

Tatiana Maron-Gutierrez¹,
 Indianara Araujo², Marcelo
 Marcos Morales³, Cristiane Sousa
 Nascimento Baez Garcia⁴, Patricia
 Rieken Macedo Rocco⁵

Terapia com células-tronco na síndrome do desconforto respiratório agudo

Stem cell therapy in acute respiratory distress syndrome

1. Pós-graduanda (Mestrado) em Fisiologia do Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.
2. Pós-graduanda (Doutorado) em Fisiologia do Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ – Rio de Janeiro (RJ), Brasil
3. Doutor, Professor Associado da Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.
4. Pesquisadora do Laboratório de Investigação Pulmonar, Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ – Rio de Janeiro (RJ), Brasil
5. Doutora, Professora Associada da Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

Recebido do Laboratório de Investigação Pulmonar do Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro - UFRJ – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

Apoio Financeiro: Programa de Núcleos de Excelência – Ministério de Ciência e Tecnologia (PRONEX-FAPERJ), Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Fundação Carlos Chagas Filho de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (FAPERJ), Instituto do Milênio (INOVAR).

Submetido em 29 de Julho de 2008
 Aceito em 4 de Fevereiro de 2009

Autor para correspondência:

Patricia Rieken Macedo Rocco
 Laboratório de Investigação Pulmonar -
 Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho
 Universidade Federal do Rio de Janeiro
 Avenida Carlos Chagas Filho, s/n, Bloco
 G-014, Cidade Universitária, Ilha do Fundão
 CEP: 21941-902 - Rio de Janeiro (RJ), Brasil.
 Fone: +55 (21) 2562-6530/
 Fax: +55 (21) 2280-8193
 E-mail: prmrocco@biof.ufrj.br

RESUMO

A síndrome do desconforto respiratório agudo é caracterizada por uma reação inflamatória difusa do parênquima pulmonar, podendo ser induzida por um insulto direto ao epitélio alveolar (síndrome do desconforto respiratório agudo pulmonar) ou indireto através do endotélio vascular (síndrome do desconforto respiratório agudo extrapulmonar). Acredita-se que uma terapia eficaz para o tratamento da síndrome do desconforto respiratório agudo deva atenuar a resposta inflamatória e promover adequado reparo da lesão pulmonar. O presente artigo apresenta uma breve revisão acerca do potencial terapêutico das células-tronco na síndrome do desconforto respiratório agudo. Essa revisão bibliográfica baseou-se em uma pesquisa sistemática de artigos experimentais e clínicos sobre terapia celular na síndrome do desconforto respiratório agudo incluídos nas bases de dados

MedLine e SciELO nos últimos 10 anos. O transplante de células-tronco promove melhora da lesão inflamatória pulmonar e do conseqüente processo fibrótico, induzindo adequado reparo tecidual. Dentre os mecanismos envolvidos, podemos citar: diferenciação em células do epitélio alveolar e redução na liberação de mediadores inflamatórios e sistêmicos e fatores de crescimento. A terapia com células-tronco derivadas da medula óssea pode vir a ser uma opção eficaz e segura no tratamento da síndrome do desconforto respiratório agudo por acelerar o processo de reparo e atenuar a resposta inflamatória. Entretanto, os mecanismos relacionados à atividade antiinflamatória e antifibrogênica de tais células necessitam ser mais bem elucidados, limitando, assim, o seu uso clínico imediato.

Descritores: Síndrome do desconforto respiratório do adulto/terapia; Células-tronco; Fibrose pulmonar

INTRODUÇÃO

A síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) é caracterizada por uma reação inflamatória difusa do parênquima pulmonar, com aumento da permeabilidade alvéolo-capilar associada a uma série de anormalidades clínicas, radiológicas e fisiológicas.^(1,2) A SDRA pode ser induzida por um insulto direto ao epitélio alveolar (SDRA pulmonar) ou indireto através do endotélio vascular (SDRA extrapulmonar), onde as lesões pulmonares são causadas por mediadores inflamatórios circulantes liberados do foco extrapulmonar para a corrente sanguínea (por exemplo: peritonite) (Figura 1).

