

## COVID-19 Hastalarında İmmün-Hematolojik Tedaviler

### Immunoematological Treatments in COVID-19 Patients

Cengiz Ceylan<sup>®</sup>, şükran Köse<sup>®</sup>

Derleme  
Review

#### Öz

Günümüzde tüm dünyada akut respiratuvar sendrom koronavirüs 2 (SARS-CoV-2) tarafından tetiklenen koronavirüs 2019 hastalığı (COVID-2019) yaygın bir şekilde pandemi olarak devam etmektedir. Virüs ilk olarak Çin'in Wuhan kentinde 2019 Aralık ayında belirlenmiş olup, mart 2020 sonunda 199 ülkede ve 27.000'den fazla ölüme neden olduğu bilinmektedir. Semptomlar çoğunlukla hafif olabilir, ancak ciddi vakalarda akciğer tutulumuna ve sitokin fırtınalarına neden olabilir. Yaygın akciğer tutulumu ile seyirli ağır klinik durumda tedavi seçeneklerinden olan anti-viral ve anti-HIV ilaçlar yararlı olabilmekte ancak etkinlikleri memnun edici değildir. COVID-19 pnömonisi ve sitokin fırtınası gelişen hastalarda semptomları düzeltici, mortaliteyi azaltıcı farklı tedavilere gereksinim mevcuttur. Bu makalede, anti-viral tedaviler dışında COVID-19 hastalarında yararlı olabilecek konvelasan plazma (KP), immunglobulin, IL-6 blokörlerinin ve mezenkimal kök hücre tedavilerinin etki mekanizması, uygulanışı ile ilgili bilgilere yer verilecektir.

**Anahtar kelimeler:** COVID-19, konvelasan plazma, immün-hematolojik tedavi

#### ABSTRACT

Coronavirus 2019 disease (COVID-2019), which is triggered by acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), now prevails widely as a pandemic. The virus was first detected in Wuhan City of China in December 2019, and is known to have caused more than 27 000 deaths in 199 countries and more than 27,000 deaths by the end of March 2020. Symptoms can be mostly mild but in severe cases it may cause widespread lung involvement and cytokine storms. Antiviral and anti-HIV drugs, which are among the treatment options in severe clinical condition with diffuse lung involvement, may be beneficial but their effectiveness is not satisfactory. In patients who develop COVID-19 pneumonia and cytokine storm, different treatments are needed to improve symptoms and reduce mortality. In this article, besides antiviral therapies, information on the mechanism and application of convalescent plasma (CP), immunoglobulin, IL-6 blockers and mesenchymal stem cell therapies, which may be useful in patients with COVID-19, will be presented.

**Keywords:** COVID-19, convalescent plasma, immunoematological treatments

Tüm dünyada yaygın bir şekilde görülen ve akut respiratuvar sendrom koronavirüs 2 (SARS-CoV-2) tarafından başlatılan koronavirüs 2019 hastalığı (COVID-2019) günümüzde pandemi olarak etkisini sürdürmektedir <sup>(1,2)</sup>. Virüs ilk olarak Çin'in Wuhan kentinde 2019 aralık ayında belirlenmiş olup, mart 2020 sonunda 199 ülkede ve 27.000'den fazla ölüme neden olduğu bilinmektedir <sup>(3)</sup>. Semptomlar hafif olabileceği gibi yaygın akciğer tulumu ile giden ve sitokin fırtınalarına neden

olan ağır klinik tablolar halinde de olabilmektedir. Söz edilen ağır klinik tablolarda kullanılabilen çeşitli anti-viral ve anti-HIV ilaçlar kısmen yarar sağlamakta ise de bazı vakalarda hastalığın kontrolünde yeterli olamamaktadır <sup>(4)</sup>. COVID-19 pnömonisine bağlı solunum yetmezliği ve ağır klinik tablodaki hastalarda semptomları kontrol edebilmek ve mortaliteyi azaltmak için farklı tedavilere gereksinim mevcuttur. Bu makalede anti-viral tedaviler dışında COVID-19 hastalarında yararlı olabile-

Alındığı tarih: 10.05.2020

Kabul tarihi: 01.06.2020

Online Yayın tarihi: 10.07.2020

Cengiz Ceylan

Sağlık Bilimleri Üniversitesi  
Tıp Fakültesi Tepecik Eğitim ve  
Araştırma Hastanesi,  
İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı,  
İzmir - Türkiye

