مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی کردستان / دوره بیستم / مرداد و شهریور ۱۳۹۴/ ۱۳۹-۱۱۳

پیوند سلولهای بنیادی مزانشیمی : ایمنوبیولوژی ، کاربرد های درمانی و چالشها– مقاله مروری

محمد رضا نیکبخت[۱]، مهین نیکوگفتار ظریف[۲]، فرهاد عوبری[۳]، کامران منصوری[۴]، رقیه حسینی کیا[۵]، محبوبه حسینی کیا[۶]، احمد تاجه میری[۷]

۱. دکترای تخصصی فارماکولوژی، گروه فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی یاسوج، یاسوج، ایران.

۲. دکترای تخصصی خون شناسی و بانک خون، مرکز تحقیقات بانک خون، مؤسسه عالی آموزشی و پژوهشی طب انتقال خون، تهران، ایران.

۳. کارشناس ارشد خون شناسی و بانک خون، مرکز تحقیقات بیولوژی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران (مولف مسوول)، تلفن ثابت ۳۴۲۴۳۴۵۲-۰۸۳، Foubari@mbrc.ac.ir

۴. دکترای تخصصی پزشکی مولکولی، مرکز تحقیقات بیولوژی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران.

۵. کارشناس ارشد آموزش بهداشت و ارتقاء سلامت، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران.

۶.کارشناس ارشد تغذیه، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران.

۷. کارشناس ارشد میکروبیولوژی، مرکز تحقیقات بیولوژی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران.

چکیده

زمینه و هدف : سلولهای بنیادی مزانشیمی، سلولهای بالغ غیر هماتوپوئیتیک چند ظرفیتی[۱] و خودنوساز[۲] هستند. این سلولها اولین بار از مغز استخوان جدا شده و از مهمترین سلول ها در سلول درمانی به حساب می آیند. حدودا" بیش از یک دهه مطالعات تجربی (مدل های حیوانی) مورد استفاده قرار گرفته اند. این سلولها با توجه به خواص تعدیل کنندگی از طریق عوامل و فاکتورهای سرکوب کننده سیستم ایمنی و توان ترمیمی آنها، استفاده گسترده ای در درمان بیماریهای ایمنولوژیک (بیماریهای مزمن و خودایمنی) و غیر ایمنولوژیک (مهندسی بافت، ترمیم بافتی، بیماریهای تخریب کننده و بدخیم) دارند. لذا مرور حاضر با هدف مطالعه نقش های درمانی سلولهای بنیادی مزانشیمی (آلوژنیک یا اتولوگ)، ایمونوبیولوژی و چالشهای پیش رو صورت گرفت.

روش بررسی: در ابتدا مقالات مربوط به سلولهای بنیادی مزانشیمی از بانکهای اطلاعاتی معتبر WILY ONLINE LIBRARY ، ISI web of sceince، Springer Link، Sciencedirect، Pubmed، google scholar، SID و ISC مورد جستجو قرار گرفتند. سپس مقالات مرتبط با نقش تعدیل کنندگی، اثرات درمانی (در بیماریهای ایمنولوژیک و غیر ایمنولوژیک) و کاربردهای کلنیکی سلولهای بنیادی مزانشیمی از سال ۲۰۰۲ تا ۲۰۱۴ جستجو و مطالعه شدند.

یافته ها : نتایج بدست آمده از مطالعات، حاکی از توان بالای سلولهای بنیادی مزانشیمی جدا شده از منابع مختلف در کارآزماییهای (پیش کلینیک و کلنیک) است. سلولهای بنیادی مزانشیمی نقش کلیدی در تعدیل سیستم ایمنی به واسطه فاکتورهای مترشحه و ارتباط سلول به سلول در بیماریهای التهابی، همچنین ترمیم بافتی به واسطه لانه گزینی از طریق مولکولهای چسبنده و کموکینها در سلولهایی که روزانه به دلایل فیزیولوژیک و یا پاتولوژیک (بیماریهای تخریب کننده و غیر التهابی) از بین رفته و همچنین خاصیت ضد سرطان آن بعنوان تحویل دهنده نانوذرات به تومورها و مهار رگزایی دارند. علی رغم مطالب فوق، استفاده از سلولهای بنیادی مزانشیمی خطراتی از قبیل القاء تومور، احتمال انتقال عوامل عفونی و ایجاد بافت اکتوپیک در گیرنده را بدنبال دارد.

نتیجه گیری: نقش درمانی سلولهای بنیادی مزانشیمی در بیماریهای تخریب کننده و خود ایمنی به اثبات رسیده است. از طرفی با توجه به چالشهای پیش رو در استفاده از این سلولها در سلول درمانی، می توان با رعایت استانداردها (بر اساس دستورالعمل ها) در آینده استفاده گسترده ای از این سلولها در کلنیک انجام داد.

کلمات کلیدی :پیوند سلولهای بنیادی مزانشیمی، تعدیل ایمنی، سلول درمانی، طب ترمیمی، مهندسی بافت، ارتباط سلول -سلول، فاکتورهای محلول.

وصول مقاله :۹۳/۹/۱۶ اصلاحیه نهایی :۹۳/۱۲/۱۰ پذیرش :۹۳/۱۲/۱۲

---

۱ Multipotent

۲ Selfrenewal

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-14]

[DOI: 10.22102/20.3.113]

مقدمه

سلولهای بنیادی بر اساس خواص خود نوسازی (طولانی مدت)[۳]، بازسازی و تمایز در شرایط فیزیولوژیک و تجربی قادرند انواعی از سلولهای اختصاصی با اعمال اختصاصی را ایجاد کنند. بر اساس تعریف، سلول درمانی زیر مجموعه ای[۴] از طب ترمیمی بوده و بر اساس معرفی سلولهای بنیادی در بافتها شرح داده شده اند. گفتنی است که جداسازی سلولهای بنیادی رویانی از توده سلولی داخلی[۵] یک وسیله قدرتمندی برای تحقیقات بیولوژی فراهم کرده است. از طرفی با توجه به اینکه این سلولها اکثر رده های سلولی را ایجاد می کنند، بنابراین امیدوارکننده ترین سلول در طب ترمیمی می باشند. جداسازی این سلولها از بافتها، منجر به تروج تکامل سلولهای بنیادی القاء شده[۶] می شود، لذا با توجه به محدودیت اخلاقی در استفاده از سلولهای بنیادی رویانی[۷] و سلولهای بنیادی القاء شده در کلنیک، زمینه کار بر روی سلولهای بنیادی مزانشیمی[۸] رونق یافت (۲و۱). در حدود بیش از ۱۳۰ سال پیش پاتولوژیستی آلمانی بنام کوهنیم دریافت که در مغز استخوان، سلولهای بنیادی غیر هماتوپوئتیکی وجود دارد که می توانند در فرآیندهای ترمیم بافتهای محیطی نقش داشته باشند. برای اولین بار در سال ۱۹۷۴ فریدانستین و همکاران سلولهای شبه فیبروبلاستی را از مغز استخوان جدا و ویژگیهای ایمنوفنوتیپی و توان کلنی زایی[۹] را در شرایط برون تنی [۱۰] بررسی کردند، این سلولها با توجه به توان کلنی زایی و توان تمایزی آنها، سلولهای بنیادی مزانشیمی نام گرفتند (۴و۳). سلولهای بنیادی مزانشیمی با توجه به پلاستیسیتی بالا، نه تنها رده های مزودرمی از قبیل کندروسیت، استئوسیت و آدیپوسیت را ایجاد می کنند، بلکه سلولهای اکتودرمی و اندودرمی را بوجود می آورند (۲). سلولهای بنیادی مزانشیمی از مزودرم منشاء گرفته و تعداد آنها در مغزاستخوان 10^{-5}-10^{-4} سلولهای هسته دار مغزاستخوان است. از طرفی با هیپوکسی مزمن می توان سلولهای بنیادی مزانشیمی را از مغز استخوان به خون محیطی موبیلیزه[۱۱] کرد. در مدل های تجربی، این سلولها با تولید انواع فاکتورهای بیولوژیک محلول و اتصال سلول به سلول[۱۲]، نقش بالقوه ای را در اصلاح بافتی، رگزایی، تکامل مغزاستخوان، خونسازی و همچنین در تعدیل سیستم ایمنی دارند. بر اساس مطالعات، نقش ترمیمی سلولهای بنیادی مزانشیمی در محل آسیب دیده و همچنین ایجاد یک بستر[۱۳] مناسب برای سلولهای بنیادی خونساز از طریق اتصال فاکتور مشتق شده استرومال[۱۴] بیان شده بر سطح سلولهای بنیادی مزانشیمی و اتصال آن با لیگاند CXCR4 دیده شده است. همچنین نقش حمایت کنندگی سلولهای بنیادی مزانشیمی از خونسازی و سلولهای بنیادی رویانی در برون تن و درون تن[۱۵] به اثبات رسیده است. با توجه به نقش تعدیل کنندگی در سیستم ایمنی، کاهش نگرانی های اخلاقی و تشکیل تراتوما و همچنین توان ترمیمی آنها، استفاده از آنها در کلنیک افزایش یافته است (۵ ۳). لذا با توجه به ایجاد تحمل ایمنی محیطی، امکان پیوند آلوژنیک سلولهای بنیادی خونساز افزایش می یابد (۶). گفتنی است که کارآزماییهای بالینی سلولهای بنیادی مزانشیمی از سال ۲۰۰۴ شروع شده و تابحال حدود ۳۴۴ کار آزمایی بالینی در فازهای مختلف به ثبت رسیده است. لازم به ذکر است سلولهای بنیادی مزانشیمی تعداد زیادی از فاکتورهای رشد، سیتوکین ها، کموکین های مؤثر در مهاجرت، تکثیر و عوامل مؤثر در تعدیل سیستم ایمنی، رگزایی و آپوپتوز را ترشح می کنند (۶). پیشرفت مطالعات پیش بالینی، نشان داده

[۳] Long Term
[۴] Subtype
[۵] Enner Cell Mass
[۶] Induced Pluripotent Stem Cells(iPS)
[۷] Embryonic Stem Cells(ESCs)
[۸] MSCs
[۹] Colony Forming Unite-Fibroblast
[۱۰] Invitro
[۱۱] Mobolized
[۱۲] Cell-Cell Contact
[۱۳] Feeder
[۱۴] Stromal Derived Factor-1
[۱۵] Invivo

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-14]

[DOI: 10.22102/20.3.113]

است که سلولهای بنیادی مزانشیمی در درمان بسیاری از بیماریها از قبیل بیماریهای ایمنی و غیر ایمنی مؤثر هستند.

روش بررسی

در ابتدا مقالات مربوط به سلولهای بنیادی مزانشیمی از بانکهای اطلاعاتی WILY ONLINE LIBRARY، ISI web of sceince، Springer Link، Sciencedirect، Pubmed، google scholar، SID و ISC و غیره مورد جستجو قرار گرفتند. سپس مقالاتی که در آنها اثرات درمانی سلولهای مزانشیمی در بیماریهای ایمنولوژیک و غیر ایمنولوژیک، کاربردهای کلنیکی و ایمنوبیولوژی سلولهای بنیادی مزانشیمی انتخاب و مطالعه شدند. با جستجو کلید واژگان : پیوند سلولهای بنیادی مزانشیمی[۱۶]، تعدیل ایمنی[۱۷]، سلول درمانی[۱۸]، طب ترمیمی[۱۹]، مهندسی بافت[۲۰]، ارتباط سلول-سلول[۲۱]، فاکتورهای محلول[۲۲] و غیره ۱۲۸ مقاله مشاهده شد. برای انتخاب مستندات مورد استفاده ابتدا عناوین یافت شده توسط موتورهای جستجو از نظر ارتباط موضوعی بررسی شدند و پس از بررسی مواردی که کاملتر از بقیه بودند بعنوان مرجع مورد استفاده قرار گرفتند و در نهایت تعداد ۷۰ مقاله در محدوده سالهای ۲۰۱۴-۲۰۰۲ با توجه به معیارهای مذکور مورد بررسی نهایی قرار گرفتند.

یافته ها

نتایج بدست آمده از مطالعات انجام شده گویای نقش پرتوان سلولهای بنیادی مزانشیمی (آلوژنیک یا اتولوگ) در تعدیل و تنظیم پاسخ سیستم ایمنی، ژن درمانی، ترمیم و اصلاح بافتی است. لذا قبل از مطالعات صورت گرفته بایستی به ایمنوبیولوژی سلولهای بنیادی مزانشیمی بپردازیم.

ایمنوبیولوژی سلولهای بنیادی مزانشیمی و کاربردهای درمانی آنها

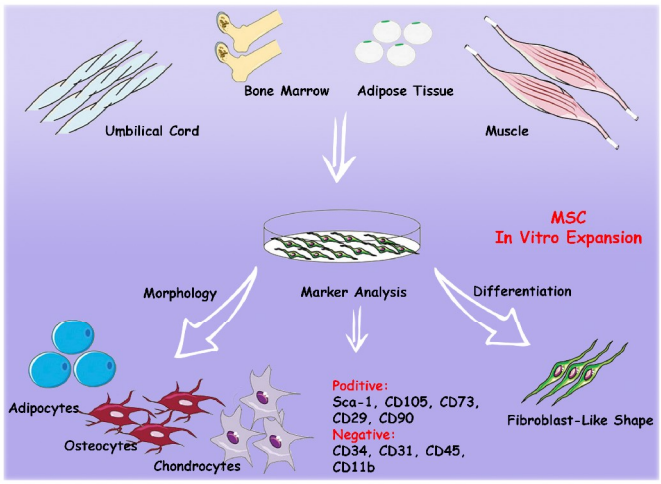
در سال ۱۹۸۰ Simmon و همکاران توانستند با استفاده از آنتی بادیهای STOR1، آنتی ژنهای سطحی سلولهای بنیادی مزانشیمی را شناسایی کنند. این جمعیت سلولی $STOR1^{+}$، قادر به ایجاد CFU-F[۲۳] و تمایز به سمت رده های متعدد مزانشیمی در برون تن هستند (۳). شواهد نشان می دهد، سلولهای بنیادی مزانشیمی می توانند ویژگیهای فنوتیپی سلولهای اندوتلیال، نورون، عضله صاف، میوبلاستهای اسکلتی و سلولهای میوسیت قلبی را از خود نشان دهند (۵). انجمن بین المللی سلول درمانی، سلولهای بنیادی مزانشیمی را به عنوان سلولهای هتروژنی که دارای خواصی از جمله، چسبندگی به پلاستیک تحت شرایط استاندارد کشت، وجود سلولهای شبه فیبروبلاستی[۲۴]، سلولهایی که قادر به تمایز به بافتهای استئوبلاستی، کندروسیتی و آدیپوسیتی، بیان شاخص های سطحی CD13، CD24، CD44، CD54، CD73، CD105، CD166، CD90، MHC-I، VCAM/CD106، MCAM/CD146 و عدم بیان CD11b، CD34، CD45، CD14، CD19، MHC-II (HLA-DR)، CD79a و CD31 که یک مارکر اندوتلیال است، تعریف کردند (شکل ۱) (۶). از اینرو بیان فنوتیپ سلولهای بنیادی مزانشیمی در بافتهای مختلف یکسان است (۱).

