

Revisión de tema

El potencial terapéutico del secretoma de las células troncales

The therapeutic potential of stem cells secretome

Álvaro Andrés Rodríguez-Sáenz¹ ✉, Miguel Ángel Martínez-Carreño¹ ✉, Juan Carlos Munévar-Niño³ ✉ [CvLAC](mailto:cvlac@elbosque.edu.co)

1. Residente Cirugía Oral y Maxilofacial, Universidad El Bosque, Bogotá, Cundinamarca, Colombia.

2. Estudiante de Odontología, Universidad El Bosque, Bogotá, Cundinamarca, Colombia.

3. Profesor Asociado, Unidad de Investigación Básica Oral UIBO Facultad de Odontología Universidad El Bosque.

Fecha correspondencia:

Recibido: junio de 2017.

Aceptado: diciembre de 2018.

Forma de citar:

Rodríguez-Sáenz AA, Martínez-

Carreño MA, Munévar-Niño JC.

El potencial terapéutico del secretoma de las células troncales. Rev. CES Odont 2018; 31(2): 38-47.

Open access

© Derecho de autor

Licencia creative commons

Ética de publicaciones

Revisión por pares

Gestión por Open Journal System

DOI: [http://dx.doi.org/10.21615/](http://dx.doi.org/10.21615/cesodon.31.2.4)

cesodon.31.2.4

ISSN 0120-971X

e-ISSN 2215-9185

Resumen

Las células madre -o troncales- mesenquimales (CTMs) juegan un papel importante en medicina regenerativa e ingeniería tisular, puesto que estas células indiferenciadas tienen la capacidad de autorrenovarse y de diferenciarse en varios linajes celulares adultos con funciones especializadas diferentes. Estas células cuentan con la capacidad de inmunomodulación y establecimiento celular sin riesgo de generar teratomas, en contraste con las células troncales embrionarias o las células troncales pluripotenciales inducidas. Varios autores también resaltan la capacidad regenerativa de los productos de estas células, conocido como secretoma. Estos productos juegan un papel muy importante en procesos de cicatrización y angiogénesis, por lo que resultan ideales para aplicarlos en terapias basadas en regeneración y reparación de tejidos y órganos. La presente revisión hace un recuento del estado del arte sobre los procesos de inmunomodulación producidos a partir de estos productos celulares.

Palabras Clave: Células troncales mesenquimales, Ingeniería tisular, Secretoma, Inmunomodulación.

Abstract

Mesenchymal stem cells (MSC's) play an important role in regenerative medicine and tissue engineering, since these undifferentiated cells have the ability to self-renew and differentiate into several adult cell lineages with different, specialized functions. These cells have immunomodulation and homing capacities without the risk of generating teratomas, in contrast to embryonic stem cells or induced pluripotent stem cells. Several authors also highlight the regenerative capacity of products of these cells, known as secretome. These products play a very important role in healing processes and angiogenesis, making them ideal for application in therapies based on regeneration and repair of tissues and organs. The present review makes a recount of the state of the art on the processes of immunomodulation produced from these cell products.

Keywords: Mesenchymal Stem Cells, Tissue Engineering, Secretome, Immunomodulation.

Introducción

Las CTMs (MSCs por sus siglas en inglés) son un grupo de células adultas, que fueron inicialmente aisladas y caracterizadas por Friedenstein et, al. en 1974, de la médula ósea de un ratón y las denominó UFC-F, capaces de diferenciarse en osteocitos, condrocitos y adipocitos (1). Las CTMs, son células inmaduras, indiferenciadas que tienen la capacidad de proliferar, auto-renovarse y diferenciarse en varios linajes celulares de las diferentes capas germinales, como lo son el endodermo, el mesodermo y el ectodermo (2-4). Actualmente, la sociedad internacional para la terapia celular postula 3 criterios mínimos para identificar CTMs, los cuales se enumeran como: 1) Adherentes al plástico en condiciones estándar de cultivo, 2) Expresión de antígenos específicos de superficie, siendo positivo en porcentaje mayor al 95%: CD105, CD73 y CD90 y negativo en porcentaje menor al 2% para CD45, 34, 14, y HLA-DR y 3) Potencial de diferenciación en condroblastos, adipocitos y osteoblastos (5).

