

Kajian Literatur: Potensi Sekretom *Mesenchymal Stem Cell* pada Terapi Regeneratif Penyakit Paru Fibrosis

Ronald Winardi
Kartika^{1*}
Kris Herawan
Timotius²

¹Departemen Ilmu Bedah, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Kristen Krida wacana, Jakarta, Indonesia.

²Departemen Biokimia, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Kristen Krida wacana, Jakarta, Indonesia.

Abstrak

Penyakit paru fibrosis seperti penyakit paru obstruktif kronik, *acute lung injury* dan penyakit paru fibrosis paska Covid 19 dianggap sebagai masalah kesehatan utama di dekade terakhir. Terapi seluler dengan *Mesenchymal Stem Cells* (MSC) menawarkan pendekatan terapi baru untuk penyakit paru fibrosis yang berkaitan dengan sifat anti-inflamasi, imunomodulator, regeneratif, pro-angiogenik, dan anti-fibrotik. Efek terapeutik tersebut dapat dikaitkan dengan *MSC-secretome*, yang terbuat dari protein larut bebas dan vesikel ekstraseluler (EV). Ulasan ini merangkum beberapa literature temuan terbaru terkait kemanjuran dan keamanan produk turunan MSC pada model pra-klinis penyakit paru-paru, menunjukkan zat aktif biologis yang terkandung di dalam *MSC-secretome* dan mekanismenya yang terlibat dalam regenerasi jaringan. Pandangan perspektif diberikan tentang sekretom menjadi produk obat yang berkualitas tinggi, aman dan efektif,

Kata Kunci: fibrosis paru, inflamasi, mesenkimal *stem cell*, sekretom

Literature Review: Potential of the Mesenchymal Stem Cell Secretome in Regenerative Therapy of Fibrosis Lung Disease

*Corresponding Author : Ronald Winardi Kartika

Corresponding Email : Ronald.kartika@ukrida.ac.id

Submission date : December 24th, 2023

Revision date : April 18th, 2024

Accepted date : July 30th, 2024

Published date : August 20th, 2024

Copyright (c) 2024 Ronald Winardi Kartika, Kris Herawan Timotius



This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License.

Abstract

Fibrosis lung diseases such as chronic obstructive pulmonary disease, *acute lung injury* and post-Covid 19 fibrosis lung disease are considered as major health problems in the last decade. Cellular therapy with *Mesenchymal Stem Cells* (MSC) offers a novel therapeutic approach for fibrosis lung disease associated with anti-inflammatory, immunomodulatory, regenerative, pro-angiogenic and anti-fibrotic properties. Such therapeutic effects may be attributed to the *MSC-secretome*, which is made of free soluble proteins and extracellular vesicles (EVs). This review summarises some recent literature findings related to the efficacy and safety of MSC-derived products in pre-clinical models of lung diseases, demonstrating the biologically active substances contained in the *MSC-secretome* and its mechanisms involved in tissue regeneration. A perspective view is given on the secretome being a high-quality, safe and effective medicinal product,

Keywords: inflammation, mesenchymal stem cell, pulmonary fibrosis, secretome

How to Cite

Kartika, R. W., & Timotius, K. H. Literature Review: Potential of the Mesenchymal Stem Cell Secretome in Regenerative Therapy of Fibrosis Lung Disease. *Jurnal MedScientiae*, 3(2): 162-167. Available from: <https://ejournal.ukrida.ac.id/index.php/ms/article/view/3142/version/3192> DOI : <https://doi.org/10.36452/JMedScientiae.v3i2.3142>

Pendahuluan

Penyakit Paru Obstruktif Kronis (PPOK) adalah suatu kondisi yang ditandai oleh penyempitan saluran napas kronis sehingga mengganggu ventilasi udara. Salah satu faktor utama yang terlibat dalam patogenesis PPOK adalah inflamasi, yang merupakan respons imunologis kompleks terhadap iritan yang terlibat dalam penyakit ini. Inflamasi yang terjadi pada PPOK dapat mempengaruhi berbagai aspek penyakit, termasuk perubahan struktural dan fungsional paru-paru, gejala klinis, dan progresi penyakit.¹