✉ ceylanceng@hotmail.com  
ORCID: 0000-0001-9245-324X

ř. Köse

ORCID: 0000-0002-4228-1213  
Sağlık Bilimleri Üniversitesi  
Tıp Fakültesi Tepecik Eğitim ve  
Araştırma Hastanesi,  
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik  
Mikrobiyoloji Bilim Dalı,  
İzmir, Türkiye

Cite as: Ceylan C, Köse ř. COVID-19 hastalarında immün-hematolojik tedaviler. Tepecik Eğit. ve Araşt. Hast. Dergisi. 2020;30(Ek sayı):168-72.



© Telif hakkı T.C. Sağlık Bakanlığı İzmir Tepecik Eğit. ve Araşt. Hastanesi. Logos Tıp Yayıncılık tarafından yayınlanmaktadır. Bu dergide yayınlanan bütün makaleler Creative Commons Atıf-GayriTicari 4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.

© Copyright Association of Publication of the T.C. Ministry of Health İzmir Tepecik Education and Research Hospital. This journal published by Logos Medical Publishing.

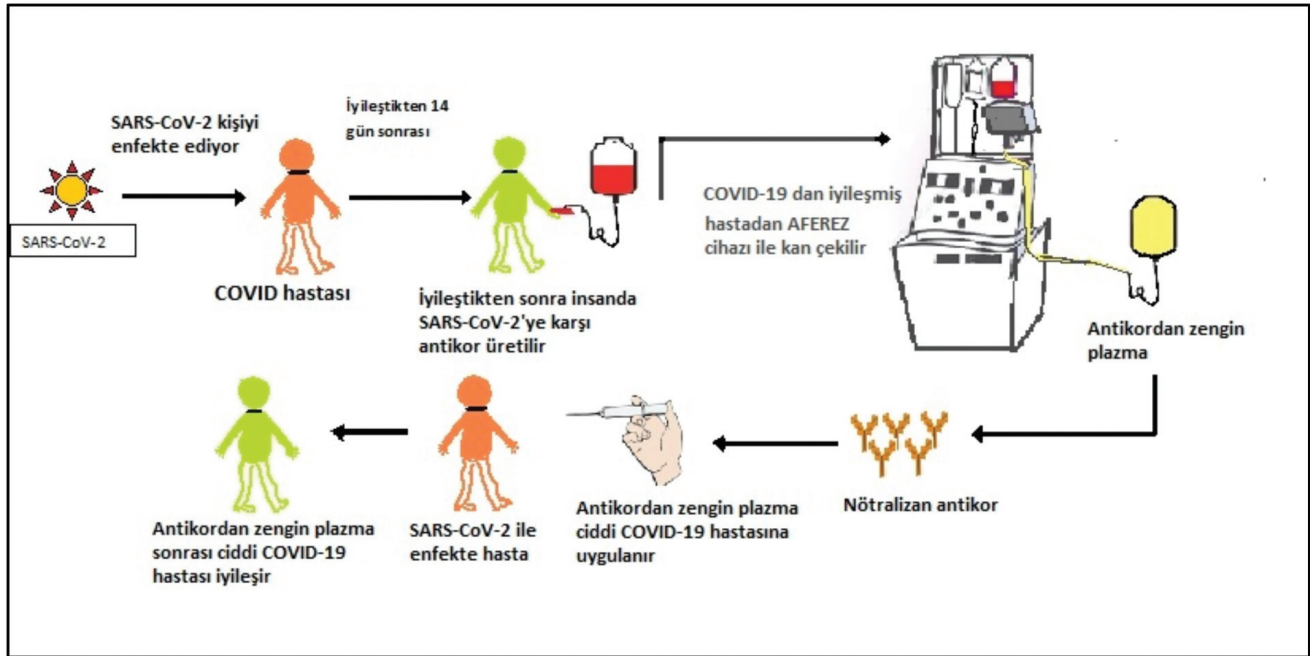
Licensed by Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0)

cek konvelasan plazma (KP), immunglobulin, IL-6 blokajı yapan biyolojik ilaçlar ve mezenkimal kök hücre tedavilerinin etki mekanizması ve uygulanışı ile ilgili bilgilere yer verilecektir.

