Immunomodulatory Role of Mesenchymal Stem Cells against Multiple Sclerosis

Amir Ghaemi[1, 2], Shahnaz Babaei Abraki[2], Sedigheh Ghasemi[2], Azadeh Sajadian[2], Mansoureh Togha[3*]

[1] Infectious Diseases Research Center, Department of Microbiology, Golestan University of Medical Sciences, Gorgan, Iran.

[2] Shefa Neuroscience Research Center, Khatam Alanbia Hospital, Tehran, Iran.

[3] Iranian Center of Neurological Research, Neuroscience Research Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

Article Info:

Received: **28 Sep 2014** ***Accepted*****: 8 Oct 2014**

ABSTRACT

Introduction: Multiple sclerosis (MS) is an autoimmune disease of central nervous system that is characterized by the progressive loss of myelin. In addition to immunoregulatory properties, novel MS therapies promote myelin repair activities. Mesenchymal stem cells (MSCs) have been viewed as a potent tool for regenerative and immunosuppressive functions, indicating a potential therapy for MS. MSCs have immunological functions which are exerted by direct cell-to-cell contacts, secretion of stimulatory and inhibitory cytokines, and/or a combination of both mechanisms. Therefore, these cells can inhibit differentiation and proliferation of T-cell and stimulate the Th2 and regulatory T-cells through inhibitory effects on the immune system. ***Conclusion:*** In the current review, we discuss the mechanisms underlying the immunomodulatory effect of MSCs in different experimental models of MS.

Key words:

1. Cell- and Tissue-Based Therapy
2. Immunomodulation
3. Multiple Sclerosis
4. Mesenchymal Stromal Cells

**** Corresponding Author:*** Mansoureh Togha

E-mail: *toghae@tums.ac.ir*

نقش تنظیم ایمنی سلول‌های بنیادی مزانشیمی در مالتیپل اسکلروز

امیر قائمی[۱،۲]، شهناز بابایی آبراکی[۲]، صدیقه قاسمی[۲]، آزاده سجادیان[۲]، منصوره تقاء[۳*]

[۱] مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی، گروه میکروب شناسی، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، گرگان، ایران.
[۲] مرکز تحقیقات علوم اعصاب شفا، بیمارستان خاتم الانبیاء، تهران، ایران.
[۳] مرکز تحقیقات بیماری‌های مغز و اعصاب ایران، پژوهشکده علوم اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

اطلاعات مقاله:
تاریخ دریافت: ۶ مهر ۱۳۹۳
تاریخ پذیرش: ۱۶ مهر ۱۳۹۳

چـــکیده

مقدمه: مالتیپل اسکلروز یک بیماری خودایمن سیستم اعصاب مرکزی است که توسط تخریب پیش رونده میلین مشخص می‌گردد. علاوه بر این ویژگی‌های تنظیم‌کنندهٔ ایمنی، درمان‌های نوین مالتیپل اسکلروز ترمیم میلین را نیز در بر می‌گیرد. سلول‌های بنیادی مزانشیمی که به عنوان یک ابزار نیرومندی برای عملکردهای ترمیمی و سرکوب ایمنی در نظر گرفته می‌شوند، به عنوان یک درمان مؤثر برای مالتیپل اسکلروز نیز مطرح می‌باشند. سلول‌های بنیادی مزانشیمی دارای عملکردهای ایمنولوژیکی بوده که از طریق تماس سلول به سلول، ترشح سیتوکین‌های تحریکی و مهاری و یا به وسیلهٔ ترکیبی از این دو مکانیسم اعمال می‌گردد. بنابراین این سلول‌ها قادر به مهار تمایز و تکثیر سلول‌های T و تحریک سلول‌های Th2 و سلول‌های T تنظیمی از طریق اثرات مهاری بر روی سیستم ایمنی می‌باشند. **نتیجه‌گیری:** در مطالعهٔ مروری حاضر، ما مکانیسم‌های اثر تنظیم ایمنی سلول‌های بنیادی مزانشیمی در مدل‌های آزمایشگاهی مختلف مالتیپل اسکلروز را مورد بررسی قرار دادیم.

کلید واژه‌ها:
۱. سلول درمانی
۲. تنظیم ایمنی
۳. مالتیپل اسکلروز
۴. سلول‌های استرومایی مزانشیمی

* **نویسنده مسئول:** منصوره تقاء
آدرس الکترونیکی: *toghae@tums.ac.ir*

مقدمه

بیماری اسکلروز منتشر (MS)[1] یک بیماری خود ایمن محسوب می‌شود. این بیماری مزمن، دمیلینه کنندهٔ دستگاه عصبی مرکزی (CNS)[2] است که با کاهش برگشت ناپذیر توان عملکردی همراه است. ۶۵ تا ۸۹ درصد از موارد MS را انواع عود کننده -فروکش کننده (RR)[3] تشکیل می‌دهند که با تشنج‌های مداوم همراه می‌باشد (۱). مشخصهٔ آسیب‌شناسی بیماری، تخریب اولیگودندروسیت‌ها و غشاء میلینی و ظهور ضایعات مجزا و متعدد به شکل پلاک در مناطق مختلف سیستم عصبی مرکزی شامل نخاع، ساقهٔ مغز، مخچه، نیمکره‌های مغز و عصب بینایی است. به علاوه نفوذ سلول‌های ایمنی از اندوتلیوم سد خونی -مغزی و ورود آن‌ها به CNS نیز مشاهده می‌شود (۲).

این بیماری یک بیماری خود ایمن ویژهٔ بافت با واسطهٔ سلول‌های T محسوب می‌گردد که به وسیلهٔ دوره‌های کلینیکی عود و خاموشی شناخته می‌شود که معمولاً ۱۰ الی ۱۵ سال بعد از ظهور اولیه بروز پیدا می‌کنند. این بیماری مشتمل بر چهار فاز می‌باشد که در فاز اول علایم اولیه ظهور می‌یابد، در فاز دوم سازگاری با این علایم و ظهور ناتوانی‌های جسمی صورت می‌گیرد، در فاز سوم فرد دچار ناتوانی‌های شدید می‌شود و در نهایت در فاز چهارم این بیماری منجر به کاستن علایم حیاتی فرد بیمار می‌گردد. بیماری آنسفالومیلیت خود ایمن تجربی (EAE)[4] و به ویژه EAE مزمن -عودکننده[5] در بسیاری از جهات شبیه بیماری MS می‌باشد، بنابراین به عنوان یک مدل مناسب برای شبیه سازی و ارزیابی شرایط درمانی بیماری MS به کار می‌رود.

پاتوژنز دقیق بیماری MS همانند سایر بیماری‌های خود ایمن به درستی مشخص نیست ولیکن به نظر می‌رسد استرس اکسیداتیو نقش اصلی را در پاتوژنز این بیماری ایفاء کند. افزایش گونه‌های فعال اکسیژن (ROS)[6] و کاهش دفاع آنتی اکسیدانی در بیماران مبتلا به MS دیده می‌شود. ورود آسیب اکسیداتیو به اجزاء سلولی الیگودندروسیت‌ها (شامل پروتئین‌ها، لیپیدها و اسیدهای نوکلئیک) باعث تغییر ساختاری این سلول‌ها، جذب ماکروفاژ و میکروگلیال به الیگودندروسیت می‌شود (۳). سلول‌های گلیال، لنفوسیت‌های T کمکی نوع ۱ (Th-1)[7] را فعال می‌کنند. سلول‌های Th-1 تکثیر یافته سیتوکین‌های پیش التهابی (به ویژه فاکتور نکروزی -توموری آلفا (TNF-α)[8]، اینترفرون گاما (IFN-γ)[9] و اینترلوکین-۱۲ (IL-12)[10] را تولید می‌کنند که در نهایت منجر به تحریک لنفوسیت‌های نوع B و پلاسماسل‌ها برای تولید آنتی بادی بر علیه غشاء میلینی و دمیلیناسیون می‌شود. به علاوه مجموعه آسیب اکسیداتیو و رهایی سیتوکین‌های پیش التهابی منجر به آپوپتوز الیگودندروسیت‌ها و تخریب بیشتر میلین می‌شود (۴، ۲). هنوز درمان قطعی برای این بیماری پیدا نشده است، هر چند که داروهای کاهندهٔ التهاب می‌توانند علایم بیماری را کاهش داده و برای درمان انواعی از MS در فازهای عود -خاموشی مفید باشند، اما با این وجود این داروها اغلب دارای عوارض جانبی متعدد هستند (۶، ۵).

