مجله دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، شهریور ۱۳۹۳، دوره ۷۲، شماره ۶، صفحه‌های ۳۴۱ تا ۳۵۱

سلول‌های بنیادی مزانشیمی و کاربرد آنها در درمان بیماری‌های خود ایمن: *مقاله مروری*

مهرناز طیبی کمردی[۱]
آرش پورغلامی‌نژاد[۱و۲]
محمدرضا باغبان اسلامی‌نژاد[۱]
فتاح ستوده‌نژاد نعمت‌الهی[۱*]

۱- پژوهشگاه رویان، پژوهشکده زیست‌شناسی و فناوری سلول‌های بنیادی جهاد دانشگاهی، مرکز تحقیقات علوم سلولی، گروه سلول‌های بنیادی و زیست‌شناسی تکوینی، تهران، ایران.
۲- گروه ایمونولوژی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران.

*نویسنده مسئول: تهران، بزرگراه رسالت، خیابان بنی هاشم شمالی، پژوهشگاه رویان، پژوهشکده زیست‌شناسی و فناوری سلول‌های بنیادی جهاد دانشگاهی، مرکز تحقیقات علوم سلولی، گروه سلول‌های بنیادی و زیست‌شناسی تکوینی، تهران، ایران.
تلفن: ۲۲۳۰۶۶۸۵-۰۲۱
E-mail: fattah212@gmail.com

چکیده

دریافت: ۱۳۹۲/۱۱/۲۲ پذیرش: ۱۳۹۳/۰۳/۲۴ آنلاین: ۱۳۹۳/۰۶/۲۰

سلول‌های بنیادی مزانشیمی (MSCs) به‌عنوان عوامل تنظیم کننده سیستم ایمنی شناخته شده‌اند. تاثیر ایمونومدولاتوری این سلول‌ها بر انواع سلول‌های سیستم ایمنی از جمله لنفوسیت‌های T و B، سلول‌های کشنده طبیعی، نوتروفیل‌ها، ماکروفاژها و نیز سلول‌های دندریتیک سبب شده است تا امروزه از این سلول‌ها در درمان بیماری‌های التهابی و به‌خصوص بیماری‌های خود ایمن مانند مالتیپل اسکلروزیس و آرتریت روماتویید استفاده گردد. منبع اصلی سلول‌های بنیادی مزانشیمی بافت مغز استخوان می‌باشد اما جداسازی این سلول‌ها از بافت‌های دیگر بدن از جمله بافت چربی نیز صورت گرفته است. از آنجایی که لنفوسیت‌های T به‌عنوان مهمترین سلول‌های سیستم ایمنی سلولی به حساب می‌آیند، تاثیر MSCها بر فعالیت این سلول‌ها در هدایت پاسخ ایمنی از اهمیت بسیار ویژه‌ای برخوردار است. لنفوسیت‌های T در شرایط گوناگون، فنوتیپ و عملکرد متفاوتی خواهند داشت و بر اساس نوع شرایط حاکم، به زیر گروه خاصی با عملکرد و فنوتیپ خاص آن شرایط متمایز می‌شوند. MSCها منجر به تمایز سلول‌های T به سلول‌های T تنظیم‌کننده می‌گردند که نقش حایز اهمیتی در حفظ تولرانس و جلوگیری از ایجاد بیماری‌های خود ایمنی دارند. بنابراین در این مقاله مروری، سعی بر آن شده است تا اطلاعات سلول‌های بنیادی مزانشیمی موجود در ارتباط با عملکرد ایمونومدولاتوری آنها بر روی سیستم ایمنی، مکانیسم‌های احتمالی آن و تاثیر عملکرد این سلول‌ها در بهبودی بیماری‌های خود ایمن مورد نقد و بررسی قرار گیرد. به هرحال افزایش اطلاعات ما از نحوه تاثیر این سلول‌ها در سرکوب سیستم ایمنی منجر به استفاده بهتر از آنها به‌عنوان یک ابزار امید بخش در درمان بیماری‌های خود ایمن خواهد شد.

کلمات کلیدی: سلول‌های بنیادی مزانشیمی، بیماری‌های خود ایمن، ایمونومدولاتوری، لنفوسیت‌های T.

مقدمه

در سال‌های اخیر علاقه بسیار زیادی به استفاده از سلول‌های بنیادی در درمان بیماری‌های مختلف پدید آمده است. یک گروه از این سلول‌های بنیادی که در حال حاضر تحت مطالعات گسترده‌ای قرار گرفته‌اند، سلول‌های بنیادی مزانشیمی Mesenchymal Stem Cells (MSCs) می‌باشند که با توجه به عملکرد تنظیم کنندگی سیستم ایمنی این سلول‌ها و خاصیت سرکوب کنندگی آنها در این مقاله سعی بر آن بود تا به مفهوم استفاده از MSCها به‌عنوان یک ابزار تنظیم‌گر سیستم ایمنی در درمان بیماری‌های خود ایمن بپردازیم و همچنین نقش آنها را در کاربرد بالینی مورد بررسی قرار دهیم.

ویژگی‌های سلول‌های بنیادی مزانشیمی: MSCها، به‌عنوان سلول‌های استرومایی چند توان نیز شناخته می‌شوند. این سلول‌ها توانایی تمایز به انواع سلول‌های رده مزانشیمی از جمله چربی، استخوان، غضروف و ماهیچه را در محیط داخل و خارج سلولی دارا می‌باشند. مطالعات اخیر نشان داده‌اند که این سلول‌ها می‌توانند تحت

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-11-20]

شرایط القایی مناسب فنوتیپ رده سلول‌های زایا را نیز به‌دست آورند. این موضوع بیانگر پتانسیل MSCها در تمایز به سلول‌هایی غیر از سلول‌های رده مزانشیم می‌باشد.[۱-۳] این سلول‌ها علاوه بر مغز استخوان، در بافت‌های تخصص یافته دیگری مانند ماهیچه اسکلتی، بافت چربی، غشاء سینوویال، خون بند ناف و جفت یافت می‌شوند.[۱و۴-۶]

MSCها، فاقد مارکر و نشانگرهای اختصاصی هستند و با توجه به ویژگی‌های عملکردی و شاخص‌های مورفولوژیکی شناسایی می‌شوند.[۷و۸] MSCها مارکرهای سلول‌های هماتوپوئیتیک (CD14, CD34, CD45) و مولکول‌های کمک محرک (CD40، CD86 و CD80) را بیان نمی‌کنند. در حالی‌که مارکرهای CD73، CD90، CD105، CD44، CD71 و CD271 را بیان می‌کنند.[۸-۱۰] MSCها با توجه به منشاء جداسازی و شرایط متفاوت آزمایشگاهی، تفاوت‌هایی را از نظر بیان این مارکرها نشان می‌دهند.

سلول‌های بنیادی مزانشیمی و عملکرد تنظیم کنندگی سیستم ایمنی با تاثیر بر لنفوسیت‌های T: به‌تازگی مطالعاتی گزارش کرده‌اند که MSCها دارای عملکرد تنظیم کنندگی سیستم ایمنی (ایمونومدولاتوری) هستند و این اثر را بر روی سیستم ایمنی ذاتی و اکتسابی می‌گذارند. ویژگی منحصر به فرد این سلول‌ها توانایی سرکوب و تعدیل پاسخ‌های ایمنی می‌باشد. MSCها بر انواع سلول‌های ایمنی بدن نظیر لنفوسیت‌های T، لنفوسیت‌های B، سلول‌های کشنده طبیعی (NK) و سلول‌های دندریتیک اثر مهاری داشته و در نهایت سبب کاهش و تنظیم پاسخ‌های ایمنی می‌شوند.[۱۱] علاوه بر این، MSCها بیان MHC کلاس II، CD11c، CD83 و مولکول‌های کمک محرک را بر سطح مونوسیت‌ها کاهش می‌دهند.[۱۲] بنابراین MSCها باعث کاهش سایتوکین‌های پیش التهابی از جمله IL-12 و TNF-α می‌شوند.[۱۲-۱۴]

در مقابل، سایتوکین‌های ضد التهابی (نظیر IL-10) در مونوسیت‌ها را افزایش می‌دهند، که این اشاره به توانایی این سلول‌ها در مهار سلول‌های دندریتیک دارد. گذشته از این، MSCها از طریق مهار سلول‌های کشنده طبیعی بر روی سیستم ایمنی ذاتی موثر می‌باشند و آن را مهار می‌کنند. آنها عملکرد مهاری خود را بر روی سلول‌های NK از طریق کاهش بیان پذیرنده‌های NKG2D، NKP44 و NKP30 بر سطح این سلول‌ها و مهار تکثیر آنها و جلوگیری از تولید IFN-γ انجام می‌دهند.[۱و۵و۱۶] MSCها، مانع از تولید پراکسید هیدروژن توسط نوتروفیل‌های فعال شده می‌شوند. بنابراین این سلول‌ها شدت تحریک‌های التهابی را می‌توانند کاهش دهند.[۱۷] این مطالعات نشان می‌دهند که MSCها شدت پاسخ‌های سیستم ایمنی ذاتی و اکتسابی را می‌توانند کاهش دهند.

