

## اثر سلول‌های بنیادی مزانشیمی در تمایز سلول‌های بنیادی هماتوپوئیتیک

مهشید صالح<sup>۱</sup>، کریم شمس اسنجان<sup>۲</sup>، علی اکبر موثق پور اکبری<sup>۳</sup>، پروین اکبرزاده<sup>۴</sup>، زهرا مولایی پور<sup>۱</sup>

### چکیده

#### سابقه و هدف

ریز محیط مغز استخوان حاوی دو قسمت سلولی و غیر سلولی است که بخش سلولی حاوی سلول‌های بنیادی هماتوپوئیتیک، سلول‌های بنیادی مزانشیمی و برخی دیگر از سلول‌های استرومایی آن‌ها می‌باشد در حالی که بخش غیر سلولی مشتمل بر داربست‌های پروتئینی مشهور به ماتریکس خارج سلولی است. سلول‌های بنیادی هماتوپوئیتیک ساکن مغز استخوان، با ریز محیط مغز استخوان که نیچ گفته می‌شود تماس برقرار می‌کنند. سلول‌های بنیادی هماتوپوئیتیک قادر به تولید انواع مختلفی از سلول‌های خونی می‌باشند و ریز محیط مغز استخوان در این فرآیند نقش حمایتی را برای این سلول‌ها ایفا می‌کند. مطالعه‌های اخیر در مدل‌های آزمایشگاهی نقش اساسی سلول‌های استرومایی را در خونسازی نشان داده‌اند و این دیدگاه که تماس سلول با سلول در ریز محیط مغز استخوان برای عملکرد طبیعی و تمایز سلول‌های بنیادی خونساز حیاتی است را شکل داده‌اند. تماس مستقیم سلول با سلول و نیز سیتوکاین‌های مترشح از سلول‌های بنیادی مزانشیمی، در هم کشتی سلول‌های بنیادی هماتوپوئیتیک و سلول‌های بنیادی مزانشیمی در فرآیند خونسازی نقش اساسی دارد و تعیین کننده سرنوشت سلول‌های بنیادی هماتوپوئیتیک می‌باشد. مطالعه‌های مختلفی اثر سلول‌های بنیادی مزانشیمی را بر روی خودنوسازی، گسترش، تکثیر و تمایز سلول‌های بنیادی هماتوپوئیتیک در شرایط آزمایشگاهی بررسی کرده‌اند که منجر به نتایج مختلف و گاهی متضاد است. در این مقاله به بررسی اثر سلول‌های بنیادی مزانشیمی بر روی تمایز سلول‌های بنیادی هماتوپوئیتیک در شرایط آزمایشگاهی پرداختیم.

#### مواد و روش‌ها

این مقاله مروری با بررسی مقالات زیادی در زمینه اثر سلول‌های بنیادی در تمایز ارایه شده است.

#### یافته‌ها

بررسی مقاله‌های مختلف نشان داد که لازم است اثر سلول‌های بنیادی مزانشیمی بر روی تمایز رده‌های مختلف به عنوان یک الگوی آزمایشگاهی بررسی شود.

#### نتیجه‌گیری

تماس مستقیم سلول با سلول بین سلول‌های بنیادی مزانشیمی و سلول‌های بنیادی هماتوپوئیتیک و مسیرهای انتقال پیام در این تماس سلولی، قادر به تکثیر و گسترش سلول‌های بنیادی هماتوپوئیتیک در حالت تمایز نیافته می‌باشد.

**کلمات کلیدی:** سلول‌های بنیادی مزانشیمی، سلول‌های بنیادی هماتوپوئیتیک، تمایز سلولی

تاریخ دریافت: ۹۳/ ۶/ ۱

تاریخ پذیرش: ۹۳/۱۰/۲۷

- ۱- دانشجوی کارشناسی ارشد هماتولوژی آزمایشگاهی و بانک خون - مرکز تحقیقات خون و انکولوژی دانشگاه علوم پزشکی تبریز - تبریز - ایران
- ۲- مؤلف مسئول: PhD هماتولوژی آزمایشگاهی و بانک خون - استادیار مرکز تحقیقات خون و انکولوژی دانشگاه علوم پزشکی تبریز و مرکز تحقیقات انتقال خون - مؤسسه عالی آموزشی و پژوهشی طب انتقال خون و پایگاه منطقه‌ای آموزشی انتقال خون تبریز - تبریز - ایران - صندوق پستی: ۵۱۳۳۵
- ۳- PhD هماتولوژی آزمایشگاهی و بانک خون - استادیار مرکز تحقیقات خون و انکولوژی دانشگاه علوم پزشکی تبریز - تبریز - ایران
- ۴- دکترای بیوتکنولوژی دارویی - استادیار دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تبریز - تبریز - ایران

## مقدمه

خونسازی اولیه بر طبق آناتومی ابتدایی جنین ابتدا از کیسه زرده شروع شده و سپس به صورت گذرا در جفت و کبد پیش می‌رود و نهایتاً در مغز استخوان جنینی تثبیت می‌شود (۱).

در استرومای مغز استخوان دو مجموعه سلول بنیادی (Stem Cell) وجود دارند، شامل سلول‌های بنیادی هماتوپوئیتیک (Hematopoietic Stem Cell = HSC) که از آن تمامی سلول‌های خونی (Red blood cell & White blood cell) به وجود می‌آیند و سلول‌های بنیادی مزانشیمی (Mesenchymal stem cell = MSC) که کندروسیت‌ها (غضروف)، استئوبلاست‌ها (استخوان)، سلول‌های چربی و ماهیچه‌های اسکلتی را تولید می‌کنند (۲).

در حفره استخوانی، سلول‌های هماتوپوئیتیک در حال رشد و تکثیر بوده و تا زمان بلوغ در مغز استخوان باقی می‌مانند و پس از بلوغ به سیستم عروقی آزاد می‌شوند (۴)، (۳). سلول‌های بنیادی هماتوپوئیتیک و اجدادشان در مغز استخوان توسط سلول‌های استرومال احاطه شده‌اند. سلول‌های بنیادی مزانشیمی ساکن در حفره استخوان اکثریت سلول‌های رده استرومال مغز استخوان از قبیل کندروسیت‌ها، استئوبلاست‌ها، ادیپوسیت‌ها، اندوتلیال سل‌ها و میوسیت‌ها را تشکیل می‌دهند (۵-۷).

## سلول‌های بنیادی هماتوپوئیتیک:

تمامی سلول‌های خونساز از جمعیت کوچکی از سلول‌های بنیادی هماتوپوئیتیک مشتق می‌شوند (۸). سلول‌های هماتوپوئیتیک بنیادی عملکردی، فاقد مارکرهای سطحی سلول‌های تمایز یافته یا سلول‌های خونی بالغ هستند اما سطح بالایی از CD34 و Kit<sup>+</sup> را بیان می‌کنند (۱۰)، (۹). سلول‌های بنیادی هماتوپوئیتیک بر اساس توانایی‌شان در خودنوسازی (Self renewal) به دو گروه سلول‌های بنیادی هماتوپوئیتیک با قابلیت رشد طولانی مدت (LT-HSC: long term hematopoietic stem cell) و کوتاه مدت (ST-HSC: short term hematopoietic stem cell) تقسیم می‌شوند.