مهم تر اینکه، در حال حاضر هیچ درمانی وجود ندارد که بتواند آسیب نورونی غیر قابل برگشت -که نشانهٔ بارز بیماری می‌باشد -را ترمیم نماید. این آسیب منجر به افزایش ناتوانی در افراد بیمار شده و از لحاظ بالینی در فاز دوم، پیشرفت بیماری مشاهده می‌شود. همچنین هنوز هیچ درمانی برای انواع پیشرفتهٔ ابتدایی این بیماری تأیید نشده است. نیاز به راهی درمانی که بتواند این ناتوانی را به میزان چشم گیری کاهش داده و منجر به بهبود عملکردهای نورولوژیک شود توسط دانشمندان دنبال می‌شود. چنین روش‌هایی به منظور ارائهٔ درمان جدیدی علیه MS باید بی خطر و قابل تحمل بوده و قادر به کنترل فعالیت التهابی ناشی از تخریب نورونی باشد و مهم تر اینکه سیستم اعصاب مرکزی آسیب دیده را نیز ترمیم نماید. بنابراین توسعهٔ چنین درمان‌هایی به دلیل عدم امکان بازسازی سلول‌های نورونی در موجود زنده و ایجاد شبکه‌های عصبی پیچیده محدود گردیده است. اگرچه این چالش‌ها در جهت ایجاد درمان‌هایی در میلین سازی دوباره می‌باشند، اما هیچ عاملی جهت میلین سازی مجدد در دسترس نمی‌باشد. همچنین میلین سازی دوباره به خودی خود برای درمان کافی نیست مگر اینکه بتواند شبکهٔ عصبی آسیب‌دیده را از طریق جایگزینی سلولی و یا افزایش رشد درونی نوروژنز[11] ترمیم نماید (۷).

در حال حاضر سلول‌های بنیادی به دلیل قابلیت درمانیشان در ترمیم بافت روش نوید بخشی را ارائه داده‌اند. بر این اساس اخیراً محققین طرحی از درمان MS را براساس تعداد فراوانی از مطالعات پیش بالینی فراهم نموده‌اند که پیشنهاد می‌نماید این سلول‌ها قادرند از طریق تنظیم ایمنی، عمل تروفیک و حفاظت نورونی ارزش بالینی داشته باشند. با وجود اینکه تاکنون انواع متفاوتی از سلول‌های بنیادی مورد توجه قرار گرفته است، این مقالهٔ مروری، بر روی کاربرد و استفادهٔ بالینی سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از مغز استخوان (MSCs)[12] در درمان بیماری MS تأکید می‌نماید.

۱- انواع سلول‌های مورد توجه برای درمان بیماری MS

۱-۱- سلول‌های بنیادی جنینی

مشخص شده است که مطالعهٔ سلول‌های بنیادی جنینی در مقایسه با سلول‌های بنیادی جدا شده از بافت‌های جوان و یا حتی بافت‌های نوزادی، توانایی تمایز به انواع رده‌های سلولی را حفظ نموده و در مدل‌های حیوانی بیماری‌های نورولوژیک مانند MS استفاده می‌شوند (۱۰-۸). با این حال چنین مطالعاتی و استفاده از سلول‌های بنیادی جنینی در آزمایش‌های بالینی به دلیل موارد اخلاقی و مسائل قانونی با محدودیت‌هایی مواجه شده است.

[1] Multiple sclerosis (MS)
[2] Central nervous system (CNS)
[3] Relapsing-Remitting (RR)
[4] Experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE)
[5] Chronic-relapsing
[6] Reactive oxygen species (ROS)
[7] T helper 1 (Th-1)
[8] Tumor necrosis factor α (TNFα)
[9] Interferon γ (IFN γ)
[10] Interleukin-12 (IL-12)
[11] Neurogenesis
[12] Mesenchymal stem cells (MSCs)

۱-۲- سلول‌های پیش ساز عصبی (NPCs)

سلول‌های NPC[13] به دلیل توانایی برای بقای سلول‌های تمایز نیافته در نواحی پیش عروقی ملتهب CNS به عنوان ابزار درمانی برجسته‌ای شناخته می‌شوند. این سلول‌ها فاکتورهایی را آزاد می‌نمایند که سبب بقاء و تکثیر سلول‌های نورونی (پیش‌ساز)[14] شده و با سلول‌های ایمنی وارد شده به درون CNS و ریز محیط اطراف، در ارتباط هستند.

تزریق درون وریدی یا درون نخاعی NPC ها در موش اثر درمانی را در انواع ناهنجاری‌های نورولوژیکی (۱۳-۱۱) در مدل‌های حیوانی مانند EAE -مدل MS -نشان دادند. با این وجود، از آنجایی که NPCs از بافت مغز نوزاد جدا می‌شوند، استفادهٔ بالینی از این نتایج امید بخش با مشکلات بزرگی در به دست آمدن بافت‌های نورونی مواجه می‌شوند. همچنین استفاده از این سلول‌ها با مشکلات تکنیکی از نظر میزان عملکرد در شرایط عملی دستکاری شده و تزریق سلول‌هایی با MHC[15] منطبق، مواجه می‌باشد که ممکن است نیازمند ایجاد شرایط و برقراری عوامل مهار ایمنی باشد (۱۴).

۱-۳- سلول‌های بنیادی پرتوان القایی (iPSCs)

سلول‌های بنیادی پرتوان القایی (iPSCs)[16] می‌توانند از سلول‌های سوماتیک انسان جدا شوند و این امید را ایجاد می‌کنند که این سلول‌ها نه تنها قادرند به طور گسترده‌ای بافت را ترمیم نمایند، بلکه همچنین مشکلات مربوط به سلول‌های مشتق شده از بافت جنینی و نوزادی را نیز ندارند. همچنین iPSC ها قادرند به سلول‌های نورونی وگلیال تمایز یابند (۱۶، ۱۵). iPSCs از انواع سلول‌های بیماران نورولوژیکی مانند MS تولید شده‌اند (۱۸، ۱۷). با این وجود این فناوری هنوز به قدر کافی رشد نیافته و ایمن نمی‌باشد. استفاده از چندین نوع دیگر از سلول‌های بنیادی بالغ نیز بررسی شده است.

۱-۴- سلول‌های بنیادی با منشاء خونی

سلول‌های بنیادی بالغ با منشاء خونی[17] که اغلب از خون بندناف و یا مغز استخوان جدا می‌شوند با هدف بازسازی و یا تنظیم مجدد عملکرد سیستم ایمنی پس از سرکوب شدید آن، جهت درمان در MS مورد استفاده قرار می‌گیرند (۲۰، ۱۹).