از آنجا که لنفوسیت‌های T به‌عنوان مهم‌ترین سلول‌های سیستم ایمنی سلولی به حساب می‌آیند، تاثیر MSCها بر فعالیت این سلول‌ها در هدایت پاسخ ایمنی از اهمیت بسیار ویژه‌ای برخوردار است.[۱۸-۲۰] مطالعات بسیاری دلالت بر این دارد که MSCها اثر مهاری روی تکثیر سلول‌های T تحریک شده توسط میتوژن‌های پلی‌کلونال، سلول‌های آلوژنیک و یا آنتی‌ژن‌های اختصاصی دارند.[۱۹و۲۰] این سلول‌ها عملکرد مهاری خود را بر روی تکثیر لنفوسیت‌ها، از طریق توقف این سلول‌ها در فاز G0/G1 چرخه سلولی انجام می‌دهند.[۲۱-۲۳] گذشته از این MSCها به‌واسطه ترشح سایتوکین‌های خود قادر به هدایت تمایز زیرده‌های لنفوسیت T هستند، به‌طوری‌که باعث کاهش ترشح سایتوکین‌های پیش التهابی (IFN-γ، TNF-α، IL-6 و IL-17) تولید شده توسط سلول‌های T فعال شده در محیط خارج سلولی می‌شوند و در مقابل ترشح سایتوکین‌های ضد التهابی (IL-4 و IL-10) را افزایش می‌دهند.[۲۰و۲۴-۲۶]

لنفوسیت‌های CD4+ T (T helper, Th) دارای چند زیرگروه یا زیرده اصلی می‌باشند که هر کدام دارای خصوصیات فنوتیپی و عملکردی اختصاصی به‌خود می‌باشد.[۲۷] از میان این زیرده‌ها، Th1 و Th17 به‌عنوان زیرده‌های التهابی و هدایت کننده مسیرهای التهابی شناخته شده‌اند و از طرفی دیگر، زیرده‌های Th2 و Treg نیز به‌عنوان جمعیت سلول‌های سرکوب‌کننده و یا تنظیم‌گر سیستم ایمنی می‌باشند.[۲۸] سلول‌های Th1 به‌عنوان مهم‌ترین سلول در واکنش‌های التهابی حاد شناخته شده‌اند. شواهد فراوان نشان داده است که MSCها سبب کاهش تولید IFN-γ توسط Th1 شده و منجر به مهار این زیرده می‌شوند.[۲۹-۳۱] Th2 با تولید IL-4، IL-5، IL-10 و IL-13 شناسایی می‌شود.[۳۲و۳۳] Goodwin و همکاران نشان داده‌اند که MSCها جدا شده از مغز استخوان از طریق القای تولید IFN-γ سبب مهار التهاب آلرژیک راه‌های هوایی ناشی از سلول‌های Th2 شده است.[۳۴] در حقیقت MSCها با القای مسیر Th1 و مهار زیرده Th2 در بهبود التهاب آلرژیک نقش داشته است. زیرده دیگر از سلول‌های CD4+ T

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-11-20]

سلول‌های Th17 می‌باشد که در چند سال اخیر توجه پژوهشگران را بسیار به خود جلب نموده است.[۳۵و۳۶] این سلول‌ها تولید کننده IL-17A، IL-17F و IL-6 می‌باشند و در خود ایمنی و التهاب بافتی نقش دارند.[۳۷] به تازگی به نقش این سلول‌ها در مکانیسم‌های رد پیوند پی برده شده است. گفته می‌شود سلول‌های Th17 همانند زیررده Th1 در پروسه رد پیوند حاد با واسطه سلول نقش اساسی دارند و با تولید سایتوکین‌های التهابی سبب کاهش ماندگاری عضو پیوندی در بدن میزبان می‌شوند.[۳۸-۴۰] گزارشات متفاوت و متناقضی از تاثیر MSCها بر سلول‌های Th17 ارایه شده است، به‌طوری که نشان داده‌اند MSCها سبب مهار پاسخ Th17 و مهار پدیده التهاب ناشی از این سلول‌ها می‌شوند،[۴۱-۴۳] در حالی که مطالعات دیگر حاکی از آن است که MSCها سبب القاء و افزایش پاسخ Th17 می‌شوند.[۳۰و۳۱و۴۴]

یکی دیگر از زیررده‌های اصلی سلول‌های Th، سلول‌های T تنظیمی (Regulatory T cells; Treg) هستند که همانطور که از نامشان پیداست سبب سرکوب و مهار پاسخ‌های ایمنی می‌شوند و نقش بسیار حایز اهمیتی در حفظ تولرانس و جلوگیری از ایجاد بیماری‌های خود ایمنی دارند. سلول‌های Treg مقادیر فراوانی IL-10 و TGF-β تولید می‌کنند.[۴۵] تاثیر MSCها بر سلول‌های Treg به‌خوبی نشان داده شده است. MSCها منجر به تمایز سلول‌های Naïve T به سلول‌های Treg با توانایی تولید بالای IL-10 و TGF-β می‌شوند و از طرفی دیگر با سرکوب پاسخ Th1 و کاهش تولید IFN-γ، موجب مهار شدید پاسخ ایمنی خواهند شد.[۲۵و۴۱و۴۶و۴۷]

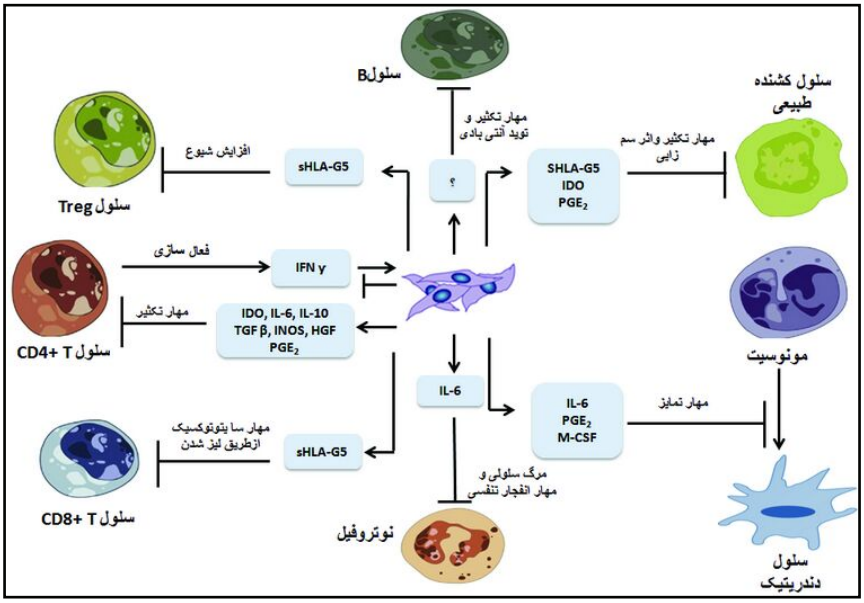
همچنین MSCها سبب جذب و تکثیر سلول‌های Treg نیز می‌شوند که در نتیجه سبب سرکوب پاسخ‌های ایمنی خواهند شد. از این خصوصیت سرکوب کنندگی سیستم ایمنی توسط MSCها امروزه در درمان بسیاری از بیماری‌های خود ایمن از جمله مالتیپل اسکلروزیس، آرتریت روماتویید، دیابت تیپ I و بیماری‌های آلرژیک و سایر ازدیاد حساسیت‌ها استفاده می‌شود. همچنین در پیوند اعضا می‌توان از این سلول‌ها به عنوان عوامل سرکوبگر اختصاصی ایمنی در جهت افزایش ماندگاری عضو پیوندی و غلبه پاسخ‌های T تنظیمی نسبت به سایر زیررده‌های لنفوسیتی استفاده نمود.[۱۱و۴۸]