Após insulto direto, o dano ao epitélio alveolar acarreta edema alveolar, redução da depuração do fluido presente na luz alveolar, diminuição da produção e *turnover* do surfactante e fibrose pulmonar. O reparo eficiente do epitélio alveolar pode reduzir o desenvolvimento da fibrose pulmonar, uma vez que a cama-

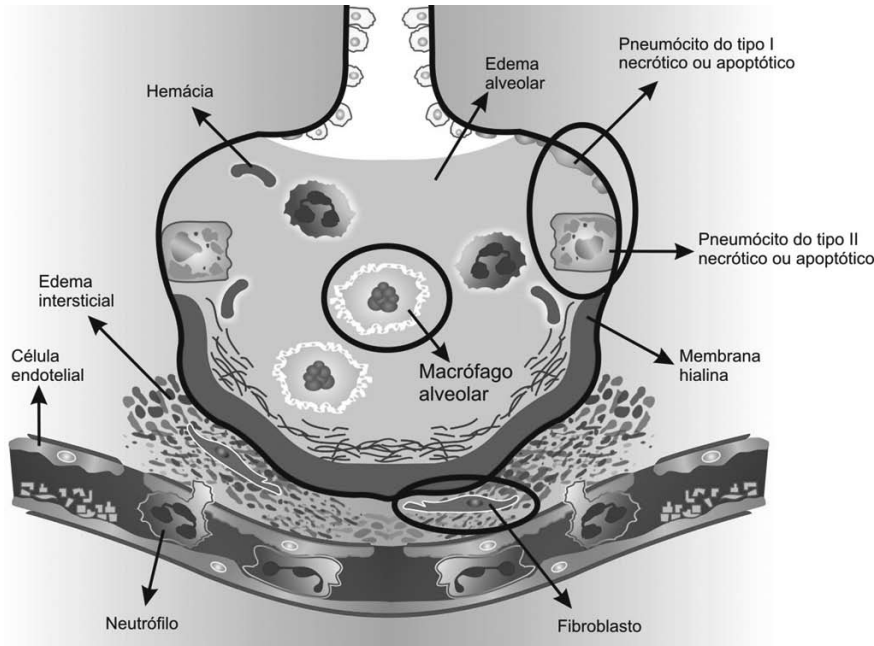


Figura 1 - Representação esquemática da fisiopatologia da síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA). A SDRA pode ser induzida por um insulto direto ao epitélio alveolar (SDRA pulmonar) ou indireto através do endotélio vascular (SDRA extrapulmonar). A SDRA é caracterizada por uma reação inflamatória difusa do parênquima pulmonar, acarretando edema alveolar e intersticial, infiltração de células inflamatórias (p.ex. neutrófilos), formação de membrana hialina, redução da depuração do fluido presente na luz alveolar, diminuição da produção e *turnover* do surfactante (lesão do pneumócito tipo II) e fibrose pulmonar. A terapia celular pode atuar reparando a lesão do epitélio alveolar/endotélio capilar, reduzindo a liberação de mediadores inflamatórios e a fibrogênese.

da epitelial intacta suprime a proliferação de fibroblastos e deposição de matriz.⁽³⁾ O reparo epitelial envolve diversos mecanismos moleculares, incluindo interações entre pneumócitos tipo II, células mesenquimais, células endoteliais e a matriz extracelular.⁽³⁾

Na SDRA extrapulmonar, o dano ao endotélio microvascular induz inicialmente edema intersticial e infiltração neutrofílica.⁽³⁾ O endotélio pulmonar é um tecido altamente especializado que possui funções fisiológicas, imunológicas e de síntese, além de armazenar inúmeras enzimas, receptores e moléculas de transdução, que interagem umas com as outras e com os constituintes da parede do capilar e células sanguíneas circulantes.⁽⁴⁾ A barreira alvéolo-capilar medeia as alterações da permeabilidade e possui um papel decisivo no reparo e remodelamento.⁽⁴⁾

