خون
فصلنامه پژوهشی
دوره ۱۷ شماره ۲ تابستان ۹۹ (۱۶۹-۱۴۷)

مقاله مروری

سلول‌های بنیادی مزانشیمی: میانکنش با سلول‌های ایمنی و ویژگی‌های سرکوب ـ تعدیل ایمنی

سید مهدی حسینی[۱]، فاطمه منتظری[۲]، سید مهدی کلانتر[۳]، احمدرضا بهرامی[۴]، فاطمه زارعین[۵]، مریم مقدم متین[۶]

چکیده

سابقه و هدف

در سال‌های اخیر، سلول‌های بنیادی مزانشیمی توجه بسیاری را در حیطه پزشکی بازساختی به خود جلب کرده‌اند. تمایز به دودمان‌های سلولی مختلف، ایمنی‌زایی اندک و به ویژه فعالیت ضد التهابی و سرکوب‌کننده/ تعدیل کننده سیستم ایمنی در این سلول‌ها، از مهم‌ترین علل توجه محققین به آن‌ها بوده است.

مواد و روش‌ها

در این مقاله مروری پس از جمع‌آوری بیش از ۱۵۰ مقاله، به بررسی جامع فعالیت‌های ضد التهابی و سرکوب‌کننده/ تعدیل‌کننده سیستم ایمنی سلول‌های بنیادی مزانشیمی و پتانسیل درمانی آن‌ها پرداخته شد.

یافته‌ها

سلول‌های بنیادی مزانشیمی با ریخت‌شناسی شبه فیبروبلاستی، از منابع مختلفی هم چون مغز استخوان، بافت چربی، ماهیچه اسکلتی، ژله وارتون، بند ناف، جفت و مایع آمنیوتیک به دست می‌آیند. عملکرد سرکوب/ تعدیل‌کنندگی سلول‌های بنیادی مزانشیمی به واسطه اثر مهـاری آن‌ها بر روی سلول‌های سیستم ایمنی ذاتـی و اکتسابی اعمال می‌شود. چنین عملکردی ناشی از ارتباطات این سلول‌ها با سلول‌های ایمنی به صورت تماس مستقیم سلول – سلول و یا به واسطه عوامل ترشحی پاراکراین می‌باشد. مجموعه این ترشحات یا سکرتوم این سلول‌ها شامل اجزای مختلفی هم چون عوامل رشد، سایتوکاین‌ها، کموکاین‌ها، واسطه‌های ضد التهابی و اگزوزوم‌ها است. بسیاری از مطالعه‌های درون تنی در مدل‌های حیوانی، توانایی بازساخت و ترمیم سلول‌های بنیادی مزانشیمی در بافت‌ها را اغلب به جای ویژگی تکثیری، ناشی از عملکرد سرکوب/ تعدیل‌کنندگی آن‌ها توسط همین عوامل ترشحی می‌دانند.

نتیجه گیری

درک سازوکارهای تعامل این سلول‌ها با عوامل سیستم ایمنی می‌تواند در استفاده از آن‌ها به عنوان یک رویکرد درمانی امید بخـش در آینده در رابطه با بیماری‌های ایمونولوژیک و هم چنین در زمینه پزشکی بازساختی مؤثر باشد.

کلمات کلیدی: **سلول های بنیادی مزانشیمی، تعدیل ایمنی، سرکوب ایمنی، پزشکی بازساختی، سلول درمانی**

تاریخ دریافت: ۹۸/ ۷/۲۱
تاریخ پذیرش: ۹۸/۱۰/۲۱

۱- دانشجوی دکترای سلولی و مولکولی ـ دانشکده علوم دانشگاه فردوسی مشهد و مرکز تحقیقات زیست فناوری ـ پردیس بین‌الملل ـ دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد ـ یزد ـ ایران
۲- دکترای ژنتیک مولکولی ـ مرکز تحقیقات سقط ـ پژوهشکده علوم تولید مثل ـ دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد ـ یزد ـ ایران
۳- دکترای سیتوژنتیک مولکولی ـ استاد مرکز تحقیقات زیست فناوری ـ پردیس بین‌الملل ـ دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد ـ یزد ـ ایران
۴- دکترای ژنتیک مولکولی ـ استاد گروه زیست شناسی و پژوهشکده فناوری زیستی ـ دانشگاه فردوسی مشهد ـ مشهد ـ ایران
۵- دانشجوی کارشناسی ارشد زیست فناوری ـ مرکز تحقیقات سقط پژوهشکده علوم تولید مثل ـ دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد ـ یزد ـ ایران
۶- مؤلف مسئول: دکترای بیولوژی مولکولی ـ استاد گروه زیست شناسی و پژوهشکده فناوری زیستی – دانشگاه فردوسی مشهد ـ مشهد ـ ایران ـ کد پستی: ۹۱۷۷۹۴۸۹۷۴

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-10-31]

مقدمه

تحولات و پیشرفت‌های اخیر در حیطه علم پزشکی بازساختی، بسیاری از پژوهشگران را به جستجوی منابعی از سلول‌های بنیادی که پایدار، ایمن و در دسترس باشند، ترغیب کرده است. سلول‌های بنیادی مزانشیمی انسانی (human Mesenchymal Stem Cells or hMSCs) که اولین بار از مغز استخوان به دست آمده‌اند، به دلیل راحتی استفاده از آن‌ها در کارآزمایی‌های بالینی انسانی، هم چنین حفظ و ذخیره‌سازی توسط روش‌های سرمادهی، مورد توجه زیادی قرار گرفته‌اند(۱). علاوه بر این، برخی از ویژگی‌های ذاتی آن‌ها نیز در کاربردهای بازساختی و ترمیمی حائز اهمیت فراوانی می‌باشد، از جمله فعالیت ضد التهابی و سرکوب/تعدیل سیستم ایمنی، ایمنی‌زایی (immunogenicity) اندک، توانایی تمایز و خانه گزینی (homing)(۳، ۲). در حال حاضر، hMSCs علاوه بر بافت‌های بزرگسالی هم چون مغز استخوان، ماهیچه اسکلتی و بافت چربی، از منابع مختلف جنینی شامل جفت، خون بند ناف، مایع و غشای آمنیوتیک و هم‌چنین بافت‌های جنینی مانند طحال، ریه، لوزالمعده و کلیه نیز به دست آمده‌اند(۹-۴).

معیارهای حداقلی برای دسته‌بندی یک سلول به عنوان MSC توسط انجمن بین‌المللی سلول درمانی (International Society for Cellular Therapy or ISCT) در سال ۲۰۰۶ منتشر گردید(۱۰). این معیارها شامل الف) اتصال به سطح فلاسک، ب) بیان نشانگرهای سطحی CD105، CD73 و CD90 و عدم بیان نشانگرهای هماتوپوئتیک هم چون CD34 و CD45، و ج) ظرفیت تمایز چندتوانی شامل تمایز به سلول استخوانی (osteoblast)، چربی (adipocyte) و غضروفی (chondrocyte) در شرایط استاندارد تمایز می‌باشند. با این وجود نمی‌توان نشانگرهای اختصاصی برای MSCs در نظر گرفت و معمولاً این تقسیم‌بندی بر اساس بیان مجموعه‌ای از نشانگرها، ویژگی‌های عملکردی و شاخص‌های ریخت‌شناختی صورت می‌گیرد(۱۱، ۱۰). به طور کلی MSCs، نشانگرهای سلول‌های هماتوپوئتیک هم چون CD34، CD31، CD45 و CD14، و نیز مولکول‌های کمک محرکی همانند CD40، CD80 و CD86 را بیان نمی‌کنند. این در حالی است که این سلول‌ها معمولاً نشانگرهایی مانند CD44، CD71، CD73، CD90، CD105 و CD271 را بیان می‌کنند (۱۳-۱۱). بررسی نتایج به دست آمده از گروه‌های تحقیقاتی مختلف نشان می‌دهد که با توجه به منشاء جداسازی و شرایط متفاوت آزمایشگاهی، MSCs تفاوت‌هایی را از نظر بیان این نشانگرها نشان می‌دهند. MSCs را به عنوان سلول‌های استرومایی چندتوان در نظر می‌گیرند که توانایی تمایز به انواع سلول‌های رده مزانشیمی از جمله استخوان، چربی، غضروف و ماهیچه را در محیط درون‌تنی و برون‌تنی دارا می‌باشند. از طرفی نتایج چندین مطالعه حاکی از توانایی این سلول‌ها در کسب فنوتیپ رده سلول‌های زایا تحت شرایط القایی مناسب می‌باشد. این موضوع نشان‌دهنده پتانسیل این سلول‌ها در تمایز به رده‌های غیر مزانشیمی می‌باشد (۱۶-۱۴).

مواد و روش‌ها

عملکرد سرکوب/تعدیل‌کنندگی سلول‌های بنیادی مزانشیمی به واسطه اثر مهاری آن‌ها بر روی سلول‌های سیستم ایمنی ذاتی و اکتسابی اعمال می‌شود. سلول‌های بنیادی مزانشیمی از منابع مختلفی هم‌چون مغز استخوان، بافت چربی، ماهیچه اسکلتی، ژله وارتون، بند ناف، جفت و مایع آمنیوتیک به دست می‌آیند. چنین عملکردی ناشی از ارتباطات این سلول‌ها با سلول‌های ایمنی به صورت تماس مستقیم سلول- سلول و یا به واسطه عوامل ترشحی پاراکراین می‌باشد. در این مقاله مروری پس از جمع‌آوری بیش از ۱۵۰ مقاله به بررسی جامع فعالیت‌های ضدالتهابی و سرکوب کننده/تعدیل کننده سیستم ایمنی سلول‌های بنیادی مزانشیمی و پتانسیل درمانی آن‌ها پرداختیم.

یافته‌ها

پتانسیل درمانی سلول‌های بنیادی مزانشیمی:

تاکنون مطالعه‌های زیادی به صورت کارآزمایی بالینی در رابطه با سلول درمانی توسط MSCs انجام شده که نتایج امیدوارکننده‌ای در پی داشته است. برای آگاهی از آن‌ها و نتایج کار می‌توان به پایگاه اینترنتی www. clinicaltrials.

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-10-31]

gov مراجعه کرد(۱۷). تا به امروز (سال ۲۰۱۹)، بیش از ۷۰۰ کارآزمایی بالینی با استفاده از MSCs به عنوان عوامل سرکوب کننده سیستم ایمنی برای درمان بیماری‌های خود ایمن یا بازساخت بافت در این پایگاه اینترنتی ثبت شده است، از آن جمله می‌توان به بیماری میزبان در برابر پیوند (GvHD)، مولتیپل اسکلروزیس (MS)، اریتماتوز لوپوس سیستمیک (SLE)، بیماری کرون، دیابت ملیتوس و پیوند عضو اشاره نمود(۱۸). پتانسیل درمانی MSCs بسته به شرایط پاتولوژیکی که این سلول‌ها در معرض آن قرار می‌گیرند بسیار متنوع بوده و شامل عملکرد ضد التهابی، تعدیل‌کننده ایمنی، ضدآپوپتوزی و ویژگی‌های آنتی‌باکتریایی می‌باشد. در سال‌های اخیر فعالیت ضد التهابی و سرکوب/تعدیل سیستم ایمنی در MSCs توجه زیادی را به خود جلب کرده است، زیرا در کاربرد این سلول‌ها در بازساخت و ترمیم بافت‌ها اهمیت بسیاری دارد. نکته قابل توجه در مورد MSCs، تفاوت در پتانسیل سلول‌های توسعه یافته در شرایط آزمایشگاهی با انواع ساکن بافت در احیای هموستاز ایمونولوژیک بافت‌های آسیب دیده است. یک توضیح احتمالی برای این تفاوت، مقدار این دو منبع سلولی است، به نحوی که در مقایسه با غلظت طبیعی سلول‌های استرومایی در بین سلول‌های مغز استخوان (کمتر از ۰/۰۵ درصد)، MSCs توسعه یافته در محیط آزمایشگاهی غالباً در مقادیر بسیار بیشتری تزریق می‌شوند (یک تا دو میلیون سلول به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن)(۱۹). توضیح احتمالی دیگر این است که خواص ایمونولوژیک MSCs در طی تکثیر در محیط آزمایشگاهی تغییر می‌یابد.

MSCs گیرنده کموکاین‌ها را بیان می‌کنند و از این طریق پیام‌های التهابی تولید شده توسط بافت‌های آسیب‌دیده، مانند کموکاین‌های C3a و C5a را شناسایی کرده و به سمت آن‌ها می‌روند(۲۰). به این ویژگی که سبب تمایل این سلول‌ها به سمت بافت‌های آسیب دیده و نقاط التهاب می‌گردد، خانه‌گزینی (homing) گفته می‌شود (۲۱). همین ویژگی در مهاجرت این سلول‌ها به بافت‌های ملتهب یا آسیب دیده در کاهش اثرات پاتولوژیک بیماری‌هایی هم‌چون آسم، زخم و سکته نقش مهمی ایفا می‌کند(۲۵-۲۲). با این وجود، حالت فعال التهاب در چنین بیماری‌هایی می‌تواند خصوصیات ایمونولوژیکی MSCs را تغییر دهد، تا حدی که به جای اثرات ترمیم‌کنندگی منجر به آسیب‌های بافتی شوند. از این‌رو، موقعیت بافتی و وضعیت التهابی از عوامل تعیین‌کننده ویژگی‌های سرکوب‌کنندگی MSCs هستند و می‌توانند بر پتانسیل درمانی این سلول‌ها در بیماری‌های التهابی مؤثر باشند(۲۶).

یکی از مطالعه‌های اولیه بالینی در زمینه MSCs، درمان بیماران مبتلا به GvHD بود. با این وجود، همیشه اثر درمانی قابل توجهی حاصل نمی‌شود زیرا در برخی از کارآزمایی‌های بالینی، کاربرد MSCs در بیماران مبتلا به GvHD بی‌اثر بود. در برخی موارد استفاده از MSCs اثر معکوسی داشته و باعث تسریع پس زدن پیوند، حتی با وجود تجویز هم‌زمان سیکلوسپورین A شده است(۲۸، ۲۷). در واقع، در شرایط خاصی MSCs به جای عملکرد سرکوب‌کنندگی ایمنی، یک پاسخ ایمنی تقویت شده را بروز می‌دهند. به عنوان مثال، در شرایط التهابی ایجاد شده توسط دوز بالای کانکاناوالین A (ConA) یا سایتوکاین‌های پیش‌التهابی، این سلول‌ها اثرات سرکوب‌کنندگی شدیدی بر سلول‌های سیستم ایمنی اعمال می‌کنند. با این حال، مشخص شده است که استفاده از ConA با دوز کم و یا افزودن IL-10، اثر سرکوب‌کننده MSCs را منتفی می‌کند(۲۹). هم‌چنین این مسأله در صورت ناکافی بودن سطح سایتوکاین‌های التهابی برای تحریک MSCs جهت تولید مقدار مناسب نیتریک اکسید (NO) نیز ممکن است رخ دهد، اگرچه در این حالت هنوز هم کموکاین‌ها تولید می‌شوند(۳۰).

مطالعه‌های زیادی نشان داده‌اند که وضعیت التهابی در عملکرد سرکوب‌کنندگی ایمنی MSCs در داخل بدن اهمیت بسیاری دارد، به نحوی که تزریق این سلول‌ها با پیشرفت بیماری GvHD ، اثر درمانی بهتری را در پی خواهد داشت. هم چنین تحریک MSCs با دوز کم اینترفرون گاما (IFN-γ)، منجر به ایجاد توانایی ارائه آنتی‌ژن در آن‌ها خواهد شد. از طرف دیگر، MSCs تیمار شده با

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-10-31]

IFN-γ که آنتی‌ژن‌ها را در سطح خود بروز می‌دهند، باعث القای سلول‌های T از نوع $CD8^+$ سیتوتوکسیک که دارای اختصاصیت به آن آنتی‌ژن‌ها هستند، شده و از این رو می‌توانند کاندید خوبی برای درمان سرطان یا بیماری‌های عفونی باشند(۳۱).

