Review Article

Clinical Management of Graft-versus-Host Disease Through the Immunomodulatory Properties of Mesenchymal Stem Cells: From Prophylaxis to Salvage therapy

Zahra Dahaghin[1] , *Fatemeh Amiri*[2]

[1]*Student Research Committee, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran*
[2]*Associate Professor of Laboratory Hematology and blood banking, Department of Medical Laboratory Sciences, School of Allied Medicine, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran*

Received: 2026/06/10
Accepted: 2026/09/14

http://dx.doi.org/10.61882/bloodj.22.3.183

Citation:
Dahaghin Z, Amiri F. Clinical Management of Graft-versus-Host Disease Through the Immunomodulatory Properties of Mesenchymal Stem Cells: From Prophylaxis to Salvage therapy. J Iran Blood Transfus. 2026: 23 (3): 251-265

Correspondence: Amiri F, Associate Professor of Laboratory Hematology and blood banking, Department of Medical Laboratory Sciences, School of Allied Medicine, Hamadan University of Medical Sciences.
P.O.Box: 6517838741, Hamadan, Iran.
Tel: (+9881) 38380109
E-mail:
amirif2012@gmail.com

ABSTRACT

Background and Objectives

Graft-versus-host disease (GVHD) remains one of the most important challenges and life-threatening complications following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). Given the limitations and potentially severe adverse effects of conventional immunosuppressive therapies and corticosteroids, the application of mesenchymal stem cells (MSCs) has attracted considerable attention as a novel cell-based therapeutic strategy. This review aims to elucidate the mechanisms of action, evaluate the available clinical evidence, and define the paradigm of MSCs in various GVHD management strategies, encompassing prophylaxy and primary treatments, as well as salvage therapy for steroid-refractory cases.

Materials and Methods

This study was designed as a narrative review. A literature search was conducted in major scientific databases, including PubMed, Scopus, and Web of Science. The main search terms included “Mesenchymal Stem Cells,” “Graft-Versus-Host Disease,” “Immunomodulation,” and “Cell Therapy.” Articles published between 2000 and 2026 were retrieved. Basic studies and clinical trials investigating the role of MSCs in the prevention and treatment of acute graft-versus-host disease (aGVHD) and chronic graft-versus-host disease (cGVHD) were included. Review articles, editorials, letters to the editor, conference abstracts, duplicate publications, and studies not directly related to MSC-based interventions in GVHD were excluded. Retrieved records were first screened by title and abstract, followed by full-text assessment for relevance. Studies were selected based on their relevance to the therapeutic mechanisms, clinical efficacy, the limitations and transfer capacity of MSCs in the context of GVHD were investigated.

Results

Accumulating clinical and preclinical evidence indicates that mesenchymal stem/stromal cells (MSCs) exert their therapeutic effects through diverse mechanisms, including the secretion of paracrine factors and direct cell–cell interactions. These mechanisms contribute to the attenuation of cytokine storm and promote the induction of regulatory T cells (Tregs). The clinical applications of MSCs can be broadly categorized into two main areas: prophylactic administration (concomitant with transplantation) and therapeutic use, particularly as salvage therapy in steroid-refractory cases.

Conclusions

By shifting the inflammatory response towards immune tolerance, MSCs represent a highly powerful tool in controlling GVHD. Nevertheless, the standardization of optimal dosing and cellular sources, along with further investigation of cell-free derivatives, such as exosomes, is essential for optimizing this treatment strategy in the future.

Keywords: Hematopoietic Stem Cell Transplantation, Graft vs Host Disease, Mesenchymal Stem Cells, Immunomodulation

Copyright © 2025 Journal of Iranian Blood Transfusion, Published by Blood Transfusion Research Center.
This work is licensed under a Creative Common Attribution-Non Commercial 4.0 International license.

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-17]

فصلنامه پژوهشی خون
دوره ۲۳ شماره ۳ پائیز ۱۴۰۵ (۲۶۵-۲۵۱)

مقاله مروری

مدیریت بالینی بیماری پیوند علیه میزبان با بهره‌گیری از ظرفیت تعدیل کنندگی ایمنی سلول‌های بنیادی مزانشیمی؛ از پروفیلاکسی تا درمان نجات‌بخش

زهرا دهاقین[۱] ، فاطمه امیری[۲]

۱- کارشناس علوم آزمایشگاهی ـ مرکز پژوهش دانشجویی دانشگاه علوم پزشکی همدان ـ همدان ـ ایران
۲- PhD خون‌شناسی آزمایشگاهی و بانک خون ـ دانشیار خون‌شناسی آزمایشگاهی و بانک خون ـ گروه علوم آزمایشگاهی دانشکده پیراپزشکی دانشگاه علوم پزشکی همدان ـ همدان ـ ایران

تاریخ دریافت: ۱۴۰۵/۰۳/۲۰
تاریخ پذیرش: ۱۴۰۵/۰۶/۲۳

http://dx.doi.org/10.61882/bloodj.22.3.183

Citation:
Dahaghin Z, Amiri F. Clinical Management of Graft-versus-Host Disease Through the Immunomodulatory Properties of Mesenchymal Stem Cells: From Prophylaxis to Salvage therapy. J Iran Blood Transfus. 2026: 23 (3): 251-265

نویسنده مسئول:
دکتر فاطمه امیری. دانشیار خون‌شناسی آزمایشگاهی و بانک خون ـ گروه علوم آزمایشگاهی دانشکده پیراپزشکی دانشگاه علوم پزشکی همدان ـ همدان ـ ایران
صندوق پستی: ۶۵۱۷۸۳۸۷۴۱
E-mail: *amirif2012@gmail.com*

کد اخلاق:
IR.UMSHA.REC.1403.317

چکیده

سابقه و هدف

بیماری پیوند علیه میزبان یا GVHD یکی از چالش برانگیزترین و کشنده‌ترین عوارض پس از پیوند آلوژنیک سلول‌های بنیادی خونساز است. با توجه به محدودیت‌ها و عوارض جانبی درمان‌های سرکوب‌گر ایمنی و تجویز کورتیکواستروئیدها، استفاده از سلول‌های بنیادی مزانشیمی به عنوان یک استراتژی درمانی نوین مورد توجه قرار گرفته است. هدف این مطالعه مروری، بررسی مکانیسم‌های اثر، ارزیابی شواهد بالینی و تبیین جایگاه این سلول‌ها در استراتژی‌های مختلف مدیریت GVHD، به عنوان درمان اولیه و پیشگیرانه و همچنین درمان نجات‌بخش در موارد مقاوم به استروئید بود.

مواد و روش‌ها

این مطالعه به صورت یک مرور روایی طراحی شد .جستجو در پایگاه‌های اطلاعاتی معتبر علمی از جمله PubMed، Scopus وWeb of Science انجام شد. کلید واژه‌های اصلی جستجو شامل "Mesenchymal Stem Cells"، "Graft-Versus-Host Disease"، "Immunomodulation" و "Cell Therapy" بودند. مقالات از ابتدای سال ۲۰۰۰ تا سال ۲۰۲۶ استخراج شدند. مطالعات پایه و کارآزمایی‌های بالینی که به بررسی نقش MSCs در پیشگیری و درمان GVHD حاد و GVHD مزمن پرداخته بودند، جمع‌آوری و مورد استفاده قرار گرفتند. مقالات مروری، سرمقاله‌ها، نامه به سردبیر، چکیده‌های کنفرانسی، مقالات تکراری و مقالاتی که ارتباط مستقیمی با مداخله MSC در GVHD نداشتند، از مطالعه خارج شدند. رکوردهای بازیابی‌شده ابتدا از نظر عنوان و چکیده و سپس در مرحله متن کامل از نظر ارتباط علمی غربال شدند. انتخاب مطالعات بر اساس ارتباط مستقیم آن‌ها با مکانیسم درمانی، اثربخشی بالینی، محدودیت‌ها و ظرفیت انتقالی MSC ها در GVHD انجام شد.

یافته‌ها

بررسی شواهد بالینی و پیش‌بالینی نشان داد که MSCs از طریق مکانیسم‌های متنوعی نظیر ترشح فاکتورهای پاراکرین و تماس مستقیم سلولی، قادر به مهار طوفان سایتوکاینی و القای سلول‌های Tتنظیم‌گر هستند. کاربرد بالینی این سلول‌ها به دو بخش عمده پیشگیری (هم‌زمان با پیوند) و درمان (به ویژه به عنوان درمان نجات‌بخش در موارد مقاوم به استروئید) تقسیم می‌شود.

نتیجه گیری

MSCs با تغییر مسیر التهابی به سمت تحمل ایمنی، ابزاری قدرتمند در کنترل GVHD محسوب می‌شوند؛ هر چند استانداردسازی دوز، منبع سلولی و بهره‌گیری از مشتقات فاقد سلول (مانند اگزوزوم‌ها) برای بهینه‌سازی این مسیر درمانی در آینده ضروری است.

کلمات کلیدی: پیوند سلول‌های بنیادی خون‌ساز، بیماری پیوند علیه میزبان، سلول‌های بنیادی مزانشیمی، تعدیل ایمنی

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-17]

مقدمه

پیوند سلول‌های بنیادی خونساز (HSCT : Hematopoietic Stem Cell Transplantation) گاه تنها گزینه درمانی قطعی برای انواع بدخیمی و نقص ایمنی محسوب می‌شود. این رویکرد در صورت عدم پاسخ مطلوب سایر درمان‌ها، می‌تواند فرصت دستیابی به بقای پایدار و بهبود طولانی مدت را فراهم سازد (۴-۱). از سوی دیگر اثر پیوند علیه لوسمی موجب افزایش چشمگیر نرخ بقا در بیماران می‌شود (۵، ۲، ۱). با وجود اثربخشی قابل توجه، این مداخلات با خطرات بالینی همراه هستند. یکی از اصلی‌ترین عوارض، بیماری پیوند علیه میزبان (GVHD : Graft-Versus-Host Disease) است که می‌تواند با افزایش مرگ و میر غیر مرتبط با عود بیماری و کاهش کیفیت زندگی بیماران همراه باشد (۷، ۶، ۳). GVHD حاد (aGVHD : Acute Graft-Versus-Host Disease) یا GVHD مزمن (cGVHD : Chronic Graft-Versus-Host Disease) اندام‌های متعددی از جمله ریه، کبد، پوست و دستگاه گوارش را درگیر می‌سازد (۹، ۸). کورتیکواستروئیدها به عنوان درمان خط اول و ستون اصلی مدیریت GVHD شناخته می‌شوند. این داروها در درمان اولیه ۵۰ تا ۸۰ درصد از موارد aGVHD ، منجر به پاسخ نسبی یا کامل می‌شود. در درمان cGVHD ، استروئیدهایی نظیر پردنیزون در ترکیب با مهارکننده‌های کلسینورین تجویز می‌شوند و کنترل مؤثری بر بیماری اعمال می‌کنند؛ با این حال بسیاری از بیماران نیازمند تداوم درمان به صورت طولانی مدت هستند (۱۲-۱۰). درمان‌های خط دوم بر داروهای هدفمند از جمله روکسولیتینیب و مهارکننده JAK1/2 متمرکز است (۱۴، ۱۳). با توجه به ماهیت تهاجمی این بیماری و عوارض ناشی از درمان‌های دارویی رایج، یافتن رویکردهای جایگزین که ضمن حفظ اثر ضد توموری پیوند، از تخریب بافت‌های سالم جلوگیری کنند، به یک اولویت تحقیقاتی تبدیل شده است.