سلول‌های بنیادی هماتوپوئیتیک با قابلیت رشد طولانی

مدت دارای توانایی خودنوسازی نامحدودی می‌باشند و می‌توانند خودنوسازی طولانی مدت را حفظ کنند در حالی که سلول‌های بنیادی هماتوپوئیتیک کوتاه مدت پتانسیل خود نوسازی محدودی دارند و خونسازی را تنها به مدت محدودی در داخل بدن حفظ می‌کنند (۱۱-۱۳، ۸).

سلول‌های بنیادی هماتوپوئیتیک و سلول‌های اجدادی دارای مارکرهای اختصاصی هستند که آن‌ها را از دیگر سلول‌ها تمایز می‌دهند. CD34 یک مولکول چسبندگی است که بر روی تمامی سلول‌های اجدادی و سلول‌های بنیادی هماتوپوئیتیک بیان می‌شود. از دیگر مارکرهای مهم سطح سلولی، CD90 را می‌توان نام برد که فقط بر روی سلول‌های اولیه هماتوپوئیتیک بیان می‌شود. عدم حضور CD38 بر روی سلول نشان‌دهنده ابتدایی‌ترین مرحله خونسازی است. CD10 و CD7 مارکرهای مهم مراحل اولیه رده لنفوسیدی هستند. CD123 (رِسپتور اینترلوکین ۳) و CD135 (FLT3 نامیده می‌شود) مربوط به رده میلوئیدی و CD110 گیرنده ترومبوپوئیتین است که به رده پلاکتی مربوط می‌شود (۱۴).

سلول‌های بنیادی هماتوپوئیتیک دارای ویژگی خودنوسازی برای حفظ ذخیره سلول بنیادی و پتانسیل چند قوه‌ای برای تمایز به دیگر رده‌های بالغ سلول‌های هماتوپوئیتیک می‌باشند. در حالی که سلول‌های اجدادی هماتوپوئیتیک خودنوسازی نداشته و ظرفیت تمایزشان تنها محدود به رده خاص است.

سلول‌های بنیادی هماتوپوئیتیک و سلول‌های اجدادی خونساز با استفاده از مارکرهای سطحی از یکدیگر مجزا می‌شوند (۱۵). مارکر CD150، سلول‌های بنیادی هماتوپوئیتیک را از سلول‌های اجدادی خونساز متمایز می‌کند. سلول‌های بنیادی هماتوپوئیتیک CD150<sup>+</sup>، CD244<sup>-</sup> و CD48<sup>-</sup> هستند در حالی که سلول‌های اجدادی هماتوپوئیتیک چند قوه‌زا CD150<sup>-</sup>، CD48<sup>-</sup> و CD244<sup>+</sup> و سلول‌های اجدادی محدودتر CD48<sup>+</sup>، CD244<sup>+</sup> و CD150<sup>-</sup> می‌باشند (۱۶).

## سلول‌های بنیادی مزانشیمی:

سلول‌های بنیادی مزانشیمی، سلول‌های دوکی شکل با

(مانند SCF، FLT3L و TPO)، گسترش و تکثیر سلول‌های کلون‌زای هماتوپویتیک را حمایت می‌کنند (۲۳).

#### مراحل تمایز سلول‌های خونی:

سلول‌های بنیادی هماتوپویتیک با بقای کوتاه مدت از سلول‌های بنیادی هماتوپویتیک با بقای طولانی مدت مشتق می‌شوند. این سلول‌ها سلول‌های اجدادی مشترک میلوئیدی و سلول‌های اجدادی مشترک لنفوئیدی را تولید می‌کنند. سلول‌های اجدادی مشترک لنفوئیدی منشاء پیشسازهای متعهد به رده لنفوسیت T و B می‌باشند. در حالی که سلول‌های اجدادی اریترئوئید/مگاکاریوسیت به سمت سلول‌های اجدادی اریترئوئیدی/مگاکاریوسیتی و سلول‌های اجدادی ماکروفاژ/گرانولوسیت می‌روند و سلول‌های اجدادی ماکروفاژ/گرانولوسیت، پیشسازهای متعهد ماست سل‌ها، ائوزینوفیل‌ها، نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها را تولید می‌کنند (۲۴).

مسیرهای سیگنالینگ دخیل در سرنوشت سلول‌های بنیادی هماتوپویتیک:

تعداد متعددی از مسیرهای پیام‌رسانی دخیل در خونسازی از قبیل Wnt، Notch، Hedgehog، TGFβ / SMAD در مسیر تکامل در موجودات مختلف حفظ شده‌اند. مضاف بر این، چندین مسیر دیگر نیز وجود دارند که خودنوسازی، تمایز، تکثیر، آپوپتوز و پیری سلول‌های بنیادی هماتوپویتیک را تنظیم می‌کنند (۲۵).

فاکتورهای مختلفی در هم‌کنش سلول‌های هماتوپویتیک و سلول‌های بنیادی مزانشیمی دخالت دارند. سلول‌های بنیادی هماتوپویتیک توسط مولکول‌های چسبندگی مانند N-cadherin و β-اینتگرین‌ها به سلول‌های بنیادی مزانشیمی متصل می‌شوند. سایتوکاین‌های محلول ترشح شده از سلول‌های بنیادی مزانشیمی مانند Kit-L، SDF-1 و Ang1 رشد و تمایز سلول‌های بنیادی هماتوپویتیک را از طریق گیرنده‌های Kit، CXCR4، Tie2 حمایت می‌کنند. زمانی که سلول‌های بنیادی هماتوپویتیک در مجاورت سلول‌های بنیادی مزانشیمی قرار بگیرند، بیان لیگاندهای Notch (Jagged, Delta like) در سلول‌های

خاصیت چسبندگی به پلاکت هستند که از مغز استخوان، چربی و دیگر بافت‌ها با ظرفیت تمایزی چند قوه‌زایی در شرایط آزمایشگاهی جدا می‌شوند (۱۷). سلول‌های بنیادی مزانشیمی در محیط کشت با نیمه عمر محدود با خاصیت مضاعف شدن حدود ۱۵ تا ۵۰ بار، گسترش می‌یابند. این سلول‌ها در برابر محرک‌های مناسب در شرایط آزمایشگاهی و در بدن به سلول‌های چربی، غضروفی و استئوبلاست‌ها تمایز می‌یابند (۱۹، ۱۸).

سلول‌های بنیادی مزانشیمی مارکر خاص و منحصر به فردی ندارند اما یک توافق کلی وجود دارد که این سلول‌های انسانی، مارکرهای هماتوپویتیک نظیر CD45، CD34 و CD14 یا مولکول‌های کمک محرک CD80، CD86 و CD40 را بیان نمی‌کنند، درحالی که سطوح متغیری از CD105 (اندوگلین)، CD73 (اکتو-۵- اندونوکلئوتیداز)، CD44، CD90 (THY-1)، CD71 (رِسپتور ترانسفرین)، گانگلیوزید GD2 و CD271 (رِسپتور فاکتور رشد عصب با افینیتی پایین) را بیان می‌کنند و توسط آنتی‌بادی مونوکلونال STRO-1 شناسایی می‌شوند. بیان متغیر این مارکرها احتمالاً ناشی از تفاوت‌های گونه‌ای، منشاء بافتی و شرایط کشت می‌باشد (۲۰).