در سال‌های اخیر، گزارش‌های زیادی در رابطه با عملکرد ایمونولوژیک MSCs منتشر شده است که حاکی از نقش سرکوبگر ایمنی این سلول‌ها از طریق تماس سلول- سلول و/یا توسط ترشحات پاراکراینی می‌باشد. بسیاری از این گزارش‌ها نشان داده‌اند که این سلول‌ها پیام‌های سرکوب‌کننده سیستم ایمنی را بیشتر از طریق واسطه‌های پاراکراین ترشح می‌کنند و نه از طریق تماس سلول- سلول (۳۲، ۱۸). عمدتاً مزایای درمانی سرکوب‌کننده سیستم ایمنی بدن به واسطه تجویز MSCs را به اثرات پاراکراینی وزیکول‌های خارج سلولی (EVs) مشتق از آن‌ها منتسب می‌کنند(۳۴، ۳۳). بر اساس منابع، EVs وزیکول‌های ناهمگنی هستند که توسط ساختار دولایه فسفولیپیدی محدود شده و به عنوان واسطه‌های ارتباط بین سلولی از طریق پروتئین‌ها، RNA و/یا DNA بارگذاری شده، عمل می‌کنند. بسیاری از گزارش‌ها نشان داده‌اند که EVs مشتق از MSCs می‌توانند اکثر ویژگی‌های این سلول‌ها را بروز دهند. شایان ذکر است این وزیکول‌ها اثر درمانی بسیار قابل توجهی در درمان برخی از بیماری‌های ایمونولوژیک مانند بیماری GvHD و بیماری مزمن کلیه دارند(۱۸).

هم چنین در بسیاری از موارد، پتانسیل درمانی MSCs بر مبنای تعامل آن‌ها با سلول‌های Treg استوار است، مانند نقش این سلول‌ها در جلوگیری از رد حاد پیوند. بررسی‌ها نشان داده است که توسعه سلول‌های Treg به واسطه MSCs، نیازی به تماس مستقیم سلولی بین آن‌ها ندارد (۳۵). در چندین مدل حیوانی پیوند، پتانسیل سرکوب‌کننده سیستم ایمنی MSCs اثبات شده است، که از جمله آن‌ها می‌توان به پیوندهای پوستی، پیوند اعضای بدن، بیماری GvHD و اخیراً مواردی از دگرپیوندهای (allotransplantation) کامپوزیتی دارای عروق اشاره نمود. با این وجود، استفاده گسترده از MSCs در تحمل پیوند با چندین چالش همراه است. اول، اگر چه واسطه‌ها و مسیرهای معدودی ارائه شده‌اند، ولی سازوکارهای کاملی که این سلول‌ها در عملکرد سرکوب‌کنندگی ایمنی خود در محیط بدن انجام می‌دهند، هنوز ناشناخته است. دوم این که MSCs به طور ذاتی سرکوب‌کننده سیستم ایمنی نیستند و برای بروز این ویژگی باید تحریک شوند. چالش سوم در این رابطه ضرورت تداوم ظرفیت خودنوزایی مداوم این سلول‌ها بدون از بین رفتن ویژگی‌های شبه بنیادی آن‌ها است. بخش اعظمی از پتانسیل درمانی MSCs به توانایی این سلول‌ها در حفظ حالت بنیادی خود در طول زندگی یک آلوگرافت متکی است(۳۵).

۳- *میانکنش سلول‌های بنیادی مزانشیمی با سلول‌های ایمنی:*

عملکرد سرکوب/تعدیل‌کنندگی MSCs با اثر بر سیستم ایمنی ذاتی و اکتسابی و سلول‌های آن‌ها اعمال می‌شود، ازاین‌رو افزایش آگاهی از نحوه تاثیر آن‌ها، علاوه بر کمک به شناخت سازوکارهای بیماری‌های ایمونولوژیک، می‌تواند در استفاده از این سلول‌ها به عنوان یک رویکرد درمانی امید بخش در آینده مؤثر باشد.

۳-۱- *سلول‌های ایمنی ذاتی:*

بسیاری از سلول‌های ایمنی ذاتی از جمله ماکروفاژها، نوتروفیل‌ها، ماست سل‌ها، سلول‌های سرکوبگر مشتق از میلوئیدها، سلول‌های دندریتیک و سلول‌های کشنده طبیعی در مکان‌های التهابی وجود دارند و می‌توانند توسط MSCs تنظیم شوند. به عنوان مثال، MSCs به واسطه تولید مولکول‌ها و متابولیت‌های سرکوب‌گر ایمنی مانند پروستاگلاندین E2 (PGE2)، پروتئینی به نام ژن تحریک شده با TNF-۶ (TSG6)، لاکتات، کینورنیک اسید و اسپرمیدین، قادرند قطبش (ویژگی) ماکروفاژها را از فنوتیپ پیش‌التهابی به یک فنوتیپ ضد التهابی تغییر دهند(۴۰-۳۶). علاوه بر این، MSCs می‌توانند در مسیر وابسته به TSG6 نفوذ ماکروفاژها، مونوسیت‌ها و نوتروفیل‌ها را به جایگاه التهاب مهار کنند، در واقع این

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-10-31]

سازوکار در کاهش آسیب حاد ریوی، آسیب قرنیه و کولیت حیاتی است(۴۲، ۴۱، ۳۸). هم چنین از طرف دیگر، MSCs می‌توانند به روش وابسته به کموکاین نفوذ مونوسیت‌ها، ماکروفاژها و نوتروفیل‌ها را به داخل تومورها افزایش دهند، به طوری که منجر به پیشرفت تومور، متاستاز و مقاومت به درمان آن شود(۴۳). این اثرات ظاهراً متناقض، به انواع واکنش‌های التهابی و سازوکارهای آن‌ها مربوط می‌باشد. به عنوان مثال، سایتوکاین‌های التهابی که باعث تولید کموکاین می‌شوند، ممکن است توانایی MSCs را در جذب مونوسیت‌ها، ماکروفاژها و نوتروفیل‌ها تحریک کنند. به طور مشابه، التهاب ممکن است باعث بیان ایندول امین ۲،۳- دی اکسیژناز (IDO) توسط MSCs شده و به دنبال مهاجرت سلول‌های میلوئیدی، باعث سرکوب سیستم ایمنی شود.

مونوسیت‌ها یکی از انواع سلول‌های سیستم ایمنی ذاتی هستند که نقش مهمی در عملکرد سرکوب‌کنندگی MSCs دارند. در واقع MSCs از طریق کاهش بیان برخی از نشانگرهای سطحی مانند MHC کلاس II، CD11c و CD83 بر روی مونوسیت‌ها، منجر به ترشح سایتوکاین‌های پیش‌التهابی (proinflammatory) از جمله فاکتور نکروزکننده تومور-آلفا (TNF-α) و اینترلوکین-12 (IL-12) از آن‌ها می‌شوند. از طرف دیگر، این تغییرات باعث افزایش تولید سایتوکاین‌های ضد- التهابی (anti-inflammatory) نظیر IL-10 در مونوسیت‌ها می‌شود، که نشان‌دهنده توانایی این سلول‌ها در مهار سلول‌های دندریتیک می‌باشد(۴۶-۴۴). سلول‌های کشنده طبیعی نیز که بخشی از سلول‌های سیستم ایمنی ذاتی به شمار می‌روند، در عملکرد تعدیل‌کنندگی MSCs نقش دارند. در حقیقت MSCs با کاهش بیان گیرنده‌های NKG2D، NKP44 و NKP30 بر سطح این سلول‌ها، از تکثیر آن‌ها و تولید سایتوکاین پیش‌التهابی IFN-γ توسط سلول‌های کشنده طبیعی جلوگیری می‌کنند(۴۸، ۴۷). نوتروفیل‌ها نیز به عنوان عضو دیگری از سیستم ایمنی ذاتی در عملکرد سرکوب‌کنندگی MSCs اهمیت دارند. برای مثال، MSCs می‌توانند شدت تحریک‌های التهابی را از طریق ممانعت از تولید پراکسید هیدروژن توسط نوتروفیل‌های فعال شده کاهش دهند(۴۹). این یافته‌ها دیدگاه‌های متفاوتی از تعامل پیچیده سلول‌های ایمنی ذاتی- MSCs در یک ریز محیط التهابی و دشواری در پیش بینی مثبت بودن یا نبودن پاسخ تعدیل‌کنندگی ایمنی MSCs ارائه می‌دهند.

۲-۳- سلول‌های ایمنی اکتسابی:

سلول‌های ایمنی اکتسابی یا تطبیقی که شامل لنفوسیت‌های B و T هستند، اهمیت زیادی در تنظیم پاسخ‌های ایمنی دارند. بر اساس نتایج حاصل از مطالعه‌های مختلف، اثر MSCs در پاسخ‌های ایمنی اکتسابی بیشتر از طریق لنفوسیت‌های T اعمال می‌شوند، با این وجود، MSCs می‌توانند لنفوسیت‌های B را از طریق تماس سلول- سلول و نیز با ترشح فاکتورهای محلول، تحت تاثیر قرار دهند. پاسخ سلول‌های T به MSCs را می‌توان در سه مورد مجزا خلاصه نمود، که شامل مهار تکثیر سلول‌های T تحریک شده توسط بسیاری از محرک‌ها، تنظیم تولید و ترشح سایتوکاین‌ها (پیش‌التهابی و ضدالتهابی) از این سلول‌ها و تحت تاثیر قرار دادن تمایز زیر رده‌های مختلف سلول‌های T، به ویژه القای سلول‌های T تنظیمی (Treg) نوع ۱ (TR1) و بیان کننده Foxp3 (Foxp3$^+$ Treg) می‌باشند(۳۱). از طرف دیگر، در یک محیط التهابی، پاسخ سلول‌های ایمنی ذاتی به MSCs منجر به پاسخ ایمنی اکتسابی نیز خواهد شد. بنابراین از طریق تعدیل سلول‌های ایمنی ذاتی، این سلول‌ها اثرات تنظیمی غیرمستقیمی بر سلول‌های T و به طور بالقوه بر روی سلول‌های B دارند (۵۰).

مطالعه‌های زیادی در رابطه با مهار تکثیر سلول‌های T انجام شده است، زیرا مهار تکثیر این سلول‌ها مهم‌ترین عملکرد MSCs در محیط آزمایشگاهی است. به عنوان مثال، MSCs قادرند تکثیر سلول‌های T تحریک شده توسط میتوژن‌های پلی‌کلونال و آلوآنتی‌ژن‌ها، هم چنین فعال‌سازی سلول‌های T توسط آنتی‌بادی‌های CD3 و CD28 را مهار کنند. هم چنین این سلول‌ها از طریق تشکیل سلول‌های Treg ، تکثیر لنفوسیت‌های آلوژنیک را نیز مهار می‌کنند(۱۷). علاوه بر این، گزارش شده است که قرار گرفتن سلول‌های Treg در معرض MSCs به صورت

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-10-31]

همکشتی، توانایی سرکوب‌کنندگی ایمنی آن‌ها را به طور قابل توجهی افزایش می‌دهد. این نتایج نشان داد میانکنش‌های گیرنده مرگ سلولی برنامه‌ریزی شده-۱ (PD-1) / لیگاند B7-H1 و IL-10 ممکن است مسئول افزایش توانایی سرکوب‌کنندگی سلول‌های Treg قرار گرفته در معرض MSCs باشد(۵۱). با این حال، جالب توجه است که تخلیه سلول‌های Treg از محیط کشت هیچ تاثیری در سرکوب تکثیر سلول‌های T توسط MSCs ندارد، زیرا به نظر می‌رسد MSCs به طور ناشناخته‌ای مانع تماس فیزیکی سلول‌های T با سلول‌های ارائه‌دهنده آنتی‌ژن (APCs) می‌شوند. اگر چه سازوکار مولکولی مشخصی در این زمینه شناسایی نشده است، ولی فرضیه‌هایی در این رابطه وجود دارند. به عنوان مثال، پیشنهاد شده است که سلول‌های Treg با کاهش احتمال جدا شدن سلول‌های T از APCs، میانکنش سلول‌های T با تمایل کم به APCs را تقویت کرده و در نتیجه بدون درنظر گرفتن تحمل‌پذیر (tolerant) یا پاسخگو (responsive) بودن سلول‌های Treg، باعث تثبیت وضعیت ایمنی میشوند (۵۲).

از طرف دیگر، MSCs در تنظیم تولید و ترشح سایتوکاین‌ها از سلول‌های T دخالت دارند. گزارش‌های زیادی در این رابطه نشان می‌دهد MSCs در کاهش ترشح سایتوکاین‌های پیش‌التهابی (TNF-α، IFN-γ، IL-6 و IL-17) و نیز افزایش تولید سایتوکاین‌های ضد التهابی IL-10 و IL-4 از سلول‌های T فعال شده، نقش دارند(۵۶-۵۳). هم چنین MSCs می‌توانند از طریق تولید مولکول‌های سرکوب‌کننده‌ای مانند IDO، PGE2، TGF-β، نیتریک اکسید (NO)، هم‌اکسیژناز ۱ (HO1)، فاکتور مهاری لوسمی (LIF)، لیگاند مرگ سلولی برنامه ریزی شده-۱ (PDL-1)، فاکتور رشد کبدی (HGF) و گالکتین‌ها بر سلول‌های T اثر مستقیمی داشته باشند(۶۳-۵۶).

همان گونه که پیشتر اشاره شد، MSCs نقش مهمی در تمایز زیر رده‌های سلول‌های T دارند. از مهم‌ترین این موارد، لنفوسیت‌های T کمک‌کننده (T-helper or Th) هستند که در واقع همان سلول‌های $CD4^+$ T بوده و دارای چند زیر گروه اصلی می‌باشند که هر یک دارای خصوصیات فنوتیپی و عملکردی اختصاصی هستند(۶۴). به طور کلی می‌توان این زیر رده‌ها را به دو گروه التهابی، شامل Th1 و Th17، و سرکوب‌کننده ایمنی یا ضد التهابی، شامل Th2 و Treg، تقسیم کرد(۶۵). یکی از زیر رده‌های اصلی سلول‌های Th در تنظیم و تعدیل سیستم ایمنی، سلول‌های Treg می‌باشند که مشخصه آن‌ها وجود نشانگرهای سطحی FOXP3 و CD25 (گیرنده IL2) است(۶۱، ۵۶). سلول‌های Treg با سرکوب و مهار پاسخ‌های ایمنی، نقش بسیار مهمی در حفظ تحمل در بافت‌های مختلف دارند. مطالعه‌ها نشان می‌دهند کشت هم‌زمان MSCs با سلول‌های T، منجر به تمایز سلول‌های T Naïve به سلول‌های Treg و افزایش جمعیت آن‌ها می‌شود. به احتمال زیاد ترشح مولکول‌های محلول HLA-G از MSCs، باعث این سازوکار تمایزی می‌گردد(۶۶). از این رو به نظر می‌رسد که بخشی از توانایی MSCs در سرکوب تکثیر سلول‌های T و متعاقب آن تعدیل سیستم ایمنی به واسطه عملکرد سلول‌های Treg می‌باشد، زیرا این سلول‌ها دارای توانایی تولید مقادیر زیادی از سایتوکاین‌های ضد التهابی IL-10 و TGF-β هستند(۶۷). هم چنین MSCs با سرکوب پاسخ Th1 (زیر رده التهابی) و در نتیجه کاهش تولید IFN-γ، موجب مهار شدید پاسخ ایمنی خواهند شد(۷۰-۶۸).