مکانیسم عملکرد ایمونومدولاتوری سلول‌های بنیادی مزانشیمی: به تازگی چنین مطرح شده است که عملکرد ایمونومدولاتوری MSCها منشا ساختمانی ندارد و MSCها این عمل را به‌واسطه ترشح سایتوکین‌های التهابی IFN-γ و یا به همراه سایتوکین‌های دیگری نظیر TNF-α، IL-1α و IL-1β که از لکوسیت‌های فعال شده تولید می‌شوند اعمال می‌کنند.[۴۹] به عبارت دیگر سایتوکین‌های تولید شده توسط لکوسیت‌های فعال، باعث افزایش عملکرد ایمونومدولاتوری MSCها می‌شود.[۴و۵۰-۵۲] آنچه که بسیار جالب توجه است، توانایی MSCها در مهار IFN-γ است، که توسط لنفوسیت‌ها تولید می‌شود. این سایتوکین بر روی MSCها تاثیر گذاشته و باعث افزایش عملکرد ایمونومدولاتوری آنها می‌شود و سرانجام MSCها قادر به مهار ترشح IFN-γ توسط لنفوسیت‌ها می‌گردند (شکل ۱). مطالعات سلولی نیز بر اهمیت مرحله فعال‌سازی MSCها، که ابتدا توسط IFN-γ انجام می‌پذیرد تاکید می‌کند. در این ارتباط، Polchert و همکاران نشان دادند که پتانسیل عملکرد سرکوب‌کنندگی MSCهایی که قبل از تزریق، تحت تاثیر IFN-γ قرار گرفته‌اند، پنج برابر بیشتر از MSCهایی است که قبل از تزریق به موش مبتلا به GVHD، تحت تاثیر این سایتوکین قرار نداشته‌اند.[۵۳]

سایتوکین IL-10 فاکتور محلول دیگری است که از MSCها و یا لکوسیت‌ها ترشح می‌شود و نقش فعالی را در عملکرد سرکوب کنندگی MSCها به عهده دارد. سایتوکین IL-10 ضد التهابی است که در فرایند سرکوب سیستم ایمنی حایز اهمیت می‌باشد. به همین خاطر نقش مهمی را در جلوگیری از التهاب و آسیب‌زایی ناشی از خود ایمنی به عهده دارد.[۵۴و۵۵] این سایتوکین توسط سلول‌های ایمنی ذاتی و اکتسابی[۵۴] و نیز MSCها ترشح می‌شود.[۱و۵۲و۵۶] آزمایشات نشان داده‌اند که خنثی‌سازی IL-10 و هم‌کشتی MSCها با سلول‌های تک‌هسته‌ای خون محیطی (PBMC) فعال شده با آنتی‌بادی‌ها، باعث سرکوب عملکرد مهاری MSCها روی تکثیر سلول‌های PBMC فعال شده می‌شود. بنابراین IL-10 در مکانیسم عملکرد سرکوب کنندگی MSCها نقش مهمی ایفا می‌کند.[۱و۵۷]

فاکتور محلول دیگری که پیشنهاد می‌شود در عملکرد سرکوب‌کنندگی MSCها نقش مهمی ایفا می‌کند، ایندول آمین ۲ و ۳ دی‌اکسیژناز (IDO) است.[۱و۵۰و۵۲و۵۸] آنزیم IDO در کاتابولیسم اسید آمینه تریپتوفان نقش مهمی را به عهده دارد. خنثی سازی آنزیم IDO باعث می‌شود این سلول‌ها که در محیط کشت حاوی PBMC قرار دارند، نتوانند مانع تکثیر سلول‌های PBMC شوند.[۱و۵۲] مطالعات نشان داده‌اند که فعال‌سازی MSCها همراه است با بیان IDO توسط آنها،

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-11-20]



شکل ۱: سلول‌های بنیادی مزانشیمی و مکانیسم‌های احتمالی موثر بر سیستم ایمنی ذاتی و اکتسابی.

IFN-γ: Interferon-γ, IDO: Indoleamine 2,3-dioxygenase (ایندول آمین ۲ و ۳ دی اکسیژناز), IL-10: Interleukin-10 (اینترلوکین-۱۰), IL-6: Interleukin-6 (اینترلوکین-۶), PGE2: Prostaglandin E2 (E2 پروستاگلاندین), TGF-β: Transforming Growth Factor beta, HGF: Hepatocyte Growth Factor (فاکتور رشد هپاتوسیتی), iNOS: induced Nitric Oxide Synthase, sHLA-G5: soluble Human Leukocyte Antigen-G5, M-CSF: Macrophage-Colony Stimulating Factor.

به‌طوری‌که اگر MSCها توسط سایتوکین IFN- γ تحریک شوند، می‌توانند فعال و آنزیم IDO را تولید کنند.[۵۰و۵۲و۵۸] نتایج حاصل از بررسی‌ها، در ارتباط با این موضوع که آیا کاهش تریپتوفان (در اثر افزایش بیان IDO)[۵۸] و یا تجمع محصولات سمی تجزیه شده از تریپتوفان، مانع از تکثیر لنفوسیت‌ها می‌شود متناقض است. بنابراین نیاز به تحقیقات بیشتر برای روشن‌تر شدن این مکانیسم مهاری حایز اهمیت می‌باشد.[۵۲]

اینترلوکین-۶ (IL-6) سایتوکین دیگری است که از طریق آن، MSCها قادر هستند تا عملکرد تنظیم کنندگی خود را ایفا کنند. این سایتوکین از MSCها ترشح شده و مانع از فرایند آپوپتوز در لنفوسیت‌ها و نوتروفیل‌ها می‌شود[۱۷و۵۹] و همچنین مانع از تمایز مونوسیت‌ها به سلول‌های دندریتیک می‌شود.[۱۲] علاوه بر فاکتورهای محلولی که در بالا اشاره شد، فاکتورهای دیگری از جمله HGF، TGFβ1، PGE2، iNOS و HLA-G5 مولکول‌هایی هستند که MSCها به‌واسطه آنها، فعالیت ایمونومدولاتوری خود را اعمال می‌کنند.[۱۶و۱۸و۲۰و۶۲-۶۰] اگرچه فاکتورهای مختلفی که به‌عنوان عوامل شرکت‌کننده در عملکرد ایمونومدولاتوری MSCها شناخته شده‌اند ولی با این حال مکانیسم‌های دقیقی که توسط آنها تمامی این مولکول‌ها در فعالیت سرکوب کنندگی MSCها نقش دارند، تا حد بسیار زیادی ناشناخته مانده است. علاوه بر این عملکرد ایمونومدولاتوری MSCها، به‌واسطه غیرفعال شدن هر یک از این فاکتورهای محلول مهار نمی‌شود بلکه هر یک از آنها جزو کوچکی از مکانیسم کمپلکس تنظیم کنندگی سیستم ایمنی هستند که از طریق MSCها اعمال می‌شود.

سوالی که اینجا مطرح می‌شود این است که آیا مکانیسم عملکرد ایمونومدولاتوری MSCها فقط به‌واسطه فاکتورهای محلول انجام می‌پذیرد؟ یا اینکه تماس‌های سلولی بین MSCها و لکوسیت‌ها نیز می‌تواند بر فعالیت سرکوب کنندگی ایمنی این سلول‌ها، موثر باشد؟ در پاسخ به این سوال باید گفت که مطالعاتی گزارش کرده‌اند که فعالیت ایمونومدولاتوری MSCها، در اثر جلوگیری از تماس مستقیم

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-11-20]

این سلول‌ها با سلول‌های ایمنی تضعیف می‌شود.[۲۱و۶۳] این واقعیت که مطالعات دیگر چنین اثری را گزارش نکردند نشان از احتمال وجود چندین مکانیسم مختلف دیگر دارد که به واسطه آنها اثرات ایمونومدولاتوری MSCها اعمال می‌گردد.