سلول‌های بنیادی مزانشیمی سایتوکاین‌های متعددی را ترشح می‌کنند که در مقاله عزیزی و همکارانش خلاصه شده است (۲۱). بسیاری از سایتوکاین‌ها مربوط به تمایز و تکثیر سلول‌های بنیادی هماتوپویتیک هستند که می‌توان از بین آن‌ها به IL-6، SCF، FLT3L، GCSF و GM-CSF اشاره کرد. سلول‌های بنیادی مزانشیمی تعدادی از آنتی‌ژن‌های چسبندگی (CD166، CD54، CD31 و CD106) و اینتگرین‌ها (CD49، CD29، CD11، Integrins β4) را بیان می‌کنند (۱۹).

سلول‌های بنیادی مزانشیمی، سلول‌های آغازگر کشت طولانی مدت انسان را حمایت می‌کنند و می‌توانند به عنوان یک لایه تغذیه‌کننده سلول‌های بنیادی هماتوپویتیک عمل کنند (۲۲).

سلول‌های بنیادی مزانشیمی مغز استخوان می‌توانند خونسازی طولانی مدت را در شرایط آزمایشگاهی حفظ کنند و در ترکیب با سایتوکاین‌های اگزوزن اضافه شده

اثر سلول‌های مزانشیمی بر روی تمایز سلول‌های بنیادی هماتوپوئیتیک.

سلول‌های بنیادی مزانشیمی در مغز استخوان بزرگسالان سیگنال‌هایی برای تمایز و تکثیر سلول‌های بنیادی هماتوپوئیتیک و اجدادشان، از طریق تماس مستقیم سلول با سلول ایجاد می‌کنند (۳۶). هم چنین این سلول‌ها سایتوکاین‌ها و فاکتورهایی را به منظور رشد سلول‌های بنیادی هماتوپوئیتیک ترشح می‌کنند (۳۷-۳۹).

در مطالعه‌ای سلول‌های بنیادی هماتوپوئیتیک خون بند ناف را با سلول‌های بنیادی مزانشیمی در شرایط آزمایشگاهی هم کشتی دادند. به این صورت که سه شرط کشت را برای آن‌ها مهیا کردند: ۱- هم کشتی سلول‌های بنیادی هماتوپوئیتیک با سایتوکاین‌ها همراه با سلول‌های بنیادی مزانشیمی به عنوان لایه تغذیه‌کننده، ۲- کشت با سایتوکاین‌ها بدون سلول‌های بنیادی مزانشیمی، ۳- هم کشتی با سلول‌های بنیادی مزانشیمی بدون سایتوکاین‌ها. سایتوکاین‌های به کار رفته شامل SCF، TPO و FLT3L بودند. نتایج به این صورت بود که بیشترین میزان آپتوز و کمترین تعداد سلول در فاز G0/G1 در کشت با سایتوکاین بدون سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشاهده شد. گسترش سلول‌های بنیادی هماتوپوئیتیک خون بندناف روی لایه تغذیه‌کننده سلول‌های بنیادی مزانشیمی، منجر به تکثیر بالا و کاهش میزان آپتوز می‌شود و این مطالعه نشان داد که استفاده از سلول‌های بنیادی مزانشیمی به عنوان لایه تغذیه‌کننده برای سلول‌های بنیادی هماتوپوئیتیک خون بند ناف، میزان آپتوز را در سلول‌های گسترش یافته کاهش می‌دهد و آن‌ها را در فاز G0/G1 نگه می‌دارد (۴۰).

در مطالعه‌ای داسیلوا و همکارانش سلول‌های CD34<sup>+</sup> خون بند ناف را در محیط بدون سرم غنی شده با سایتوکاین‌های SCF، bFGF، LIF و FLT3 در حضور یا عدم حضور سلول‌های استرومال کشت دادند و مشاهده کردند که سلول‌های استرومال، فرآیند گسترش را بدون القای تمایز و فرسودگی استم سل‌های اولیه حمایت می‌کنند (۴۱).

هم چنین در جایی دیگر نشان دادند که سلول‌های بنیادی مزانشیمی به عنوان لایه تغذیه‌کننده‌ای عمل می‌کنند

بنیادی مزانشیمی از طریق مسیر Wnt در سلول‌های بنیادی هماتوپوئیتیک افزایش می‌یابد. مضاف بر آن بیان رستپورهای Notch در سلول‌های بنیادی هماتوپوئیتیک با واسطه sonic Hedgehog (Shh) در سلول‌های بنیادی مزانشیمی و سلول‌های بنیادی هماتوپوئیتیک افزایش می‌یابد. فاکتور رشد VEGF می‌تواند بیان رستپور Notch را به صورت اتوکرین یا پاراکرین افزایش دهد و با افزایش فعالیت مسیر سیگنالینگ Notch، بیان ژن‌های هدف پایین دست از قبیل Hes1 القا می‌شود. بیان BMP نیز در سلول‌های مزانشیمی توسط مسیر پیام‌رسانی Shh افزایش می‌یابد (۲۶).

از طرف دیگر فعال شدن Notch1 تمایز سلول‌های بنیادی هماتوپوئیتیک را در هر دو شرایط داخل بدن و آزمایشگاهی مهار می‌کند و نتایج نشان می‌دهد که مسیر سیگنالینگ Notch در بقا و گسترش سلول‌های بنیادی هماتوپوئیتیک نقش دارد (۲۷، ۲۸).

اثر مهار مسیر پیام‌رسانی Notch روی تمایز سلول‌های بنیادی هماتوپوئیتیک در شرایط آزمایشگاهی نشان می‌دهد که لیگاند‌های Notch1 ممکن است تکثیر سلول‌های بنیادی هماتوپوئیتیک را حمایت کند (۲۹). مهار مسیر سیگنالینگ Notch تمایز سلول‌های بنیادی هماتوپوئیتیک را در شرایط آزمایشگاهی افزایش می‌دهد و باعث کاهش ذخیره سلول‌های بنیادی هماتوپوئیتیک در بدن می‌شوند (۳۰).

مسیر سیگنالینگ Wnt تمایز چند رده‌ای سلول‌های بنیادی هماتوپوئیتیک را بلوکه کرده و باعث ابقای آن‌ها در حالت تمایز نیافته می‌شود (۳۱). این مسیر سیگنالینگ نقش حیاتی در خود نوسازی، بقای سلولی و تکثیر سلول‌های بنیادی هماتوپوئیتیک در شرایط آزمایشگاهی و در داخل بدن دارد (۳۲، ۳۳).

مسیر سیگنالینگ MAPK کیناز نقش اساسی در فیزیولوژی سلولی بازی می‌کند و رفتارهای سلولی متعددی از جمله فرآیندهای سلولی و تمایز را سازمان‌دهی می‌نماید (۳۴). در سیستم خونسازی فعال شدن MAPK1 نقش مهمی در تکثیر و تمایز به سمت رده ماکروفاژ/گرانولوسیت بازی می‌کند (۳۵).

هماتوپویتیک را حفظ می‌کند و رشد هماتوپویتیک و پیوند سلول‌های بنیادی هماتوپویتیک را تنظیم می‌کند (۶۰، ۵۷، ۴۷).