۱-۵- سلول‌های بنیادی مزانشیمی (MSCs)

همزمان با MSCs، NPCs اغلب در مدل‌های حیوانی دارای بیماری عصبی مانند MS آزمایش شده است (۲۱). MSCs یک زیر مجموعه هتروژنوس[18] (ناهمگون) از سلول‌های اجدادی استرومایی مزودرمی هستند که تقریباً از بافت همبند جدا می‌شوند، ولی اغلب به واسطهٔ جداسازی از مغز استخوان و چربی شناخته شده‌اند. MSC ها صرف‌نظر از بافتی که از آن جدا می‌شوند قادرند اثرات درمانی مشابه NPC ها داشته باشند، که از جمله می‌توان به اثرات حفاظتی آن‌ها در درمان بیماری MS اشاره نمود. به نظر می‌رسد MSC ها دارای ویژگی‌هایی هستند که از پس زدن توسط سیستم ایمنی مصون می‌باشند و در زمینه زنوژنیکی[19] (۲۲) و مهم تر از آن، آلوژنیکی[20] (۲۳) در اختلالات انسانی به خوبی استفاده می‌شوند. لازم به ذکر است که در برخی مطالعات نیز مشاهده شده است که MSC ها توسط سیستم ایمنی میزبان پس زده می‌شوند (۲۴). با این حال این احتمال وجود دارد که MSC ها در یک محیط آلوژنیک اثر خود را قبل از پس زده شدن اعمال کنند.

۱-۵-۱- مکانیسم عمل MSCs

علاوه بر نقش فیزیولوژیک MSC ها در مغزاستخوان، MSC ها قادرند فعالیت‌های وسیعی که نشان‌دهندهٔ یک اساس منطقی جهت استفاده در درمان MS می‌باشد را ارائه نمایند. MSC ها می‌توانند با سلول‌های سیستم ایمنی ذاتی تعامل داشته باشند که منجر به تعدیل چندین عمل مؤثر می‌شود (اثر تنظیم سیستم ایمنی). MSC ها همچنین قادرند مولکول‌های رشد نورونی و ضد آپوپتوز را جهت محافظت نورون‌ها در حضور آسیب‌های عصبی آزاد کنند (اثر حفاظت نورونی). علی‌رغم پیوند کم و یا عدم پیوند در CNS، MSC ها ظاهراً تا حدودی می‌توانند در ترمیم بافت CNS نقش داشته باشند. همهٔ این اقدامات به ما در تعریف اصطلاح "انعطاف درمانی" MSC ها کمک می‌کنند.

۲- تنظیم ایمنی

مطالعهٔ اثر ایمنی MSCs در دههٔ گذشته نشان داده که MSC های مشتق شده از مغز استخوان، رشد سلول‌های T را مهار می‌کنند (۲۶، ۲۵). این مشاهدات راه را برای شناسایی فعالیت‌های ایمنی گستردهٔ MSCs هموار کرده است. این بررسی‌ها همچنین نشان می‌دهند که این سلول‌ها قادر هستند عملکرد سلول‌های B و T، سلول‌های دندریتی[21] و سلول‌های ایمنی ذاتی که در پاتوژنز بیماری‌های خود ایمنی نقش دارند را تنظیم کنند (۲۷). بررسی‌های آزمایشگاهی نشان داده است که سلول‌های MSC هنگام تماس با سلول‌های هدف و یا به طور مداوم، فاکتورهای محلولی ترشح می‌نمایند که سیستم ایمنی را تنظیم می‌کند. سلول‌های T اتولوگ[22] و MSCs آلوژنیک؛ عامل القای میتوز، عامل آلوژن و یا تکثیر آنتی ژن اختصاصی سلول‌های دارای CD4 و CD8 را مهار می‌کنند (۳۵-۲۸، ۲۶).

این فرایند از طریق افزایش بقای آن‌ها در مرحلهٔ ساکن یا توقف سلول‌های T در فاز G0/G1 سیکل سلولی صورت می‌گیرد (۳۶، ۲۹). البته بخشی از این فرایند می‌تواند از طریق تحریک IL-2 خنثی گردد (۳۵). مهار رشد سلول T از طریق MSC ها ظاهراً منجر به تغییر وضعیت سلول‌های T از حالت پیش التهابی به حالت ضد التهابی (با کاهش تولید IFNγ و افزایش تولید IL-4) می‌شود (۳۵، ۲۸). آزمایشاتی که در آن از ارتباط سلول با سلول (بین MSCs و سلول‌های مؤثر) جلوگیری می‌شود، منجر به مهار چشم گیری در تکثیر سلول‌های T می‌شوند که این

[13] Neural precursor cells (NPCs)
[14] Progenitor
[15] Major histocompatibility complex (MHC)
[16] Induced pluripotent stem cells (iPSCs)
[17] Hematopoietic stem cells (HSC)
[18] Heterogeneous
[19] Xenogeneic
[20] Allogeneic
[21] Dendritic cells (DC)
[22] Autologous

مهار نقش فاکتورهای محلول را در این فرایند نشان می‌دهد. در این زمینه فاکتور رشد β1 (TGF-β1)[23] و فاکتور رشد کبدی (HGF)[24] به عنوان واسطه برای سرکوب سلول T شناخته شده‌اند (۲۶). یکی از این مولکول‌ها آنتی ژن لوکوسیت انسانی کلاس ۱ (HLA-G1)[25] غیرمعمول است که درگیر سرکوب سلول‌های T مؤثر از طریق MSCs می‌باشد (۳۷). این بررسی نشان داد MSC ها ایزوفرم قابل حل HLA-G5 را از طریق مکانیسم وابسته به IL-10 ترشح می‌کنند، در نتیجه ارتباط سلول با سلول برای ترشح کامل HLA-G5 و در نهایت تنظیم سلول‌های T به وسیلهٔ MSC ها مورد نیاز است. تولید ایندول آمین ۲ و ۳ دی اکسیژناز (IDO)[26] جهت مهار تکثیر سلول‌های Th-1 تولید کنندهٔ IFN-γ لازم است. تولید IFN-γ توسط سلول‌های T باعث آزاد سازی IDO از سلول‌های MSC می‌شود (۳۸).

۲-۱- سلول‌های T تنظیمی

MSC ها از دو روش مستقیم و غیرمستقیم بر روی سلول‌های T تنظیمی اثر می‌گذارند، به خصوص بر روی جمعیت‌های کوچک سلول‌های T که به همئوستازی و تحمل آنتی ژن‌های خودی کمک می‌نمایند (۳۹، ۲۸). MSCs باعث تولید IL-10 از سلول‌های دندریتی پلاسما سیتوئیدی می‌شوند که این کار باعث راه اندازی تکثیر سلول‌های T تنظیمی می‌شود. MSC ها همچنین قادر هستند مستقیماً تکثیر سلول‌های T تنظیمی که مهارکنندهٔ سلول‌های T کاربردی بوده را از طریق آزاد کردن HLA-G5 در کشت هم زمان با سلول‌های T آنتی ژن اختصاصی القاء نمایند (۳۷). هر چند این یافته‌ها نشان می‌دهند که MSCs می‌توانند شدت پاسخ ایمنی را از طریق مهار تکثیر لنفوسیتی وابسته به آنتی ژن اختصاصی و پاسخ سیتوتوکسیسیته لنفوسیتی و نیز افزایش تولید سلول‌های T تنظیمی، تنظیم نمایند. چنین فعالیت‌هایی به وضوح در درمان بیماری‌های التهابی خود ایمنی مانند MS مؤثر می‌باشند. از سوی دیگر از دیدگاه بالینی مهار بیش از اندازهٔ پاسخ سلول‌های T به وسیلهٔ MSC ها میزبان را در برابر عوامل عفونت‌زا آسیب‌پذیر می‌کند. با این حال ممکن است مکانیسم‌های مهار خودی[27] وجود داشته باشند به ویژه از طریق بیان گیرنده‌های TLR[28] توسط MSC ها که با لیگاندهای وابسته به پاتوژن برهم کنش کرده؛ رشد، تمایز و مهاجرت MSC ها را القاء نموده و همچنین آن‌ها را به ترشح سیتوکین‌ها[29] و کموکاین‌ها[30] ترغیب کند (۴۱، ۴۰). به علاوه MSC ها پس از رهاسازی TLR3 و TLR4، فعالیت تنظیمی سلول‌های T را با اختلال در سیگنال گیرندهٔ Notch این سلول‌ها بر هم می‌زند (۴۲). بنابراین مولکول‌های وابسته به پاتوژن ممکن است تأثیر مهار MSC ها را بر روی سلول‌های T معکوس کنند که در نتیجه پاسخ‌های سلول‌های T مؤثر در دورهٔ عفونت بازسازی می‌شود. این امکان وجود دارد که سلول‌های استرومای بافتی پاسخ‌های ایمنی موضعی را بعد از عفونت‌های پاتوژنی نشان می‌دهند (۴۳).