A gravidade da SDRA faz com que métodos avançados de suporte de vida, como a utilização de ventilação mecânica e o uso de potentes terapias medicamentosas, sejam adotados.^(5,6) Entretanto, apesar dos avanços terapêuticos, a taxa de mortalidade continua elevada, sendo aproximadamente de 40%.⁽⁷⁻⁹⁾

Acredita-se que uma terapia eficaz para o tratamento da SDRA deva promover simultaneamente atenuação da resposta inflamatória e adequado reparo da lesão pul-

monar.⁽¹⁰⁾ Nesse contexto, as células-tronco podem vir a apresentar potencial terapêutico na SDRA, em função da modulação do processo inflamatório e do remodelamento em doenças pulmonares.⁽¹¹⁾

PROPRIEDADES DAS CÉLULAS-TRONCO

As células-tronco são células indiferenciadas com capacidade de se auto-replicar (gerar cópias idênticas de si mesma) e se diferenciar em diversas células do organismo. Quanto ao potencial de diferenciação celular, podem ser classificadas como: 1) totipotentes, 2) pluripotentes, 3) multipotentes e 4) unipotentes (Quadro 1).^(12,13)

As células totipotentes e pluripotentes são aquelas capazes de se diferenciar em todos os tecidos que formam o corpo humano. Elas apresentam alta capacidade de proliferação e são encontradas essencialmente no embrião. As células totipotentes são encontradas nas primeiras fases de divisão embrionária (3 ou 4 dias de vida), quando o embrião possui de 16 a 32 células, enquanto as pluripotentes são encontradas após essa fase. Outra diferença entre as células totipotentes e pluripotentes reside na capacidade das totipotentes em dar origem também à placenta e anexos embrionários.

Quatro a cinco dias após a fecundação forma-se o blasto-

Quadro 1 - Classificação em relação ao potencial de diferenciação celular

Termo	Definição	Exemplo
Totipotente	Capaz de gerar todos os tipos de células diferenciadas do organismo e as células da placenta	Ovócito fertilizado, zigoto
Pluripotente	Capaz de dar origem a células provenientes dos três folhetos embrionários: endoderma, mesoderma e ectoderma.	Células-tronco embrionárias
Multipotente	Capaz de dar origem apenas aos tipos celulares do próprio tecido onde residem	Células-tronco mesenquimais, células-tronco hematopoiéticas
Unipotente	Capaz de gerar apenas um tipo celular	Pneumócitos tipo II que podem gerar pneumócitos tipo I

cisto, que é composto pelo trofoblasto e pelas células da massa interna. As células-tronco embrionárias são isoladas a partir da massa interna de blastocistos e apresentam capacidade de auto-renovação e são células pluripotentes.⁽¹⁴⁾ capazes de dar origem a células provenientes dos três folhetos embrionários: endoderma, mesoderma e ectoderma.⁽¹⁵⁾ Nesse contexto, Rippon et al.⁽¹⁶⁾ demonstraram que as células-tronco embrionárias em meio específico de cultura podem dar origem a células progenitoras pulmonares e têm inúmeras vantagens: (1) melhor integração das células com o tecido do receptor, (2) capacidade de divisão após a implantação, minimizando o número de células que precisam ser transplantadas, e (3) capacidade de gerar um ou mais tipos de células somáticas adultas, podendo dar origem a pneumócitos tipos I, II e células de Clara.⁽¹⁶⁾ Apesar de seu enorme potencial terapêutico, questões de segurança relacionadas à possibilidade das células-tronco embrionárias formarem tumores *in vivo* e a ocorrência de instabilidades cromossômicas limita o seu uso.⁽¹⁷⁾ Além disso, atualmente, as células-tronco embrionárias são alvos de controvérsias em relação a questões éticas.

As células-tronco adultas são aquelas isoladas de tecidos adultos, incluindo medula óssea, tecido adiposo, tecido nervoso, cordão umbilical e placenta, que possuem capacidade de auto-renovação.⁽¹⁸⁾ Em geral, as células-tronco adultas são multipotentes, isto é, capazes de dar origem a uma pequena quantidade de linhagens celulares específicas de acordo com o sítio tecidual onde se encontram. Algumas populações de células-tronco adultas, como as células-tronco mesenquimais derivadas de medula óssea, possuem um maior potencial de diferenciação que não se limita a apenas ao tecido de onde é originada.⁽¹⁴⁾ As células-tronco unipotentes podem gerar apenas um tipo celular, mas ainda têm capacidade de se auto-renovar.