برخلاف مطالعه‌های گسترده در مورد اثرات MSCs بر سلول‌های T، بررسی کمتری در مورد عملکرد MSCs بر فعال‌سازی سلول‌های B، تکثیر و تولید آنتی‌بادی انجام شده است(۷۲، ۷۱). این سلول‌ها قادرند به طور مستقیم با سلول‌های B ارتباط برقرار کنند و علاوه بر کاهش تشکیل پلاسما بلاست، باعث افزایش القای سلول‌های B تنظیم‌کننده (Breg) می‌شوند(۷۳). برای مثال، نتایج یک پژوهش بر روی مدل‌های پیوند و GvHD مزمن عودکننده نشان داد به دنبال تزریق MSCs، میزان سلول‌های Breg از نوع $CD5^+$ افزایش یافته و علائم بیماری بهبود یافت که نشان‌دهنده دخالت احتمالی پاسخ سلول‌های B در اثرات تعدیل‌کنندگی ایمنی MSCs می‌باشد(۷۴). سلول‌های Breg به واسطه خاصیت سرکوب‌کنندگی ایمنی خود، نقش مهمی

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-10-31]

در ایجاد تحمل یا تولرانس (tolerance) در سیستم ایمنی دارند(۷۵). بررسی‌ها نشان داده است که سلول‌های Breg تولیدکننده IL-10، سلول‌های T افکتور(effector) از نوع $CD4^+$ را به سلول‌های Treg از نوع $Foxp3^+$ تبدیل می‌کنند. از طرفی مطالعه دقیق‌تر این سازوکارها مشخص کرد که اثر تحریکی MSCs در تشکیل سلول‌های Breg و تولید IL-10 از طریق عوامل واسطه‌ای محلول اعمال نمی‌شود، بلکه به نظر می‌رسد این تغییرات وابسته به تماس مستقیم سلول- سلول بوده و یا حداقل در نتیجه مجاورت نزدیک MSCs با سلول‌های مربوطه ایجاد می‌گردد(۷۶).

بر اساس منابع اثر MSCs بر سلول‌های B بسیار متفاوت و گاهی متناقض گزارش شده است. به عنوان مثال، برخی منابع اثر MSCs بر روی سلول‌های B را غیرمستقیم و از طریق عملکرد مهاری آن‌ها بر سلول‌های T از نوع $CD4^+$ می‌دانند(۷۷). برعکس، مطالعه‌های دیگری تعامل MSCs با سلول‌های B را به طور مستقیم توسط جمعیت $CD19^+$ در نظر گرفته‌اند که باعث مهار تکثیر این سلول‌ها و توقف آن‌ها در فاز G0/G1 چرخه سلولی می‌گردد(۷۸، ۷۱). هم چنین MSCs با قرار گرفتن در معرض سلول‌های دندریتیک، باعث کاهش سلول‌های B از نوع $CD38^+/CD138^+$ و در نتیجه مهار تمایز آن‌ها خواهند شد. از طرفی MSCs با تنظیم کاهشی بیان CXCR4، CXCR5 و CCR7 در سلول‌های B، منجر به کاهش کموتاکسی این سلول‌ها به گیرنده‌های اختصاصی خود (شامل CXCL12 و CXCL13) می‌شوند که متعاقب آن خانه‌گزینی سلول‌های B به سمت دستگاه‌های لنفوئیدی دچار اختلال می‌گردد (۸۰، ۷۹). با وجود این یافته‌ها، گزارش‌های دیگری نیز وجود دارند که حاکی از کاهش تکوین و تمایز انواع سلول‌های B توسط MSCs می‌باشند. در یک مطالعه MSCs تحریک شده توسط یک آگونیست TLR-9 باعث شد تکثیر سلول‌های B و تمایز آن‌ها به سلول‌های پلاسمای حافظه‌ای به شدت افزایش یابد. بررسی‌های قبلی نشان داده بود MSCs مشتق از مغز استخوان، سطح پایینی از TLR-9 را بروز می‌دهند. به‌نظر می‌رسد سازوکار اثر MSCs بر سلول‌های B بیشتر بر اساس تماس سلول - سلول باشد، علی‌رغم این که تحریک MSCs توسط آگونیست TLR-9 باعث تولید IL-6 (فاکتور رشد قدرتمند سلول‌های B) در آن‌ها می‌گردد. علاوه بر این مشخص شده است CD40 در رده‌های مختلف MSCs بیان کمی داشته و لیگاند آن (CD40L) نیز احتمالاً تولید برخی از سایتوکاین‌های تحریک‌کننده رشد سلول‌های B را ارتقاء می‌دهد(۸۱).

۴- سلول‌های بنیادی مزانشیمی و سازوکارهای سرکوب/تعدیل سیستم ایمنی:

همان گونه که اشاره شد، ویژگی منحصر به فرد MSCs، توانایی سرکوب و تعدیل پاسخ‌های ایمنی می‌باشد و این کار را با اثر مهاری بر انواع سلول‌های سیستم ایمنی بدن- ذاتی و اکتسابی- انجام می‌دهند(۸۲). عملکردهای سرکوب/تعدیل‌کنندگی MSCs ناشی از ارتباطاتی است که با سلول‌های ایمنی دارند که به صورت تماس مستقیم سلول- سلول و یا به واسطه عوامل ترشحی پاراکراین رخ می‌دهد(۲). مطالعه‌های زیادی نشان می‌دهند عملکرد تعدیل ایمنی توسط ترشحات پاراکراینی MSCs بر روی هر دو سیستم ایمنی ذاتی و اکتسابی صورت می‌گیرد. ترشحاتی هم‌چون PGE2 و IL-10 با اثر بر روی ماکروفاژها و مونوسیت‌ها، سیستم ایمنی ذاتی را سرکوب می‌کنند. از طرفی سرکوب سیستم ایمنی اکتسابی توسط MSCs از طریق میانکنش آن‌ها با سلول‌های دندریتیک توسط PGE2 و TSG6 و نیز سلول‌های T با ترشح فاکتور رشد تغییر دهنده بتا (Transforming growth factor-beta or TGF-β)، ایندول آمین دی‌اکسیژناز (Indoleamine 2,3-dioxygenase or IDO)، فاکتور مهارکننده لوسمی (Leukemia inhibitory factor or LIF)، HLA-G، Gal-1 و Gal-9 عمل می‌کند(۸۳).

۴-۱- سرکوب/تعدیل سیستم ایمنی توسط تماس سلول- سلول:

یک روش برای تعدیل پاسخ ایمنی توسط MSCs، ارتباط مستقیم آن‌ها با انواع سلول‌های دستگاه ایمنی از طریق تماس سلول- سلول می‌باشد. در تعامل با مولکول‌ها و گیرنده‌های سطح سلول، این سلول‌ها مستقیماً مسیرهای پایین دست در سلول‌های ایمنی مختلف را تعدیل می‌کنند.

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-10-31]

این کار با تحت تأثیر قرار دادن تکثیر و بقای سلول‌های ایمنی، و هم چنین تولید افکتورها انجام می‌گیرد. دو مولکول اصلی در سطح MSCs که در این تماس سلول-سلول مشارکت دارند، مولکول‌های هم‌محرک PD-L1 (لیگاند مرگ برنامه‌ریزی شده) -programmed death) (ligand 1 و FASL (Fas ligand یا FASLG- که به عنوان عضو ششم خانواده لیگاند TNF شناخته می‌شود) می‌باشند(۲۶). این لیگاندها باعث ارتباط MSCs با گیرنده‌های سطحی سلول‌های ایمنی و در نتیجه از دست رفتن عملکرد ایمونولوژیک آن‌ها می‌شوند(۸۴، ۲). پروتئین مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی (PD-1 یا CD279) که به عنوان گیرنده PD-L1 بر روی سلول‌های ایمنی بیان میشود، با اتصال به لیگاند خود (PD-L1) بر روی MSCs، سیگنال مهاری را از آن‌ها به سلول‌های T انتقال می‌دهد. بنابراین، توانایی MSCs فعال شده با IFN-γ به منظور سرکوب تکثیر سلول‌های T تا حدی با تنظیم PD-L1 و افزایش سطح آن‌ها در MSCs مرتبط است، در حالی که مطالعه‌ها نشان داده کاهش بیان PD-L1 در MSCs این اثرات سرکوب‌کننده را در آن‌ها مسدود می‌کند(۸۵).

هم چنین بررسی‌ها در رابطه با نقش FAS/FASL در این راستا، حاکی از عملکرد مهاری آن‌ها به صورت القای آپوپتوز در سلول‌های T می‌باشد(۸۶). نتایج یک مطالعه نشان داد که MSCs با ترشح پروتئین جذب کننده مونوسیتی (Monocyte chemotactic protein 1 or MCP-1)، باعث جذب سلول‌های T فعال شده به سمت محل التهاب و القای آپوپتوز در سلول‌های T از طریق مسیر FAS می‌شوند. در ادامه سلول‌های آپوپتوز شده توسط ماکروفاژها فاگوسیت شده و ماکروفاژها نیز به تبع آن، TGF-β ترشح می‌کنند که پیامد آن، تمایز سلول‌های T سالم به سلول‌های Treg است. سلول‌های Treg از طریق ترشح فاکتورهای ضد التهابی مانند IL-4 و IL-10 باعث افزایش تحمل سیستم ایمنی می‌گردند(۸۶). علاوه بر این لیگاندها، MSCs دارای چندین مولکول چسبنده (adhesion molecules) سطحی مشترک با اپیتلیوم تیموسی (thymic epithelium) هستند که میانکنش آن‌ها را با سلول‌های T تسهیل می‌کند، از جمله ICAM-1، VCAM-1 و LFA-3 (۷۹).

در برخی از موارد، مجاورت MSCs با سلول‌های دیگر، در فعال‌سازی عملکرد تعدیل‌کنندگی آن‌ها نقش دارد. معمولاً در چنین مواردی مسیرهای پیام‌رسانی داخل سلولی درگیر هستند، از جمله برخی از فاکتورهای رونویسی هم‌چون STAT3 و NF-κB که در عملکرد تعدیل‌کنندگی MSCs نقش مهمی را ایفا می‌کنند. به عنوان مثال، مجاورت MSCs با سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن، (Antigen presenting cells or APCs) منجر به افزایش معنادار بیان STAT-3 در هر دو سلول و در نتیجه مهار تکثیر سلول‌های T می‌گردد. این در حالی است که ممانعت از بیان STAT3 در APCs باعث معکوس شدن عملکرد سرکوب کنندگی MSCs بر روی تکثیر سلول‌های T می‌شود. از این رو به نظر می‌رسد القای فعالیت تنظیمی APCs بر روی MSCs، وابسته به تماس آن‌ها بوده و به واسطه مسیر پیام‌رسانی STAT3 صورت می‌گیرد(۸۷). مطالعه‌های زیادی در رابطه با عملکرد فاکتور رونویسی NF-κB و ارتباط آن با فعالیت سرکوب‌کنندگی MSCs انجام شده است که نشان می‌دهند بیان NF-κB در MSCs، با فعال‌سازی عملکرد سرکوب‌کنندگی این سلول‌ها همراه است. فعال شدن این مسیر توسط TNF-α صورت می‌گیرد که به دنبال تحریک سلول‌های T از آن‌ها تولید می‌شود. اطلاعات زیادی که در مورد فعال‌سازی MSCs مرتبط با NF-κB به دست آمده، نشان می‌دهد مسیر پیام‌رسانی TNF-α /NF-κB در درجه اول منجر به مهار تکثیر سلول‌های T می‌شود. هم چنین این گزارش‌ها بیان می‌کنند مهار NF-κB ظرفیت سرکوب‌کنندگی MSCs را از بین می‌برد، زیرا داروهایی که با فعال‌سازی NF-κB تداخل دارند، به طور قابل توجهی اثرات سرکوب کنندگی MSCs را کاهش می‌دهند(۸۹، ۸۸). با وجود این که نتایج بسیاری از مطالعه‌ها حاکی از تضعیف فعالیت تعدیل‌کنندگی MSCs در اثر جلوگیری از تماس مستقیم آن‌ها با سلول‌های ایمنی است، ولی با این حال برخی از گزارش‌های منتشر شده تاییدکننده چنین اثری نمی‌باشند، که نشان می‌دهد چندین

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-10-31]

مکانیسم احتمالی دیگر نیز در این مسیر وجود دارند، از جمله مداخله سلول‌های Treg، نقش ریز محیط‌های التهابی، آپوپتوز MSCs و غیره.

۲-۴- سرکوب/تعدیل سیستم ایمنی توسط عوامل ترشحی پاراکراین:

مجموعه ترشحات یا سکرتوم MSCs (secretome) شامل اجزای مختلفی از جمله عوامل رشد، سایتوکاین‌ها، کموکاین‌ها، واسطه‌های ضد التهابی و اگزوزوم‌ها (exosomes) می‌باشد. یافته‌های موجود نشان می‌دهند که این مؤلفه‌ها اثرات تعدیل‌کنندگی متفاوتی بر انواع سلول‌های ایمنی دارند. بر اساس نوع تحریک MSCs توسط محرک‌های خارجی، از جمله عوامل عفونی، التهاب و هایپوکسی، اثرات پاراکراین MSCs می‌تواند هر دو حالت پیش‌التهابی و ضدالتهابی را شامل گردد(۹۱). در واقع ترشح اغلب این فاکتورهای پاراکراین تحت تاثیر فاکتورهای محیطی میزبان قرار دارد، زیرا ویژگی‌های تعدیل ایمنی در MSCs اغلب هنگام قرار گرفتن در معرض التهاب بروز می‌کنند(۹۲). مطالعه‌های *ex vivo* بسیاری نشان داده‌اند که گستره وسیعی از اثرات پاراکراینی تعدیل‌کننده ایمنی بر روی اجزای اصلی سیستم ایمنی اکتسابی، شامل لنفوسیت‌های B و T، سلول‌های دندریتی (DCs) و سلول‌های NK، اعمال می‌شوند. این اثرات می‌توانند هم به طور مستقیم این سلول‌ها را درگیر کنند و هم از طریق سلول‌های واسطی مانند ماکروفاژها و مونوسیت‌ها و سپس ایجاد DCs تحمل‌پذیر(tolerogenic) و/یا پاسخ سلول‌های Treg اعمال شوند(۹۱).

۱-۲-۴- سایتوکاین‌ها:

تجزیه و تحلیل ترشحات حاصل از تزریق MSCs در ریز محیط بافت‌های ملتهب نشان داده است که این ترشحات حاوی انواع سایتوکاین‌های مختلفی هم چون TGF-β، IL-10، CCL2، IL-6 و IL-7 می‌باشد(۹۳). پروتئین TGF-β یکی از مهم‌ترین سایتوکاین‌های درگیر در پاسخ ایمنی است که توسط ژن *TGF-B1* کد می‌شود. ترشح این سایتوکاین توسط MSCs برای القای سلول‌های Treg و مهار فعال‌سازی لنفوسیت‌ها بسیار حیاتی است. بر اساس منابع، هم پس از همکشتی MSCs با سلول‌های T و هم چنین در اثر اعمال IFN-γ، ترشح آن از MSCs افزایش یافته و نقش مهمی در سرکوب‌کنندگی ایمنی توسط آن‌ها دارد(۹۴).