مکانیسم احتمالی دیگر که از طریق آن MSCها فعالیت مهاری خود را اعمال می‌کنند، به‌واسطه مداخله سلول‌های T تنظیمی می‌باشد.[۶۴] مطالعات نشان داده‌اند که MSCها سبب افزایش جمعیت سلول‌های T تنظیمی (CD4+ CD25+ FOXP3+)، از طریق کشت همزمان این سلول‌ها با لنفوسیت‌های T می‌گردند.[۲۰و۶۲] به‌احتمال این مکانیسم را از طریق ترشح مولکول‌های محلول HLA-G5 انجام می‌دهند.[۶۱] بنابراین به‌نظر می‌رسد که بخشی از توانایی این سلول‌ها در سرکوب ازدیاد لنفوسیت‌ها از طریق به‌کارگیری سلول‌های T تنظیمی می‌باشد.

مطالعات فراوانی نشان داده‌اند که تزریق سیستمیک MSCها سبب بالا بردن نتایج درمانی حاصل از این تزریق گردیده‌اند ولی اطلاعات کافی در مورد مکانیسم‌های مداخله کننده در پیدایش این نتایج بسیار ضعیف و اندک هستند. Shi و همکاران نشان دادند که تزریق سیستمیک MSCها جدا شده از مغز استخوان موش، باعث افزایش مرگ سلول‌های T از طریق لیگاند FAS وابسته به مسیر FAS می‌شود، که در نهایت سبب بهبود بیماری اسکلروزیس سیستمیک در موش می‌گردد. مطالعات بیشتر نشان داد که تزریق MSCها که در آنها ژن FAS سرکوب شده است (-/- FAS)، نمی‌توانند مرگ سلول‌های T را در مدل آزمایشی افزایش دهند.[۶۵]

مطالعات بیشتر نشان داد که سرکوب ژن FAS (-/- FAS) در MSCها، مرگ سلول‌های T را افزایش نمی‌دهد و روند بهبودی در مدل آزمایشی مشاهده نمی‌شود. تحقیقات بیشتر در ارتباط با مکانیسم‌های احتمالی دیگری که MSCها به‌واسطه آنها می‌توانند تحمل سیستم ایمنی را افزایش دهند، نشان داد که پروتیین جذب کننده مونوسیتی که به‌وسیله FAS تنظیم و توسط MSCها ترشح می‌شود باعث جذب سلول‌های T فعال شده به سمت محل التهاب می‌گردد و در ادامه سلول‌های T فعال شده از طریق مسیر FAS دچار مرگ سلولی می‌شوند. این مطالعه به خوبی نشان داد که سلول‌های T که از این مسیر از بین می‌روند توسط ماکروفاژها فاگوسیتوز می‌شوند و سپس TGF-β توسط ماکروفاژها آزاد می‌شود که پیامد آن تمایز سلول‌های T به سمت سلول‌های T تنظیمی است. وجود سلول‌های T تنظیمی در محیط باعث بالا بردن تحمل سیستم ایمنی از طریق ترشح فاکتورهایی مانند IL-10 و IL-4 می‌گردد.[۶۵]

مطالعات گزارش کرده‌اند که مسیرهای پیام‌رسانی داخل سلولی نیز در عملکرد ایمونومدولاتوری MSCها موثر هستند. از جمله می‌توان به فاکتورهای رونویسی STAT-3 و NF-kB که در فعال‌سازی سلول‌های T موثر است اشاره کرد. بررسی‌ها نشان داده است که بیان STAT-3، در سلول‌های عرضه کننده آنتی‌ژن یک نقش کلیدی و مهم بر روی فعالیت ایمونومدولاتوری MSCها ایفا می‌کند، به‌طوری‌که اگر MSCها در محیط کشت در مجاورت APCها قرار گیرند، بیان STAT-3 در هر دو سلول به صورت معناداری افزایش می‌یابد و اگر STAT-3 در APCها مهار شود، فعالیت سرکوب کنندگی MSCها بر روی تکثیر سلول‌های T معکوس می‌شود.[۶۶] پیشنهاد شده است که فاکتور رونویسی NF-kB در عملکرد ایمونومدولاتوری MSCها موثر می‌باشد. علاوه بر این MSCها در حضور سلول‌های تک‌هسته‌ای خون محیطی باعث مهار جابه‌جایی فاکتور رونویسی NF-kB به درون هسته لکوسیت‌ها می‌شوند و از این طریق باعث مهار تکثیر سلول‌های T خواهند شد. بیان مولکول‌های کمک محرک B7-H4 در MSCها باعث مهار تکثیر سلول‌های T می‌شود.[۲۱] بنابراین نتایج نشان می‌دهند که فاکتور رونویسی NF-kB، عمل تنظیم‌کنندگی منفی بر روی عملکرد سرکوب‌کنندگی MSCها بر سلول‌های T دارند.

سلول‌های بنیادی مزانشیمی در درمان مدل‌های آزمایشی بیماری‌های خود ایمن: ویژگی‌های MSCها به‌خصوص عملکرد ایمونومدولاتوری آنها باعث شده است تا امروزه از این سلول‌ها به عنوان ابزار تنظیم کننده سیستم ایمنی برای درمان بیماری‌هایی که به‌واسطه سیستم ایمنی ایجاد می‌شوند استفاده گردد. در سال‌های اخیر عملکرد درمانی MSCها بر مدل‌های حیوانی بیماری‌های خود ایمن مورد بررسی قرار گرفته است (جدول ۱).

مطالعات گزارش کرده‌اند که تزریق سیستمیک MSCها جدا شده از مغز استخوان به مدل موشی EAE (مدل بیماری مالتیپل اسکلروزیس)، علایم و شدت بیماری را کاهش می‌دهد[۲۴و۷۰-۶۷] و MSCها تزریق شده باعث کاهش تخریب میلین در مغز و نخاع و کاهش ورود ماکروفاژها و لنفوسیت‌های T به داخل بافت CNS

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-11-20]

می‌شوند[۱و۲۴و۷۱] و همچنین تولید آنتی‌بادی علیه پروتیین بیماری‌زای پروتئولیپید (یکی از اجزای سازنده میلین) در مقایسه با گروه کنترل کاهش می‌یابد. علاوه بر این احتمال عود بیماری و تخریب میلین و افت آکسونال نیز در مقایسه با گروه کنترل کاهش می‌یابد.[۶۸] با بررسی‌هایی که در خصوص ویژگی‌های مهاجرتی MSCها در مدل موشی EAE انجام گرفت، مشاهده شد که MSCها تا چندین هفته پس از تزریق سیستمیک، در ارگان‌های لنفاوی و مناطق ملتهب CNS باقی می‌مانند.[۲۴و۷۱و۷۲] علاوه بر فعالیت ایمونومدولاتوری، MSCها با ترشح فاکتورهای تغذیه‌ای اثر محافظتی بر روی نورون‌ها داشته[۶۹و۷۳] و باعث فراخوانی سلول‌های پیش‌ساز موجود در بافت و تمایز آنها به انواع سلول‌های عصبی می‌شود.[۷۴]

در ارتباط با بیماری آرتریت روماتویید عملکرد درمانی MSCها در مدل حیوانی آرتریت روماتویید مورد بررسی قرار گرفت و مشاهده شد که علایم بالینی و سایتوکین‌های التهابی کاهش و در مقابل سایتوکین‌های ضدالتهابی در غدد لنفاوی و مفاصل افزایش می‌یابد[۷۵] و مانع از آسیب‌های شدید بافتی می‌شود.[۶۳] مطالعات در مورد فعالیت درمانی MSCها بر روی مدل آزمایشی ضعف عضلانی (Myasthenia) نشان داد که علایم بالینی و تکثیر لنفوسیت‌های اختصاصی رسپتور استیل کولین (AchR) کاهش و وزن بدن موش‌ها و رت‌های مبتلا به میاستنی افزایش پیدا می‌کند[۲۶و۷۶] (جدول ۱).

گزارش شده که به‌کارگیری MSCها در دو مدل موشی بیماری لوپوس اریتماتوز سیستمیک (SLE)، باعث بهبودی بیماری در این مدل‌ها شده و تزریق MSCهای آلوژنیک منجر به کاهش میزان آنتی‌بادی سرم، کاهش سطح IgG گلومرولی، پروتیین‌اوری، افزایش استخوان‌سازی و احیای کنام اوستئوبلاستی می‌گردد.[۷۷و۷۸]

با وجود این در بررسی‌های مشابه، به‌کارگیری MSCها به‌صورت سیستمیک در مدل موشی SLE نه تنها موثر نبود بلکه باعث بدتر شدن بیماری نیز گردید.[۷۹] این اختلاف‌ها را می‌توان به به‌کارگیری MSCها در شرایط متفاوت آزمایشگاهی مرتبط دانست که این مسئله به درک بهتر مکانیسم ایمونومدولاتوری این سلول‌ها قبل از به‌کارگیری پروتکل‌های درمانی تاکید می‌کند. همچنین درمان تایپ I دیابت با استفاده از MSCها در چندین مدل موشی مانند استفاده از Streptozotocin (STZ) آزمایش و نتایج بسیار امیدبخش از نظر بهتر شدن سطح گلوکز خون گزارش شده است[۸۰] (جدول ۱).