## KONVELASAN PLAZMA TEDAVİSİ

SARS ile ilgili önceki epidemide deneyimleri, konvelasan plazmanın virüsün S proteinine karşı nötralizan antikor yanıtı oluşturarak etki ettiğini ortaya koymuştur. Bu çalışmada Dünya Sağlık Örgütü tarafından SARS tanımlanmasına göre ateş, öksürük ve akciğer bulgularında pnömoni olan hastalar çalışmaya alındı. SARS-CoV RNA RT-PCR veya Elisa ve IFA testi ile serum antikor pozitif saptananlar dahil edildi. Antikor titrasyonu yapılmış olup, hastalığın başlangıcından sonraki 5. günde SARS-CoV TICD50 konsantrasyonunda 100 kat inhiye eden en yüksek dilüsyon nötralizan antikor titresi olarak kabul edildi. Bu antikor, virüsün SARS-CoV-ACE2 girişini bloke eder ve enfeksiyondan sonra 24 ay kadar kalabilir<sup>(5)</sup>. Soo ve ark.<sup>(6)</sup> retrospektif bir çalışmada, SARS enfeksiyonunda yüksek doz steroid ile KP tedavisini karşılaştırdılar. Plazma grubunda mortalitenin daha az ve hastanede kalış süresinin kıaldığı sonucuna ulaştılar. İnfluenza

pnömönisi ile ilgili yapılan 1703 hastalık bir meta analizde CP alan hastalarda daha az viral yük ve mortalitede % 21 azalma belirlendi<sup>(7)</sup>. Mevcut pandemi- de de geçmiş epidemilerin ışığında bu tedavinin bir tedavi seçeneği olabileceği düşünülmektedir. Bu tedavi yaygın adaptif (kazanılmış) immünoterapidir. Viral hastalığı geçiren ve nötralizan antikor oluşturarak iyileşenler, yeni COVID hastalarının tedavisi için plazma donörü olarak kullanılabilir (Şekil 1). Bu antikorlar insan vücuduna izinsiz giren virüsü belirlemek ve tanımlamada kullanılabilir. SARS-CoV ve SARS-CoV-2 arasında viral homoloji yanı sıra yüksek sekans uyumu nedeniyle başlangıçta birkaç COVID-19 hastasında iyi sonuçlar elde edilmiştir<sup>(8,9)</sup>. Bu tedavide, COVID-19 geçirmiş hastalardan aferez makinesi kullanılarak elde edilen antikordan zengin plazma hasta kişiye enjekte edilmektedir. Bir litre plazma toplanarak 250 ml plazma bir hastaya verilmektedir<sup>(10)</sup>. Son aylarda Çin'de yapılan çalışmalarda, ciddi hastalık mevcut olan hastaların kurtarma tedavilerinde KP kullanılmıştır<sup>(11)</sup>. Tek doz 200 ml KP hastaların tolere edebileceği doz olup, birkaç hastada semptomları azalttığı görülmüştür. Araştırmacılar KP tedavisinden sonra SARS-CoV-2 nükleik asit testinin negatif olduğunu, oksijen saturasyonunun düzeldiğini ve lenfosit



Şekil 1. Konvelasan plazma tedavi esasları.

miktarının artmış olduğunu gösterdiler <sup>(11)</sup>. Bu alışmalar umut verici olup, daha geniş olgu sayılarını içeren çalışmalara gereksinim duyulduğunu göstermiştir.

### İMMUNGLOBULİN TEDAVİSİ

İmmunglobulin tedavileriyle ilgili çalışma mevcut olmayıp, yalnızca olgu sunumu temelinde Hua Shi ve ark.'nın <sup>(12)</sup> rapor ettiği tek bir vaka mevcuttur. Septik şok tablosunda olan hasta 4 gün yoğun plazmaferez tedavisini takiben 20 g/gün 5 gün olmak üzere IVIG verilmiş ve hasta düzelmiştir. Hastanın sitokin düzeylerine bakılmamış olup, bu tedavinin yararı konusunda prospektif çalışmaların gereksinimi vurgulanmıştır.

