

درمان آرتریت روماتوئید با سلول‌های بنیادی / استرومایی مزانشیمال: مروری بر کار آزمایشی‌های بالینی

محسن قریانی^۱، فائزه باقری‌فر^۲، مژگان محمدی^۳

مقاله مروری

چکیده

مقدمه: آرتریت روماتوئید (RA) بیماری خودایمنی التهابی با هیپرپلازی سینوویال و تولید اتوآنتی‌بادی‌هایی است که بافت مفصل، غضروف و برخی بافت‌های بدن را هدف قرار می‌دهند که در نهایت به تخریب استخوان و غضروف منجر می‌شود. درمان‌های متداول RA تنها درد و التهاب را کاهش می‌دهند اما بافت آسیب‌دیده را ترمیم نمی‌کنند. همچنین، عوارض جانبی و مقاومت دارویی مرتبط با درمان‌های متداول در برخی بیماران RA گزارش شده است؛ در نتیجه، پیش‌آگهی ضعیف بیماری و عدم وجود درمان قطعی، محققان را بر آن داشته است تا گزینه‌های درمانی جایگزین را بررسی کنند. سلول‌های بنیادی مزانشیمی (MSCs) (Mesenchymal Stem Cells) یکی از این رویکردهای درمانی امیدوارکننده هستند.

روش‌ها: اثرات درمانی MSCs در فازهای مختلف تحقیقات از جمله کارآزمایی‌های بالینی متعدد مورد بررسی قرار گرفته است. هدف این مطالعه مروری، بررسی و ارائه اثرات ایمنی درمان RA با استفاده از MSCs، بر اساس مطالعات منتشر شده در پایگاه‌های اطلاعاتی Web of Science و PubMed در ۱۵ سال گذشته می‌باشد.

یافته‌ها: نتایج مطالعات مختلف نشان می‌دهد که MSCs می‌توانند با تنظیم پاسخ‌های سیستم ایمنی، به طور مؤثری التهاب را کاهش داده و درد را در بیماران RA تسکین دهند. **نتیجه‌گیری:** با توجه به عوارض جانبی مرتبط با درمان‌های متداول RA و مقاومت دارویی که در برخی بیماران مشاهده می‌شود، درمان‌های جایگزین مانند MSCs ممکن است فرصت‌های جدیدی برای مدیریت و درمان این بیماری ارائه دهند.

واژگان کلیدی: آرتریت روماتوئید؛ سلول‌های بنیادی مزانشیمال؛ سیستم ایمنی

ارجاع: قریانی محسن، باقری‌فر فائزه، محمدی مژگان. درمان آرتریت روماتوئید با سلول‌های بنیادی / استرومایی مزانشیمال: مروری بر کارآزمایی‌های بالینی. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۴۰۴؛ ۴۳ (۸۲۲): ۸۰۴-۸۱۸.

مقدمه

آرتریت روماتوئید (RA) (Rheumatoid Arthritis)، یکی از رایج‌ترین بیماری‌های مفصلی در جهان است که در زنان، افراد سیگاری و افراد بالای ۵۰ سال شیوع بیشتری دارد (۱). این بیماری، اختلال التهابی مزمن با میزان شیوع ۵ نفر در هر ۱۰۰۰ نفر است و تأثیر قابل توجهی بر فعالیت‌های شغلی، روزانه و همچنین مرگ‌ومیر دارد (۲). شروع RA می‌تواند در هر سنی رخ دهد، اما اوج آن بین ۳۰ تا ۵۰ سالگی است (۳). از علائم بالینی این بیماری می‌توان به درگیری مفاصل (اغلب با درد، تورم و سفتی صبحگاهی) و در نتیجه، ناتوانی عملکردی اشاره کرد. در ۴۰ درصد مبتلایان، تظاهرات خارج مفصلی نیز ممکن است رخ دهد و سایر اندام‌ها مانند قلب، کلیه، ریه، دستگاه گوارش، چشم، پوست

و اعصاب را نیز درگیر کند (۴، ۵). در صورتی که این بیماری به موقع درمان نشود، می‌تواند اثرات جبران‌ناپذیری بر عملکرد بیماران گذاشته و در طولانی مدت باعث چالش‌هایی در سلامت جسمی و روانی مبتلایان شود. آترواسکلروز و عوارض قلبی-عروقی، عفونت، ابتلا به برخی سرطان‌ها از جمله لنفوم، و بیماری‌های مزمن روانی و در نهایت، افزایش احتمال مرگ‌ومیر، از جمله عوارض این بیماری مخرب مفصلی محسوب می‌شوند (۶).

پاتوژنز RA پیچیده است و انواع مختلفی از سایتوکاین‌ها و سلول‌های ایمنی در آن دخیل هستند. همچنین در مطالعات مختلف به تأثیر عوامل ژنتیکی و محیطی در بروز RA اشاره شده است (۷، ۸). از جمله ریسک فاکتورهای محیطی برای ابتلا به این بیماری می‌توان به

۱- استادیار، گروه علوم آزمایشگاهی، دانشکده‌ی پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تربت حیدریه، تربت حیدریه، ایران.

۲- کارشناس ارشد، گروه علوم آزمایشگاهی، دانشکده‌ی پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تربت حیدریه، تربت حیدریه، ایران.

۳- استاد، گروه ایمونولوژی، مرکز تحقیقات فارماکولوژیک گیاهان دارویی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.

نویسنده‌ی مسؤو: مژگان محمدی؛ استاد، گروه ایمونولوژی، مرکز تحقیقات فارماکولوژیک گیاهان دارویی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

Email: MohammadiMZH@mums.ac.ir

حاضر، درمان های اصلی شامل داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی (NSAIDs (Non-steroidal anti-inflammatory drugs)، گلوکوکورتیکوئیدها، داروهای ضد روماتیسمی اصلاح کننده بیماری DMARDs (Disease-modifying antirheumatic drugs)، داروهای ضد روماتیسمی با اثر کند (Slow-acting anti-rheumatic drugs) و در مرحله بعد، درمان های بیولوژیکی می باشند (۲۸). بیمارانی که به درمان های مرسوم پاسخ نمی دهند ممکن است کاندید پیوند سلول های بنیادی شوند. این پیوند با استفاده از MSCs و سلول های بنیادی خون ساز (Hematopoietic stem cells) HSCs انجام شده و نتایج امیدبخشی را در مدل های پیش بالینی و بالینی ارائه کرده است (۲۱، ۲۹).

داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی (NSAIDs)

اولین خط درمانی RA، NSAIDs هستند. این داروها عمدتاً از طریق فرایند استیلایسون، باعث غیرفعال سازی آنزیم های سیکلو اکسیژناز ۱ و ۲ (Cyclooxygenase-1 and 2) COX-1 and 2 می شوند. دیکلوفناک، آسپرین، ایندومتاسین و ناپروکسن مثال هایی از این داروها هستند (۳۰، ۳۱). NSAIDs صرفاً مسکن هستند و اثر درمانی برای RA ندارند. از عوارض مهم آنها می توان به افزایش فشارخون، نارسایی حاد کلیه و افزایش خونریزی گوارشی اشاره کرد (۳۲).

گلوکوکورتیکوئیدها

گلوکوکورتیکوئیدها یا کورتیکواستروئیدها بطور گسترده در درمان بیماری های مختلف از جمله بیماری های خودایمنی، بیماری های التهابی و RA تجویز می شوند. (۳۳). گلوکوکورتیکوئیدها در ترکیب با NSAIDs یا DMARDs به دلیل اثرات ضد التهابی قوی مورد استفاده قرار می گیرند (۱۵، ۳۴). این داروها با مهار فاکتورهای رونویسی التهابی و در نتیجه مهار تولید سایتوکاین ها و کموکاین های پیش التهابی، موجب تسکین درد و التهاب می شوند (۳۵). عوارض جانبی گسترده ای گلوکوکورتیکوئیدها مانند دیابت، استئوپورزیس، افزایش فشارخون و همچنین بروز مقاومت به درمان، از جمله چالش های مهم مصرف این نوع داروها محسوب می شوند. برخی مطالعات نشان می دهند که داروهای جدیدتر از این دسته مانند متیل پردنیزولون و بتامتازون، کارایی بهتری در مهار التهاب دارند (۳۶، ۳۷).