Inflamasi dalam konteks PPOK melibatkan berbagai jenis sel dan mediator inflamasi yang berperan dalam merusak jaringan paru-paru. Paparan jangka panjang terhadap iritan seperti asap rokok adalah penyebab utama inflamasi pada PPOK. Asap rokok mengandung zat-zat beracun dan partikel-partikel kecil yang dapat merusak sel-sel paru-paru dan memicu respons inflamasi. Proses inflamasi pada PPOK melibatkan rekrutmen sel-sel peradangan ke saluran napas, termasuk neutrofil, makrofag, dan limfosit. Neutrofil adalah jenis sel peradangan yang paling dominan dalam paru-paru penderita PPOK, yang dilepaskan ke saluran napas sebagai respons terhadap iritasi dan merilis enzim proteolitik yang merusak jaringan paru-paru. Makrofag, jenis sel imun lainnya, juga berperan penting dalam merespons iritan dan merangsang produksi mediator inflamasi seperti sitokin dan faktor pertumbuhan. Limfosit, khususnya limfosit T, juga berpartisipasi dalam respons inflamasi dengan melepaskan sitokin yang dapat memperparah peradangan.^{1,2}

Inflamasi pada PPOK juga dapat menyebabkan perubahan struktural dan fungsional paru-paru. Peningkatan jumlah mukus dan perubahan pada selaput lendir saluran napas dapat menyebabkan penyempitan saluran napas dan hambatan aliran udara. Inflamasi juga merangsang fibrosis atau pengerasan jaringan paru-paru, yang dapat mengakibatkan hilangnya elastisitas dan kekakuan paru-paru. Proses ini secara bertahap menyebabkan hilangnya fungsi paru-paru dan gejala yang umum terkait PPOK, seperti batuk kronis, sesak napas, dan peningkatan produksi dahak.^{3,4}

Selain itu, inflamasi pada berperan dalam progresi penyakit. Inflamasi kronis yang berkelanjutan dapat memicu perubahan jaringan paru-paru yang ireversibel dan mengarah pada kehilangan fungsi paru-paru yang semakin parah. Hal ini juga dapat meningkatkan risiko infeksi saluran napas yang berulang, yang pada gilirannya memperburuk inflamasi dan merusak paru-paru lebih lanjut.⁵

Dalam rangka pengelolaan PPOK, pengendalian inflamasi menjadi penting dalam mengurangi gejala dan memperlambat progresi penyakit. Pendekatan terapi yang melibatkan penggunaan bronkodilator, kortikosteroid inhalasi, dan penghentian paparan iritan seperti asap rokok bertujuan untuk mengurangi inflamasi dan mengendalikan gejala. Pemahaman yang lebih dalam tentang peran inflamasi dalam PPOK dapat membantu dalam pengembangan terapi yang lebih efektif dan pencegahan penyakit ini.⁶

Sekretom atau sekresi faktor parakrin dari sel induk mesenkimal (MSC) telah menarik perhatian dalam konteks terapi penyakit paru. Sekretom mengacu pada kumpulan faktor molekuler, seperti sitokin, faktor pertumbuhan, dan molekul antiinflamasi, yang dilepaskan oleh MSC. Peran sekretom dapat mengurangi inflamasi, mempromosikan regenerasi jaringan paru-paru, dan meningkatkan respons imun.⁷

Pada kajian inflamasi pada PPOK, sekretom MSC telah terbukti memiliki efek antiinflamasi yang signifikan. Faktor-faktor dalam sekretom dapat menghambat aktivasi sel peradangan, seperti neutrofil dan makrofag, serta mengurangi pelepasan mediator inflamasi. Dengan demikian, sekretom dapat membantu mengendalikan respons inflamasi berlebihan yang terjadi pada PPOK.⁸

