 10.17533/udea.hm.v11n1a05

## Abstract

Mesenchymal stromal cells or mesenchymal stem cells obtained from bone marrow (BMMSCs) are adult stem cells with interesting qualities in regenerative medicine, since they have the ability to differentiate between mesenchymal tissue cells and lung, neuronal and liver tissue cells, among others. Likewise, other features consist of immunomodulatory properties based on migration to inflamed tissue, the release of anti-inflammatory molecules, the differentiation between specific tissue, and the release of exosomes. Finally, some studies have explored their microbicidal capacity, which can be direct (the release of antimicrobial molecules and processes such as phagocytosis) or indirect (the release of mediators that activate other cells or immune mechanisms).

Considering the aforementioned properties, BMMSCs have been postulated as a promising therapeutic alternative in the treatment of autoimmune and inflammatory diseases, either by autologous transplants or purification of their exosomes. This review aims to describe the main molecular and immunological mechanisms associated with the immunomodulatory and microbicidal capacity of BMMSCs in experimental models of some infectious diseases such as paracoccidioidomycosis, candidiasis, aspergillosis, tuberculosis, and COVID19 among others, with the aim of their being proposed for future human clinical trials.

**Key words:** mesenchymal stromal cells, mesenchymal stem cells, immunomodulation, microbicidal effect.

## Introducción

En la médula ósea se encuentran dos tipos de células madre adultas: las células madre hematopoyéticas (HSC, por su sigla en inglés hematopoietic stem cells) y las células mesenquimales estromales (MSC, del inglés mesenchymal stromal cells) o también denominadas células madre mesenquimales. Para referirse a las células aisladas de médula ósea se emplea la sigla BMMSCs, del inglés Bone marrow mesenchymal stromal cells. Las HSCs se caracterizan por ser células no adherentes bajo condiciones de cultivo *in vitro*, además expresan moléculas de membrana propias de los lina-

jes eritrocitario y leucocitario.<sup>1</sup> De otro lado las BMMSCs son células madre adultas, que se encuentran en una menor proporción (aproximadamente 0,01% del total de las células en médula ósea). Las BMMSCs poseen la capacidad de diferenciarse a células maduras de tejidos mesenquimales como tejido óseo, graso y cartílago. Además, pueden tener transdiferenciación a células del parénquima pulmonar, neuronal, fibroblastos y células hepáticas, entre otras (algo llamativo dado que son tejidos de diferentes orígenes embriológicos).<sup>2,3</sup> Así mismo uno de los atributos que más llama la atención, para la comunidad científica, es la capacidad inmunomoduladora de las BMMSCs, por lo que han sido postuladas como una alternativa terapéutica en el tratamiento de enfermedades autoinmunes e inflamatorias.<sup>4,5</sup> El descubrimiento de los mecanismos moleculares asociados a esta característica, ha permitido extender su posible uso a enfermedades infecciosas y recientemente, además de las propiedades inmunorreguladoras, se han descubierto mecanismos microbicidas asociados a estas células.<sup>6-9</sup> Esta revisión tiene como objetivo describir los principales mecanismos moleculares e inmunológicos asociados a la capacidad inmunomoduladora de las BMMSCs y, finalmente, mostrar cómo se han utilizado en algunos modelos animales de enfermedades infecciosas como la paracoccidioidomycosis, la candidiasis, la aspergilosis y la tuberculosis, entre otras.

## MECANISMOS INMUNOREGULADORES DE LAS BMMSCs

Las MSCs pueden derivarse de tejido adiposo, cordón umbilical, tejido del paladar y médula ósea, entre otros. Sin embargo, las obtenidas de médula ósea, BMMSCs, son las más probadas tanto en ensayos *in-vitro* como *in-vivo*, y la característica que más se ha evaluado en modelos experimentales y ensayos clínicos es su capacidad inmunoreguladora.<sup>5,8,10,11</sup> En 2006, la Sociedad Internacional de terapia celular (ISCT, por las siglas del inglés, the International Society for Cellular Therapy) determinó como tres, los criterios mínimos para caracterizar o definir las MSCs humanas (independiente de su origen), a saber: i) adherencia a superficies de plástico en condiciones de cultivo estándar; ii) presencia de marcadores de superficie mayor o igual al 95% (CD105, CD73 y CD90) y ausencia o expresión menor o igual al 2% (CD45, CD34, CD11b o CD14, CD79 $\alpha$  o

CD19 y HLA-DR); y iii) capacidad de diferenciarse a osteoblastos, condroblastos y adipocitos en medios de diferenciación específicos.<sup>12,13</sup>

Se ha descrito que las BMMSCs poseen cuatro mecanismos que posibilitan su capacidad inmunorreguladora, los cuales son:

- *Migración al tejido inflamado.* Las BMMSCs expresan receptores de quimioquinas tipo CC (CCR1, CCR2,

CCR5) y tipo CXC (CXCR4, CXCR5 y CXCR6); estos receptores permiten que las BMMSCs puedan seguir gradientes de concentración de quimioquinas hacia los tejidos inflamados, y precisamente se ha descrito que las BMMSCs requieren un ambiente inflamatorio, con predominio de IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$ , IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , e IL-17, para la activación y despliegue de sus mecanismos inmunomoduladores<sup>14,15</sup> (Fig. 1).