داروهای ضد روماتیسمی اصلاح کننده بیماری (DMARDs)

DMARDs به دلیل گستردگی در تنوع، اغلب مکانیسم اثر مشابهی ندارند و عوارض جانبی آنها نیز با یکدیگر متفاوت است (۸). هیدروکسی کلروکین، متوترکسات و لفلونومید نمونه ای از این دسته دارویی هستند (۳۸). این داروها نقش قلیل توجهی در کاهش علائم و ممانعت از پیشرفت بیماری و حتی ترمیم بافت های آسیب دیده در RA دارند (۳۹). افزایش احتمال ابتلا به سرطان پوست، نارسایی مغز

مصرف دخانیات، پریدونتیت، رژیم غذایی، سبک زندگی، ابتلا به برخی از عفونت های باکتریایی و ویروسی (مانند Epstein-barr virus) EBV و عوامل اجتماعی و اقتصادی اشاره کرد (۷).

وجود برخی آلل های ژن های از قبیل (Human leukocyte protein tyrosine phosphatase non-) HLA-DR (antigen-DR (Receptor type 22 (PTPN22 (GATA binding protein 3) GATA3 در پاتوژنز RA نقش مهمی دارند (۹-۱۱). اصلی ترین عامل ایجاد RA، اختلال در سیستم ایمنی است که این عامل با کشف آنتی بادی علیه ناحیه FC آنتی بادی از کلاس IgG با عنوان فاکتور روماتوئید RF (Rheumatoid factor) شناخته شد. در این بیماری، شواهدی مبنی بر اختلال در سیستم ایمنی ذاتی از جمله فعال شدن کمپلمان با واسطه ی کمپلکس ایمنی، فعال شدن ایمنی اکتسابی بر ضد آنتی ژن های خودی، اختلال در تولید سایتوکاین ها و فعالیت کنترل نشده استوکلست ها و کندروسیت ها و سلول های استرومایی ساکن در بافت مفصل وجود دارد (۱۲، ۱۳).

علاوه بر این، افزایش سطوح سرمی (B-cell activating factor) BAFF و APRIL (A proliferation-inducing ligand) که از جمله فاکتورهای کلیدی و مهم در تکثیر و تمایز لنفوسیت های B هستند، دیده شده است (۱۴). در ایمونوپاتوژنز RA، هر دو سیستم ایمنی ذاتی و اکتسابی نقش مهمی ایفا می کنند. تولید اتوآنتی بادی هایی تولید شده توسط لنفوسیت های B مثل (Anti-cyclic citrullinated peptides) ACPA (auto-antibody) RF، عدم تعادل بین نسبت لنفوسیت های Th1/Th2 و Th17/Treg، افزایش تولید سایتوکاین های مختلف به ویژه IL-1، IL-17، IL-6، IL-8، IL-5، IL-12، IL-13، IL-35، IL-22، TNF- α ، TGF- β ، INF- γ ، RANKL و GM-CSF و تکثیر و افزایش فعالیت لنفوسیت های T کمکی (Th CD4+) از جمله فرایندهای ایمنی مؤثر در التهاب مزمن غشای سینوویال، تخریب غضروف و بروز RA محسوب می شوند (۱۵-۲۴).

درمان

درمان زود هنگام RA جهت اطمینان از نتیجه مطلوب و جلوگیری از پیشرفت بیماری، امری ضروری است (۲۵). تا به امروز درمان های متنوعی برای RA معرفی شده اند؛ اما به دلیل عوارض جانبی گسترده ای این داروها و ایجاد مقاومت نسبی به آنها، معرفی روش درمانی جدید، ضرورت یافته است (۲۶). در ادامه، به روش های درمانی معمول RA و سپس پیوند سلول های بنیادی مزانشیمال (Mesenchymal stem cells) MSCs به عنوان یکی از جایگزین های درمانی نوین و آثار ایمونولوژیک این نوع درمان پرداخته می شود.

اساس درمان RA کاهش دردهای مفصلی، افزایش کارایی حرکتی روزانه بیمار و جلوگیری از آسیب بیشتر مفاصل است (۲۷). در حال

سرطان‌ها، بیماری‌های قلبی-عروقی، بیماری پیوند علیه میزبان (Graft versus host disease) GVHD و بیماری‌های خودایمنی از قبیل RA تبدیل شده‌اند. این سلول‌ها از نظر شاخص‌های سطحی، CD14، CD34، CD45 و HLA-DR منفی اما CD73، CD90 و CD105 مثبت هستند (۵۳، ۵۴) و به دلیل اینکه HLA را به میزان پایین بیان می‌کنند، اغلب کاندید مناسبی جهت پیوندهای آلوژنیک می‌باشند و در این پیوند، ضرورتی برای سرکوب سیستم ایمنی میزبان وجود ندارد. علاوه بر این، این سلول‌ها سایتوکاین‌های مختلفی از جمله TGF- β ، VEGF (Vascular endothelial growth factor) و Monocyte MCP-1 (chemoattractant protein-1) را ترشح کرده که به ترمیم بافت‌های آسیب‌دیده کمک می‌کنند.

استخراج MSCs از بافت‌های مختلفی صورت می‌گیرد اما پرکاربردترین نوع این سلول‌ها از مغز استخوان (BM-MSCs)، بند ناف (UC-MSCs) و بافت چربی (AD-MSCs) استخراج می‌شوند. MSCs از طریق تنظیم بیان سایتوکاین‌ها توسط سلول‌های ایمنی از جمله لئوسیت‌های T، B، دندریتیک سل‌ها و سلول‌های کشنده‌ی طبیعی، علائم التهابی ناشی از RA را کاهش داده و مانع پیشرفت این بیماری می‌شوند. از سوی دیگر، MSCs می‌توانند به مناطق آسیب‌دیده مثل غضروف و مفصل آسیب‌دیده مهاجرت کنند و با تمایز به سلول‌های بافتی، بافت آسیب‌دیده را ترمیم کنند.

روش‌ها

لتر درمانی MSCs در فازهای مختلف مطالعاتی از جمله کارآزمایی‌های بالینی متعدد مورد بررسی قرار گرفته است. این مقاله مروری با هدف بررسی و ارائه‌ی آثار ایمنولوژیک درمان RA با استفاده از MSCs در ۱۲ مطالعه مرتبط منتشر شده در پایگاه‌های اطلاعاتی Web of Science و PubMed در ۱۵ سال اخیر نگارش شده است. همچنین ۱۴ کارآزمایی بالینی در حال انجام در زمینه‌ی درمان مبتلایان به RA با استفاده از MSCs در نقاط مختلف جهان که اطلاعات آن‌ها در پایگاه‌های اطلاعاتی مربوط به کارآزمایی‌های بالینی ثبت شده است نیز در قالب جدول ارائه گردیده است.

یافته‌ها

کاربرد MSCs در درمان RA

درمان RA با استفاده از UC-MSCs از جهت دسترسی راحت و غیرتهاجمی، توجه زیادی را به خود جلب کرده است. UC-MSCs در مقایسه با BM-MSCs و AD-MSCs، از مزیت‌های فراوانی برخوردارند از جمله اینکه بیان (Major histocompatibility complex-I) MHC-I در این سلول‌ها کم است و (Major

استخوان و همچنین عوارض گوارشی، عفونی، ریوی و خونی از جمله عوارض استفاده از این داروها است (۴۰). در برخی مطالعات نشان داده شده که با وجود تجویز این داروها، درد در بسیاری از بیماران با سطوح معنی‌داری وجود دارد و در نهایت، مقاومت دارویی ایجاد می‌شود (۴۱)، (۴۲). متوترکسات به عنوان یکی از رایج‌ترین داروهای تجویزی به بیماران RA، نمونه‌ای از یک DMARD مصنوعی و آنالوگ اسیدفولیک با اثرات ضد تکثیر است که باعث اختلال در متابولیسم پورین و پیریمیدین، مهار سنتز اسیدهای آمینه و پلی‌آمین و در نتیجه القای آپتوز در لئوسیت‌های T و پلاکت‌ها می‌شود (۴۳).