En cavidad oral, se han reportado varias fuentes de estas células indiferenciadas, que son de fácil obtención para el cuerpo odontológico, incluyendo: epitelio oral, encía, glándulas salivares, periostio, médula ósea de hueso orofacial, pulpa dental, ligamento periodontal, papila apical, folículo dental, gérmenes dentales y dientes primarios exfoliados (Tabla 1, Figura 1) (6). Así mismo, las proteínas secretadas por estas células juegan un papel clave y coordinan funciones biológicas tales como, crecimiento, división, diferenciación, apoptosis y señalización.

Tabla 1. Características de las CTMs de origen dental

Células troncales mesenquimales	Expresión de antígenos (positivos)	Capacidad de diferenciación in vitro	Capacidad de formación de tejido in vivo
hDPSCs Células troncales de pulpa dental	CD9, CD10, CD13, CD29, CD44, CD49d, CD59, CD73, CD90, CD105, CD106, CD146, CD166	Dent: (od) Mes: (os, ad, con, mio) Ect: (neu)	Den : (denti, pulp) Mes: (ad, musc)
SHED células troncales de dientes deciduos exfoliados	CD13, CD44, CD73, CD90, CD105, CD146	Dent: (od) Mes: (os, ad, con, mio, end) Ect: (neu)	Den : (denti) Mes: (hue, microvasculatura)
PDLSCs Células troncales de ligamento periodontal	CD9, CD10, CD13, CD29, CD44, CD49d, CD90, CD73, CD90, CD105, CD106, CD146, CD166	Dent: (Cem) Mes: (ost, ad, con) Ect: (neu)	Dent: (cem LPD) Mes: (hue alveolar)
DFSCs Células troncales de folículo dental	CD9, CD10, CD13, CD29, CD44, CD49d, CD90, CD73, CD90, CD105, CD106, CD166	Dent: (Cem) Mes: (ost, ad, con) Ect: (neu)	Dent: (cem LPD) Mes: (hue alveolar)
TGPCs Células progenitoras del germen dental	CD29, CD44, CD73, CD 90, CD 105, CD106, CD 166	Mes: (ost, ad, endo) Ect: (neu) End: (hep)	Mes: (hue)
SCAP Células troncales de papila apical	CD49d, CD51/61, CD56, CD73, CD90, CD105, CD106, CD146, CD166	Mes: (ad) Ect: (neu)	Den : (denti, pulp)
GMSCs OMSCs Células troncales gingivales	CD29, CD44, CD73, CD90, CD105, CD106, CD146, CD166	Mes: (ost, ad, con) Ect: (neu, gli y célula endodérmica definitiva)	Mes: (hue, cart, gra, mus) Ect: (epit, neu)

Linajes de diferenciación: dent (dentinogénico), mes (mesodérmico), ect (ectodérmico), end (endodermo), denti (dentina), pulp (pulpa) od (odontoblasto), os (osteoblasto), ad (adipocito), cho (condrocyte), mio (mioblasto), neu (célula neuronal), endo (célula endotelial), cem (cementoblasto), hep (hepatocito), musc (músculo) hue: (hueso) cem: (cemento) gra: (grasa), epit: (epitelio), gli: (glia) ND: no determinado. (Tabla modificada de Egusa et al., 2012).