Selain itu, sekretom juga memiliki kemampuan untuk mempengaruhi regenerasi jaringan paru-paru yang rusak. Faktor pertumbuhan dalam sekretom dapat merangsang proliferasi dan diferensiasi sel-sel paru-paru, serta mempercepat penyembuhan luka. Hal ini dapat membantu dalam memperbaiki kerusakan struktural yang terjadi pada PPOK dan memulihkan fungsi paru-paru yang terganggu.⁹

Metodologi

Kajian ditulis dengan menggunakan metode literatur (*literature review*), dengan mencari data terkait potensi sekretom *mesenchymal stem cell* pada terapi penyakit paru fibrosis. Jenis data yang digunakan berupa data sekunder. Sumber data yang diambil dari penelusuran jurnal internasional melalui *database Google Scholar, Pubmed, Frontiers, Emerald, dan Proquest* yang relevan dengan topik. Kata kunci yang digunakan yaitu "*Mesenchymal Stem Cell*", "*Secretome*", "*Inflammation*", dan "*Pulmonary Fibrosis*". Artikel yang ditemukan dalam referensi dapat direview jika relevan. Kriteria inklusi berupa jurnal ilmiah yang diambil membahas tentang potensi efek "*Mesenchymal Stem Cell*" atau "*Secretome*" sebagai terapi regeneratif pada penyakit fibrosis paru dipublikasikan padakurun waktu 10 tahun terakhir dan dapat diakses, dan merupakan artikel penelitian dalam Bahasa Inggris. Sedangkan untuk kriteria eksklusi berupa tidak tersedianya halaman yang lengkap atau hanya berupa abstrak saja, atau artikel penelitian tidak membahas cara kerja dari "*Mesenchymal Stem Cell*" atau "*Secretome*" pada penyakit fibrosis paru.

Hasil dan Pembahasan

Beberapa penelitian sebelumnya menyebutkan peran terapi *regenerative stem cell* dan sekretom berperan mengurangi inflamasi pada penyakit fibrosis paru (Tabel 1)

Peran *Mesenchymal Stem Cell* atau *Secretome* pada Penyakit Paru Obstruksi Kronis (PPOK)

Kondisi penyakit paru kronis yang ditandai oleh penyempitan saluran napas atau disebut Penyakit Paru Obstruksi Kronis (PPOK) disebabkan oleh hiperinflamasi. Paparan iritan seperti asap rokok menyebabkan inflamasi yang melibatkan berbagai jenis sel peradangan dan mediator inflamasi. Inflamasi pada PPOK dapat menyebabkan perubahan struktural dan fungsional paru-paru, serta mempengaruhi gejala dan progresi penyakit. Pengendalian inflamasi menjadi hal yang penting dalam pengelolaan PPOK untuk mengurangi gejala dan memperlambat perkembangan penyakit.¹⁶

Mesenchymal stem cell secretome dapat memengaruhi respons imun dalam penyakit paru.

Beberapa molekul dalam sekretom memiliki sifat imunomodulator, yang dapat mengatur aktivitas sel-sel imun dan merestorasi keseimbangan imun yang terganggu. Ini dapat membantu mengurangi reaksi imun berlebihan dan menghambat peradangan yang berkelanjutan.¹⁷

Pemanfaatan sekretom MSC dalam terapi PPOK melibatkan penggunaan langsung sekretom atau penggunaan MSC yang diinduksi untuk meningkatkan sekresi faktor-faktor dalam sekretom. Terdapat berbagai metode untuk mengumpulkan sekretom, seperti mengkultur MSC dalam kondisi khusus atau menggunakan teknik pemurnian yang sesuai. Meskipun penggunaan sekretom dalam terapi PPOK masih dalam tahap penelitian, hasil awal menunjukkan potensi yang menjanjikan dalam mengurangi inflamasi, meningkatkan regenerasi jaringan, dan memperbaiki respons imun.¹⁸

Peran sekretom dalam terapi PPOK adalah untuk menghambat inflamasi, merangsang regenerasi jaringan paru-paru, dan mempengaruhi respons imun. Penggunaan sekretom MSC sebagai terapi potensial dapat membuka jalan menuju pendekatan inovatif dalam pengelolaan PPOK yang berfokus pada modulasi faktor-faktor molekuler yang dilepaskan oleh MSC.¹⁹