A medula óssea é fonte de duas populações distintas de células-tronco: as células-tronco hematopoiéticas (HSCs), que possuem capacidade de auto-renovação e são responsáveis pelo desenvolvimento de linhagens de células sanguíneas, incluindo leucócitos, hemácias e plaquetas⁽¹⁹⁾ e as células-tronco mesenquimais (MSCs), que são células estromais que

podem se auto-renovar e tem a capacidade de dar origem a osteoblastos, condrócitos, adipócitos,^(20,21) músculo esquelético,⁽²²⁾ músculo cardíaco, células endoteliais, hepatócitos, neurônios, oligodendrócitos e astrócitos.^(20,21,23)

Os mecanismos pelos quais as células-tronco assumem fenótipos pulmonares permanecem incertos.⁽²⁴⁾ Acredita-se que a transdiferenciação, que é definida como a capacidade de uma célula diferenciada assumir o fenótipo de outro tipo celular completamente diferenciado, pode ser um dos mecanismos. Entretanto, nos últimos anos, a transdiferenciação tem sido questionada,⁽²⁵⁾ sendo outros fenômenos considerados responsáveis pela maior capacidade proliferativa das células-tronco adultas como, por exemplo, a fusão celular. A fusão das células-tronco adultas derivadas da medula óssea com células epiteliais pulmonares pode ocorrer sob várias circunstâncias *in vitro*, mas esse fenômeno parece não ocorrer com tanta frequência em pulmões *in vivo*.^(26,27) Acredita-se que as células-tronco adultas sejam recrutadas para o local de lesão através da liberação de sinais quimiotáticos e/ou aumento da expressão de moléculas de adesão específicas.^(20,25,27-30) Outro fator que permanece sem resposta é o mecanismo pelo qual as células-tronco adultas conseguem atravessar a membrana basal do tecido lesado e alcançar as áreas lesadas. Considera-se que tal fenômeno ocorra pelos mesmos mecanismos, através dos quais, as células de defesa conseguem atingir seu alvo, ou seja, acredita-se que a permeabilidade de tais membranas seja regulada pela produção de proteínas sintetizadas pelo próprio tecido, controlando o influxo das células-tronco para a área lesada.^(14,31,32)

TERAPIA COM CÉLULAS-TRONCO NA SÍNDROME DO DESCONFORTO RESPIRATÓRIO AGUDO

A terapia com células-tronco derivadas de medula óssea atua não só modulando o processo inflamatório como também promovendo o reparo epitelial alveolar, minimizando a formação da fibrose,⁽³³⁻³⁵⁾ já que a presença de uma camada

epitelial intacta suprime a proliferação de fibroblastos e a deposição de matriz extracelular.⁽²⁵⁾

Yamada et al.⁽³⁵⁾ demonstraram que o estímulo inflamatório acarreta recrutamento de células progenitoras da medula óssea para a circulação sistêmica, com posterior diferenciação em células epiteliais e endoteliais, reparando a lesão pulmonar. Uma vez que o estímulo inflamatório induz o recrutamento de células progenitoras derivadas de medula óssea para o local lesado, a utilização de terapia gênica associada às células progenitoras poderia facilitar o reparo pulmonar. Logo, as células progenitoras podem vir a ser utilizadas com fins terapêuticos em doenças pulmonares.