۲-۲- سلول‌های B

مطالعات بیان می‌کنند که MSC ها رشد سلول‌های B را در شرایط آزمایشگاهی مهار می‌کنند (۴۵، ۴۴، ۳۶). به نظر می‌رسد این اثرات به رها شدن فاکتورهای محلول (۴۵، ۴۴) و یا احتمالاً ارتباط سلول -سلول بستگی دارد (۴۴). همچنین ممکن است این اثرات از طریق واکنش متقابل بین گیرندهٔ مرگ برنامه ریزی شدهٔ سلول (PD1)[31] و لیگاندهای آن صورت پذیرد. MSC ها همچنین می‌توانند تمایز سلول‌های B و بیان ساختاری گیرنده‌های کموکاینی را مهار کنند (۴۵). با این حال ممکن است این اثر در نتیجهٔ تفاوت شرایط آزمایشگاهی به کار گرفته شده باشد. دیگر بررسی‌های آزمایشگاهی نشان داده‌اند که MSCs می‌توانند بقاء، تکثیر و تمایز سلول‌های B جدا شده -از افراد سالم و یا از کودکان مبتلا به لوپوس اریتماتوسوس سیستمی[32] -را به سلول‌های ترشح کنندهٔ آنتی بادی هدایت کنند (۴۷، ۴۶). صرف نظر از وقایع آزمایشگاهی متناقض باید تأکید کرد که پاسخ‌های سلول B عمدتاً به سلول‌های T وابسته است. یافته‌های نهایی تعامل بین MSC ها و سلول‌های B، به طور قابل توجهی مهار عملکرد سلول‌های B توسط MSC ها را نشان می‌دهند.

۲-۳- سلول‌های دندریتی

MSCs در شرایط آزمایشگاهی عملکردی متفاوت بر روی سلول‌های دندریتی نشان می‌دهند که منجر به تنظیم کاهشی فرایندهای التهابی از طریق ممانعت از حضور آنتی ژن‌های مؤثر و در نتیجه گسترش سلول‌های T کاربردی می‌شود (۵۰-۴۸). بنابراین MSC ها می‌توانند بلوغ سلول‌های دندریتی را از طریق فاکتورهای محلول مهار کنند، بدین صورت که عملکرد آنتی ژن‌های موجود در سلول‌های دندریتی بالغ را از طریق کاهش بیان سطحی مولکول‌های کلاس دو MHC، CD11c، CD83، مولکول‌های تحریکی (۵۲-۵۰، ۴۸) و همچنین تولید IL-12 در آن‌ها (۵۱، ۵۰) و کاهش سلول‌های دندریتی پیش التهابی بالغ -از طریق مهار تولید فاکتور TNF -و افزایش تولید IL-10 تحت تأثیر قرار دهند (۲۸). تأثیر MSC ها بر عملکرد سلول‌های دندریتی در داخل بدن موش پس از تزریق داخل وریدی به خوبی نشان داده شده است. در این شرایط آزمایشگاهی MSC ها منجر به مهار آغازگر سلول‌های T می‌شوند که با یک توقف سریع از مهاجرت سلول‌های دندریتی به غدهٔ لنفاوی جلوگیری می‌کنند (۵۱).

۲-۴- سلول‌های ایمنی ذاتی

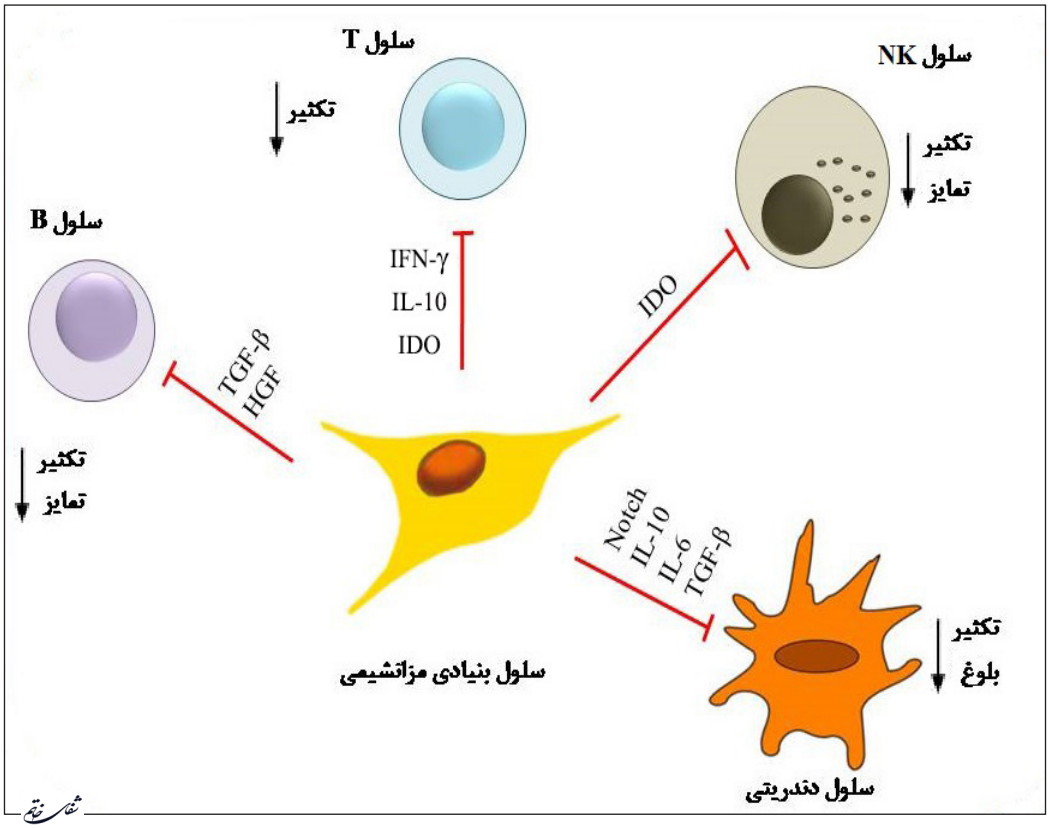
MSC ها همچنین می‌توانند بر سلول‌های سیستم ایمنی ذاتی مانند سلول‌های کشندهٔ طبیعی (NK)[33] و نوتروفیل‌ها اثر بگذارند. در شرایط آزمایشگاهی MSCs سمیت سلولی سلول‌های NK در حال استراحت را از طریق جلوگیری از بیان گیرنده‌های فعال

[23] Transforming growth factor-β1 (TGF-β1)
[24] Hepatocyte growth factor (HGF)
[25] Human leukocyte antigen class 1 (HLA-G1)
[26] Indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO)
[27] Fail-safe mechanisms
[28] Toll-like receptors (TLR)
[29] Cytokine
[30] Chemokine
[31] Programmed cell death1 (PD1)
[32] Systemic lupus erythematosus (SLE)
[33] Natural killer (NK)

مهار می‌کنند. این گیرنده‌ها در فعالیت سلول‌های NK و کشته شدن سلول هدف (۵۳)، از طریق جلوگیری از رشد آن‌ها و تولید IFN-γ که به وسیلهٔ IL-2 یا IL-5 القاء می‌شود، درگیر هستند (۵۴، ۵۳). در شرایط آزمایشگاهی مشابه سلول‌های NK ساکن، تولید IFN-γ و سمیت سلولی سلول‌های پیش فعال NK پس از کشت همراه با MSC ها کاهش یافته بود (۵۵-۵۳، ۳۷، ۲۸). با این حال اهمیت این یافته‌های آزمایشگاهی در ارتباط با درمان به وسیلهٔ MSC ها برای بیماری MS نامشخص است. در واقع مدل‌های حیوانی MS شواهدی را برای اثرات تسریع کننده و محافظت کنندهٔ بیماری در مورد NK نشان داده‌اند. همچنین مشاهده شده است که سلول‌های NK در بیماران مبتلا به MS کمتر و در افرادی که در حال ایمونوتراپی مؤثر هستند در حال ازدیاد است (۵۶).