[۱۶] Mesenchymal Stem Cell Transplantation
[۱۷] Immunomodulation
[۱۸] Cell Therapy
[۱۹] Regenerative Medicine
[۲۰] Tissue Engineering
[۲۱] Cell-Cell Contact
[۲۲] Tropic Factors

[۲۳] Colony Forming Unite-Fibroblast
[۲۴] Fibroblast – Like Cells

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-14]

[DOI: 10.22102/20.3.113]



شکل ۱. حداقل شاخص MSCs(۶)

با توجه به اینکه تهیه سلولهای بنیادی مزانشیمی از مغزاستخوان بسیار مشکل و در پاره ای از موارد غیر اخلاقیست، بنابراین منابع جدیدی جهت دستیابی به این سلولها فراهم شده است. جایگاه آناتومیک این سلولها در مغز استخوان، در اطراف سیستم عروقی، مجزا از سلولهای هماتوپوتیک و در نزدیکی اندواستوم است (۷-۳). گزارش های متعددی از منابع مختلف تهیه این سلولها ارائه شده، که می توان به بافتهای جنینی از قبیل آمنیون، ژله وارتون[۲۵]، بند ناف، کبد جنینی، جفت و همچنین علاوه بر مغزاستخوان در بافتهای چربی و عضلانی، ریه، درمیس، ترابکولار استخوانی، پریستوم، خون محیطی، خون بند ناف و غشای سینوویال اشاره کرد، که هر کدام از منابع مذکور دارای توان تمایز ویژه ای هستند (۸و۲)، به عنوان مثال، توان تمایزی استئوژنیک سلولهای جدا شده از پلاسنتا به دلیل کاهش بیان فاکتورهای نسخه برداری Runx2 و Twist 2 نسبت به سلولهای جدا شده از مغز استخوان کمتر، در صورتیکه تمایز کندروژنیک و آدیپوژنیک سلولهای بنیادی مزانشیمی جدا شده از پلاسنتا بدلیل بیان بالاتر فاکتورهای درگیر در مراحل اولیه تمایز کندروژنیک و آدیپوژنیک از قبیل $PPAR\gamma^2$ و SOX9 بیشتر از مغز استخوان است (۹و۳). با توجه به اینکه سلولهای بنیادی مزانشیمی در طول تکثیر (برون تن) آنتی ژنهای MHC-II را بیشتر ظاهر میکنند، از اینرو در کارآزماییهای بالینی بیشتر از بندناف و از سلولهای تازه جدا شده استفاده شده است (۲). در تعدادی از مطالعات، نشان داده شده که برخی از منابع سلولهای بنیادی مزانشیمی از قبیل سلولهای بنیادی مزانشیمی مشتق شده از غشاء آمنیوتیک، جمعیت کوچکی از آنها CD45 که مارکر سلولهای بنیادی هماتوپوئتیک می باشد را بیان می کنند (۱۰). گفتنی است که از غشاء آمنیوتیک تازه دو نوع سلول جدا می شود: ۱- سلولهای اندوتلیال غشاء آمنیوتیک[۲۶]: به صورت گرد و متوسط، دارای هسته مرکزی یا کناری، دارای ۲ هستک ، سیتوپلاسم فراوان و حاوی واکوئل هستند. این سلولها علاوه بر نشانگرهای اختصاصی سلولهای بنیادی رویانی از قبیل SSEA-3 و SSEA-4[۲۷]، TRA(1-60) و TRA(1-81)[۲۸]، مولکولهایی دخیل در چسبندگی سلول و تعاملات سلول به سلول، مولکولهای CD9، CD29، CD4، CD49d، CD49e و CD49f را بیان می کنند. این سلولها تحت شرایط ایده آل می توانند هر ۳ لایه زایا (اکتودرم، اندودرم و مزودرم) را ایجاد کنند. لازم به ذکر است این سلولها مارکر CD45 را بیان می کنند

[۲۵] Wharton-jelly

[۲۶] Amniotic Membrane Endothelial Cells(AMECs)
[۲۷] Stage – Specific Embryonic Ag
[۲۸] Tumor Rejection Ag

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-14]

[DOI: 10.22102/20.3.113]

(۱۰)، ۲- سلولهای بنیادی مزانشیمی غشاء آمنیوتیک[۲۹]: سلولهایی چسبنده، دوکی شکل و قابلیت ایجاد CFU-F را داشته و مارکرهای شبیه سلولهای بنیادی مزانشیمی و سایر منابع دیگر را بیان می کنند. این سلولها نشانگرهای CD29، CD44، CD49d، CD49e، CD56، CD73، CD90، CD105 و CD166 را بطور متغیر بیان کرده و به واسطه آنتی بادیهای ضد پیش سازهای استرومال شناسایی می شوند. همچنین این سلولها قادرند به سایر سلولها با منشأ مزودرمال تمایز یابند (۱۰).

طبق مطالعات انجام شده، سلولهای بنیادی مزانشیمی تمایز نیافته نقش خاصی در تعدیل سیستم ایمنی دارند، لذا در تزریق همزمان با سلولهای بنیادی خونساز، حتی از یک اهدا کننده، موفقیت پیوند مغزاستخوان را افزایش و خطر GVHD را در بیماران کاهش می دهند (۱). همچنین قابلیت حمایت کنندگی خونسازی و شرکت در ترمیم بافتی حتی با HLA نامتجانس، می تواند به عنوان روش درمانی جدید به ویژه در درمان با سلولهای بنیادی و درمان بیماریهای خود ایمنی نقش داشته باشد (۶و۳). از اینرو کاربردهای گسترده ای در درمان بیماریهای التهابی از قبیل اختلالات نورولوژیک، اسکروزیس متعدد، بیماریهای کبدی، آسیب ریوی (۱۰و۵)و حتی درمان دیابت دارند (۵). لذا با توجه به مطالب فوق و نقش بسیار مهم آنها، در این مقاله مروری، به مطالعه سلولهای بنیادی مزانشیمی از قبیل خواص ایمنوبیولوژی پرداخته و نقش آنها را در درمان بیماریهای ترمیمی، تخریب کننده و غیره (غیر ایمنولوژیک)، تعدیل کنندگی (ایمنولوژیک) مورد بررسی قرار می دهیم. اخیراً نشان داده شده است که سلولهای بنیادی مزانشیمی پس از پیوند منجر به القای تولید سیتوکین های التهابی و تغییر شکل به نئوپلاسم می شوند، هرچند که آنها می توانند در عفونتها، پروسه های التهابی و ازدیاد پاسخ ایمنی سلولی تأثیر داشته باشند (۱۱و۶).

با توجه به توزیع گسترده سلولهای بنیادی مزانشیمی و توان تمایزی آنها، اثرات ترمیمی آنها در مدل های پیش کلنیکی و کلنیکی دیده شده است (۱۲و۲). محققان باور دارند که سلولهای بنیادی مزانشیمی منجر به رشد، ترمیم زخم، ترمیم آسیب بافتی و اصلاح بافتی از طریق جایگزینی سلولهایی که روزانه به دلایل فیزیولوژیک و یا پاتولوژیک از دست می روند، می شوند. لذا رفتار این سلولها حکایت از نقش مؤثر این سلولها در درمان آسیبهای بافتی و بیماریهای تخریب کننده دارد. بر اساس مطالعات، پیوند اتولوگ سلولهای بنیادی مزانشیمی مغزاستخوان در بیماران کبدی، منجر به بهبودی شاخص های کلنیکی عملکرد کبدی در بیماران سیروز کبدی و بیماران نارسایی کبدی بدنبال هپاتیت B شد (۱۳و۲). همچنین سلولهای بنیادی مزانشیمی اثر درمانی قوی بر سیستم اسکلتی–ماهیچه ای، ترمیم بافت پریودنتال، دیابت و نقایص پوستی ناشی از سوختگی دارند (۱۵و۱۴). همچنین اثر درمانی آنها در سکته های قلبی و آسیب قرنیه به واسطه ترشح TSG-6[۳۰]به دلیل تعدیل التهاب و بازسازی مجدد بافت نشان داده شده است. حتی می توان با پیوند همزمان با سلولهای بنیادی خونساز، اثر درمانی سلولهای بنیادی خونساز تزریق شده را در قربانیان رادیوتراپی بهبود بخشید (۲).

ارتباط بین سلولهای بنیادی مزانشیمی و سیستم ایمنی

امروزه اطلاعات محدودی درباره ژنها و پروتئین های مسئول در عملکرد سلولهای بنیادی مزانشیمی در دسترس است. لذا بر اساس آنالیز پروتئوم و cDNA در سلولهای بنیادی مزانشیمی و سلولهای غیر مزانشیمی، علی رغم الگوی بیان مجزای پروتئین ها و ژنها، شباهتهای زیادی بین فیبروبلاستها و سلولهای بنیادی مزانشیمی دیده می شود. لازم به ذکر است که فاکتورهای متعددی از قبیل فاکتورهای رشد، آبشارهای انتقال پیام، ماتریکس خارج سلولی به خوبی، نسخه برداری، ترجمه و شمارش سلولی را کنترل می کنند. از اینرو ژنهای مارکرهای سطحی و ژنهای وابسته به تومور،

[۲۹] Amniotic Membrane –MSCs(AM-MSCs)

[۳۰] Tumor Necrosis Factor-inducible gene 6 protein

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-14]

[DOI: 10.22102/20.3.113]

ممکن است برای اهداف درمانی مفید باشند. از طرفی سلولهای بنیادی مزانشیمی به واسطه فاکتورهای نسخه برداری Oct-4، Sox-2، Nanog و Rex-1 مانند سلولهای بنیادی رویانی پر توان[۳۱] هستند (۶).

اولین گزارش از تعدیل سیستم ایمنی در سلولهای بنیادی مزانشیمی آلوژنیک در مهار پرولیفراسیون سلولهای T در شرایط برون تن و درون تن دیده شد. از اینرو این سلولها علاوه بر ترمیم بافتی، از طریق تعاملات داخل سلولی و آزاد کردن تعداد بیشماری از فاکتورهای بیواکتیو محلول، قادر به سرکوب سیستم ایمنی هستند (۵). مولکولهای سطحی و داخل سلولی متعددی در القای سرکوب ایمنی و تغییر در پاسخ ایمنی نقش دارند (۱۷و۱۶و۶). مولکولهای چسبنده و MHC نقش اساسی را در تعامل با سلولهای ایمنی بویژه لنفوسیتهای T، مولکولهای کمک تحریکی و یا تعامل با Fas/FasL دارند، از اینرو نقش مهمی در فعالسازی لنفوسیتهای T و عملکرد سلولهای افکتوری دارند. سلولهای بنیادی مزانشیمی، سلولهای با القاء تحمل بوده، که با بیان سطوح پایینی از MHC-I و ترکیبات اصلی در پردازش آنتی ژن[۳۲]، با کاهش بیان MHC-II، FasL و مولکولهای کمک تحریکی B7-1، B7-2، CD40 یا CD40L همراه هستند (۱۸و۱۰و۲)، در صورتیکه مولکول ICAM1[۳۳] را با القاء بیان می کنند (۱۹). عدم تولید اینترفرون گاما[۳۴] که از شناخته ترین سیتوکینهای التهابی هستند، در سلولهای بنیادی مزانشیمی دیده می شود (۱۸و۱۰). از سوی دیگر سلولهای بنیادی مزانشیمی با بیان TLR 2,3,4,7,9[۳۵] نقش خاصی را در تعدیل سیستم ایمنی ایفا می کنند. مطالعات اخیر حاکی از تحریک سلولهای بنیادی مزانشیمی با لیگاندهای TLR، منجر به تولید تعدیل کننده های ضدالتهابی از سلولهای بنیادی مزانشیمی و متعاقب آن تعدیل در تکثیر، تمایز، مهاجرت، بقا و تعدیل در پاسخ ایمنی می شود، در نتیجه این سلولها می توانند فنوتیپ سرکوب کنندگی در سیستم ایمنی را از خود بروز کنند (۶). سلولهای بنیادی مزانشیمی، فاقد گیرنده مرگ برنامه ریزی شده ۱ و ۲[۳۶] هستند، در صورتیکه این گیرنده ها بطور نرمال بر سطح لنفوسیتهای T و B فعال شده بیان می شوند. گفتنی است بیان این دو مولکول به واسطه اینترفرون گاما افزایش می یابد (۱۰و۲). سلولهای بنیادی مزانشیمی همانند سلولهای بنیادی مشتق شده از غشاء آمنیوتیک برای ILTR-2,3,4[۳۷] منفی هستند (۱۰و۶). مکانیسم تعدیل کنندگی سیستم ایمنی سلولهای بنیادی مزانشیمی به طور کامل ناشناخته است.

سلولهای بنیادی مزانشیمی دارای فعالیتهای متعددی از قبیل، مهار فعالیت سلولهای عرضه کننده آنتی ژن از طریق برخورد با سلولهای T، مهار سیستم ایمنی به وسیله مدیاتورهای مهاری از قبیل PGE-2، TGF-β، HGF و ایزوفرم HLA-G، افزایش تنظیم[۳۸] مسیر داخلی IDO، بیان دی اکسیژناز، اکسید نیتریک قابل القاء[۳۹] و هم اکسیژناز (محققین معتقدند که اتصال سلول - سلول منجر به آزاد شدن تعدیل کننده‌های ایمنی از قبیل IDO[۴۰]، PGE-2، نیتریک اکسید و هم اکسیژناز -۱ از سلولهای ایمنی می شود)، مهار سلولهای $CD4^+$، $CD8^+$، فعالیت سیتوتوکسیسیتی سلولهای کشنده طبیعی در حال استراحت[۴۱] و تولید جمعیتهای سلولهای تنظیمی در ایمنی ذاتی و اکتسابی، افزایش تنظیم IL-10 توسط سلولهای دندرتیک و کاهش تنظیم[۴۲] تولید IFN- γ و IL-2 یا IL-15 و در نهایت مهار پاسخ پرولیفراتیو سلولهای B، هستند (۵).

گفتنی است که یکی از ویژگیهای منحصر به فرد سلولهای بنیادی مزانشیمی، بیان HLA غیر کلاسیک G انسانی و

[۳۱] Pluripotent
[۳۲] Antigen Processing Machinary
[۳۳] Intracellular Cell Adhesion Molecule
[۳۴] IFN-γ
[۳۵] Toll-Like receptors
[۳۶] Programmed Cell Death Receptor-1,2
[۳۷] Immunoglobulin –Like Transcript Receptor 2,3,4
[۳۸] Upregulation
[۳۹] Inducible Nitic Oxid
[۴۰] Indoleamine 2,3 Dioxygenase
[۴۱] Resting NK Cells
[۴۲] Downregulation

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-14]

[DOI: 10.22102/20.3.113]

مولکولهای کمک تحریکی از قبیل B7-H1 و B7-H4 بوده، که اثر منفی بر سیستم ایمنی دارند (۲۲-۱۹ و ۱۰و۶). بیان این آنتی ژنها در حالت طبیعی و فیزیولوژیک در ارگانهای بیضه، تخمدان و سلولهای جنینی[۴۳] دیده شده که می توانند از طریق تعاملات با گیرنده های مهاری، دارای ویژگی تحمل ایمنولوژیک باشند، بنابراین نقش HLA-G به عنوان یک عامل مهم به واسطه تعامل با گیرنده های مهاری در سلولهای دندرتیک، سلولهای کشنده طبیعی و سلولهای T در تعدیل ایمنی دیده شده است (۲۲و۶). لازم به ذکر است در سلولهای بنیادی مزانشیمی به ویژه سلولهای بنیادی مزانشیمی که منشأ جنینی دارند، می توان تحت اثر اینترفرون گاما بیان HLA-G را افزایش داد، در نتیجه می توان این سلولها را، حتی با HLA نامتجانس به گیرنده پیوند زد (۱۰و۶).