مهارکننده‌های بیولوژیکی

مهارکننده‌های بیولوژیکی، نوعی از DMARDs هستند و به عنوان دسته‌ی بیولوژیک این داروها شناخته می‌شوند (۴۴). مهارکننده‌های TNF- α ، آنتاگونیست‌های گیرنده‌ی IL-6 و عوامل سرکوب‌گر لئوسیت‌های B نمونه‌ای از داروهای این دسته هستند که همگی با هدف کاهش التهاب و بهبود علائم و توقف پیشرفت بیماری، به بیماران RA تجویز می‌شوند. اولین DMARD بیولوژیکی که با هدف درمان RA مورد تأیید واقع شد، مهارکننده‌ی TNF- α بود (۴۵). تاکنون مهارکننده‌های TNF- α در مقایسه با سایر داروهای بیولوژیکی برای درمان RA، بیشتر مورد استفاده قرار گرفته‌اند؛ با این حال، بحث‌های قابل توجهی درباره‌ی عوارض قلبی-عروقی این داروها وجود دارد (۴۶)، (۴۷). علاوه بر این، در برخی مطالعات، افزایش خطر عفونت با میکروارگانیزم‌های فرصت‌طلب و ملانوما‌ی تهاجمی در بیماران درمان شده با مهارکننده‌ی TNF- α در مقایسه با بیمارانی که متوترکسات مصرف می‌کنند، گزارش شده است (۳۰).

گیاهان دارویی

با وجود پیشرفت‌های چشمگیر در درمان‌های دارویی RA، استفاده از روش‌های مکمل مانند گیاه درمانی در سال‌های اخیر مورد توجه محققین قرار گرفته است. کورکومین به عنوان ماده مؤثره زردچوبه، ترکیبات فعال موجود در زنجبیل از جمله جینجرول‌ها و پلی‌فنول‌های موجود در چای سبز از جمله ترکیباتی هستند که اثرات ضد التهابی و آنتی‌اکسیدانی آن‌ها در RA بررسی و گزارش شده است (۴۸، ۴۹).

سلول‌های بنیادی مزانشیمال (MSCs)

MSCs، سلول‌های پیش‌ساز استرومایی و شبه فیبروبلاستی هستند که قابلیت چند قوه‌ای، خودنوسازی و تمایز به رده‌های سلولی و بافت‌های مختلف بدن از جمله بافت غضروبی، استخوانی، چربی، عصبی و ماهیچه‌ای را دارند (۵۰-۵۲). MSCs به‌عنوان تعدیل‌کننده‌ی پاسخ‌های ایمنی شناخته می‌شوند. این سلول‌ها، به واسطه‌ی تحریک آنژیوژنز، سرکوب آپتوز و مهار فرایندهای التهابی، به گزینه‌ی درمانی جذاب و ایده‌آل در درمان انواع بیماری‌های التهابی، دیابت نوع ۱،

می کنند که در درمان بیماری های خودایمنی التهابی از جمله RA می توانند مفید باشد (۶۲).

بین MSCs و سیستم ایمنی ذاتی و اکتسابی، ارتباطی متقابل وجود دارد. سایتوکاین های تولید شده از سلول های ایمنی مثل IL-22 می توانند بر بقا، تکثیر و تمایز و عملکرد MSCs تأثیر بگذارند. از سوی دیگر، MSCs می توانند آبشارهای ضدالتهابی قدرتمندی را آغاز کنند که به پاسخ های ایمنی خاتمه می دهند (۶۳، ۶۴). در شرایط التهاب مفصل، ماکروفاژهای M1 کموکاین های پیش التهابی مانند CCL5 و CCL2 تولید می کنند که این کموکاین ها در نهایت باعث تخریب بافت غضروفی آن منطقه می شوند.

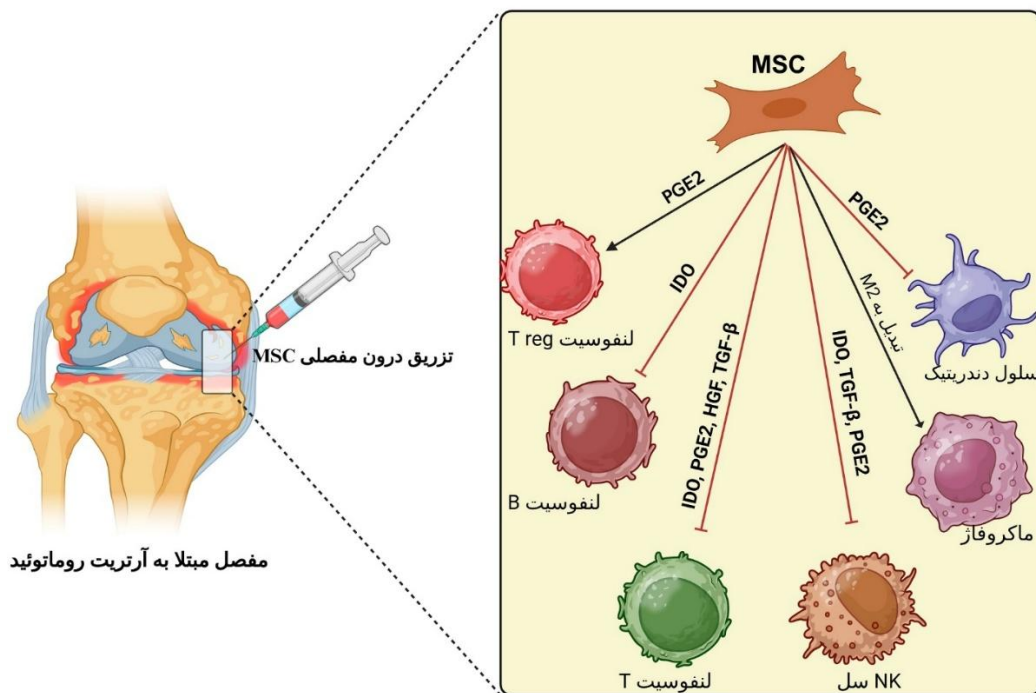
در مطالعه ای Alavi و همکاران، کاهش سطح پلاسمایی CCL5 پس از تزریق MSCs مشاهده گردید (۶۵). MSCs با سرکوب عملکرد نوتروفیل ها و سلول های کشنده طبیعی و همچنین تغییر تمایز منوسیت ها و ماکروفاژها به سمت فنوتیپ ضدالتهابی (ماکروفاژهای M2)، پاسخ های ایمنی ذاتی و التهاب ناشی از آن را تا حد زیادی کاهش می دهند که می تواند از پیشرفت فرایند تخریب بافت مفصل در بیماران RA جلوگیری کند (۶۶). MSCs می توانند از تکثیر و عملکرد لنفوسیت های B و T جلوگیری کنند (۶۷). این سلول ها از طریق ترشح CCL2 و سپس فعال سازی PAX5، تولید و عملکرد آنتی بادی ها را مهار کرده و با ترشح (Interleukin-1 receptor antagonist) IL-1 RA مانع بلوغ لنفوسیت های B و یا غیر فعال سازی آن ها می شوند. لنفوسیت های B غیرفعال نیز موجب فعال شدن لنفوسیت های Treg می شوند (۶۸-۷۰). تأثیرات MSCs بر سلول های سیستم ایمنی در بیماری RA در شکل ۱ ارائه شده است.

در مطالعه ای Wang و همکاران، پیوند MSCs در بیماران RA موجب افزایش تعداد لنفوسیت های CD4+CD25+ Treg گردید (۷۱). با توجه به نقش کلیدی لنفوسیت های T در تنظیم التهاب در RA، MSCs از طریق کاهش بیان شاخص های آنتی ژنی MHC-II، CD40 و CD86 در سطح دندریتیک سل های بالغ و سرکوب روند بلوغ این سلول ها، تکثیر لنفوسیت های T را مهار می کنند (۷۲). MSCs می توانند با مهار فعالیت لنفوسیت های Th1 و فعال کردن لنفوسیت های Th2، آثار ضدالتهابی خود را القا کنند (۷۳). در مطالعات مختلف به عدم تعادل در نسبت لنفوسیت های Treg و Th17 در بیماری RA اشاره شده است (۱۵).