اریتروپوئیز روندی منظم و مداوم است که در آن سلول‌های بنیادی هماتوپویتیک تکثیر پیدا کرده و به گلبول‌های قرمز بالغ تمایز می‌یابند. این فرآیند توسط فاکتورهای رشد کنترل می‌شود که مهم‌ترین آن‌ها شامل اریتروپوئیتین و SCF هستند (۶۲، ۶۱). تنوعی از دیگر فاکتورها از قبیل فاکتور رشد شبه انسولین، TGF $\beta$  و گلوکوکورتیکوئیدها اثر حمایتی در ایجاد گلبول‌های قرمز دارند (۶۵-۶۳). سلول‌های بنیادی مزانشیمی در هم کشتی با سلول‌های بنیادی هماتوپویتیک با ترشح سایتوکاین‌های مختلف بر روی سلول‌های بنیادی خونساز تأثیر گذاشته و موجب کاهش تمایز اریتروئیدی آن‌ها می‌شود در حالی که تمایز میلوئیدی توسط این سلول‌ها تسریع می‌گردد. فاکتورهای ترشح شده از سلول‌های بنیادی مزانشیمی از آپوپتوز سلول‌های خونساز جلوگیری کرده و آن‌ها را تکثیر می‌دهند (۶۶).

اثرات سلول‌های بنیادی مزانشیمی در تمایز به رده‌های اریتروئیدی و میلوئیدی احتمالاً به علت ترشح سایتوکاین‌های اختصاصی رده توسط سلول‌های بنیادی مزانشیمی است. سایتوکاین‌های G-CSF و IL-6 ترشح شده از سلول‌های بنیادی مزانشیمی در تمایز و خونسازی سلول‌های بنیادی خونساز در محیط آزمایشگاهی شرکت دارند. به این صورت که سایتوکاین G-CSF یک فاکتور کلیدی در تمایز میلوئیدی است و فاکتور IL-6 در ترکیب با SCF، تکثیر سلول‌های اجدادی خونساز را القا می‌کنند (۶۸، ۶۷). تولید سایتوکاین‌های G-CSF و IL-6 در محیط کشتی که دارای سلول‌های بنیادی مزانشیمی به عنوان لایه تغذیه‌کننده است، افزایش می‌یابد که این موضوع نشان می‌دهد در این هم کشتی (به خاطر وجود این سایتوکاین‌ها) تمایز میلوئیدی صورت می‌گیرد اما در کشت سلول‌های بنیادی هماتوپویتیک بدون سلول‌های بنیادی مزانشیمی، تمایز میلوئیدی دیده نمی‌شود و این موضوع اثر سلول‌های بنیادی مزانشیمی را در تمایز سلول‌های بنیادی هماتوپویتیک نشان می‌دهد (۶۶). محیط کشت

که سلول‌های بنیادی هماتوپویتیک را در حالتی تمایز نیافته حفظ می‌کند (۴۲). تمایز سلول‌های بنیادی هماتوپویتیک در طی گسترش آن‌ها، فرآیند پیری و مرگ سلولی را افزایش می‌دهد اما این تماس مستقیم بین سل‌ها و ریز محیط سلولی نشان‌دهنده نقش اساسی آن‌ها در خونسازی در مقابل تمایز است (۴۴، ۴۳).

سلول‌های بنیادی مزانشیمی سایتوکاین‌ها و فاکتورهای متنوعی را تولید می‌کنند که خونسازی را تحت تأثیر قرار می‌دهند (۴۶، ۴۵). از میان این‌ها می‌توان به IL-6، FL، TPO، GM-CSF، M-CSF، G-CSF، SCF، Flt3-L، CXCL12 (SDF1) و IL-11 اشاره کرد (۴۸، ۴۷، ۲۲).

IL-6 نقش حیاتی در پاسخ ایمنی و خونسازی بازی می‌کند و فاکتوری برای تمایز سلول‌های لنفوسیت B است. IL-6 بلوغ مگاکاریوسیتی را القا می‌کند و تکثیر سلول‌های بنیادی خونساز را با القای IL-3 افزایش می‌دهد (۴۹). IL-6 و TPO تکثیر و تمایز سلول‌های بنیادی هماتوپویتیک را تحت تأثیر قرار می‌دهند (۵۱، ۵۰). Tpo سایتوکاین اولیه‌ای است که رشد پلاکت و مگاکاریوسیت‌ها را تنظیم می‌کند. TPO با واسطه رسپتور آن MPL و برخی دیگر از گیرنده‌ها، روی سلول‌های هماتوپویتیک اولیه تأثیر می‌گذارند (۵۲).

FL یک فاکتور رشد برای سلول‌های میلوئیدی نابالغ و سلول‌های بنیادی است و می‌تواند سلول‌های CD34<sup>+</sup> را در داخل بدن و شرایط آزمایشگاهی گسترش دهد (۵۳). FL تکثیر و خودنوسازی سلول‌های بنیادی هماتوپویتیک را حفظ می‌کند و رشد هماتوپویتیک را تنظیم می‌کند (۴۷). IL-11 فعالیت ترموپوئیتیک برجسته‌ای را نشان می‌دهد که در آزمایش‌های بالینی ارزیابی می‌شود (۵۴). GM-CSF یک فاکتور رشد خونساز است که در تولید گرانولوسیت‌ها، ماکروفاژها و سلول‌های دندریتیک از سلول‌های اجدادی خونساز دخالت دارند (۵۵). GM-CSF پیوند سلول‌های بنیادی هماتوپویتیک را تنظیم می‌کند (۵۶).

CXCL12 چسبندگی، مهاجرت و لانه‌گزینی سلول‌های بنیادی هماتوپویتیک را تنظیم می‌کند (۵۸، ۵۷، ۴۷). SDF1 تولید کموکاین‌ها و سایتوکاین‌های التهابی را کاهش می‌دهد (۵۹). SCF تکثیر و خودنوسازی سلول‌های بنیادی

یافته‌ها نشان می‌دهد که سلول‌های مزانشیمی خون بند ناف برای ابقای فنوتیپ  $CD34^+/CD38^-$  در طی کشت طولانی مدت مناسب نمی‌باشد. با این وجود سلول‌های بنیادی مزانشیمی خون بند ناف به طور چشمگیری تکثیر سلول‌های بنیادی هماتوپوئیک را افزایش می‌دهند و تمایز آن‌ها را ارتقا می‌بخشند (۷۳).

سلول‌های بنیادی مزانشیمی در تعداد پاساژ بالا از تکثیر سلولی حمایت کرده در حالی که سلول‌های بنیادی مزانشیمی در همان پاساژهای اولیه، فنوتیپ  $CD34^+$  را در تعداد تقسیمات سلولی بالا حفظ می‌کند که این نشان می‌دهد سلول‌های بنیادی مزانشیمی در پاساژهای اولیه میزان خود نوسازی را در مقابل تمایز افزایش می‌دهند و بنابراین برای گسترش سلول‌های بنیادی هماتوپوئیک  $CD34^+$  در شرایط آزمایشگاهی مناسب‌تر هستند. تمایز سلول‌های  $CD34^+$  در هم کشتی با سلول‌های استرومال تنها بعد از چندین تقسیم سلولی ایجاد می‌شود و قابل ذکر است که این موضوع مربوط به تقسیم نامتقارن سلولی می‌باشد (۷۴).