در این راستا، سلول‌های بنیادی مزانشیمی (MSCs: Mesenchymal Stem Cells) به دلیل قدرت تعدیل ایمنی به ابزاری مفید در مهار آبشارهای التهابی تبدیل شده‌اند و به عنوان یک استراتژی سلول درمانی امیدوارکننده در مدیریت بالینی GVHD شناخته می‌شوند (۱۶، ۱۵). MSCs بدون سرکوب کامل سیستم ایمنی، التهاب ناشی از GVHD را مهار کرده و پتانسیل بالایی را جهت افزایش بقا و بهبود پیامدهای بالینی بیماران پس از HSCT فراهم می‌آورند (۱۴).

از این رو، مقاله مروری حاضر با تمرکز بر رویکرد تعدیل ایمنی MSCs ، به بررسی مکانیسم‌های اثر، ارزیابی شواهد بالینی و تبیین جایگاه این سلول‌ها در مدیریت GVHD ، به عنوان درمان اولیه و پیشگیرانه و هم‌چنین درمان نجات-بخش در موارد مقاوم به استروئید می‌پردازد.

مواد و روش‌ها

این مطالعه به صورت مروری روایی با هدف جمع‌آوری، بررسی و تبیین یافته‌های موجود درباره موضوع مورد نظر انجام شد. در این پژوهش، جستجوی منابع علمی در پایگاه‌های اطلاعاتی معتبر شامل PubMed، Scopus، Web of Science، Google Scholar انجام گرفت. جستجو با استفاده از کلید واژه‌های مرتبط با موضوع پژوهش و معادل‌های فارسی و انگلیسی آن‌ها، به صورت تکی و ترکیبی با بهره‌گیری از عملگرهای AND و OR صورت پذیرفت.

معیارهای ورود به مطالعه شامل مقالات اصیل پژوهشی، مقالات مروری، دستورالعمل‌ها و متون علمی معتبر منتشر شده به زبان فارسی یا انگلیسی بود که از نظر محتوایی با هدف مطالعه هم‌خوانی داشتند. هم‌چنین، مقالاتی که متن کامل آن‌ها در دسترس نبود، از نظر علمی ارتباط کافی با موضوع نداشتند، یا دارای تکرار محتوایی بودند، از فرآیند بررسی کنار گذاشته شدند.

پس از انجام جستجوی اولیه، منابع بازیابی شده از نظر عنوان، چکیده و سپس متن کامل مورد بررسی قرار گرفتند. در ادامه، اطلاعات مرتبط از مطالعات منتخب استخراج و طبقه‌بندی شد. در این مرور، تلاش شد با تلفیق یافته‌های مطالعات مختلف، تصویری جامع از وضعیت دانش موجود، دیدگاه‌های مطرح و خلأهای پژوهشی در حوزه مورد نظر ارائه شود. از آن جا که این پژوهش مبتنی بر بررسی منابع و اسناد منتشر شده است و هیچ گونه مداخله‌ای بر روی نمونه‌های انسانی یا حیوانی انجام نشده، اخذ رضایت آگاهانه و ملاحظات مربوط به مداخله مستقیم مطرح نبوده است. با این حال، در تمامی مراحل، اصول امانت داری علمی و ارجاع‌دهی دقیق به منابع رعایت شد.

یافته‌ها

تاریخچه و پیشرفت‌های درمان GVHD

تاریخچه اولیه درمان‌ها:

برای درک بهتر جایگاه سلول درمانی، مرور روند درمان‌های دارویی GVHD ضروری است. GVHD به عنوان یکی از مهم‌ترین عوارض پس از HSCT به شمار می‌رود.

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-17]

اولین توصیف‌های بالینی از پدیده پیوند علیه میزبان (که در متون اولیه «بیماری ثانویه» نامیده می‌شد) به دهه‌های ۱۹۵۰ و ۱۹۶۰ میلادی و هم‌زمان با نخستین تلاش‌ها برای پیوند مغز استخوان باز می‌گردد (۱۷). روش‌های درمانی استاندارد عمدتاً بر کورتیکواستروئیدها و داروهای سرکوب-کننده ایمنی متمرکز بوده‌اند که بیش از هفتاد سال در مدیریت این بیماری به کار گرفته شده‌اند. از زمان معرفی پیوند آلوژنیک، کورتیکواستروئیدهای سیستمیک (مانند متیل‌پردنیزولون) به عنوان سنگ بنای خط اول درمان برای فاز حاد و مزمن بیماری شناخته شده‌اند و بسته به شدت بیماری، پاسخ‌های پایدار در ۵۰ تا ۸۰ درصد بیماران حاصل شده است (۲۳-۱۸، ۶، ۱). در دهه‌های گذشته، پیشرفت‌های دارویی منجر به معرفی داروهای سرکوب‌گر ایمنی نظیر مهارکننده‌های کلسینورین (سیکلوسپورین) و متوترکسات شد که استفاده پروفیلاکسی از آن‌ها نرخ aGVHD را از بروز قطعی و صد در صدی در روزهای ابتدایی تاریخچه پیوند، در سال‌های اخیر به حدود ۳۵ تا ۵۰ درصد کاهش داده است (۲۵، ۲۴، ۲۰، ۱۸).

با این وجود، محدودیت‌های این داروها به شدت بارز است. حدود ۴۰ تا ۵۰ درصد از بیماران مبتلا به aGVHD، به استروئیدها پاسخ نمی‌دهند که این وضعیت تحت عنوان بیماری حاد پیوند علیه میزبان مقاوم به استروئید (Steroid-Refractory acute Graft-versus- : SR:aGVHD Host Disease) شناخته شده و پیش‌آگهی نامطلوبی (بقای کمتر از ۵۰ درصد در یک سال) دارد (۲۳، ۲۲، ۲۰-۱۸، ۱۱).

پیشرفت‌های نوین دارویی:

در سال‌های اخیر، پیشرفت‌هایی در توسعه درمان‌های دارویی هدفمند برای این دسته از بیماران صورت گرفته است. تأیید داروهایی نظیر روکسولیتینیب (مهارکننده مسیر JAK1/2) برای GVHD حاد و مزمن مقاوم به استروئید، و هم‌چنین بلوموسودیل نشان‌دهنده تغییر راه‌کارها از سرکوب عمومی و غیر انتخابی سیستم ایمنی به سمت مهار هدفمند مسیرهای التهابی است (۲۷، ۲۶). با وجود این پیشرفت‌های مهم، استفاده طولانی مدت از سرکوب‌گرهای ایمنی با عوارض جانبی شدیدی از جمله عفونت‌های فرصت طلب کشنده، مسمومیت‌های ارگانی و سرکوب اثر مطلوب پیوند علیه لوسمی، همراه است (۲۹، ۲۸، ۲۲، ۱۹).

شکست درمان‌های دارویی کلاسیک و محدودیت‌ها در ایجاد یک تحمل ایمنی پایدار و کمک به ترمیم بافت‌های آسیب‌دیده، محققین را به سوی استفاده از پتانسیل‌های بیولوژیک MSCs هدایت کرد.

استفاده از MSCs:

MSCs پایه و اساس حوزه پزشکی بازساختی محسوب می‌شوند. این سلول‌ها با توانایی خودنوزایی و تمایز به رده‌های سلولی مختلف، به عنوان سلول‌های بنیادی بالغ غیرخونساز و چند توان، از مزودرم منشاء گرفته و کاربرد بسیاری دارند (۳۱، ۳۰). آن‌ها از منابع مختلفی مانند مغز استخوان، بند ناف و بافت چربی استخراج می‌شوند (۳۳، ۳۲). ویژگی‌های ضد التهابی MSCs از طریق مهار واسطه‌های التهابی مانند IL-1α ، IL-6 و TNF-α در محل آسیب نشان داده می‌شود. اثرات تعدیل ایمنی این سلول‌ها شامل مهار تکثیر لنفوسیت‌های T، لنفوسیت‌های B و سلول‌های کشنده طبیعی هم‌چنین بلوغ سلول‌های دندریتیک نیز مورد توجه می‌باشد (۳۵-۳۱). در جدول خلاصه‌ای از مطالعات بالینی بررسی‌کننده اثربخشی MSCs در پیشگیری و درمان GVHD ارائه شده است (جدول ۱).

جایگاه MSCs در پیوند و GVHD:

پیوند سلول‌های بنیادی خونساز آلوژنیک به عنوان یک روش درمانی مؤثر برای طیف وسیعی از بدخیمی‌های خونی شناخته می‌شود. اما موفقیت آن به شدت تحت تأثیر عارضه اصلی، GVHD ، قرار دارد. GVHD زمانی رخ می‌دهد که سلول‌های T ایمنی اهداکننده، بافت‌های میزبان را به عنوان آنتی‌ژن‌های بیگانه شناسایی کرده و آبشار التهابی مخربی را آغاز می‌کنند (۴۷). درمان‌های استاندارد GVHD که عمدتاً بر پایه کورتیکواستروئیدها استوار است، در بسیاری از بیماران با پاسخ‌های ناکافی و سمیت بالا همراه است. در این چشم‌انداز، MSCs به دلیل توانایی اثبات شده در تعدیل سیستم ایمنی، به یک استراتژی درمانی سلولی کارآمد تبدیل شده‌اند (۳۶). مداخله با MSCs به دو رویکرد اصلی تقسیم می‌شود: پیشگیرانه برای جلوگیری از بروزGVHD ، و درمانی برای کنترل فازهای حاد و مزمن بیماری.