نقش کلیدی سلولهای بنیادی مزانشیمی در تعدیل سیستم ایمنی و مهندسی بافت

در طول دوره بارداری، تحمل ایمنولوژیک نسبت به بافتهای جنینی صورت گرفته که الهام بخش نقش کلیدی سلولهای بنیادی مزانشیمی با منشأ جنینی است. این سلولها با اثر پلئوتروپیک[۴۴] در برون تن و درون تن بوسیله مکانیسم های پیچیده، موجب مهار گروهی از سلولهای سهیم در ایمنی ذاتی و اکتسابی از قبیل سلولهای B، سلولهای دندرتیک، ماکروفاژها و سلولهای افکتوری متعددی از قبیل سلولهای کشنده طبیعی (سیتوتوکسیسیتی)، سلولهای $CD4^+$، سلولهای $CD8^+$، سلولهای T تنظیمی و سلولهای NKT می شوند.

بر اساس مطالعات انجام شده، این سلولها در شرایط درون تن به حیوانات پیوند زده شد، بدون اینکه منجر به بروز پاسخ ایمنی گردد، بنابراین این امر نشاندهنده ی غیر ایمنولوژیک بودن این سلولها می باشد. حتی می توان این سلولها را بدون اینکه سرکوب سیستم ایمنی صورت گیرد، در ترمیم زخم های مزمن، سوختگی ها و اختلالات چشمی بکار برد (۱۵و۱۰و۶). لازم به ذکر است که نتایج بدست آمده در شرایط برون تن، بطور مستقیم، بدلیل کاربردهای تحریک کنندگی و مهار کنندگی سلولهای ایمنی، نمی تواند گویای شرایط درون تن باشد، بعنوان مثال تکثیر سلولهای بنیادی مزانشیمی در شرایط برون تن با کمبود بیان مولکولهای B7-H2 و MHC-II همراه بوده، در صورتیکه این دو مارکر در شرایط درون تن حضور دارند (۶). فاکتورهای بیولوژیک مترشحه متعددی از قبیل فاکتورهای رشد، سیتوکین ها و کموکین ها به صورت پاراکرین منجر به افزایش لانه گزینی، مهاجرت و اتصال به سلولهای آسیب دیده در سلولهای ایمنی می شوند.

سلولهای بنیادی مزانشیمی علاوه بر گیرنده های مهم درگیر در مهاجرت به بافت آسیب دیده از قبیل CCR1، CCR2، CCR4، CCR7، CXCR5 و CCR10 (۶،۱۹) و فاکتورهای بیولوژیک از قبیل IL-6، LIF[۴۵]، SCF[۴۶]، Ang1 و Jagged 1، قادرند مدیاتورهای سرکوب کننده از قبیل IL-10، TGF-β، VEGF، HLA-G محلول[۴۷]، فاکتور رشد هپاتوسیتی[۴۸]، IDO، NO، پروستاگلندین E را نیز ترشح کنند (جدول ۱). این عوامل سرکوب کننده را می توان با سنتز مهارکننده های اختصاصی غیر فعال نمود. سلولهای بنیادی مزانشیمی حتی می توانند الگوی ترشح سیتوکینی را در سلولهای دندرتیک، سلولهای T بکر[۴۹]، Th1 و Th2 به واسطه ترشح سیتوکین های پیش التهابی از قبیل TNF-α، IL-1β، IFN-γ و IL-10 را تغییر دهند (۶).

[۴۳] Immune –Privileged Organs
[۴۴] Pleotropic

[۴۵] Leukemia Inhibitory Factor
[۴۶] Stem Cell Factor
[۴۷] soluble HLA-G
[۴۸] Hepatocyte Growth Factor
[۴۹] T naive

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-14]

[DOI: 10.22102/20.3.113]

جدول ۱ . عملکرد بیولوژیک فاکتورهای محلول مترشحه از سلولهای بنیادی مزانشیمی

Soluble Factors	Function
IDO	Inhibition of Proliferation
NO	Inhibition of Tryptophan
HGF	Inhibition of Proliferation , Cytotoxicity
sHLA-G,TGF-β	Inhibition of Proliferation , Cytotoxicity Promotion of Treg Generation
PGE-2	Inhibition of Proliferation , Cytotoxicity Stimulation of Cell Activation and Inhibition of DC and Treg Stimulation
IFN- γ,TNF-α,IL-1β	Promotes Chemokine Production and Immunosuppressive Factor Such as NO or IDO
IL-6	Regulates Migration , Stimulates Mitosis and Angiogenesis
IL-10	Inhibition of Apoptosis
VEGF	Inhibition of Apoptosis , Stimulates Angiogenesis
LIF	Inhibition of Apoptosis
SCF	Supports Growth and Differentiation
Jagged-1	Enhances Differentiation
CCLs&CXCLs	Promotes Migration of Leukocytes

بر اساس مطالعات Magatti و همکاران، سلولهای بنیادی مزانشیمی غشاء آمنیوتیک، بدون اتصال سلول- سلول و از طریق تولید فاکتورهای محلول از قبیل سیتوکین ها و کموکین ها از جمله CCL2، CCL8 و IL-6، توان تمایزی منوسیتها و سلولهای بنیادی خونساز را مهار کردند. از طرفی آنها دریافتند که سلولهای بنیادی مزانشیمی موجب مهار ترشح سیتوکین ها و کموکین های التهابی از قبیل TNF-α، CXCL10، CCL5 در کشت تمایزی سلولهای دندرتیک می شوند. این مکانیسم ها موجب سرکوب سیستم ایمنی و مهار فرآیندهای ضد التهابی در بیماران می گردد (۱۸).

نقش سلولهای بنیادی مزانشیمی در ایمنی ذاتی

سلولهای بنیادی مزانشیمی قادرند، پاسخ سلولهایT، B، سلولهای دندرتیک، ماکروفاژها و سلولهای کشنده طبیعی را سرکوب کنند. این سلولها علاوه بر سیتوکین های مهاری، بواسطه اثر ترکیبی با NO، IDO، PGE2، TSG6، CCL2 و PD1 نقش تعدیل کنندگی بیشتری در سیستم ایمنی خواهند داشت. این مولکولها در سلولهای بنیادی مزانشیمی غیر فعال با حداقل میزان بیان شده، در صورتیکه بیان آنها تحت تأثیر سیتوکین های التهابی از قبیل TNF-α، IFN-γ و IL-1 افزایش می یابد (۱۰و۶و۵و۲).

سلولهای دندرتیک(Dendretic Cells)

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-14]

[DOI: 10.22102/20.3.113]

سلولهای دندرتیک از سلولهای اصلی در شروع، نگهداری و تنظیم پاسخ ایمنی در عرضه آنتی ژن در ایمنی ذاتی هستند (۱۰و۶). این سلولها پس از بلوغ به واسطه سیتوکین های پیش التهابی و مولکولهای وابسته به آنتی ژن نقش کلیدی را در عرضه آنتی ژن به سلولهای T بکر دارند. سلولهای دندرتیک در طی بلوغ مولکولهای متعددی از قبیل مولکولهای کمک تحریکی[۵۰]، MHC-I,II، CD11c و CD83 را بیان می کنند (۱۰). سلولهای بنیادی مزانشیمی با بلوکه کردن بلوغ منوسیتها از سلولهای منوسیت $CD14^+$ و سلولهای پروژنیتور $CD34^+$ به سلولهای دندرتیک،کاهش تنظیم بیان مولکولهای کمک تحریکی از قبیل CD40، CD80، CD83 و CD86 و مهار سیکل سلولی و جلوگیری از سنتز پروتئین ها در منوسیتهای تحریک شده، اثر تعدیل کنندگی بارزی بر سلولهای عرضه کننده آنتی ژن در ایمنی ذاتی دارند (۶). نقص بیان CD1a در سلولهای عرضه کننده آنتی ژن در حضور سلولهای بنیادی مزانشیمی دیده می شود (۱۰). این اثر ممکن است ناشی از PGE-2 و محدود به مراحل اولیه بلوغ سلولهای دندرتیک بوده که همراه با تغییر در بیان مارکرهای سطحی سلولهای دندرتیک از قبیل CD80، CD83 و CD86 و همچنین تولید IL-12 باشد (۲۶-۲۳ و ۶).

سلولهای دندرتیک در حضور سلولهای بنیادی مزانشیمی با سطوح پایینی از IL-12، TNF-α، افزایش ترشح IL-1β و IL-10 و کاهش بیشتر بیان MHC-II همراه هستند. از اینرو نقص در بیان مولکول MHC-II و ترشح سیتوکین مهاری (از جمله IL-10) با نقص در پردازش آنتی ژن همراه خواهد بود (۶). مطالعات اخیر حاکی از آن است، القای سلولهای دندرتیک با HLA-G، موجب القای آنرژی و القای سلولهای تنظمی T می شوند. از طرفی، تمایز و بلوغ منوسیت ها به سلولهای دندرتیک در حضور سلولهای بنیادی مزانشیمی، بعلت اختلال در توانایی تحریک کنندگی لنفوسیتهای T آلوژنیک، دچار اختلال شده و این حالت حتی با حذف سلولهای بنیادی مزانشیمی (حتی با افزودن لیپوپلی ساکارید) و القاء مجدد سلولهای منوسیت نیز دیده می شود، که نشانگر تغییر عملکردی غیر قابل برگشت ناشی از سلولهای بنیادی مزانشیمی در تمایز منوسیتها است (۶).

سلولهای کشنده طبیعی(NK Cells)

سلولهای کشنده طبیعی، مهمترین سلولهای افکتوری در ایمنی ذاتی بوده که نقش کلیدی را در پاسخ علیه سلولهای توموری و سلولهای آلوده به ویروس از طریق فعالیت سیتوتوکسیسیتی و تولید سیتوکین های پیش التهابی ایفا می کنند. عمل سلولهای کشنده طبیعی به واسطه گیرنده های سطح سلولی و انتقال پیام های مهاری و تحریکی صورت می گیرد. سیتولیز سلول هدف با سلولهای کشنده طبیعی، وابسته به بیان لیگاندها بر روی سلولهای هدف و بیان گیرنده های آنان بر سطح سلولهای کشنده طبیعی، موجب القای فعالیت اختصاصی سلولهای کشنده طبیعی می شود. سلولهای بنیادی مزانشیمی از طریق ترشح فاکتورهای سرکوب کننده ایمنی از قبیل TGF-β ، sHLA-G و PGE-2 (به خوبی اثر تعاملات سلول - سلول) پرولیفراسیون سلولهای وابسته به IL-2را مهار می کنند. همچنین سلولهای بنیادی مزانشیمی به واسطه کاهش ترشح اینترفرون گاما، مانع از فعالیت سیتوتوکسیسیتی سلولهای کشنده طبیعی در مقابل سلولهای آلوده به ویروس می شوند، لذا پاسخ سلولهای کشنده طبیعی نسبت به سلولهای توموری و سلولهای آلوده به ویروس کاهش می یابد. این کاهش تنظیم بیان به واسطه کاهش بیان گیرنده های سلولهای کشنده طبیعی فعال است. در مطالعه Krampera و همکاران، کاهش توان سیتولیز سلولهای کشنده طبیعی در سلولهایی با HLA-I مثبت بیشتر از موارد منفی دیده شد. بر اساس این مطالعه، تعاملات سلولهای کشنده طبیعی با سلولهای بنیادی مزانشیمی، نه تنها برای سلولهای کشنده طبیعی خاصیت ضد تکثیری دارد، بلکه سلولهای کشنده طبیعی فعال، قادرند سلولهای بنیادی

[۵۰] Co-stimulatory molecules

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-14]

[DOI: 10.22102/20.3.113]

مزانشیمی را بکشند (۶). گاهی سلولهای بنیادی مزانشیمی می توانند لیگاندهای سلولهای کشنده طبیعی را بیان کرده و به لیگاندهای فعال سلولهای کشنده طبیعی اتصال یابد، از اینرو منجر به افزایش فعالیت سلولهای کشنده طبیعی و افزایش خاصیت تومورکشی (سیتوتوکسیسیتی) سلولهای NK می شود (۶و۵). امروزه می توان با استفاده از RT-PCR و ELISA فاکتورهای مهار کننده مهاجرت سلولی، که یک فاکتور مهارکننده قوی در مهاجرت ماکروفاژها و یک فاکتور مهارکننده فعالیت لیتیک وابسته به سلولهای کشنده طبیعی است را شناسایی کرد (۱۰).

نقش سلولهای بنیادی مزانشیمی درایمنی اکتسابی

پس از برخورد گیرنده سلول[۵۱] T با آنتی ژن، لنفوسیتهای T تکثیر شده و عملکرد افکتوری خود را از قبیل آزاد سازی سیتوکین و یا عمل سیتوتوکسیسیتی ($TCD8^+$) را انجام می دهند. لازم به ذکر است، حتی می توان با سلولهای بنیادی مزانشیمی غشاء آمنیوتیک، تکثیر سلولهای T تحریک شده با میتوژنهای پلی کلونال، سلولهای آلوژنیک یا آنتی ژنهای اختصاصی را مهار کرد. حتی می توان بواسطه تعاملات سلول – سلول و یا یک روش وابسته به MLR[۵۲] با برخی از منابع سلولی، تکثیر سلولهای تک هسته ای خون محیطی تحریک شده با فیتوآگلوتینین یا سلولهای آلوژنیک را مهار کرد (۱۰).

Sessarego و همکاران توانستند تکثیر سلولهای T فعال شده با TCRو CD28 را با سلولهای بنیادی مزانشیمی غشاء آمنیوتیک، مهار کنند (۱۰). Roelen و همکاران با اضافه کردن سلولهای بنیادی مزانشیمی به MLR، پاسخ تکثیری میتوژنیک و تولید سیتوکین های مهم از قبیل IL-2 ، IL-4، IL-7، IL-10، IL-15، IFN-γ (در MLR ثانویه) و فاکتور رشد اندوتلیال عروق[۵۳] را در طول MLR اولیه و ثانویه به میزان معنی داری افزایش دادند. Kang و همکاران در یک مطالعه مشابهی، سطوح پایینی از ترشح IL-17 و IFN-γ در مایع فوقانی از کشت همزمان سلولهای تک هسته ای خون محیطی با سلولهای بنیادی مزانشیمی از غشاء آمنیوتیک در حضور میتوژنها در مقایسه با کشت سلولهای تک هسته ای خون محیطی به تنهایی گزارش کردند (۲۷). همچنین این محققان، سطوح بالایی از ترشح IL-10 و TGF-β در کشت همزمان و افزایش بیان mRNA TGF-β، HGF، IDO و سیکلواکسیژناز -۲[۵۴] را مشاهده کردند. اثر سرکوب کنندگی سلولهای بنیادی مزانشیمی در یک سیستم Transwell باافزودن IL-10 و TGF-β به MLR تثبیت شده است (۲۷و۱۰). جالب توجه است که سلولهای بنیادی مزانشیمی جنینی به علت تولید بیشتر IL-10 نسبت به مادری[۵۵] اثر مهار کنندگی بیشتری بر روی سلولهای T دارند (۲۷).