Ghoryani و همکاران متعاقب تزریق MSCs به بیماران RA، افزایش درصد لنفوسیت های Treg، کاهش لنفوسیت های Th17 و افزایش بیان فاکتور رونویسی لنفوسیت های Forkhead box Treg (FOXP3) protein P3 را گزارش کردند (۷۴). افزایش نسبت Treg/Th17 در بیماران RA در مطالعه ای Yang و همکاران نیز

MHC-II (histocompatibility complex-II) بیان نمی شود؛ بنابراین UC-MSCs به ندرت سیستم ایمنی را تحریک کرده و باعث رد پیوند می شوند. علاوه بر این، محیط رشد UC-MSCs نسبت به سایر MSCs خالص تر است، این سلول ها از پتانسیل بالاتری جهت تکثیر و تمایز برخوردارند و به راحتی در شرایط آزمایشگاهی کشت و تکثیر می شوند و احتمال انتقال عوامل بیماری زا توسط آن ها، کمتر است. علاوه بر این، چالش های اخلاقی در استفاده از UC-MSCs کمتر است و گرفتن خون بدنان از نوزادان هیچ آسیبی به آن ها وارد نمی کند (۵۵). MSCs از طریق ترشح فاکتورهای رشد مانند فاکتور رشد کبدی (Hepatocyte growth factor) HGF، فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (Vascular endothelial growth factor) VEGF، فاکتور ۱ مشتق از سلول های استرومایی (Stromal cell-derived factor 1) SDF-1، فاکتور رشد کراتینوسیت (Keratinocyte growth factor) KGF، فاکتور رشد فیبروبلاست (Fibroblast growth factor) FGF و فاکتور رشد شبه انسولین-۱ (Insulin-like growth factor 1) IGF-1، در ترمیم و بازسازی بافت مشارکت می کنند (۵۶، ۵۷). MSCs باعث مهار تولید و ترشح سایتوکاین های التهابی از قبیل IL-6 و TNF-α و القای تولید سایتوکاین های ضدالتهابی مانند IL-10 می شوند و نسبت Th1/Th2 را در خون تغییر داده و موجب افزایش لنفوسیت های T تنظیمی (Treg) می گردند (۵۸). Park و همکاران، بعد از تزریق MSCs به بیماران RA، کاهش قابل توجهی در سطوح سرمی سایتوکاین های التهابی شامل IL-8، IL-6، IL-1β و TNF-α گزارش کردند (۵۹).

MSCs هم در فرایندهای پیش التهابی و هم در فرایندهای ضدالتهابی نقشی مهم دارند. در واقع، این ریز محیط اطراف MSCs است که سرنوشت عملکردی این سلول ها را تعیین می کند (۶۰). عملکرد پیش التهابی این سلول ها در آغاز التهاب شروع می شود؛ به این صورت که در ابتدا نوتروفیل ها را فعال می کنند و سپس با ترشح کموکاین هایی از قبیل (Macrophage Inflammatory Protein 1) MIP-1، CCL-5 (Chemokine (C-C motif) ligand 5) و CXCL-9 (Chemokine (C-X-C motif) ligand 9)، لنفوسیت های T شروع به فعالیت می کنند (۶۱). در مرحله اولی التهاب، سطوح دو سایتوکاین مهم التهابی TNF-α و IFN-γ (Interferon gamma) پایین است اما بعد از زیاد شدن میزان این دو، MSCs نیتریک اکسید سنتتاز القایی (iNOS) و یا ایندول آمین دی اکسیژناز (IDO) ترشح می کنند که موجب سرکوب تکثیر لنفوسیت های T و القای فعالیت لنفوسیت های Treg و سرکوب التهاب می شود (۵۴). MSCs از روش های مختلفی مانند ترشح هورمون ها، سایتوکاین ها، واسطه گرهای لیپیدی، RNA و micro RNAs، آزادسازی ارگانل های مختلف و یا حتی تماس مستقیم سلول با سلول، نقش ضدالتهابی خود را ایفا



شکل ۱. تأثیرات MSCs بر سلول های سیستم ایمنی در RA. تزریق درون مفصلی MSCs در محیط التهابی مفصل موجب مهار تکثیر و فعالیت لنفوسیت های T، مهار تکثیر و فعالیت لنفوسیت های B و تولید آنتی بادی توسط این سلول ها، مهار فعالیت سلول های کشنده ی طبیعی (NK سل) و سلول های دندریتیک می شود. همچنین، MSCs موجب القای تولید ماکروفاژهای M2 می شوند.

دهد. این ذرات را می توان بر اساس منشأ و بیوژنز به زیرگروه هایی مانند آگزوزوم ها، میکرووزیکول ها و اجسام آپوپتوزی طبقه بندی کرد. برخی مطالعات نشان می دهند که پروتئین ها، mRNAs و microRNAs موجود در MSC-EVs در کاهش بیان ژن های مرتبط با التهاب و تخریب گر ماتریکس بین سلولی نقش دارند و اثرات درمانی و ترمیمی قابل توجهی بر بافت های غضروفی و مفصلی نشان می دهند (۹۸). انتقال microRNA به وسیله ی MSC-EVs، مسیرهای سیگنال رسانی که در پاتوژنز RA نقش دارند را تنظیم می کند؛ در واقع، MSC-EVs حاوی مجموعه ی وسیعی از microRNAs هستند که می توانند به طور مؤثر، فرایند رونویسی سلولی گیرنده را به سمت کاهش التهاب هدایت کنند (۹۹، ۱۰۰). در یک مدل خوک مبتلا به سینوویت درمان شده با BM-MS-C-EVs، تعداد لکوسیت ها و سطح $TNF-\alpha$ در مایع سینوویال به طور قابل توجهی کاهش یافت. با توجه به اینکه محتویات MSC-EVs را می توان همراه با آماده سازی اولیه ی MSCs تغییر داد، بنابراین، MSC-EVs می توانند به عنوان یک استراتژی جدید برای درمان RA در نظر گرفته شوند (۱۰۱). از جمله مزیت های MSC-EVs این است که برخلاف MSCs، شناسایی و ذخیره سازی راحت تری دارند و به عنوان یک ارگنل غیر سلولی، نگرانی در مورد تومورزایی یا تحریک پاسخ های ایمنی (در مورد

گزارش شده است (۷۵). لنفوسیت های B و اتوآنتی بادی های ترشح شده از آن ها نقش مهمی در پاتوژنز RA دارند (۱۵).

در مطالعه ی Kubo و همکاران، تزریق MSCs به بیماران RA، موجب کاهش سطح پلاسمایی BAFF و APRIL گردید (۱۶). کارآزمایی های بالینی انجام شده در زمینه ی درمان مبتلایان به RA با استفاده از MSCs طی ۱۵ سال گذشته در جدول ۱ و کارآزمایی های بالینی ثبت شده و در حال انجام در این زمینه که نتایج آن ها تاکنون منتشر نشده است در جدول ۲، ارائه گردیده است.

وزیکول های مشتق شده از MSCs

MSC-derived extracellular vesicles (MSC-EVs)

وزیکول های خارج سلولی مشتق شده از MSCs (MSC-EVs)، به عنوان ابزارهای درمانی جدید برای برخی بیماری ها از جمله RA معرفی و پیشنهاد شده اند. وزیکول های خارج سلولی، وزیکول های کوچکی هستند که توسط سلول های مادر تولید و به بیرون ترشح می شوند. این وزیکول ها حاوی پروتئین، اسیدهای نوکلئیک، mRNA، microRNA و میتوکندری هستند که در یک غشای دولایه لیپیدی حمل می شوند و می توانند با سلول های گیرنده ترکیب شده و امکان ارتباط مستقیم سلول به سلول را فراهم کنند (۹۶، ۹۷). انتقال محتویات وزیکول ها به سلول هدف می تواند عملکرد سلول را تغییر

جدول ۱. کارآزمایی های بالینی انجام شده در زمینه ی درمان RA با استفاده از MSCs.