Peran *Mesenchymal Stem Cell* atau *Secretome* pada *Acute Lung Injury (ALI)*

Pasien yang terinfeksi Covid-19 berdampak pada fibrosis paru-paru, kondisi di mana jaringan paru-paru mengalami pengerasan dan pembentukan jaringan parut yang tidak elastis. Pada beberapa pasien yang menderita Covid-19, terutama yang mengalami penyakit parah atau jangka panjang (*long Covid*), dapat terjadi perkembangan fibrosis paru-paru.²²

Peran sekretom dalam fibrosis paru-paru akibat Covid-19 masih dalam tahap penelitian dan pemahaman yang terus berkembang. Sekretom dapat berperan dalam beberapa aspek yang terkait dengan fibrosis paru-paru, seperti peradangan, proliferasi sel, remodeling matriks ekstraseluler, dan respons imun.²³⁻²⁵

Tabel 1. Potensi Terapi Regeneratif pada Penyakit Fibrosis Paru

Nama Penulis	Metode Penelitian	Hasil
Ridzuan <i>et al.</i> (2021) ¹⁰	Potensi efek anti-inflamasi dari sel punca mesenkim tali pusat manusia (hUC-MSC) pada model tikus PPOK. Model PPOK, tikus jantan <i>Sprague-Dawley</i> terpapar asap rokok hingga 12 minggu, diikuti dengan transplantasi hUC-MSC Jaringan paru-paru dianalisis histologis menggunakan pewarnaan Haematoksilin dan Eosin, pewarnaan <i>Alcian Blue-Periodic Acid-Schiff</i> (AB-PAS), dan pewarnaan imunofluoresensi. Ekspresi gen dalam jaringan paru-paru dinilai dengan menggunakan analisis <i>microarray</i> .	Transplantasi hUC-MSCs menghasilkan pengurangan peradangan peribronkial dan perivaskular, penebalan septum alveolar yang berkaitan peradangan mononuklear, dan penurunan jumlah sel piala. Selain itu, hUC-MSCs memperbaiki hilangnya septa alveolar pada paru-paru emfisematosa tikus PPOK dan mengurangi kadar NF- κ B subunit p65 dalam jaringan. Analisis <i>microarray</i> mengungkapkan bahwa hUC-MSC secara signifikan mengatur beberapa jalur yang diketahui terkait dengan PPOK.
Zhu <i>et al.</i> (2017) ¹¹	Pemberian sel punca mesenkim tali pusat manusia (UC-MSC) secara signifikan meningkatkan kelangsungan hidup dan mengurangi peradangan paru-paru pada tikus ALI yang diinduksi lipopolisakarida (LPS).	UC-MSCs dapat menghambat respons inflamasi makrofag tikus pada tikus ALI, serta meningkatkan ekspresi IL-10. Kapasitas terapi UC-MSCs untuk ALI terutama melalui sekresi parakrin, terutama prostaglandin-E2 (PGE2). Selain itu, UC-MSC dapat mengeluarkan panel faktor termasuk GM-CSF, IL-6 dan IL-13 untuk memperbaiki ALI.
Abdullah <i>et al.</i> (2022) ¹²	Uji coba tersamar ganda, multisenter, acak, terkontrol plasebo dilakukan antara Februari 2021 dan Juli 2021 di tiga rumah sakit rujukan utama COVID-19 di wilayah Jabodetabek, Indonesia. Subjek yang memenuhi syarat (n=40) diacak dengan rasio 1:1 ke dalam kelompok intervensi MSC sekretom (n=20) dan kelompok kontrol/plasebo (n=20)	Analisis menunjukkan bahwa pada hari ke-14 setelah pemberian plasebo, tingkat IL-6 pada kelompok kontrol meningkat secara signifikan. Rasio IL-6/IL-10 pada kelompok kontrol meningkat secara signifikan ($p=0,036$) pada hari ke-14 setelah pemberian plasebo. Sebagian besar subjek yang menerima plasebo memiliki kadar IL-6 dan feritin yang tinggi ($p=0,043$) pada hari ketujuh setelah intervensi. MSC secretome dapat mengendalikan peradangan pada pasien dengan COVID-19 parah dan memiliki profil keamanan yang baik. MSC secretome adalah modalitas pengobatan yang menjanjikan untuk COVID-19 yang parah.