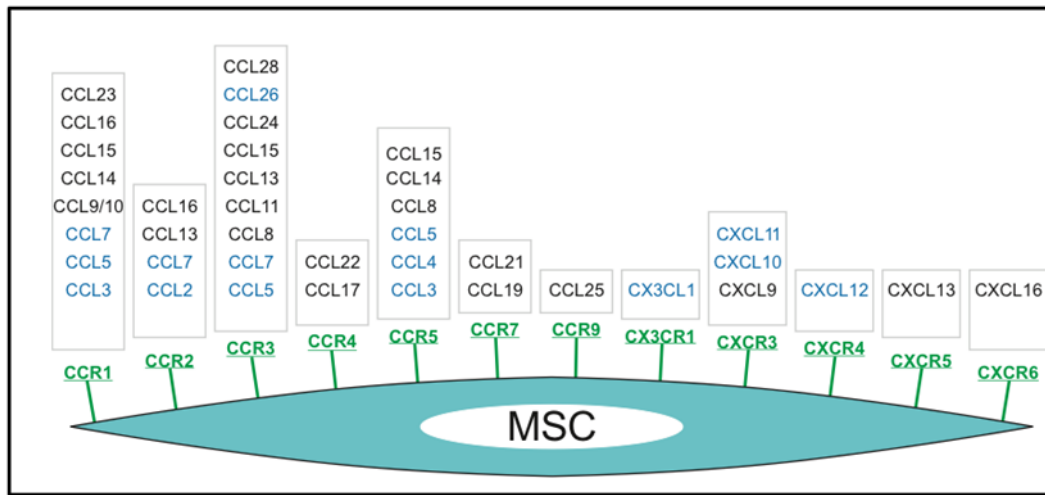
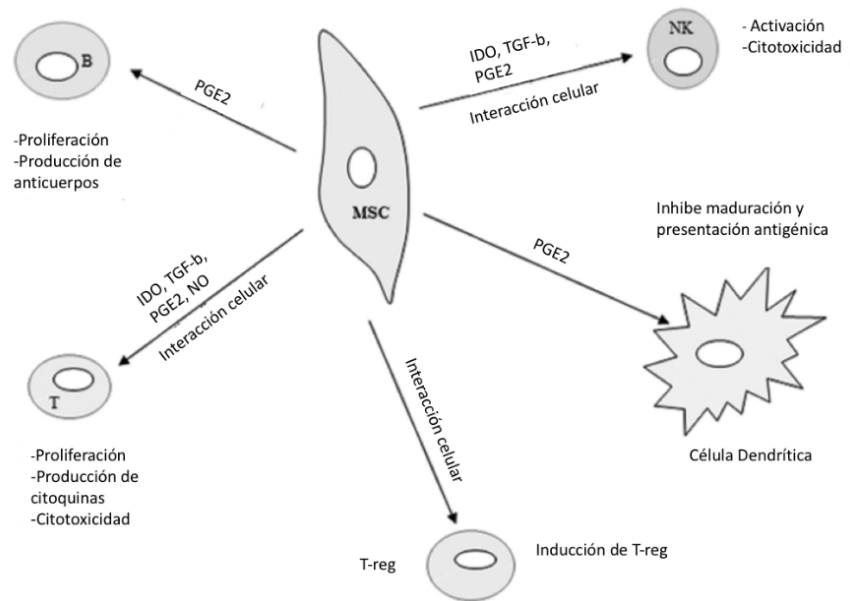


Figura 1. Receptores de quimioquinas de las BMMSC

- *Liberación paracrina de moléculas (anti-fibróticas, apoptóticas e inmunoreguladoras) e interacción directa entre membranas celulares.* Se ha demostrado que las BMMSCs humanas producen constitutivamente citoquinas inmunosupresoras, como el factor de crecimiento del hepatocito (HGF, del inglés hepatocyte growth factor), IL10, factor transformante del crecimiento beta 1 (TGF- $\beta$ 1, del inglés, transforming growth factor beta), prostaglandina E2 (PGE2), indolamina dioxigenasa (IDO, del inglés indoleamine 2,3-dioxygenase) y óxido nítrico (NO, del inglés nitric oxide), entre otras.<sup>16</sup>

La PGE2, la IDO, el NO y el TGF- $\beta$ 1 tienen la capacidad de inhibir la proliferación de linfocitos T, la producción de citoquinas por LTCD4 y la función citotóxica de LTCD8<sup>16,17</sup>. Adicionalmente, IDO inhibe la activación de linfocitos B y células NK, mediante la conversión del triptófano a kinurenina, metabolito que induce apoptosis en linfocitos. Asimismo, la PGE2 tiene la capacidad de afectar la maduración de las células dendríticas<sup>17</sup> TNF $\alpha$ , IL-1 $\alpha$ , or IL-1 $\beta$ . These cytokine combinations provoke the expression of high levels of several chemokines and inducible nitric oxide synthase (iNOS (Fig. 2).