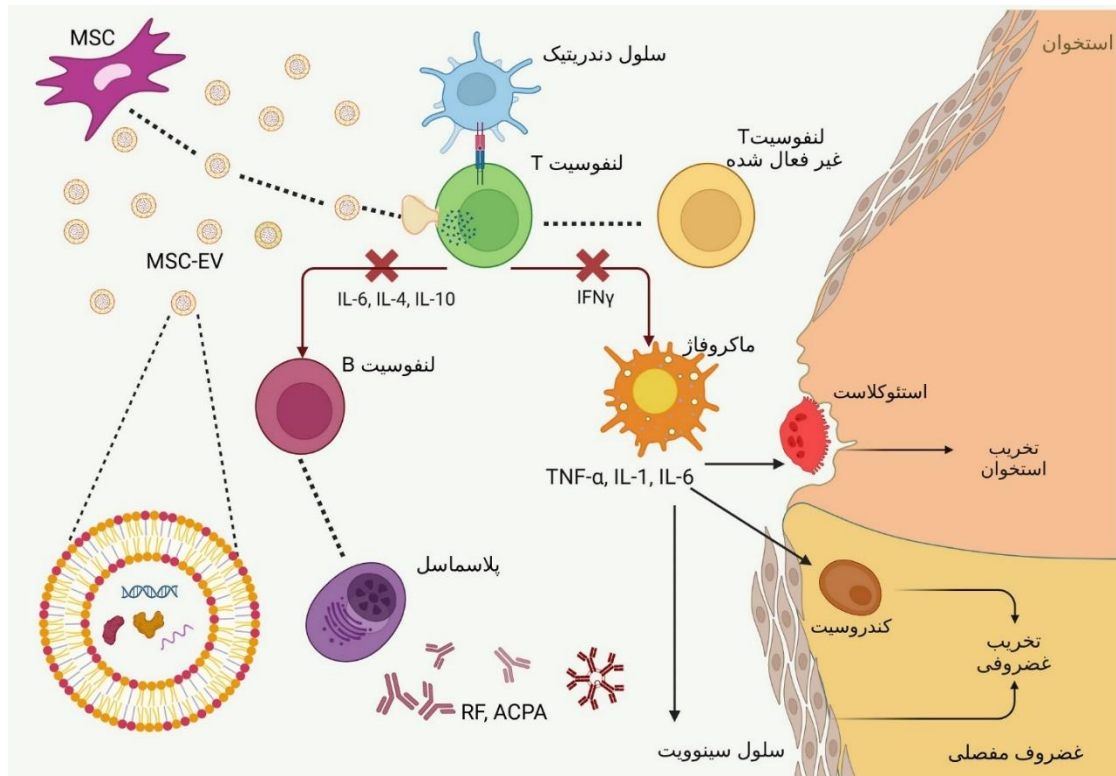
منبع	نتیجه	دوز/ نحوه ی تجویز	مداخله	تعداد بیماران	کد Clinical Trial	نویسنده
(۱۴) (۷۶)	کاهش سطح سرمی CXCL8 و CXCL13، CXCL12، APRILL، BAFF،	1×10^6 سلول/کیلوگرم داخل وریدی	BM-MS اتولوگ	۱۳	IRCT2015102824760N1/ NCT03333681	Gowhari Shabgah و همکاران
(۷۱)	کاهش سطح سرمی IL-6 و TNF- α در بیماران تحت درمان با DMARD+UC-MS افزایش لنفوسیت های Treg CD4+CD5+Foxp3+	4×10^7 داخل وریدی	UC-MS آلوژن	۱۷۲	NCT01547091	Wang و همکاران
(۷۴) (۷۷)	عدم تغییر در سطح CRP و anti-CCP، افزایش تعداد لنفوسیت های Treg، کاهش لنفوسیت های Th17، عدم تغییر در تعداد لنفوسیت های CD4+CD8+ T افزایش بیان ژن FOXP3 و افزایش سطح IL-10 و TGF-B1	1×10^6 سلول/کیلوگرم داخل وریدی	BM-MS اتولوگ	۱۳	IRCT2015102824760N1/ NCT03333681	Ghoryani و همکاران
(۷۵)	افزایش سطوح IL-10 سرمی و نسبت Treg/T17 و کاهش سطح سرمی IL-6	1×10^6 سلول/کیلوگرم داخل وریدی	UC-MS آلوژن	۱۰۵	ChiCTR-ONC-16008770	Yang و همکاران
(۵۹)	کاهش سطح سرمی IL-1 β ، IL-6، IL-8، TNF- α	1×10^8 ، $2/5 \times 10^6$ و 5×10^6 سلول/کیلوگرم داخل وریدی	UC-MS آلوژن	۹	NCT02221258	Park و همکاران
(۳۷)	کمک به کاهش نیاز به مصرف داروهای متوترکسات و پردنیزولون	$42 \pm 4 \times 10^6$ سلول داخل مفصلی	BM-MS اتولوگ	۳۰	NCT01873625	Shadmanfar و همکاران

جدول ۱. کارآزمایی های بالینی انجام شده در زمینه ی درمان RA با استفاده از MSCs. (ادامه)

منبع	نتیجه	دوز/ نحوه ی تجویز	مداخله	تعداد بیماران	کد Clinical Trial	نویسنده
(۷۸)	عدم مشاهده اثرات جانبی و بهبود علائم بالینی	1×10^6 ، 2×10^6 و 4×10^6 داخل وریدی	AD-MSC آلوژن	۵۳	NCT01663116	Álvarez-Gracia و همکاران
(۷۹)	بهبود علائم بالینی	1×10^6 و 2×10^6 سلول/کیلوگرم داخل وریدی	Mesenchymal precursor cells (MPCs) آلوژن مشتق از مغزاستخوان	۴۸	NCT00122382	Kafaja و همکاران
(۲۴)	کاهش سطوح ESR، CRP و RF	2×10^7 سلول/کیلوگرم داخل وریدی	UC-MSC آلوژن	۶۴	NCT01547091	Wang و همکاران
(۸۰)	کاهش ESR و فعالیت بیماری	1×10^6 سلول/کیلوگرم داخل وریدی	UC-MSC BM-MSC آلوژن	۴	-	Liang و همکاران
(۶۵)	کاهش سطح پلاسمایی CCL5 و افزایش سطح پلاسمایی CCL2	1×10^6 سلول/کیلوگرم تزریق داخل وریدی	BM-MSC اتولوگ	۱۳	IRCT2015102824760N1/ NCT03333681	Alavi و همکاران
(۸۱)	افزایش بیان ژن TGF- β 1 /عدم تغییر در بیان ژن IL-4 و IL-10	1×10^6 سلول/کیلوگرم تزریق داخل وریدی	BM-MSC اتولوگ	۱۳	IRCT2015102824760N1/ NCT03333681	Rahimi-Khorashad و همکاران

جدول ۲. کارآزمایی های بالینی ثبت شده و در حال انجام در زمینه درمان RA با استفاده از MSCs در نقاط مختلف جهان.

منبع	دوز/ نحوه ی تجویز	مداخله	تعداد بیماران	کد Clinical Trial	محل انجام
(۸۲)	1×10^8 و 5×10^7 ، $2/5 \times 10^7$ داخل وریدی	UC-MSC آلوژن	۹	NCT02221258	کره جنوبی
(۸۳)	2×10^7 داخل وریدی	UC-MSC	۴۰	NCT02643823	چین
(۸۴)	داخل وریدی	UC-MSC آلوژن	۲۰	NCT01985464	پاناما
(۸۵)	$1-2 \times 10^6$ سلول/کیلوگرم داخل وریدی	Mesenchymal precursor cells (MPCs) آلوژن	۴۸	NCT01851070	ایالات متحده
(۸۶)	$1/5 \times 10^6$ و 0.75×10^6 سلول/کیلوگرم داخل وریدی	UC-MSC آلوژن	۱۶	NCT03828344	ایالات متحده
(۸۷)	-	MSC-secretome آلوژن	۱۵	NCT05925647	اندونزی
(۸۸)	2×10^6 و 4×10^6 6×10^6 سلول/کیلوگرم داخل وریدی	MSC آلوژن	۱۰	NCT03186417	ایالات متحده
(۸۹)	$2-2/86 \times 10^6$ سلول/کیلوگرم داخل وریدی	AD-MSC اتولوگ	۵۴	NCT04170426	-
(۹۰)	1×10^6 سلول/کیلوگرم داخل وریدی	UC-MSC	۲۵۰	NCT03798028	چین
(۹۱)	1×10^8 داخل وریدی	UC-MSC آلوژن	۲۰	NCT05003934	آرژانتین
(۹۲)	5×10^7 و 1×10^8 سلول داخل وریدی	UC-MSC آلوژن	۳۳	NCT03618784	کره جنوبی
(۹۳)	تزریق داخل وریدی	BM-MSC اتولوگ	۱۰۰	NCT03067870	اردن
(۹۴)	4×10^7 داخل وریدی	UC-MSC آلوژن	۲۰۰	NCT01547091	چین
(۹۵)	تزریق داخل وریدی	AD-MSC اتولوگ	۱۵	NCT03691909	ایالات متحده



شکل ۲- اثرات درمانی MSC-EVs در RA. درون آگزوزومها یا وزیکولها ممکن است پروتئين، DNA، miRNA، ليپيد، يا داروهای هدفمند باشد. MSC-EVs درست مانند MSCs، مسيرهای سايتوکايني پيش‌تهابی و فعال شدن سلولهای ایمنی را در RA مختل کرده و مانع آسیب به سلولهای استخوانی و غضروفی می‌شوند. همان‌طور که در شکل نشان داده شده است، این وزیکولها/آگزوزومها به سلول هدف متصل شده و محتویات خود را درون سلول خالی می‌کنند. این محتویات، سیگنالینگ سلولی و در نتیجه فعالیت سلول هدف را تغییر می‌دهند.