طبق مطالعات، سلولهای بنیادی مزانشیمی تکثیر شده با فیتو هم آگلوتینین[۵۶] و لنفوسیتهای خون محیطی، اثر مهارکنندگی مشابهی بر روی سلولهای $CD4^+$، $CD8^+$ خون محیطی و سلولهای T $CD4^+$ و $CD8^+$ تکثیر شده خون بندناف دارند. سلولهای بنیادی مزانشیمی در سیستم Transwell توانستند سلولهای T $CD4^+$، $CD8^+$ و سلولهای تک هسته ای خون محیطی را سرکوب کنند (۲۸و۱۰). Li و همکاران مشاهده کردند، سلولهای بنیادی مزانشیمی مشتق شده از جفت منجر به افزایش IL-10 (سیتوکین Th2) و کاهش سطوح IL-2 و IFN-γ (سیتوکین Th1) می شود. از اینرو سلولهای بنیادی مزانشیمی منجر به تغیر رفتار T بکر، سلولهای Th1 و Th2 می شوند (۲۹).

سلولهای بنیادی مزانشیمی (بویژه سلولهای بنیادی مزانشیمی مشتق شده از جفت) علاوه بر ترشح IL-10، با فعال کردن لنفوسیتهای Treg $CD4^+$، $CD25^{+high}$ و $Foxp3^+$

[۵۱] T Cell Receptor(TCR)
[۵۲] Mixed Lymphocyte Reaction
[۵۳] Vascular Endothelial Growth Factor(VEGF)
[۵۴] Cyclooxygenase-2(COX-2)
[۵۵] Maternal
[۵۶] Phytohemagglutinine(PHA)

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-14]

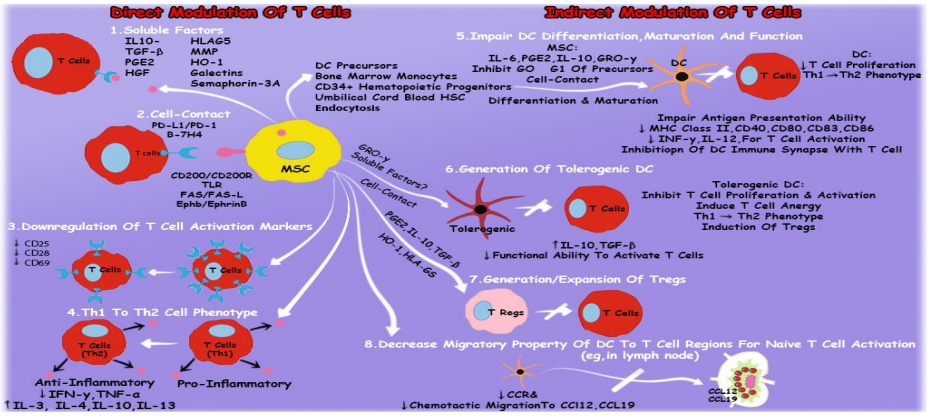
[DOI: 10.22102/20.3.113]

موجب سرکوب سیستم ایمنی و کاهش پاسخ ایمنی می شوند (۳۰و۲۷و۱۰). اخیراً افزایش ۳ برابری لنفوسیتهای T تنظیمی در کشت همزمان با سلولهای بنیادی مزانشیمی جفت نسبت به تحریک با PHA به تنهایی دیده شده است.

بر اساس مطالعات Li و همکاران، فاکتورهای ترشح شده از سلولهای اندوتلیال غشاء آمنیوتیک منجر به القاء آپوپتوز سلولهای T فعال شده از طریق القاء آپوپتوز از مسیر Fas/Fas-L می شود، که ۳ مکانیسم در آن سهیم است: الف – سلولهای بنیادی غشاء آمنیوتیک انسانی هیپوایمنوژنیک بوده و تولید و بلوغ سلولهای عرضه کننده آنتی ژن را بلوکه می کنند ب – آنها قادرند لنفوسیتهای T و پرولیفراسیون آنها را تعدیل کنند : ج - قادر به القاء تولید سیتوکینی التهابی و سرکوب کننده ایمنی در محیط هستند (۱۰).

سلولهای T و سلولهای T تنظیمی

سلولهای بنیادی مزانشیمی با دو مکانیسم (شکل ۲) پاسخ سلولهای T را تعدیل می کنند. با استفاده از آلوآنتی ژنها یا میتوژنها و یا آنتی بادیهای اختصاصی علیه CD3 و CD28 می توان تکثیر لنفوسیتهای T را مشاهده کرد. در مقابل نیز سلولهای بنیادی مزانشیمی، پرولیفراسیون لنفوسیتهای T در مقابل میتوژنها و آنتی بادی های اختصاصی علیه CD3 و CD28 را مهار می کنند (۳۱). سلولهای بنیادی مزانشیمی با کاهش بیان مارکرهای فعالسازی از قبیل CD25، CD38 و CD69 همراه بوده، لذا این سلولها اثرات مشابهی بر سلولهای T بکر و خاطره ای $CD4^+$ و $CD8^+$دارند. در حضور سلولهای بنیادی مزانشیمی، سلولهای T در فاز G0/G1 سیکل سلولی متوقف می شوند. این حالت در سطح مولکولی وابسته به تنظیم منفی سیکلین D2 و کاهش بیان مولکولهای کمک تحریکی بوده، از اینرو با افزایش آنرژی در سلولهای T، بدون القاء آپوپتوز همراه هستند.



شکل۲. مکانیسم های مستقیم و غیر مستقیم در تعدیل پاسخ سلول (۳۱)

القا تولید CCL1 و sHLA-G در کشت همزمان سلولهای بنیادی مزانشیمی با سلولهای تک هسته ای خون محیطی، دیده می شود. این حالت منجر به شیفت پیدا کردن پاسخ لنفوسیتهای T آلوژنیک به سمت Th2 شده، در نتیجه لیز سلولی وابسته به سلولهای T آلوژنیک مهار می شود (۶). سلولهای بنیادی مزانشیمی با ترشح فاکتورهای مهاری از قبیل PGE-2 ، IDO و TGF-β بطور مستقیم اثر منفی بر سلولهای T فعال و عمل آنها دارند.از سوی دیگر سلولهای بنیادی مزانشیمی، از طریق القاء و تکثیر سلولهای $CD4^+$ $CD25^+$و Foxp3 و سلولهای T تنظیمی $CD8^+$ موجب مهار پرولیفراسیون لنفوسیتها و پاسخ ایمنی خواهند شد. سلولهای بنیادی مزانشیمی نه تنها با ارتباط مستقیم با سلولهای TCD4 و ترشح PGE-2 وTGF-β منجر به القای فعالیت سلولهای T تنظیمی می شوند، بلکه از طریق غیر مستقیم و بواسطه بیان ملکولهای HLA-G و کمک مهاری از قبیل B7-H4 اثر سرکوب کنندگی ویژه ای بر

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-14]

[DOI: 10.22102/20.3.113]

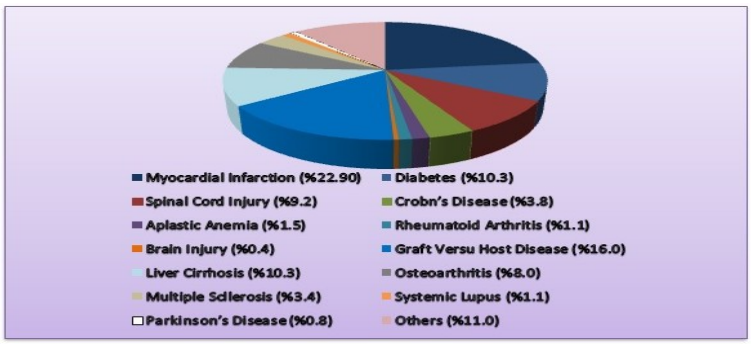
فعالسازی سلولهای T، پرولیفراسیون و سیتوتوکسیسیتی سلولهای T و سلولهای کشنده طبیعی دارند (۳۱و۱۰و۶). حتی می توان با آنتی بادیهای بلوکه کننده HLA-G و B7-H4 به طور معنی دار توان پرولیفراسیون لنفوسیتها را افزایش داد که مطرح کننده خواص سرکوب کنندگی هر دو مولکول در سرکوب سیستم ایمنی است (۳۲و۶)، از طرفی غلظت سلولهای بنیادی مزانشیمی نیز در افزایش سطوح اثر مهارکنندکی ایمنی نیز دخالت دارند. هرچند مکانیسم های دیگری نیز درگیر بوده، که نیاز به مطالعات بیشتری دارد.

سلولهای B

سلولهای بنیادی مزانشیمی علاوه بر اثر مهارکنندگی بر لنفوسیتهای T، قادر به بلوکه کردن پرولیفراسیون سلولهای B فعال در حضور IFN-γ، اثر منفی در تولید آنتی بادی از سلولهای B (وابسته به دوز سلولهای بنیادی مزانشیمی است) (۳۴و۳۳)، مهار ترشح کموکین های دخیل در مهاجرت سلولهای B و عدم تأثیر در بیان مولکولهای کمک تحریکی و ترشح سیتوکینی از سلولهای B هستند (۶).

کاربردهای کلینیکی سلولهای بنیادی مزانشیمی

سلولهای بنیادی مزانشیمی علاوه بر تعدیل سیستم ایمنی و نقش مهاریشان، استفاده گسترده ای در مهندسی بافت، طب ترمیمی، تعمیر بافتی و بسیاری از اختلالات پیش بالینی در فاز I-III که در مطالعات Singer و همکاران به آن اشاره شده دارد (۳۵و۶). استفاده از سلولهای بنیادی مزانشیمی در درون تن که در شکل ۳ به اختصار به آن اشاره شده است، در موارد زیر دیده شده است:



شکل۳ .درصد بیماریهای شایع جدید درمان شده با MSCs (۲)

۱ ترمیم بافت آسیب دیده و پیوند بدون دفع در سلولهای بنیادی مزانشیمی تزریق شده به موش (با توجه به خواص سلولهای بنیادی مزانشیمی در تعدیل سیستم ایمنی)، ۲ – عدم القاء سیتوتوکسیسیتی سلولهای بنیادی مزانشیمی اتولوگ در تزریق داخل وریدی، ۳– موفقیت در بروز پیوند سلولهای بنیادی خونساز و کاهش GVHD [۵۷] در بیماران (در پیوند همزمان با سلولهای بنیادی مزانشیمی)، ۴- کاهش خطر ابتلا به GVHD های حاد و مزمن در پیوند سلولهای بنیادی مزانشیمی آلوژنیک (۳۶و۳۷و۲).

سلولهای بنیادی مزانشیمی در پیوند همزمان با سلولهای بنیادی خونساز، با جایگزینی در مغزاستخوان موجب اصلاح استرومال مغز استخوان و بهبود سلولهای بنیادی خونساز پیوند زده می شوند (۳۷) اما گزارشاتی از شکست، جلوگیری از GVHD نیز دیده شده است (۵و۲). لازم به ذکر است که سلولهای بنیادی مزانشیمی برای فعالیت نیاز به یک محیط التهابی داشته، لذا رعایت زمان تزریق، دوزاژ و منبع تزریق سلولهای بنیادی مزانشیمی ضروریست (۲۴).

[۵۷] Graft Versus Host Disease

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-14]

[DOI: 10.22102/20.3.113]

حتی می توان با تزریق سلولهای بنیادی مزانشیمی با MHC ناسازگار بقای بیماران را افزایش داد.

در مطالعات پیش کلنیک و کلنیک، سلولهای بنیادی مزانشیمی از طریق مهاجرت به بافت آسیب دیده (بدون در نظر گرفتن بیماری اختصاصی یا نوع ارگان هدف) منجر به افزایش ترمیم و اصلاح بافتی می شوند. در سال ۲۰۰۰ با پیوند سلولهای بنیادی مزانشیمی به رحم گوسفند، بقای طولانی مدت پیوند تا ۱۳ ماه دیده شد و حتی سلولهای پیوند زده در شرایط ایمنی کارآمد، به کندروسیت، میوسیت، آدیپوسیت، کاردیومیوسیت، سلولهای استرومال مغز استخوان و سلولهای تیموسی تمایز پیدا کردند (۳۸). بر اساس مطالعات، اکثریت سلولها پس از پیوند در گیرندگان به طور نرمال در ریه پیدا شده، ولی به تدریج در طول زمان ناپدید شدند (۳۹). دو رویکرد در اداره سیستمیک[۵۸] کاربردی سلولهای بنیادی مزانشیمی وجود دارد: ۱- بر اساس ویژگی مهاجرت سلولهای بنیادی مزانشیمی در شرایط درون تن، پس از تزریق به ورید دم (موش) منجر به مهاجرت سلولها به بافتهای التهابی اختصاصی از قبیل غضروف، کبد و ریه (۲) شده و سلولهای پیوندی تا ۱۳ ماه زنده ماندند، ۲- افزایش تجمع و دوزاژ سلولهای بنیادی مزانشیمی در بافت آسیب دیده بدنبال تزریق موضعی داخل شریانی دیده شد. در مطالعه ای در سال ۲۰۰۷ بدنبال تزریق به شریان کبدی، افزایش بهره وری بافتهای آسیب دیده از قبیل سیروز کبدی، استئونکروز، اختلالات پوستی و آسیب نخاعی دیده شد (۲). حتی تزریق سیستمیک سلولهای بنیادی در مدلهای انسانی و حیوانی منجر به بهبودی بیماری استخوانی استئوژنزیس ایمپرفکتا و سکته قلبی[۵۹] گردید (۴۰-۳۸).

التهاب از طریق مولکولهای سهیم در ترافیک سلولی از قبیل کموکین ها، مولکولهای چسبنده و MMP[۶۰]ها، لانه گزینی سلولهای بنیادی مزانشیمی را جهت دار می کند (۴۱و۲). از مهمترین کموکینها، کموکین (C-X-C Motif) لیگاند ۱۲، کموکین (C-X-C Motif) گیرنده ۴، گیرنده (C-C Motif) لیگاند ۲ و کموکین (C-C Motif) گیرنده ۲، که می توان بعنوان محوری ترین مولکولهای سهیم در لانه گزینی نام برد. انتقال[۶۱] مولکول CXCR4 به سلولهای بنیادی مزانشیمی، موجب بهبود پیوند و اثر درمانی این سلولها در مدل موشی بیماری MI شد (۴۲و۲). بیان مولکولهای چسبنده P-Selectin و VCAM-1 و تعامل با VLA-4 بعنوان یک مدیاتور کلیدی در غلطیدن سلولهای بنیادی مزانشیمی و القای چسبندگی در شرایط برون تن و درون تن است. بر اساس مطالعات، سلولهای بنیادی مزانشیمی پوشیده شده با آنتی بادی علیه VCAM-1 منجر به بهره وری بالاتر پیوند در غدد لنفاوی مزانتریک و کولون نسبت به سلولهای بنیادی پوشیده[۶۲] نشده در مدل موشی بیماری التهابی روده[۶۳] شد (۴۷-۴۳ و۲). علاوه بر کموکین ها و مولکولهای چسبنده، MMP ها از قبیل MMP-2 ، MMP نوع غشائی - ۱[۶۴] نیز ممکن است در تهاجم سلولهای بنیادی مزانشیمی نقش داشته باشند. نکته با ارزش این است که، بیان مولکولهای مرتبط با لانه گزینی را می توان با سیتوکین های پیش التهابی از قبیل TNF و IL-1 افزایش داد (۴۹و۴۸و۲). سلولهای بنیادی مزانشیمی در بافت آسیب دیده و بطور نزدیک، تحت تأثیر محرکهای موضعی از قبیل سیتوکین های التهابی، TLR ها و هیپوکسی، تعداد زیادی از فاکتورهای رشد برای اصلاح بافتی را ترشح می کنند. بسیاری از این فاکتورها، مدیاتورهای حیاتی در آنژیوژنز و مهارکننده های آپوپتوزیس از قبیل VEGF، KGF، PDGF، IGF1، bFGF، HGF، IL-6 و CCL2 هستند (۵۰و۲). گرچه در بسیاری از مطالعات پیش درمانی با فاکتورهای رشد یا

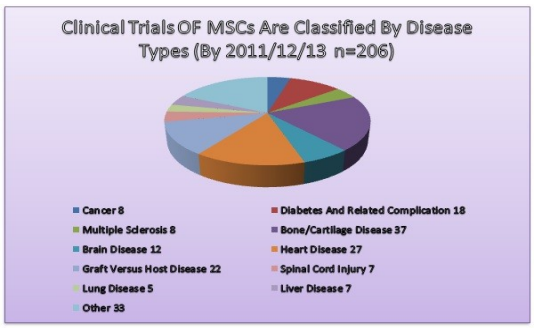
[۵۸] Systemic Administration
[۵۹] Myocardial Infaction(IM)
[۶۰] Matrix Metalloprotienase
[۶۱] Transduce
[۶۲] Coat
[۶۳] Inflammatory Bowel Disease(IBD)
[۶۴] Membrane Type-1-MMP

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-14]

[DOI: 10.22102/20.3.113]

تغییر ژن[۶۵] در سلولهای بنیادی مزانشیمی، راهبرد جدیدی در ترمیم زخم و بهبودی MI است. بنابراین شناخت و فهم مولکولهای درگیر در تولید فاکتورهای رشد، می تواند بعنوان استراتژی بهتر بر پایه درمان با سلولهای بنیادی مزانشیمی باشد (۵۱و۲).