استفاده پیشگیرانه از MSCs بر این منطق استوار است که ایجاد یک محیط سرکوبگر ایمنی در مراحل اولیه پس از پیوند، می‌تواند از فعال‌سازی سلول‌های T آلوژنیک جلوگیری کند. در این رویکرد، MSCs معمولاً هم زمان با تزریق سلول‌های بنیادی خونساز (روز صفر) با دوز استاندارد ۱×۱۰^{۶}

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-17]

جدول ۱: خلاصه‌ای از مطالعات بالینی بررسی کننده اثربخشی MSCs در پیشگیری و درمان GVHD

سال انتشار	نوع مطالعه	تعداد بیماران/ تعداد گروه کنترل	منبع MSC	دوز MSC (10^6x/kg)	نوع GVHD	مهم‌ترین یافته‌ها	زمان پیگیری	منبع
۲۰۰۸	کار آزمایی بالینی	۵۵	**BM**	۱/۴	حاد، مقاوم به استروئید	پاسخ کلی ۷۰/۵٪ و پاسخ کامل ۵۴/۵٪ مشاهده شد. پاسخ کامل با بقای بیشتر همراه بود.	۲۴ ماه	(۳۶)
۲۰۱۵	کارآزمایی بالینی تصادفی‌سازی شده	۶۷	**BM**	۱	حاد	کاهش سه برابری **aGVHD** گزارش شد.	داده در دسترس نیست	(۳۷)
۲۰۱۴	کار آزمایی بالینی	۷۷	**BM**	۱/۲	حاد	پیشگیری از **GVHD** حاد مشاهده شد.	داده در دسترس نیست	(۳۸)
۲۰۲۵	کارآزمایی بالینی تصادفی‌سازی شده	۹۶/۹۶	**UC-MSC**	۱ (در ۸ دوز)	حاد و مزمن	کاهش معنادار بروز **GVHD**حاد و مزمن و بهبود چشمگیر نرخ بقای بدون عارضه گزارش شد. اما تأثیری بر میزان عود بیماری یا مرگ‌ومیر غیرمرتبط با عود نداشت.	۲۴ ماه	(۳۹)
۲۰۲۴	کارآزمایی بالینی تصادفی‌سازی شده	۷۴/۷۴	**UC-MSC**	۱ (در ۴ دوز)	**cGVHD**؛ پیشگیری بعد از**-haplo HSCT**، با ارزیابی همزمان**aGVHD**	کاهش معنادار بروز**GVHD** حاد و مزمن و بهبود شاخص **GRFS** مشاهده شد. با این حال، تأثیری بر میزان عود بیماری نداشت.	میانه ۳۹ ماه	(۴۰)
۲۰۲۲	مطالعه مشاهده‌ای/تجربه **compassionate use** چند مرکزی؛	گزارش نشده	**BM**	گزارش نشده	**aGVHD**و **cGVHD**استروئید-مقاوم؛ درمان	بقای دو ساله و نرخ پاسخ‌دهی به درمان **GVHD** حاد و مزمن گزارش شد. عوارض جانبی محدودی مشاهده شد.	۲۴ ماه	(۴۱)
۲۰۲۰	کارآزمایی بالینی تصادفی‌سازی شده	گزارش نشده	**BM**	گزارش نشده	**aGVHD**؛ درمان، شامل **SR/aGVHD**	پاسخ کامل پایدارمحقق نشد؛ با این حال، در تحلیل‌های ثانویه، زیرگروه‌های خاص پاسخ‌های بهتری نشان دادند.	۶ ماه	(۴۲)
۲۰۱۳	آینده نگر	۵۰	**BM**	۱	حاد مقاوم به استروئید	پاسخ کلی ۶۶٪ و بقای بدون بیماری ۵۶٪ گزارش شد.	۴۲ ماه	(۴۳)
۲۰۲۴	کارآزمایی بالینی	۷۸	**UC-MSC**	گزارش نشده (دو بار در هفته)	حاد مقاوم به استروئید	افزودن **MSC** به درمان خط دوم موجب بهبود پاسخ درمانی بدون افزایش عوارض جدی شد.	۱ ماه	(۴۴)
۲۰۲۵	کارآزمایی تصادفی‌سازی شده	۲۳	**BM**	۲	حاد مقاوم به استروئید	روند بهبود، پاسخ کامل و کاهش مرگ‌ومیر مشاهده شد، اما اختلاف از نظر آماری معنادار نبود.	۳ ماه	(۴۵)
۲۰۲۰	مشاهده ای	۱۱	**BM**	گزارش نشده (تزریق مکرر در یک سال)	مزمن، حاد، مقاوم	در بیماران بهبود کیفیت زندگی مشاهده گردید.	۶-۱۲ ماه	(۴۶)

MSC: Mesenchymal stromal cells, BM: Bone marrow, UC-MSC: Umbilical cord-derived mesenchymal stromal cells, aGVHD: Acute graft-versus-host disease, cGVHD: Chronic graft-versus-host disease, SR: Steroid-refractory, GRFS: GVHD-free, relapse-free survival.

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-17]

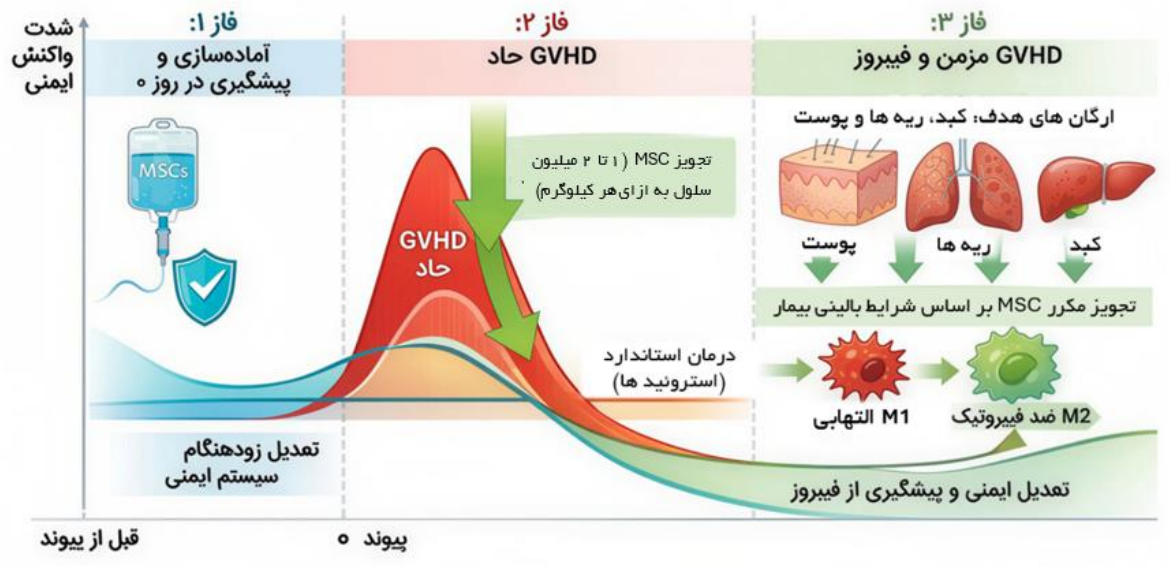
تا ۲×۱۰^{۶} سلول برکیلوگرم وزن بدن تزریق می‌شوند (۴۹، ۴۸). مطالعات نشان داده‌اند که این استراتژی نه تنها نرخ پیوند را بهبود می‌بخشد، بلکه در کاهش بروز aGVHD درجه II تا IV نیز مؤثر است. مکانیسم اصلی این اثر، مهار تکثیر سلول‌های T و القای تولید سلول‌های T تنظیم‌گر است که نقش کلیدی در ایجاد تحمل ایمنی در هفته‌های نخست پیوند دارند(۵۰).

اگر چه تزریق پیشگیرانه MSC از نظر زیستی منطقی به نظر می‌رسد، شواهد موجود هم‌چنان به دلیل ناهمگونی در طراحی مطالعات، ویژگی‌های فرآورده سلولی و نقاط پایانی بالینی محدود است. در متن فعلی، بهبود لانه‌گزینی و کاهش aGVHD درجه II تا IV به صورت فواید کلی مطرح شده‌اند، اما نبود داده‌های مقایسه‌ای منسجم، دوز استاندارد، و اندازه اثر دقیق، قضاوت درباره این که MSC ها به طور مستقل GVHD را کاهش می‌دهند دشوار می‌کند. بنابراین، استفاده پیشگیرانه باید به عنوان راهبردی امیدبخش اما تا حدودی غیر استاندارد تفسیر شود (۵۲، ۵۱).

اولین شواهد بالینی موفقیت‌آمیز استفاده از MSCs در GVHD مقاوم به استروئیدها توسط لی بلانگ و همکاران در سال ۲۰۰۴ و سپس در یک کارآزمایی فاز II در سال ۲۰۰۸ گزارش شد. در این مطالعه، تزریق MSCs منجر به پاسخ کامل یا نسبی در بیش از نیمی از بیماران مبتلا به SR-aGVHD گردید (۳۶). با این حال، تفسیر این یافته‌ها به دلیل ماهیت اکتشافی، حجم نمونه محدود، و هم‌زمانی با درمان‌های همراه هم چنان محدود است. گزارش پاسخ کامل یا نسبی در بیش از نیمی از بیماران در برخی سری‌های اولیه امیدوار کننده بود، اما این نتایج با توجه به تفاوت در تعریف پاسخ، شدت بیماری، تعداد دوزها، و نبود تحلیل‌های مقایسه‌ای منسجم باید با احتیاط تفسیر شوند. افزون بر این، مطالعات بعدی نتوانسته‌اند به طور یکنواخت همان اندازه اثر را باز تولید کنند، که احتمالاً بازتابی از تفاوت در منبع MSC، روش تولید، ویژگی، قابلیت سلول‌ها، دوز، و زمان‌بندی تجویز است. بنابراین، MSCها در SR-aGVHD هم‌چنان یک گزینه امید بخش محسوب می‌شوند، اما شواهد بالینی آن‌ها به فرآورده و دستورالعمل وابسته است و هنوز به صورت استاندارد و یکنواخت باز تولید نشده است (۵۴، ۵۳). پس از موفقیت‌های اولیه، ارزیابی اثربخشی MSCs در فازهای مختلف GVHD به محور اصلی مطالعات تبدیل شد. به دلیل تفاوت در پاتوفیزیولوژی، رویکرد درمانی در دو فاز حاد و مزمن کاملاً متمایز است. برجسته‌ترین کاربرد بالینی MSCs، درمان SR- aGVHD است. در این شرایط بحرانی، تزریق MSCs به عنوان یک «درمان نجات‌بخش» عمل می‌کند. مکانیسم‌های وابسته به محیط التهابی در این مرحله به طور کلی شامل ترشح فاکتورهای محلول مانند ایندول‌آمین ۲ و ۳-دی‌اکسیژناز (IDO) و پروستاگلاندین E2 (PGE2) است که منجر به کاهش شدید سایتوکاین‌های پیش‌التهابی مانند TNF-α و IFN-γ می‌شود(۵۵، ۳۶). داده‌های بالینی نشان می‌دهند که نرخ پاسخ کلی در بیماران SR-aGVHD تحت درمان با MSC در روز ۲۸ پس از درمان به بیش از ۵۰ تا ۶۰ درصد می‌رسد و بقای کلی بیمارانی که به این درمان پاسخ می‌دهند، به طور معناداری افزایش می‌یابد (۵۶). این اثربخشی مستقل از مسیرهای کورتیکواستروئیدی به حدی چشمگیر بوده است که در برخی کشورها منجر به تأیید محصولات سلولی تجاری مبتنی بر MSC (مانند Remestemcel-L) توسط نهادهای نظارتی برای درمان SR-aGVHD شده است (۵۷). پاتوفیزیولوژی cGVHD بسیار پیچیده‌تر است و علاوه بر سلول‌های T، شامل اختلال عملکرد سلول‌های B و فرآیندهای فیبروتیک می‌شود. شواهد نشان می‌دهد که MSCs در این فاز می‌توانند عملکرد سلول‌های B را از طریق القای سلول‌های B تنظیم‌گر تعدیل کنند (۵۸). در راستای بهینه‌سازی این رویکردهای درمانی، متغیرهایی نظیر منبع استخراج سلول و تطابق آنتی‌ژنیک به دقت مورد ارزیابی قرار گرفته‌اند. مطالعات مقایسه‌ای نشان داده‌اند که استفاده از MSCs آلوژنیک تهیه‌شده از اهداکنندگان سالم، به دلیل فقدان آنتی‌ژن‌های کلاس II سیستم HLA و ایمنی‌زایی بسیار پایین، از نظر ایمنی بالینی هم‌تراز با سلول‌های اتولوگ هستند. از طرفی امکان تولید انبوه و فراهم‌سازی فرآورده‌های آماده جهت دسترسی سریع و استفاده فوری در شرایط اورژانسی نظیر SR-aGVHD را فراهم می‌کنند (۵۹). علاوه بر این، سلول‌های اتولوگ استخراج شده از بیماران ممکن است تحت تأثیر بیماری زمینه‌ای یا رژیم‌های آماده‌سازی پیش از پیوند دچار افت کیفیت و کاهش توان سرکوب‌گری ایمنی شده باشند؛ در حالی که MSCs مغز استخوان یا بند ناف اهداکنندگان سالم، عملکرد تعدیل ایمنی پایدارتر و اثربخشی بالاتری را در پی تزریق‌های مکرر تضمین می‌کنند (۶۰). روند تغییرات بالینی و زمان‌بندی دقیق استراتژی‌های مداخله با MSCs در فازهای پیشگیری (روز صفر)، درمان aGVHD و ورود به مدیریت درمان نوع مزمن، در شکل ارائه شده است (شکل ۱).