Kolios & Paspaliaris (2022) ¹³	Sel punca mesenkim (MSC) adalah jenis sel punca yang paling banyak digunakan dalam pengobatan regenerative untuk menumbuhkan kembali, memulihkan, dan mengganti jaringan, organ, dan sel yang sakit dan rusak	Terdapat korelasi positif antara terapi berbasis MSC dan keberhasilan pengobatan penyakit seperti iskemia jantung, masalah tulang rawan, penyakit tulang, diabetes, dan bahkan gangguan neurologis. Meskipun MSC memiliki efek imuno-regulasi mereka dalam perbaikan jaringan muncul dari sekresi faktor pertumbuhan parakrin, eksosom, dan sitokin. Sel-sel ini mengeluarkan secretome, yang memiliki sifat regeneratif dan reparatif yang mengarah pada perbaikan cedera, modulasi kekebalan, atau pengurangan fibrosis. Penelitian terbaru menunjukkan bahwa pemberian MCS yang berasal dari media terkondisi (MSC-CM) dalam dosis akut pada manusia aman dan berkhasiat dalam pengobatan regenerative seperti pengobatan Fibrosis Paru Idiopatik (IPF)
Filidou <i>et al.</i> (202) ¹⁴	Fibrosis paru idiopatik adalah penyakit paru parenkim kronis dan progresif yang menyebabkan fibrogenesis. Media yang dikondisikan dari sel punca mesenkim turunan adiposa (CM-ADSC) telah terbukti berkhasiat dalam model hewan fibrosis paru. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengevaluasi efek CM-ADSCs pada peradangan dan fibrosis paru pada model fibrosis paru yang diinduksi oleh Bleomycin (BLM). Keamanan dan toksisitas CM-ADSC dievaluasi pada tikus <i>Sprague Dawley</i> dan tidak ada efek samping yang diamati. Tikus betina C57BL/6J berumur enam minggu dipekerjakan dalam model fibrosis paru yang diinduksi BLM dan dibagi menjadi empat kelompok: Kelompok 1 (Sham): hewan dipelihara tanpa BLM dan pengobatan, Kelompok 2 (Kontrol): BLM dengan kendaraan DMEM, Kelompok 3: 10 μ g / kg CM-ADSC dan Kelompok 4: 100 μ g / kg CM-ADSC. Berat badan, analisis histologis fibrosis dan peradangan, mRNA dan protein sitokin pro-inflamasi, dan perhitungan kandungan hidrokspirolin total dilakukan pada semua kelompok pada saat tikus di aklimitasi.	CM-ADSC 100 μ g/kg menunjukkan peningkatan yang signifikan dalam berat badan rata-rata dibandingkan dengan Kontrol. Dosis CM-ADSC menghasilkan perbaikan fibrosis, seperti yang terlihat oleh pewarnaan <i>Masson's Trichrome</i> , penilaian Ashcroft, dan pewarnaan merah Sirius. Dibandingkan dengan Kontrol, peradangan juga berkurang secara signifikan pada tikus yang diobati dengan CM-ADSCs, dengan berkurangnya pewarnaan antigen makrofag F4/80, TNF- α mRNA dan kadar protein IL-6 dan IL-10. Secara keseluruhan, penelitian menunjukkan CM-ADSC aman dan efisien terhadap fibrosis paru, karena secara signifikan mengurangi peradangan dan fibrosis, dengan dosis yang lebih besar yaitu 100 μ g/kg CM-ADSC yang paling efisien
Cheng <i>et al.</i> (2022) ¹⁵	Fibrosis paru (PF) adalah penyakit paru interstitial yang kronis dan progresif tanpa henti, di mana akumulasi fibroblas dan matriks ekstraseluler (ECM) menginduksi penghancuran struktur alveolar yang normal, yang pada akhirnya menyebabkan gagal napas. Pasien dengan PF lanjut tidak dapat melakukan pekerjaan fisik dan sering mengalami batuk dan <i>dyspnea</i> , yang secara nyata mengganggu kualitas hidup Diperlukan strategi terapi alternatif untuk penyakit yang kompleks ini. Karena kapasitasnya untuk pluripotensi dan aksi parakrin, sel punca adalah agen terapeutik yang menjanjikan untuk pengobatan penyakit paru interstitial	Regenerasi paru-paru fibrosis yang dimediasi oleh sel punca dan menyajikan analisis tentang isu-isu yang berkaitan dengan terapi sel punca untuk memandu pengembangan terapeutik untuk penyakit yang kompleks ini. Sel punca/progenitor paru, ESC dan iPSC telah diuji cobakan sebagai pengobatan PF. MSC saat ini merupakan sel punca yang paling umum digunakan dalam uji klinis karena imunogenisitas dan tumorigenisitasnya yang rendah serta kurangnya potensi masalah etika