**Figura 2.** Mecanismos inmunoregulatorios de las BMMSCs (Adaptado de Gao y colaboradores, 2016).<sup>17</sup> TNF $\alpha$ , IL-1 $\alpha$ , or IL-1 $\beta$ . These cytokine combinations provoke the expression of high levels of several chemokines and inducible nitric oxide synthase (iNOS)

Estudios recientes han demostrado que el contacto célula-célula es un factor fundamental en la capacidad inmunomoduladora de las BMMSCs.<sup>18</sup> Han y colaboradores, en 2011, describieron que las BMMSCs no sólo reducen la supervivencia y proliferación de células T por mecanismos dependientes del contacto, sino que también aumentan la inducción de Treg.<sup>18</sup> En el proceso de interacción célula-célula, las BMMSCs expresan moléculas tales como el CD274 (también conocido como ligando de muerte programada 1), la molécula de adhesión vascular celular (VCAM-1, del inglés vascular cell adhesion molecule) y la galectina-1; estas interacciones inhiben las vías de las moléculas co-estimuladoras en los linfocitos T regulando negativamente su proliferación, adhesión y migración.<sup>16,19-21</sup>

- *Diferenciación a tejido específico.* Las BMMSCs son células madre multipotentes con capacidad de diferenciarse a linajes mesodermales como osteocitos, adipocitos, condrocitos, fibroblastos y miocitos. Adicionalmente, las BMMSCs tienen la capacidad de transdiferenciarse a tejidos endodermales y ectodermales tales como el muscular, nervioso, óseo, neuronal y pulmonar (células epiteliales alveolares tipo

I y tipo II, células endoteliales, fibroblastos y células epiteliales bronquiales).<sup>5,22-24</sup> Al llegar a los tejidos dañados, se cree que las BMMSCs ejercen sus efectos terapéuticos mediante la sustitución o la fusión con células alteradas. Varios estudios han intentado aprovechar este potencial para reemplazar así a las células residentes dañadas, como células endoteliales, células de músculo liso, cardiomiocitos, células alveolares o hepatocitos mediante trasplantes autólogos<sup>25</sup>. Actualmente, se desconoce el mecanismo exacto que lleva a la diferenciación de las BMMSCs o a la fusión celular; no obstante, se ha encontrado que este proceso es dependiente de los niveles del TFG- $\beta$  y de señales mecano-transductoras como la flexibilidad de la matriz extracelular. Un ejemplo llamativo, es el que se da nivel pulmonar, en el cual se ha descrito que inductores de estrés celular como la hipoxia inducen la expresión del receptor para el VEGF, en las BMMSCs, lo cual favorecería la reparación de dicho tejido.<sup>15</sup>

- *Liberación de exosomas.* Los exosomas se definen como vesículas extracelulares con un tamaño de 30 a 150 nm aproximadamente, su estructura comprende una membrana bilípídica con diversas proteínas

transmembranales (procedentes de la membrana celular de la célula que los liberó), y en el interior se encuentra una matriz que contiene ácidos nucleicos como mRNA y miRNA, también se encuentran diferentes tipos de proteínas, entre las que se enumeran las proteínas de choque térmico, las transductoras de señales, del citoesqueleto y aquellas asociadas al sistema inmune, entre otras. La composición de la membrana de los exosomas es muy diversa; sin embargo, se han descrito unos posibles marcadores como la proteína de choque térmico de 70 kDa (Hsp70, del inglés heat shock protein), tetraspaninas, CD9, CD63 y CD82. El interior de los exosomas es muy heterogéneo y depende de la célula que los libera; aun no son comprendidos los mecanismos que inducen la liberación de estos y sus funciones abarcan muchos aspectos en la biología celular.<sup>26,27</sup> Precisamente entre las funciones asociadas a los exosomas se encuentra la regulación inmunológica, y se ha descrito su producción a partir de diferentes tipos de leucocitos;<sup>27</sup> interesantemente, en las BMMSCs también se ha descrito la producción de estas vesículas extracelulares y su potencial inmunomodulador.<sup>28</sup> Específicamente se ha descrito que los exosomas liberados por las BMMSCs contienen miRNA que puede disminuir la producción de TNF $\alpha$  e incrementar la producción de IL10, lo que influenciaría la polarización a macrófagos tipo M2.<sup>29</sup> La polarización a macrófagos M2 también ha sido explicada por la reducción de la enzima óxido nítrico sintasa (iNOS, del inglés inducible nitric oxide synthase), IL1 $\beta$ , IL6 y el TLR4, entre otras moléculas.<sup>30</sup> Asimismo, estudios como el de Villatoro y colaboradores, han identificado hasta 130 moléculas en los exosomas de MSCs y BMMSCs, en las que se encuentran muchas proteínas asociadas al sistema inmune, así como otras asociadas al ciclo celular y mecanismos de secreción de proteínas, esto da entender una alta heterogeneidad, por lo que se hace necesario un estudio más profundo del contenido de estas vesículas extracelulares así como de los mecanismos de regulación asociados a estas.<sup>31</sup>