### TOSİLUZUMAB TEDAVİSİ

Hastalık yayılımı açısından konak immün yanıtı, virüsün sitopatik etkilerine rağmen, önemli olsa da SARS ve MERS pandemilerinde görülen lmcl etkilerde atipik konak immün yanıtının olması ve inflamatuvar sitokin fırtınasının rolü önemlidir. Ciddi COVID-19 hastalarında inflamatuvar sitokinlerden IL-6, IL-2, IL-7, IL-10 ve TNF plazma konsantrasyonunda artış tespit edilmiştir. Yoğun bakımda takip edilen COVID-19 hastalarında sitokin fırtınası ve konağın aberran aşırı immün yanıtının önemli olduğu düşünülmektedir. Anahtar inflamatuvar sitokinlerin blokajı tedavide anahtar rol oynayabilir. Tosiluzumab (TCZ) humanize anti-interlökin-6-reseptör monoklonal antikorudur ve romatoid artrit, castleman hastalığı, dev hücreli arterit ve sitokin salınım sendromu gelişen kimerik antijen T hücre (CAR T-cell) tedavileri alan hematolojik maligniteli hastalarda kullanılmaktadır. Çin ve İtalya'da intravenöz yolla COVID-19 hastalarına verilen TCZ sonrası umut verici sonuçlar elde edilmiştir <sup>(13)</sup>. İlk vaka Mart 2020 de NEJM'de yayınlanmış olup, sistemik skleroz ve bununla ilişkili interstisyel akciğer hastalığı olan, Tip II diyabetes mellitus ve hafif obez COVID-19 hastasıdır. Hastada sistemik skleroz nedeni ile 8 mg/kg tosiluzumab alırken son tosiluzumab dozundan sonra öksürük, nefes darlığı gelişmiş ve

nazofaringeal sürüntü ile COVID-19 saptanmıştır. Hasta tosiluzumab alması nedeni ile semptomları orta düzeyde atlatmıştır <sup>(14)</sup>. İkinci vaka 60 yaşında multiple myeloma tanılı olgu olup, 1 şubat 2020'de COVID 19 tanısı almıştı. Bu hasta günde 3 kere 200 mg umifenovir almakta iken, 16 şubatta nefes darlığı ve oksijen saturasyonunda düşme (<% 93) nedeni ile hastaneye yatırılmıştır. Akut solunum sıkıntısı nedeniyle 40 mg/gün metil prednizolon başlanıp 5 günlük tedaviden sonra klinik düzelme olmaması nedeniyle hastalık başlangıcının 24. ve hastaneye yatışının 9. gününde tosiluzumab 8 mg/kg başlanıyor ve 3 gün sonra semptomları düzelerek taburcu edilmiştir <sup>(14)</sup>. Xu ve ark. <sup>(15)</sup> lopinavir, metilprednizolone, semptom giderici ve oksijen tedavisini standart alan hastalara tosiluzumab tedavisi başlamışlardır. Yirmi bir hastanın 20'si iyileşmiş ve tosiluzumab tedavisinin 2. haftasında taburcu edilmişlerdir. Diğer hasta ise yoğun bakım dışında tedavi edilmiştir. Hastaların hiçbirinde ilaca bağlı yan etki gözlenmemiştir. Konu ile ilgili 500 kritik yoğun bakım hastasını içeren büyük çaplı klinik çalışma halen (ChiCTR2000029765) devam etmektedir <sup>(16)</sup>. Bu alışmalar ışığında tosiluzumab tedavisinin, bilateral akciğer infiltrasyonları olan veya IL-6 düzeyi artmış olan kritik yoğun bakım hastalarında kullanılabileceği öngörülmüştür. İlk dozu 4-8 mg/kg dozunda olup, 100 ml %0.9 serum fizyolojik içerisinde bir saatte fazla zamanda infüze edilir. Hasta tedaviden fayda görmezse 12 saat sonra aynı dozda 2. doz uygulanır. Maksimum 2 doz ve 800 mg geçmeyecek şekilde verilmelidir. Ancak Tosiluzumaba alerjik reaksiyonu gelişen, tüberküloz öyküsü olan veya aktif enfeksiyonu olan hastalarda kontrendikedir.  günden uzun süreli ateşi olan yoğun bakım hastalarında ancak IL-6 düzeyi sonucuna göre verilebilir. Kemilüminesans yöntemiyle bakıldığında ve IL-6 düzeyi 20 pg/ml üzerinde olan hastalarda tosiluzumab kullanılabilir. Ciddi COVID-19 hastalarında mortaliteyi azaltmak için kullanılabilir.