در مطالعه دیگری نشان دادند که لایه تغذیه‌کننده سلول‌های بنیادی مزانشیمی، خودنوسازی و متعاقب آن تمایز سلول‌های بنیادی هماتوپوئیک را بعد از ۷ روز کشت حمایت می‌کنند و هم چنین نقش حیاتی در گسترش و تنظیم تمایز سلول‌های بنیادی هماتوپوئیک بازی می‌کنند (۷۵، ۷۶).

مطالعه دیگری نشان داد که سلول‌های بنیادی/اجدادی مزانشیمی حاصل از خون بند ناف، تکثیر و تمایز سلول‌های بنیادی/اجدادی هماتوپوئیک همان بافت را حمایت می‌کنند اما ارتباط بین سلول‌های بنیادی/اجدادی مزانشیمی و سلول‌های بنیادی/اجدادی هماتوپوئیک در خون بند ناف انسان در طی رشد هنوز مشخص نشده است (۷۷).

در مطالعه‌ای دیگر در شرایط آزمایشگاهی، سلول‌های بنیادی هماتوپوئیک خون بند ناف را در هم کشتی با سلول‌های بنیادی مزانشیمی مغز استخوان که با مخلوطی از سائوکاین‌های CSF، FLT3L، bFGF و LIF آمیخته شده بودند، قرار دادند که نشان دادند پتانسیل تمایزی سلول‌های

Conditioned medium حاصل از سلول‌های بنیادی مزانشیمی خون بند ناف (محیطی حاوی مواد مترشحه از سلول‌های بنیادی مزانشیمی خون بند ناف می‌باشد) موجب تمایز سلول‌های  $CD34^+$  به CFU-G، CFU-GM و CFU-M در شرایط آزمایشگاهی می‌شود، در حالی که تمایز به سمت CFU-E یا CFU-GEMM صورت نگرفته است (۶۹).

جدا از تولید این سائوکاین‌ها و فاکتورهای رشد، تماس نزدیک بین سلول‌های بنیادی مزانشیمی و سلول‌های بنیادی هماتوپوئیک، بلوغ سلول‌های بنیادی هماتوپوئیک را به سمت گلبول‌های قرمز بالغ حمایت می‌کند و این امر در مقاله‌های مختلف مورد بحث قرار گرفته‌اند (۷۰). در شرایط آزمایشگاهی از آپتوز سلول‌های بنیادی هماتوپوئیک خون بند ناف در هم کشتی با سلول‌های بنیادی مزانشیمی جلوگیری می‌شود و افزودن سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از مغز استخوان، گسترش سلول‌های بنیادی هماتوپوئیک بالغین که از منابع مختلف جمع‌آوری شدند را بهبود می‌بخشند (۷۱، ۷۲).

سلول‌های بنیادی هماتوپوئیک با حمایت سلول‌های بنیادی مزانشیمی استرومالی مغز استخوان، تعداد بالایی از فنوتیپ  $CD34^+/CD38^-$  خود را حفظ می‌کنند در حالی که سلول‌های بنیادی مزانشیمی خون بند ناف تمایز را افزایش می‌دهند.

در این مطالعه از سیستم کشت سه بعدی بر پایه کلاژن (ژل کلاژن حاوی سلول‌های بنیادی مزانشیمی یا ژل کلاژن خالی از سلول) استفاده شده و در ۴ حالت سلول‌های بنیادی هماتوپوئیک مورد هم کشتی قرار گرفته‌اند. ۱- بدون سلول‌های بنیادی مزانشیمی ۲- روی یک تک لایه سلول مزانشیمی ۳- روی ژل کلاژن خالی از سلول و ۴- روی ژل کلاژن با سلول‌های بنیادی مزانشیمی. در این مطالعه سلول‌های بنیادی هماتوپوئیک در ژل کلاژن حاوی سلول‌های بنیادی مزانشیمی، تمایز به سمت رده میلوئیدی ( $CD13^+$ ،  $CAE^+$  و  $MPO^+$ ) را نشان می‌دهند و از نظر  $CD45$  نیز مثبت می‌باشند (۷۳). تمایز میلوئیدی سلول‌های بنیادی هماتوپوئیک در همه شرایط محتوی سلول‌های بنیادی مزانشیمی در مقایسه با شرایط خالی از سلول‌های استرومال شدیداً افزایش یافته است (۷۴).

بنیادی هماتوپویتیک با وجود این سایتوکاین‌ها عمدتاً به سمت رده میلوئیدی گرایش پیدا می‌کنند اما درصد مهمی از این سلول‌ها با پتانسیل اولیه لنفوسیتی (سلول‌های  $CD7^+$ ) باقی می‌مانند (۷۸).

### نتیجه‌گیری

سلول‌های بنیادی مزانشیمی نقش حمایتی در مغز استخوان دارند. باتوجه به این که این سلول‌ها فاکتورهای رشد مؤثر در خونسازی را تولید می‌کنند، بنابراین امکان القای اثر تمایزی این سلول‌ها روی سلول‌های بنیادی هماتوپویتیک وجود دارد. علاوه بر این بر هم کنش دو رده سلولی و مسیرهای سیگنالینگ فعال شده حاصل از این بر هم کنش، امکان تکثیر و گسترش سلول‌های بنیادی هماتوپویتیک را در حالت تمایز نیافته فراهم می‌آورد.

مطالعه‌های مختلفی در زمینه هم کشتی دو سلول بنیادی مزانشیمی و هماتوپویتیک انجام شده است که نتایج مختلف و گاهی متضادی از این آزمایش‌ها به دست

آورده‌اند. در اکثر مطالعه‌های انجام شده، در هم کشتی سلول‌های بنیادی مزانشیمی و هماتوپویتیک در شرایط مختلف، بیان شده است که سلول‌های بنیادی هماتوپویتیک در شرایط مختلف به سمت رده میلوئیدی تمایز می‌یابند اما این امر نیازمند مطالعه‌های بیشتر در شرایط آزمایشگاهی می‌باشد و هم چنین در مورد تمایز اریترئیدی آن‌ها جای بحث وجود دارد. در این مطالعه‌ها جزئیات مکانیسم تمایز به رده‌های مختلف بیان نشده است و تنها به آن اشاره کرده‌اند. در بعضی از مطالعه‌ها نیز به این مورد اشاره شده که سلول‌های مزانشیمی برای گسترش و تکثیر سلول‌های هماتوپویتیک و تمایز یافتن آن‌ها، مفید می‌باشند. مطالعه در مورد اثر سلول‌های بنیادی مزانشیمی بر روی تمایز سلول‌های بنیادی هماتوپویتیک می‌تواند راه کارهای نوین در درمان بیماران با بدخیمی‌های هماتولوژیک در آینده‌ای نزدیک ایجاد کند. بنابراین اثر سلول‌های مزانشیمی روی تمایز سلول‌های بنیادی هماتوپویتیک نیاز به مطالعه‌های بیشتری در آینده دارد.