#### EFFECTO DE LAS BMMSCs EN MODELOS INFECCIOSOS

El potencial terapéutico de las BMMSCs no solo ha sido explorado en modelos de enfermedades autoinmunes o asociadas a fibrosis de órganos (por agentes no infecciosos),<sup>32</sup> además, se ha estudiado su capacidad microbicida y anti-inflamatoria en modelos

de enfermedades infecciosas inducidas por microorganismos como *Aspergillus fumigatus*, *Candida albicans*, *Escherichia coli*, *Porphyromonas gingivalis*, *Mycobacterium tuberculosis* y *Paracoccidioides brasiliensis* (Tabla 1).<sup>7,22,33-35</sup>

Diferentes trabajos han permitido determinar que la capacidad microbicida de las BMMSCs es mediada por mecanismos indirectos y directos. Los mecanismos indirectos son inducidos por la activación de receptores tipo TLRs presentes en la superficie de estas células, y se basan en la producción de moléculas como IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$  y activina B, que potencian los mecanismos efectores de macrófagos y neutrófilos (PMN).<sup>36</sup> Asimismo, la producción de exosomas es considerado un mecanismo indirecto que puede influenciar la capacidad microbicida mediante diferentes tipos de RNA o moléculas que activan la respuesta inmune.<sup>27</sup> Por su parte, los mecanismos directos se basan en la expresión constitutiva de péptidos antimicrobianos como la catelicidina LL-37, la  $\beta$ -defensina-2, la hepcidina, la lipocalina-2, y otro mecanismo importante como la fagocitosis. Dada la importancia de estos mecanismos, se ha demostrado el potencial terapéutico de las BMMSCs en ensayos preclínicos de sepsis bacteriana, síndrome de dificultad respiratoria aguda (ARDS) y fibrosis quística.<sup>9</sup>

Con relación al papel inmunoregulador de las BMMSCs en enfermedades infecciosas, Yang y colaboradores determinaron que hay un subtipo específico de BMMSCs productoras de IL-17, las cuales tienen la capacidad de inhibir el crecimiento de *C. albicans* tanto *in vitro* como *in vivo*, por un mecanismo aún no determinado; además, se encontró que este subtipo de BMMSCs produce muy bajas cantidades de TGF $\beta$ , lo que conlleva a una alteración en el control de la inflamación en el hígado de los animales infectados.<sup>37</sup> Por el contrario, en un modelo murino de asma desencadenada por hifas de *A. fumigatus*, se observó que las BMMSCs redujeron la inflamación mediada por PMN en las vías respiratorias, a través de la inhibición de la vía de señalización Th17.<sup>38</sup> Así mismo, en otro estudio *in vitro*, se demostró un efecto inhibitorio de las BMMSCs sobre macrófagos estimulados con conidias de *A. fumigatus* asociado a una disminución de TNF $\alpha$  y un aumento de IL-10.<sup>34</sup> Adicionalmente, se demostró que la carga microbiana es un factor crucial que altera el efecto de las BMMSCs; es así como Tang y colaboradores, demostraron

que un inóculo pequeño de *P. gingivalis* resultó en un incremento de la respuesta anti-inflamatoria y anti-bacteriana, mientras que un inóculo alto de este patógeno conllevó a la inactivación de las BMMSCs.<sup>35</sup> Adicionalmente, Nenasheva y colaboradores, en un modelo de daño pulmonar por *M. tuberculosis*, en el que evaluaron el papel inmunomodulador de las BMMSCs, encontraron un efecto desfavorable en la reducción de la inflamación. En dicho trabajo, inicialmente se determinó que las BMMSCs tenían la capacidad de migrar al tejido afectado (en este caso a pulmón); sin embargo, se logró determinar que las infusiones de las células formaron agregados que no les permitieron atravesar los septos alveolares, por lo tanto, a pesar de que las BMMSCs llegaron a pulmón, no lograron hacer contacto directo con el foco inflamatorio. Este hecho interfirió en el contacto de las BMMSCs con el micro-ambiente inflamatorio y las células presentes en el mismo, por consiguiente no se generó el perfil anti-inflamatorio esperado, lo que repercutió en un incremento en citoquinas pro-inflamatorias y linfocitos Th1, que a su vez condujo a una exacerbación del proceso inflamatorio.<sup>33</sup>

En otro modelo murino de injuria severa aguda causada por lipopolisacárido (LPS), se demostró que el trasplante con BMMSCs indujo una reducción significativa de la inflamación pulmonar, y llamativamente, al trasplantar los animales con BMMSCs modificadas genéticamente con el gen de la angiopoyetina 1 se potenció el efecto anti-inflamatorio sobre la inflamación alveolar y la permeabilidad pulmonar.<sup>39</sup>