نکته حائز اهمیت در ارزیابی کارآیی بالینیMSCs ، توجه

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-17]



شکل ۱: خط زمان (Timeline) رویکردهای بالینی کاربرد MSC پس از پیوند سلول‌های بنیادی خونساز. فاز ۱ روز صفر (پیشگیری): تزریق پیشگیرانه هم‌زمان با پیوند برای مهار اولیه التهاب. ۲فاز (هفته ۱ تا ۴) (مداخله حاد): استفاده از دوزهای مکرر MSC به عنوان درمان نجات‌بخش در بیماران مبتلا به‌SR–aGVHD . ماه ۳ به بعد (مدیریت نوع مزمن): تنظیم سیستم ایمنی برای جلوگیری از پیشرفت فیبروز ارگانی در فاز cGVHD . SR-aGVHD : Steroid-refractory acute graft-versus-host disease, MSCs: Mesenchymal stem cells (تهیه شده با کمک Gap GPT).

به تنوع بیماری‌های زمینه‌ای نیازمند به پیوند است. اگرچه بخش عمده‌ای از کارآزمایی‌ها بر بدخیمی‌های خونی نظیر لوسمی حاد لنفوئیدی و لوسمی حاد میلوئیدی متمرکز بوده‌اند، مطالعات اخیر تا سال ۲۰۲۶ نشان داده‌اند که MSCs در بیماران دریافت‌کننده پیوند به دلیل اختلالات غیربدخیم نیز اثربخشی چشمگیری دارند (۶۱).

در بیماران مبتلا به کم‌خونی آپلاستیک شدید که با خطر بالای رد پیوند و GVHD مواجه‌اند، تزریق پیشگیرانه MSCs نه تنها به لانه‌گزینی سریع‌تر سلول‌های خونساز کمک می‌کند، بلکه با ایجاد یک محیط مستعد تحمل ایمنی، نرخ بروز aGVHD را به حداقل می‌رساند (۶۲). در اطفال مبتلا به نقص ایمنی اولیه و تالاسمی ماژور نیز تزریق MSCs کاهش معناداری در عوارض کشنده پس از پیوند نشان داده است (۶۴، ۶۳).

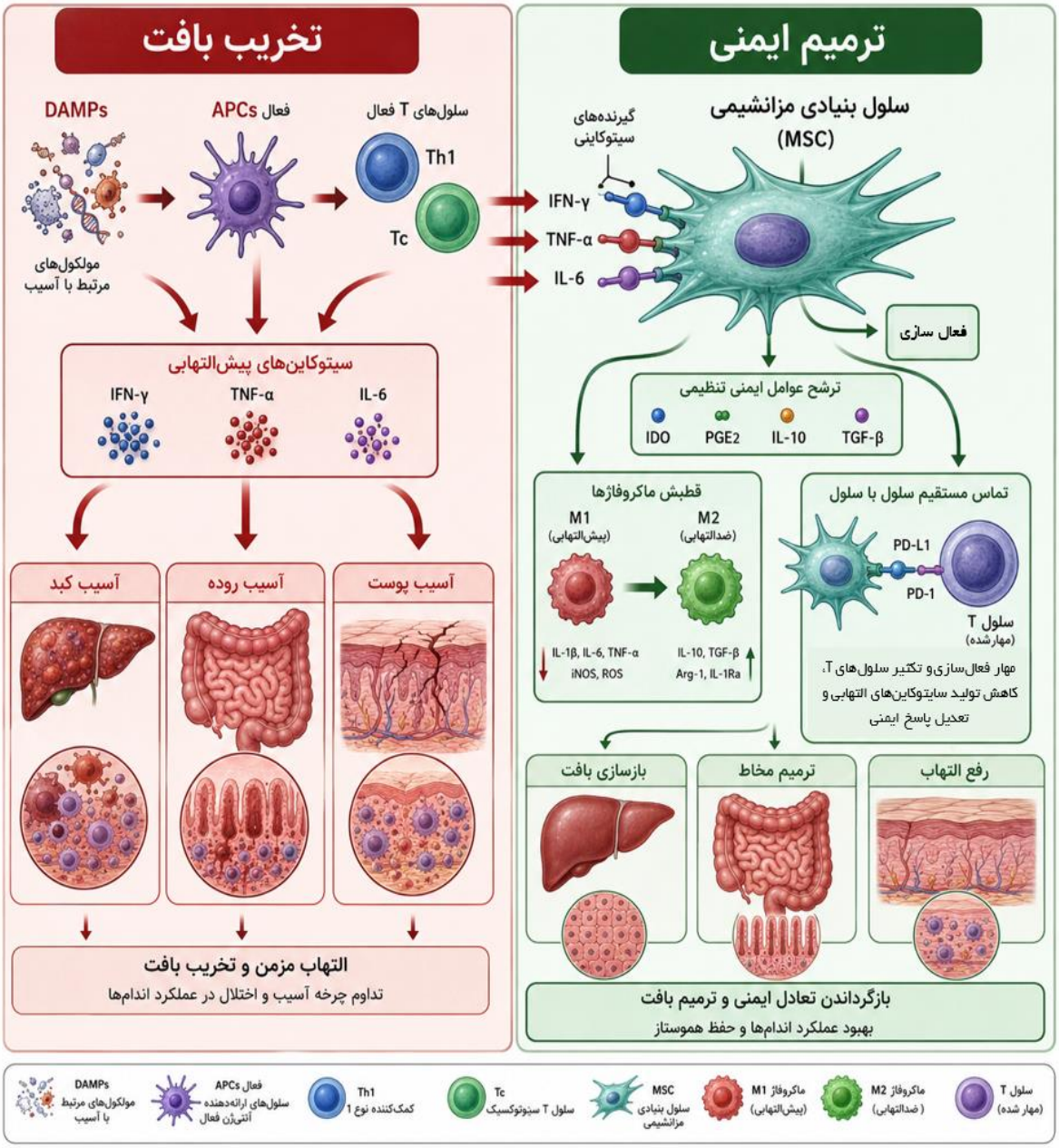
در مجموع، شواهد بالینی از نقش امیدوار کننده اما ناهمگون MSCها در مدیریت GVHD حمایت می‌کند. تفاوت در نوع بیماری، زمان تجویز، منبع سلولی، دوز و شرایط تولید، مقایسه مستقیم مطالعات را محدود کرده و قدرت نتیجه‌گیری را کاهش می‌دهد. بنابراین، شواهد موجود بیشتر از رویکرد خوش‌بینانه و محتاطانه حمایت می کند تا استانداردسازی قطعی بالینی.

مکانیسم‌های تعدیل‌کننده ایمنی MSCs و نقش آن‌ها در مهار GVHD:

تعادل پیچیده سیستم ایمنی از طریق شبکه‌ای از تعاملات سلولی و مسیرهای مولکولی حفظ می‌شود. سلول‌های T تنظیم گر، لنفوسیت‌های T، لنفوسیت‌های B و سلول‌های کشنده طبیعی از اجزای حیاتی هر دو شاخه ایمنی تطبیقی و ذاتی به‌شمار می‌روند که پاسخ ایمنی را هماهنگ کرده و خود تحملی را حفظ می‌کنند. MSCs به عنوان تنظیم-کننده‌های قدرتمند ایمنی شناخته می‌شوند، اما نکته کلیدی در عملکرد آن‌ها، نیاز به «فعال‌سازی» در یک محیط التهابی است. در واقع، MSCs در حالت پایه اثر سرکوب‌گری کمی دارند، اما قرار گرفتن در معرض سایتوکاین‌های پیش‌التهابی (مانند IFN-γ و TNF-α) که در محیط GVHD به وفور یافت می‌شوند، آن‌ها را به یک فنوتیپ سرکوب‌گر سیستم ایمنی تبدیل می‌کند (۶۶، ۶۵).

مکانیسم‌های کلی اثر تعدیل کننده ایمنی MSCs به دو دسته اصلی تقسیم می‌شوند: خاصیت پاراکرین و ترشح عوامل و سایتوکاین‌های محلول و/ یا مکانیسم‌های وابسته به تماس سلول به سلول. در بخش فاکتورهای ترشحی، MSCs فعال شده مقادیر زیادی از آنزیم ایندول آمین ۲،۳-دی-اکسیژناز (IDO)، پروستاگلاندین E2 (PGE2)، TGF-β و

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-17]



شکل ۲: پاتوفیزیولوژی (aGVHD (Acute graft-versus-host disease و مکانیسم‌های تعدیل ایمنی MSC(Mesenchymal Stem Cell). سمت چپ: در غیاب MSCs ، سلول‌های پردازشگر آنتی‌ژن منجر به فعال‌سازی طوفان سایتوکاینی و تخریب ارگان‌های هدف می‌شوند. سمت راست: با حضورMSCs ، مسیر التهاب از طریق ترشح فاکتورهای بازدارنده مانند IDO(Indoleamine 2,3-dioxygenase) و PGE2(Prostaglandin E2) و تعاملات سلولی مانند PD-L1(Programmed death-ligand 1) مسدود شده و تحمل ایمنی آغاز می‌گردد (تهیه‌شده با کمکGap GPT).

HLA-G5 تولید می‌کنند.

ترشح IDO باعث تخلیه اسید آمینه تریپتوفان در ریز محیط بافت شده که این امر به سرعت، تکثیر سلول‌های T اجرایی را متوقف می‌کند. از طرفی سلول‌های T تنظیم‌گر را تکثیر نموده و فعال می‌کند. در مکانیسم‌های تماسی نیز، بیان مولکول‌هایی نظیر PD-L1 و FasL بر سطح MSCs، باعث القای آپوپتوز در لنفوسیت‌های T فعال‌شده می‌شوند (۶۷).