### References :

- 1- Tavian M, Peault B. The changing cellular environments of hematopoiesis in human development in utero. *Exp Hematol* 2005; 33(9): 1062-9.
- 2- Wilson A, Trumpp A. Bone-marrow haematopoietic-stem-cell niches. *Nat Rev Immunol* 2006; 6(2): 93-106.
- 3- Meghji S. Bone remodelling. *Br Dent J* 1992; 172(6): 235-42.
- 4- Flidner TM. The role of blood stem cells in hematopoietic cell renewal. *Stem cells* 1998; 16(6): 361-74.
- 5- Short B, Brouard N, Occhiodoro-Scott T, Ramakrishnan A, Simmons PJ. Mesenchymal stem cells. *Arch Med Res* 2003; 34(6): 565-71.
- 6- Muguruma Y, Yahata T, Miyatake H, Sato T, Uno T, Itoh J, *et al.* Reconstitution of the functional human hematopoietic microenvironment derived from human mesenchymal stem cells in the murine bone marrow compartment. *Blood* 2006; 107(5): 1878-87.
- 7- Wang X, Hisha H, Taketani S, Adachi Y, Li Q, Cui W, *et al.* Characterization of mesenchymal stem cells isolated from mouse fetal bone marrow. *Stem Cells* 2006; 24(3): 482-93.
- 8- Wang LD, Wagers AJ. Dynamic niches in the origination and differentiation of haematopoietic stem cells. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2011; 12(10): 643-55.
- 9- Okada S, Nakauchi H, Nagayoshi K, Nishikawa S, Miura Y, Suda T. *In vivo* and *in vitro* stem cell function of c-kit-and Sca-1-positive murine hematopoietic cells. *Blood* 1992; 80(12): 3044-50.
- 10- Spangrude GJ, Heimfeld S, Weissman IL. Purification and characterization of mouse hematopoietic stem cells. *Science* 1988; 241(4861): 58-62.
- 11- Adolfsson J, Borge OJ, Bryder D, Theilgaard-Monch K, Astrand-Grundstrom I, Sitnicka E, *et al.* Upregulation of Flt3 expression within the bone marrow Lin(-)Sca1(+)c-kit(+) stem cell compartment is accompanied by loss of self-renewal capacity. *Immunity* 2001; 15(4): 659-69.
- 12- Yang L, Bryder D, Adolfsson J, Nygren J, Mansson R, Sigvardsson M, *et al.* Identification of Lin(-)Sca1(+)kit(+)CD34(+)Flt3- short-term hematopoietic stem cells capable of rapidly reconstituting and rescuing myeloablated transplant recipients. *Blood* 2005; 105(7): 2717-23.
- 13- Morrison SJ, Weissman IL. The long-term repopulating subset of hematopoietic stem cells is deterministic and isolatable by phenotype. *Immunity* 1994; 1(8): 661-73.
- 14- Wang XA, Shook J, Edinger M, Warner N, Bush-Donovan Ch. Multiparametric immunophenotyping of human hematopoietic stem cells and progenitor cells by flow cytometry. *BD Biosciences* 2012. Available from: [https://www.bdbiosciences.com/documents/BD\\_Multiparametric\\_Immuno\\_Stem\\_Cells\\_AppNote.pdf](https://www.bdbiosciences.com/documents/BD_Multiparametric_Immuno_Stem_Cells_AppNote.pdf).
- 15- Lim WF, Inoue-Yokoo T, Tan KS, Lai MI, Sugiyama D. Hematopoietic cell differentiation from embryonic and induced pluripotent stem cells. *Stem Cell Res Ther* 2013; 4(3): 71.

- 16- Kiel MJ, Yilmaz OH, Iwashita T, Yilmaz OH, Terhorst C, Morrison SJ. SLAM family receptors distinguish hematopoietic stem and progenitor cells and reveal endothelial niches for stem cells. *Cell* 2005; 121(7): 1109-21.
- 17- Horwitz EM, Keating A. Nonhematopoietic mesenchymal stem cells: what are they? *Cytotherapy* 2000; 2(5): 387-8.
- 18- Prockop DJ. Marrow stromal cells as stem cells for nonhematopoietic tissues. *Science* 1997; 276(5309): 71-4.
- 19- 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.
- 20- Uccelli A, Moretta L, Pistoia V. Mesenchymal stem cells in health and disease. *Nat Rev Immunol* 2008; 8(9): 726-36.
- 21- Azizi SA, Stokes D, Augelli BJ, DiGirolamo C, Prockop DJ. Engraftment and migration of human bone marrow stromal cells implanted in the brains of albino rats--similarities to astrocyte grafts. *Proc Nat Acad Sci U S A* 1998; 95(7): 3908-13.
- 22- Majumdar MK, Thiede MA, Haynesworth SE, Bruder SP, Gerson SL. Human marrow-derived mesenchymal stem cells (MSCs) express hematopoietic cytokines and support long-term hematopoiesis when differentiated toward stromal and osteogenic lineages. *J Hematother Stem Cell Res* 2000; 9(6): 841-8.
- 23- Tocci A, Luchetti L, Gallazzi A, Pinto RM, Arduini A, Bottazzo GF, Isacchi G, *et al.* Pediatric bone marrow mesenchymal stem cells favour the expansion of primitive over-committed cord-blood progenitor cells and modulate the effect of oncostatin M. 43<sup>rd</sup> Annual Meeting of the American Society of Hematology, Dec. 7-11, 2001, Orlando USA. *Blood* 2001; 96(11): A4258.
- 24- Orkin SH, Zon LI. SnapShot: hematopoiesis. *Cell* 2008; 132(4): 712.
- 25- Luis TC, Killmann NM, Staal FJ. Signal transduction pathways regulating hematopoietic stem cell biology: introduction to a series of Spotlight Reviews. *Leukemia* 2012; 26(1): 86-90.
- 26- Kikuchi Y, Kume A, Urabe M, Mizukami H, Suzuki T, Ozaki K, *et al.* Reciprocal upregulation of Notch signaling molecules in hematopoietic progenitor and mesenchymal stromal cells. *J Stem Cells Regen Med* 2011; 7(2): 61-8.
- 27- Stier S, Cheng T, Dombkowski D, Carlesso N, Scadden DT. Notch1 activation increases hematopoietic stem cell self-renewal *in vivo* and favors lymphoid over myeloid lineage outcome. *Blood* 2002; 99(7): 2369-78.
- 28- Weber JM, Calvi LM. Notch signaling and the bone marrow hematopoietic stem cell niche. *Bone* 2010; 46(2): 281-5.
- 29- Carlesso N, Aster JC, Sklar J, Scadden DT. Notch1-induced delay of human hematopoietic progenitor cell differentiation is associated with altered cell cycle kinetics. *Blood* 1999; 93(3): 838-48.
- 30- Duncan AW, Rattis FM, DiMascio LN, Congdon KL, Pazianos G, Zhao C, *et al.* Integration of Notch and Wnt signaling in hematopoietic stem cell maintenance. *Nat Immunol* 2005; 6(3): 314-22.
- 31- Kirstetter P, Anderson K, Porse BT, Jacobsen SE, Nerlov C. Activation of the canonical Wnt pathway leads to loss of hematopoietic stem cell repopulation and multilineage differentiation block. *Nat Immunol* 2006; 7(10): 1048-56.
- 32- Reya T, Duncan AW, Ailles L, Domen J, Scherer DC, Willert K, *et al.* A role for Wnt signalling in self-renewal of haematopoietic stem cells. *Nature* 2003; 423(6938): 409-14.
- 33- Campbell C, Risueno RM, Salati S, Guezguez B, Bhatia M. Signal control of hematopoietic stem cell fate: Wnt, Notch, and Hedgehog as the usual suspects. *Curr Opin Hematol* 2008; 15(4): 319-25.
- 34- Wagner W, Bork S, Horn P, Kronic D, Walenda T, Diehlmann A, *et al.* Aging and replicative senescence have related effects on human stem and progenitor cells. *PloS One* 2009; 4(6): e5846.
- 35- Hsu CL, Kikuchi K, Kondo M. Activation of mitogen-activated protein kinase kinase (MEK)/extracellular signal regulated kinase (ERK) signaling pathway is involved in myeloid lineage commitment. *Blood* 2007; 110(5): 1420-8.
- 36- Torok-Storb B. Cellular interactions. *Blood* 1988; 72(2): 373-85.
- 37- Moreau I, Duvert V, Caux C, Galmiche MC, Charbord P, Banchereau J, *et al.* Myofibroblastic stromal cells isolated from human bone marrow induce the proliferation of both early myeloid and B-lymphoid cells. *Blood* 1993; 82(8): 2396-405.
- 38- Cherry, Yasumizu R, Toki J, Asou H, Nishino T, Komatsu Y, *et al.* Production of hematopoietic stem cell-chemotactic factor by bone marrow stromal cells. *Blood* 1994; 83(4): 964-71.
- 39- Guerriero A, Worford L, Holland HK, Guo GR, Sheehan K, Waller EK. Thrombopoietin is synthesized by bone marrow stromal cells. *Blood* 1997; 90(9): 3444-55.
- 40- Mehra R, Vaziri H, Oodi A, Khorshidfar M, Nikogoftar M, Golpour M, *et al.* Mesenchymal stem cells as a feeder layer can prevent apoptosis of expanded hematopoietic stem cells derived from cord blood. *Int J Mol Cell Med* 2014; 3(1): 1-10.
- 41- da Silva CL, Goncalves R, Crapnell KB, Cabral JM, Zanjani ED, Almeida-Porada G. A human stromal-based serum-free culture system supports the ex vivo expansion/maintenance of bone marrow and cord blood hematopoietic stem/progenitor cells. *Exp Hematol* 2005; 33(7): 828-35.
- 42- Wagner W, Saffrich R, Ho AD. The Stromal Activity of Mesenchymal Stromal Cells. *Transfus Med Hemother* 2008; 35(3): 185-93.
- 43- Wagner W, Saffrich R, Wirkner U, Eckstein V, Blake J, Ansonge A, *et al.* Hematopoietic progenitor cells and cellular microenvironment: behavioral and molecular changes upon interaction. *Stem Cells* 2005; 23(8): 1180-91.
- 44- Zou J, Zou P, Wang J, Li L, Wang Y, Zhou D, *et al.* Inhibition of p38 MAPK activity promotes ex vivo expansion of human cord blood hematopoietic stem cells. *Ann Hematol* 2012; 91(6): 813-23.
- 45- Deans RJ, Moseley AB. Mesenchymal stem cells: biology and potential clinical uses. *Exp Hematol* 2000; 28(8): 875-84.