اینترلوکین-۱۰ (IL-10) یکی از سایتوکاین‌های ضد التهابی شناخته شده است که علاوه بر لکوسیت‌ها (سلول‌های ایمنی ذاتی و اکتسابی)، توسط MSCs نیز ترشح می‌شود و عملکرد ضد التهابی آن در فرآیند سرکوب سیستم ایمنی بسیار حائز اهمیت می‌باشد(۹۷-۹۵، ۱۶). هم چنین برخی از یافته‌ها حاکی از اثرات پیش‌التهابی IL-10 است به طوری که به نظر می‌رسد منجر به افزایش آپوپتوز در سلول‌های Treg و تحریک برداشت آنتی‌ژن توسط سلول‌های ارائه دهنده آنتی‌ژن می‌شود(۹۸). اینترلوکین-۶ (IL-6) نیز سایتوکاین دیگری است که توسط MSCs تولید شده و نقش مهمی در عملکرد تعدیل‌کنندگی این سلول‌ها دارد. علی‌رغم بیان مداوم، ژن *IL-6* تحت تاثیر IL-1α نیز با افزایش بیان روبرو می‌شود. این ژن بسته به منبع ساخت، هم فعالیت پیش‌التهابی و هم فعالیت ضد التهابی دارد. این سایتوکاین با ممانعت از فرآیند آپوپتوز در لنفوسیت‌ها و نوتروفیل‌ها، فعالیت پیش‌التهابی بروز می‌دهد (۹۹، ۴۹)، در عین حال با جلوگیری از تمایز مونوسیت‌ها به DCs در بلوغ این سلول‌ها تداخل کرده و باعث کاهش عملکرد ارائه آنتی‌ژن توسط آن‌ها و در نتیجه تضعیف فرآیند فعال‌سازی سلول‌های T می‌شود(۴۴). از طرف دیگر افزایش تولید PGE2 که با ترشح IL-6 مرتبط است، رابطه معکوسی با تکثیر سلول‌های T دارد، از این رو باعث فعالیت ضدالتهابی می‌شود(۹۱).

فاکتور مهاری لوسمی (Leukemia inhibitory factor (LIF ، یک سایتوکاین عملکردی است که به طور مداوم توسط MSCs بیان می‌شود. نام‌گذاری این گلیکوپروتئین با توجه به توانایی آن در مهار تکثیر رده سلولی لوسمی میلوئید، صورت گرفته است. این سایتوکاین علاوه بر هماهنگی پاسخ ایمنی هومورال و سلولی، با فعالیت ضد ویروسی ذاتی خود، اولین خط دفاعی در برابر پاتوژن‌ها را بروز می‌دهد(۱۰۰). LIF با فعالیت تعدیل ایمنی، نقشی اساسی در برقراری حاملگی، به ویژه تحمل ایمنی در رابط

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-10-31]

مادری- جنینی ایفا می‌کند. علاوه بر این، LIF عامل مهمی در بیان Foxp3 در سلول‌های Treg است(۱۰۱).

علاوه بر MSCs که با ترشح مخلوطی از سایتوکاین‌ها بر عملکرد سیستم ایمنی و تنظیم آن اثرگذارند، سلول‌های سیستم ایمنی نیز با تولید این سایتوکاین‌ها با MSCs میانکنش می‌کنند. تاکنون مطالعه‌های زیادی در رابطه با سایتوکاین‌های تولید شده توسط لکوسیت‌های فعال و نقش آن‌ها در سرکوب/تعدیل سیستم ایمنی انجام شده است. بیشتر گزارش‌ها بیان کننده اثر این سایتوکاین‌ها در عملکرد تعدیل‌کنندگی MSCs هستند، به طوری که ترشح سایتوکاین‌های پیش‌التهابی هم‌چون IFN-γ، TNF-α، IL-1α و IL-1β از لکوسیت‌های تحریک شده را عامل افزایش چنین عملکردی توسط MSCs می‌دانند. یکی از مهم‌ترین سایتوکاین‌ها در این ارتباط، IFN-γ است که نشان‌دهنده اثر متقابل MSCs و لکوسیت‌های فعال بر یکدیگر می‌باشد، بدین معنی که ترشح این سایتوکاین از لنفوسیت‌ها باعث افزایش عملکرد تعدیل‌کنندگی MSCs می‌شود و از طرفی MSCs نیز تولید آن را در لنفوسیت‌ها مهار می‌کنند(۱۰۵-۱۰۲).

۲-۲-۴- عوامل رشد:

یکی از نکات جالب توجه در مورد MSCs، تولید مجموعه‌ای از عوامل رشد به ویژه در حضور سایتوکاین‌های التهابی است. این فاکتورهای رشد می‌توانند پتانسیل بازساختی سلول‌های بنیادی ساکن را فعال کرده، هم‌چنین رگ‌زایی را تقویت و استروما را بازسازی کنند(۲۶). فاکتور رشد کبدی (Hepatocyte growth factor or HGF) که در فرآیندهایی همچون اندام‌زایی و رگ‌زایی نقش دارد، عامل مهم دیگری در فعالیت سرکوب‌کنندگی MSCs بوده و تکثیر سلول‌های T را مهار می‌کند. چندین مطالعه تاکنون نقش این پروتئین را در این رابطه اثبات کرده‌اند، به‌طوری‌که آنتی‌بادی ضد این پروتئین، ویژگی سرکوب‌کنندگی MSCs را متوقف می‌کند(۹۱). یافته‌های اخیر نشان می‌دهند به‌کارگیری HGF در حضور سایتوکاین LIF، در مدل‌های حیوانی انسفالومیلیتیس خود ایمن (EAE or autoimmune encephalomyelitis experimental)، دارای اثرات سودمندی در بهبودی بیماری می‌باشد، به طوری که با اثر تزریق MSCs در این مدل‌ها قابل مقایسه است(۱۰۶، ۵۹). در مطالعه‌ای که توسط بای و همکاران صورت گرفت، مشخص شد که مصرف HGF به تنهایی در مدل حیوانی EAE می‌تواند بهبودی این بیماری را افزایش دهد(۱۰۷). گزارش‌های بسیاری در مورد نقش HGF و LIF در مهار تمایز سلول‌های Th1 و Th17 وجود دارند. نتایج این بررسی‌ها نشان داده است که LIF بیان کینازهای تنظیم شده با سیگنال خارج سلولی (Extracellular signal-regulated kinases or ERKs) و سرکوبگر پیام‌دهی سایتوکاینی ۳ (Suppressor of cytokine signaling 3 or SOCS3) را افزایش داده و در عین حال، فعال‌سازی STAT3 را، که یک عامل کلیدی برای القای تمایز سلول‌های Th17 است، کاهش می‌دهد(۱۰۷، ۵۹). با این وجود، بررسی‌های بیشتری جهت تعیین نحوه عملکرد و هماهنگی فاکتورهای رشد برای حفظ هموستاز ایمنی و تقویت پتانسیل بازساختی بافت‌ها لازم است.

۳-۲-۴- عوامل ضدالتهابی:

علاوه بر سایتوکاین‌ها و عوامل رشد، طیف گسترده‌ای از عوامل ضد التهابی مختلف، شامل آنزیم‌ها، پروتئین‌ها، گلیکوپروتئین‌ها و مشتقات اسیدهای چرب، به صورت متصل به غشاء و یا محلول، ویژگی‌های سرکوب‌کنندگی MSCs را ایجاد می‌کنند، که از جمله آن‌ها می‌توان به HLA-G، IDO، iNOS، PGE2، TSG6، HO1 و galectins اشاره نمود(۱۰۸، ۳۱، ۲). از مدت‌ها پیش پروستاگلاندین‌ها را مرتبط با التهاب می‌دانستند و تولید آن‌ها در سلول از آراشیدونیک اسید و توسط آنزیم‌های سیکلواکسیژناز (Cyclooxygenase) صورت می‌گیرد. یکی از این ترکیبات پروستاگلاندین E2 (PGE2) می‌باشد که ویژگی‌های ضدالتهابی و تعدیل‌کننده ایمنی داشته و به عنوان یکی از عوامل ضدالتهابی اصلی ترشح شده توسط MSCs تحریک شده، شناخته می‌شود(۶۲). تولید PGE2 توسط MSCs از طریق سازوکارهای غیرمستقیم با القای ترشح IL-10 توسط

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-10-31]

ماکروفاژها، مهار بلوغ DCs، سرکوب عملکرد سیتوتوکسیک سلول‌های کشنده طبیعی و القای سلول‌های Treg مرتبط است(۲۶). آنزیم‌های سیکلواکسیژناز با دو ایزوفرم شناخته شده COX-1 و COX-2 در ساخت PGE2 نقش دارند و ژن‌های مسئول کد کردن آن‌ها *PTGS1* و *PTGS2* می‌باشند. ایزوفرم COX-1 در اغلب سلول‌ها وجود دارد در حالی‌که COX-2 یک آنزیم القایی است که تولید آن توسط سایتوکاین‌ها و فاکتورهای رشد تحریک می‌شود. مطالعات نشان داده بیش‌بیان *PTGS2* در سلول‌های سرطانی باعث افزایش تولید *PGE2* و در نتیجه تقویت فعالیت سرکوب‌کنندگی ایمنی در آن‌ها می‌شود و متعاقب آن، رگ‌زایی و تهاجم در این سلول‌ها افزایش یافته و نسبت به آپوپتوز مقاوم می‌شوند(۱۰۹). در یک مطالعه درون‌تنی که توسط نمت و همکارانش در مدل موشی انجام گرفت، با بستن ناحیه گردنی و ایجاد سپسیس ناشی از سوراخ، مشخص شد تزریق BM-MSCs بقای حیوانات را از طریق تولید PGE2 طولانی‌تر می‌کند. هم چنین نتایج همین مطالعه نشان داد می‌توان تولید PGE2 در MSCs را توسط مسیر پیام‌دهی LPS/TLR4 که با لیپوپلی‌ساکارید (Lipopolysaccharide or LPS) فعال می‌شود، القا نمود(۱۱۰). گیرنده‌های Toll-like (TLRs) در پستانداران گیرنده‌هایی هستند که در لایه زاینده کد شده و توسط سلول‌های سیستم ایمنی ذاتی که به‌واسطه موتیف‌های ساختاری مختص پاتوژن‌ها (الگوهای مولکولی مرتبط با پاتوژن یا Pathogen-associated molecular patterns or PAMPs) تحریک شده‌اند، بیان می‌شوند. مهم‌تر این که، میانکنش‌های TLR بیان سایتوکاین‌های پیش‌التهابی و هم چنین بلوغ عملکردی APCs سیستم ایمنی ذاتی را تحریک می‌کند(۱۱۱). در مطالعه نمت و همکاران، حساسیت‌زدایی (desensitization) مسیر پیام‌دهی LPS در MSCs با تخریب (knock down) کردن گیرنده TLR4 از طریق پروتئین آداپتور MYD88 (پاسخ اولیه تمایز میلوئیدی ۸۸)، باعث شد تولید PGE2 در این سلول‌ها و همچنین اثرات درمانی تزریق آن‌ها در مدل حیوانی سپسیس، از بین برود(۱۱۰).

TSG6 یک پروتئین متصل شونده به هیالورونان است که توسط MSCs تحریک شده با TNF تولید می‌شود و باعث تسکین التهاب و تقویت ترمیم بافت در مدل‌های حیوانی آرتریت، انفارکتوس میوکارد، آسیب قرنیه، آسیب حاد ریه و پریتونیت می‌شود(۲۶). به کارگیری این پروتئین می‌تواند باعث سرکوب التهاب شود و این فرآیند را با القای ماکروفاژهای پیش‌التهابی به سمت یک فنوتیپ ضد التهابی (که با حضور نشانگرهایی مانند آرژیناز ۱ و پروتئین شبه-کیتیناز ۳، که با عنوان CHI3L3 یا CHIL3 نامیده می‌شود، شناسایی می‌شوند) انجام می‌دهد. هم چنین TSG6 می‌تواند آسیب حاد ریوی ناشی از LPS را نیز کاهش دهد (۳۷). از سوی دیگر، TSG6 ارتباط TLR2 را با پروتئین MYD88 مهار کرده و در ادامه با ایجاد اختلال در مسیر NF-κB، از فعال‌سازی رونویسی از ژن‌های التهابی وابسته به این فاکتور جلوگیری می‌کند(۲۶). جالب توجه است که TSG6 رها شده توسط MSCs می‌تواند به CD44 متصل شده و مهاجرت نوتروفیل‌ها، مونوسیت‌ها و ماکروفاژها به بافت‌های ملتهب را مهار کند(۱۱۲). در مجموع، عوامل ضدالتهابی مانند PGE2 و TSG6، عوامل کلیدی هستند که در سرکوب سلول‌های ایمنی ذاتی توسط MSCs نقش بسیار مهمی را ایفا می‌کنند.

خانواده نیتریک اکسید سنتاز، آنزیم‌هایی هستند که تولید نیتریک اکسید از L-آرژنین (L-Arg) را کاتالیز می‌کنند. نیتریک اکسید، رادیکال آزاد واکنشگری است که در بسیاری از فرآیندهای زیستی به عنوان میانجی ایفای نقش می‌کند. تاکنون ایزوفرم‌های مختلفی از این آنزیم شناسایی شده که در اثر پیرایش متناوب تولید می‌شوند. ژن *NOS1* در اغلب سلول‌های انسانی بیان می‌شود در حالی که ژن *NOS2* نوع القایی این آنزیم (Inducible NO synthase or iNOS)، را کد کرده که ترکیبی از سایتوکاین‌ها و لیپوپلی ساکاریدها باعث القای آن می‌شوند. نیتریک اکسید رها شده توسط MSCs منجر به کاهش تکثیر سلول‌های T و هم چنین کاهش فسفریلاسیون پروتئین STAT5 در آن‌ها می‌گردد(۱۱۳). فسفریلاسیون STAT5 باعث انتقال آن به هسته جهت تنظیم رونویسی از ژن‌های هدف، از جمله گیرنده IL-2 (CD25) می‌شود. بیان این گیرنده باعث تمایل بالای سلول‌های T جهت پاسخ ایمنی مؤثر می‌گردد(۱۱۴).

خانواده آنزیم‌های هم‌اکسیژناز(Hemeoxygenase or

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-10-31]

HO) در کاتابولیسم مولکول هم نقش اساسی دارند. این آنزیم در سلول‌های انسانی دارای دو ایزوفرم (HO-1 و HO-2) است که توسط ژن‌های *HMOX1* و *HMOX2* کد می‌شوند. ایزوفرم HO-2 به‌طور مداوم بیان می‌شود در حالی که ایزوفرم HO-1 القایی بوده و توسط سوبسترای خود، مولکول هم (Heme)، و طیفی از سایتوکاین‌های التهابی، هم چنین در پاسخ به استرس‌های اکسیداتیو بیان می‌شود. نقش این ژن‌ها در ویژگی سرکوب ایمنی اثبات شده است، به عنوان مثال در یک مطالعه مشخص شد مهار HO-1 و iNOS به طور هم زمان در MSCs رت منجر به کاهش اثر مهاری این سلول‌ها بر روی تکثیر سلول‌های T می‌گردد. در بخش درون‌تنی همین مطالعه، تزریق MSCs باعث تاخیر پس زدن پیوند قلب در رت‌ها شد، در حالی که با مهار همزمان HO-1 و iNOS در MSCs، این تأخیر دیده نشد(۵۸). علاوه بر این HO-1 تولید شده توسط MSCs انسانی باعث القای تمایز سلول‌های T از نوع CD4- naive به سلول‌های T کمکی ۳ (Th3) تولید کننده TGF-β می‌گردد(۱۱۵).