مکانیسم‌های اثر تعدیل کننده ایمنی در aGVHD :

MSCs برای اعمال اثرات درمانی خود در aGVHD صرفاً به کاهش سایتوکاین‌ها اکتفا نمی‌کنند، بلکه ابتدا باید توسط همان سایتوکاین‌های پیش‌التهابی (نظیر IFN-γ و TNF-α) در محیط، پیش‌شرطی شوند تا شبکه‌ای از مکانیسم‌های سرکوبگر را فعال کنند (۷۰-۶۸). در بستر بیماری GVHD، این مکانیسم‌های پایه‌ای به طور مستقیم طوفان سایتوکاینی

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-17]

جدول ۲: مقایسه پاتوفیزیولوژی، مکانیسم‌های تعدیل ایمنی MSCs و چالش‌های درمانی در aGVHD و cGVHD

محور مقایسه	cGVHD	aGVHD	منبع
بازه زمانی و ماهیت بروز	معمولاً پس از روز ۱۰۰ پس از پیوند، با ماهیتی شبیه به بیماری‌های خودایمنی سیستمیک	معمولاً قبل از روز ۱۰۰ پس از پیوند (نوع کلاسیک و نوع دیررس نیز)	(۷۹, ۸۰)
اندام‌های درگیر (تظاهرات بالینی)	درگیری گسترده‌تر شامل پوست (اسکلرودرمی)، ریه (سندرم برونشیولیت ابلیتران)، چشم خشک، دهان و کبد	درگیری حاد پوست (راش ماکولوپاپولار)، دستگاه گوارش (اسهال شدید) و کبد (هیپربیلیروبینمی)	(۷۹-۸۱)
پاتوفیزیولوژی و فازهای ایمونولوژیک غالب	اختلال تحمل ایمنی، فعالیت بیش‌ازحد لنفوسیت‌های B، تولید اتوآنتی‌بادی و فیبروز پیش‌رونده در ارگان‌ها	طوفان سایتوکاینی، فعالیت شدید سلول‌های T آلوژنیک مهاجم (Th1/Th17) و تخریب بافتی در روده، کبد و پوست	(۲۱، ۸۱، ۸۲)
مسیرهای سایتوکاینی هدف	افزایش سایتوکاین‌های پروفیبروتیک و مرتبط با سلول B مانند TGF-β، PDGF، IL-4، IL-13 و BAFF	افزایش شدید و مخرب IFN-γ، TNF-α، IL-1، IL-6 و IL-17	(۲۱، ۸۲، ۸۳)
مکانیسم‌های سلولی و مولکولی MSCs	تنظیم مسیرهای فیبروتیک، مهار تمایز و بلوغ پلاسماسل‌ها، القای سلول‌های B تنظیم گر، کمک به بازسازی تیموس	ترشح فاکتورهای محلول (IDO ، PGE2 ، TSG-6)، مهار سریع تکثیر سلول‌های T، القای سلول‌های T تنظیم‌گر، مهار بلوغ سلول‌های دندریتیک	(۲۱، ۸۳-۸۵)
ارزیابی بالینی و اثربخشی درمانی	روند بهبودی کندتر؛ مؤثر در کاهش نیاز به سرکوب‌گرهای ایمنی طولانی‌مدت، بهبود ضایعات اسکلرودرمی پوست و تثبیت درگیری ریوی	پاسخ سریع در موارد مقاوم به استروئید (SR-aGVHD)، به ویژه در درگیری‌های گوارشی و پوستی	(۳۶، ۸۶، ۸۷)
مکانیسم‌های وابسته به تماس سلولی MSCs	تنظیم مستقیم تعاملات T-B cell از طریق تماس‌های غشایی جهت کاهش تولید آنتی‌بادی‌های مخرب.	افزایش بیان لیگاندهای مرگ (مانند PD-L1 و FasL) جهت القای آنرژی و آپوپتوز مستقیم در سلول‌های T آلوژنیک موثر	(۸۸)
تغییرات جمعیت‌های سلولی سیستم ایمنی	گسترش جمعیت سلول‌های B تنظیم گر و تعدیل همزمان ایمنی هومورال	القای سلول‌های T تنظیم گر FoxP3 مثبت و توقف بلوغ سلول‌های پردازشگر آنتی‌ژن	(۸۹)
چالش‌های موجود (مشترک)	پروتکل‌های درمانی: فقدان اجماع بر سر زمان‌بندی تزریق و دوزاژ (معمولاً ۱×۱۰^{۶}تا ۲×۱۰^{۶} سلول بر کیلوگرم وزن بدن). موانع اقتصادی: هزینه‌های بالای تولید تحت استانداردهای GMP و محیط‌های فاقد سرم	ناهمگونی سلولی: تغییر در ترشح سایتوکاین‌ها به دلیل تفاوت در منبع بافتی، سن اهداکننده و پاساژهای مکرر (پیری سلولی).شوک انجماد، کاهش موقت ظرفیت سرکوب‌گری سیستم ایمنی بلافاصله پس از ذوب محصولات آماده مصرف	(۹۰، ۹۱)

MSCs: Mesenchymal stromal cells; **aGVHD:** Acute graft-versus-host disease; **cGVHD:** Chronic graft-versus-host disease; **Th1:** T helper 1; **Th17:** T helper 17; **IFN-γ:** Interferon-gamma; **TNF-α:** Tumor necrosis factor-alpha; **IL:** Interleukin; **TGF-β:** Transforming growth factor-beta; **PDGF:** Platelet-derived growth factor; **BAFF:** B-cell activating factor; **IDO:** Indoleamine 2,3-dioxygenase; **PGE2:** Prostaglandin E2; **TSG-6:** Tumor necrosis factor-stimulated gene-6; **PD-L1:** Programmed death-ligand 1; **FasL:** Fas ligand; **FoxP3:** Forkhead box P3; **Treg:** Regulatory T cell; **Breg:** Regulatory B cell; **APCs:** Antigen-presenting cells; **SR-aGVHD:** Steroid-refractory acute graft-versus-host disease; **GMP:** Good Manufacturing Practice.

و واکنش‌های آلوژنیک را هدف قرار می‌دهند (۷۶-۷۱، ۲۹).

پس از این فعال‌سازی، MSCs از طریق مسیرهای پاراکرین، مولکول‌هایی حیاتی نظیر IDO و PGE2 (که باعث قطبی‌شدن ماکروفاژهای التهابی M1 به سمت ماکروفاژهای تنظیم‌کننده M2 و تولید IL-10 می‌شود) را ترشح می‌کنند. با تکیه بر همین مسیرها، MSCs با مهار بلوغ سلول‌های

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-17]

پردازشگر آنتی‌ژن و تغییر فنوتیپ ماکروفاژها از حالت پیش‌التهابی (M1) به حالت ترمیم‌کننده (M2) ، شروع GVHD را کند می‌کنند.

MSCs از طریق مکانیسم‌های وابسته به تماس سلولی و با افزایش بیان لیگاندهای مرگ نظیرPD-L1 و FasL ، مستقیماً باعث القای آنرژی و آپوپتوز در سلول‌های T آلوژنیک مهاجم می‌گردند؛ فرآیندی چند جانبه که در نهایت منجر به برنامه‌ریزی مجدد سیستم ایمنی و تغییر آن از یک طوفان التهابی مخرب به سمت تحمل ایمنی پایدار می‌شود (۷۰-۶۸). در همین راستا، یکی از مهم‌ترین اثرات بلند مدت MSCs درGVHD ، القای سلول‌های T تنظیم‌گر FoxP3 مثبت و سلول‌های B تنظیم‌گر است که ضمن مهار التهاب حاد، بدون آن که اثر ضد لوسمی پیوند را به طور کامل از بین ببرند یک تحمل ایمنی پایدار را القا می‌نمایند (۷۷، ۶۷). شکل ۲ نشان دهنده تقابل میان آبشار التهابی مخرب ناشی از GVHD و مکانیسم‌های مهاری MSCs به صورت شماتیک می‌باشد.

مکانیسم‌های اثر تعدیل‌کننده ایمنی در cGVHD:

برخلاف فاز حاد، پاتوفیزیولوژی cGVHD بیشتر به بیماری‌های اتوایمیون شباهت دارد و مشخصه اصلی آن، فعالیت بیش از حد لنفوسیت‌های B، تولید اتوآنتی‌بادی‌ها و در نهایت بروز فیبروز پیش‌رونده در ارگان‌هایی مانند پوست، ریه و کبد است. در این شرایط، MSCs رویکرد درمانی متفاوتی از خود نشان می‌دهند.

از یک سو، این سلول‌ها با ترشح فاکتورهای پاراکرین، مستقیماً بر لنفوسیت‌های B تأثیر گذاشته و نه تنها تکثیر غیرطبیعی آن‌ها را مهار می‌کنند، بلکه باعث گسترش جمعیت سلول‌های B تنظیم گر می‌شوند، روندی که در نهایت به شکل مؤثری به کاهش سطح آنتی‌بادی‌های مخرب کمک می‌کند (۱۶، ۱۴). از سوی دیگر و شاید مهم‌تر از آن، خاصیت ضد فیبروتیک MSCs است. این سلول‌ها با آزادسازی متالوپروتئینازهای ماتریکسی (Matrix Metalloproteinases: MMPs) و فاکتور رشد هپاتوسیت (Hepatocyte Growth Factor: HGF)، مسیرهای منتهی به تمایز فیبروبلاست‌ها را سرکوب کرده و از رسوب کلاژن در بافت‌ها جلوگیری می‌کنند. این مداخله دو گانه یعنی تنظیم هم‌زمان ایمنی هومورال و مهار آبشار فیبروز نقش کلیدی در پیشگیری از آسیب‌های غیر قابل بازگشت ارگان‌ها در بیماران مبتلا به cGVHD ایفا می‌کند (۷۸، ۱۴). مقایسه‌ای از مکانیسم‌های تعدیل ایمنی MSCs در زمینه درمان aGVHD و cGVHD در جدول ارائه شده است (جدول ۲).

بحث

تحلیل فرآیندهای ذکر شده نشان می‌دهد که عملکرد درمانی MSCs فراتر از یک سرکوب ساده سیستم ایمنی، بلکه یک بازبرنامه‌ریزی هوشمند و هم‌افزا در ریز محیط ملتهب است. نکته تحلیلی حائز اهمیت، قابلیت تطبیق‌پذیری این سلول‌هاست؛ به گونه‌ای که در فاز حاد ، MSCها با اولویت‌بندی مسیرهای مهار مستقیم (مانند IDO و تعامل PD-L1/PD-1) به سرعت طوفان سایتوکاینی را مهار کرده و تعادل را به جمعیت‌های T مؤثر باز می‌گردانند، در حالی که در محیط پیچیده فاز مزمن، استراتژی آن‌ها به سمت تعدیل ایمنی هومورال و مهار اختصاصی آبشار فیبروز تغییر می‌کند. این تغییر رفتار هدفمند، نشان‌دهنده وجود یک مکانیسم بازخورد دقیق است که در آن، نوع و شدت سایتوکاین‌های محیطی، تعیین‌کننده نهایی فنوتیپ ترشحی و تماسی MSCها خواهد بود. بنابراین، موفقیت درمانی این سلول‌ها نه تنها به ویژگی‌های ذاتی آن‌ها، بلکه به زمان‌بندی دقیق تزریق و تعامل متقابل آن‌ها با شبکه وسیع ایمنی میزبان بستگی دارد که در نهایت منجر به تبدیل یک پاسخ ایمنی مخرب به یک وضعیت تحمل بیولوژیک پایدار می‌گردد (۷۷-۶۵).