Interesantemente, en trabajos realizados por nuestro grupo, empleando un modelo de paracoccidiodomicosis pulmonar experimental en ratón, caracterizado por el desarrollo de fibrosis pulmonar, se encontró que al realizar un trasplante de BMMSCs vía intravenosa, los ratones infectados con *P. brasiliensis* y trasplantados con BMMSCs tuvieron un aumento significativo en: i) carga fúngica; ii) recuento de neutrófilos, eosinófilos, macrófagos M2 y fibrocitos; iii) niveles de IL-6, IL-9, GM-CSF, CXCL1, CXCL9 y CCL5; iv) colágeno soluble; v) expresión de colágeno-3 $\alpha$ 1, TGF- $\beta$  3, MMP-8 y MMP-15; y vi) respuesta inflamatoria *in situ* y fibrosis en comparación con los animales infectados y no trasplantados. Así mismo, en los animales infectados con el hongo y trasplantados con BMMSCs se observó disminu-

ción de: i) macrófagos M1, linfocitos Th9, linfocitos Th17 y células Treg; ii) M-CSF y LIF; y iii) expresión aumentada de MMP-13 en comparación con los animales infectados y no trasplantados.<sup>40</sup> Estos resultados claramente indicaron un efecto deletéreo del trasplante con BMMSCs en este modelo. Como alternativa se optó por tratar los animales con un antimicótico empleado en el tratamiento de la paracoccidiodomicosis, el itraconazol, y suministrar posteriormente el tratamiento con BMMSCs; interesantemente con esta estrategia se evidenció una disminución en la carga fúngica y la respuesta inflamatoria exacerbada (evidenciada por la disminución de las áreas fibróticas a nivel pulmonar) y una reducción de la expresión de los genes TIMP-1 y MMP-13, asociados a fibrosis pulmonar.<sup>41</sup> Esto nuevos hallazgos demuestran que al controlar la carga fúngica se puede mejorar el potencial anti-inflamatorio y anti-fibrótico ejercido por las BMMSCs trasplantadas. Al igual que en el modelo de tuberculosis empleado por Nenasheva y colaboradores, en el modelo de paracoccidiodomicosis, se evidenció que las BMMSCs ejercieron un efecto deletéreo en contrastante a lo observado en otros modelos infecciosos y de fibrosis inducida por agentes químicos; la explicación a este fenómeno se basa en que una carga fúngica elevada y un estímulo inflamatorio persistente lleva al desarrollo de un perfil de células mesenquimales estromales tipo 1 (MSC tipo 1), caracterizadas por ejercer un patrón inflamatorio acompañado de un incremento de citoquinas, quimioquinas y células inflamatorias. Así mismo, la polarización de las BMMSCs puede estar influenciada por interacción directa con el hongo; por lo tanto, para evaluar este proceso se desarrolló un modelo *in-vitro* cultivando BMMSCs con levaduras de *P. brasiliensis*, en el que se evidenció que la adherencia, internalización y activación de las levaduras de *P. brasiliensis*, por parte de las BMMSCs, está mediada por la interacción con los receptores TLR2, TLR4 y Dectina 1; sin embargo, este mecanismo no afectó la supervivencia del hongo y por el contrario, indujo la expresión de mediadores inflamatorios como la IL-6, la IL-17, el TNF- $\alpha$  y el TGF- $\beta$ .<sup>42</sup> En conjunto, estos resultados demuestran que el efecto inmunomodulador y microbicida de las BMMSCs son modulados por el microambiente tisular, la carga microbiana y la interacción con el microorganismo.

**Tabla 1.** Efecto de las BMMSCs en modelos infecciosos

Enfermedad	Microorganismo	Empleo de BMMSC	Efecto	Referencia
Candidiasis	<i>C. albicans</i>	<i>In-vitro</i>	↑ TGFβ3 ↑ IL17	36
Aspergilosis	<i>A. tumigatus</i>	<i>In-vivo</i> (ratones)	↓ PMN en pulmón Inhibición de LT Th17	37
Aspergilosis	<i>A. tumigatus</i>	<i>In-vitro</i>	↓ TNFα ↑ IL10	33
Periodontitis	<i>P. gingivalis</i>	<i>In vitro</i>	Baja carga bacteriana Proliferación de BMMSC y funciones inmunomoduladoras  Alta carga bacteriana Inhibición BMMSC	34
Tuberculosis	<i>M. tuberculosis</i>	<i>In vivo</i> (ratones)	↑ Citoquinas proinflamatorias ↑ LT Th 1 ↑ Inflamación pulmonar	32
Endoloxemia	<i>E. Coli (LPS)</i>	<i>In vivo</i> (ratones)	↓ Inflamación pulmonar ↓ PMN en pulmón ↓ Citoquinas proinflamatorias	38
Paracoccidioidomicosis	<i>P. brasiliensis</i>	<i>In vivo</i> (ratones)	Sin itraconazol ↑ Carga fúngica ↑ PMN, M1, LT th 9, LT th 17, LT reg en pulmón ↑ Citoquinas proinflamatorias ↑ Fibrosis pulmonar ↑ LT th 17	39
			Con itraconazol ↓ Carga fúngica ↓ Fibrosis pulmonar ↓ TIMP-1 y MMP-13	40
Paracoccidioidomicosis	<i>P. brasiliensis</i>	<i>In vitro</i>	Fagocitosis vía TLR2, TLR4 y Dec1 ↑ Citoquinas proinflamatorias	41