- 46- Devine SM. Mesenchymal stem cells: will they have a role in the clinic? *J Cell Biochem Suppl* 2002; 38: 73-9.
- 47- Mishima S, Nagai A, Abdullah S, Matsuda C, Taketani T, Kumakura S, *et al.* Effective ex vivo expansion of hematopoietic stem cells using osteoblast-differentiated mesenchymal stem cells is CXCL12 dependent. *Eur J Haematol* 2010; 84(6): 538-46.
- 48- Liang S, LiHua H. The normal flora may contribute to the quantitative preponderance of myeloid cells under physiological conditions. *Med Hypotheses* 2011; 76(1): 141-3.
- 49- Hirano T, Taga T, Matsuda T, Hibi M, Suematsu S, Tang B, *et al.* Interleukin 6 and its receptor in the immune response and hematopoiesis. *Int J Cell Cloning* 1990; 8 Suppl 1: 155-66; discussion 166-7.
- 50- Rappold I, Watt SM, Kusadasi N, Rose-John S, Hatzfeld J, Ploemacher RE. Gp130-signaling synergizes with FL and TPO for the long-term expansion of cord blood progenitors. *Leukemia* 1999; 13(12): 2036-48.
- 51- Zhang J, Li L. Stem cell niche: microenvironment and beyond. *J Biol Chem* 2008; 283(15): 9499-503.
- 52- Solar GP, Kerr WG, Zeigler FC, Hess D, Donahue C, de Sauvage FJ, *et al.* Role of c-mpl in early hematopoiesis. *Blood* 1998; 92(1): 4-10.
- 53- Gilliland DG, Griffin JD. The roles of FLT3 in hematopoiesis and leukemia. *Blood* 2002; 100(5): 1532-42.
- 54- Nandurkar HH, Robb L, Begley CG. The role of IL-11 in hematopoiesis as revealed by a targeted mutation of its receptor. *Stem Cells* 1998; 16 Suppl 2: 53-65.
- 55- Kruger C, Laage R, Pitzer C, Schabitz WR, Schneider A. The hematopoietic factor GM-CSF (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor) promotes neuronal differentiation of adult neural stem cells *in vitro*. *BMC Neurosci* 2007; 8: 88.
- 56- Han JY, Goh RY, Seo SY, Hwang TH, Kwon HC, Kim SH, *et al.* Cotransplantation of cord blood hematopoietic stem cells and culture-expanded and GM-CSF/SCF-transfected mesenchymal stem cells in SCID mice. *J Korean Med Sci* 2007; 22(2): 242-7.
- 57- Mendez-Ferrer S, Lucas D, Battista M, Frenette PS. Haematopoietic stem cell release is regulated by circadian oscillations. *Nature* 2008; 452(7186): 442-7.
- 58- Sugiyama T, Kohara H, Noda M, Nagasawa T. Maintenance of the hematopoietic stem cell pool by CXCL12-CXCR4 chemokine signaling in bone marrow stromal cell niches. *Immunity* 2006; 25(6): 977-88.
- 59- Thevenot PT, Nair AM, Shen J, Lotfi P, Ko CY, Tang L. The effect of incorporation of SDF-1 $\alpha$  into PLGA scaffolds on stem cell recruitment and the inflammatory response. *Biomaterials* 2010; 31(14): 3997-4008.
- 60- Bernstein A, Forrester L, Reith AD, Dubreuil P, Rottapel R. The murine W/c-kit and Steel loci and the control of hematopoiesis. *Semin Hematol* 1991; 28(2): 138-42.
- 61- Muta K, Krantz SB, Bondurant MC, Wickrema A. Distinct roles of erythropoietin, insulin-like growth factor I, and stem cell factor in the development of erythroid progenitor cells. *J Clin Invest* 1994; 94(1): 34-43.
- 62- Dolznig H, Habermann B, Stangl K, Deiner EM, Moriggl R, Beug H, *et al.* Apoptosis protection by the Epo target Bcl-X(L) allows factor-independent differentiation of primary erythroblasts. *Curr Biol* 2002; 12(13): 1076-85.
- 63- Miyagawa S, Kobayashi M, Konishi N, Sato T, Ueda K. Insulin and insulin-like growth factor I support the proliferation of erythroid progenitor cells in bone marrow through the sharing of receptors. *Br J Haematol* 2000; 109(3): 555-62.
- 64- von Lindern M, Zauner W, Mellitzer G, Steinlein P, Fritsch G, Huber K, *et al.* The glucocorticoid receptor cooperates with the erythropoietin receptor and c-Kit to enhance and sustain proliferation of erythroid progenitors *in vitro*. *Blood* 1999; 94(2): 550-9.
- 65- Zermati Y, Varet B, Hermine O. TGF- $\beta$ 1 drives and accelerates erythroid differentiation in the epo-dependent UT-7 cell line even in the absence of erythropoietin. *Exp Hematol* 2000; 28(3): 256-66.
- 66- Lazar-Karsten P, Dorn I, Meyer G, Lindner U, Driller B, Schlenke P. The influence of extracellular matrix proteins and mesenchymal stem cells on erythropoietic cell maturation. *Vox Sang* 2011; 101(1): 65-76.
- 67- Heike T, Nakahata T. Ex vivo expansion of hematopoietic stem cells by cytokines. *Biochim Biophys Acta* 2002; 1592(3): 313-21.
- 68- Panopoulos AD, Watowich SS. Granulocyte colony-stimulating factor: molecular mechanisms of action during steady state and 'emergency' hematopoiesis. *Cytokine* 2008; 42(3): 277-88.
- 69- Li LN, Han ZB, Wang YW, Luo WF, Ji YR, Yang ZX, *et al.* Supportive effects of conditioned culture media of human umbilical cord mesenchymal stem cells on hematopoiesis *in vitro*. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi* 2012; 20(4): 975-80. [Article in Chinese]
- 70- Giarratana MC, Kobari L, Lapillonne H, Chalmers D, Kiger L, Cynober T, *et al.* Ex vivo generation of fully mature human red blood cells from hematopoietic stem cells. *Nat Biotechnol* 2005; 23(1): 69-74.
- 71- Noort WA, Kruisselbrink AB, in't Anker PS, Kruger M, van Bezooijen RL, de Paus RA, *et al.* Mesenchymal stem cells promote engraftment of human umbilical cord blood-derived CD34(+) cells in NOD/SCID mice. *Exp Hematol* 2002; 30(8): 870-8.
- 72- Harvey K, Dzierzak E. Cell-cell contact and anatomical compatibility in stromal cell-mediated HSC support during development. *Stem Cells* 2004; 22(3): 253-8.
- 73- Leisten I, Kramann R, Ventura Ferreira MS, Bovi M, Neuss S, Ziegler P, *et al.* 3D co-culture of hematopoietic stem and progenitor cells and mesenchymal stem cells in collagen scaffolds as a model of the hematopoietic niche. *Biomaterials* 2012; 33(6): 1736-47.
- 74- Walenda T, Bork S, Horn P, Wein F, Saffrich R, Diehlmann A, *et al.* Co-culture with mesenchymal stromal cells increases proliferation and maintenance of haematopoietic progenitor cells. *J Cell Mol Med* 2010; 14(1-2): 337-50.
- 75- Alakel N, Jing D, Muller K, Bornhauser M, Ehninger G, Ordemann R. Direct contact with mesenchymal stromal cells affects migratory behavior and gene expression profile of CD133+ hematopoietic stem cells