(۱۰۹، ۱۰۷، ۱۰۶، ۱۰۵، ۱۰۴، ۱۰۳، ۱۰۲، ۱۰۱، ۱۰۰، ۹۹، ۹۸، ۹۷، ۹۶، ۹۵، ۹۴، ۹۳، ۹۲، ۹۱، ۹۰، ۸۹، ۸۸، ۸۷، ۸۶، ۸۵، ۸۴، ۸۳، ۸۲، ۸۱، ۸۰، ۷۹، ۷۸، ۷۷، ۷۶، ۷۵، ۷۴، ۷۳، ۷۲، ۷۱، ۷۰، ۶۹، ۶۸، ۶۷، ۶۶، ۶۵، ۶۴، ۶۳، ۶۲، ۶۱، ۶۰، ۵۹، ۵۸، ۵۷، ۵۶، ۵۵، ۵۴، ۵۳، ۵۲، ۵۱، ۵۰، ۴۹، ۴۸، ۴۷، ۴۶، ۴۵، ۴۴، ۴۳، ۴۲، ۴۱، ۴۰، ۳۹، ۳۸، ۳۷، ۳۶، ۳۵، ۳۴، ۳۳، ۳۲، ۳۱، ۳۰، ۲۹، ۲۸، ۲۷، ۲۶، ۲۵، ۲۴، ۲۳، ۲۲، ۲۱، ۲۰، ۱۹، ۱۸، ۱۷، ۱۶، ۱۵، ۱۴، ۱۳، ۱۲، ۱۱، ۱۰، ۹، ۸، ۷، ۶، ۵، ۴، ۳، ۲، ۱)

MSCs، سلولهای پیش‌ساز استرومایی و شبه فیبروبلاستی هستند که توانایی تمایز به بافت‌های مختلف از جمله بافت غضروفی، استخوانی، چربی، عصبی و ماهیچه‌ای را دارند (۵۰-۵۲). مغز استخوان، بند ناف و بافت چربی مهم‌ترین منابع MSCs در نظر گرفته می‌شوند (۶۲). این سلولها به‌عنوان تعدیل‌کننده‌ی پاسخ‌های ایمنی به واسطه‌ی مهار فرایندهای التهابی، به یک گزینه‌ی درمانی جذاب در درمان انواع بیماری‌های التهابی از جمله RA تبدیل شده‌اند (۵۶-۵۳). فعالیت‌های ضد التهابی MSCs از طریق تنظیم بیان سايتوکاين‌ها و کموکاین‌ها توسط سلولهای ایمنی و تأثیر بر تمایز زیر گروه‌های لئوسیت‌های T (۷۴، ۷۵) و فاکتورهای مرتبط با پاسخ‌های ایمنی همورال گزارش شده است (۶۱، ۶۲). MSCs می‌توانند به غضروف و مفصل آسیب‌دیده مهاجرت کنند و با تمایز به سلولهای بافتی، بافت آسیب‌دیده را ترمیم و از پیشرفت بیماری جلوگیری نمایند (۶۳).

در برخی مطالعات، راهکارهایی جهت افزایش کارایی MSCs و تقویت ویژگی تنظیم پاسخ‌های ایمنی و ضد التهابی این سلولها ارائه

شده است. سلولهای آلوژنیک توسط آنها وجود ندارد (۱۰۲). تاکنون بیش از ۴۰ کارآزمایی بالینی با موضوع استفاده درمانی از MSC-EVs به ثبت رسیده است (۱۰۳). اگرچه در خصوص RA تاکنون کارآزمایی بالینی بر مبنای MSC-EVs ثبت و انجام نشده است اما مطالعات پیش بالینی موافقی در این زمینه وجود دارند (۱۰۷-۱۰۴). اثرات درمانی MSC-EVs در RA در شکل ۲ ارائه شده است.

بحث

RA، بیماری خودایمنی مزمن مفاصل است که با التهاب پیشرونده و فرینه مفاصل، تخریب غضروف و آسیب به استخوان و ناتوانی‌های حرکتی شناخته می‌شود (۱، ۸۱). هرچند که علت اصلی RA نامشخص است اما علل ژنتیکی و محیطی در بروز آن مؤثر هستند (۷، ۸). در حال حاضر، NSAIDs، گلوکوکورتیکوئیدها، DMARDs، SAARDs و داروهای بیولوژیک، با هدف کاهش دردهای مفصلی، افزایش کارایی حرکتی روزانه بیمار و جلوگیری از آسیب بیشتر مفاصل به مبتلایان RA تجویز می‌شوند (۲۸، ۱۰۸). با توجه به عوارض جانبی و مقاوت دارویی به عوامل دارویی مذکور که در بیماران مبتلا به RA گزارش شده است

می تواند اطلاعات دقیق تری در خصوص تأثیر این راهکار درمانی نوین در اختیار محققین قرار دهد (۱۲۲، ۱۲۳).

نتیجه گیری

با توجه به اینکه تاکنون درمان قطعی برای RA معرفی نشده و داروهای معمول که به بیماران تجویز می شود ممکن است با عوارض جانبی و همچنین مقاومت دارویی همراه باشند، تحقیقات در زمینه درمان های جایگزین و مطالعه آثار این روش های درمانی بر فاکتورهای سیستم ایمنی می تواند افق های جدیدی را در کنترل و درمان RA ارائه نماید. MSCs با ویژگی های تنظیم سیستم ایمنی و ترمیمی به عنوان درمان نوین در دهه های اخیر مورد توجه محققین قرار گرفته اند و مطالعات تکمیلی در این زمینه می تواند به تکمیل دانش علاقه مندان به این حوزه کمک نماید.

تشکر و قدردانی

از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مشهد و دانشگاه علوم پزشکی تربت حیدریه که در سال های اخیر از طرح های تحقیقاتی حوزه سلول های بنیادی تیم تحقیق حمایت نموده اند، تشکر و قدردانی می گردد.

شده است (۱۱۰، ۱۱۱). اصلاح ژنتیکی MSCs، تغییر و بهینه سازی روش های کشت سلولی مانند کشت سه بعدی، استفاده از آگونیست های سایتوکاینی و فاکتورهای رشد، و افزایش عمر سلول ها، نمونه ای از این راهکارها هستند (۱۱۵-۱۱۲). اگرچه در اغلب مطالعات به آثار تنظیمی سیستم ایمنی و ویژگی های ترمیمی و ایمونوزنسیته پایین MSCs اشاره شده است اما نتایج برخی مطالعات نشان می دهد که پیوند آلونژیک این سلول ها ممکن است باعث برانگیختن سیستم ایمنی بر ضد این سلول ها و رد پیوند شود (۱۱۹-۱۱۶). همچنین، احتمال تومورزایی MSCs نیز همچنان قابل بحث است که دستیابی به اطلاعات دقیق تر در این زمینه، مستلزم مطالعات تکمیلی و پیگیری بیماران در دوره های زمانی طولانی بعد از پیوند است (۱۲۰، ۱۲۱).