علاوه بر مطالعات انجام شده در مطالعه‌ای دیگر، Hashemi و همکاران نشان داده‌اند که محیط رویی کشت MSCها حاصل از بافت چربی موش‌های C57BL/6، BALB/c و DBA دارای اثرات ایمونومدولاتوری می‌باشند و قادر هستند سبب سرکوب تکثیر سلول‌های طحالی شوند. همچنین AD-MSCهای حاصل از موش BALB/c قادر به تولید TGF-β بیشتر و در نتیجه اثرات سرکوب کنندگی بیشتری هستند.[۸۱] همچنین، Yousefi و همکاران نشان داده‌اند که تزریق درون صفاقی MSCها حاصل از بافت چربی نسبت به روش داخل وریدی دارای اثرات بهتری در حفظ و ماندگاری سلول‌های Treg Foxp3+ CD25+ CD4+ هستند. همچنین تزریق درون صفاقی منجر به کاهش تولید IFN-γ خواهد شد.[۸۲]

نتیجه‌گیری و مسیر آینده: مطالعات در سال‌های اخیر تا حدی به درک ما از MSCها کمک کرده است و نشانه‌هایی را در استفاده از این سلول‌ها به عنوان یک ابزار امید بخش برای درمان بیماری‌ها بویژه بیماری‌های خود ایمن فراهم نموده است. به‌طور مثال می‌توان به اولین گزارش فاز I کارآزمایی بالینی سلول درمانی با استفاده از MSCها حاصل از بافت چربی اتولوگ که در سال ۲۰۰۵ منتشر شد اشاره کرد که در آن تزریق موضعی MSCها سبب بهبود فیستول‌ها در روده شد.[۸۳] این نتیجه در سال ۲۰۰۹ توسط همین گروه تحقیقاتی در فاز II کارآزمایی بالینی تایید شد.[۸۴] در مطالعه‌ای دیگر، Karussis و همکاران نشان دادند که میزان سلول‌های T تنظیمی پس از پیوند MSCها در بیماران مالتیپل اسکلروزیس افزایش و پاسخ تکثیری لنفوسیت‌ها کاهش یافته است.[۸۵]

بنابراین اطلاعات به‌دست آمده در شرایط آزمایشگاهی در مدل‌های حیوانی متفاوت و کارآزمایی‌های بالینی نشان داده‌اند که MSCها یک ابزار مناسب برای تعدیل شدت پاسخ‌های سیستم ایمنی می‌باشند. با این حال به منظور بهره برداری از پتانسیل کامل این سلول‌ها و روش درمانی کارآمد، به نظر می‌رسد که پاسخ به چند سوال اساسی برای درک بهتر از این سلول‌ها ضروری است. اول، بررسی تاثیر MSCها بر روی سطوح مختلف پاسخ‌های ایمنی فیزیولوژیکی در محیط داخل بدن (In-vivo) است و دیگری مطالعه بر روی اثرات ریز محیط‌های بافت سالم و بیمار بر روی MSCها می‌باشد. سوال دیگر مربوط به طول عمر آنها در داخل بدن و ماندگاری اثر ایمونومدولاتوری آنها در فرد میزبان می‌شود، اگرچه

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-11-20]

جدول ۱: درمان مدل‌های حیوانی بیماری‌های خود ایمن با سلول‌های بنیادی مزانشیمی

بیماری	مدل آزمایشی	مدل حیوانی	نوع مزانشیم	نتایج حاصل از درمان	منابع
مالتیپل اسکلروزیس	EAE	موش	مغز استخوان موش	بهبود علایم بیماری، کاهش نفوذ سلول‌های التهاب‌زا و کاهش تخریب پوشش میلینی نورون‌ها	۲۴ و ۵۶ و ۸۴
مالتیپل اسکلروزیس	EAE	موش	مغز استخوان انسان	تاخیر در شروع بیماری، بهبود علایم بیماری	۵۷
میاستنی گراویز	EAMG	رت	مغز استخوان رت	بهبود علایم بیماری، افزایش وزن، کاهش تکثیر لمفوسیت‌های اختصاصی رسپتور استیل کولین (AchR)	۲۶
میاستنی گراویز	EAMG	موش	مغز استخوان انسان	بهبود علایم بیماری، کاهش آنتی‌بادی‌های گیرنده استیل کولین	۸۶
آرتریت روماتویید	CIA	موش	بافت چربی انسان	بهبود علایم بالینی اما بدون کاهش وقوع آرتریتی، کاهش سایتوکین‌ها و کموکاین‌های التهابی، افزایش سایتوکین‌های ضدالتهابی در مفاصل سینویال	۶۲
آرتریت روماتویید	CIA	موش	مغز استخوان موش	پیشگیری از آسیب رسانی شدید به بافت، تعدیل سایتوکین‌های سرم و کاهش حساسیت پاسخ‌دهی سلول‌های T در پاسخ به آنتی‌ژن	۶۳
دیابت	دیابت ناشی از STZ	موش	مغز استخوان انسان	افزایش در تعداد و اندازه جزایر لانگرهانس	۸۳
دیابت	دیابت ناشی از STZ	رت	مغز استخوان رت	افزایش ترشح انسولین، تغییر حالت سلول‌های T و تولید IL-13/IL-10 و افزایش سلول‌های Treg	۷۹
اسکلروزیس سیستمیک	Fibrilin-1 mutated	موش	مغز استخوان موش	افزایش تحمل سیستم ایمنی همراه با بهبودی در علایم بیماری	۶۵
کولیت	Dextran Sodium Sulfate	موش	مغز استخوان موش	افزایش تحمل سیستم ایمنی همراه با بهبودی در علایم بیماری	۶۵
لوپوس اریتمای سیستمیک	موش MRL/1pr	موش	مغز استخوان موش	کاهش نرمی استخوان، ترمیم کنام سلول‌های استخوانی، بهبود عملکرد ارگانیسم‌های آسیب دیده	۶۶ و ۷۵
لوپوس اریتمای سیستمیک	موش NZB/W	موش	مغز استخوان موش	افزایش آسیب کلیه و پروتیین در ادرار	۶۷

مطالعات موجود حاکی از آن است که MSCها پس از تزریق می‌توانند برای حداقل چند هفته در داخل بدن باقی بمانند. با این حال اطلاعات به‌دست آمده از اثر MSCها بر روی سیستم ایمنی پس از یک دوره زمانی و به دنبال آن تحریک مزمن مجدد نیازمند به تحقیق و بررسی بیشتر است. سوال مهم دیگر در بحث سلول درمانی، مربوط به ارتباط بین داروهای تنظیم کننده سیستم ایمنی و تزریق MSCها می‌شود. از آنجا که MSCها در محیط‌های فعال کننده سیستم ایمنی و التهابی کارآمدتر هستند، بنابراین به‌نظر می‌رسد که از لحاظ بالینی، اثر ترکیبی MSCها و داروهای سرکوب کننده سیستم ایمنی که منجر به کاهش و یا افزایش اثرات سودمند می‌گردد، مورد بررسی قرار گیرد.

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-11-20]

موضوع مهم دیگر مربوط به ایمنی‌زایی MSCها تزریق شده می‌باشد که باید به‌عنوان یک پیش نیاز در استفاده از این سلول‌ها در سلول درمانی مورد توجه و مطالعه بیشتر قرار گیرد. اگرچه بر اساس یک توافق کلی، MSCها می‌توانند در شرایط آزمایشگاهی بدون خطر از لحاظ تمایز به سلول‌های بدخیم کشت داده شوند،[۸۶] ولی با این حال چندین مطالعه نشان داده‌اند که این سلول‌ها پس از تزریق در مدل حیوانی می‌توانند سبب بروز تومور و رشد آن گردند.[۸۷] بنابراین اطمینان از ایمن بودن این روش و عدم ایجاد اثرات نامطلوب در دراز مدت مانند فرایندهای تکثیری کنترل نشده و توسعه نئوپلاسم احتیاج به مطالعات بیشتر و کامل‌تری دارد.