چالش‌ها و محدودیت‌ها:

علی‌رغم نتایج امیدوارکننده در کارآزمایی‌های بالینی، گذار سلول‌های بنیادی مزانشیمی از فاز تحقیقاتی به درمان‌های استاندارد جهانی با موانع بیولوژیک و لجستیکی متعددی روبه‌رو است. یکی از برجسته‌ترین این موانع، ناهمگونی ذاتی این سلول‌هاست. پروفایل بیان ژن و توان تنظیم ایمنی MSCs به شدت تحت تأثیر سن اهداکننده، منبع بافتی استخراج (مغز استخوان، چربی یا بافت‌های جنینی) و شرایط کشت سلولی در آزمایشگاه قرار دارد. مطالعات اخیر در سال‌های گذشته نشان داده‌اند که پاساژهای مکرر سلولی می‌توانند منجر به پیری سلولی، تغییر در ترشح سایتوکاین‌ها و کاهش بیان گیرنده‌های لانه‌گزینی در سطح سلول شوند، که این امر پیش‌بینی دقیق پاسخ بالینی را در بیماران مبتلا به GVHD دشوار می‌سازد (۹۲). علاوه بر ناهمگونی سلولی، فقدان یک پروتکل واحد و استاندارد برای دوزاژ و مسیر تجویز، چالش بالینی دیگری را رقم زده است. اگرچه در اکثر کارآزمایی‌ها دوزهای استاندارد

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-17]

بین ۱×۱۰^{۶} تا ۲×۱۰^{۶} سلول بر کیلوگرم وزن بدن به صورت تزریق داخل وریدی استفاده می‌شود، اما هنوز اجماعی بر سر زمان‌بندی دقیق تزریق و تأثیر پدیده گیر افتادن سلول‌ها در ریه بر کاهش کارایی سیستمیک وجود ندارد (۹۳). از سوی دیگر، شوک ناشی از انجماد باعث کاهش ظرفیت سرکوب سیستم ایمنی می شود و این امر ممکن است در درمان فاز حاد و پیش‌رونده GVHD نقطه ضعف محسوب شود(۹۴). در نهایت، محدودیت‌های اقتصادی و زیرساختی نقش پررنگی در محدودیت دسترسی به این روش درمانی ایفا می‌کنند. تولید MSCs تحت استانداردهای دقیق و اصول بهینه نیازمند زیرساخت‌های پیشرفته، محیط‌های کشت فاقد سرم حیوانی و آزمون‌های کنترل کیفی مستمر برای بررسی پایداری ژنتیکی و عدم تومورزایی است. این الزامات سخت‌گیرانه، هزینه تمام‌شده تولید محصولات سلولی را به شدت افزایش داده و در صورت عدم وجود پوشش‌های بیمه‌ای مناسب، استفاده گسترده از این رویکرد را به عنوان خط اول درمان پیشگیری یا درمانی در مراکز پیوند با محدودیت‌های جدی مواجه می‌سازد(۹۵).

چشم‌انداز آینده و نوآوری‌های درمانی:

برای غلبه بر محدودیت‌های ساختاری و عملکردی مورد بحث، تحقیقات بنیادین و کارآزمایی‌های بالینی در سال‌های اخیر به سمت استراتژی‌های نوین، از جمله استفاده از درمان‌های مشتقات عاری از سلول (Cell-free therapies) و مهندسی سلولی-بافتی هدفمند، سوق یافته است. در این راستا، بهره‌گیری از وزیکول‌های خارج‌سلولی مشتق از MSCs به عنوان جایگزین سلول کامل ایمن‌تر، به یکی از پویاترین حوزه‌های تحقیقاتی در سال های اخیر تبدیل شده است. اگزوزوم‌ها، محموله‌ای غنی از سایتوکاین‌های مهارکننده و میکرو RNAها را بدون تحمیل خطرات ناشی از تزریق سلول زنده، به بافت‌های هدف منتقل می‌کنند و نه تنها خطر تومورزایی و به دام افتادن در بستر عروق ریوی را به حداقل می‌رسانند، بلکه به دلیل فقدان هسته و برخورداری از غشای لیپیدی، پایداری مناسبی در برابر چرخه‌های انجماد و ذوب از خود نشان می‌دهند و چالش‌های شوک ناشی از انجماد را نیز مرتفع می‌سازند. در نتیجه پتانسیل بالایی در پیشگیری زودهنگام از GVHD نشان داده‌اند. ابعاد بسیار کوچک اگزوزوم‌ها به آن‌ها اجازه می‌دهد تا بدون توقف و به دام افتادن در فیلتر عروق ریوی، مستقیما در جریان خون حرکت کرده، به کانون‌های التهابی نفوذ کنند و با ایمنی کامل، خطرات بالقوه تومورزایی را به حداقل ممکن برسانند. این ذرات کوچک قادرند پیش از آغاز طوفان التهابی فراگیر، واکنش‌های مخرب سلول‌های ایمنی را به شکلی مؤثر سرکوب نمایند (۹۷، ۹۶).

هم‌زمان، پیش‌شرطی‌سازی سلول‌های MSCs شرایط هیپوکسی یا در معرض سایتوکاین‌های پیش‌التهابی پیش از تزریق، موجب بیان بیش‌ازحد آنزیم‌های کلیدی مانند ایندول‌آمین ۳،۲ -دی‌اکسیژناز شده و ظرفیت سرکوب‌گری سیستم ایمنی را به شدت تقویت می‌کند (۷۰).

در سطح سلولی و مولکولی، دست‌ورزی ژنتیکی سلول‌ها با استفاده از پلتفرم‌هایی نظیر CRISPR/Cas9 افق‌های جدیدی را در درمان بیماران مبتلا به SR-GVHD گشوده است. MSCs مهندسی‌شده با قابلیت بیان پایدار و موضعی مولکول‌های مهارکننده (همچون PD-L1، IL-10 و HLA-G)، توانایی القای تحمل ایمنی بسیار متمرکزتر و طولانی‌تری نسبت به سلول‌های دست‌نخورده از خود نشان می‌دهند. علاوه بر این، به منظور مقابله با معضل ناهمگونی سلولی، توسعه MSCs کلونال که از تکثیر هدفمند یک تک‌سلول منتخب با بالاترین توان تعدیل ایمنی به دست می‌آیند، امکان تولید محصولات سلولی کاملاً همگن و استاندارد را فراهم نموده است که این امر پیش‌بینی‌پذیری نتایج بالینی را به طور چشمگیری بهبود می‌بخشد (۹۸).

برای مسیرهای تحقیقاتی آینده، یکپارچه‌سازی داده‌های بالینی با رویکردهای چندگانه امیکس شامل ترانسکریپتومیکس تک سلولی و متابولومیکس جهت شناسایی بیومارکرهای دقیق پیش‌بینی‌کننده پاسخ به درمان، امری ضروری است. ادغام این کلان‌داده‌های بیولوژیک با پلتفرم‌های هوش مصنوعی و الگوریتم‌های یادگیری ماشین، گام نهایی در جهت شخصی‌سازی درمان خواهد بود؛ رویکردی که امکان انتخاب دقیق بیماران، بهینه‌سازی دوزاژ و تعیین زمان طلایی مداخله (در فاز پیشگیری یا درمان) را به صورت سیستماتیک فراهم خواهد آورد (۹۹).

نتیجه‌گیری

GVHD هم چنان یکی از مهم‌ترین موانع موفقیت پیوند سلول‌های بنیادی خونساز است و در این زمینه، MSCs به عنوان یک راهکار درمانی شناخته می‌شود. با این حال، ناهمگونی منبع سلولی، شرایط تولید، دوز و زمان تجویز و فقدان آزمون‌های استاندارد سنجش توان عملکردی،

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-17]

همچنان مانع تعیین جایگاه قطعی این سلول‌ها در درمان GVHD است. در حالی که کاربرد آن‌ها به عنوان «درمان نجات‌بخش» در موارد مقاوم به استروئید جان بسیاری از بیماران را نجات داده است، استفاده پیشگیرانه همزمان با پیوند نیز افق‌های جدیدی برای جلوگیری از بروز بیماری ترسیم کرده است. گذار نهایی این سلول‌ها به خط اول درمان در کلینیک‌ها، در گرو استانداردسازی دستورالعمل‌های تولید، استفاده از مشتقات فاقد سلول (اگزوزوم‌ها) و بهره‌گیری از تکنیک‌های مهندسی ژنتیک برای شخصی‌سازی درمان است.

حمایت مالی

این تحقیق با استفاده از حمایت مالی و معنوی دانشگاه علوم پزشکی همدان (شماره طرح: ۱۴۰۳۰۵۳۰۴۴۳۶) انجام شده است.

ملاحظات اخلاقی

ایـــن مقالـــه حاصـل طـرح پـژوهشـی بـا کـد اخـــلاق IR.UMSHA.REC.1403.317، مصـــوب در دانشگـــاه علـوم پزشکی ابن‌سینا همدان می‌باشد. اصل رازداری و محرمانگی اطلاعات رعایت شده است.

عدم تعارض منافع

نویسندگان اذعان می دارند که هیچ گونه تضاد منافعی وجود ندارد.

نقش نویسندگان

زهرا دهاقین: نگارش و ویرایش مقاله

فاطمه امیری: طراحی مطالعه، نظارت بر اجرا، ویرایش مقاله

تشکر و قدردانی

ضمن تشکر و قدردانی از دانشگاه علوم پزشکی همدان، این مقاله بر بررسی و تحلیل منابع علمی منتشرشده تهیه گردیده است. نویسندگان از تمامی پژوهشگرانی که آثار علمی آنان در تدوین این مقاله مورد استفاده قرار گرفته است قدردانی می‌کنند.در طراحی و ترسیم تصاویر از هوش مصنوعی (Gap GPT) به‌عنوان ابزار کمکی استفاده شده است سپس محتوای علمی و صحت آن ها توسط نویسندگان بررسی و تأیید شده است.

References:

1- Killick SB, Bown N, Cavenagh J, Dokal I, Foukaneli T, Hill A, *et al*. Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic anaemia. British Journal of Haematology. 2016;172(2):187-207.
2- Döhner H, Estey E, Grimwade D, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, *et al*. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. Blood. 2017;129(4):424-47.
3- Hill GR, Betts BC, Tkachev V, Kean LS, Blazar BR. Current Concepts and Advances in Graft-Versus-Host Disease Immunology. Annu Rev Immunol. 2021; 39: 19-49.
4- Bhatia S, Pappo AS, Acquazzino M, Allen-Rhoades WA, Barnett M, Borinstein SC, *et al*. Adolescent and Young Adult (AYA) Oncology, Version 2.2024, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2023; 21(8): 851-80.
5- El-Jawahri A, Nelson AM, Gray TF, Lee SJ, LeBlanc TW. Palliative and End-of-Life Care for Patients With Hematologic Malignancies. Journal of Clinical Oncology. 2020; 38(9): 944-53.
6- Strong Rodrigues K, Oliveira-Ribeiro C, de Abreu Fiuza Gomes S, Knobler R. Cutaneous Graft-Versus-Host Disease: Diagnosis and Treatment. Am J Clin Dermatol. 2018; 19(1): 33-50.
7- Ronald JA, Kim B-S, Gowrishankar G, Namavari M, Alam IS, D'Souza A, *et al*. A PET Imaging Strategy to Visualize Activated T Cells in Acute Graft-versus-Host Disease Elicited by Allogenic Hematopoietic Cell Transplant. Cancer Res. 2017; 77(11): 2893-902.
8- Justiz Vaillant AA, Modi P, Mohammadi O. Graft-Versus-Host Disease. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2025; p: 1-30.
9- Kurya AU, Aliyu U, Tudu AI, Usman AG, Yusuf M, Gupta S, *et al*. Graft-versus-host disease: Therapeutic prospects of improving the long-term post-transplant outcomes. Transplantation Reports. 2022;7(4):100107.
10- DeZern AE, Zahurak ML, Symons HJ, Cooke KR, Rosner GL, Gladstone DE, *et al*. Haploidentical BMT for severe aplastic anemia with intensive GVHD prophylaxis including posttransplant cyclophosphamide. Blood Adv. 2020; 4(8): 1770-9.
11- Jagasia M, Perales M-A, Schroeder MA, Ali H, Shah NN, Chen Y-B, *et al*. Ruxolitinib for the treatment of steroid-refractory acute GVHD (REACH1): a multicenter, open-label phase 2 trial. Blood. 2020; 135(20): 1739-49.
12- Percie du Sert N, Ahluwalia A, Alam S, Avey MT, Baker M, Browne WJ, *et al*. Reporting animal research: Explanation and elaboration for the ARRIVE guidelines 2.0. PLoS Biol. 2020; 18(7): e3000411.
13- Zeiser R, Polverelli N, Ram R, Hashmi SK, Chakraverty R, Middeke JM, *et al*. Ruxolitinib for Glucocorticoid-Refractory Chronic Graft-versus-Host Disease. N Engl J Med. 2021; 385(3): 228-38.
14- Olivieri A, Mancini G. Current Approaches for the Prevention and Treatment of Acute and Chronic GVHD. CELLS. 2024; 13(18):1524.
15- Wu X, Jiang J, Gu Z, Zhang J, Chen Y, Liu X. Mesenchymal stromal cell therapies: immunomodulatory properties and clinical progress.