- during ex vivo expansion. *Exp Hematol* 2009; 37(4): 504-13.
- 76- Khoury M, Drake A, Chen Q, Dong D, Leskov I, Fragoso MF, *et al.* Mesenchymal stem cells secreting angiopoietin-like-5 support efficient expansion of human hematopoietic stem cells without compromising their repopulating potential. *Stem Cells Dev* 2011; 20(8): 1371-81.
- 77- Wang JF, Wang LJ, Wu YF, Xiang Y, Xie CG, Jia BB, *et al.* Mesenchymal stem/progenitor cells in human umbilical cord blood as support for ex vivo expansion of CD34(+) hematopoietic stem cells and for chondrogenic differentiation. *Haematologica* 2004; 89(7): 837-44.
- 78- Andrade PZ, dos Santos F, Almeida-Porada G, da Silva CL, JM SC. Systematic delineation of optimal cytokine concentrations to expand hematopoietic stem / progenitor cells in co-culture with mesenchymal stem cells. *Mol Biosyst* 2010; 6(7): 1207-15.

Review Article

## The Effect of Mesenchymal Stem Cells on Hematopoietic Stem Cells Differentiation

Saleh M.<sup>1</sup>, Shams Asanjan K.<sup>1,2,3</sup>, Movassaghpour Akbari A.A.<sup>1</sup>, Akbarzadeh P.<sup>4</sup>,  
Molaeipour Z.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hematology Oncology Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

<sup>2</sup>Blood Transfusion Research Center, High Institute for Research and Education in Transfusion Medicine, Tehran, Iran

<sup>3</sup>Tabriz Educational Regional Blood Transfusion Center, Tabriz, Iran

<sup>4</sup>Faculty of Pharmacy, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

### Abstract

#### Background and Objectives

Bone marrow microenvironment contains cellular and acellular compartments. Cellular compartment contains hematopoietic stem cells, mesenchymal stem cells and some other kinds of stromal cells while acellular compartment includes scaffold proteins known as an extra cellular matrix. Hematopoietic stem cells resided in the bone marrow interact with a bone marrow microenvironment called the stem cell niche. Hematopoietic stem cells (HSCs) are able to produce the variety of blood cells and bone marrow microenvironment plays a supportive role for the cells in this process. Recent studies over in-vitro models demonstrating the essential role of stromal cells in hematopoiesis reflected the view that cell-cell contact in the marrow microenvironment is critical for hematopoietic stem cells normal function and differentiation. Direct cell-cell contacts and cytokines secreted by mesenchymal stem cells play a critical role in the coculture of hematopoietic stem cells and mesenchymal stem cells and the determination of the fate of hematopoietic stem cells. Several studies demonstrate the effect of mesenchymal stem cells on self renewal, expansion, proliferation and differentiation of hematopoietic stem cells *in vitro* that lead to different and contradictory results. In this paper, we will investigate the effect of mesenchymal stem cells on differentiation of hematopoietic stem cells *in vitro*.

#### Materials and Methods

The data of the present article were obtained through the review of many papers published on the effect of stem cells.

#### Results

The review of different studies has shown the necessity to survey the effect of mesenchymal stem cells on differentiation of different cell lines as a laboratory model.

#### Conclusions

Direct cell-cell contact between mesenchymal stem cells and hematopoietic stem cells and the signaling pathways activated by this interaction enable proliferation and expansion of HSCs in the undifferentiated state.

**Key words:** Mesenchymal Stem Cells, Hematopoietic Stem Cells, Cell Differentiation

Received: 23 Aug 2014

Accepted: 17 Jan 2015

Correspondence: Shams Asanjan K., PhD of Hematology and Blood Banking, Assistant Professor of Hematology Oncology Research Center, Tabriz University of Medical Sciences and Blood Transfusion Research Center, High Institute for Research and Education in Transfusion Medicine and Tabriz Educational Regional Blood Transfusion Center. P.O.Box: 51335, Tabriz, Iran. Tel: (+98411) 2871515; Fax: (+98411) 2871515  
E-mail: k.shams@ibtto.ir