اگرچه این مشاهدات نشان می‌دهند که این لنفوسیت‌های ذاتی (طبیعی) کاربردهای مفیدی دارند ولی از مکانیسم‌های واسطه مانند تنظیم ایمنی سلول‌های NK در بیماری MS شناخت ضعیفی وجود دارد. لازم به ذکر است سلول‌های NK فعال شده توسط سیتوکین‌ها می‌توانند هر دو نوع MSC های اتولوگ و آلوژنیک را در شرایط آزمایشگاهی از بین ببرند (۵۵-۵۳) و MSC ها تا حدی از سمیت سلولی با واسطهٔ سلول‌های NK از طریق IFN-γ در امان می‌مانند (۵۳). بنابراین در یک ریز محیط غنی از IFN-γ از جمله زمانی که در بدن التهاب CNS اتفاق می‌افتد عملکرد NK توسط MSC ها مهار می‌شود. این در حالی است که در غیاب IFN-γ، تعادل از طریق فعال کردن NK ها به سمت حذف MSCs پیش می‌رود. به دلیل پتانسیل هیستوتوکسیک نامشخص، فعالیت نوتروفیل‌ها از طریق یک سری مکانیسم‌های پیچیده به نام پرایمینگ[34] (آغازگر) تنظیم می‌شوند که منجر به فعال شدن آن‌ها می‌گردد.

شواهدی از پرایمینگ نوتروفیل‌ها در بیماری‌های خود ایمنی التهابی مانند آرتریت روماتوئیدی وجود دارد، در حالی‌که نقش نوتروفیل‌ها به طور کامل در بیماری MS مورد ارزیابی قرار نگرفته است (۵۷). یکی از مطالعات اخیر نشان داده است که نوتروفیل‌ها در بیماران MS رو به افزایش است و اثر پرایمینگ از جمله کاهش آپوپتوز و افزایش دگرانولاسیون[35] و انفجار تنفسی در آن‌ها دیده می‌شود (۵۸). در این زمینه MSCs تعدیل در انفجار تنفسی و تأخیر در آپوپتوز خودبه‌خودی نوتروفیل‌های فعال و در حال استراحت را در شرایط آزمایشگاهی از طریق مکانیسم وابسته به IL-6 نشان داده است (۵۹). حفظ نوتروفیل‌های در حال استراحت با واسطهٔ MSC ها ممکن است در مکان‌های آناتومیکی مانند ریه ها و مغز استخوان -جایی که تعداد زیادی از نوتروفیل‌های بالغ و عملکردی ذخیره می‌شوند -حائز اهمیت باشد.



تصویر ۱- شکل شماتیک مکانیسم عمل سلول‌های MSC در تنظیم ایمنی. این سلول‌ها از طریق ترشح فاکتورهای محلول قادرند باعث مهار سلول‌های B، NK، T و سلول‌های دندریتی شوند.

[34] Priming
[35] Degranulation

نتیجه گیری

مطالعات روی مدل EAE و همچنین دیگر مدل‌های بیماری‌های مغزی به وضوح نشان می‌دهند که اثرات تأیید شدهٔ تنظیم ایمنی MSC ها در شرایط آزمایشگاهی می‌توانند در موجود زنده نیز تکرار شوند. طبق مطالعات صورت گرفته در حیوانات آزمایشگاهی، MSC ها تحمل محیطی را القاء نموده و در برخی موارد به بافت‌های آسیب دیده مهاجرت می‌کنند. این سلول‌ها آزادسازی سیتوکین‌های پیش التهابی را کاهش داده و امکان زنده بودن سلول‌های آسیب دیده را فراهم می‌آورند. در اغلب این مطالعات، علی‌رغم سطوح محدود پیوند و تمایز، اثر مفید MSCs روی بافت‌های آسیب دیده مشاهده گردید. این مشاهدات پیشنهاد کنندهٔ این است که چند توانی این سلول‌ها برای اثر بالینی آن‌ها ضروری نیست و قابلیت درمانی این سلول‌ها غالباً از طریق مکانیسم پاراکرین[36] نسبت به ارتباط سلول به سلول انجام می‌شود. در هر دو مدل EAE مزمن و MS نوع RR که به ترتیب با پپتیدهای آنسفالیتوژنیک گلیکو پروتئین الیگودندروسیت میلین (MOG35-55)[37] و پروتئین پروتئولیپید (PLP139-151)[38] القاء می‌شوند، MSC ها می‌توانند دورهٔ بالینی این دو مدل بیماری را بهبود بخشیده، از بین رفتن میلین را کاهش داده و ترمیم بافتی را القاء نمایند (۶۵-۶۰، ۳۵، ۲۲). تعداد اندکی از مطالعات، شواهد بسیاری را -اغلب با رنگ آمیزی بافتی -فراهم آورده‌اند که در آن تعداد اندکی از MSC ها، احتمالاً با داشتن فنوتیپ نورونی، مستقیماً در CNS وارد شده‌اند (۶۶، ۶۵).

در اولین مطالعه با کارگیری MSC ها در مدل EAE (تزریق داخل وریدی قبل از شروع بیماری) اثرات پیشگیرانهٔ این سلول‌ها نشان داده شد (۳۵). استفاده از این سلول‌ها شدت EAE مزمن القاء شده توسط MOG35-55 را کاهش داد و منجر به کاهش در تحلیل رفتن میلین و نفوذ سلول‌های T، B و ماکروفاژها به CNS شد. استفاده از این سلول‌ها پس از شروع بیماری هم می‌تواند مؤثر باشد، اگرچه در ابتدای طول دورهٔ بیماری یا در اوج بیماری و نه در فاز مزمن به کارگرفته شوند (۳۵). آنالیز با GFP-MSC[39] نشان داد که اغلب سلول‌ها ممکن است به اندام‌های لنفوئید مهاجرت نمایند جایی که به نظر می‌رسد سلول‌های MSC با سلول‌های T و سلول‌های دندریتی فعال شده برهم کنش دارند. این سلول‌ها فعالیت تنظیم ایمنی خود را از طریق القای تحمل در سلول T به آنتی ژن ایمنی اعمال می‌نمایند. مطالعهٔ Gerdoni و همکارانش اثر مشابهی از MSC ها را بر روی سلول‌های T انسفالوژنیک نشان داد. در این مطالعه براساس انتقال آداپتیو در شرایط آزمایشگاهی، سلول‌های T انسفالوژنیک فعال شده با PLP139-151 در حضور MSC ها، بیماری MS نوع RR خفیفتری را در مقایسه با سلول‌های T انسفالوژنیک فعال شدهٔ بدون درمان القاء می‌کنند. این مطالعه همچنین ثابت کرد که درمان با استفاده ازMSCs می‌تواند پاسخ سلول B به آنتی ژن اختصاصی را در موجود زنده مهار کند (۶۳).