در سال های اخیر، MSC-EVs به عنوان ابزارهای درمانی جدید برای RA معرفی و پیشنهاد شده اند (۹۶، ۹۷). محتویات مولکولی MSC-EVs شامل پروتئین ها، mRNAs و microRNAs، از طریق کاهش بیان ژن های التهابی و مخرب ماتریکس بین سلولی، اثرات درمانی و ترمیمی قابل توجهی بر بافت های غضروفی و مفصلی ملتهب نشان می دهند (۹۸). مطالعات بیشتر در زمینه MSC-EVs در آینده

References

1. Weddell J, Hider S. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis. *Prescriber* 2021; 32(10): 15-20.
2. Myasoedova E, Crowson CS, Kremers HM, Thorneau TM, Gabriel SE. Is the incidence of rheumatoid arthritis rising?: results from Olmsted County, Minnesota, 1955–2007. *Arthritis Rheum* 2010; 62(6): 1576-82.
3. Wasserman A. Rheumatoid arthritis: common questions about diagnosis and management. *Am Fam Physician* 2018; 97(7): 455-62.
4. Inchingolo F, Inchingolo AM, Fatone MC, Aventario P, Del Vecchio G, Pezzolla C, et al. Management of Rheumatoid Arthritis in Primary Care: A Scoping Review. *Int J Environ Res Public Health* 2024; 21(6): 662.
5. Motta F, Bizzaro N, Giavarina D, Franceschini F, Infantino M, Palterer B, et al. Rheumatoid factor isotypes in rheumatoid arthritis diagnosis and prognosis: a systematic review and meta-analysis. *RMD Open* 2023; 9(3): e002817.
6. Kiely PD, Nikiphorou E. Management of rheumatoid arthritis. *Medicine* 2018; 46(4): 216-21.
7. Deane KD, Demoruelle MK, Kelmenson LB, Kuhn KA, Norris JM, Holers VM. Genetic and environmental risk factors for rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2017; 31(1): 3-18.
8. Shimizu Y, Ntege EH, Azuma C, Uehara F, Toma T, Higa K, et al. Management of Rheumatoid Arthritis: Possibilities and Challenges of Mesenchymal Stromal/Stem Cell-Based Therapies. *Cells* 2023; 12(14): 1905.
9. Mueller A-L, Payandeh Z, Mohammadkhani N, Mubarak SM, Zakeri A, Alagheband Bahrami A, et al. Recent advances in understanding the pathogenesis of rheumatoid arthritis: new treatment strategies. *Cells* 2021; 10(11): 3017.
10. Padyukov L. Genetics of rheumatoid arthritis. *Semin Immunopathol* 2022; 44: 47-62.
11. Dedmon LE. The genetics of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2020; 59(10): 2661-70.
12. Ingegnoli F, Castelli R, Gualtierotti R. Rheumatoid factors: clinical applications. *Dis Markers* 2013; 35(6): 727-34.
13. Firestein GS, McInnes IB. Immunopathogenesis of rheumatoid arthritis. *Immunity* 2017; 46(2): 183-96.
14. Shabgah AG, Shariati-Sarabi Z, Tavakkol-Afshari J, Ghasemi A, Ghoryani M, Mohammadi M. A significant decrease of BAFF, APRIL, and BAFF receptors following mesenchymal stem cell transplantation in patients with refractory rheumatoid arthritis. *Gene* 2020; 732: 144336.
15. Lin Y-J, Anzaghe M, Schülke S. Update on the pathomechanism, diagnosis, and treatment options for rheumatoid arthritis. *Cells* 2020; 9(4): 880.
16. Kubo S, Nakayamada S, Tanaka Y. JAK inhibitors for rheumatoid arthritis. *Expert Opin Investig Drugs* 2023; 32(4): 333-44.
17. Chen Z, Bozec A, Ramming A, Schett G. Anti-inflammatory and immune-regulatory cytokines in

- rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2019; 15(1): 9-17.
18. Isacco CG, Ballini A, De Vito D, Nguyen KC, Cantore S, Bottalico L, et al. Rebalancing the oral microbiota as an efficient tool in endocrine, metabolic and immune disorders. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2021; 21(5): 777-84.
 19. Inchingolo F, Inchingolo AM, Avantario P, Settanni V, Fatone MC, Piras F, et al. The effects of periodontal treatment on rheumatoid arthritis and of anti-rheumatic drugs on periodontitis: a systematic review. *Int J Mol Sci* 2023; 24(24): 17228.
 20. Jang S, Kwon E-J, Lee JJ. Rheumatoid arthritis: pathogenic roles of diverse immune cells. *Int J Mol Sci* 2022; 23(2): 905.
 21. Zare Moghadam M, Ghotloo S. Stem cell-based treatment of rheumatoid arthritis. The First National Student Festival of Stem Cell Science and Technology. Proceedings of the The 1 st National Student Festival of Stem Cell Science and Technology; Ahvaz, Iran; 2022. [in Pertsian].
 22. Redlich K, Smolen JS. Inflammatory bone loss: pathogenesis and therapeutic intervention. *Nat Rev Drug Discov* 2012; 11(3): 234-50.
 23. Aletaha D, Smolen JS. Joint damage in rheumatoid arthritis progresses in remission according to the Disease Activity Score in 28 joints and is driven by residual swollen joints. *Arthritis Rheum* 2011; 63(12): 3702-11.
 24. Wang L, Huang S, Li S, Li M, Shi J, Bai W, et al. Efficacy and Safety of Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cell Therapy for Rheumatoid Arthritis Patients: A Prospective Phase I/II Study. *Drug Des Devel Ther* 2019; 13: 4331-40.
 25. Nell V, Machold K, Eberl G, Stamm T, Uffmann M, Smolen J. Benefit of very early referral and very early therapy with disease-modifying anti-rheumatic drugs in patients with early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43(7): 906-14.
 26. de Hair MJH, Jacobs JWG, Schoneveld JLM, van Laar JM. Difficult-to-treat rheumatoid arthritis: an area of unmet clinical need. *Rheumatology (Oxford)* 2017; 57(7): 1135-44.
 27. Moura MDG, Lopes LC, Silva MT, Barberato-Filho S, Motta RHL, de Cássia Bergamaschi C. Use of steroid and nonsteroidal anti-inflammatories in the treatment of rheumatoid arthritis: Systematic review protocol. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97(41): e12658.
 28. Guo Q, Wang Y, Xu D, Nossent J, Pavlos NJ, Xu J. Rheumatoid arthritis: pathological mechanisms and modern pharmacologic therapies. *Bone Res* 2018; 6: 15.
 29. Abdelmawgoud H, Saleh A. Anti-inflammatory and antioxidant effects of mesenchymal and hematopoietic stem cells in a rheumatoid arthritis rat model. *Adv Clin Exp Med* 2018; 27(7): 873-80.
 30. Lv X, Wang L, Zou X, Huang S. Umbilical cord mesenchymal stem cell therapy for regenerative treatment of rheumatoid arthritis: opportunities and challenges. *Drug Des Devel Ther* 2021; 15: 3927-36.
 31. Mrid RB, Bouchmaa N, Ainani H, El Fatimy R, Malka G, Mazini L. Anti-rheumatoid drugs advancements: New insights into the molecular treatment of rheumatoid arthritis. *Biomed Pharmacother* 2022; 151: 113126.
 32. Thakur S, Riyaz B, Patil A, Kaur A, Kapoor B, Mishra V. Novel drug delivery systems for NSAIDs in management of rheumatoid arthritis: An overview. *Biomed Pharmacother* 2018; 106: 1011-23.
 33. Cutolo M, Shoenfeld Y, Bogdanos DP, Gotelli E, Salvato M, Gunkl-Tóth L, et al. To treat or not to treat rheumatoid arthritis with glucocorticoids? A reheated debate. *Autoimmun Rev* 2024; 23(1): 103437.
 34. Littlejohn EA, Monrad SU. Early diagnosis and treatment of rheumatoid arthritis. *Prim Care* 2018; 45(2): 237-55.
 35. Cutolo M. Glucocorticoids and chronotherapy in rheumatoid arthritis. *RMD Open* 2016; 2(1): e000203.
 36. Sinniah A, Yazid S, Flower RJ. From NSAIDs to glucocorticoids and beyond. *Cells* 2021; 10(12): 3524.
 37. Shadmanfar S, Labibzadeh N, Emadedin M, Jaroughi N, Azimian V, Mardpour S, et al. Intra-articular knee implantation of autologous bone marrow-derived mesenchymal stromal cells in rheumatoid arthritis patients with knee involvement: Results of a randomized, triple-blind, placebo-controlled phase 1/2 clinical trial. *Cytotherapy* 2018; 20(4): 499-506.
 38. Schett G, Emery P, Tanaka Y, Burmester G, Pisetsky DS, Naredo E, et al. Tapering biologic and conventional DMARD therapy in rheumatoid arthritis: current evidence and future directions. *Ann Rheum Dis* 2016; 75(8): 1428-37.
 39. Aletaha D, Smolen JS. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis: a review. *JAMA* 2018; 320(13): 1360-72.
 40. Brown PM, Pratt AG, Isaacs JD. Mechanism of action of methotrexate in rheumatoid arthritis, and the search for biomarkers. *Nat Rev Rheumatol* 2016; 12(12): 731-42.
 41. Fraenkel L, Bathon JM, England BR, St. Clair EW, Arayssi T, Carandang K, et al. 2021 American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2021; 73(7): 1108-23.
 42. Altawil R, Saevarsdottir S, Wedrén S, Alfredsson L, Klareskog L, Lampa J. Remaining pain in early rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2016; 68(8): 1061-8.
 43. Papadopoli DJ, Ma EH, Roy D, Russo M, Bridon G, Avizonis D, et al. Methotrexate elicits pro-respiratory and anti-growth effects by promoting AMPK signaling. *Sci Rep* 2020; 10(1): 7838.
 44. Findeisen KE, Sewell J, Ostor AJK. Biological Therapies for Rheumatoid Arthritis: An Overview for the Clinician. *Biologics* 2021; 15: 343-52.
 45. Singh S, Fumery M, Singh AG, Singh N, Prokop LJ, Dulai PS, et al. Comparative risk of cardiovascular events with biologic and synthetic disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2020; 72(4): 561-76.
 46. Marona J, Sepriano A, Ramiro S, Almeida D, Brites L, Couto M. Effectiveness of biosimilar infliximab CT-P13 compared to originator infliximab in biological-naïve patients with rheumatoid arthritis and axial