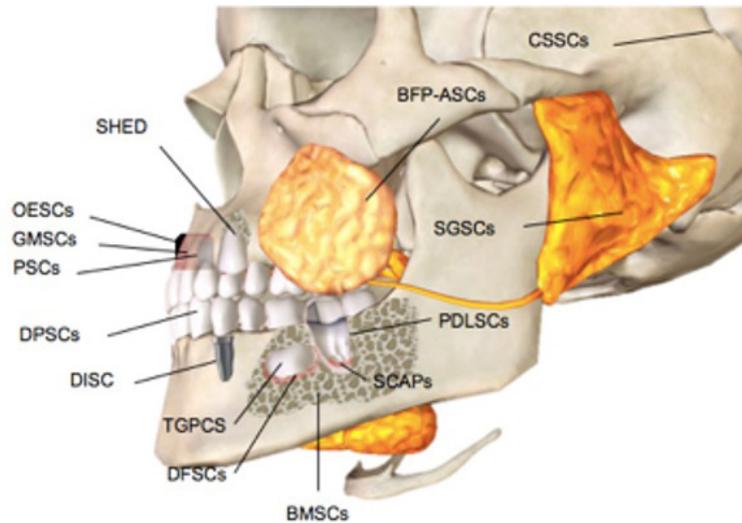


Figura 1. Fuentes de células troncales de origen dental

BMSCs: Bone marrow-derived MSCs, DPSCs: Dental pulp stem cells; SHEDs: Stem cells from human exfoliated deciduous teeth; PDLSCs: Periodontal ligament stem cells; DFSCs: Dental follicle stem cells; TGPCS: Tooth germ progenitor cells; SCAP: Stem cells from the apical papilla, OESCs: Oral epithelial progenitor/stem cells; GMSCs: Gingiva-derived MSCs, PSCs: Periosteum-derived stem cells, SGSCs: Salivary gland-derived stem cells, DISC: Dental implant stem cells, BFP-ASCs: Bichat's fat pad Adipose-derived stem/stromal cells and CSSCs: Craniofacial sutures derived MSCs (41).

En regeneración tisular y en medicina regenerativa se plantea la hipótesis paracrina como un enfoque alternativo para la utilización de las células troncales como potencial terapéutico. El SCT incluye citocinas, quimiocinas y factores de crecimiento y presenta un interés creciente en los últimos años debido a sus múltiples implicaciones en reparación y regeneración de tejidos lesionados o enfermos de manera crónica y/o irreversible (7).

Metodología

Estrategia de búsqueda

Se realizó una revisión bibliográfica hasta el 15 de mayo de 2017 bajo criterios específicos (Tabla 2). Se utilizaron las siguientes estrategias de búsqueda utilizando términos MeSH: ("Mesenchymal Stromal Cells"[Mesh] AND "Immunomodulation"[Mesh]), 804 resultados; ("Mesenchymal Stromal Cells"[Mesh] AND "Immunomodulation"[Mesh] AND "secretome"), 6 resultados; ("Tissue Engineering"[Mesh] AND "Mesenchymal Stromal Cells"[Mesh] AND "secretome"), 8 resultados; y ("Tissue Engineering"[Mesh] AND "Mesenchymal Stromal Cells"[Mesh] AND "secretome" AND "immunomodulation"), 1 artículo. Se eligieron 56 artículos por su relevancia para esta revisión.

Tabla 2. Estrategia de búsqueda

Estrategia de búsqueda	Descripción
Bases de datos	MEDLINE via Ovid, Pubmed y Dentistry and oral science.
Palabras clave	Células troncales mesenquimales, ingeniería tisular, secretoma, inmunomodulación.
Tipos de estudio buscados	Revisiones, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos
Años de búsqueda	Desde 1974 hasta el 2017
Idioma	Inglés y español

Desarrollo del tema

La evidencia científica arroja abundante información que demuestra la existencia de factores solubles y de vesículas extracelulares como componentes del secretoma identificado *in vitro* en los medios condicionados, lo que sustenta la actividad paracrina atribuida a las CTMs.

Las CTMs se describieron inicialmente a partir de médula ósea (8) pero se sabe que pueden ser encontradas en diferentes tejidos incluyendo sangre de cordón umbilical, tejido adiposo y pulpa dental (9-13). Dado que las señales provenientes de las CTMs pueden promover el reclutamiento de múltiples tipos de progenitores celulares, y a su vez regular la respuesta inmune e inflamatoria, se ha sugerido que el potencial terapéutico de estas células podría ser independiente de procesos de diferenciación per se y más dependiente de su interacción con el microambiente tisular (14-16). Aún más, las CTMs han demostrado eficacia en estudios clínicos para reducir el grado y duración de enfermedad injerto-contra-huésped de presentación común en pacientes receptores de trasplantes hematopoyéticos alogénicos (17,18).