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-17]

Stem Cell Res Ther. 2020; 11(1): 345.
16- Peng Y, Chen X, Liu Q, Zhang X, Huang K, Liu L, *et al*. Mesenchymal stromal cells infusions improve refractory chronic graft versus host disease through an increase of CD5+ regulatory B cells producing interleukin 10. Leukemia. 2015; 29(3): 636-46.
17- Billingham RE. The biology of graft-versus-host reactions. Harvey Lect. 1966; 62: 21-78.
18- Malard F, Huang XJ, Sim JPY. Treatment and unmet needs in steroid-refractory acute graft-versus-host disease. Leukemia. 2020; 34(5): 1229-40.
19- Hill L, Alousi A, Kebriaei P, Mehta R, Rezvani K, Shpall E. New and emerging therapies for acute and chronic graft versus host disease. Ther Adv Hematol. 2018; 9(1): 21-46.
20- Jamy O, Zeiser R, Chen YB. Novel developments in the prophylaxis and treatment of acute GVHD. Blood. 2023; 142(12):1037-46.
21- MacDonald KP, Hill GR, Blazar BR. Chronic graft-versus-host disease: biological insights from preclinical and clinical studies. Blood. 2017; 129(1):13-21.
22- Reichardt SD, Amouret A, Muzzi C, Vettorazzi S, Tuckermann JP, Lühder F, *et al*. The Role of Glucocorticoids in Inflammatory Diseases. Cells. 2021;10(11): 2921.
23- Zeiser R, Ringden O, Sadeghi B, Gonen-Yaacovi G, Segurado OG. Novel therapies for graft versus host disease with a focus on cell therapies. Front Immunol. 2023; 14: 1241068.
24- Granot N, Storb R. History of hematopoietic cell transplantation: challenges and progress. Haematologica. 2020; 105(12):2716-29.
25- Vago L, Gojo I. Immune escape and immunotherapy of acute myeloid leukemia. J Clin Invest. 2020; 130(4): 1552-64.
26- Zeiser R, von Bubnoff N, Butler J, Mohty M, Niederwieser D, Or R, *et al*. Ruxolitinib for Glucocorticoid-Refractory Acute Graft-versus-Host Disease. N Engl J Med. 2020; 382(19): 1800-10.
27- Cutler C, Lee SJ, Arai S, Rotta M, Zoghi B, Lazaryan A, *et al*. Belumosudil for chronic graft-versus-host disease after 2 or more prior lines of therapy: the ROCKstar Study. Blood. 2021; 138(22): 2278-89.
28- Arnhold V, Chang WY, Jansen SA, Thangavelu G, Calafiore M, Vinci P, *et al*. Corticosteroids impair epithelial regeneration in immune-mediated intestinal damage. J Clin Invest. 2024; 134(7): e155880.
29- Kadri N, Amu S, Iacobaeus E, Boberg E, Le Blanc K. Current perspectives on mesenchymal stromal cell therapy for graft versus host disease. Cell Mol Immunol. 2023; 20(6): 613-25.
30- Chu DT, Phuong TNT, Tien NLB, Tran DK, Thanh VV, Quang TL, *et al*. An update on the progress of isolation, culture, storage, and clinical application of human bone marrow mesenchymal stem/stromal cells. Int J Mol Sci. 2020; 21(3): 708.
31- Dabrowska S, Andrzejewska A, Janowski M, Lukomska B. Immunomodulatory and Regenerative Effects of Mesenchymal Stem Cells and Extracellular Vesicles: Therapeutic Outlook for Inflammatory and Degenerative Diseases. Front Immunol. 2020;11:591065.
32- Ntege EH, Sunami H, Shimizu Y. Advances in Regenerative therapy: A review of the literature and future directions. Regen Ther. 2020; 14:136-53.
33- Costela-Ruiz VJ, Melguizo-Rodríguez L, Bellotti C, Illescas-Montes R, Stanco D, Arciola CR, *et al*. Different Sources of Mesenchymal Stem Cells for Tissue Regeneration: A Guide to Identifying the Most Favorable One in Orthopedics and Dentistry Applications. Int J Mol Sci. 2022;23(11): 6356.
34- Zaripova LN, Midgley A, Christmas SE, Beresford MW, Pain C, Baildam EM, *et al*. Mesenchymal Stem Cells in the Pathogenesis and Therapy of Autoimmune and Autoinflammatory Diseases. Int J Mol Sci. 2023;24(22): 16040.
35- Ceccarelli S, Pontecorvi P, Anastasiadou E, Napoli C, Marchese C. Immunomodulatory Effect of Adipose-Derived Stem Cells: The Cutting Edge of Clinical Application. Front Cell Dev Biol. 2020; 8: 236.
36- Le Blanc K, Frassoni F, Ball L, Locatelli F, Roelofs H, Svensson I, Ringdén O. Mesenchymal stem cells for treatment of steroid-resistant, severe, acute graft-versus-host disease: a phase II study.Lancet. 2008; 371(9624): 1579-86.
37- Kuzmina LA, Petinati NA, Shipounova IN, Sats NV, Bigildeev AE, Zezina EA, *et al*. Analysis of multipotent mesenchymal stromal cells used for acute graft-versus-host disease prophylaxis. Eur J Haematol. 2016; 96(4): 425-34.
38- Shipounova IN, Petinati NA, Bigildeev AE, Zezina EA, Drize NI, Kuzmina LA, *et al*. Analysis of results of acute graft-versus-host disease prophylaxis with donor multipotent mesenchymal stromal cells in patients with hemoblastoses after allogeneic bone marrow transplantation. Biochemistry (Mosc). 2014; 79(12): 1363-70.
39- Yao H, Huang R, Fu H, Lin R, Zhang Y, Feng Y, *et al*. Sequential Infusion of Mesenchymal Stem Cell for Graft-Versus-Host Disease Prevention in Haploidentical Hematopoietic Stem Cell Transplantation: An Open-Label, Multicenter, Randomized Controlled Clinical Trial. J Clin Oncol. 2025; 43(17): 1997-2006.
40- Huang R, Chen T, Wang S, Wang J, Su Y, Liu J, *et al*. Mesenchymal Stem Cells for Prophylaxis of Chronic Graft-vs-Host Disease After Haploidentical Hematopoietic Stem Cell Transplant: An Open-Label Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 2024; 10(2): 220-6.
41- Macías-Sánchez MDM, Morata-Tarifa C, Cuende N, Cardesa-Gil A, Cuesta-Casas M, Pascual-Cascon MJ, *et al*. Mesenchymal Stromal Cells for Treating Steroid-Resistant Acute and Chronic Graft Versus Host Disease: A Multicenter Compassionate Use Experience. Stem Cells Transl Med. 2022; 11(4): 343-55.
42- Kebriaei P, Hayes J, Daly A, Uberti J, Marks DI, Soiffer R, *et al*. A Phase 3 Randomized Study of Remestemcel-L versus Placebo Added to Second-Line Therapy in Patients with Steroid-Refractory Acute Graft-versus-Host Disease. Biol Blood Marrow Transplant. 2020; 26(5): 835-44.
43- Resnick IB, Barkats C, Shapira MY, Stepensky P, Bloom AI, Shimoni A, *et al*. Treatment of severe steroid resistant acute GVHD with mesenchymal stromal cells (MSC). Am J Blood Res. 2013; 3(3): 225-38.
44- Jiang E, Qian K, Wang L, Yang D, Shao Y, Hu L, *et al*. Efficacy and safety of human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells versus placebo added to second-line therapy in patients with steroid-refractory acute graft-versus-host disease: a multicentre, randomized, double-blind, phase 2 trial. BMC Medicine. 2024;22(1): 555.
45- Ringdén O, Moll G, Gustafsson B, Klingspor L, Westgren M, Mattsson J, *et al*. Prospective Double-Blind Randomized Study of Single Dose Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stromal Cells versus Placebo for Steroid-Refractory Acute Graft-Versus-Host Disease. Transfus Med Hemother. 2026; 53(3): 121-33.

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-17]