Outros estudos sugerem que a administração intravenosa ou intrapulmonar de células-tronco mesenquimais é capaz de prevenir o processo inflamatório em modelos experimentais de lesão pulmonar aguda.^(31,36-40) As células-tronco mesenquimais foram isoladas inicialmente por Friedenstein et al.⁽³⁹⁾ com base na sua capacidade de aderência à superfície de cultivo (plástico) e seu grande potencial de diferenciação. Foi demonstrado que as células mesenquimais reduzem a secreção de citocinas pró-inflamatórias, aumentando a liberação de citocinas anti-inflamatórias e fatores solúveis que acabam por induzir a conversão fenotípica. As células mesenquimais também podem atuar inibindo a ativação de células dendríticas e linfócitos T.^(31,34,37) Em modelo experimental de lesão pulmonar aguda (LPA), Gupta et al. demonstraram que a instilação intratraqueal de células mesenquimais reduzia o processo inflamatório através da diminuição de mediadores inflamatórios [proteína inflamatória de macrófagos (MIP)-2 e fator de necrose tumoral (TNF)- α], independentemente do mecanismo de diferenciação.⁽³⁶⁾ Similarmente, Xu et al. não evidenciaram a presença de células-tronco mesenquimais no parênquima pulmonar em modelo de LPA, apesar de a terapia celular ter reduzido a inflamação, suprimindo a produção de citocinas inflamatórias e estimulando a secreção de citocinas anti-inflamatórias.⁽³⁷⁾ Por outro lado, Mei et al. observaram que, quando administradas isoladamente, a terapia com células-tronco mesenquimais somente minimizou o processo inflamatório pulmonar num modelo de LPA induzido por lipopolissacarídeo (LPS);⁽³⁴⁾ entretanto, quando células-tronco mesenquimais eram transfectadas com angiopoetina-1 constatou-se melhora significativa da inflamação, reduzindo os níveis de citocinas e quimiocinas no lavado broncoalveolar, levando a uma redução da permeabilidade e conseqüente extravasamento de plasma. Além disso, a produção aumentada de angiopoetina-1 por células-tronco mesenquimais geneticamente modificadas, reduziram a produção de moléculas de adesão, minimizando o influxo de células inflamatórias para o espaço alveolar.⁽³⁴⁾ Logo, as

células-tronco mesenquimais parecem atuar em parte por mecanismos parácrinos, uma vez que os animais tratados com células-tronco mesenquimais tiveram uma redução na produção de algumas citocinas pró-inflamatórias e um aumento de citocinas anti-inflamatórias.⁽⁴¹⁾ No entanto, ainda existem controvérsias acerca do potencial das células-tronco em reconstituir o tecido alveolar epitelial.⁽⁴²⁾

Células progenitoras endoteliais (EPCs) também têm mostrado alto potencial proliferativo podendo migrar para regiões do sistema circulatório onde há lesão vascular, incluindo lesões traumáticas, degenerativas inflamatórias ou isquêmicas, promovendo reparo ou angiogênese.^(10,43-45) Em modelo experimental de lesão pulmonar aguda, foi demonstrado que EPCs, quando administradas por via intravenosa, se integraram ao endotélio pulmonar. Tais células podem ter um papel relevante no restabelecimento da integridade do endotélio pulmonar e contribuir com o processo de reparo.⁽⁴⁴⁾ Um estudo recente realizado por Lam et al.⁽⁴⁶⁾ demonstrou que a administração de EPCs atenuou a lesão pulmonar e a disfunção do endotélio vascular pulmonar. Os autores observaram diminuição da relação peso seco/peso úmido (índice de edema pulmonar), da formação de membrana hialina, hemorragia e infiltração neutrofílica no espaço alveolar sugerindo o papel das EPCs no processo de reparo do endotélio pulmonar e preservação da barreira alvéolo-capilar. Tais efeitos parecem ser mediados pela alta atividade de enzimas anti-oxidativas e efeito citoprotetor parácrino das EPCs.

Estudos clínicos também sugerem que a presença de altos níveis circulantes de células progenitoras endoteliais estão diretamente relacionados com a sobrevida de pacientes com SDRA.^(43,47) Yamada et al.⁽⁴⁸⁾ demonstraram em pacientes com pneumonia que alterações fibróticas persistentes eram observadas naqueles com baixos níveis circulantes de EPCs, sugerindo um importante papel dessas células no reparo do tecido pulmonar. Nesse contexto, aumentar o número de células progenitoras derivadas da medula óssea pode contribuir para o reparo alveolar e redução da mortalidade de pacientes com LPA/SDRA.⁽¹⁰⁾

CONCLUSÃO

Apesar da existência de poucos estudos clínicos, as células-tronco podem vir a ter um importante papel na terapia da lesão pulmonar aguda/síndrome do desconforto respiratório agudo, modulando o processo inflamatório, inibindo a fibrogênese e promovendo reparo tecidual, destarte, reduzindo a mortalidade. Entretanto, mais estudos são necessários para um melhor entendimento dos efeitos das células-tronco na LPA/SDRA.