Rafei و همکارانش پیشنهاد دادند که اثر ایمنی MSC ها به التهاب مشتق شده از IL-17 مرتبط بوده و نفوذ سلولی به CNS از طریق ترشح آنتاگونیست CCL2[40] به عنوان لیگاندی برای CCR2[41] می‌باشد که توسط سلول‌های T دارای CD4 بیماری‌زا انجام می‌شود. آن‌ها دریافتند که استفادهٔ MSC های غیر نوترکیب روی بیماری در حال پیشرفت شدت بیماری را به طور چشم گیری کاهش می‌دهد در حالی‌که MSC های به دست آمده از موش ناک اوت برای CCL2 تفاوت چشم گیری نسبت به گروه کنترل نشان نمی‌دهد. این یافته‌ها نشان می‌دهند که این اثر حداقل تا حدی از طریق افزایش B7-H1[42] در سلول‌های T اختصاصی MOG میانجی می‌شود که تکثیر را مهار می‌کند (۶۴). Lanz و همکارانش نقش کاتابولیسم تریپتوفان با واسطهٔ IDO-1، که به عنوان یک مسیر مهار ایمنی شناخته می‌شود، را در مهار پاسخ سلول‌های T به آنتی ژن اختصاصی توسط سلول‌های MSC موش در EAE بررسی نمودند (۶۷). در مقایسه با مطالعات آزمایشگاهی MSC های موشی برخلاف MSC های انسانی پاسخ‌های مهاری سلول‌های T به آنتی ژن اختصاصی را از طریق IDO نشان نمی‌دهند. هرچند این یافته‌ها برخلاف نظر Matysiak و همکارانش می‌باشد که گزارش نمودند MSC ها می‌توانند EAE را از طریق مکانیسم با واسطهٔ IDO بهبود بخشند (۶۸). وجود یا عدم وجود این تفاوت‌ها در یافته‌های به دست آمده ممکن است به تفاوت مدل‌های EAE استفاده شده (MS مزمن القاء شده توسط MOG و MS نوع RR القاء شده توسط PLP) مرتبط باشد.

اگر چه همهٔ مطالعات روی اثرات ایمنی سینژنیک[43] یا آلوژنیک MSC ها بر روی EAE توافق دارند اما روی توانایی این سلول‌ها برای پیوند و یا تمایز، بحث وجود دارد. با این حال اثرات محافظت عصبی[44] MSC ها به طور واضح تأیید شده است. در مطالعات EAE مزمن و نوع عود کننده -فروکش کننده، مشاهده شده است که MSC های آلوژنیک و سینژنیک وارد CNS می‌شوند اما تمایز چشم گیری را ایجاد نمی‌کنند (۶۳، ۳۵). بنابراین Zhang و همکارانش گزارش کردند که در EAE القاء شده توسط PLP، به کارگیری MSC های انسانی باعث بیان نسبت کوچکی از سلول‌های بیان کنندهٔ NG2 -یک مارکر پیش ساز الیگودندروسیت -در CNS موش‌های EAE تحت درمان می‌شود (۶۵). این مشاهدات پیشنهاد کنندهٔ میزانی از تمایز نورونی می‌باشد. آن‌ها دریافتند که اثر محافظت عصبی MSC ها معمولاً در ارتباط با بیان افزایش یافتهٔ فاکتور عصبی در CNS تحت درمان، می‌باشد. Kassis و همکارانش همچنین دریافتند هنگامی که سلول‌هایMSC به صورت درون بطنی استفاده می‌شوند قابلیت بیان مارکرهای نورونی، آستروسیتی و الیگودندروسیتی در CNS موش‌هایی با MOG-EAE را دارند. آن‌ها یک اثر قوی محافظت عصبی این سلول‌ها را جهت جلوگیری از آسیب آکسونی گزارش نمودند که مؤثرتر از استفادهٔ درون بطنی است(۶۶). اگرچه Gordon و همکارانش توانایی درمانی MSC های انسانی را در EAE تأیید نمودند اما حضور چشم گیر سلول‌های MSC انسانی را در CNS مشاهده نکردند که این مسئله احتمالاً ناشی از روش به کارگیری MSCs می‌باشد (۶۹). Bai و همکارانش اثرات محافظت عصبی و تنظیم ایمنی

[36] Paracrine mechanisms
[37] Myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG)
[38] Proteolipid protein (PLP)
[39] Green fluorescent protein-Mesenchymal stem cell
[40] Chemokine (C-C motif) ligand 2 (CCL2)
[41] Chemokine (C-C motif) receptor 2 (CCR2)
[42] B7 Homolog 1(B7-H1)
[43] Syngeneic
[44] Neuroprotective

مشابهی را در هر دو مدل EAE مزمن و نوع عود کننده -فروکش کننده، گزارش نمودند که درمان این بیماری‌ها با MSهای انسانی، مشابه آنچه بود که قبلاً با MSC های موشی گزارش شده بود (۶۳، ۶۱، ۳۵). آن‌ها پیشنهاد کردند که بهبود میلین سازی که مشاهده نموده بودند، می‌تواند در اثر ترکیبی از مهار پاسخ خود ایمنی و القاء تکثیر و یا تمایز افزایش یافتهٔ سلول‌های پیش ساز اندوژن، همچنین افزایش در سلول‌های دارای NG2 و الیگودندروسیت‌ها در CNS حیوانات تحت درمان باشد (۶۱).

در یک مطالعهٔ مشابه که توسط Constantin و همکارانش انجام گردید، افزایش پیش سازهای الیگودندروسیت اندوژن توسط MSC های مشتق شده از بافت چربی در عوض مغز استخوان، نشان داده شد (۶۲). Lanz و همکارانش یک مکانیسم احتمالی را برای اثرات محافظت عصبی ایفاء شده توسط MSC ها در EAE پیشنهاد نمودند. آن‌ها نشان دادند که MSC ها دارای یک اثر آنتی اکسیدانی قوی در موجود زنده می‌باشند چرا که کاهش قابل توجهی در فعالیت و سطح مولکول‌های آنتی اکسیدان درگیر در دفاع علیه آسیب بافتی و استرس اکسیداتیو القاء شده توسط EAE مشاهده گردید (۶۷).

مطالعات آزمایشگاهی کاملاً تأیید می‌نمایند که MSC ها اثرات محافظت عصبی و تنظیم ایمنی خود را از طریق آزادسازی فاکتورهای محلول انجام می‌دهند. این تفکر که چنین آزمایشی می‌تواند در موجود زنده انجام شود اخیراً توسط مطالعهٔ Bai و همکارانش تأیید شده است (۶۰). این مطالعه ثابت می‌کند که محیط رشد حاصل از MSC های انسانی می‌تواند EAE القاء شده توسط MOG را بهبود بخشد. این اثر را می‌توان با میلین سازی دوباره و تحریک تمایز نورونی مرتبط دانست که توسط HGF و از طریق گیرندهٔ خودش cMet (یک گیرندهٔ تیروزین کینازی) میانجی گری می‌شود که روی هر دو نوع سلول نورونی و ایمنی بیان می‌گردد.

مطالعات اخیر روی امکان افزایش اثر محافظت عصبی MSC ها با استفاده از تمایز آن‌ها به سمت پیش‌سازهای نورونی(۷۱، ۷۰، ۶۸) یا از طریق طراحی آن‌ها برای بیان و ترشح مولکول‌های محافظت عصبی جهت همکاری در جهت محافظت نورونی و مهار ایمنی ایجاد شده توسط MSC ها متمرکز می‌باشند (۷۲). البته نتایج این مطالعات اغلب نیازمند بررسی بیشتر می‌باشند.

به طور کلی مطالعات پیش بالینی در خصوص نقش MSC ها در EAE نشان می‌دهند که MSC ها از طریق مکانیسم‌های مختلف در بهبود بیماری، تعدیل محیطی پاسخ‌های ایمنی بیماری‌زا، حفاظت نورونی و تخریب نورونی ایفای نقش می‌کنند. اگر چه تاکنون یک ارتباط منطقی قوی مابین استفاده از سلول‌های MSC در درمان بیماری‌های نورولوژیکی شناخته شده با التهاب و آسیب نورونی مانند MS فراهم شده است، ولیکن به کار گیری این سلول‌ها در راستای درمان، نیازمند مطالعات بیشتر می‌باشد.