Células troncales de la cresta neural

En 1868 el embriólogo suizo Wilhelm His descubrió una banda delgada de células no detectadas previamente, agrupadas entre el ectodermo y el tubo neural embrionario de un pollo en desarrollo. El Dr. His las denominó "*Zwischenstrang*" o "la cuerda intermedia". Al final del siglo XIX, el término *Zwischenstrang* fue reemplazado por el término en inglés más descriptivo de "células de la cresta neural", debido a su localización geográfica en la cresta del tubo neural como su sitio de origen (Figura 2) (19).

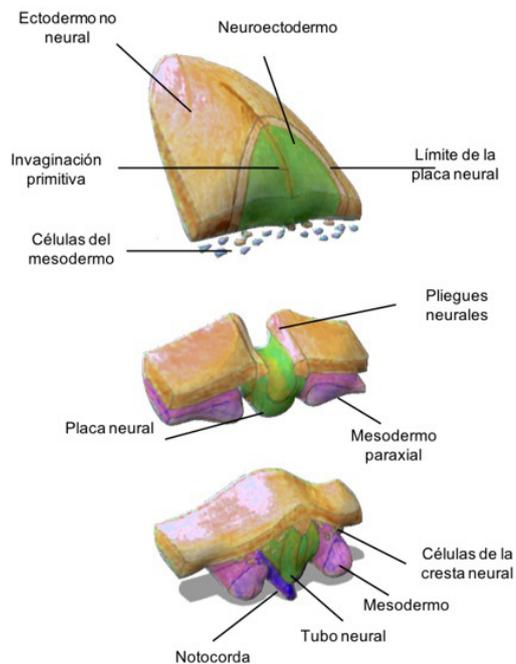


Figura 2. Neurulación y la migración de la cresta neural

Las interacciones entre el ectodermo no neural (azul) y el mesodermo (verde) con la placa neural (púrpura) inducen los márgenes de la placa neural (azul claro). A medida que avanza de tubo neural, la placa neural se enrolla y los márgenes de la placa neural se convierte en los pliegues neurales. Cerca del momento del cierre del tubo neural (dependiendo de la especie), las células de la cresta neural pasan por una transición epitelial a mesenquimal y migran a lo largo de las vías definidas.

La pulpa dental considerada como un reservorio de las hDPSCs (human Dental Pulp Stem Cells) las cuales son células troncales derivadas del neuroectodermo originadas a partir de la migración de las células de la cresta neural hacia el mesénquima del estomodeo para constituir el ectomesénquima, las cuales poseen propiedades de células troncales mesenquimales (20). Se han identificado la existencia de células troncales de cresta neural en la papila apical y en el folículo dental de dientes en desarrollo que presentaron capacidad de autorrenovación, formaron neuroesferas *in vitro*, expresaron marcadores asociados a la cresta neural p75, Snail, Slug y fenotipo de células troncales neuronales Nestin+, Musashi1+ o Receptor del Factor de Crecimiento Nervioso p75 NGFR-p75.

Acciones paracrinas de las células mesenquimales

El secretoma de las células troncales es una fuente rica de proteínas como citocinas, quimiocinas y factores de crecimiento que ha atraído la atención en los últimos años debido a sus múltiples implicaciones en medicina regenerativa (Figura 3) (21). Los resultados iniciales hacia la aplicación del secretoma de células troncales para el tratamiento de distintas enfermedades son prometedores (22). Posteriores estudios al respecto lo confirmaron y además reportaron un bloqueo de la función de subpoblaciones CD4+ Th1 y Th2, células dendríticas y células asesinas naturales NK desencadenado por las CTMs (23,24) En general, se han reportado 3 mecanismos principales implicados en la acción inmunomoduladora mediada por las CTMs: a) El contacto célula-célula, b) la síntesis de moléculas inhibitorias y c) la inducción de células T reguladoras.