References

1. Zhang Q, Shi S, Liu Y, Uyanne J, Shi Y, Shi S, Le AD. Mesenchymal stem cells derived from human gingiva are capable of immunomodulatory functions and ameliorate inflammation-related tissue destruction in experimental colitis. *J Immunol* 2009;183(12):7787-98.
2. Lue J, Lin G, Ning H, Xiong A, Lin CS, Glenn JS. Transdifferentiation of adipose-derived stem cells into hepatocytes: a new approach. *Liver Int* 2010;30(6):913-22.
3. Portmann-Lanz CB, Schoeberlein A, Portmann R, Mohr S, Rollini P, Sager R, et al. Turning placenta into brain: placental mesenchymal stem cells differentiate into neurons and oligodendrocytes. *Am J Obstet Gynecol* 2010;202(3):294.e1-294.e11.
4. Krampera M, Cosmi L, Angeli R, Pasini A, Liotta F, Andreini A, et al. Role for interferon-gamma in the immunomodulatory activity of human bone marrow mesenchymal stem cells. *Stem Cells* 2006;24(2):386-98.
5. Jackson WM, Nesti LJ, Tuan RS. Potential therapeutic applications of muscle-derived mesenchymal stem and progenitor cells. *Expert Opin Biol Ther* 2010;10(4):505-17.
6. Reger RL, Tucker AH, Wolfe MR. Differentiation and characterization of human MSCs. *Methods Mol Biol* 2008;449:93-107.
7. Dominici M, Le Blanc K, Mueller I, Slaper-Cortenbach I, Marini F, Krause D, et al. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy* 2006;8(4):315-7.
8. Eslaminejad MB. Mesenchymal stem cells. *Yakhteh Med J* 2007:S21-S30.
9. Zomorodian E, Eslaminejad MB. Mesenchymal stem cells as a potent cell source for bone regeneration. *Stem Cell Int* 2012;2012:doi:10.1155/2012/980353
10. Eslaminejad MB, Nadri S. Murine mesenchymal stem cell isolated and expanded in low and high density culture system: surface antigen expression and osteogenic culture mineralization. *In Vitro Cell Dev Biol Anim* 2009;45(8):451-9.
11. Uccelli A, Pistoia V, Moretta L. Mesenchymal stem cells: a new strategy for immunosuppression? *Trends Immunol* 2007;28(5):219-26.
12. Jiang XX, Zhang Y, Liu B, Zhang SX, Wu Y, Yu XD, et al. Human mesenchymal stem cells inhibit differentiation and function of monocyte-derived dendritic cells. *Blood* 2005;105(10):4120-6.
13. Nauta AJ, Westerhuis G, Kruisselbrink AB, Lurvink EG, Willemze R, Fibbe WE. Donor-derived mesenchymal stem cells are immunogenic in an allogeneic host and stimulate donor graft rejection in a nonmyeloablative setting. *Blood* 2006;108(6):2114-20.
14. Ramasamy R, Fazekasova H, Lam EW, Soeiro I, Lombardi G, Dazzi F. Mesenchymal stem cells inhibit dendritic cell differentiation and function by preventing entry into the cell cycle. *Transplantation* 2007;83(1):71-6.
15. Spaggiari GM, Capobianco A, Becchetti S, Mingari MC, Moretta L. Mesenchymal stem cell-natural killer cell interactions: evidence that activated NK cells are capable of killing MSCs, whereas MSCs can inhibit IL-2-induced NK-cell proliferation. *Blood* 2006;107(4):1484-90.
16. Spaggiari GM, Capobianco A, Abdelrazik H, Becchetti F, Mingari MC, Moretta L. Mesenchymal stem cells inhibit natural killer-cell proliferation, cytotoxicity, and cytokine production: role of indoleamine 2,3-dioxygenase and prostaglandin E2. *Blood* 2008;111(3):1327-33.
17. Raffaghello L, Bianchi G, Bertolotto M, Montecucco F, Busca A, Dallegri F, et al. Human mesenchymal stem cells inhibit neutrophil apoptosis: a model for neutrophil preservation in the bone marrow niche. *Stem Cells* 2008;26(1):151-62.
18. Di Nicola M, Carlo-Stella C, Magni M, Milanesi M, Longoni PD, Matteucci P, et al. Human bone marrow stromal cells suppress T-lymphocyte proliferation induced by cellular or nonspecific mitogenic stimuli. *Blood* 2002;99(10):3838-43.
19. Bartholomew A, Sturgeon C, Siatskas M, Ferrer K, McIntosh K, Patil S, et al. Mesenchymal stem cells suppress lymphocyte proliferation in vitro and prolong skin graft survival in vivo. *Exp Hematol* 2002;30(1):42-8.
20. Aggarwal S, Pittenger MF. Human mesenchymal stem cells modulate allogeneic immune cell responses. *Blood* 2005;105(4):1815-22.
21. Xue Q1, Luan XY, Gu YZ, Wu HY, Zhang GB, Yu GH, et al. The negative co-signaling molecule b7-h4 is expressed by human bone marrow-derived mesenchymal stem cells and mediates its T-cell modulatory activity. *Stem Cells Dev* 2010;19(1):27-38.
22. Glennie S, Soeiro I, Dyson PJ, Lam EW, Dazzi F. Bone marrow mesenchymal stem cells induce division arrest anergy of activated T cells. *Blood* 2005;105(7):2821-7.
23. Benvenuto F, Ferrari S, Gerdoni E, Gualandi F, Frassoni F, Pistoia V, et al. Human mesenchymal stem cells promote survival of T cells in a quiescent state. *Stem Cells* 2007;25(7):1753-60.
24. Zappia E, Casazza S, Pedemonte E, Benvenuto F, Bonanni I, Gerdoni E, et al. Mesenchymal stem cells ameliorate experimental autoimmune encephalomyelitis inducing T-cell anergy. *Blood* 2005;106(5):1755-61.
25. Prevosto C, Zancolli M, Canevali P, Zocchi MR, Poggi A. Generation of CD4+ or CD8+ regulatory T cells upon mesenchymal stem cell-lymphocyte interaction. *Haematologica* 2007;92(7):881-8.
26. Kong QF, Sun B, Bai SS, Zhai DX, Wang GY, Liu YM, et al. Administration of bone marrow stromal cells ameliorates experimental autoimmune myasthenia gravis by altering the balance of Th1/Th2/Th17/Treg cell subsets through the secretion of TGF-beta. *J Neuroimmunol* 2009;207(1-2):83-91.
27. Zhu J, Yamane H, Paul WH. Differentiation of Effector CD4 T Cell Populations. *Annu Rev Immunol* 2010;28:445-89.
28. Zhu J, Paul WE. Peripheral CD4+ T-cell differentiation regulated by networks of cytokines and transcription factors. *Immunol Rev* 2010;238(1):247-62.

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-11-20]