منابع

1. Bartosik-Psujek H, Stelmasiak Z. Multiple sclerosis-difficult answers to easy questions. Neurol Neurochir Pol. 2006; 40(5): 441-5.

2. Razeghi Jahromi S, Arrefhosseini SR, Ghaemi A, Alizadeh A, Moradi Tabriz H, Togha M. Alleviation of experimental allergic encephalomyelitis in C57BL/6 mice by soy daidzein. Iran J Allergy Asthma Immunol. 2014; 13(4): 256-64.

3. Kieseier BC, Hemmer B, Hartung HP. Multiple sclerosis-novel insights and new therapeutic strategies. Curr Opin Neurol. 2005; 18(3): 211-20.

4. Dong YX, Xu ZR, Lin PY. Association among serous and cerebrospinal fluid TNF-alpha level, gene polymorphisms of TNF-alpha and multiple sclerosis in Han nationality of southern China. Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi. 2006; 23(6): 677-9.

5. Bradley WG. Neurology in clinical practice: principles of diagnosis and management. New York: Taylor & Francis. 2004.

6. Razeghi Jahromi S, Arrefhosseini SR, Ghaemi A, Alizadeh A, Moradi Tabriz H, Togha M. Alleviation of experimental allergic encephalomyelitis in C57BL/6 mice by soy daidzein. Iran J Allergy Asthma Immunol. 2014; 13(4): 256-64.

7. Franklin RJ, Ffrench-Constant C. Remyelination in the CNS: from biology to therapy. Nat Rev Neurosci. 2008; 9(11): 839-55.

8. Aharonowiz M, Einstein O, Fainstein N, Lassmann H, Reubinoff B, Ben-Hur T. Neuroprotective effect of transplanted human embryonic stem cell-derived neural precursors in an animal model of multiple sclerosis. PloS One. 2008; 3(9): e3145. doi: 10.1371/journal.pone.0003145.

9. Ben-Hur T, Idelson M, Khaner H, Pera M, Reinhartz E, Itzik A, et al. Transplantation of human embryonic stem cell-derived neural progenitors improves behavioral deficit in Parkinsonian rats. Stem Cells. 2004; 22(7): 1246-55.

10. Joannides AJ, Chandran S. Human embryonic stem cells: an experimental and therapeutic resource for neurological disease. J Neurol Sci. 2008; 265(1-2): 84-8

11. Abematsu M, Tsujimura K, Yamano M, Saito M, Kohno K, Kohyama J, et al. Neurons derived from transplanted neural stem cells restore disrupted neuronal circuitry in a mouse model of spinal cord injury. J Clin Invest. 2010; 120(9): 3255-66.

12. Bacigaluppi M, Pluchino S, Peruzzotti-Jametti L, Kilic E, Kilic U, Salani G, et al. Delayed post-ischaemic

neuroprotection following systemic neural stem cell transplantation involves multiple mechanisms. Brain. 2009; 132(Pt 8): 2239-51.

13. Pluchino S, Quattrini A, Brambilla E, Gritti A, Salani G, Dina G, et al. Injection of adult neurospheres induces recovery in a chronic model of multiple sclerosis. Nature. 2003; 422(6933): 688-94.

14. Pluchino S, Gritti A, Blezer E, Amadio S, Brambilla E, Borsellino G, et al. Human neural stem cells ameliorate autoimmune encephalomyelitis in non-human primates. Ann Neurol. 2009; 66(3): 343-54.

15. Czepiel M, Balasubramaniyan V, Schaafsma W, Stancic M, Mikkers H ,Huisman C, et al. Differentiation of induced pluripotent stem cells into functional oligodendrocytes. Glia. 2011; 59(6): 882-92.

16. Lebonvallet N, Boulais N, Le Gall C, Cheret J, Pereira U, Mignen O, et al. Characterization of neurons from adult human skin-derived precursors in serum-free medium : a PCR array and immunocytological analysis. Exp Dermatol. 2012; 21(3): 195-200.

17. Saporta MA, Grskovic M, Dimos JT. Induced pluripotent stem cells in the study of neurological diseases. Stem Cell Res Ther. 2011; 2(5): 37.

18. Song B, Sun G, Herszfeld D, Sylvain A, Campanale NV, Hirst CE, et al. Neural differentiation of patient specific iPS cells as a novel approach to study the pathophysiology of multiple sclerosis. Stem Cell Res. 2012; 8(2): 259-73.

19. Mancardi G, Saccardi R. Autologous haematopoietic stem-cell transplantation in multiple sclerosis. Lancet Neurol. 2008; 7(7): 626-36.

20. Muraro PA, Douek DC, Packer A, Chung K, Guenaga FJ, Cassiani-Ingoni R, et al. Thymic output generates a new and diverse TCR repertoire after autologous stem cell transplantation in multiple sclerosis patients. J Exp Med. 2005; 201(5): 805-16.

21. Uccelli A, Laroni A, Freedman MS. Mesenchymal stem cells for the treatment of multiple sclerosis and other neurological diseases. Lancet Neurol. 2011; 10(7): 649-56.

22. Gordon D, Pavlovska G, Glover CP, Uney JB, Wraith D, Scolding NJ. Human mesenchymal stem cells abrogate experimental allergic encephalomyelitis after intraperitoneal injection, and with sparse CNS infiltration. Neurosci Lett. 2008; 448(1): 71-3.

23. Le Blanc K, Frassoni F, Ball L, Locatelli F, Roelofs H, Lewis I, et al. Mesenchymal stem cells for treatment of steroid-resistant, severe, acute graft-versus-host disease: a phase II study. Lancet. 2008; 371(9624): 1579-86.

24. Eliopoulos N, Stagg J, Lejeune L, Pommey S, Galipeau J. Allogeneic marrow stromal cells are immune rejected by MHC class I- and class II-mismatched recipient mice. Blood. 2005; 106(13): 4057-65.

25. Bartholomew A, Sturgeon C, Siatskas M, Ferrer K, McIntosh K, Patil S, et al. Mesenchymal stem cells suppress lymphocyte proliferation in vitro and prolong skin graft survival in vivo. Exp Hematol. 2002; 30(1): 42-8.

26. 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.

27. Uccelli A ,Moretta L, Pistoia V. Mesenchymal stem cells in health and disease. Nat Rev Immunol. 2008; 8(9): 726-36.

28. Aggarwal S, Pittenger MF. Human mesenchymal stem cells modulate allogeneic immune cell responses. Blood. 2005; 105(4): 1815-22.

29. 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.

30. 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.

31. Krampera M, Glennie S, Dyson J, Scott D, Laylor R, Simpson E, et al. Bone marrow mesenchymal stem cells inhibit the response of naive and memory antigen-specific T cells to their cognate peptide. Blood. 2003; 101(9): 3722-9.

32. Meisel R, Zibert A, Laryea M, Gobel U, Daubener W, Dilloo D. Human bone marrow stromal cells inhibit allogeneic T-cell responses by indoleamine 2,3-dioxygenase-mediated tryptophan degradation. Blood. 2004; 103(12): 4619-21.

33. 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.

34. Tse WT, Pendleton JD, Beyer WM, Egalka MC, Guinan EC. Suppression of allogeneic T-cell proliferation by human marrow stromal cells: implications in transplantation. Transplantation. 2003; 75(3): 389-97.

35. 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.

36. Glennie S, Soeiro I, Dyson PJ, Lam EW ,Dazzi F. Bone marrow mesenchymal stem cells induce division arrest anergy of activated T cells. Blood. 2005; 105(7): 2821-7.

37. 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 CD^{4+} CD25 high $FOXP^{3+}$ regulatory T cells. Stem Cells. 2008; 26(1): 212-22.

38. 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.