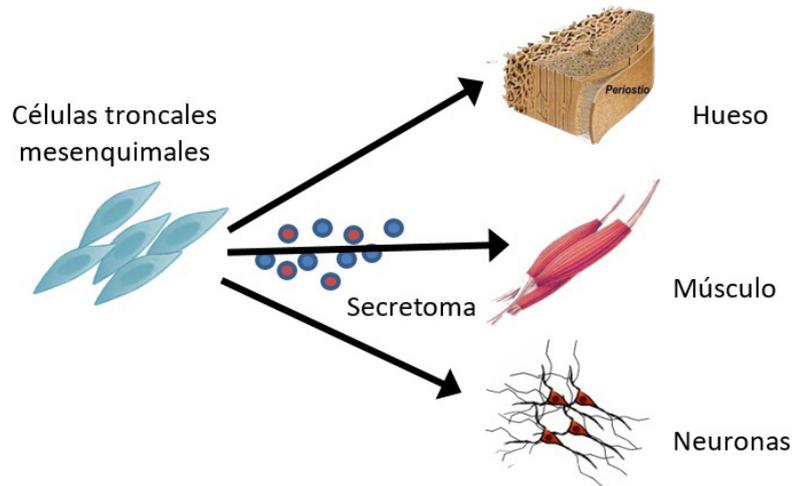


Figura 3. Esquemática de la acción paracrina del secretoma de CTMs adultas

Después del aislamiento, las células troncales se expanden *in vitro* y liberan factores tróficos en su medio de cultivo a través de la secreción de microvesículas y de exosomas. Los Factores liberados directamente en el medio condicionado o contenidas en las microvesículas pueden usarse como agente terapéutico para la regeneración y reparación de tejidos.

La liberación de factores solubles inmunosupresores desempeña un papel fundamental y ha permitido evaluar el potencial terapéutico de moléculas derivadas de CTMs en condiciones inmunológicas (25). En estos experimentos, se concluyó que las CTMs reducían la mortalidad relacionada con sepsis mediante mecanismos dependientes de IL-10, receptores de tipo Toll 4 y prostaglandina E2 directamente sobre los macrófagos (26). Las CTMs suprimen de manera específica respuestas inflamatorias según la etiología en diferentes estadios de enfermedad o tejidos lesionados. Un

gran número de estudios han proporcionado sólida evidencia sobre la contribución de las CTMs en la regeneración de órganos lesionados *in vivo*, en parte debido a la modulación de la respuesta inmune del huésped (27-29).

En modelos animales, las CTMs han demostrado promover la regeneración de órganos y tejidos lesionados sin una alta incidencia o duración de injerto (30-33). Por ejemplo, Van Poll y cols. han proporcionado evidencia clara que la terapia con CTMs genera un beneficio significativo de supervivencia, una reducción del 90% de apoptosis hepatocelular y un aumento en el número de hepatocitos proliferantes en un modelo inducido por D-galactosamina de lesión hepática aguda en ratas, lo que crearía una nueva posibilidad para el tratamiento de falla hepática fulminante (34,35). Xin y cols., utilizando un modelo de accidente cerebrovascular por oclusión cerebral en ratas, demostraron que las CTMs secretan exosomas que contienen microARN miR-133b, responsable del incremento significativo del remodelado cerebral y la recuperación mediante la regulación de la expresión génica en los astrocitos y neuronas (36).

Discusión

Young-Ae y cols., demuestran que los estudios de investigación que caracterizan el secretoma de las CTMs comúnmente se dirigen a moléculas, tales como factores de crecimiento y hormonas, con funciones conocidas en la prevención de la apoptosis, la inducción de la proliferación celular y la diferenciación o la regulación de las respuestas inmunes e inflamatorias (37). En un estudio realizado por Iso y cols., utilizaron ELISA para analizar el secretoma de los medios condicionados de CTMs humanas con potencial rol en el tratamiento del infarto agudo de miocardio. De este modo, demostraron una mejoría en la cicatrización y en la función cardíaca posterior a la inyección de CTMs humanas en ratones inmunodeficientes con infarto agudo, sin evidencia de injerto después de 3 meses de la inyección (36).