## Conclusiones

En la literatura se destaca que desde las dos últimas décadas se ha observado un creciente interés en evaluar la capacidad inmunomoduladora y anti-microbiana de las BMMSCs. Es de resaltar que actualmente se desarrollan estudios clínicos con el uso de BMMSCs gracias a todos los hallazgos evidenciados en modelos *in-vitro* e *in-vivo*; y precisamente, la dualidad entre plasticidad y capacidad inmunomoduladora hacen de este tipo de terapia celular una promisoriosa alternativa para el tratamiento de enfermedades inflamatorias crónicas, como por ejemplo la fibrosis tisular, en la que por un lado es necesario reparar el tejido y por otro disminuir la activación del sistema inmune.

Varios trabajos encontraron resultados contrastantes a la capacidad anti-inflamatoria observada en los primeros trabajos *in-vitro*, realizados entre la década de los 80s y 90s, en los que se evidenciaron características pro-inflamatorias, lo cual da cuenta de la heterogeneidad en las poblaciones de las BMMSCs y como su capacidad inmunomoduladora depende de muchos factores que incluyen el tipo de tejido afectado, el microambiente (flujo de citoquinas), la carga microbiana y la interacción con el microorganismo (en el caso de modelos de enfermedades infecciosas). Gracias al estudio y uso de estos modelos animales se han llegado a comprender mucho mejor los factores externos que afectan la activación de estas células, así como identificación de perfiles asociados a la libera-

ción de sustancias pro-inflamatorias (MSC tipo 1) o anti-inflamatorias (MSC tipo 2).

En la gran mayoría de estudios reportados, las BMMSCs se han empleado en trasplantes autólogos, aislando las células a partir de médula ósea y posteriormente, realizando el trasplante mediante inoculación directa en el tejido o por transfusión sanguínea.<sup>25</sup> Sin embargo, el hallazgo de que estas células liberan exosomas que contienen diversas sustancias anti-inflamatorias, inflamatorias, microbicidas y miRNA, entre otras, abre todo un abanico de posibilidades, dado que este tipo de partículas pueden ser empleadas en diferentes vías y dirigir su uso a tejidos específicos como el pulmón, el corazón y el hígado. De forma llamativa autores como Tsuchiya y colaboradores<sup>43</sup> y Bulut y colaboradores,<sup>44</sup> ven en los exosomas de BMMSCs unos prometedores agentes terapéuticos contra SARS-CoV2, el agente viral causante de la pandemia del COVID19 en 2020; y actualmente, se encuentran en desarrollo 33 ensayos clínicos que intentan probar su efectividad en esta enfermedad.<sup>43</sup>

En retrospectiva, las recientes investigaciones con BMMSCs evidencian que son unas células únicas con un gran potencial para el tratamiento de diversas enfermedades, tanto infecciosas como no infecciosas; y precisamente, el estudio de los mecanismos inmunológicos y moleculares asociados a estas células permitirán la implementación de terapias celulares más eficaces y seguras a futuro.