39. Maccario R, Podesta M, Moretta A, Cometa A, Comoli P, Montagna D, et al. Interaction of human mesenchymal stem cells with cells involved in alloantigen-specific immune response favors the differentiation of CD^{4+} T-cell subsets expressing a regulatory/suppressive phenotype. Haematologica. 2005; 90(4): 516-25.

40. Pevsner-Fischer M, Morad V, Cohen-Sfady M, Rousso-Noori L, Zanin-Zhorov A, Cohen S, et al. Toll-like receptors and their ligands control mesenchymal stem cell functions. Blood. 2007; 109(4): 1422-32.

41. Tomchuck SL, Zwezdaryk KJ, Coffelt SB, Waterman RS, Danka ES, Scandurro AB. Toll-like receptors on human mesenchymal stem cells drive their migration and immunomodulating responses. Stem Cells. 2008; 26(1): 99-107.

42. Liotta F, Angeli R, Cosmi L, Fili L, Manuelli C, Frosali F, et al. Toll-like receptors 3 and 4 are expressed by human bone marrow-derived mesenchymal stem cells and can inhibit their T-cell modulatory activity by impairing Notch signaling. Stem Cells. 2008; 26(1): 279-89.

43. Svensson M, Kaye PM. Stromal-cell regulation of dendritic-cell differentiation and function. Trends Immunol. 2006; 27(12): 580-7.

44. Augello A, Tasso R, Negrini SM, Amateis A, Indiveri F, Cancedda R, et al. Bone marrow mesenchymal progenitor cells inhibit lymphocyte proliferation by activation of the programmed death 1 pathway. Eur J Immunol. 2005; 35(5): 1482-90.

45. Corcione A, Benvenuto F, Ferretti E, Giunti D, Cappiello V, Cazzanti F, et al. Human mesenchymal stem cells modulate B-cell functions. Blood. 2006; 107(1): 367-72.

46. Rasmusson I, Le Blanc K, Sundberg B, Ringden O. Mesenchymal stem cells stimulate antibody secretion in human B cells. Scand J Immunol. 2007; 65(4): 336-43.

47. 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.

48. Djouad F, Charbonnier LM, Bouffi C, Louis-Plence P, Bony C ,Apparailly F, et al. Mesenchymal stem cells inhibit the differentiation of dendritic cells through an interleukin-6-dependent mechanism. Stem Cells. 2007; 25(8): 2025-32.

49. 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.

50. Nauta AJ, Kruisselbrink AB, Lurvink E, Willemze R, Fibbe WE. Mesenchymal stem cells inhibit generation and function of both CD^{34+}-derived and monocyte-derived dendritic cells. J Immunol. 2006; 177(4): 2080-7.

51. Chiesa S, Morbelli S, Morando S, Massollo M, Marini C, Bertoni A, et al. Mesenchymal stem cells impair in vivo T-cell priming by dendritic cells. Proc Natl Acad Sci U S A. 2011; 108(42): 17384-9.

52. Zhou C, Zhang C, Chi S, Xu Y, Teng J, Wang H, et al. Effects of human marrow stromal cells on activation of microglial cells and production of inflammatory factors induced by lipopolysaccharide. Brain Res. 2009; 1269: 23-30.

53. Spaggiari GM, Capobianco A, Becchetti S, Mingari MC, Moretta L. Mesenchymal stem cell-natural killer cell interactions: evidence that activated NK cells are capable of killing MSCs, whereas MSCs can inhibit IL-2-induced NK-cell proliferation. Blood. 2006; 107(4): 1484-90.

54. 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.

55. Poggi A, Prevosto C, Massaro AM, Negrini S, Urbani S, Pierri I, et al. Interaction between human NK cells and bone marrow stromal cells induces NK cell triggering: role of NKp30 and NKG2D receptors. J Immunol. 2005; 175(10): 6352-60.

56. Lünemann JD1, Münz C. Do natural killer cells accelerate or prevent autoimmunity in multiple sclerosis? Brain. 2008; 131(Pt 7): 1681-3.

57. Wright HL, Moots RJ, Bucknall RC, Edwards SW.

Neutrophil function in inflammation and inflammatory diseases. Rheumatology (Oxford). 2010; 49(9): 1618-31.

58. Naegele M, Tillack K, Reinhardt S, Schippling S, Martin R, Sospedra M. Neutrophils in multiple sclerosis are characterized by a primed phenotype. J Neuroimmunol. 2012; 242(1-2): 60-71.

59. 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.

60. 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.

61. Bai L, Lennon DP, Eaton V, Maier K, Caplan AI, Miller SD, et al. Human bone marrow-derived mesenchymal stem cells induce Th2-polarized immune response and promote endogenous repair in animal models of multiple sclerosis. Glia. 2009; 57(11): 1192-203.

62. Constantin G, Marconi S, Rossi B, Angiari S, Calderan L, Anghileri E, et al. Adipose-derived mesenchymal stem cells ameliorate chronic experimental autoimmune encephalomyelitis. Stem Cells. 2009; 27(10): 2624-35.

63. Gerdoni E, Gallo B, Casazza S, Musio S, Bonanni I, Pedemonte E, et al. Mesenchymal stem cells effectively modulate pathogenic immune response in experimental autoimmune encephalomyelitis. Ann Neurol. 2007; 61(3): 219-27.

64. Rafei M, Campeau PM, Aguilar-Mahecha A, Buchanan M, Williams P, Birman E, et al. Mesenchymal stromal cells ameliorate experimental autoimmune encephalomyelitis by inhibiting CD4 Th17 T cells in a CC chemokine ligand 2-dependent manner. J Immunol. 2009; 182(10): 5994-6002.

65. Zhang J, Li Y, Lu M, Cui Y, Chen J, Noffsinger L, et al. Bone marrow stromal cells reduce axonal loss in experimental autoimmune encephalomyelitis mice. J Neurosci Res. 2006; 84(3): 587-95.

66. Kassis I, Grigoriadis N, Gowda-Kurkalli B, Mizrachi-Kol R, Ben-Hur T, Slavin S, et al. Neuroprotection and immunomodulation with mesenchymal stem cells in chronic experimental autoimmune encephalomyelitis. Arch Neurol. 2008; 65(6): 753-61.

67. Lanz TV, Opitz CA, Ho PP, Agrawal A, Lutz C, Weller M, et al. Mouse mesenchymal stem cells suppress antigen-specific TH cell immunity independent of indoleamine 2,3-dioxygenase 1 (IDO1). Stem Cells Dev. 2010; 19(5): 657-68.

68. Matysiak M, Stasiolek M, Orlowski W, Jurewicz A, Janczar S, Raine CS, et al. Stem cells ameliorate EAE via an indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) mechanism. J Neuroimmunol. 2008; 193(1-2): 12-23.

69. Gordon D, Pavlovska G, Uney JB, Wraith DC, Scolding NJ. Human mesenchymal stem cells infiltrate the spinal cord, reduce demyelination, and localize to white matter lesions in experimental autoimmune encephalomyelitis. J Neuropathol Exp Neurol. 2010; 69(11): 1087-95.

70. Harris VK, Yan QJ, Vyshkina T, Sahabi S, Liu X, Sadiq SA. Clinical and pathological effects of intrathecal injection of mesenchymal stem cell-derived neural progenitors in an experimental model of multiple sclerosis. J Neurol Sci. 2012; 313(1-2): 167-77.

71. Matysiak M, Orlowski W, Fortak-Michalska M, Jurewicz A, Selmaj K. Immunoregulatory function of bone marrow mesenchymal stem cells in EAE depends on their differentiation state and secretion of PGE2. J Neuroimmunol. 2011; 233(1-2): 106-11.

72. Lu Z, Hu X, Zhu C, Wang D, Zheng X, Liu Q. Overexpression of CNTF in Mesenchymal Stem Cells reduces demyelination and induces clinical recovery in experimental autoimmune encephalomyelitis mice. J Neuroimmunol. 2009; 206(1-2): 58-69.