### MEZENKİMAL KÖK HÜCRE TEDAVİLERİ

COVID-19 akciğer hastalığı tedavisinde kök hücre

uygulamalarının yeri olup olmadığına yönelik çalışmalar halen devam etmektedir. SARS-CoV fare modelleri üzerine yapılan çalışmalarda, neonatal akciğer doku stroması üzerinde Oct-4, SSEA-1, Sca-1, sitokeratin-7 ve ACE2 ekspresyonlarının olduğu görülmüştür<sup>(17)</sup>. Akciğer kök hücrelerinin ACE2 eksprese ettikleri ve SARS-CoV-2 nin reseptör girişlerinden biri olduğu görülmüştür. SARS-CoV-2 ile enfekte Oct-4 akciğer stem cell kültürlerinde, kök hücrelerin ve progenitor hücrelerin diferansiyasyon ve mobilizasyon yeteneklerinin kaybolduğu ve akciğerin rejenerasyon kapasitesini kaybettiği görülmüştür. CD147'nin SARS-CoV-2 virüsünün dokulara girişi için diğer bir reseptör kaynağı olduğu düşünülmektedir. CD147 insan kord kanında ve kemik iliği kökenli mezenkimal kök hücrelerde eksprese edilmektedir ve doku spesifik kök hücrelerde eksprese edilen bir proteindir<sup>(18)</sup>. Viral enfeksiyon ile hava yolu epitel hücreleri kaybolmakta ve rejenerasyon yetenekleri de azalmaktadır. Bunun sonucunda hasta kişideki kök hücreler hem enfekte olmakta hem de kaybolmaktadırlar. Viral invazyona ve kök hücrelerin kaybolmasına ek olarak myofibroblastlara farklılaşması SARS-CoV-2 enfeksiyonu nedeni ile etkilenmekte ve mevcut kök hücre stoğu azalabilmektedir. Ekstra sellüler matriks proteinleri fibrozis aşamasında ana hücreler olarak yer değiştirmektedir<sup>(19)</sup>. Pan ve ark.<sup>(20)</sup> COVID-19 hastalarında % 17 oranında akciğerde fibröz bantlar belirlediler. Son zamanlardaki kanıtlar pulmoner fibroziste miyofibroblastların ana kaynağının epitelyum veya kemik iliği olmasından ziyade yerleşik miyofibroblastlar olduğu gösterilmiştir<sup>(21)</sup>. Pulmoner fibrozis ile ilgili fare deneylerinde anjiyotensin-II (Ang-II)'nin varlığının gerekli olduğu ve fibrozisi desteklediği bilinmektedir<sup>(22)</sup>. CD147 ise SARS-CoV-2'nin ikinci hücreye giriş reseptörü olup, Tip II pnömositlerde fibrotik bantların kenarlarında makrofajlar da çoğunlukla eksprese edilmektedir. Akciğer fibroblastları yoğun CD147 eksprese etmektedirler ve TGF-β1 artışına yol açarak sonuçta myofibroblast markırı olan α-aktin düz kas artışına neden olmaktadır<sup>(23)</sup>.