Berdasarkan tabel di atas, *mesenchymal stem cell* atau *secretome* dapat digunakan pada terapi regeneratif berbagai macam terapi fibrosis paru seperti Penyakit Paru Obstruksi Kronis (PPOK), *acute lung injury* dan Covid 19.

Peran *Mesenchymal Stem Cell* atau *Secretome* pada *Acute Lung Injury (ALI)*

Acute Lung Injury (ALI) adalah kondisi yang ditandai oleh kerusakan paru-paru yang akut dan peradangan yang menyebabkan gangguan pertukaran oksigen dan karbon dioksida. Sekretom, yang juga dikenal sebagai sekresi protein, merupakan kumpulan protein yang dihasilkan dan disekresikan oleh sel-sel, termasuk sel-sel paru-paru.²⁰

Peran sekretom pada *Acute Lung Injury* dapat beragam dan kompleks. Beberapa protein dalam sekretom memiliki efek protektif dan antiinflamasi yang dapat membantu melindungi paru-paru dari kerusakan lebih lanjut. Misalnya, beberapa protein dalam sekretom dapat memiliki sifat antioksidan yang membantu mengurangi stres oksidatif dan kerusakan sel yang terjadi selama ALI.

Selain itu, sekretom juga dapat berperan dalam mengatur respons peradangan pada paru-paru. Selama ALI, respon peradangan yang tidak terkendali dapat menyebabkan kerusakan jaringan yang lebih lanjut. Beberapa protein dalam sekretom dapat mengatur jalur peradangan dan mengurangi peradangan yang berlebihan, sehingga membantu meminimalkan kerusakan paru-paru.²¹

Simpulan

Kesimpulan menunjukkan bahwa sekretom yang mengandung eksosom (EVs) yang diturunkan dari hUC-MSC secara efektif memperbaiki peradangan yang diinduksi oleh PPOK karena sekretom dapat berfungsi sebagai terapi regeneratif untuk pengobatan PPOK. Disamping itu UC-MSC dapat melindungi model ALI yang diinduksi LPS melalui regulasi imun dan faktor parakrin, yang mengindikasikan bahwa UC-MSC seharusnya menjadi strategi yang menjanjikan untuk ALI/ARDS. Sel-sel paru-paru yang terinfeksi SARS-CoV-2 dapat menghasilkan mediator inflamasi dan faktor pertumbuhan yang dapat mempengaruhi jalur proliferasi dan transformasi sel fibrotik. Sekretom dapat menghambat respons imun yang berlebihan terhadap infeksi virus sehingga dapat menghambat perkembangan fibrosis paru-paru.