46- Boberg E, von Bahr L, Afram G, Lindström C, Ljungman P, Heldring N, *et al*. Treatment of chronic GvHD with mesenchymal stromal cells induces durable responses: A phase II study. Stem Cells Transl Med. 2020; 9(10): 1190-202.
47- Giralt S, Bishop MR. Principles and overview of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Cancer Treat Res. 2009; 144: 1-21.
48- Baron F, Lechanteur C, Willems E, Bruck F, Baudoux E, Seidel L, *et al*. Cotransplantation of mesenchymal stem cells might prevent death from graft-versus-host disease (GVHD) without abrogating graft-versus-tumor effects after HLA-mismatched allogeneic transplantation following nonmyeloablative conditioning. Biol Blood Marrow Transplant. 2010; 16(6): 838-47.
49- Ding Y, Bushell A, Wood KJ. Mesenchymal stem-cell immunosuppressive capabilities: therapeutic implications in islet transplantation. Transplantation. 2010; 89(3): 270-3.
50- Flinn AM, Gennery AR. Recent advances in graft-versus-host disease. Fac Rev. 2023; 12: 4.
51- Huang R, Chen T, Wang S, Wang J, Su Y, Liu J, *et al.* Mesenchymal Stem Cells for Prophylaxis of Chronic Graft-vs-Host Disease After Haploidentical Hematopoietic Stem Cell Transplant: An Open-Label Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 2024; 10(2): 220-6.
52- Fisher SA, Cutler A, Doree C, Brunskill SJ, Stanworth SJ, Navarrete C, *et al*. Mesenchymal stromal cells as treatment or prophylaxis for acute or chronic graft-versus-host disease in haematopoietic stem cell transplant (HSCT) recipients with a haematological condition. Cochrane Database Syst Rev. 2019; 1(1): CD009768.
53- Herrmann R, Sturm M, Shaw K, Purtill D, Cooney J, Wright M, *et al*. Mesenchymal stromal cell therapy for steroid-refractory acute and chronic graft versus host disease: A phase 1 study. Int J Hematol. 2012; 95(2): 182-8.
54- Daenen LGM, van der Wagen LE, Bonneville EF, López-Corral L, Bukauskas A, Bornhäuser M, *et al.* The use of MSCs in steroid-refractory acute GvHD in Europe: a survey from the EBMT cellular therapy & immunobiology working party. Bone Marrow Transplant. 2025; 60(5): 708-14.
55- Kwapisz M, Wery M, Després D, Ghavi-Helm Y, Soutourina J, Thuriaux P, *et al*. Mutations of RNA polymerase II activate key genes of the nucleoside triphosphate biosynthetic pathways. EMBO J. 2008; 27(18): 2411-21.
56- Kujawska J, Zeiser R, Gil L. Recent advances in acute gastrointestinal graft versus host disease (aGvHD): aspects of steroid-resistant disease. Ann Hematol. 2025; 104(2): 855-65.
57- Martin PJ, Uberti JP, Soiffer RJ, Klingemann H, Waller EK, Daly AS, *et al*. Prochymal Improves Response Rates In Patients With Steroid-Refractory Acute Graft Versus Host Disease (SR-GVHD) Involving The Liver And Gut: Results Of A Randomized, Placebo-Controlled, Multicenter Phase III Trial In GVHD. Biology of Blood and Marrow Transplantation. 2010; 16(2): S169-S70.
58- Gail LM, Schell KJ, Łacina P, Strobl J, Bolton SJ, Steinbakk Ulriksen E, *et al*. Complex interactions of cellular players in chronic Graft-versus-Host Disease. Front Immunol. 2023; 14: 1199422.
59- Galipeau J, Sensébé L. Mesenchymal Stromal Cells: Clinical Challenges and Therapeutic Opportunities. Cell Stem Cell. 2018; 22(6): 824-33.
60- Wang M, Yang Y, Yang D, Luo F, Liang W, Guo S, *et al*. The immunomodulatory activity of human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells in vitro. Immunology. 2009; 126(2): 220-32.
61- Goodarzi A, Valikhani M, Amiri F, Safari A. The mechanisms of mutual relationship between malignant hematologic cells and mesenchymal stem cells: Does it contradict the nursing role of mesenchymal stem cells? Cell Commun Signal. 2022; 20(1): 21.
62- Sheng XF, Li H, Hong LL, Zhuang H. Combination of Haploidentical Hematopoietic Stem Cell Transplantation with Umbilical Cord-Derived Mesenchymal Stem Cells in Patients with Severe Aplastic Anemia: A Retrospective Controlled Study. Turk J Haematol. 2022; 39(2): 117-29.
63- Bader P, Kuçi Z, Bakhtiar S, Basu O, Bug G, Dennis M, *et al*. Effective treatment of steroid and therapy-refractory acute graft-versus-host disease with a novel mesenchymal stromal cell product (MSC-FFM). Bone Marrow Transplant. 2018; 53(7): 852-62.
64- Shen MZ, Liu XX, Qiu ZY, Xu LP, Zhang XH, Wang Y, *et al*. Efficacy and safety of mesenchymal stem cells treatment for multidrug-resistant graft-versus-host disease after haploidentical allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Ther Adv Hematol. 2022;13:20406207211072838.
65- Wang R, Lan C, Benlagha K, Camara NOS, Miller H, Kubo M, *et al.* The interaction of innate immune and adaptive immune system. MedComm (2020). 2024; 5(10): e714.
66- Yagi H, Soto-Gutierrez A, Parekkadan B, Kitagawa Y, Tompkins RG, Kobayashi N, *et al*. Mesenchymal stem cells: Mechanisms of immunomodulation and homing. Cell Transplant. 2010; 19(6): 667-79.
67- Ren H, Cao K, Wang M. A Correlation Between Differentiation Phenotypes of Infused T Cells and Anti-Cancer Immunotherapy. Front Immunol. 2021; 12: 745109.
68- Németh K, Leelahavanichkul A, Yuen PS, Mayer B, Parmelee A, Doi K, *et al*. Bone marrow stromal cells attenuate sepsis via prostaglandin E(2)-dependent reprogramming of host macrophages to increase their interleukin-10 production. Nat Med. 2009; 15(1): 42-9.
69- Kimura T, Boehmler AM, Seitz G, Kuçi S, Wiesner T, Brinkmann V, *et al*. The sphingosine 1-phosphate receptor agonist FTY720 supports CXCR4-dependent migration and bone marrow homing of human CD34+ progenitor cells. Blood. 2004; 103(12): 4478-86.
70- Valencia J, Yáñez RM, Muntión S, Fernández-García M, Martín-Rufino JD, Zapata AG, *et al*. Improving the therapeutic profile of MSCs: Cytokine priming reduces donor-dependent heterogeneity and enhances their immunomodulatory capacity. Front Immunol. 2025; 16: 1473788.
71- Negi N, Griffin MD. Effects of mesenchymal stromal cells on regulatory T cells: Current understanding and clinical relevance. Stem Cells. 2020; 38(5): 596-605.
72- Li G, Tian Y, Zhu W-G. The Roles of Histone Deacetylases and Their Inhibitors in Cancer Therapy. Front Cell Dev Biol. 2020; 8: 576946.
73- Pan Y, Yu Y, Wang X, Zhang T. Tumor-Associated Macrophages in Tumor Immunity. Front Immunol. 2020; 11: 583084.
74- Kangari P, Talaei-Khozani T, Razeghian-Jahromi I, Razmkhah M. Mesenchymal stem cells: amazing remedies for bone and cartilage defects. Stem Cell Res Ther . 2020;11(1):492.
75- You M, Xie Z, Zhang N, Zhang Y, Xiao D, Liu S, *et al*.

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-17]

Signaling pathways in cancer metabolism: mechanisms and therapeutic targets. Signal Transduct Target Ther. 2023; 8(1): 196.
76- Xue C, Yao Q, Gu X, Shi Q, Yuan X, Chu Q, *et al*. Evolving cognition of the JAK-STAT signaling pathway: autoimmune disorders and cancer. Signal Transduct Target Ther. 2023; 8(1): 204.
77- Tomie A, Yoshida N, Kugai M, Hirose R, Dohi O, Inoue K, *et al*. The Efficacy and Safety of Elobixibat for the Elderly with Chronic Constipation: A Multicenter Retrospective Cohort Study. Gastroenterol Res Pract. 2020; 2020: 9656040.
78- Kelly K, Rasko JEJ. Mesenchymal Stromal Cells for the Treatment of Graft Versus Host Disease. Front Immunol. 2021; 12: 761616.
79- Lee SJ. Classification systems for chronic graft-versus-host disease. 2017; 129(1): 30-37.
80- Ferrara JL, Levine JE, Reddy P, Holler E. Graft-versus-host disease. Lancet. 2009; 373(9674): 1550-61.
81- Zeiser R, Blazar BR. Acute Graft-versus-Host Disease - Biologic Process, Prevention, and Therapy. 2017.
82- Henden AS , Hill GR. Cytokines in Graft-versus-Host Disease.J Immunol. 2015; 194(10) :4604.
83- English K. Mechanisms of mesenchymal stromal cell immunomodulation. Immunol Cell Biol. 2013; 91(1): 19-26.
84- Weng JY, Du X, Geng SX, Peng YW, Wang Z, Lu ZS, *et al*. Mesenchymal stem cell as salvage treatment for refractory chronic GVHD. Bone Marrow Transplant. 2010; 45(12): 1732-40.
85- Wang Y ,Chen X, Cao W, Shi Y. Plasticity of mesenchymal stem cells in immunomodulation: pathological and therapeutic implications. 2014;15(11) :1009-16.
86- Hashmi Sh, Ahmed M, Hassan Murad M, Litzow MR, Adams RH , Ball LM, *et al*. Survival after mesenchymal stromal cell therapy in steroid-refractory acute graft-versus-host disease: systematic review and meta-analysis. Lancet Haematol. 2016; 3(1):e 45-52.
87- Rafiee M, Amiri F, Mohammadi MH, Hajifathali A. MicroRNA-125b as a valuable predictive marker for outcome after autologous hematopoietic stem cell transplantation. BMC Cancer. 2023; 23(1): 202.
88- O'Shea L, Fair T, Hensey C. Aven is dynamically regulated during Xenopus oocyte maturation and is required for oocyte survival.Cell Death Dis. 2013; 4(11): e908.
89- Masud AJ, Kastaniotis AJ, Rahman MT, Autio KJ, Hiltunen JK. Mitochondrial acyl carrier protein (ACP) at the interface of metabolic state sensing and mitochondrial function. Biochim Biophys Acta Mol Cell Res. 2019; 1866(12):118540.
90- Chen W, Shen Y, Fan J, Zeng X, Zhang X, Luan J, *et al*. IL-22-mediated renal metabolic reprogramming via PFKFB3 to treat kidney injury. Clin Transl Med. 2021;11(2): e324.
91- Wiltshire TD, Milosevic D, Jacob EK, Grebe SK, Dietz AB. Sensitive detection of integrated and free transcripts in chimeric antigen receptor T-cell manufactured cell products using droplet digital polymerase chain reaction. Cytotherapy. 2021; 23(5):452-8.
92- Fontaine MJ, Shih H, Schäfer R, Pittenger MF. Unraveling the Mesenchymal Stromal Cells' Paracrine Immunomodulatory Effects. Transfus Med Rev. 2016; 30(1):37-43.
93- Zimmermann JA, McDevitt TC. Pre-conditioning mesenchymal stromal cell spheroids for immunomodulatory paracrine factor secretion. Cytotherapy. 2014;16(3): 331-45.
94- Wang J, Li R. Effects, methods and limits of the cryopreservation on mesenchymal stem cells. Stem Cell Res Ther. 2024; 15(1): 337.
95- Heathman TRJ, Nienow AW, McCall MJ, Coopman K, Kara B, Hewitt CJ. The translation of cell-based therapies: Clinical landscape and manufacturing challenges. Regen Med. 2015; 10(1): 49-64.
96- Asgarpour K, Shojaei Z, Amiri F, Ai J, Mahjoubin-Tehran M, Ghasemi F, *et al*. Exosomal microRNAs derived from mesenchymal stem cells: cell-to-cell messages. Cell Commun Signal. 2020; 18(1):149.
97- Shimizu Y, Inoue Y, Matsuura N, Ishii T, Sowa Y, Sunami H, *et al*. Mesenchymal stromal cell-derived extracellular vesicles in regenerative medicine: Standardisation, bioengineering and clinical translation. Regen Ther. 2025; 31:101058.
98- Dashti M, Mohammaddust Sarab M, Shad F, Dehnavi S. CRISPR-mediated engineering of mesenchymal stromal/stem cells: a summary of recent progress in immunological applications for regenerative medicine and cancer therapy. Stem Cell Res Ther. 2025;16(1): 592.
99- Wang Y, Zhang X, Huang R, Ji R, Cheng X, Liang X, *et al*. Machine learning in graft-versus-host disease: current applications and future frontiers. Blood&Genomics. 2025; 9(2): 66-82.

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-17]