سلولهای بنیادی مزانشیمی با القاء تحمل در لنفوسیتهای T و کاهش پاسخ ایمنی سلولهای B و T پاتوژنیک، در درمان بسیاری از بیماریهای خود ایمنی، مؤثر هستند. همچنین بر اساس مطالعات، سلولهای بنیادی مزانشیمی مغزاستخوان قادر به سرکوب سلولهای تک هسته ای خون محیطی (آتولوگ یا آلوژنیک) هستند. بر اساس مطالعات، از نظر عملکردی نیز، اختلافی بین سلولهای بنیادی مزانشیمی مغزاستخوان در بیماران خود ایمنی نسبت به افراد سالم کنترل وجود ندارد (۵۲). تزریق ساده سلولهای بنیادی مزانشیمی در یک مدل آرتریت القاء شده کلاژنی، از بروز آسیب غیر قابل برگشت در غضروف و استخوان جلوگیری کرد. سلولهای بنیادی مزانشیمی با ترشح IL-10 توسط ماکروفاژهای تعدیل شده با PGE-2 و جلوگیری از مهاجرت نوتروفیل ها به بافت در درمان سپسیس مؤثر هستند، مکانیسم آن وابسته به فعالیت ضد التهابی سلولهای بنیادی مزانشیمی ناشی از ماکروفاژهای ضد التهابی و نقش بالقوه ی آنها در ترمیم بافتی است (۵۳و۶). همچنین سلولهای بنیادی مزانشیمی نقش خاصی را در درمان فیبروز ریوی، نفروپاتی حاد کلیوی و جلوگیری از پیشرفت دیابت دارند. از طرفی سلولهای بنیادی مزانشیمی منجر به تکامل سلولهای بتا و گلومرول کلیوی با کاهش کلاژن و التهاب می شوند. همچنین می توان نقش با اهمیت آنها را در درمان اختلالات نرولوژیک، اسکلروزیس متعدد، بیماریهای کبدی، آسیب کلیوی، سرطان، بیماریهای قلبی، بیماریهای ریوی، GVHD، بیماریهای غضروفی - استخوانی، دیابت و سایر بیماریها را ثابت کرد (شکل ۴)(۱۰و۲). از طرفی سلولهای بنیادی مزانشیمی (اتولوگ و آلوژنیک) از طریق سرکوب التهاب و کاهش آسیب کلیه ها و روده بوسیله القای احتمالی سلولهای T تنظیمی نقش خاصی را در درمان بیماران با مقاومت استروئیدی شدید (۵۵و۵۴و۲)، لوپوس اریتماتوز سیستمیک[۶۶] و بیماری کرون[۶۷] دارند (۵۶و۲). همچنین گزارشاتی از بهبودی AMS[۶۸] (۵۷و۲) و سکته مغزی[۶۹] از طریق نقش تعدیل کنندگی فوری سلولهای بنیادی مزانشیمی موجود است (۵۸).



شکل ۴. کارآزماییهای بالینی سلولهای بنیادی مزانشیمی طبقه بندی شده در بیماری(سال ۲۰۱۱ n = ۲۰۶)(۲)

سلولهای بنیادی مزانشیمی قادرند از طریق سد خونی – مغزی، بدون تخریب معماری مغز میزبان، به سمت مغز و مخچه مهاجرت کنند. در اداره[۷۰] سلولهای بنیادی مزانشیمی آلوژنیک در انسفالومیلیت اتوایمیون تجربی مدل موشی بواسطه ارتشاح سلولهای ایمنی در طناب نخاعی و کاهش سطوح IFN-γ و IL-17 با کاهش نمره[۷۱] و شدت بیماری همراه بود. سلولهای بنیادی مزانشیمی در سیستم اعصاب مرکزی (CNS) با مکانیسم های جایگزینی سلولها و فعالیت شدید پاراکراینی عمل می کنند (۵). از اینرو برای فهم بیشتر به چند نقش ترمیمی سلولهای بنیادی مزانشیمی می پردازیم:

[۶۵] Gene Modification
[۶۶] Systemic Lupos Erythmatosis(SLE)
[۶۷] Crohn's Disease
[۶۸] Atrophy Multiple System
[۶۹] Strock
[۷۰] Administration
[۷۱] Score

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-14]
[DOI: 10.22102/20.3.113]

ایسکمی: با پیوند[۷۲] سلولهای بنیادی مزانشیمی انسانی در ایسکمی موضعی ناشی از انسداد شریانی در مدل حیوانی (رت) بهبود عملکرد، کاهش حجم سکته[۷۳]، اعطاء حفاظت عصبی دیده شد که احتمالاً بواسطه تولید IGF-1، VEGF، EGF و bFGF در مغز میزبان بود. بر اساس مطالعات، افزایش بیان IL-10 و کاهش بیان TNF-α منجر به کاهش حجم سکته شد. حتی در مطالعه مشابهی، افزایش معنی دار فاکتور نوروتروپیک مشتق شده از مغز[۷۴] و فاکتور رشد نورونی[۷۵] با کاهش معنی دار سلولهای آپوپتوتیک در نواحی ایسکمیک دیده شد. نورونهایی که در معرض فاکتور نوروتروپیک مشتق شده از مغز قرار داشتند، با افزایش فعالیت مسیر AKT و محافظت از نورونها در برابر خروج فاکتورهای تروفیک همراه بودند (۵).

آسیب طناب نخاعی: از سلولهای بنیادی مزانشیمی در درمان مدل های حیوانی این اختلال استفاده شد. در این اختلال، التهاب ناشی از آسیب ثانویه، اثرات زیان باری را به همراه دارد. در مدل کوفتگی طناب نخاعی در میمونهایی بدون سرکوب سیستم ایمنی، سلولهای پیوند زده شده بیش از ۱۲۰ روز زنده ماندند. متعاقب پیوند، رشد اکسونها دیده شد و از شکل گیری اسکار گلیال و مرگ نورون هایی که آکسونهای آنها برداشته شده[۷۶] جلوگیری شد و منجر به القای جدید جوانه جانبی، بدون التهاب و دفع در مدل حیوانی گردید. مضاف بر آن، تصحیح عملکرد تستهای حرکتی (نقل و انتقال)[۷۷] در حیوانات درمان شده نسبت به حیوانات گروه کنترل دیده شد. سلولهای بنیادی مزانشیمی پیوند شده به رتهایی با آسیب طناب نخاعی تا ۸ هفته بقا داشته و التیام آسیب طناب نخاعی میزبان، بدون دفع ایمنی در مقایسه با گروه کنترل دیده شد. سلولهای بنیادی مزانشیمی تزریق شده، منجر به ترمیم مجدد آکسونها و بهبود عملکردی در اندام خلفی در رتها شده و از آتروفی سلولهایی که اکسونهای آنها برداشته شده جلوگیری کردند. اخیراً نشان داده شده که پیوند سلولهای بنیادی مزانشیمی به رتهای سرکوب ایمنی شده که مغز آنها نصف شده[۷۸]، با کاهش مارکر میکروگلیال و پروتئین F4/80 همراه بوده، که نشاندهنده درگیری سلولها در پروسه التهابی و ترمیم آسیب طناب نخاعی است (۱۰)

سکته مغزی: التهاب در این اختلال ، به عنوان یکی از عوامل اصلی در مرگ ثانویه سلولی متعاقب سکته مغزی شناخته شده است. بر اساس مطالعات، سلولهای بنیادی مزانشیمی تهیه شده از منابع مختلف، اثر درمانی جدیدی در حذف اثرات التهابی دارند، لذا پیوند مستقیم سلولهای بنیادی مزانشیمی به مدل ایسکمی پنومبرا[۷۹] پس از ۲-۱ روز موجب بهبود اختلالات عملکردی، کاهش اختلالات نورولوژیک و کاهش اندازه سکته مغزی وابسته به انسداد مغزی در مقایسه با تزریق حامل در گروه کنترل سکته مغزی شد. ۱۴ روز پس از سکته مغزی و بدنبال آخرین تست رفتاری، منظره بافت شناسی با رنگ آمیزی نیسل[۸۰] مورد ارزیابی قرار گرفت و افزایش سلولهای سالم در ایسکمی پنومبرا در مقایسه با تزریق حامل به گروه کنترل دیده شد (۱۰).

هموراژی داخل مغزی: بهبود ادم مغزی و اصلاح عملکرد نورولوژیک بدنبال پیوند سلولهای بنیادی مزانشیمی به رتهایی با هموراژی داخل مغزی، دیده شد. ۲۸ روز پس از پیوند سلولهای بنیادی مزانشیمی به بطن جانبی در رتها، رفتار حیوانات و ادم مغزی بررسی شدند. قطعات مغزی از نظر مرفولوژی و ایمنوهیستوشیمی با میکروسکپ فلورسنت مورد ارزیابی قرار گرفتند. سلولهای بنیادی مزانشیمی در منظره بافت شناسی در طول دیواره جانبی و در اطراف ناحیه آسیب دیده مشهود بوده و سلولهای پیوند زده حداقل برای ۴ هفته بقا داشتند. در این حیوانات فعالسازی میکروگلیال و

[۷۲] Xenotransplantation
[۷۳] Infarct
[۷۴] Brain-Derived Neurotrophic Factor(BDNF)
[۷۵] Nerve Growth Factor(NGF)
[۷۶] Axotomized
[۷۷] Locomotion
[۷۸] Hemisected
[۷۹] Penumbra
[۸۰] Nissel

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-14]

[DOI: 10.22102/20.3.113]

محتوی آب هموراژی داخل مغزی کاهش یافته و تست رفتاری در مقایسه با گروههای کنترل بهبود یافته بودند (۱۰).

اسکلروزیس متعدد: یک بیماری خود ایمنی سیستم عصب مرکزی و وابسته به سلول T است. سلولهای بنیادی مزانشیمی در این اختلال هم در ایمنوساپرسیو و تنظیم ایمنی و هم در ترمیم ساختار عصبی نقش دارند (۱۰و۵). اثر درمانی سلولهای بنیادی مزانشیمی (اندوتلیال غشاء آمنیوتیک) در یک مدل انسفالومیلیت تجربی[۸۱] موشی MS مورد بررسی قرار گرفت. McDonald و همکاران، با تزریق داخل صفاقی سلولهای اندوتلیال غشاء آمنیوتیک در مدل MS موشی، سرکوب علائم، کاهش دمیلینه شدن و کاهش تخریب آکسونی را مشاهده کردند که ناشی از کاهش پرولیفراسیون سلولهای T و کاهش ترشح سیتوکین های التهابی بود. همچنین بر اساس مطالعات Li و همکاران تزریق سلولهای بنیادی مزانشیمی، منجر به کاهش سلول TCD3، کاهش ارتشاح سلولهای منوسیت/ماکروفاژ F4/80(+) و کاهش دمیلینه شدن سیستم عصب مرکزی در یک مدل موشی شد که مرتبط با نقش سرکوب کنندگی سیستم ایمنی به واسطه تولید TGF-β و PGE-2 بود. در این مطالعه مدل سیتوکینی وابسته به Th2 بوده و به طور ویژه افزایش تولید IL-5 دیده شد (۱۰).

دیابت: با توجه به نقش تعدیل کنندگی و ترمیم بافتی سلولهای بنیادی مزانشیمی آلوژنیک، می توان از این منبع به عنوان کاندید مناسبی برای درمان دیابت نوع ۱ و۲ استفاده کرد. از طرفی، در کار آزماییهای بالینی و برای پیوند و بقای سلولهای جزایر لانگرهانس و کاهش عوارض دیابت نوع ۱ و ۲ بیشتر از سلولهای بنیادی مزانشیمی مغزاستخوان (اتولوگ) استفاده شده است. در دیابت نوع ۱ سلولهای جزایر لانگرهانس بواسطه فرآیندهای اتوایمیون تخریب شده، در حالیکه در دیابت نوع ۲ سلولهای جزایر لانگرهانس به دلیل تغییر عملکردی منجر به کنترل ناکافی قند خون می شوند. درمانهای اخیر، استفاده از انسولین و داروهای خوراکی، نمی تواند دسترسی کامل درمانی جهت کنترل و جلوگیری از عوارض مرتبط با بیماری را داشته باشد، از اینرو استفاده از درمانهای جایگزین، با بازگرداندن عملکرد طبیعی پانکراس بهتر در درمان مد نظر است. بر اساس مطالعات، پیوند مغزاستخوان مانع تخریب سلولهای جزایر لانگرهانس شده و در کار آزماییهای بالینی دیگری، سلولهای بنیادی مزانشیمی منجر به پیوند سلولهای جزایر لانگرهانس در بیماران تیپ ۱ شد. از اینرو یکی دیگر از توانایی های سلولهای بنیادی مزانشیمی، افزایش بقا و پیوند سلولهای جزایر لانگرهانس است. با ایجاد دیابت نوع ۱ با استرپتوزوتوسین[۸۲] در موشهایی که تا حد مرگ اشعه داده شدند، پس از تزریق سلولهای بنیادی مزانشیمی مغز استخوان، سطح گلوکز خون و انسولین به سطح نرمال برگشت که نشاندهنده ترمیم بافتی در حیوان است. این حالت زمانی مؤثرتر بوده که هر دو نوع سلول (سلولهای بنیادی مزانشیمی و سلولهای جزایر لانگرهانس) به صورت ترکیبی تزریق شدند. سلولهای بنیادی مزانشیمی علاوه بر نقش تعمیری و ایمنومدولاتوری قادرند در پروسه ترمیم سلولهای جزایر لانگرهانس و تولید سلولهای تولید کننده انسولین ایفای نقش کنند. این سلولها دارای بیان بالایی از ژنهای وابسته به تکامل سلولهای بتای پانکراس از قبیل Homebox1 دئودنال و پانکراتیک، انسولین و گلوکاگن هستند، بنابراین این سلولها می توانند انسولین وابسته به گلوکز را آزاد کرده و منجر به بهبودی موش های Nude شده شوند. جالب توجه است که هیپرگلاسمیا در شرایط برون تن به عنوان یک فاکتور مهم جهت تمایز سلولهای بنیادی مزانشیمی مشتق شده از مغزاستخوان به سلولهای تولید کننده انسولین و نرمال کردن آن در مدل های حیوانی دیابتی محسوب می شود. از اینرو درمان موشهای دیابتیک نوع ۱ القاء شده با استرپتوزوتوسین با سلولهای بنیادی مزانشیمی، با

[۸۱] (Experimental Autoimmune Encephalomyelitis) EAE

[۸۲] Streptozotocin

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-14]

[DOI: 10.22102/20.3.113]

کاهش آلبومینوری و نمای بافت شناسی گلومرولی نرمال همراه بودند. در این مطالعه، سلولهای بنیادی مزانشیمی پس از تزریق به کلیه آسیب دیده، پیوند خورده و به سمت سلولهای رنال تمایز یافتند. در حالیکه گروه کنترل با هیالینوری و گسترش مزانژیال ناشی از تخریب سلولهای جزایر لانگرهانس همراه بودند. سلولهای بنیادی مزانشیمی قادرهستند قطعات نکروتیک در کلیه های دیابتیک را ترمیم کنند. از سوی دیگر سلولهای بنیادی مزانشیمی به علت فعالیت شدید پاراکراینی و با آزاد کردن فاکتورهای نوروتروفیک و آنژیوژنز قادرند سلولهای تک هسته ای مغزاستخوان را تغییر دهند (۵). بر اساس مطالعات انجام شده (اطلاعات گزارش نشده) در پیوند[۸۳] سلولهای بتای انسانی به بیضه رت، پیوند فقط تا ۱۷ روز و با ترشح انسولین همراه بوده، در صورتیکه تزریق همزمان سلولهای بتای انسانی با سلولهای بنیادی مزانشیمی انسانی به بیضه رت، پیوند ۷۰ روز پایدار بود و ترشح انسولین داشت (Mansouri et al).