Daftar Pustaka

1. Weiss DJ, Casaburi R, Flannery R, *et al.* A placebo-controlled, randomized trial of mesenchymal stem cells in COPD. *Chest*. 2013;143(6):1590-1598.
2. Barnes PJ. Inflammatory mechanisms in chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(1):16-27.
3. Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, *et al.* Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(4):347-365.
4. Rabe KF, Watz H. Chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet*. 2017;389(10082):1931-1940.
5. Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, *et al.* Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(4):347-365.
6. Rabe KF, Watz H. Chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet*. 2017;389(10082):1931-1940.
7. Fathi E, Farahzadi R, Sheikhzadeh N, *et al.* Paracrine secretome of adipose tissue-derived mesenchymal stem cells ameliorates pneumonectomy-induced acute lung injury: An in vitro and in vivo study. *Stem Cell Res Ther*. 2019;10(1):183.
8. Monsel A, Zhu YG, Gennai S, *et al.* Therapeutic effects of human mesenchymal stem cell-derived microvesicles in severe pneumonia in mice. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192(3):324-336.
9. Liu Y, Lou G, Li A, *et al.* MSC-secreted exosomes promote lung regeneration in IPF by accelerating alveolar epithelial cell proliferation and inhibiting Wnt/ β -catenin signaling. *Stem Cell Res Ther*. 2020;11(1):19.
10. Ridzuan N, Zakaria N, Widera D, *et al.* Human umbilical cord mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles ameliorate airway inflammation in a rat model of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Stem Cell Research & Therapy*. 2021;12(54).
11. Zhu H, Xiong Y, Xia Y, *et al.* Therapeutic effects of human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells in acute lung injury mice. *Sci Rep*. 2017;7:39889.

12. Abdullah M, Pawitan JA, Irawan C, *et al.* (2022). Effectiveness and safety profile of mesenchymal stem cell secretome as a treatment for severe cases of COVID-19: a randomized controlled trial. *F1000Research*. 2022;11(143).
13. Kolios G, Paspaliaris V. Mesenchyme stem cell-derived conditioned medium as a potential therapeutic tool in idiopathic pulmonary fibrosis. *Biomedicines*. 2022;10(9):2298.
14. Filidou E, Kandilogiannakis L, Tarapatzi G, Su C, Po ENF, Paspaliaris V, Kolios G. Conditioned medium from a human adipose-derived stem cell line ameliorates inflammation and fibrosis in a lung experimental model of idiopathic pulmonary fibrosis. *Life Sci*. 2021;287:120123.
15. Cheng W, Zeng Y, Wang D. Stem cell-based therapy for pulmonary fibrosis. *Stem Cell Res Ther*. 2022;13:492-9.
16. Barnes PJ. Inflammatory mechanisms in chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(1):16-27.
17. Sun YQ, Deng MX, He J, *et al.* Human mesenchymal stem cells reduce inflammation and alter microbial composition in DSS-induced colitis in mice. *Mol Med Rep*. 2017;15(2):1315-1322.
18. Willis GR, Fernandez-Gonzalez A, Anastas J, *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.
19. Zhang B, Yin Y, Lai RC, Lim SK. Immunotherapeutic potential of extracellular vesicles. *Front Immunol*. 2014;5:518.
20. Guan XJ, Song L, Han FF, *et al.* Mesenchymal stem cells protect cigarette smoke-damaged lung and pulmonary function partly via VEGF-VEGF receptors. *J Cell Biochem*. 2013;114(2):323-335.
21. Willis GR, Fernandez-Gonzalez A, Anastas J, *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.
22. 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.
23. Tang XD, Shi L, Monsel A, *et al.* Mesenchymal stem cell microvesicles attenuate acute lung injury in mice partly mediated by Ang-1 mRNA. *Stem Cells*. 2017;35(7):1849-1859.
24. Caruso P, *et al.* Anti-fibrotic potential of mesenchymal stromal cells in COVID-19-related interstitial lung disease. An open-call, nonrandomized multicenter trial. *Frontiers in Immunology*. 2020;11: 586944.
25. Spagnolo P, Balestro E, Aliberti S, *et al.* Pulmonary fibrosis secondary to COVID-19: a call to arms? *The Lancet Respiratory Medicine*. 2020;8(8): 754-755.
- 26.