Mezenkimal kök hücre çalışması kapsamında Leng ve

ark.<sup>(24)</sup>, SARS-CoV-2 pozitif pnömönili hastalara intravenöz mezenkimal kök hücre uyguladılar ve akciğer fonksiyonel parametrelerinde belirgin düzelme saptamışlardır. Bu çalışmaya 7 hasta alınmış ve plasebo grubunda 3 hasta yer almıştır. 100 ml mezenkimal kök hücre süspansiyonu ve içinde 1x 10<sup>6</sup> hücre/kg içeren preparat genel durumu kötüleşen hastalara verilmiştir. Dakikada 40 damla olacak şekilde ve 40 dk.'lık infüzyon uygulanmış ardından hastalar 14 günlük yakın takibe alınmıştır. Çalışmacılar, tüm hastalarda pulmoner semptomların 2-4 gün içinde azaldığını ve SARS-CoV-2 nükleik asit testinin 1,5 haftada negatifleştiğini ortaya koymuşlardır. Mezenkimal kök hücre tedavi etkinliği kanda periferik T lenfosit sayısında artma, CRP düzeyinde azalma ve aşırı aktif sitokin düzeylerinde (CXCR3+CD4+T hücre, CXCR3+CD8+T hücre, CXCR3+NK hücre) infüzyondan ortalama 4,5 gün sonra azalma saptanmıştır<sup>(24)</sup>. CD14+, CD11c+, CD11bmid düzenleyici dendritik hücre popülasyonunda artma ayırt edilmiştir. Ayrıca plasebo ile karşılaştırıldığında TNF-α, major proinflamatuvar sitokinlerde azalma ve IL-10 gibi anti-inflamatuvar protein düzeylerinde artma saptandı. En önemli etki ise infüze edilen mezenkimal kök hücrelerde ACE2 ve TMPRSS2 10xRNA sekansları negatif bulunmuş ve bu hücrelerde COVID-19 enfeksiyonu mevcut değildi.

Sağlıklı donörlerden oluşan allojenik mezenkimal kök hücre tedavileri yukarıda söz edilen bu mekanizmalar aracılığı ile Leng ve arkadaşlarının çalışmasında gösterildiği gibi immunsupresyona neden olabilir ve akciğer mikroçevresinde doku rejenerasyonunu sağlayabilir. Bu konuda kapsamlı randomize çalışmalara gereksinim vardır. Mezenkimal kök hücre yanı sıra adipose-kökenli stromal hücreler (ASCs) ve bunları sekrete eden eksozomal mikro RNA (A-Se-MiR) çalışmalarına gereksinim mevcuttur.

Sonuç olarak, COVID-19 tüm dünyayı etkileyen bir pandemidir. Tüm ülkeler bu pandemiyi önleyebilmek için kendi ulusal politikaları doğrultusunda sosyal mesafeleri sağlama, aşı tedavileri, tanı ve tedavi için daha etkin metotlar geliştirme gibi çalışmalara devam

etmektedir. Virüse karşı tam etkin bir başarı sağla-  
mak için teşhis ve tedavide geliştirilecek etkin tedavi-  
lerin mekanizmalarını çözmeye gereksinim vardır.  
Gerek erken dönemde gerekse hastalığın ilerlediği ve  
sitokin fırtınalarının geliştiği ağır dönemler de anti-  
viral tedaviler dışında immünolojik tedaviler, Covid-  
19 geçirmiş ve nötralizan antikor gelişen hastalardan  
alınan konvelasan plazma, intravenöz immünglobu-  
lin ve akciğerde doku hasarı gelişen hastalarda  
mezenkimal kök hücre tedavilerinin kullanımı ile ilgi-  
li daha geniş hasta içeren prospektif randomize çalış-  
malara gereksinim vardır.