29. Herrero C, Pérez-Simón JA. Immunomodulatory effect of mesenchymal stem cells. *Braz J Med Biol Res* 2010;43(5):425-30.
30. Guo Z, Zheng C, Chen Z, Gu D, Du W, Ge J, et al. Fetal BM-derived mesenchymal stem cells promote the expansion of human Th17 cells, but inhibit the production of Th1 cells. *Eur J Immunol* 2009;39(10):2840-9.
31. Carrión F, Nova E, Luz P, Apablaza F, Figueroa F. Opposing effect of mesenchymal stem cells on Th1 and Th17 cell polarization according to the state of CD4+ T cell activation. *Immunol Lett* 2011;135(1-2):10-6.
32. Lu X, Liu T, Gu L, Huang C, Zhu H, Meng W, et al. Immunomodulatory effects of mesenchymal stem cells involved in favoring type 2 T cell subsets. *Transpl Immunol* 2009;22(1-2):55-61.
33. Bai L, Lennon DP, Eaton V, Maier K, Caplan AI, Miller SD, et al. Human bone marrow-derived mesenchymal stem cells induce Th2-polarized immune response and promote endogenous repair in animal models of multiple sclerosis. *Glia* 2009;57(11):1192-203.
34. Goodwin M, Sueblinvong V, Eisenhauer P, Ziats NP, LeClair L, Poynter ME, et al. Bone marrow-derived mesenchymal stromal cells inhibit Th2-mediated allergic airways inflammation in mice. *Stem Cells* 2011;29(7):1137-48.
35. Peters A, Lee Y, Kuchroo VK. The many faces of Th17 cells. *Curr Opin Immunol* 2011;23(6):702-6.
36. Afzali B, Lombardi G, Lechler RI, Lord GM. The role of T helper 17 (Th17) and regulatory T cells (Treg) in human organ transplantation and autoimmune disease. *Clin Exp Immunol* 2007;148(1):32-46.
37. Atalar K, Afzali B, Lord G, Lombardi G. Relative roles of Th1 and Th17 effector cells in allograft rejection. *Curr Opin Organ Transplant* 2009;14(1):23-9.
38. Xie XJ, Ye YF, Zhou L, Xie HY, Jiang GP, Feng XW, et al. Th17 promotes acute rejection following liver transplantation in rats. *J Zhejiang Univ Sci B* 2010;11(11):819-27.
39. Turner JE, Paust HJ, Steinmetz OM, Panzer U. The Th17 immune response in renal inflammation. *Kidney Int* 2010;77(12):1070-5.
40. Jadidi-Niaragh F, Mirshafiey A. Th17 cell, the new player of neuroinflammatory process in multiple sclerosis. *Scand J Immunol* 2011;74(1):1-13.
41. Ghannam S, Pène J, Moquet-Torcy G, Jorgensen C, Yssel H. Mesenchymal stem cells inhibit human Th17 cell differentiation and function and induce a T regulatory cell phenotype. *J Immunol* 2010;185(1):302-12.
42. Duffy MM, Pindjakova J, Hanley SA, McCarthy C, Weidhofer GA, Sweeney EM, et al. Mesenchymal stem cell inhibition of T-helper 17 cell- differentiation is triggered by cell-cell contact and mediated by prostaglandin E2 via the EP4 receptor. *Eur J Immunol* 2011;41(10):2840-51.
43. Qu X, Liu X, Cheng K, Yang R, Zhao RC. Mesenchymal stem cells inhibit Th17 cell differentiation by IL-10 secretion. *Exp Hematol* 2012;40(9):761-70.
44. Darlington PJ, Boivin MN, Renoux C, François M, Galipeau J, Freedman MS, et al. Reciprocal Th1 and Th17 regulation by mesenchymal stem cells: Implication for multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2010;68(4):540-5.
45. Loser K, Beissert S. Regulatory T cells: banned cells for decades. *J Invest Dermatol* 2012;132(3 Pt 2):864-71.
46. Maccario R, Podestà M, Moretta A, Cometa A, Comoli P, Montagna D, et al. Interaction of human mesenchymal stem cells with cells involved in alloantigen-specific immune response favors the differentiation of CD4+ T-cell subsets expressing a regulatory/suppressive phenotype. *Haematologica* 2005;90(4):516-25.
47. Gonzalez-Rey E, Gonzalez MA, Varela N, O'Valle F, Hernandez-Cortes P, Rico L, et al. Human adipose-derived mesenchymal stem cells reduce inflammatory and T cell responses and induce regulatory T cells in vitro in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69(1):241-8.
48. Short B, Brouard N, Occhiodoro-Scott T, Ramakrishnan A, Simmons PJ. Mesenchymal stem cells. *Arch Med Res* 2003;34(6):565-71.
49. Wan YY, Flavell RA. How diverse: CD4 effector T cells and their functions. *J Mol Cell Biol* 2009;1(1):20-36.
50. DelaRosa O, Lombardo E, Beraza A, Mancheño-Corvo P, Ramirez C, Menta R, et al. Requirement of IFN-gamma-mediated indoleamine 2,3-dioxygenase expression in the modulation of lymphocyte proliferation by human adipose-derived stem cells. *Tissue Eng Part A* 2009;15(10):2795-806.
51. Ren G, Zhang L, Zhao X, Xu G, Zhang Y, Roberts AI, et al. Mesenchymal stem cell-mediated immunosuppression occurs via concerted action of chemokines and nitric oxide. *Cell Stem Cell* 2008;2(2):141-50.
52. Ryan JM, Barry F, Murphy JM, Mahon BP. Interferon-gamma does not break, but promotes the immunosuppressive capacity of adult human mesenchymal stem cells. *Clin Exp Immunol* 2007;149(2):353-63.
53. Polchert D, Sobinsky J, Douglas G, Kidd M, Moadsiri A, Reina E, et al. IFN-gamma activation of mesenchymal stem cells for treatment and prevention of graft versus host disease. *Eur J Immunol* 2008;38(6):1745-55.
54. O'Garra A, Barrat FJ, Castro AG, Vicari A, Hawrylowicz C. Strategies for use of IL-10 or its antagonists in human disease. *Immunol Rev* 2008;223:114-31
55. Roncarolo MG, Battaglia M, Gregori S. The role of interleukin 10 in the control of autoimmunity. *J Autoimmun* 2003;20(4):269-72.
56. Burchfield JS, Iwasaki M, Koyanagi M, Urbich C, Rosenthal N, Zeiher AM, et al. Interleukin-10 from transplanted bone marrow mononuclear cells contributes to cardiac protection after myocardial infarction. *Circ Res* 2008;103(2):203-11.
57. Yang SH, Park MJ, Yoon IH, Kim SY, Hong SH, Shin JY, et al. Soluble mediators from mesenchymal stem cells suppress T cell proliferation by inducing IL-10. *Exp Mol Med* 2009;41(5):315-24.
58. Meisel R, Zibert A, Laryea M, Göbel U, Däubener W, Dilloo D. Human bone marrow stromal cells inhibit allogeneic T-cell responses by indoleamine 2,3-dioxygenase-mediated tryptophan degradation. *Blood* 2004;103(12):4619-21.
59. Xu G, Zhang Y, Zhang L, Ren G, Shi Y. The role of IL-6 in inhibition of lymphocyte apoptosis by mesenchymal stem cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2007;361(3):745-50.
60. Sato K, Ozaki K, Oh I, Meguro A, Hatanaka K, Nagai T, et al. Nitric oxide plays a critical role in suppression of T-cell proliferation by mesenchymal stem cells. *Blood* 2007;109(1):228-34.
61. Selmani Z, Naji A, Zidi I, Favier B, Gaiffe E, Obert L, et al. Human leukocyte antigen-G5 secretion by human mesenchymal stem cells is required to suppress T lymphocyte and natural killer function and to induce CD4+CD25highFOXP3+ regulatory T cells. *Stem Cells* 2008;26(1):212-22.
62. Sioud M, Mobergslien A, Boudabous A, Fløisand Y. Evidence for the involvement of galectin-3 in mesenchymal stem cell suppression of allogeneic T-cell proliferation. *Scand J Immunol* 2010;71(4):267-74.
63. Augello A, Tasso R, Negrini SM, Amateis A, Indiveri F, Cancedda R, et al. Bone marrow mesenchymal progenitor cells inhibit lymphocyte proliferation by activation of the programmed death 1 pathway. *Eur J Immunol* 2005;35(5):1482-90.
64. Askenasy N, Kaminitz A, Yarkoni S. Mechanisms of T regulatory cell function. *Autoimmun Rev* 2008;7(5):370-5.
65. Akiyama K, Chen C, Wang D, Xu X, Qu C, Yamaza T, et al. Mesenchymal-stem-cell-induced immunoregulation involves FAS-ligand-/FAS-mediated T cell apoptosis. *Cell Stem Cell* 2012;10(5):544-55.
66. Gur-Wahnon D, Borovsky Z, Beyth S, Liebergall M, Rachmilewitz J. Contact-dependent induction of regulatory antigen-presenting cells