از جمله مهمترین عوامل ضد التهابی درگیر در فعالیت سرکوب ایمنی، ایندول آمین دی‌اکسیژناز (IDO) می‌باشد که یک آنزیم هم‌دار است. مطالعه‌های زیادی نشان داده‌اند که تحریک MSCs توسط سایتوکاین IFN-γ منجر به بیان آنزیم IDO در این سلول‌ها می‌شود(۱۱۷، ۱۱۶، ۱۰۲، ۹۷، ۱۶). این آنزیم مرحله اول (محدود کننده سرعت) در مسیر کاتابولیسم آمینواسید تریپتوفان (Trp) به N– فورمیل کینورنین(N-Formylkynurenine) را کاتالیز می‌کند(۱۱۸). آنزیم IDO دارای دو ایزوفرم است که توسط ژن‌های *IDO1* و *IDO2* کد شده و در تبدیل Trp به Kyn نقش دارند هر چند که با نرخ فعالیت متفاوتی عمل می‌کنند، به طوری که IDO2 به میزان بسیار کمتری نسبت به IDO1 بیان شده و فعالیت آنزیمی آن تنها ۳٪ تا ۵٪ IDO1 می‌باشد. بیان این ژن توسط IFN-γ القاء شده که منجر به افزایش کاتابولیسم Trp و بالا رفتن میزان Kyn می‌شود. مطالعه‌های زیادی تاکنون نشان داده که IDO با کاهش سطح Trp و افزایش متابولیت‌های حاصل از آن، به ویژه Kyn، باعث تعدیل و سرکوب ایمنی می‌گردد(۱۱۹). گزارش‌های زیادی در رابطه با فعالیت سرکوب‌کنندگی متابولیت‌های مسیر Kyn وجود دارند، به عنوان مثال، مشخص شده Kyn برای لنفوسیت‌ها سمی بوده و رونویسی از گیرنده آریل هیدروکربن (Aryl hydrocarbon receptor or AHR) را تقویت می‌کند. در ادامه افزیش بیان این ژن باعث القای تمایز سلول‌های T از نوع $CD4^+$ به سلول‌های سرکوب‌کننده ایمنی Treg می‌شود(۱۲۰). این ویژگی در سلول‌های توموری نیز دیده شده است به طوری که فعالیت این آنزیم در ریز محیط اطراف بافت‌های توموری باعث تحمل ایمنی در آن‌ها می‌شود. در حقیقت تخلیه این ریزمحیط‌ها از Trp باعث توقف چرخه سلولی در سلول‌های T شده و از طریق مهار Mechanistic target of rapamycin complex 1 (mTORC1)) و القای یک پاسخ استرسی که GCN2 را فعال می‌کند، آپوپتوز را در این سلول‌ها افزایش می‌دهد(۱۱۹).

HLA-G یک آنتی‌ژن غیرکلاسیک از MHC کلاس I است که با توجه به توزیع منحصر به بافت و چند شکلی‌های محدود در ناحیه کدکننده آن، از مولکول‌های کلاسیک HLA کلاس I متمایز است. HLA-G می‌تواند به صورت هفت ایزوفرم پروتئینی مجزا بیان شود که هر یک به‌واسطه ویرایش متناوب یک رونوشت ویژه رمزگذاری می‌شوند. این پروتئین هم به‌صورت غشایی و هم محلول وجود دارد، چهار ایزوفرم آن پروتئین‌های متصل به غشاء (HLA-G1، HLA-G2، HLA-G3 و HLA-G4) و سه ایزوفرم دیگر پروتئین‌های محلول هستند (HLA-G5، HLA-G6 و HLA-G7)(۱۲۱). HLA-G که اولین بار در رابط مادری– جنینی شناسایی شد، عاملی کلیدی در تعدیل پاسخ‌های ایمنی ذاتی و اکتسابی شناخته می‌شود و تاثیر مهاری قابل توجهی بر روی تکثیر لنفوسیت‌ها دارد(۱۲۲). این آنتی‌ژن عملکردهای تعدیل‌کنندگی سیستم ایمنی را به واسطه میانکنش با گیرنده‌هایی که به طور متفاوتی توسط سلول‌های ایمنی بیان می‌شوند، اعمال می‌کند، از جمله LILRB1 (یا ILT2 / CD85j)، LILRB2 (یا ILT4 / CD85d) و KIR2DL4 (CD158d)(۱۲۳). علاوه بر این

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-10-31]

گیرنده‌ها، HLA-G هم چنین می‌تواند بدون تعامل با گیرنده سلول‌های T، به CD8 متصل شده و منجر به تحریک سلول‌های کشنده طبیعی و فعال‌سازی آپوپتوز در سلول‌های T از نوع $CD8^+$، هم چنین تنظیم افزایشی و ترشح FASL گردد(۶۶). HLA-G نقشی اساسی در فرآیندهای مرتبط با بارداری و تحمل مادری و پیوند دارد. بیان این پروتئین توسط MSCs می‌تواند به‌طور مثبتی با سایتوکاین‌های IL-10 و LIF تعدیل شود. مولکول‌های دیگری هم چون گلوکوکورتیکوئید و اینترفرون-β (IFN-β) نیز در تنظیم بیان HLA-G در سلول‌های ایمنی نقش دارند(۱۲۳).

۴-۲-۴- اگزوزوم‌ها:

اگزوزوم‌ها (exosomes) وزیکول‌های خارج سلولی هستند که با ادغام اجسام چندوزیکولی (Multivesicular bodies or MVs) با غشای پلاسمایی تشکیل می‌شوند. اگزوزوم‌های به دست آمده از MSCs غنی از mRNAs یا microRNAs (miRNAs) هستند و اثرات درمانی آن‌ها در مدل‌های آسیب حاد کلیه (Acute kidney injury or AKI)، آسیب کبدی و آسیب‌های ناشی از ایسکمی- خون‌رسانی مجدد میوکاردی، به‌طور گسترده‌ای مورد بررسی قرار گرفته است(۱۲۶-۱۲۴). به عنوان مثال، مشخص شده که اثرات درمانی اگزوزوم‌های به دست آمده از MSCs مشتق از ژله وارتون (Wharton's jelly or WJ)، بر روی یک مدل حیوانی AKI به واسطه miR-15a، miR-15b و miR-16 ایجاد می‌گردد. اکثر این مولکول‌های miRNA به صورت مهارکننده بیان لیگاند CX3CL1 که یک جاذب شیمیایی قوی برای ماکروفاژها بوده و به طور عمده در سلول‌های اندوتلیال بیان می‌شود، عمل کرده و در نتیجه باعث سرکوب تجمع ماکروفاژهای پیش‌التهابی در کلیه می‌شوند (۱۲۶). علاوه بر اگزوزوم‌ها، MSCs هم چنین MVs بزرگتری را که حاوی وزیکول‌های شبه لیزوزومی و میتوکندری‌های کامل هستند، آزاد می‌کنند. این موضوع نشان می‌دهد که MVs حاوی این اندامک‌ها به صورت اتوفاگوزوم از MSCs آزاد شده و برای میتوفاژی در سلول‌های همسایه مورد هدف قرار می‌گیرند(۳۴). در واقع MSCs با آزاد کردن اگزوزوم‌های $CD44^+$، ماکروفاژها را نسبت به دریافت اتوفاگوزوم‌های حاوی میتوکندری تحمل‌پذیر می‌کنند. این انتقال که در پاسخ به استرس اکسیداتیو داخل سلولی صورت می‌گیرد باعث افزایش بیوانرژتیک ماکروفاژها می‌گردد. از طرف دیگر، اگزوزوم‌های حاوی miRNAs تنظیمی با سرکوب مسیر پیام‌دهی TLR، ماکروفاژها را نسبت به میتوکندری‌های بلعیده شده غیرحساس می‌کنند(۱۲۷، ۳۴).

۵- سلول‌های بنیادی مزانشیمی و ریزمحیط‌های التهابی:

در ابتدا تصور عمومی در رابطه با عملکردهای سرکوب‌کنندگی سیستم ایمنی توسط MSCs این بود که چنین فعالیت‌هایی بیشتر بنیادین بوده و مربوط به ویژگی‌های ذاتی این سلول‌ها هستند. در سال‌های اخیر بسیاری از بررسی‌های آزمایشگاهی شامل هم‌کشتی MSCs با تلفیقی از سلول‌های تک هسته‌ای خون محیطی که دارای هاپلوتیپ‌های مختلف کمپلکس اصلی سازگاری بافتی هستند و یا مطالعه‌های درون‌تنی شامل پیوند MSCs به حیوانات یا انسان‌هایی که از بیماری‌های التهابی رنج می‌برند، حاکی از اثرات سرکوبی شدید MSCs بر فعال‌سازی و تکثیر سلول‌های T و پاسخ‌های التهابی مرتبط با آن‌ها بودند (۱۲۹، ۱۲۸). این در حالی است که مطالعه‌های دیگری که هم‌کشتی MSCs و سلول‌های T را در غیاب پیام‌های فعال‌سازی مورد بررسی قرار دادند، اثر مهاری MSCs را در بقای سلول‌های T تایید نکردند(۱۳۰). در بررسی‌های مشابه دیگری، هم‌کشتی MSCs با هیبریدوما و یا بلاستومای سلول T که قادر است بدون پیام فعال‌سازی تکثیر یافته و سایتوکاین‌های التهابی نیز ترشح نمی‌کنند، هیچ‌گونه پاسخ مهارکننده‌ای در پی نداشت(۱۲۹). جالب توجه است که قرارگرفتن MSCs در معرض ترکیبی از سایتوکاین‌ها مانند IFN-γ با TNF یا IL-1 باعث شد تکثیر هیبریدوما و بلاستومای سلول T تقریبا به‌طور کامل مهار گردد(۹۸). این یافته‌ها به‌وضوح نشان می‌دهد که ظرفیت‌های سرکوب‌کنندگی سیستم ایمنی در MSCs، ذاتی نبوده بلکه به دنبال سایتوکاین‌های التهابی در ریزمحیط برانگیخته می‌شوند. یکی از این سایتوکاین‌ها IL-17 است

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-10-31]

که در واکنش‌های پیش‌التهابی مربوط به عفونت و بیماری‌های خودایمن نقش داشته و باعث ارتقای عملکرد سرکوب‌کنندگی MSCs برانگیخته شده با ترکیبی از IFN-γ و TNF می‌گردد(۱۳۱).

نکته قابل توجه این است که MSCs همیشه اثر سرکوب‌کنندگی سیستم ایمنی را بروز نمی‌دهند، بلکه در شرایط خاص ممکن است فعالیت پیش‌التهابی نیز داشته باشند. به عنوان مثال، وجود سطوح پایین IFN-γ و TNF می‌تواند اثر تحریک‌کنندگی بر روی MSCs داشته باشد که نشانگر اثر تغییرات سطح سایتوکاین‌های پیش‌التهابی بر حالت تنظیم ایمنی این سلول‌ها می‌باشد(۲۶). همان‌طور که انتظار می‌رود، تغییر در ساختار عوامل التهابی در بافت‌ها می‌تواند بر پتانسیل تنظیم ایمنی MSCs مؤثر باشد. به عنوان مثال، فعال‌سازی گیرنده TLR4 (که توسط لیپوپلی‌ساکارید باکتری‌ها القا می‌شود)، منجر به از بین رفتن اثرات سرکوب‌کنندگی MSCs بر روی سلول‌های تک هسته‌ای خون محیطی می‌گردد(۱۳۲). به‌طور مشابه عوامل سرکوب‌کننده دیگری هم‌چون TGF-β، اینترفرون نوع ۱، سیکلوسپورین و دگزامتازون نیز باعث عملکرد پیش‌التهابی در MSCs می‌شوند(۱۳۴، ۱۳۳، ۵۰، ۲۷). برای مثال نتایج مطالعه چن و همکاران بر روی مدل‌های موشی سیروز کبدی نشان داد مصرف دگزامتازون مانع از عملکرد تعدیل‌کنندگی ایمنی و ترمیم بافت MSCs در این حیوانات شد(۵۰). هم چنین مطالعه‌های درون‌تنی دیگری که با استفاده از مدل‌های بیماری‌های التهابی (مانند GvHD و انسفالومیلیت تجربی خودایمن) صورت گرفت نیز نشان دادند اثر درمانی تزریق MSCs در ابتدای دوره بیماری یا هنگام عود (relapse)- هنگامی که التهاب کمتر است- به شدت مهار می‌شود(۱۳۵، ۵۵). این یافته‌ها نشان می‌دهد که جهت القای خاصیت سرکوب‌کنندگی سیستم ایمنی در MSCs، وجود سطح معینی از التهاب مورد نیاز است و از نتایج چنین مطالعه‌هایی می‌توان در بهینه‌سازی روش‌های درمانی استفاده کرد. با این وجود، افزایش سطح سایتوکاین‌های التهابی در بیماران مبتلا به بیماری‌های التهابی قابل قبول نخواهد بود، ازاین‌رو رویکردهای جایگزینی هم چون پیش‌تیمار سلول‌ها با محیط‌های التهابی قبل از تزریق مورد توجه زیادی قرار گرفته است(۲۶).

علاوه بر محرک‌های التهابی، عوامل دیگری نیز در فنوتیپ تعدیل‌کنندگی ایمنی MSCs نقش دارند، از جمله شرایط هیپوکسی و ترکیبات تشکیل دهنده ماتریکس خارج سلولی (Extracellular matrix or ECM). در حقیقت هیپوکسی یکی از شاخص‌های بارز پاتولوژیک ریز محیط‌های التهابی است و می‌تواند بر روند التهاب تأثیر به سزایی داشته باشد(۱۳۶). هنگامی که MSCs در شرایط هیپوکسی قرار می‌گیرند، ترشح عواملی مانند IL-6، فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (Vascular endothelial growth factor or VEGF) و کموکاین در آن‌ها تحریک می‌شود(۱۳۷). مطالعه‌هایی که بر روی مدل‌های حیوانی انفارکتوس میوکارد انجام شده نشان می‌دهد شرایط هیپوکسیک، اثرات درمانی MSCs را تقویت می‌کند(۱۳۸). به طور معمول التهاب با تغییرات ناهنجار در ECM همراه است و اجزای ECM مانند کلاژن و گلیکوپروتئین‌ها در اثر عملکرد آنزیم‌هایی هم چون متالوپروتئینازها دچار تغییرات چشمگیری شده و در نهایت بر چسبندگی، مهاجرت و فعال‌سازی انواع سلول‌های مختلف تأثیر می‌گذارند(۱۳۹). برخی از داده‌های آزمایشگاهی نشان می‌دهند که این تغییرات ECM از طریق فرآیندی معروف به حافظه مکانیکی، عملکرد MSCs را تحت تأثیر قرار می‌دهد(۱۴۰). اجزای خاص ECM و ساختار سه بعدی آن می‌تواند به عنوان پیامی باشد که خصوصیات و عملکرد MSCs را تعدیل کند. به عنوان مثال، MSCs که در داربست‌های سه بعدی کلاژنی کشت شده‌اند در مقایسه با سلول‌های کشت شده بر روی سطوح غیر فیزیولوژیک و سفت مانند ظروف کشت پلاستیکی، تعداد بیشتری از فاکتورهای ایمنی را تولید کرده و فعالیت لنفوسیت‌های آلوژن را بیشتر سرکوب می‌کنند(۱۴۱). اگرچه سازوکارهای این مشاهدات هنوز مشخص نیست اما گمان می‌رود که پیام‌های ECM احتمالاً ویژگی‌های ایمونولوژیک MSCs را در بدن تعلیم می‌دهند(۲۶). علاوه‌بر اثر مکانیکی، ماتریکس ترشح شده از MSCs دارای آنزیم‌های متالوپروتئینازی است که قادرند

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-10-31]

گیرنده IL-2 (CD25) را از سطح سلول‌های T فعال جدا کرده و باعث افت تولید IL-2 و در ادامه IFN-γ گردند. در نتیجه این کاهش، تکثیر سلول‌های T نیز از طریق مسیر پیام‌دهی NF-κB کاهش می‌یابد(۱۴۲).