ABSTRACT

Acute respiratory distress syndrome is characterized by an acute pulmonary inflammatory process induced by the presence of a direct (pulmonary) insult that affects lung parenchyma, or an indirect (extrapulmonary) insult that results from an acute systemic inflammatory response. It is believed that an efficient therapy for the acute respiratory distress syndrome should attenuate inflammatory response and promote adequate repair of the lung injury. This article presents a brief review on the use of stem cells and their potential therapeutic effect on the acute respiratory distress syndrome. This systematic review was based upon clinical and experimental acute respiratory distress syndrome studies included in the MedLine

and SciELO database during the last 10 years. Stem cell transplant lead to an improvement in lung injury and fibrotic process by inducing adequate tissue repair. This includes alveolar epithelial cell differentiation, and also reduces pulmonary and systemic inflammatory mediators and secretion of growth factors. Stem cells could be a potential therapy for acute respiratory distress syndrome promoting lung repair and attenuating the inflammatory response. However, mechanisms involving their anti-inflammatory and antifibrinogenic effects require better elucidation, limiting their immediate clinical use in acute respiratory distress syndrome.

Keywords: Respiratory distress syndrome, adult/therapy; Stem cells; Pulmonary fibrosis

REFERÊNCIAS

- Bernard GR. Acute respiratory distress syndrome: a historical perspective. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172(7):798-806.
- Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, et al. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;149(3 Pt 1):818-24. Review.
- Rocco PR, Pelosi P. Pulmonary and extrapulmonary acute respiratory distress syndrome: myth or reality? *Curr Opin Crit Care.* 2008;14(1):50-5.
- Orfanos SE, Mavrommati I, Korovesi I, Roussos C. Pulmonary endothelium in acute lung injury: from basic science to the critically ill. *Intensive Care Med.* 2004;30(9):1702-14.
- Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, Magaldi RB, Schettino GP, Lorenzi-Filho G, et al. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 1998;338(6):347-54. Comment in: *N Engl J Med.* 1998;339(3):196-7; author reply 198-9. *N Engl J Med.* 1998;339(3):197; author reply 198-9.
- Cepkova M, Matthay MA. Pharmacotherapy of acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *J Intensive Care Med.* 2006;21(3):119-43. Review.
- Artigas A, Bernard GR, Carlet J, Dreyfuss D, Gattinoni L, Hudson L, et al. The American-European Consensus Conference on ARDS, part 2: Ventilatory, pharmacologic, supportive therapy, study design strategies, and issues related to recovery and remodeling. Acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157(4 Pt 1):1332-47.
- Brun-Buisson C, Minelli C, Bertolini G, Brazzi L, Pimentel J, Lewandowski K, Bion J, Romand JA, Villar J, Thors-teinsson A, Damas P, Armaganidis A, Lemaire F; ALIVE Study Group. Epidemiology and outcome of acute lung injury in European intensive care units. Results from the ALIVE study. *Intensive Care Med.* 2004;30(1):51-61. Comment in: *Intensive Care Med.* 2004;30(1):4-6.
- Villar J, Pérez-Méndez L, López J, Belda J, Blanco J, Saralegui I, Suárez-Sipmann F, López J, Lubillo S, Kacmarek RM; HELP Network. An early PEEP/FIO2 trial identifies different degrees of lung injury in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176(8):795-804. Comment in: *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177(6):670; author reply 671.
- Kubo H. Is cell therapy in acute lung injury a realistic dream? *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172(7):794-5. Comment on: *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172(7):854-60.
- Kotton DN, Summer R, Fine A. Lung stem cells: new paradigms. *Exp Hematol.* 2004;32(4):340-3.
- van Haaften T, Thébaud B. Adult bone marrow-derived stem cells for the lung: implications for pediatric lung diseases. *Pediatr Res.* 2006;59(4 Pt 2):94R-9R.
- Majka M, Kucia M, Ratajczak MZ. Stem cell biology - a never ending quest for understanding. *Acta Biochim Pol.* 2005;52(2):353-8.
- Weiss DJ, Kolls JK, Ortiz LA, Panoskatsis-Mortari A, Prockop DJ. Stem cells and cell therapies in lung biology and lung diseases. *Proc Am Thorac Soc.* 2008;5(5):637-67.
- Griffiths MJ, Bonnet D, Janes SM. Stem cells of the alveolar epithelium. *Lancet.* 2005;366(9481):249-60.
- Rippon HJ, Polak JM, Qin M, Bishop AE. Derivation of distal lung epithelial progenitors from murine embryonic stem cells using a novel three-step differentiation protocol. *Stem Cells.* 2006;24(5):1389-98.
- Carpenter MK, Rosler ES, Fisk GJ, Brandenberger R, Ares