فیبروز کبدی: ۴ هفته پس از تزریق سلولهای اندوتلیال غشاء آمنیوتیک به فیبروز کبدی (مدل موشی) القاء شده با تتراکلرید کربن (CCL4)، کاهش فیبروز کبدی ناشی از فعالسازی سلولهای اقماری هپاتیک تولید کننده کلاژن، کاهش سطوح پروتئینهای هپاتیکی و سیتوکین های پیش فیبروژنیک از قبیل TGF-β1 را به همراه داشت. القاء موشها با CCL4 موجب ارتشاح سلولهای T و افزایش تعداد ماکروفاژهای هپاتیکی در مقایسه با موش های نرمال شد. تزریق همزمان سلولهای بنیادی مزانشیمی و CCL4 منجر به کاهش بیشتر سلولهای T، ماکروفاژها و سطح پروتئینی هپاتیکی کموکاین MCP-1[۸۴] نسبت به استفاده به تنهایی CCL4 در موش شد. در این مطالعه افزایش بیان ژنهای وابسته به ماکروفاژ M2 از قبیل YM-1، IL-10 و CD206 که وابسته به وضوح[۸۵] فیبروز بود دیده شد. در این مطالعه هپاتوسیتها با کاهش آپوپتوز ، التهاب و فیبروز همراه بودند (۱۰).

GVHD: اولین گزارش از عمل سلولهای بنیادی مزانشیمی به عنوان یک عامل ایمنوساپرسیو، ابقای طولانی مدت بافت پیوندی پوست بود. از طرفی تزریق همزمان سلولهای بنیادی مزانشیمی آلوژنیک با سلولهای بنیادی خونساز منجر به افزایش موفقیت بافت پیوندی و جلوگیری از GVHD شد. بیماران پیوندی سلولهای بنیادی خونساز بدون پاسخ به درمان استروئیدی با بقای کوتاه همراه بودند. در کارآزماییهای غیر تصادفی استفاده از سلولهای بنیادی مزانشیمی آلوژنیک در درمان GVHD گزارش شده است. ۲۸ روز پس از تزریق ترکیب Prochymal با استروئید در بیماران GVHD (II-IV) حدود۹۳% بیماران با یک پاسخ اولیه به Prochymal (که ۷۷٪ بیماران پاسخ کامل و ۱۶% پاسخ جزئی) بدون توکسیسیتی و شکل گیری بافت اکتوپیک همراه بودند. تزریق یک دوز Prochymal در اطفال و در بیش از ۵۰٪ بیماران دیده شد. لازم به ذکر است، از Prochymal بیشتر در درمان بیماری کرون و استئو آرتریت استفاده می شود (۵و۲). Sudres و همکاران در مدل موشی مشاهده کردند، که سلولهای بنیادی مزانشیمی در جلوگیری از GVHD با شکست مواجه شدند، در حالیکه در مطالعه دیگر در مدل موشی، از رخداد GVHD جلوگیری بعمل آمد، اختلافی که بین این دو وجود داشت زمان تزریق سلولهای بنیادی مزانشیمی بود. بدین معنا Sudres و همکارانش سلولهای بنیادی مزانشیمی را ۱۵ - ۱۰ دقیقه قبل از GVHD تزریق کردند، در صورتیکه در مطالعه دیگر تزریق سلولهای بنیادی مزانشیمی ۷-۳ روز پس از پیوند مغزاستخوان بود. این امکان وجود دارد که زمان اداره سلولهای بنیادی مزانشیمی در اثر درمانی آنها مؤثر باشند، از اینرو توانایی تعدیل کنندگی آنها به واسطه سیتوکین های التهابی القاء می شود (۱۰و۵و۲).

[۸۳] Xenotransplantation
[۸۴] Monocyte Chemoattractant Protien-1
[۸۵] Rosolution

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-14]

[DOI: 10.22102/20.3.113]

آسیب ریوی: توان تعدیل کنندگی التهاب و فیبروز ریوی ایجاد شده بوسیله بلئومایسین (مدل موشی) توسط سلولهای بنیادی مزانشیمی، با کاهش فیبروز ریه و جلوگیری از نقص عملکرد ریوی ناشی از کاهش ترشح سیتوکین های پیش التهابی از قبیل TNF-α، IFN-γ ، MCP-1 و IL-6 در ریه موش مورد مطالعه قرار گرفت. در این مطالعه کاهش ارتشاح سلولهای التهابی و افزایش سیتوکین ضد التهابی منجمله IL-10 دیده شد. بافت ریه بواسطه ملکولهای عمل کننده پاراکرینی ترمیم شد و در مدت ۱۴ روز فیبروز ایجاد شده در ریه موش با پیوند سلولهای بنیادی مزانشیمی بهبود یافت. در این مطالعه سلولهای بنیادی مزانشیمی از پیشرفت و توزیع فیبروز، پرولیفراسیون فیبروبلاستها و از عدم جایگزینی کلاژن جلوگیری کردند (۱۰).

آسم: بر اساس مطالعات،کاهش برونشیولیت وابسته به پیوند نای در موش های درمان شده با سلولهای بنیادی مزانشیمی به علت افزایش IL-10 و کاهش TGF-β دیده شد. به دنبال تزریق سیستمیک سلولهای بنیادی مزانشیمی آلوژنیک و بعلت افزایش IL-10 و کاهش IL-4 مایع برونشیال و همچنین القای وابسته به Treg و ترشح مولکولهای ایمنوساپرسیو از قبیل HGF که اثر منفی بر التهاب راههای هوایی و ازدیاد حساسیت دارند، حفاظت مسیر هوایی از آلرژن به واسطه کاهش IgE صورت گرفت. بنابراین سلولهای بنیادی مزانشیمی آلوژنیک در درمان بسیاری از بیماریهای تنفسی از جمله آسم مزمن نیز کاربرد دارند (۱۰و۵).

ترمیم استخوان: نقش ترمیمی سلولهای بنیادی مزانشیمی آلوژنیک مهندسی شده با BMP-2 در رت مورد مطالعه قرار گرفت. در این مطالعه، ژنهای انتقال داده[۸۶] شده به سلولهای بنیادی مزانشیمی به طور مستقیم در ترمیم استخوان و در ماندن ژن در بافت آسیب دیده، نقش داشتند. از اینرو فواید کلنیکی سلولهای بنیادی مزانشیمی آلوژنیک وابسته به خواص ایمنوساپرسیو و ترمیمی آنهاست. در مطالعه ای سلولهای بنیادی مزانشیمی آلوژنیک بارگذاری[۸۷] شده با Hydroxyapatite tricalcium Phosphate در فمور سگ، منجر به ترمیم نقص قطعه ای[۸۸]، بدون درمان ایمنوساپرسیو شد. در نتیجه نقص القای پاسخ ایمنی می تواند به عنوان یک مزیت در استفاده از سلولهای بنیادی مزانشیمی در ژن درمانی باشد (۱۰).

آنژیوژنز و میوژنز: القای آنژیوژنز و میوژنز سلولهای بنیادی مزانشیمی بواسطه آزادسازی فاکتورهای آنتی آپوپتوتیک، میتوژنیک و آنژیوژنیک از قبیل VEGF، IGF-1، Adernomedulin و HGF در بیماران دیابتیک بوده، بنابراین در کاهش عوارض قلبی - عروقی در این بیماران نقش دارند. سلولهای بنیادی مزانشیمی در شرایط درون تن پس از پیوند به کاردیومیوسیت تمایزمی یابند. از طرفی سلولهای بنیادی مزانشیمی به واسطه آزاد کردن فاکتورهای محافظ قلبی[۸۹] منجر به القای آنژیوژنز و میوژنز و در نهایت بهبود اختلال قلبی شدند. همچنین سلولهای بنیادی مزانشیمی منجر به درمان و بهبودی ایسکمی شدید اندام دیابتیک، برادیکاردی، کاهش فشار بطن چپ، کاهش شاخص انقباضی، افزایش فشار شریانی به علت اختلال عصب سمپاتیک قلبی در حیوانات دیابتیک شدند. از اینرو درمان رتهای دیابتیک درمان شده با سلولهای بنیادی مزانشیمی آلوژنیک منجر به افزایش میزان[۹۰] قلبی، اصلاح فشار بطن چپ و شاخص انقباض شد. نتایج نشان می دهد، کاهش گلوکز سرم و افزایش سطح انسولین، لانه گزینی سلولهای کاشته شده در پانکراس و قلب را افزایش می دهد (۵).

ضد سرطان: تومورها نیز به عنوان زخمی که هرگز التیام نمی شوند، به عنوان یک التهاب در نظر گرفته شده و بطور مکرر انواعی از سیتوکین ها را تولید می کنند (۴۵).از اینرو

[۸۶] Transfer
[۸۷] Load
[۸۸] Segmental
[۸۹] Cardioprotectin
[۹۰] Rate

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-14]

[DOI: 10.22102/20.3.113]

سلولهای بنیادی مزانشیمی موبیلیزه شده به صورت اولیه[۹۱] و یا به صورت اگزوژن قادرند به سمت تومورها و بافتهای مجاور آن مهاجرت کنند. در نتیجه با توجه به این رویکرد و درگیر بودن عوامل کشنده تومورها از قبیل IFN-α، IFN-β، IL-12 و لیگاند القاء کننده آپوپتوز وابسته به TNF[۹۲] در سلولهای بنیادی مزانشیمی، درمان تومورهای هدف در مدلهای حیوانی موفقیت آمیز بوده است (۵۰-۴۶). اخیراً سلولهای بنیادی مزانشیمی به عنوان حامل، در تحویل نانوذرات در افزایش اثر تومورکشی مورد مطالعه قرار گرفته است. از اینرو شناخت استراتژیهای درمانی جدید سرطانها رونق یافته است (۲). در مطالعات Dongmei Zhang و همکاران در رت با انتقال[۹۳] Endostatin با آدنوویروس (Ad-Endo) بر مدل موشی CPC [۹۴] با مهاجرت به سمت تومور و مهار رگزایی همراه بودند. در این مطالعه خاصیت ضد توموری خود را با کاهش نودول های تومور و افزایش بقاء پس از پیوند نشان دادند. همچنین در این مطالعه، کاهش پرولیفراسیون سلولهای توموری و تعداد عروق خونی و افزایش آپوپتوز سلولهای توموری را نشان دادند. از این رو رساندن ژنها به بافتهای آسیب دیده هدف می تواند مؤید استفاده این سلولها در ژن درمانی باشد (۵۹). مضافاً استفاده از درمانهای فتودینامیک در ترکیب با سلولهای بنیادی مزانشیمی به عنوان یک وسیله تحویل نانوذرات حاوی پورفیرین، یک رویکرد ابداعی مورد نیاز برای درمان استئوسارکوم فراهم می کند. دانشمندان روش های جدیدی برای مقابله با تومورهای مختلف از جمله مدولابلاستوما، ملانوما و سرطان سینه و پانکراس را مورد مطالعه قرار دادند (۶۰).

دیگر: همچنین می توان به نقش اصلاحی این سلولها در نقص دیستروفین، دیستروفی عضلانی دوشن، آرتریت روماتوئید، بیماری آلزایمر، پارکینسون و غیره اشاره نمود (۶۱و۶۰).

بحث

نقش مهاری این سلولها بر سیستم ایمنی از طریق تولید فاکتورها و مولکولهای مهاری و یا از طریق ارتباط با سلولهای ایمنی (مهار مستقیم و غیر مستقیم) در سرکوب پاسخ ایمنی دیده شد. از اینرو با شناخت مکانیسم های دخیل، کاربرد گسترده ای در درمان بیماریهای التهابی و خود ایمنی از قبیل آرتریت روماتوئید، بیماری لوپوس، اسکلروزیس متعدد، GVHD و یا سایر بیماریهای ایمنولوژیک دارند. از طرفی سلولهای بنیادی مزانشیمی، سلولهای غیر ایمنوژن و با تمایزی هستند که بواسطه مولکولهای چسبنده، کموکین ها و سایر عوامل دخیل در لانه گزینی با تولید مدیاتورهای حیاتی در آنژیوژنز و مهارکننده های آپوپتوز نقش ویژه ای در اصلاح بافتی دارند. لذا نقش ترمیمی آنها در بیماری‌های تخریب کننده از قبیل ایسکمی، آسیب طناب نخاعی، سکته های مغزی و قلبی، هموراژی داخل مغزی، دیابت، فیبروز کبدی، آسیب-های ریوی، آسم، ترمیم استخوان، آنژیوژنز و میوژنز، ضد سرطان، بیماری آلزایمر، پارکینسون سایر بیماریهای دیگر دیده شده است.