۶- آپوپتوز سلول‌های بنیادی مزانشیمی و سرکوب/تعدیل سیستم ایمنی:

علی‌رغم فرصت‌هایی که برای کاربردهای درمانی MSCs وجود دارد، مطالعه‌هایی که ردیابی این سلول‌ها را در بدن هدف قرار داده نشان می‌دهند که MSCs تزریقی در بافت‌های آسیب‌دیده دوام چندانی ندارند(۱۴۴، ۱۴۳). یکی از توضیحات احتمالی، آغاز واکنش‌های ایمنی به دنبال تزریق این سلول‌ها است، مانند القای آپوپتوز در آن‌ها به واسطه اجزای سیستم کمپلمان. اگرچه MSCs چندین مهارکننده سیستم کمپلمان از جمله CD46، CD55 و CD59 را بیان می‌کنند، اما قادر نیستند در برابر حمله کمپلمان‌های فعال که توسط مسیرهای کلاسیک، جایگزین و لکتین تولید می‌شوند، مقاومت کنند(۲۶). برای مثال، C5a آنافیلاتوکسینی که از طریق فعال‌سازی کمپلمان C5 تولید می‌شود، یک جاذب شیمیایی قوی است که با تجمع و فعال‌سازی نوتروفیل‌ها موجب آسیب به MSCs تزریق شده می‌شود. تزریق یک آنتاگونیست گیرنده C5a به‌طور قابل توجهی این آسیب را کاهش می‌دهد(۱۴۵).

در یک مدل موشی از GvHD مشخص شد به دنبال تزریق MSCs، سلول‌هایی که با سلول‌های ایمنی سیتوتوکسیک مواجه شدند، تحت آپوپتوز وابسته به پرفورین قرار گرفتند(۱۴۶). جالب توجه است که این فرآیند برای بروز فعالیت تعدیل‌کنندگی MSCs ضروری است. در این مطالعه که توسط گالو و همکاران صورت گرفت، مشخص شد بیمارانی که فعالیت سیتوتوکسیک بالایی در برابر MSCs تزریق شده بروز می‌دهند، نسبت به افراد دارای فعالیت اندک سیتوتوکسیک، پاسخ بهتری را نسبت به درمان با این سلول‌ها نشان می‌دهند. این یافته‌ها حاکی از ضرورت حضور فاگوسیت‌ها در افراد گیرنده جهت بروز عملکرد سرکوب‌کنندگی MSCs است، به نحوی که فاگوسیت‌هایی که سلول‌های آپوپتوز شده را بلعیده بودند، بیان IDO و القای سرکوب سیستم ایمنی را از خود نشان دادند(۱۴۶). مطالعه‌های دیگری نیز چنین اثرات سرکوب‌کنندگی را در سلول‌های آپوپتوزشده تایید کرده‌اند. به‌عنوان مثال، مشخص شده که سلول‌های طحال آپوپتوزشده، مشابه مکانیسم MSCs آپوپتوزشده و احتمالاً از طریق افزایش بیان iNOS یا IDO، عمر پیوند آلوژنیک سلول‌های قلب را افزایش می‌دهند(۱۴۹-۱۴۷).

۷- تحریک عملکرد سرکوب/تعدیل سیستم ایمنی در سلول‌های بنیادی مزانشیمی:

این درک که سایتوکاین‌های التهابی می‌توانند MSCs را برای کسب یک فنوتیپ سرکوب‌کننده تحریک کنند، اولین بار به وسیله یافته‌هایی که نشان داد تیمار MSCs با ترکیبی از IFN-γ همراه با TNF یا IL-1 باعث القای شدید کموکاین‌ها و هم چنین بیان iNOS (در مورد MSCs جوندگان) یا IDO (در مورد MSCs انسانی و سایر پستانداران) شده و در ادامه منجر به مهار تکثیر سلول‌های T می‌شود، مشخص گردید(۵۷). ازاین‌رو، MSCs در حضور سایتوکاین‌های التهابی عملکرد بسیار سرکوب‌کننده‌ای از خود بروز می‌دهند. در حقیقت، یک MSC می‌تواند در شرایط مناسب تکثیر بیش از ۱۰۰ سلول T را مهار کند، پاسخی که بسیار شدیدتر از چیزی است که تنها توسط سلول‌های Treg ایجاد می‌شود(۱۲۹). در واقع فعال‌سازی MSCs و بروز عملکردهای سرکوب/ تعدیل‌کنندگی آن‌ها در محوری که شامل کموکاین‌ها- iNOS / IDO است، صورت می‌گیرد(۲۶). اکثر کموکاین‌هایی که توسط MSCs فعال شده با سایتوکاین‌ها تولید می‌شوند، لیگاندهایی هستند که می‌توانند به گیرنده‌های کموکاینی CXCR3 و CCR5 متصل شوند، که عبارتند از CCL5، CXCL9، CXCL10 و CXCL11. این کموکاین‌ها جاذب‌های شیمیایی شناخته شده‌ای برای سلول‌های ایمنی از جمله سلول‌های T هستند(۱۵۰، ۸۰، ۲۶). مطالعه‌هایی که با استفاده از میکروسکوپ‌های زمان گذر(Time-lapse) انجام شده نشان داد سلول‌های T به طور فعال در مجاورت MSCs فعال شده با سایتوکاین‌ها تجمع می‌یابند. این یافته‌ها نشان می‌دهد MSCs برای جذب

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-10-31]

سلول‌های T شیبی از لیگاندهای متصل شونده به گیرنده‌های CXCR3 و CCR5 ایجاد می‌کنند. هم چنین این بررسی‌ها نشان داد مهار دارویی یا ژنتیکی CXCR3 یا CCR5 از مهاجرت سلول‌های T و اثر سرکوب‌کنندگی MSCs جلوگیری می‌کند، امری که نقش مهم میانکنش کموکاین (لیگاند)-گیرنده را در عملکردهای سرکوب/ تعدیل‌کنندگی MSCs یادآوری می‌کند(۱۲۹).

همان طور که گفته شد، MSCs فعال شده با سایتوکاین، iNOS یا IDO را بیان می‌کنند. IDO یک آنزیم کاتابولیک در مسیر متابولیسم تریپتوفان است، در نتیجه بر انواع سیستم‌های زیستی تأثیر می‌گذارد درحالی‌که iNOS در تولید NO نقش دارد. با به کارگیری این مسیرها در MSCs، NO یا IDO نقشی مهمی را در اثرات سرکوب‌کنندگی این سلول‌ها، به ویژه بر روی سلول‌های T، ایفا کرده که این موضوع نیز توسط مطالعه‌های مختلف نشان داده شده است. به عنوان مثال، حذف یا مهار iNOS باعث کاهش فعالیت سرکوب کنندگی ناشی از التهاب در MSCs در سیستم‌های همکشتی MSCs-T cells می‌شود. هم چنین مطالعات نشان داد کمبود iNOS در MSCs، اثرات درمانی این سلول‌ها را در مدل‌های آسیب حاد کبدی و فیبروز کبدی از بین می‌برد(۱۳۱، ۵۰). به خوبی مشخص شده است که تولید NO که توسط iNOS کاتالیز می‌شود، منجر به توقف چرخه سلولی در سلول‌های T از طریق اثرگذاری بر مسیر پیام‌دهی JAK-STAT می‌شود(۱۵۱). علاوه بر مهار تکثیر سلول‌های T به‌طور مستقیم، افزایش تولید NO هم چنین می‌تواند فعالیت پروتئین کیناز فعال شده با میتوژن (Mitogen-activated protein kinase or MAPK) و فاکتور رونویسی NF-κB را تعدیل کرده و در تولید سایتوکاین‌های پیش‌التهابی توسط ماکروفاژها اختلال ایجاد کند(۱۵۲). اگر چه اثرات دقیق IDO بر سلول‌های ایمنی به طور کامل درک نشده است، اما حذف ژنتیکی یا مهار شیمیایی IDO با ۱- متیل-D-تریپتوفان اثرات سرکوب‌کنندگی MSCs انسانی را از بین می‌برد که نقش مهم IDO را در این فرآیند برجسته می‌کند(۱۵۳). هم چنین IDO بیان شده توسط MSCs فعالیت ایمنی ذاتی را با القای مونوسیت‌ها برای تمایز به ماکروفاژهای شبه-M2 تنظیم می‌کند، در نتیجه می‌تواند التهاب را کاهش داده و فرآیندهای ترمیم مؤثر را مهار کند(۱۵۴). در مجموع، این یافته‌ها نشان‌دهنده پیامدهای مهم تعامل بین کموکاین‌ها و iNOS یا IDO برای عملکردهای سرکوب کننده سیستم ایمنی در MSCs هستند.

نتیجه‌گیری

همان‌گونه که اشاره شد، سرکوب سیستم ایمنی به واسطه MSCs از طریق هم‌افزایی مکانیسم‌های وابسته به تماس سلول- سلول و فاکتورهای محلول عمل می‌کند. این سلول‌ها پتانسیل تعدیل ایمنی بدن را از طریق تغییرات عملکردی مونوسیت‌ها/ماکروفاژها، سلول‌های دندریتی، سلول‌های T، سلول‌های B و سلول‌های کشنده طبیعی اعمال می‌کنند(۱۵۵). به طور خاص، مونوسیت‌ها / ماکروفاژها و سلول‌های Treg ضدالتهابی نقش برجسته‌ای را در این زمینه ایفا می‌کنند، زیرا آن‌ها پتانسیل تعدیل ایمنی خود را در تعامل پیچیده‌ای که توسط MSCs کاتالیز می‌شود، آشکار می‌کنند. تعامل بین MSCs، مونوسیت‌ها و سلول‌های Treg اغلب به سایتوکاین‌های ترشح شده توسط MSCs منتسب می‌شود، اگر چه شواهد در حال افزایشی وجود دارند که این فرآیندها را به تعامل مستقیم سلول- سلول متکی می‌دانند، هرچند که در طی این سازوکارها متابولیسم سلولی لزوماً دست نخورده باقی نمی‌ماند(۱۵۸- ۱۵۶، ۷۶). سرکوب سیستم ایمنی به واسطه MSCs که در حال حاضر به عنوان ابزار بسیار قدرتمندی در زمینه جلوگیری از واکنش‌های حاد رد پیوند، سلول درمانی و پزشکی بازساختی شناخته شده است، یک پتانسیل ذاتی نیست بلکه توسط عوامل محیطی القا می‌شود(۳۵). اگرچه MSCs پس از تجویز به سرعت ناپدید می‌شوند، اما اثرات سرکوب‌کننده ایمنی آن‌ها در بدن به‌طرز قابل توجهی به مدت طولانی‌تری باقی می‌ماند. با توجه به این که مایع رویی حاصل از کشت این سلول‌ها به تنهایی می‌تواند در معالجه برخی از بیماری‌ها مؤثر باشد، ممکن است خود MSCs جزو ضروری در ایجاد این اثرات درمانی نباشند. به عبارت دیگر، آیا ترمیم بافتی مبتنی بر تمایز MSCs برای درمان یک بیماری کافی است و یا فاکتورهای تولید شده

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-10-31]

توسط این سلول‌ها هستند که ریزمحیط بافت آسیب دیده را تغییر داده و باعث بهبودی ذاتی آن می‌شوند(۳۱). برقراری ارتباط بین اثرات مختلف تعدیل سیستم ایمنی بدن به واسطه MSCs هم چنان یک چالش بالقوه است، به خصوص که این سلول‌ها بسیار ناهمگن بوده و به خاطر وجود محرک‌های التهابی یا ضدالتهابی گسترده در محیط، در معرض تغییرات قابل توجهی قرار دارند. پیش‌بینی می‌شود تلاش‌های دانشمندان در سال‌های آینده نقش دقیق MSCs در فرآیندهای درمانی را روشن کند، این که آیا این اثرات ناشی از عملکردهای جبرانی این سلول‌ها بر مبنای خودنوزایی و تمایز آن‌ها است و یا در نتیجه اثرات سرکوب‌کننده ایمنی این سلول‌ها به‌واسطه ترشح عوامل پاراکراین یا تماس آن‌ها با سایر سلول‌های سیستم ایمنی بدن، بروز می‌کند.

References:

1- Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, Jaiswal RK, Douglas R, Mosca JD, *et al*. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. Science 1999; 284(5411): 143-7.
2- Li H, Shen S, Fu H, Wang Z, Li X, Sui X, *et al*. Immunomodulatory functions of mesenchymal stem cells in tissue engineering. Stem Cells Int 2019; 2019: 9671206.
3- Ullah I, Subbarao RB, Rho GJ. Human mesenchymal stem cells - current trends and future prospective. Biosci Rep 2015; 35(2): e00191.
4- Roemeling-van Rhijn M, Reinders ME, Franquesa M, Engela AU, Korevaar SS, Roelofs H, *et al*. Human allogeneic bone marrow and adipose tissue derived mesenchymal stromal cells induce $CD8^+$ cytotoxic T cell reactivity. J Stem Cell Res Ther 2013; 3(Suppl 6): 004.
5- Naderi S, Akbarzadeh Niaki M, Mahdavi Shahri N, Moghaddam Matin M, Fereidoni M, Naseri F. *In vitro* histological investigation of interactions between rat decellularized large intestine scaffold and human adipose derived mesenchymal stem cells. Vet Res Forum 2015; 6(3): 251-5.
6- Hu Y, Liao L, Wang Q, Ma L, Ma G, Jiang X, *et al*. Isolation and identification of mesenchymal stem cells from human fetal pancreas. J Lab Clin Med 2003; 141(5): 342-9.
7- in 't Anker PS, Noort WA, Scherjon SA, Kleijburg-van der Keur C, Kruisselbrink AB, van Bezooijen RL, *et al*. Mesenchymal stem cells in human second-trimester bone marrow, liver, lung, and spleen exhibit a similar immunophenotype but a heterogeneous multilineage differentiation potential. Haematologica 2003; 88(8): 845-52.
8- In 't Anker PS, Scherjon SA, Kleijburg-van der Keur C, de Groot-Swings GM, Claas FH, Fibbe WE, *et al*. Isolation of mesenchymal stem cells of fetal or maternal origin from human placenta. Stem Cells 2004; 22(7): 1338-45.
9- Kim EY, Lee KB, Kim MK. The potential of mesenchymal stem cells derived from amniotic membrane and amniotic fluid for neuronal regenerative therapy. BMB Rep 2014; 47(3): 135-40.
10- 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.
11- Eslaminejad MB, Eftekhari-Yazdi P. Mesenchymal stem cells: *In vitro* differentiation among bone and cartilage cell lineages. Yakhteh Med J 2007; 9(3): 69-158.
12- 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.
13- Zomorodian E, Baghaban Eslaminejad M. Mesenchymal stem cells as a potent cell source for bone regeneration. Stem Cells Int 2012; 2012: 980353.
14- 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.
15- 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.
16- Zhang Q, Shi S, Liu Y, Uyanne J, Shi Y, Shi S, *et al*. 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.
17- Zhao Q, Ren H, Han Z. Mesenchymal stem cells: Immunomodulatory capability and clinical potential in immune diseases. J Cell Immunotherapy 2016; 2(1): 3-20.
18- Lai P, Weng J, Guo L, Chen X, Du X. Novel insights into MSC-EVs therapy for immune diseases. Biomark Res 2019; 7(1): 6.
19- Zhou BO, Yue R, Murphy MM, Peyer JG, Morrison SJ. Leptin-receptor-expressing mesenchymal stromal cells represent the main source of bone formed by adult bone marrow. Cell Stem Cell 2014; 15(2): 154-68.
20- Schraufstatter IU, DiScipio RG, Zhao M, Khaldoyanidi SK. C3a and C5a are chemotactic factors for human mesenchymal stem cells, which cause prolonged ERK1/2 phosphorylation. J Immunol 2009; 182(6):