**Teşekkür:** Şekil yapılmasında katkılarında dolayı  
Prof. Dr. Emel CEYLAN'a teşekkür ederiz.

**Çıkar Çatışması:** Yoktur.

**Finansal Destek:** Yoktur.

**Conflict of Interest:** None.

**Funding:** None.

## KAYNAKLAR

- Gillespie TR, Leendertz FH. COVID-19: protect great apes during human pandemics. *Nature* 2020; 579(7800): 497. [CrossRef]
- Jacobsen KH. Will COVID-19 generate global preparedness? *Lancet* 2020; 395(10229): 1013-1014. [CrossRef]
- Tuite AR, Ng V, Rees E, Fisman D. Estimation of COVID-19 outbreak size in Italy. *Lancet Infect Dis* 2020; 20(5): 537. [CrossRef]
- Kalil AC. Treating COVID-19-Off-Label Drug Use, Compassionate Use, and Randomized Clinical Trials During Pandemics. *JAMA* 2020. [CrossRef]
- Liu W, Fontanet A, Zhang PH, et al. Two-year prospective study of the humoral immune response of patients with severe acute respiratory syndrome. *J Infect Dis* 2006; 193(6): 792-5. [CrossRef]
- Soo YO, Cheng Y, Wong R, et al. Retrospective comparison of convalescent plasma with continuing high-dose methylprednisolone treatment in SARS patients. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10(7): 676-8. [CrossRef]
- Luke TC, Kilbane EM, Jackson JL, Hoffman SL. Meta-analysis: convalescent blood products for Spanish influenza pneumonia: a future H5N1 treatment? *Ann Intern Med* 2006; 145(8): 599-609. [CrossRef]
- Lee PI and Hsueh PR. Emerging threats from zoonotic coronaviruses-from SARS and MERS to 2019-nCoV. *J Microbiol Immunol Infect* 2020; [Online ahead of print] [CrossRef]
- Chen L, Xiong J, Bao L and Shi Y (2020) Convalescent plasma as a potential therapy for COVID-19. *Lancet Infect Dis* 2020; 20: 398-400 [CrossRef]
- Bobati SS and Naik KR. Therapeutic plasmaexchange - an emerging treatment modality in patientswith neurologic and non-neurologic diseases. *J Clin Diagn Res* 2017; 11: EC35-EC37 [CrossRef]
- Duan K, Liu B, Li C et al. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2020; 117(17): 9490-9496. [CrossRef]
- Clinical Trials. gov Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=convalescent+plasma> [accessed 15April 2020].
- Zhang C, Wu Z, Li JW, Zhao H, Wang GQ.The CytokineRelease Syndrome (CRS) of Severe COVID-19 andInterleukin-6 Receptor (IL-6R) Antagonist TocilizumabMay Be the Key to Reduce the Mortality. *Int J AntimicrobAgents* 105954 2020 Mar 29; [Online ahead of print]. [CrossRef]
- Mihai C, Dobrota R, Schröder M, et al. COVID-19in a patient with systemic sclerosis treated with tocilizumabfor SSc-ILD. *Ann Rheum Dis* 2020 Apr 2; [Online ahead of print]. [CrossRef]
- Xu XL, Han MF, Li TT, Sun W, Wang DS, Fu BQ, Zhou YG, Zheng XH, Yang Y, Li XY, Zhang XH, Pan AJ, Wei HM. Effective treatment of severe COVID-19patients with tocilizumab. *ChinaXiv* 2020; 202003(00026):v1. [CrossRef]
- <https://lab.gedid.igita.l.it/gedi-visua.l/2020/coronaviruss-icontagi-in-italia/>.
- Ling TY, Kuo MD, Li CL, et al. Identification of pulmonary Oct-4 + stem/progenitor cells and demonstration of their susceptibility to SARS coronavirus (SARS-CoV) infection in vitro. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2006; 103(25): 9530-9535. [CrossRef]
- Amati E, Perbellini O, Rotta G, et al. High-throughputimmunophenotypic characterization of bone marrow- and cord blood-derived mesenchymal stromal cells reveals common and differentiallyexpressed markers: identification of angiotensinconverting enzyme (CD143) as a marker differentially expressed between adult and perinatal tissue sources. *Stem Cell Research &Therapy* 2018; 16(1): 10. [CrossRef]
- Agha EE, Kramann R, Schneider RK, et al. Mesenchymal Stem Cells in Fibrotic Disease. *Cell Stem Cell* 2017; 21(2): 166-177. [CrossRef]
- Pan Y, Guan H, Zhou S, et al. Initial CT findings and temporal changes in patients with the novel coronavirus pneumonia (2019-nCoV): a study of 63 patients in Wuhan, China. *European Radiology* 2020 Feb 13. [CrossRef] [Epub ahead of print]
- Xie T, Liang J, Liu N, et al. Transcription factor TBX4 regulates myofibroblast accumulation and lung fibrosis. *TheJournal of Clinical Investigation* 2016; 126: 3626. [CrossRef]
- Li X, Molina-Molina M, Abdul-Hafez A, et al. Angiotensin converting enzyme-2 is protective but downregulatedin human and experimental lung fibrosis. *American Journal of Physiology. Lung Cellular and Molecular Physiology* 2008; 295(1): L178-85. [CrossRef]
- Guillot S, Delaval P, Brinchault G, et al. Increased Extracellular Matrix Metalloproteinase Inducer (EMMPRIN) expression in pulmonary fibrosis. *Experimental Lung Research* 2006; 32(3-4): 81-97. [CrossRef]
- Leng Z, Zhu R, Hou W, et al. Transplantation of ACE2-mesenchymal stem cells improves the outcome of patients with COVID-19 pneumonia. *Aging Dis* 2020; 11: 216-228. [CrossRef]