چشم انداز استفاده از این سلولها در مدل های حیوانی پیش کلنیکی نشاندهنده توان بالقوه سلولهای بنیادی مزانشیمی در سرکوب پاسخ ایمنی، القاء تحمل محیطی، اثر ضد التهابی، توان تمایز، ترمیم بافتی و خاصیت ضد سرطانی است. اثر درمانی آنها وابسته به آزاد کردن مولکولهای ضد التهابی و موضعی است. نقش تعدیل سیستم ایمنی و خاصیت ضد التهابی آنها به طور گسترده در مطالعات متعدد ثابت شده است، هرچند بر اساس مطالعات انجام شده، به عنوان یک درمان سلولی جدید در درمان بیماریهای مختلف مورد استفاده قرار خواهند گرفت. علی رغم ماهیت سرکوب کنندگی سیستم ایمنی، توان تمایزی و خاصیت ضد

[۹۱] Primary or Denevo
[۹۲] TRAIL
[۹۳] Transduct
[۹۴] Colorectal Peritoneal Carcinomatosis

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-14]

[DOI: 10.22102/20.3.113]

آپوپتوزی آنها، چندین مشکل در استفاده از سلولهای بنیادی مزانشیمی وجود دارد. در درمان با سلولهای بنیادی مزانشیمی هم می توان از سلولهای بنیادی آلوژنیک و هم می توان از سلولهای آتولوگ استفاده کرد. اما سلول‌های آتولوگ با کارائی بالا پیوند خورده و احتمال القاء تومور و نامیرا شدن سلولهای تغییر شکل یافته را بدنبال خواهد داشت. این سلولها می توانند بطور خودبخودی دچار اختلالات اپی ژنتیک و نهایتاً تومورژنز شوند. در استفاده از سلولهای بنیادی مزانشیمی آلوژنیک نیز خطر انتقال عوامل عفونی از دهنده، به گیرندگان با تعدیل سیستم ایمنی دیده شده است. در نتیجه بروز عفونت در شخص گیرنده افزایش می یابد. حتی گاهی تمایز کنترل نشده در برون تن و درون تن منجر به شکل گیری بافت اکتوپیک بدنبال تمایز می شود. از سوی دیگر، سلولهای بنیادی مزانشیمی تحت شرایط التهابی با بیان مولکولهای MHCI,II، مانند سلولهای عرضه کننده آنتی ژن عمل کرده و توسط سیستم ایمنی دفع می شوند (۵۹و۱۰و۶و۵و۲). طبق گزارشات متعدد این سلولها می توانند از بروز GVHD جلوگیری کنند. در مطالعات Sudres و همکاران، این سلولها در خصوص جلوگیری از بروز GVHD شکست خورده اند، اما در مطالعه ای مشابه از بروز GVHD جلوگیری بعمل آمد. اختلافی که بین این ۲ مطالعه دیده شد زمان اداره سلولهای بنیادی مزانشیمی بود. بنابراین تصور می شود که مسیر و اداره سلولهای بنیادی مزانشیمی در پیک التهاب ممکن است سودمند باشد، گرچه این تئوری نیاز به مطالعه بیشتر دارد. بنابراین مسیر تزریق، زمان تزریق، دوزاژ و منبع تزریق در هربیماری ناشناخته بوده و با کاربردهای کلنیکی در تضاد است (۲). با توجه به اینکه مغز استخوان رایج ترین منبع این سلولهاست، اما Dongmei و همکاران با توجه به کاهش توان در تکثیر و تمایز با افزایش سن، روش تهاجمی در تهیه این سلولها از مغز استخوان و تعداد سلولهای محدود گرفته شده از مغز استخوان، استفاده درمانی از آنها را غیر عملی می دانستند (۶۱). از طرفی با توجه به خواص ضد سرطانی این سلولها، اثر این سلولها در رشد تومورها هنوز نامشخص است. در مقابل نیز گزارشات متعددی از سلولهای مذکور در شکل گیری استرومای تومور یا ترشح فاکتورهای رشد تومور جهت ایجاد محیط لازم برای متاستاز در دست است (۶۳و۶۲). Lu و همکارانش نشان دادند که سلولهای بنیادی مزانشیمی در لنفوم منجر به افزایش تنظیم بیان P21 و کاسپاز ۳ و بدنبال آن افزایش آپوپتوز سلولهای سرطانی شدند. از طرفی سلولهای سرطانی در حضور سلولهای بنیادی مزانشیمی در سیکل سلولی G0/G1 متوقف می گردند (۵۹). حتی گزارشاتی از مهار پیشرفت سرطان پروستات با تولید بافت استخوانی به دور سلولهای توموری در حال رشد دیده شده است. گفتنی است که سلولهای بنیادی مزانشیمی با نرمال سازی عروق توموری، با رساندن داروها به بافت توموری، رادیوتراپی را ارتقاء می بخشند (۶۴). از طرفی بر اساس مطالعات MR Moniri و همکاران در سال ۲۰۱۴ دیده شده که برخی از منابع سلولهای بنیادی مزانشیمی از قبیل مغز استخوان، توان لانه گزینی (در مدلهای حیوانی) بیشتری نسبت به سایر منابع دارند. لذا شناخت مکانیسم های درگیر در لانه گزینی سلولهای بنیادی مزانشیمی در بافتهای سرطانی، دریچه ی نوینی در درمان بیماریهای بدخیم گشوده است. از طرفی با توجه به ویژگیهای ضد سرطانی این سلولها (کاهش تنظیم بیان Akt ، Wntو NFkB)، توقف در سیکل سلولی در لنفوم، هپاتوما و غیره، افزایش میزان آپوپتوز در سلولهای توموری و کاهش سایز تومور دیده شد. در مطالعه ای دیگر تزریق داخل توموری و وریدی سلولهای بنیادی مزانشیمی در تومور پستان با کاهش رشد تومور و افزایش آپوپتوزی سلولهای سرطانی همراه بود. بنابراین با توجه به مفاهیم فوق و نقش این سلولها در محیطهای توموری نشاندهنده این است که این زمینه از تحقیقات هنوز در فازهای اولیه بوده و بطور جدی نیاز به دانش بیشتر دارد. بر اساس مطالعات Ning و همکاران

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-14]

[DOI: 10.22102/20.3.113]

پیوند همزمان سلولهای بنیادی مزانشیمی آلوژنیک مغز استخوان با سلولهای بنیادی خونساز با بروز بدخیمی هماتولوژیک همراه بود. در مطالعه ی دیگر Bernardo و همکاران پیوند همزمان سلولهای بنیادی مزانشیمی آلوژنیک مغزاستخوان و خونساز، علی رغم جلوگیری از GVHD، از سلولهای بنیادی خونساز پیوند شده حمایت نکرد. Carrion و همکارانش نشان دادند که پیوند سلولهای آلوژنیک مغز استخوان تغییری در روند بیماری SLE ایجاد نکرد، اما مواردی از بهبودی SLE در مطالعات Liang و همکاران با استفاده از سلولهای بنیادی مزانشیمی آلوژنیک مغز استخوان و Sun و همکاران با استفاده از سلولهای بنیادی مزانشیمی بند ناف دیده شد (۷). گاهی سلولهای بنیادی مزانشیمی تزریق شده به انسان قابل شناسایی نبوده، بعنوان مثال GaoJ و همکاران با استفاده از تکنیک FISH[۹۵] قادر به یافتن کروموزوم Y در بیوپسی استخوان در بیمار استئوژنزیس ایمپرفکتا نبوده و حتی با استفاده از PCR[۹۶] نتوانستند HLA[۹۷] سلول دهنده را شناسایی کنند (۶۶و۶۵). همانطور که در مطالعات دیده شد، اثر مهار کنندگی سلولهای بنیادی مزانشیمی بر مهار سلولهای ایمنی غیر وابسته به دوز میباشد در صورتیکه طبق مطالعه Liu و همکاران، اثر مهاری سلولهای بنیادی مزانشیمی جدا شده از مغز استخوان بر لنفوسیتهای خون محیطی وابسته به دوز بوده و در دوزهای ۱/۱۰۰۰ تا ۱/۱۰۰ هیچ اثر مهاری دیده نشد (۶۷). همچنین Yanes و همکاران نیز با توجه به اثر مهارکنندگی سلولهای بنیادی مزانشیمی مشتق از چربی (ADSC)[۹۸] یافتند که اثر مهاری سلولهای مذکور در دوز ۱/۱۰۰ دیده نشد و با توجه به این نتایج یافتند که سلولهای مشتق شده از مغز استخوان نسبت به بافت چربی اثر مهاری بیشتری دارند (۲۸). کریمی و همکاران در مقایسه کشت معمولی با سیستم Transwell یافتند که تماس سلولی خاصیت مهاری سلولهای بنیادی مزانشیمی بر گرفته از مغز استخوان (BM-MSC) را افزایش می دهند. در صورتیکه Li و همکاران یافتند که کشت در سیستم Transwell همانند کشت معمولی، تکثیر لنفوسیت را مهار کرده، اما میزان مهار کمتر می باشد (۶۸). Kampera و همکاران دریافتند که خاصیت مهاری BM-MSCs وابسته به تماس بوده و پیشنهاد کردند که سلولهای بنیادی مزانشیمی مانع تعامل سلولهای T و سلولهای عرضه کننده آنتی ژن (APCs) می شوند (۶۹)، در صورتیکه Augella و همکاران، تماس سلولی به واسطه PD1,2 برای مهار فعال شدن سلولهای T و B را الزامی می دانستند (۷۰). حال با توجه به پیشرفتهای گسترده در سلول درمانی ، قبل از استفاده از آن بایستی چند مورد را مد نظر قرار داد ۱-سالم بودن (Safety): سلولهای تزریق شده بایستی فاقد سمیت و اثرات دیررس باشد و از طرفی با توجه به ترویج و گسترش رشد تومور و متاستاز آن، دستورالعمل استاندارد بایستی مدنظر قرار گیرد. Shihua Wang و همکاران مشاهده کردند که سلولهای بنیادی مزانشیمی تزریق شده به دلیل ترشح IL-6 منجر به تشدید آرتریت در مدل آرتریت کلاژنی ناشی از افزایش فعالیت Th17 شدند. ۲ – کنترل کیفی: سلولهای مورد استفاده بایستی عاری از آلودگی باکتریال باشند. در نتیجه تست های باکتریولوژیک در طول فازهای مختلف تولید سلول بایستی انجام شود. ارزیابی های دیگر از قبیل تستهای Vaibility، فنوتیپی، انکوژنسیتی و سنجش اندوتوکسین بایستی انجام شود. ۳-تولید درجه کلینیکی[۹۹]: کاربرد کلینیکی سلولهای بنیادی مزانشیمی نیازمند تعداد زیادی از سلولها برای پیوند میباشند، لذا تکثیر سلولهای بنیادی مزانشیمی در شرایط برون تن غیر قابل اجتناب است. مطالعات نشان داده که پاساژهای مکرر این سلولها منجر به تغیر شکل سلولها می گردد. Rubio D و همکاران یافتند که سلولهای بنیادی مزانشیمی انسانی تحت

[۹۵] Flurescent In Situ Hypridization
[۹۶] Polymerase Chain Reaction
[۹۷] Human Leukocyte Antigen
[۹۸] Antibody-Dependent Cell-Mediated Cytotoxicity
[۹۹] Clinical Grade Production

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-14]

[DOI: 10.22102/20.3.113]

کشت دراز مدت (۵-۴ ماه) با تغییر شکل همراه هستند. سلولهای تغییر شکل یافته، با تغییرات کروموزومی، افزایش سطوح c-myc و فعالیت تلومراز همراه بوده، در نهایت شکل گیری تومور را بدنبال خواهند داشت. لذا جهت جلوگیری از تغییر شکل (بدخیمی)، جلوگیری از پیر شدن و محدود کردن پاساژها، بایستی توجه خیلی دقیقی را بکار برد. لازم به ذکر است که Bernardo و همکاران توانستند سلولهای بنیادی مزانشیمی را تا ۲۵ پاساژ (به طور سالم) تکثیر دهند. ۴- سلولهای بنیادی مزانشیمی آلوژنیک و اتولوگ بدلیل سطوح پایینی از بیان MHC-I و عدم بیان MHC-II و مولکولهای کمک تحریکی از قبیل CD80,CD86 یا CD40 محلهای ممتاز ایمنی[۱۰۰] هستند، بنابراین این سلولها را می توان برای پیوند آلوژنیک، بدون دفع ایمیون استفاده کرد. از اینرو سلولهای بنیادی آلوژنیک و اتولوگ را می توان در زمینه بالینی مورد استفاده قرار داد، گرچه نیاز به مطالعات بیشتر دارد. ۵ انتقال کلینیکی: زیست شناسان و پزشکان در زمینه تحقیقات بر روی سلولهای بنیادی مزانشیمی برای تنظیم مقررات مناسب و دقیق و همچنین تنظیم استانداردهای لازم، بایستی گرد هم آمده و رویکردهایی جدید برای کشت، ذخیره، محل و اداره سلولهای بنیادی مزانشیمی در درمان ارائه دهند. لذا برای بهینه سازی شرایط لازم در درمان با این سلولها و جهت جلوگیری از وقایع فوق الذکر، بررسی های متعدد الزامی بوده تا بتوان انقلابی نو در درمان بیماریهای ایمنولوژیک و غیر ایمنولوژیک ایجاد کرد (۱۱). از اینرو تضاد در نتایج کلنیکی و پیش کلنیکی، سیاست سلول درمانی با سلولهای مذکور را بحث بر انگیز کرده و نیاز به مطالعات بیشتر در شرایط درون تن و برون تن دارد.

نتیجه گیری

سلولهای بنیادی مزانشیمی با توجه به فرار از سیستم ایمنی و تولید فاکتورهای محلول (القاء کننده یا مهاری) و مولکولهای دخیل در تعامل با سیستم ایمنی و بافتهای آسیب دیده دریچه نوینی را در درمان بیماریهای التهابی و غیر التهابی گشوده است. از طرفی با توجه به فاکتورهای نسخه برداری فعال و توان تمایزشان و جلوگیری از خطرات احتمالی، استفاده از این سلولها نیازمند دستورالعمل های استاندارد (تکثیر، تمایز، کیفیت تولید و کنترل سالم) در شرایط برون تن و درون تن دارد، که هنوز در اکثر کشورها موجود نیست. علی رغم این مشکلات، استفاده گسترده از این منبع سلولی در طب ترمیمی و سایر بیماریهای دیگر، در آینده مد نظر خواهد بود. حتی در آینده با سلولهای مذکور می توان در تحویل درمانهای رایج به تومورها و بواسطه عوامل مهاری به صورت هدفمندتر و توسعه یافته تر در درمان بدخیمی ها بهره جست.

تشکر و قدردانی

با تشکر و قدردانی از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه و همچنین ریاست و معاونت محترم مرکز تحقیقات بیولوزی پزشکی کرمانشاه، که امکان این مطالعه را فراهم ساخته و همچنین ضمن سپاس و قدردانی از همکاران محترم مرکز تحقیقات بیولوزی پزشکی، که ما را در این مطالعه یاری نمودند.