Para examinar el papel de factores secretados por las CTMs, demostraron además que el secretoma de las CTMs humanas cultivadas, utilizadas en el estudio *in vivo* rescataron de la muerte celular inducida por hipoxia *in vitro* a los cardiomiocitos murinos y células endoteliales de la vena umbilical humana. Para identificar blancos potenciales por validación proteómica, emplearon análisis de microarreglos para comparar los perfiles de expresión génica de las CTMs con la de las células de médula ósea humana. Encontraron ARN para varios factores cardioprotectores secretados que se sobre expresan en las CTMs. La validación mediante ELISA de los genes más altamente expresados demostró la presencia de VEGF, HGF, adreno-medulina, PlGF y la IL-6 en secretoma derivado de CTMs. Chiellini y cols., en 2008 utilizaron medios condicionados de CTMs de médula ósea y de tejido adiposo humano adherentes al plástico para evaluar la diferenciación *in vitro* osteogénica y adipogénica en los cuales identificaron las moléculas PAI-1, GRP-78, PTX-3 y BIGH-3 implicadas en el balance osteoblastos y adipocitos como efecto terapéutico. Choi y cols. en el 2010, identificaron en el secretoma obtenido de medios condicionados de CTMs de médula ósea humana adherentes al plástico con fenotipo CD29+, CD44+, CD90+, CD105+, CD146+, HLA-ABC+, CD14-, CD34-, CD106-, a las proteínas SMOC1, CHI3L1, FGFB1, EFEMP1, TIMP3, POSTN, THBS2 y CTGF como responsables de la diferenciación osteoblástica (37).

Kristensen y cols. en el 2012, determinaron que el factor STC2 hallado en medios condicionados de CTMs humanas estaba involucrado en la diferenciación osteoblástica (38,39). Posteriormente en el 2013, el equipo de Kim encontró las moléculas Anexina A2, LTBP1 y LTBP2 en medios condicionados de CTMs de médula ósea humana con

una función no establecida en la diferenciación osteoblástica. con su increíble capacidad inmunomoduladora y capacidad regenerativa (40).

En resumen, existe una gran cantidad de información que demuestra cómo los factores solubles y las vesículas extracelulares (EVs) dentro del secretoma contribuyen de manera importante a la actividad paracrina atribuida a las CTMs.

Referencias

1. Friedenstein AJ, Deriglasova UF, Kulagina NN, Panasuk AF, Rudakowa SF, Luriá EA, et al. Precursors for fibroblasts in different populations of hematopoietic cells as detected by the in vitro colony assay method. *Experimental Hematology* 1974;2(2):83-92.
2. Zhao Q, Ren H, Han Z. Mesenchymal stem cells: Immunomodulatory capability and clinical potential in immune diseases. *Journal of Cellular Immunotherapy*. 2016;2(1):3-20.
3. Egusa H, Sonoyama W, Nishimura M, Atsuta I, Akiyama K. Stem cells in dentistry--part I: stem cell sources. *Journal of Prosthodontic Research* 2012;56(3):151-165.
4. Rodrigues CAV, Fernandes TG, Diogo MM, da Silva CL, Cabral JMS. Stem cell cultivation in bioreactors. *Biotechnology Advances* 2011;29(6):815-829.
5. 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):315-317.
6. Skalnikova H, Motlik J, Gadher SJ, Kovarova H. Mapping of the secretome of primary isolates of mammalian cells, stem cells and derived cell lines. 2011;11(4) 691-708.
7. Rastegar F, Shenaq D, Huang J, Zhang W, Zhang BQ, He BC, et al. Mesenchymal stem cells: Molecular characteristics and clinical applications. *World J Stem Cells*. 2010;2(4):67-80.
8. Friedenstein AJ, Gorskaja JF, Kulagina NN. Fibroblast precursors in normal and irradiated mouse hematopoietic organs. *Experimental hematology*. 1976;4(5):267-274.
9. Gronthos S, Mankani M, Brahimi J, Robey PG, Shi S. Postnatal human dental pulp stem cells (DPSCs) in vitro and in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA*.. 2000;97(25):13625-13630.
10. Gronthos S, Brahimi J, Li W, Fisher LW, Cherman N, Boyde A, et al. Stem cell properties of human dental pulp stem cells. *Journal of dental research*. 2002;81(8):531-535.
11. Miura M, Gronthos S, Zhao M, Lu B, Fisher LW, Robey PG, et al. SHED: stem cells from human exfoliated deciduous teeth. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003;100(10):5807-5812.