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-11-20]

by human mesenchymal stem cells is mediated via STAT3 signaling. *Exp Hematol* 2007;35(3):426-33.
67. Wan F, Lenardo MJ. The nuclear signaling of NF-kappaB: current knowledge, new insights, and future perspectives. *Cell Res* 2010;20(1):24-33.
68. Gerdoni E, Gallo B, Casazza S, Musio S, Bonanni I, Pedemonte E, et al. Mesenchymal stem cells effectively modulate pathogenic immune response in experimental autoimmune encephalomyelitis. *Ann Neurol* 2007;61(3):219-27.
69. Barhum Y, Gai-Castro S, Bahat-Stromza M, Barzilay R, Melamed E, Offen D. Intracerebroventricular transplantation of human mesenchymal stem cells induced to secrete neurotrophic factors attenuates clinical symptoms in a mouse model of multiple sclerosis. *J Mol Neurosci* 2010;41(1):129-37.
70. Rafei M, Birman E, Forner K, Galipeau J. Allogeneic mesenchymal stem cells for treatment of experimental autoimmune encephalomyelitis. *Mol Ther* 2009;17(10):1799-803.
71. Kassis I, Grigoriadis N, Gowda-Kurkalli B, Mizrachi-Kol R, Ben-Hur T, Slavin S, et al. Neuroprotection and immunomodulation with mesenchymal stem cells in chronic experimental autoimmune encephalomyelitis. *Arch Neurol* 2008;65(6):753-61.
72. Hara M, Murakami T, Kobayashi E. In vivo bioimaging using photogenic rats: fate of injected bone marrow-derived mesenchymal stromal cells. *J Autoimmun* 2008;30(3):163-71.
73. Mazzanti B, Aldinucci A, Biagioli T, Barilaro A, Urbani S, Dal Pozzo S, et al. Differences in mesenchymal stem cell cytokine profiles between MS patients and healthy donors: implication for assessment of disease activity and treatment. *J Neuroimmunol* 2008;199(1-2):142-50.
74. Munoz JR, Stoutenger BR, Robinson AP, Spees JL, Prockop DJ. Human stem/progenitor cells from bone marrow promote neurogenesis of endogenous neural stem cells in the hippocampus of mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102(50):18171-6.
75. González MA, Gonzalez-Rey E, Rico L, Büscher D, Delgado M. Treatment of experimental arthritis by inducing immune tolerance with human adipose-derived mesenchymal stem cells. *Arthritis Rheum* 2009;60(4):1006-19.
76. Yu J, Zheng C, Ren X, Li J, Liu M, Zhang L, et al. Intravenous administration of bone marrow mesenchymal stem cells benefits experimental autoimmune myasthenia gravis mice through an immunomodulatory action. *Scand J Immunol* 2010;72(3):242-9.
77. Zhou K, Zhang H, Jin O, Feng X, Yao G, Hou Y, et al. Transplantation of human bone marrow mesenchymal stem cell ameliorates the autoimmune pathogenesis in MRL/lpr mice. *Cell Mol Immunol* 2008;5(6):417-24.
78. Sun L, Akiyama K, Zhang H, Yamaza T, Hou Y, Zhao S, et al. Mesenchymal stem cell transplantation reverses multiorgan dysfunction in systemic lupus erythematosus mice and humans. *Stem Cells* 2009;27(6):1421-32.
79. Youd M, Blickarz C, Woodworth L, Touzjian T, Edling A, Tedstone J, et al. Allogeneic mesenchymal stem cells do not protect NZBxNZW F1 mice from developing lupus disease. *Clin Exp Immunol* 2010;161(1):176-86.
80. Boumaza I, Srinivasan S, Witt WT, Feghali-Bostwick C, Dai Y, Garcia-Ocana A, et al. Autologous bone marrow-derived rat mesenchymal stem cells promote PDX-1 and insulin expression in the islets, alter T cell cytokine pattern and preserve regulatory T cells in the periphery and induce sustained normoglycemia. *J Autoimmun* 2009;32(1):33-42.
81. Hashemi SM, Hassan ZM, Pourfathollah AA, Soudi S, Shafiee A, Soleimani M. Comparative immunomodulatory properties of adipose-derived mesenchymal stem cells conditioned media from BALB/c, C57BL/6, and DBA mouse strains. *J Cell Biochem* 2013;114(4):955-65.
82. Yousefi F, Ebtekar M, Soleimani M, Soudi S, Hashemi SM. Comparison of in vivo immunomodulatory effects of intravenous and intraperitoneal administration of adipose-tissue mesenchymal stem cells in experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE). *Int Immunopharmacol* 2013;17(3):608-16.
83. García-Olmo D, García-Arranz M, Herreros D, Pascual I, Peiro C, Rodríguez-Montes JA. A phase I clinical trial of the treatment of Crohn's fistula by adipose mesenchymal stem cell transplantation. *Dis Colon Rectum* 2005;48(7):1416-23.
84. Garcia-Olmo D, Herreros D, Pascual I, Pascual JA, Del-Valle E, Zorrilla J, et al. Expanded adipose-derived stem cells for the treatment of complex perianal fistula: a phase II clinical trial. *Dis Colon Rectum* 2009;52(1):79-86.
85. Karussis D, Karageorgiou C, Vaknin-Dembinsky A, Gowda-Kurkalli B, Gomori JM, Kassis I, et al. Safety and immunological effects of mesenchymal stem cell transplantation in patients with multiple sclerosis and amyotrophic lateral sclerosis. *Arch Neurol* 2010;67(10):1187-94.
86. Bernardo ME, Zaffaroni N, Novara F, Cometa AM, Avanzini MA, Moretta A, et al. Human bone marrow derived mesenchymal stem cells do not undergo transformation after long-term in vitro culture and do not exhibit telomere maintenance mechanisms. *Cancer Res* 2007;67(19):9142-9.
87. Djouad F, Plence P, Bony C, Tropel P, Apparailly F, Sany J, et al. Immunosuppressive effect of mesenchymal stem cells favors tumor growth in allogeneic animals. *Blood* 2003;102(10):3837-44.

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-11-20]

TUMJ monthly Tehran University Medical Journal

Tehran University Medical Journal, September 2014; Vol. 72, No. 6: 341-351 *Review Article*

Mesenchymal stem cells and their application in autoimmune disease treatment: *review article*

Mehrnaz Tayebi Kamardi M.Sc. Student[1]
Arash Pourgholaminejad Ph.D. Student[1,2]
Mohammadreza Baghban Eslaminejad Ph.D.[1]
Fattah Sotoodehnejadnematalahi Ph.D.[1*]

1- Department of Stem Cells and Developmental Biology at Cell Science Research Center, Royan Institute for Stem Cell Biology and Technology, ACECR, Tehran, Iran.
2- Department of Immunology, Faculty of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran.

[*] Corresponding author: Department of Stem Cells and Developmental Biology, Royan Institute, Banihashem Sq., Banihashem St., Resalat highway, P.O. Box: 19395-4644, Tehran, Iran.
Tel: +98- 21- 22306685
E-mail: fattah212@gmail.com

Received: 11 Feb. 2014 Accepted: 14 Jun. 2014 Available online: 11 Sep. 2014

Abstract

Mesenchymal Stem Cells (MSCs) are well known as the regulator of the immune system. These multipotent non-hematopoietic progenitor cells have been originally isolated from bone marrow, and later on found in several other tissues, such as skeletal muscle, umbilical cord blood, adipose and fetal liver tissues. Immunomodulatory effects of MSCs on a variety of immune cells such as T and B lymphocytes, Natural Killer cells (NK), neutrophils, macrophages and dendritic cells, has made a good candidate of them for the treatment of inflammatory disorders, particularly autoimmune diseases such as multiple sclerosis and rheumatoid arthritis. In addition, several studies have indicated mechanisms by which MSCs could reduce immune cell proliferation and activation leading to immune tolerance induction. Since T lymphocytes are considered as the most important immune cells, effect of MSCs on the activity of these cells has a very special significance to direct immune response. Under various conditions, T- lymphocytes have different phenotype and performance and can be differentiated into particular subtype such as regulatory T cells. Both in vitro and in vivo studies have indicated that MSCs modulate innate and adaptive immune system by promoting generation of CD4+CD25+ T regulatory cells which have important role in immune tolerance induction and autoimmune disease prevention. MSCs are able to block pro-inflammatory and increase anti-inflammatory cytokines secretion. So such unique immunomodulatory features make MSCs ideal candidates for clinical application as immunosuppressants which can be considered for autoimmune diseases treatment. Therefore, in this short-review, we attempt to focus mainly on the existing information about MSCs in association with immunomodulatory function of them on the immune system. In addition, the possible mechanisms and the performance impact of MSCs in autoimmune diseases improvement are discussed here. However, increasing knowledge of how MSCs will influence on the immune system suppression, leading us to better use of these cells as a promising tool in the treatment of autoimmune diseases.

Keywords: autoimmune diseases, immunomodulatory, mesenchymal stromal cells, T-lymphocytes.

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-11-20]