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-10-31]

3827-36.
21- Leibacher J, Henschler R. Biodistribution, migration and homing of systemically applied mesenchymal stem/stromal cells. Stem Cell Res Ther 2016; 7(1): 7.
22- Gao P, Zhou Y, Xian L, Li C, Xu T, Plunkett B, *et al*. Functional effects of TGF-β1 on mesenchymal stem cell mobilization in cockroach allergen–induced asthma. J Immunol 2014; 192(10): 4560-70.
23- Park D, Spencer JA, Koh BI, Kobayashi T, Fujisaki J, Clemens TL, *et al*. Endogenous bone marrow MSCs are dynamic, fate-restricted participants in bone maintenance and regeneration. Cell Stem Cell 2012; 10(3): 259-72.
24- Li J, Guo W, Xiong M, Han H, Chen J, Mao D, *et al*. Effect of SDF-1/CXCR4 axis on the migration of transplanted bone mesenchymal stem cells mobilized by erythropoietin toward lesion sites following spinal cord injury. Int J Mol Med 2015; 36(5): 1205-14.
25- Acosta SA, Tajiri N, Hoover J, Kaneko Y, Borlongan CV. Intravenous bone marrow stem cell grafts preferentially migrate to spleen and abrogate chronic inflammation in stroke. Stroke 2015; 46(9): 2616-27.
26- Shi Y, Wang Y, Li Q, Liu K, Hou J, Shao C, *et al*. Immunoregulatory mechanisms of mesenchymal stem and stromal cells in inflammatory diseases. Nat Rev Nephrol 2018; 14(8): 493-507.
27- Inoue S, Popp FC, Koehl GE, Piso P, Schlitt HJ, Geissler EK, *et al*. Immunomodulatory effects of mesenchymal stem cells in a rat organ transplant model. Transplantation 2006; 81(11): 1589-95.
28- Kuo YR, Goto S, Shih HS, Wang FS, Lin CC, Wang CT, *et al*. Mesenchymal stem cells prolong composite tissue allotransplant survival in a swine model. Transplantation 2009; 87(12): 1769-77.
29- Renner P, Eggenhofer E, Rosenauer A, Popp F, Steinmann J, Slowik P, *et al*. Mesenchymal stem cells require a sufficient, ongoing immune response to exert their immunosuppressive function. Transplant Proc 2009; 41(6): 2607-11.
30- Li W, Ren G, Huang Y, Su J, Han Y, Li J, *et al*. Mesenchymal stem cells: a double-edged sword in regulating immune responses. Cell Death Differ 2012; 19(9): 1505-13.
31- Ma S, Xie N, Li W, Yuan B, Shi Y, Wang Y. Immunobiology of mesenchymal stem cells. Cell Death Differ 2014; 21(2): 216-25.
32- Zhang Y, Chopp M, Liu XS, Katakowski M, Wang X, Tian X, *et al*. Exosomes derived from mesenchymal stromal cells promote axonal growth of cortical neurons. Mol Neurobiol 2017; 54(4): 2659-73.
33- Lou G, Song X, Yang F, Wu S, Wang J, Chen Z, *et al*. Exosomes derived from miR-122-modified adipose tissue-derived MSCs increase chemosensitivity of hepatocellular carcinoma. J Hematol Oncol 2015; 8(1): 122.
34- Phinney DG, Di Giuseppe M, Njah J, Sala E, Shiva S, St Croix CM, *et al*. Mesenchymal stem cells use extracellular vesicles to outsource mitophagy and shuttle microRNAs. Nat Commun 2015; 6: 8472.
35- Kadle RL, Abdou SA, Villarreal-Ponce AP, Soares MA, Sultan DL, David JA, *et al*. Microenvironmental cues enhance mesenchymal stem cell-mediated immunomodulation and regulatory T-cell expansion. PLoS One 2018; 13(3): e0193178.
36- Vasandan AB, Jahnavi S, Shashank C, Prasad P, Kumar A, Prasanna SJ. Human Mesenchymal stem cells program macrophage plasticit by altering their metabolic status via a PGE 2-dependent mechanism. Sci Rep 2016; 6: 38308.
37- Mittal M, Tiruppathi C, Nepal S, Zhao Y-Y, Grzych D, Soni D, *et al*. TNFα-stimulated gene-6 (TSG6) activates macrophage phenotype transition to prevent inflammatory lung injury. Proc Natl Acad Sci U S A 2016; 113(50): E8151-E8.
38- Wang G, Cao K, Liu K, Xue Y, Roberts AI, Li F, *et al*. Kynurenic acid, an IDO metabolite, controls TSG-6-mediated immunosuppression of human mesenchymal stem cells. Cell Death Differ 2018; 25(7): 1209-23.
39- Selleri S, Bifsha P, Civini S, Pacelli C, Dieng MM, Lemieux W, *et al*. Human mesenchymal stromal cell-secreted lactate induces M2-macrophage differentiation by metabolic reprogramming. Oncotarget 2016; 7(21): 30193-210.
40- Yang Q, Zheng C, Cao J, Cao G, Shou P, Lin L, *et al*. Spermidine alleviates experimental autoimmune encephalomyelitis through inducing inhibitory macrophages. Cell Death Differ 2016; 23(11): 1850-61.
41- Song HB, Park SY, Ko JH, Park JW, Yoon CH, Kim DH, *et al*. Mesenchymal stromal cells inhibit inflammatory lymphangiogenesis in the cornea by suppressing macrophage in a TSG-6-dependent manner. Mol Ther 2018; 26(1): 162-72.
42- Sala E, Genua M, Petti L, Anselmo A, Arena V, Cibella J, *et al*. Mesenchymal stem cells reduce colitis in mice via release of TSG6, independently of their localization to the intestine. Gastroenterology 2015; 149(1): 163-76. e20.
43- Shi Y, Du L, Lin L, Wang Y. Tumour-associated mesenchymal stem/stromal cells: emerging therapeutic targets. Nat Rev Drug Discov 2017; 16(1): 35-52.
44- 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.
45- 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.
46- 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.
47- 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.
48- Spaggiari GM, Capobianco A, Becchetti S, Mingari MC, Moretta L. Mesenchymal stem cell-natural killer

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-10-31]

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.
49- 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.
50- Chen X, Gan Y, Li W, Su J, Zhang Y, Huang Y, *et al*. The interaction between mesenchymal stem cells and steroids during inflammation. Cell Death Dis 2014; 5(1): e1009.
51- Yan Z, Zhuansun Y, Chen R, Li J, Ran P. Immunomodulation of mesenchymal stromal cells on regulatory T cells and its possible mechanism. Exp Cell Res 2014; 324(1): 65-74.
52- Yamaguchi T, Teraguchi S, Furusawa C, Machiyama H, Watanabe TM, Fujita H, *et al*. Theoretical modeling reveals that regulatory T cells increase T-cell interaction with antigen-presenting cells for stable immune tolerance. Int Immunol 2019; 31(11): 743-53.
53- 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-β. J Neuroimmunol 2009; 207(1-2): 83-91.
54- 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.
55- 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.
56- Aggarwal S, Pittenger MF. Human mesenchymal stem cells modulate allogeneic immune cell responses. Blood 2005; 105(4): 1815-22.
57- Su J, Chen X, Huang Y, Li W, Li J, Cao K, *et al*. Phylogenetic distinction of iNOS and IDO function in mesenchymal stem cell-mediated immunosuppression in mammalian species. Cell Death Differ 2014; 21(3): 388.
58- Chabannes D, Hill M, Merieau E, Rossignol J, Brion R, Soulillou JP, *et al*. A role for heme oxygenase-1 in the immunosuppressive effect of adult rat and human mesenchymal stem cells. Blood 2007; 110(10): 3691-4.
59- Cao W, Yang Y, Wang Z, Liu A, Fang L, Wu F, *et al*. Leukemia inhibitory factor inhibits T helper 17 cell differentiation and confers treatment effects of neural progenitor cell therapy in autoimmune disease. Immunity 2011; 35(2): 273-84.
60- 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. European J Immunol 2005; 35(5): 1482-90.
61- 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.
62- Hsu WT, Lin CH, Chiang BL, Jui HY, Wu KK, Lee CM. Prostaglandin E2 potentiates mesenchymal stem cell–induced IL-10^+ IFN-γ^+ $CD4^+$ regulatory T cells to control transplant arteriosclerosis. J Immunol 2013; 190(5): 2372-80.
63- Groh ME, Maitra B, Szekely E, Koç ON. Human mesenchymal stem cells require monocyte-mediated activation to suppress alloreactive T cells. Exp Hematol 2005; 33(8): 928-34.
64- Zhu J, Yamane H, Paul WE. Differentiation of effector CD4 T cell populations. Annu Rev Immunol 2009; 28: 445-89.
65- Zhu J, Paul WE. Peripheral CD4+ T-cell differentiation regulated by networks of cytokines and transcription factors. Immunol Rev 2010; 238(1): 247-62.
66- 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+ CD2°highFOXP3+ regulatory T cells. Stem Cells 2008; 26(1): 212-22.
67- Loser K, Beissert S. Regulatory T cells: banned cells for decades. J Invest Dermatol 2012; 132(3): 864-71.
68- 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.
69- 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.
70- Herrero C, Perez-Simon J. Immunomodulatory effect of mesenchymal stem cells. Braz J Med Biol Res 2010; 43(5): 425-30.
71- Corcione A, Benvenuto F, Ferretti E, Giunti D, Cappiello V, Cazzanti F, . Human mesenchymal stem cells modulate B-cell functions. Blood 2006; 107(1): 367-72.
72- Fan L, Hu C, Chen J, Cen P, Wang J, Li L. Interaction between mesenchymal stem cells and B-cells. Int J Mol Sci 2016; 17(5): 650.
73- Franquesa M, Mensah F, Huizinga R, Strini T, Boon L, Lombardo E, *et al*. Human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells abrogate plasmablast formation and induce regulatory B cells independently of T helper cells. Stem Cells 2015; 33(3): 880-91.
74- 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.
75- Rosser EC, Mauri C. Regulatory B cells: origin, phenotype, and function. Immunity 2015; 42(4): 607-12.
76- Luk F, Carreras-Planella L, Korevaar SS, de Witte SF, Borràs FE, Betjes MG, *et al*. Inflammatory conditions dictate the effect of mesenchymal stem or stromal cells on B cell function. Front Immunol 2017; 8: 1042.
77- Comoli P, Ginevri F, Maccario R, Avanzini MA, Marconi M, Groff A, *et al*. Human mesenchymal stem cells inhibit antibody production induced *in vitro* by

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-10-31]

allostimulation. Nephrol Dial Transplant 2007; 23(4): 1196-202.
78- Tabera S, Pérez-Simón JA, Díez-Campelo M, Sánchez-Abarca LI, Blanco B, López A, *et al*. The effect of mesenchymal stem cells on the viability, proliferation and differentiation of B-lymphocytes. Haematologica 2008; 93(9): 1301-9.
79- Brunel M, Herr F, Durrbach A. Immunosuppressive properties of mesenchymal stem cells. Curr Transplant Rep 2016; 3(4): 574-91.
80- Ahmadian kia N, Bahrami AR, Ebrahimi M, Matin MM, Neshati Z, Almohaddesin MR, *et al*. Comparative analysis of chemokine receptor's expression in mesenchymal stem cells derived fromh human bone marrow and adipose tissue. J Mol Neurosci 2011; 44(3): 178-85.
81- Traggiai E, Volpi S, Schena F, Gattorno M, Ferlito F, Moretta L, *et al*. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells induce both polyclonal expansion and differentiation of B cells isolated from healthy donors and systemic lupus erythematosus patients. Stem Cells 2008; 26(2): 562-9.
82- Uccelli A, Pistoia V, Moretta L. Mesenchymal stem cells: a new strategy for immunosuppression? Trends Immunol 2007; 28(5): 219-26.
83- Fontaine MJ, Shih H, Schafer R, Pittenger MF. Unraveling the mesenchymal stromal cells' paracrine immunomodulatory effects. Transfus Med Rev 2016; 30(1): 37-43.
84- Gu YZ, Xue Q, Chen YJ, Yu GH, Qing MD, Shen Y, *et al*. Different roles of PD-L1 and FasL in immunomodulation mediated by human placenta-derived mesenchymal stem cells. Hum Immunol 2013; 74(3): 267-76.
85- Sheng H, Wang Y, Jin Y, Zhang Q, Zhang Y, Wang L, *et al*. A critical role of IFNγ in priming MSC-mediated suppression of T cell proliferation through up-regulation of B7-H1. Cell Res 2008; 18(8): 846-57.
86- 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.
87- Gur-Wahnon D, Borovsky Z, Beyth S, Liebergall M, Rachmilewitz J. Contact-dependent induction of regulatory antigen-presenting cells by human mesenchymal stem cells is mediated via STAT3 signaling. Exp Hematol 2007; 35(3): 426-33.
88- Ding Y, Liang X, Zhang Y, Yi L, Shum HC, Chen Q, *et al*. Rap1 deficiency-provoked paracrine dysfunction impairs immunosuppressive potency of mesenchymal stem cells in allograft rejection of heart transplantation. Cell Death Dis 2018; 9(3): 386.
89- Dorronsoro A, Ferrin I, Salcedo JM, Jakobsson E, Fernandez-Rueda J, Lang V, *et al*. Human mesenchymal stromal cells modulate T-cell responses through TNF-alpha-mediated activation of NF-kappaB. Eur J Immunol 2014; 44(2): 480-8.
90- Xue Q, 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.
91- Fontaine MJ, Shih H, Schäfer R, Pittenger MF. Unraveling the mesenchymal stromal cells' paracrine immunomodulatory effects. Transfus Med Rev 2016; 30(1): 37-43.
92- 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.
93- Maffioli E, Nonnis S, Angioni R, Santagata F, Calì B, Zanotti L, *et al*. Proteomic analysis of the secretome of human bone marrow-derived mesenchymal stem cells primed by pro-inflammatory cytokines. J Proteomics 2017; 166: 115-26.
94- Patel SA, Meyer JR, Greco SJ, Corcoran KE, Bryan M, Rameshwar P. Mesenchymal stem cells protect breast cancer cells through regulatory T cells: role of mesenchymal stem cell-derived TGF-β. J Immunol 2010; 184(10): 5885-94.
95- 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.
96- 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(1): 114-31.
97- Ryan J, Barry F, Murphy J, Mahon BP. Interferon-γ does not break, but promotes the immunosuppressive capacity of adult human mesenchymal stem cells. Clin Exp Immunol 2007; 149(2): 353-63.
98- Kyurkchiev D, Bochev I, Ivanova-Todorova E, Mourdjeva M, Oreshkova T, Belemezova K, *et al*. Secretion of immunoregulatory cytokines by mesenchymal stem cells. World J Stem Cells 2014; 6(5): 552-70.
99- 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.
100- Nasef A, Mazurier C, Bouchet S, Francois S, Chapel A, Thierry D, *et al*. Leukemia inhibitory factor: Role in human mesenchymal stem cells mediated immunosuppression. Cell Immunol 2008; 253(1-2): 16-22.
101- DelaRosa O, Lombardo E, Beraza A, Mancheno-Corvo P, Ramirez C, Menta R, *et al*. Requirement of IFN-γ–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.
102- Krampera M, Cosmi L, Angeli R, Pasini A, Liotta F, Andreini A, *et al*. Role for interferon-γ in the immunomodulatory activity of human bone marrow mesenchymal stem cells. Stem Cells 2006; 24(2): 386-98.
103- Ren G, Zhang L, Zhao X, Xu G, Zhang Y, Roberts AI, *et al*. Mesenchymal stem cell-mediated immunosuppression occurs via concerted action of