12. Iohara K, Zheng L, Ito M, Tomokiyo A, Matsushita K, Nakashima M. Side population cells isolated from porcine dental pulp tissue with self-renewal and multipotency for dentinogenesis, chondrogenesis, adipogenesis, and neurogenesis. *Stem Cells*. 2006;24(11):2493-2503.
13. Laino G, Carinci F, Graziano A, d'Aquino R, Lanza V, De Rosa A, et al. In vitro bone production using stem cells derived from human dental pulp. *The Journal of craniofacial surgery*. 2006;17(3):511-515.
14. Drago D, Cossetti C, Iraci N, Gaude E, Musco G, Bachi A, Pluchino S. The stem cell secretome and its role in brain repair. *Biochimie*. 2013. 95(12): 2271-2285.
15. Lavoie JR, Rosu-Myles M. Uncovering the secrets of mesenchymal stem cells. *Biochimie*. 2013.95(12):2212-2221.
16. Lau TT, Wang DA. Stromal cell-derived factor-1 (SDF-1): homing factor for engineered regenerative medicine. *Expert Opin Biol Ther*. 2011;11(2):189-197.
17. Klimanskaya I, Rosenthal N, Lanza R. Derive and conquer: sourcing and differentiating stem cells for therapeutic applications. *Nat. Rev. Drug Discov*. 2008.7(2):131-142.
18. Baglio SR, Pegtel DM, Baldini N. Mesenchymal stem cell secreted vesicles provide novel opportunities in (stem) cell-free therapy. *Front. Physiol*. 2012.3:359.
19. Yoshida S, Shimmura S, Nagoshi N, Fukuda K, Matsuzaki Y, Okano H, Tsubota K. Isolation of multipotent neural crest-derived stem cells from the adult mouse cornea. *Stem Cells* 2006. 24(12):2714-2722.
20. Makridakis M, Vlahou A. Secretome proteomics for discovery of cancer biomarkers. *J. Proteomics*. 2010.73(12): 2291-2305.
21. Arai F, Hirao A, Ohmura M, Sato H, Matsuoka S, Takubo K, et al. Tie2/angiopoietin-1 signaling regulates hematopoietic stem cell quiescence in the bone marrow niche. *Cell* 2004;118(2):149-161.
22. Van Velthoven CT, Kavelaars A, Heijnen CJ. Mesenchymal stem cells as a treatment for neonatal ischemic brain damage. *Pediatr. Res*. 2012.71(4):474-481.
23. Zilka N, Zilkova M, Kazmerova Z, Sarissky M, Cigankova V, Novak M. Mesenchymal stem cells rescue the Alzheimer's disease cell model from cell death induced by misfolded truncated tau. *Neuroscience*. 2011.193: 330-337.
24. Pluchino S, Zanotti L, Rossi B, Brambilla E, Ottoboni L, Salani G, et al. Neurosphere-derived multipotent precursors promote neuroprotection by an immunomodulatory mechanism. *Nature*. 2005.436(7048): 266-271.
25. Mezey E. Contribution of bone marrow cells to tissue regeneration. *Grantome* 2009;15(1):42.