[۱۰۰] Immune Privileged

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-14]

[DOI: 10.22102/20.3.113]

References

1. Biabco P, Robey PG, Simmons Pj. Mesenchyal Stem Cells:Revisiting History,concepts, and assays.Cell Stem Cell 2008;2:313-319.
2. Xin WEI , XUe YANG ,Zhi –peng HAN,Fang-fang Qu,Li Shao and Yu-fang Shi. Mesenchymal stem cells: a new trend for cell therapy.Acta Pharmacologia Sinica 2013;34:747-754.
3. Oubari F, Amirizadeh N, Mohammadpour H, Nakhlestani M, Nikougoftar Zarif M. The important role of Flt3-l in exvivo expansion of hematopoietic stem cells following co-culture with mesenchymal stem cells. Cell Journal 2015;17.
4. Oubari F, Nikougoftar Zarif M, Amirizadeh N,Shaiegan M,Atarodi A,Nakhlestani et al.Isolation and expansion of Mesenchymal Stem cells from placenta. Sci J Iran Blood Transfus Organ 2013; 10: 222-230.
5. Amit N Patel, Jorge Genovese. Potential clinical application of adult human mesenchymal stem cell (Prochymal) therapy.Stem Cell Cloning: Advances and Applications 2011:4, 61-72.
6. Gebler A, Zabel O, Seligar B. The immunomodulatory capacity of Mesenchymal stem cells. Trends Mol Med 2012;2:128-34.
7. Nayoun Kim and Seok-Goocho. Clinical application of mesenchymal stem cells.Korean J Intern Med 2013 ;28:387-402.
8. In t Anker PS, Scherjon SA,Kleijburg-van der Keur C , de Groot-Swing GM , Class FH , Fibbe WE, et al. Isolation of mesenchymal stem cells of fetal or maternal origin from human placenta. Stem Cells 2004;22:1338-45.
9. Ulrich C, Rolauffs B, Abele H,Bonin M , Nieselt K , Hart ML, et al. Low osteogenic differentiation potential of placenta-derived mesenchymal stromal cells correlates with low expression of the transcription factors Runx2 and Twist2. Stem Cells Dev 2013;22:2859-72.
10. Carmen L Insausti , Blanquer M , Ana M, Castellanos G and Moraleda JMet al.Amniotic membrane –derived stem cells: immunomodulatory properties and potential clinical application. Stem Cells Cloning 2014;7 :53-63.
11. Shihua Wang , Xuebin Qu and Robert Chunhua Zhao.Clinical application of mesenchymal stem cells. Journal of hematology &onchology 2012; 5:19.
12. Tzaribachev N, Vaegler M, Schaefer J, Reize P, Rudert M, Handgretinger R , et al. Mesenchymal stromal cells:a novel treatment option for steroid –induced avascular osteonecrosis.Isr Med Assoc J 2008;10:232-4.
13. Kharaziha P, Hellstrom PM, Noorinayer B, Farzaneh F ,Aqhajani K ,Jafari F, et al. Improvement of liver function in liver cirrhosis patients after autologous mesenchymal stem cell injection:a phase I-II clinical trial . Eur J Gastroenterol Hepatol 2009; 21:1199-205.
14. Lu D , Chen B , Liang Z , Deng W,Jiang Y , Li S, et al. Comparison of bone marrow mesenchymal stem cells with bone marrow – derived mononuclear cells for treatment of diabetic critical limb ischemia and foot ulcer: a double – blind , randomixed , controlled trial . Diabetes Res Clin Pract 2011; 92:26-36.
15. Rasulov MF, Vasilchenko AV, Onishchenko NA,Krasheninnikov ME, Kravchenko VI, Gorshenin TL, et al . First experience of the use bone marrow mesenchymal stem cells for the treatment of a patient with deep skin burns. Bull Exp Biol Med 2005;139:141-4.
16. Dai Lj, Moniri MR, Zheng ZR,Zhou JX, Rayat J , Warnock GL. Potential implications of mesenchymal stem cells in cancer therapy. Cancer Lett 2011 ;305:8-20.
17. Smith H, Whittall C, Weksler B, Middleton JFS . Chemkines stimulate bidirectional migration of human mesenchymal stem cells across bone marrow endothelial cells. Stem Cells Dev 2012 ;21:476-486.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-14]

[DOI: 10.22102/20.3.113]

18. Parolini O, Alviano F, Bagnara GP, Bilic G, Magatti M, Buhring HJ, et al. Concise review :isolation and characterization of cells from human term placenta: outcome of the first international Workshop on placenta Derived – derived Stem Cells. Stem Cells 2008 ;26:300-311.
19. Ivanova –Todorova E, Mourdjeva M, Kyurkchiev D, Bochev I, Stoyanova E , Dimitrov R , et al. HLA-G expression is up –regulated by progesterone in mesenchymal stem cells.Am J Reprod Immunol 2009 ;62:25-33.
20. Le Blanc K, Tammik C, Rosendahl K, Zetterberg E , Ringden O.HLA expression and immunologic properties of differentiated and undifferentiated mesenchymal stem cells.Exp Hematol 2003;31:890-6.
21. IIancheran S, Moodley Y, Manuelpillai U. Human fetal membranes: a source of stem cells for tissue regeneration and repair? Placenta 2009 ; 30:2-10.
22. MiKi T, Strom SC. Amnion – Derived Pluripotent /Multipotent Stem Cells. Stem Cells Rev 2006; 2:133-42.
23. Abdi R, Fiorina P, Adra CN, Atkinson M, Sayegh MH. Immunomodulation by Mesenchymal Stem Cells : A Potential Therapeutic Strategy for Type I Diabetes. Diabetes 2008; 57:1759-67.
24. Sotiropoulou PA, Perez SA,Gritzapis AD, Baxevanis CN, Papamichail M.Interaction Between Human Mesenchymal Stem Cells and Natural Killer Cells. Stem Cells 2006 ; 24:74-85.
25. Magatti M , De Munari S, Vertua E, Nassauto C , Albertini A , Wengler GS, et al.Amniotic mesenchymal tissue cells inhibit dendritic cell differentiation of peripheral blood and amnion resident monocytes. Cell Transplant 2009;18:899-914.
26. Magatti M , De Munari S , Vertua E, Gibelli L , Wengler GS , Parolini O .Human amnion mesenchyme harbors cells with allogeneic T- cell suppression and stimulation capabilities.Stem Cells 2008; 26:182-92.
27. Roelen DL,van der Mast BJ, int Anker PS, Kleijburg C, Eikmans M , Beelen Ev, et al. Differential immunomodulatory effects of fetal versus maternal multipotent stromal cells. Hum Immunol 2009; 70:16-23.
28. Li C, Zhang W, Jiang X, Mao N.Human placenta – derived mesenchymal stem cells inhibit proliferation and function of allogenic immune cells. Cell Tissue Res 2007; 330:437-46.
29. Macotonia SE, Hosken NA, Litton M, Vieira P , Hsieh CS , Culpepper JA, et al. Dendritic cells produce IL-12 and direct the development of Th1 cells from naive CD4+ Tcells.J Immunol 1995;154:5071-9.
30. Chen PM, Yen ML, Liu Kj, Sytwu HK, Yen BL. Immunomodulatory properties of human adult and fetal multipotent mesenchymal stem cells.J Biomed Sci 2011;18:49.
31. Sivanathan KN, Gronthos S , Rojas-Canales D, Thierry B , Coates PT . Interferon-Gama Modification of Mesenchymal Stem Cells: Implication of Autologous and Allogenic Mesenchymal Stem Cell Therapy in Allotransplantation. Stem Cells Rev 2014;10:351-75.
32. Nasef A, Mathieu N, Chapel A, Johanna F, Francois S, Mazurier C, et al. Immunosuppressive effects of mesenchymal stem cells: involvement of HLA-G . Transplantation 2007; 84:231-7.
33. Bernardo ME, Locatelli F and E.Fibbe W. Mesenchymal stromal cells. Hematopoietic Stem Cells VII: Ann N Y Acad Sci 2009; 1176: 101-117.
34. Krampera M, Losmi 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;24:386-98.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-14]

[DOI: 10.22102/20.3.113]

35. Garcia– Gomes I ,Elvira G, Zapata AG, Lamana ML , Ramirez M ,Cstro JG, et al. Mesenchymal stem cell : biological properties and clinical applications. Expert Opin Biol Ther 2010;10:1453-68.
36. Sato K, Ozaki K, Mori M,Ozawa K. Mesenchymal stromal cells for graft – versus – host disease: basic aspects and clinical outcomes. J Clin Exp Hematop 2010;50:79-89.
37. Tolar J, Le Blank K, Keating A, Blazar BR . Concise review: hitting the right spot with mesenchymal stromal cells. Stem Cells 2010; 28:1446-55.
38. Kenneth W , Liechty KW, Tippi C , Mackenzie TC, Shaaban AF,Antoneta Radu, et al. Human mesenchymal stem cells engraft and demonstrate site – specific differentiation after in utero transplantation in sheep. Nat Med 2000 ;6:1282-6.
39. Lama VN, Smith L, Badri L, Flint A , Murray S , Wang Z , et al.Evidence for tissue – resident mesenchymal stem cells in human adult lung from studies of transplanted allograft . J Clin Invest 2007 ; 117: 989–996.
40. Horwitz EM, Gordon PL , Koo WK, Marx JC, Neel MD, McNall RY, et al. Isolated allogeneic bone marrow – derived mesenchymal cells engraft and stimulate growth in children with osteogenesis imperfect :Implications for cell therapy of bone . Proc Natl Acad Sci USA 2002 ;99:8932-7.
41. Kawada H, Fujita J, Kinjo K,Matsuzaki Y , Tsuma M, Miyatake H, et al.Nonhematopoietic mesenchymal stem cell can be mobilized and differentiate into cardiomyocyte after myocardial infarction . Blood 2004;104:3581-7.
42. Cheng Z, Ou L, Zhou X, Li F , Jia X , Zhang Y , et al.Targeted migration of mesenchymal stem cells modified with CXCR4 gene to infracted myocardium improves cardiac performace. Mol Ther 2008;16:571-9.
43. Ko IK, Kim BG, Awadallah A,Mikulan J, Lin P, Letterio JJ, et al.Targeting improves MSC treatment of inflammatory bowel disease . Mol Ther 2010;18:1365-72.
44. Shi M , Li J, Liao L,Chen B, Li B , Chen L , et al. Regulation of CXCR4 expression in human mesenchymal stem cells by cytokine treatment : role in homing efficiency in NOD/SCID mice. Haematologica 2007; 92:897-904.
45. Ren G, Zhao X, Zhang L, Zhang J, LHuillier A , Ling W , et al.Inflammatory cytokine-induced intracellular adhesion molecule-1 and vascular cell adhesion molecule-1 in mesenchymal stem cells are critical for immunosuppression. J Immunol 2010;184:2321-8.
46. Studeny M, Marini FC, Champlin RE, Zompetta C , Fidler IJ, Andreeff M . Bone marrow – derived mesenchymal stem cells as vehicles for interferon –beta delivery into tumors. Cancer Res 2002;62:3603-8.
47. Ren C, Kumar S , Chanda D, Kallman L, Chen J, Mountz JD, et al.Cancer gene therapy using mesenchymal stem cells expressing interferon- beta in a mouse prostate cancer lung metastasis model. Gene Ther 2008; 15:1446-53.
48. Seo SH , Kim KS, Park SH, Suh Y S , Kim S J , Jeun S-S , et al. The effects of mesenchymal stem cells injected via different routes on modified IL-12 – mediated antitumor activity . Gene Ther 2011;18:488-95.
49. Loebinger MR, Eddaoudi A, Davies D, Janes SM. Mesenchymal stem cell delivery of TRAIL can eliminate metastatic cancer. Cancer Res 2009 ;69:4134-42.
50. Ren C, Kumar S, Chanda D,Chen J, Mountz JD , Ponnazhagan S.Therapeutic potential of mesenchymal stem cells producing interferon-α in a mouse melanoma lung metastatasis model.Stem Cells 2008 ;26:2332-2338.
51. Schnabel LV, Lynch ME, van der Meulen MCH , Yeager A E , Kornatowski MA , Nixon AJ . Mesenchymal stem cells and insulin – Like growth factor -1 gene – enhanced

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-14]

[DOI: 10.22102/20.3.113]

mesenchymal stem cells improve structural aspects of healing in equine flexor digitorum superficial tendons. J Orthop Res 2009; 27:1392-1398.
52. Tyndall A, Uccelli A. Miltipotent mesenchymal stromal cells for autoimmune diseases :teaching new dogs old tricks. Bone Marrow Transplant 2009;43:821-8.
53. Kim J, Hematti P. Mesenchymal stem cell- educated macrophages : a novel type of alternatively activated macrophages. Exp Hematol 2009;37:1445-53.
54. Kebriaei P, Isola L , Bachceci E, Holland K , Rowley S , McGuirk J , et al. Adult human mesenchymal stem cells added to corticosteroid therapy for the treatment of acute graft – versus-host disease . Biol Blood Marrow Transplant 2009;15:804-11.
55. Le Blanc K, Frassoni F, Ball L, et al. Mesenchymal stem cells for treatment of steroid-resistant, severe, acute graft-versus-host disease: a phase II study. Lancet 2008 ;371:1579-86.
56. Ciccocioppo R , Bernardo ME, Sgarella A, Maccario R , Avanzini MA ,Ubezio C , et al . Autologous bone marrow –derived mesenchymal stromal cells in the treatment of fistulising Crohn s disease. Gut 2011;60:788-98.
57. Connick P, Kolappan M, Patani R, Scott MA , Crawley C, He XL , et al. The mesenchymal stem cells in multiple sclerosis (MSCIMS) trial protocol and baseline cohort characteristics : an open – label pre-test:post-test study with blinded outcome assessments. Trials 2011;12:62.
58. Hanmou O, Houkin K, Matsunaga T,Niitsu Y, Ishiai S , Onodera R , et al.Intravenous administration of auto serum –expanded autologous mesenchymal stem cells in stroke. Brain 2011 ;134:1790-807.
59. Zhang D , Zhang L , Shi H , Chen X , Wan Y , Zhang H , et al. Suppresion of Peritoenal Tumorgenesis by Placenta-Derived Mesenchymal Stem Cells Expressing Endostatin on Colorectal Cancer.Int J Med Sci 2014; 11:870-879.
60. Serakinci N , Fahrioglu U, Christensen R . Mesenchymal stem cells ,cancer challenges and new directions. Eropean journal of Cancer 2014;50:1522-1530.
61. Farini A, Sitzia C , Erratico S , Mereqalli M , Torrente Y. Clinical Applications of Mesenchymal Stem Cells in Chronic Diseases.Stem cells Int 2014 ; 2014 : 306573,11pages.
62. Mi Z, Bhattacharya SD, Kim VM, Guo H, Talbot Lj, Kuo PC. Osteopontin promotes CCL5-mesenchymal stromal cell - mediated breast cancer metastasis. Carcinogenesis 2011;32:477-87.
63. Karnoub AE, Dash AB, Vo AP,Sullivan A, Brooks MW , Bell GW, et al.Mesenchymal stem cell within tumor stroma promote breast cancer metastasis.Nature 2007;449-557-63.
64. Jain RK. Normalization of tumor vasculature: an emerging concept in antiangiogenic therapy.Scince 2005;307:57-62.
65. Gao J, Dennis JE, Muzic RF, Lundberg M,Caplan AI. The dynamic in vivo distribution of bone marrow–derived mesenchymal stem cells after infusion. Cell Tissues Organs 2011;169:12-20.
66. Moniri MR, Dai L-J and Warnoc. The challenge of pancreatic cancer therapy and novel treatment strategy using engineered mesenchymal stem cells. Cancer Gene Therapy 2014;21:12-23.
67. Liu J, Liu XF, Wan L, Li YP, Li SF, Zheng LY, et al. Suppression of human peripheral blood lymphocyte proliferation by immortalized mesennchymal stem cells dervived from bone marrow of Banna Minipig inbred –line. Transplant Proc 2004;36:3272-5.
68. Karimi MM , Adib M, Hashemi Beni B,Alipour R , Hassanzadeh A. Immonomodulatory Properties of Human Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells on T Lymphocyte proliferation. Journal of Isfahan Medical School 2012; 29. [In Persian]

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-14]

[DOI: 10.22102/20.3.113]

69. Kampera M, Glennie S, Dyson J, Scott D, Laylor R, Simpson E, et al. Bone Marrow inhibit the response of Naïve and memory antigen –specific T cells to their cognate peptid. Blood 2003;101:3722-9.
70. Augella A , Tasso R, Negrimi SM , Amateis A, Indiveri F , Cancedda R , et al.Bone marrow mesenchymal stem cells inhibit lymphocyte proliferation by activation of the programmed death 1 pathway. Eur J Immunol 2005;35:1482-90.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-14]

[DOI: 10.22102/20.3.113]