### Conflictos de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

### Referencias

1. Herzog EL, Chai L, Krause DS. Plasticity of marrow-derived stem cells. *Blood*. 2003;102(10):3483–93.
2. Ullah M, Stich S, Notter M, Eucker J, Sittinger M, Ringe J. Transdifferentiation of mesenchymal stem cells-derived adipogenic-differentiated cells into osteogenic-or chondrogenic-differentiated cells proceeds via dedifferentiation and have a correlation with cell cycle arresting and driving genes. *Differentiation*. 2013;85(3):78–90.
3. Song L, Tuan RS. Transdifferentiation potential of human mesenchymal stem cells derived from bone marrow. *FASEB J*. 2004;18(9):980–2.
4. Wang J, Chen Z, Sun M, Xu H, Gao Y, Liu J, et al. Characterization and therapeutic applications of mesenchymal stem cells for regenerative medicine. *Tissue Cell*. 2020; 64:101330.
5. Gebler A, Zabel O, Seliger B. The immunomodulatory capacity of mesenchymal stem cells. 2012 Feb;18(2):128-34. doi: 10.1016/j.molmed.2011.10.004.
6. Silveira G da P, Ishimura ME, Teixeira D, Galindo LT, Sardinha AA, Porcionatto M, et al. Improvement of mesenchymal stem cell immunomodulatory properties by heat-killed *Propionibacterium acnes* via TLR2. *Front Mol Neurosci*. 2019;11:1-14.
7. 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):2229–38.
8. Merimi M, Lagneaux L, Moussa Agha D, Lewalle P, Meuleman N, Burny A, et al. Mesenchymal stem/stromal cells in immunity and disease: a better understanding for an improved use. *J Clin Med*. 2020;9(1516):1–4. doi: 10.3390/jcm9051516
9. 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):1–15.
10. Oryan A, Kamali A, Moshirib A, Eslaminejad MB. Role of mesenchymal stem cells in bone regenerative medicine: What is the evidence? *Cells Tissues Organs*. 2017;204(2):59–83.
11. Squillaro T, Peluso G, Galderisi U. Clinical trials with mesenchymal stem cells: An update. *Cell Transplant*. 2016;25(5):829–48.
12. Dominici M, Le Blanc K, Mueller I, Slaper-Cortenbach I, Marini F, Krause D, et al. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy*. 2006;8(4):315–7.
13. Kong L, Wang Y, Ji Y, Chen J, Cui J, Shen W. Isolation and Characterization of Human Suture Mesenchymal Stem Cells In Vitro. *Int J Stem Cells*. 2020; 1–18. doi: 10.15283/ijsc20024.
14. Patel AR, Patra F, Shah NP, Shukla D. Biological control of mycotoxins by probiotic lactic acid bacteria. *Dynamism dairy Ind Consum demands*. 2017; 2–4. [https://www.researchgate.net/publication/314237943\\_Biological\\_control\\_of\\_mycotoxins\\_by\\_probiotic\\_lactic\\_acid\\_bacteria](https://www.researchgate.net/publication/314237943_Biological_control_of_mycotoxins_by_probiotic_lactic_acid_bacteria).
15. Stagg J. Immune regulation by mesenchymal stem cells: Two sides to the coin. *Tissue Antigens*. 2007;69(1):1–9.