- X, Miura T, et al. Properties of four human embryonic stem cell lines maintained in a feeder-free culture system. *Dev Dyn*. 2004;229(2):243-58.
18. Aliotta JM, Passero M, Meharg J, Klinger J, Dooner MS, Pimentel J, Quesenberry PJ. Stem cells and pulmonary metamorphosis: new concepts in repair and regeneration. *J Cell Physiol*. 2005;204(3):725-41.
 19. Grove JE, Bruscia E, Krause DS. Plasticity of bone marrow-derived stem cells. *Stem Cells*. 2004;22(4):487-500. Review.
 20. Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, Jaiswal RK, Douglas R, Mosca JD, et al. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science*. 1999;284(5411):143-7.
 21. Prockop DJ. Marrow stromal cells as stem cells for nonhematopoietic tissues. *Science*. 1997;276(5309):71-4. Review.
 22. Ferrari G, Cusella-De Angelis G, Coletta M, Paolucci E, Stornaiuolo A, Cossu G, Mavilio F. Muscle regeneration by bone marrow-derived myogenic progenitors. *Science*. 1998;279(5356):1528-30. Erratum in: *Science*. 1998;281(5379):923. Comment in: *Science*. 1998;279(5356):1456.
 23. Jiang Y, Jahagirdar BN, Reinhardt RL, Schwartz RE, Keene CD, Ortiz-Gonzalez XR, et al. Pluripotency of mesenchymal stem cells derived from adult marrow. *Nature*. 2002;418(6893):41-9. Erratum in: *Nature*. 2007;447(7146):879-80. Comment in: *Nature*. 2002;418(6893):1. *Nature*. 2002;418(6893):25-7. *Nature*. 2007;447(7146):763.
 24. Prockop DJ. "Stemness" does not explain the repair of many tissues by mesenchymal stem/multipotent stromal cells (MSCs). *Clin Pharmacol Ther*. 2007;82(3):241-3.
 25. Krause DS. Bone marrow-derived cells and stem cells in lung repair. *Proc Am Thorac Soc*. 2008;5(3):323-7.
 26. Neuringer IP, Randell SH. Stem cells and repair of lung injuries. *Respir Res*. 2004;5:6.
 27. Weiss DJ, Berberich MA, Borok Z, Gail DB, Kolls JK, Penland C, Prockop DJ. Adult stem cells, lung biology, and lung disease. NHLBI/Cystic Fibrosis Foundation Workshop. *Proc Am Thorac Soc*. 2006;3(3):193-207.
 28. Loi R, Beckett T, Goncz KK, Suratt BT, Weiss DJ. Limited restoration of cystic fibrosis lung epithelium in vivo with adult bone marrow-derived cells. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(2):171-9.
 29. Weiss DJ. Stem cells and cell therapies for cystic fibrosis and other lung diseases. *Pulm Pharmacol Ther*. 2008;21(4):588-94.
 30. Takahashi M, Li TS, Suzuki R, Kobayashi T, Ito H, Ikeda Y, et al. Cytokines produced by bone marrow cells can contribute to functional improvement of the infarcted heart by protecting cardiomyocytes from ischemic injury. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006;291(2):H886-93.
 31. Rojas M, Xu J, Woods CR, Mora AL, Spears W, Roman J, Brigham KL. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells in repair of the injured lung. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2005;33(2):145-52.
 32. Kotton DN, Ma BY, Cardoso WV, Sanderson EA, Summer RS, Williams MC, Fine A. Bone marrow-derived cells as progenitors of lung alveolar epithelium. *Development*. 2001;128(24):5181-8.
 33. Aliotta JM, Keaney P, Passero M, Dooner MS, Pimentel J, Greer D, et al. Bone marrow production of lung cells: the impact of G-CSF, cardiotoxin, graded doses of irradiation, and subpopulation phenotype. *Exp Hematol*. 2006;34(2):230-41.
 34. Mei SH, 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 1. *PLoS Med*. 2007;4(9):e269.
 35. Yamada M, Kubo H, Kobayashi S, Ishizawa K, Numasaki M, Ueda S, et al. Bone marrow-derived progenitor cells are important for lung repair after lipopolysaccharide-induced lung injury. *J Immunol*. 2004;172(2):1266-72. Erratum in: *J Immunol*. 2004;173(7):4755.
 36. Gupta N, Su X, Popov B, Lee JW, Serikov V, Matthay MA. Intrapulmonary delivery of bone marrow-derived mesenchymal stem cells improves survival and attenuates endotoxin-induced acute lung injury in mice. *J Immunol*. 2007;179(3):1855-63.
 37. Xu J, Woods CR, Mora AL, Joodi R, Brigham KL, Iyer S, Rojas M. Prevention of endotoxin-induced systemic response by bone marrow-derived mesenchymal stem cells in mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2007;293(1):L131-41.
 38. Wong AP, Dutly AE, Sacher A, Lee H, Hwang DM, Liu M, et al. Targeted cell replacement with bone marrow cells for airway epithelial regeneration. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2007;293(3):L740-52.
 39. Friedenstein AJ, Chailakhyan RK, Latsinik NV, Panasyuk AF, Keiliss-Borok IV. Stromal cells responsible for transferring the microenvironment of the hemopoietic tissues. Cloning in vitro and retransplantation in vivo. *Transplantation*. 1974;17(4):331-40.
 40. 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 U S A*. 2007;104(26):11002-7.
 41. Matthay MA. Treatment of acute lung injury: clinical and experimental studies. *Proc Am Thorac Soc*. 2008;5(3):297-9.