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-10-31]

chemokines and nitric oxide. Cell Stem Cell 2008; 2(2): 141-50.
104- Wan YY, Flavell RA. How diverse--CD4 effector T cells and their functions. J Mol Cell Biol 2009; 1(1): 20-36.
105- Benkhoucha M, Molnarfi N, Dunand-Sauthier I, Merkler D, Schneiter G, Bruscoli S, *et al*. Hepatocyte growth factor limits autoimmune neuroinflammation via glucocorticoid-induced leucine zipper expression in dendritic cells. J Immunol 2014; 193(6): 2743-52.
106- Bai L, Lennon DP, Caplan AI, DeChant A, Hecker J, Kranso J, *et al*. Hepatocyte growth factor mediates mesenchymal stem cell–induced recovery in multiple sclerosis models. Nat Neurosci 2012; 15(6): 862-70.
107- Rizzo R, Bortolotti D, Baricordi OR, Fainardi E. New insights into HLA-G and inflammatory diseases. Inflamm Allergy Drug Targets 2012; 11(6): 448-63.
108- Dohadwala M, Batra RK, Luo J, Lin Y, Krysan K, Põld M, *et al*. Autocrine/paracrine prostaglandin E2 production by non-small cell lung cancer cells regulates matrix metalloproteinase-2 and CD44 in cyclooxygenase-2-dependent invasion. J Biol Chem 2002; 277(52): 50828-33.
109- 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.
110- Lu YC, Yeh WC, Ohashi PS. LPS/TLR4 signal transduction pathway. Cytokine 2008; 42(2): 145-51.
111- Dyer DP, Salanga CL, Johns SC, Valdambrini E, Fuster MM, Milner CM, *et al*. The anti-inflammatory protein TSG-6 regulates chemokine function by inhibiting chemokine/glycosaminoglycan interactions. J Biol Chem 2016; 291(24): 12627-40.
112- Ling W, Zhang J, Yuan Z, Ren G, Zhang L, Chen X, *et al*. Mesenchymal stem cells use IDO to regulate immunity in tumor microenvironment. Cancer Res 2014; 74(5): 1576-87.
113- Bitar M, Boldt A, Freitag MT, Gruhn B, Köhl U, Sack U. Evaluating STAT5 phosphorylation as a mean to assess T Cell proliferation. Front Immunol 2019; 10: 722.
114- Mougiakakos D, Jitschin R, Johansson CC, Okita R, Kiessling R, Le Blanc K. The impact of inflammatory licensing on heme oxygenase-1–mediated induction of regulatory T cells by human mesenchymal stem cells. Blood 2011; 117(18): 4826-35.
115- Kim DS, Jang IK, Lee MW, Ko YJ, Lee DH, Lee JW, *et al*. Enhanced immunosuppressive properties of human mesenchymal stem cells primed by interferon-gamma. EBioMedicine 2018; 28: 261-73.
116- Klinker MW, Marklein RA, Lo Surdo JL, Wei C-H, Bauer SR. Morphological features of IFN-γ–stimulated mesenchymal stromal cells predict overall immunosuppressive capacity. Proc Natl Acad Sci U S A 2017; 114(13): E2598-E2607.
117- Gardiner PE, Rosick E, Rosick U, Bratter P, Kynast G. The application of gel filtration, immunonephelometry and electrothermal atomic absorption spectrometry to the study of the distribution of copper-, iron- and zinc-bound constituents in human amniotic fluid. Clin Chim Acta 1982; 120(1): 103-17.
118- Bilir C, Sarısozen C. Indoleamine 2, 3-dioxygenase (IDO): Only an enzyme or a checkpoint controller? J Oncol Sci 2017; 3(2): 52-6.
119- Nguyen NT, Kimura A, Nakahama T, Chinen I, Masuda K, Nohara K, *et al*. Aryl hydrocarbon receptor negatively regulates dendritic cell immunogenicity via a kynurenine-dependent mechanism. Proc Natl Acad Sci U S A 2010; 107(46): 19961-6.
120- Carosella ED, Paul P, Moreau P, Rouas-Freiss N. HLA-G and HLA-E: fundamental and pathophysiological aspects. Immunol Today 2000; 21(11): 532-4.
121- Hunt JS, Petroff MG, McIntire RH, Ober C. HLA-G and immune tolerance in pregnancy. FASEB J 2005; 19(7): 681-93.
122- Rawat S, Gupta S, Mohanty S. Mesenchymal stem cells modulate the immune system in developing therapeutic interventions. Immune Response Activation and Immunomodulation. IntechOpen.80772; 2019.
123- Aghajani Nargesi A, Lerman LO, Eirin A. Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles for kidney repair: current status and looming challenges. Stem Cell Res Ther 2017; 8(1): 273.
124- Yu B, Kim HW, Gong M, Wang J, Millard RW, Wang Y, *et al*. Exosomes secreted from GATA-4 overexpressing mesenchymal stem cells serve as a reservoir of anti-apoptotic microRNAs for cardioprotection. Int J Cardiol 2015; 182: 349-60.
125- Zou X, Zhang G, Cheng Z, Yin D, Du T, Ju G, *et al*. Microvesicles derived from human Wharton's Jelly mesenchymal stromal cells ameliorate renal ischemia-reperfusion injury in rats by suppressing CX3CL1. Stem Cell Res Ther 2014; 5(2): 40.
126- Morrison TJ, Jackson MV, Cunningham EK, Kissenpfennig A, McAuley DF, O'Kane CM, *et al*. Mesenchymal stromal cells modulate macrophages in clinically relevant lung injury models by extracellular vesicle mitochondrial transfer. Am J Respir Crit Care Med 2017; 196(10): 1275-86.
127- 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.
128- 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.
129- 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.
130- Han X, Yang Q, Lin L, Xu C, Zheng C, Chen X, *et al*. Interleukin-17 enhances immunosuppression by mesenchymal stem cells. Cell Death Differ 2014; 21(11): 1758-68.
131- Waterman RS, Tomchuck SL, Henkle SL, Betancourt AM. A new mesenchymal stem cell (MSC) paradigm: polarization into a pro-inflammatory MSC1 or an immunosuppressive MSC2 phenotype. PLoS One 2010; 5(4): e10088.
132- Xu C, Yu P, Han X, Du L, Gan J, Wang Y, *et al*. TGF-

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-10-31]

β promotes immune responses in the presence of mesenchymal stem cells. J Immunol 2014; 192(1): 103-9.
133- Shou P, Chen Q, Jiang J, Xu C, Zhang J, Zheng C, *et al*. Type I interferons exert anti-tumor effect via reversing immunosuppression mediated by mesenchymal stromal cells. Oncogene 2016; 35(46): 53-9.
134- Sudres M, Norol F, Trenado A, Grégoire S, Charlotte F, Levacher B, *et al*. Bone marrow mesenchymal stem cells suppress lymphocyte proliferation *in vitro* but fail to prevent graft-versus-host disease in mice. J Immunol 2006; 176(12): 7761-7.
135- Taylor CT, Colgan SP. Regulation of immunity and inflammation by hypoxia in immunological niches. Nat Rev Immunol 2017; 17(12): 774-85.
136- Hung SC, Pochampally RR, Chen SC, Hsu SC, Prockop DJ. Angiogenic effects of human multipotent stromal cell conditioned medium activate the PI3K-Akt pathway in hypoxic endothelial cells to inhibit apoptosis, increase survival, and stimulate angiogenesis. Stem Cells 2007; 25(9): 2363-70.
137- Hu X, Xu Y, Zhong Z, Wu Y, Zhao J, Wang Y, *et al*. A large-scale investigation of hypoxia-preconditioned allogeneic mesenchymal stem cells for myocardial repair in nonhuman primates: paracrine activity without remuscularization. Circ Res 2016; 118(6): 970-83.
138- Sorokin L. The impact of the extracellular matrix on inflammation. Nat Rev Immunol 2010; 10(10): 712-23.
139- Li CX, Talele NP, Boo S, Koehler A, Knee-Walden E, Balestrini JL, *et al*. MicroRNA-21 preserves the fibrotic mechanical memory of mesenchymal stem cells. Nat Mater 2017; 16(3): 379-89.
140- Yang J, Chen X, Yuan T, Yang X, Fan Y, Zhang X. Regulation of the secretion of immunoregulatory factors of mesenchymal stem cells (MSCs) by collagen-based scaffolds during chondrogenesis. Mater Sci Eng C Mater Biol Appl 2017; 70(Pt 2): 983-91.
141- Shi D, Liao L, Zhang B, Liu R, Dou X, Li J, *et al*. Human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells facilitate the immunosuppressive effect of cyclosporin A on T lymphocytes through Jagged-1-mediated inhibition of NF-κB signaling. Exp Hematol 2011; 39(2): 214-24. e1.
142- Sutton EJ, Boddington SE, Nedopil AJ, Henning TD, Demos SG, Baehner R, *et al*. An optical imaging method to monitor stem cell migration in a model of immune-mediated arthritis. Opt Express 2009; 17(26): 24403-13.
143- Von Bahr L, Batsis I, Moll G, Hägg M, Szakos A, Sundberg B, *et al*. Analysis of tissues following mesenchymal stromal cell therapy in humans indicates limited long-term engraftment and no ectopic tissue formation. Stem Cells 2012; 30(7): 1575-8.
144- Li Y, Qiu W, Zhang L, Fung J, Lin F. Painting factor H onto mesenchymal stem cells protects the cells from complement-and neutrophil-mediated damage. Biomaterials 2016; 102: 209-19.
145- Galleu A, Riffo-Vasquez Y, Trento C, Lomas C, Dolcetti L, Cheung TS, *et al*. Apoptosis in mesenchymal stromal cells induces *in vivo* recipient-mediated immunomodulation. Sci Transl Med 2017; 9(416): eaam7828.
146- Ren G, Su J, Zhao X, Zhang L, Zhang J, Roberts AI, *et al*. Apoptotic cells induce immunosuppression through dendritic cells: critical roles of IFN-γ and nitric oxide. J Immunol 2008; 181(5): 3277-84.
147- Williams CA, Harry RA, McLeod JD. Apoptotic cells induce dendritic cell-mediated suppression via interferon-γ-induced IDO. Immunology 2008; 124(1): 89-101.
148- Sun E, Gao Y, Chen J, Roberts A, Wang X, Chen Z, *et al*. Allograft tolerance induced by donor apoptotic lymphocytes requires phagocytosis in the recipient. Cell Death Differ 2004; 11(12): 1258-64.
149- Bidkhori HR, Ahmadiankia N, Matin MM, Heirani-Tabasi A, Farshchian M, Naderi-Meshkin H, *et al*. Chemically primed bone-marrow derived mesenchymal stem cells show enhanced expression of chemokine receptors contributed to their migration capability. Iran J Basic Med Sci 2016; 19(1): 14-9.
150- 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.
151- Pan MH, Hong HM, Lin CL, Jhang AZ, Tsai JH, Badmaev V, *et al*. Se-methylselenocysteine inhibits lipopolysaccharide-induced NF-κB activation and iNOS induction in RAW 264.7 murine macrophages. Mol Nutr Food Res 2011; 55(5): 723-32.
152- Ling W, Zhang J, Yuan Z, Ren G, Zhang L, Chen X ,*et al*. Mesenchymal stem cells use IDO to regulate immunity in tumor microenvironment. Cancer Res 2014; 74(5): 1576-87.
153- François M, Romieu-Mourez R, Li M, Galipeau J. Human MSC suppression correlates with cytokine induction of indoleamine 2, 3-dioxygenase and bystander M2 macrophage differentiation. Mol Ther 2012; 20(1): 187-95.
154- Weiss ARR, Dahlke MH. Immunomodulation by mesenchymal stem cells (MSCs): Mechanisms of action of living, apoptotic, and dead MSCs. Front Immunol 2019; 10: 1191.
155- Gonçalves FdC, Luk F, Korevaar SS, Bouzid R, Paz AH, López-Iglesias C, *et al*. Membrane particles generated from mesenchymal stromal cells modulate immune responses by selective targeting of pro-inflammatory monocytes. Sci Rep 2017; 7(1): 12100.
156- Melief SM, Geutskens SB, Fibbe WE, Roelofs H. Multipotent stromal cells skew monocytes towards an anti-inflammatory interleukin-10-producing phenotype by production of interleukin-6. Haematologica 2013; 98(6): 888-95.
157- Riquelme P, Haarer J, Kammler A, Walter L, Tomiuk S, Ahrens N, *et al*. TIGIT+ iTregs elicited by human regulatory macrophages control T cell immunity. Nat Commun 2018; 9(1): 2858.

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-10-31]

Sci J Iran Blood Transfus Organ 2020;17(2); 147-169

Review Article

Mesenchymal Stem Cells: Interactions with Immune Cells and Immunosuppressive-Immunomodulatory Properties

Hoseini S.M.[1,2], Montazeri F.[3], Kalantar S.M.[2], Bahrami A.R.[1], Zareien F.[3], Matin M.M.[1]

[1]Department of Biology and Institute of Biotechnology, Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad, Iran
[2]Biotechnology Research Center, International Campus, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran
[3]Abortion Research Center, Yazd Reproductive Sciences Institute, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences and Health Services, Yazd, Iran

Abstract

Background and Objectives

Recently, mesenchymal stem cells have attracted much attention in regenerative medicine and cell-based therapies. Mesenchymal stem cells are used in regenerative medicine mainly based on their capacity to differentiate into several cell lineages, low immunogenicity, and in particular their anti-inflammatory and immunosuppressive-immunomodulatory properties.

Materials and Methods

The present manuscript, by reviewing more than 150 recent published articles, introduces the latest information regarding the anti-inflammatory and immunosuppressive-immunomodulatory properties of the mesenchymal stem cells.

Results

The fibroblast-like mesenchymal stem cells can be isolated from various sources such as bone marrow, adipose tissue, skeletal muscle, Wharton jelly, umbilical cord, placenta, and amniotic fluid. The immunomodulatory properties of mesenchymal stem cells result from their interactions with innate and adaptive immune systems to inhibit immune cells. Such an inhibitory function is due to the interaction of these cells with immune cells through direct cell-cell contact or via paracrine secretory factors. The composition of these secretions or secretom of these cells includes various components such as growth factors, cytokines, chemokines, anti-inflammatory mediators and exosomes. Many *in vivo* studies in animal models have demonstrated that the ability of mesenchymal stem cells to regenerate and repair tissues is more attributed to their immunosuppressive-immunomodulatory function rather than their proliferative properties.

Conclusions

Therefore, understanding the mechanisms establishing the interactions of these cells with immune system would be important for their use as a promising therapeutic approach in the future for treatment of immunological diseases as well as in the field of regenerative medicine.

Key words: Mesenchymal Stem Cells, Immunomodulation, Immunosuppression, Regenerative Medicine, Cell Therapy

Received: 13 Oct 2019
Accepted: 11 Jan 2020

Correspondence: Matin MM., PhD of Molecular Biology. Professor, Faculty of Science, Ferdowsi University of Mashhad.
Postal Code: 9177948974, Mashhad, Iran. Tel: (+9851) 38805514; Fax: (+9851) 38796416
E-mail: *matin@um.ac.ir*

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-10-31]