16.  **F, Chiu SM, Motan DAL, Zhang Z, Chen L, Ji HL, et al.** Mesenchymal stem cells and immunomodulation: Current status and future prospects. *Cell Death Dis.* 2016;7(1):1–11.
17. **Ren G, Zhang L, Zhao X, Xu G, Zhang Y, Roberts AI, et al.** Mesenchymal Stem Cell-Mediated Immunosuppression Occurs via Concerted Action of Chemokines and Nitric Oxide. *Cell Stem Cell.* 2008;2(2):141–50.
18. **Han KH, Ro H, Hong JH, Lee EM, Cho B, Yeom HJ, et al.** Immunosuppressive mechanisms of embryonic stem cells and mesenchymal stem cells in alloimmune response. *Transpl Immunol.* 2011;25(1):7–15.
19. **Castro-Manrreza ME, Montesinos JJ, Velasco-Velázquez MA.** Immunoregulation by Mesenchymal Stem Cells: Biological Aspects and Clinical Applications. *J Immunol Res.* 2015; 394917:1–20. doi: 10.1155/2015/394917.
20. **Ren G, Zhao X, Zhang L, Zhang J, L'Huillier A, Ling W, et al.** Inflammatory Cytokine-Induced Intercellular Adhesion Molecule-1 and Vascular Cell Adhesion Molecule-1 in Mesenchymal Stem Cells Are Critical for Immunosuppression. *J Immunol.* 2010;184(5):2321–8.
21. **Najar M, Raicevic G, Kazan HF, de Bruyn C, Bron D, Toungouz M, et al.** Immune-Related Antigens, Surface Molecules and Regulatory Factors in Human-Derived Mesenchymal Stromal Cells: The Expression and Impact of Inflammatory Priming. *Stem Cell Rev Reports.* 2012;8(4):1188–98.
22. **Wang Y, Chen X, Cao W, Shi Y.** Plasticity of mesenchymal stem cells in immunomodulation: Pathological and therapeutic implications. *Nat Immunol.* 2014;15(11):1009–16.
23. **Abreu SC, Antunes MA, Pelosi P, Morales MM, Rocco PRM.** Mechanisms of cellular therapy in respiratory diseases. *Intensive Care Med.* 2011;37(9):1421–31.
24. **Lee SH, Jang AS, Kim YE, Cha JY, Kim TH, Jung S, et al.** Modulation of cytokine and nitric oxide by mesenchymal stem cell transfer in lung injury/fibrosis. *Respir Res.* 2010;11(1):1–14. doi: 10.1186/1465-9921-11-16.
25. **Pittenger MF, Discher DE, Péault BM, Phinney DG, Hare JM, Caplan AI.** Mesenchymal stem cell perspective: cell biology to clinical progress. *NPJ Regen Med.* 2019;4(1):1–15.
26. **Tschuschke M, Kocherova I, Bryja A, Mozdziak P, Angelova Volponi A, Janowicz K, et al.** Inclusion biogenesis, methods of isolation and clinical application of human cellular exosomes. *J Clin Med.* 2020;9(2):1–19. doi: 10.3390/jcm9020436.
27. **Maravillas-Montero JL, Martínez-Cortés I.** Regulation of immune responses by exosomes derived from antigen presenting cells. *Rev Alerg Mex.* 2017;64(4):463–76.
28. **Maqsood M, Kang M, Wu X, Chen J, Teng L, Qiu L.** Adult mesenchymal stem cells and their exosomes: sources, characteristics, and application in regenerative medicine. *Life Sci.* 2020;9(1157):1–45.
29. **He X, Dong Z, Cao Y, Wang Y, Liu S, L L, et al.** MSC-Derived Exosome Promotes M2 Polarization and Enhances Cutaneous Wound Healing. *Stem Cells Int.* 2019;2019:1–16. doi: 10.1155/2019/7132708.
30. **Ha DH, Kim HK, Lee J, Kwon HH, Park GH, Yang SH, et al.** Mesenchymal stem/stromal cell-derived exosomes for immunomodulatory therapeutics and skin regeneration. *Cells.* 2020;9(5):1–45.
31. **Villatoro AJ, Alcoholado C, Martín-Astorga MC, Fernández V, Cifuentes M, Becerra J.** Comparative analysis and characterization of soluble factors and exosomes from cultured adipose tissue and bone marrow mesenchymal stem cells in canine species. *Vet Immunol Immunopathol.* 2019;208:6–15.
32. **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):145–52.
33. **Nenasheva T, Nikolaev A, Diykanov D, Sukhanova A, Tcyganov E, Panteleev A, et al.** The introduction of mesenchymal stromal cells induces different immunological responses in the lungs of healthy and *M. tuberculosis* infected mice. *PLoS One.* 2017;12(6):1–19.
34. **Cho SY, Kwon EY, Choi SM, Lee DG, Park C, Park SH, et al.** Immunomodulatory effect of mesenchymal stem cells on the immune response of macrophages stimulated by *Aspergillus Fumigatus* Conidia. *Med Mycol.* 2016;54(4):377–383.
35. **Tang J, Wu T, Xiong J, Su Y, Zhang C, Wang S, et al.** *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharides regulate functions of bone marrow mesenchymal stem cells. *Cell Prolif.* 2015;48(2):239–48.
36. **Tavakoli S, Ghaderi Jafarbeigloo HR, Shariati A, Jahangiryan A, Jadidi F, Jadidi Kouhbanani MA, et al.** Mesenchymal stromal cells: a new horizon in regenerative medicine. *J Cell Physiol.* 2020;10.1002/jcp.29803.
37. **Yang R, Liu Y, Kelk P, Qu C, Akiyama K, Chen C, et al.** A subset of IL-17 + mesenchymal stem cells possesses anti-*Candida albicans* effect. *Cell Res.* 2013;23(1):107–21.
38. **Lathrop MJ, Brooks EM, Bonenfant NR, Sokocevic D, Borg ZD, Goodwin M, et al.** mesenchymal stromal cells mediate *Aspergillus* hyphal extract-induced allergic airway inflammation by inhibition of the Th17 signaling pathway. *Stem Cells Transl Med.* 2014;3(2):194–205.
39. **Mei SHJ, McCarter SD, Deng Y, Parker CH, Liles WC, Stewart DJ.** Prevention of LPS-induced acute lung injury in mice by mesenchymal stem cells overexpressing angiopoietin. *PLoS Med.* 2007;4(9):1525–37.
40. **Arango J, Puerta-Arias J, Pino-Tamayo J, Arboleda-Toro D, González A.** bone marrow-derived mesenchymal stem cells transplantation alters the course of

experimental paracoccidioidomycosis by exacerbating the chronic pulmonary inflammatory response. *Med Mycol.* 2018;56(7):884–95.

- 41. Arango JC, Puerta-Arias JD, Pino-Tamayo PA, Salazar-Peláez LM, Rojas M, González Á.** Impaired anti-fibrotic effect of bone marrow-derived mesenchymal stem cell in a mouse model of pulmonary paracoccidioidomycosis. *PLoS Negl Trop Dis.* 2017;11(10):1–16.
- 42. Rodríguez-Echeverri C, Puerta-Arias JD, González A.** Paracoccidioides Brasiliensis Activates Mesenchymal Stem Cells Through TLR2, TLR4, and Dectin-1. *Med Mycol.* 2020; doi:10.1093/mmy/myaa039.

- 43. Tsuchiya A, Takeuchi S, Iwasawa T, Kumagai M, Sato T, Motegi S, et al.** Therapeutic potential of mesenchymal stem cells and their exosomes in severe novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases. *Inflamm Regen.* 2020; doi: 10.1186/s41232-020-00121-y
- 44. Bulut O, Gürsel I.** Mesenchymal stem cell derived extracellular vesicles: promising immunomodulators against autoimmune, autoinflammatory disorders and SARS-CoV-2 infection. *Turk J Biol.* 2020;44(3):273-282.