42. Kotton DN, Fabian AJ, Mulligan RC. Failure of bone marrow to reconstitute lung epithelium. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2005;33(4):328-34.
43. Burnham E, Moss M. Progenitor cells in acute lung injury. *Minerva Anesthesiol.* 2006;72(6):369-74.
44. Kähler CM, Wechselberger J, Hilbe W, Gschwendtner A, Colleselli D, Niederegger H, et al. Peripheral infusion of rat bone marrow derived endothelial progenitor cells leads to homing in acute lung injury. *Respir Res.* 2007;8:50.
45. Young PP, Vaughan DE, Hatzopoulos AK. Biologic properties of endothelial progenitor cells and their potential for cell therapy. *Prog Cardiovasc Dis.* 2007;49(6):421-9.
46. Lam CF, Liu YC, Hsu JK, Yeh PA, Su TY, Huang CC, et al. Autologous transplantation of endothelial progenitor cells attenuates acute lung injury in rabbits. *Anesthesiology.* 2008;108(3):392-401. Comment in: *Anesthesiology.* 2008;108(3):354-6.
47. Burnham EL, Taylor WR, Quyyumi AA, Rojas M, Brigham KL, Moss M. Increased circulating endothelial progenitor cells are associated with survival in acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172(7):854-60. Comment in: *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172(7):794-5.
48. Yamada M, Kubo H, Ishizawa K, et al. Increased circulating endothelial progenitor cells in patients with bacterial pneumonia: evidence that bone marrow derived cells contribute to lung repair. *Thorax.* 2005;60(5):410-3.