26. Parekkadan B, Van Poll D, Suganuma K, Carter EA, Berthiaume F, Tilles AW, Yarmush ML. Mesenchymal stem cell-derived molecules reverse fulminant hepatic failure. *PLoS One*.2007.2(9):e941.
27. Lees JS, Sena ES, Egan KJ, Antonic A, Koblar SA, Howells DW, Macleod MR. Stem cell-based therapy for experimental stroke: a systematic review and meta-analysis, *Int. J. Stroke*.2012.7(7):582-588.
28. De Feo D, Merlini A, Laterza C, Martino G. Neural stem cell transplantation in central nervous system disorders: from cell replacement to neuroprotection. *Curr. Opin. Neurol*.2012.25(3):322-333.
29. Drago D, Cossetti C, Iraci N, Gaude E, Musco G, Bachi A, Pluchino S. The stem cell secretome and its role in brain repair. *Biochimie*.2013. 95(12): 2271-2285.
30. Aggarwal S, Pittenger MF. Human mesenchymal stem cells modulate allogeneic immune cell responses.*Blood*.2005.105(4):1815-1822.
31. Robey PG, Yuen PST, Doi K, Hu X, Koller BH, Leelahavanichkul K, et al. Bone marrow stromal cells attenuate sepsis via prostaglandin E₂-dependent reprogramming of host macrophages to increase their interleukin-10 production. *Nature Medicine* 2009 Jan;15(1):42-49.
32. Ortiz LA, Dutreil M, Fattman C, Pandey AC, Torres G, Go K, Phinney DG. Interleukin 1 receptor antagonist mediates the antiinflammatory and antifibrotic effect of mesenchymal stem cells during lung injury. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2007.104(26):11002-11007.
33. Lee RH, Pulin AA, Seo MJ, Kota DJ, Ylostalo J, Larson BL, Semprun- Prieto L, Delafontaine P, Prockop DJ. Intravenous hMSCs improve myocardial infarction in mice because cells embolized in lung are activated to secrete the anti-inflammatory protein TSG-6. *Cell Stem Cell*.2009.5(1):54-63.
34. Du Z, Wei C, Cheng K, Han B, Yan J, Zhang M, Peng C, Liu Y. Mesenchymal stem cell-conditioned medium reduces liver injury and enhances regeneration in reduced-size rat liver transplantation. *J. Surg. Res*.2013.183(2):907-915.
35. van Poll D, Parekkadan B, Cho CH, Berthiaume F, Nahmias Y, Tilles AW, Yarmush ML. Mesenchymal stem cell-derived molecules directly modulate hepatocellular death and regeneration in vitro and in vivo. *Hepatology*.2008.47(5):1634-1643.
36. Xin H, Li Y, Liu Z, Wang X, Shang X, Cui Y, Zhang ZG, Chopp M. Mir-133b promotes neural plasticity and functional recovery after treatment of stroke with multipotent mesenchymal stromal cells in rats via transfer of exosome-enriched extracellular particles. *Stem Cells*. 2013.31(12):2737-2746.
37. Young-Ae Choi JL. Secretome Analysis of Human BMSCs and Identification of SMOC1 as an Important ECM Protein in Osteoblast Differentiation. *J Proteome Res*.2010.9(6):2946-2956.
38. Kristensen LP, Chen L, Nielsen MO, Qanie DW, Kratchmarova I, Kassem M, Andersen JS. Temporal Profiling and Pulsed SILAC Labeling Identify Novel Secreted

- Proteins During Ex Vivo Osteoblast Differentiation of Human Stromal Stem Cells. *Mol Cell Proteomics*.2012.11(10):989-1007.
39. Kim C, Schneider G, Abdel-Latif A, Mierzejewska K, Sunkara M, Borkowska S, et al. Ceramide-1-Phosphate Regulates Migration of Multipotent Stromal Cells and Endothelial Progenitor Cells—Implications for Tissue Regeneration. *Stem Cells*. 2013.31(3):500-510.
40. Carty F, Mahon BP, English K. The influence of macrophages on mesenchymal stromal cell therapy: passive or aggressive agents?. *Clin Exp Immunol*. 2017.188(1):1-11.
41. Gaitán AJC, Velosa TC, Rodríguez AED, Rodríguez AA, Niño JCM. Células Troncales Mesenquimales de la papila apical y su papel prometedor en la biología radicular. *Rev. Mex. Estomatol*. 2016;3(2):61-74.