- spondyloarthritis: data from the Portuguese Register Reuma. pt. ARP Rheumatol ARP Rheumatol 2023; 2(2): 132-40.
47. Deakin CT, De Stavola BL, Littlejohn G, Griffiths H, Ciciriello S, Youssef P, et al. Comparative effectiveness of adalimumab vs tofacitinib in patients with rheumatoid arthritis in Australia. JAMA Netw Open 2023; 6(6): e2320851.
 48. Xing Q, Fu L, Yu Z, Zhou X. Efficacy and Safety of Integrated Traditional Chinese Medicine and Western Medicine on the Treatment of Rheumatoid Arthritis: A Meta-Analysis. Evid Based Complement Alternat Med 2020; 2020: 4348709.
 49. Akram M, Daniyal M, Sultana S, Owais A, Akhtar N, Zahid R, et al. ETraditional and modern management strategies for rheumatoid arthritis. Clin Chim Acta 2021; 512: 142-55.
 50. Caplan AI. Mesenchymal stem cells: time to change the name! Stem Cells Transl Med 2017; 6(6): 1445-51.
 51. El-Jawhari JJ, El-Sherbiny Y, McGonagle D, Jones E. Multipotent mesenchymal stromal cells in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus; from a leading role in pathogenesis to potential therapeutic saviors? Front Immunol 2021; 12: 643170.
 52. Ra JC, Kang SK, Shin IS, Park HG, Joo SA, Kim JG, et al. Stem cell treatment for patients with autoimmune disease by systemic infusion of culture-expanded autologous adipose tissue derived mesenchymal stem cells. J Transl Med 2011; 9: 181.
 53. Munir H, McGettrick HM. Mesenchymal stem cell therapy for autoimmune disease: risks and rewards. Stem Cells Dev 2015; 24(18): 2091-100.
 54. Jiang W, Xu J. Immune modulation by mesenchymal stem cells. Cell Prolif 2020; 53(1): e12712.
 55. Chin S-P, Mohd-Shahrizal M-Y, Liyana M-Z, Then KY, Cheong SK. High Dose of Intravenous Allogeneic Umbilical Cord-Derived Mesenchymal Stem Cells (CLV-100) Infusion Displays Better Immunomodulatory Effect among Healthy Volunteers: A Phase 1 Clinical Study. Stem Cells Int 2020; 2020(1): 8877003.
 56. Fu X, Liu G, Halim A, Ju Y, Luo Q, Song AG. Mesenchymal Stem Cell Migration and Tissue Repair. Cells 2019; 8(8): 784.
 57. Chen L, Carlton M, Chen X, Kaur N, Ryan H, Parker TJ, et al. Effect of fibronectin, FGF-2, and BMP4 in the stemness maintenance of BMSCs and the metabolic and proteomic cues involved. Stem Cell Res Ther 2021; 12(1): 165.
 58. Liu Y, Mu R, Wang S, Long L, Liu X, Li R, et al. Therapeutic potential of human umbilical cord mesenchymal stem cells in the treatment of rheumatoid arthritis. Arthritis Res Ther 2010; 12(6): R210.
 59. Park EH, Lim H-s, Lee S, Roh K, Seo K-W, Kang K-S, et al. Intravenous Infusion of Umbilical Cord Blood-Derived Mesenchymal Stem Cells in Rheumatoid Arthritis: A Phase Ia Clinical Trial. Stem Cells Transl Med 2018; 7(9): 636-42.
 60. Kolaczowska E, Kubes P. Neutrophil recruitment and function in health and inflammation. Nat Rev Immunol 2013; 13(3): 159-75.
 61. Wang Y, Chen X, Cao W, Shi Y. Plasticity of mesenchymal stem cells in immunomodulation: pathological and therapeutic implications. Nat Immunol 2014; 15(11): 1009-16.
 62. Silva LH, Antunes MA, Dos Santos CC, Weiss DJ, Cruz FF, Rocco PR. Strategies to improve the therapeutic effects of mesenchymal stromal cells in respiratory diseases. Stem Cell Res Ther 2018; 9(1): 45.
 63. El-Zayadi AA, Jones EA, Churchman SM, Baboolal TG, Cuthbert RJ, El-Jawhari JJ, et al. Interleukin-22 drives the proliferation, migration and osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells: a novel cytokine that could contribute to new bone formation in spondyloarthropathies. Rheumatology (Oxford) 2017; 56(3): 488-93.
 64. Bačenková D, Trebuňová M, Morochovič R, Dosedla E, Findrik Balogová A, Gašparová P, et al. Interaction between mesenchymal stem cells and the immune system in rheumatoid arthritis. Pharmaceuticals (Basel) 2022; 15(8): 941.
 65. Alavi M, Tavakkol-Afshari J, Shariati-Sarabi Z, Shabgah AG, Ghoryani M, Ghasemi A, et al. Intravenous injection of autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cells on the gene expression and plasma level of CCL5 in refractory rheumatoid arthritis. J Res Med Sci 2020; 25: 111.
 66. Le Blanc K, Mougiakakos D. Multipotent mesenchymal stromal cells and the innate immune system. Nat Rev Immunol 2012; 12(5): 383-96.
 67. El-Jawhari J, El-Sherbiny Y, Jones E, McGonagle D. Mesenchymal stem cells, autoimmunity and rheumatoid arthritis. QJM 2014; 107(7): 505-14.
 68. Luz-Crawford P, Djouad F, Toupet K, Bony C, Franquesa M, Hoogduijn MJ, et al. Mesenchymal stem cell-derived interleukin 1 receptor antagonist promotes macrophage polarization and inhibits B cell differentiation. Stem Cells 2016; 34(2): 483-92.
 69. Rafei M, Hsieh J, Fortier S, Li M, Yuan S, Birman E, et al. Mesenchymal stromal cell-derived CCL2 suppresses plasma cell immunoglobulin production via STAT3 inactivation and PAX5 induction. Blood 2008; 112(13): 4991-8.
 70. Schena F, Gambini C, Gregorio A, Mosconi M, Reverberi D, Gattorno M, et al. Interferon- γ -dependent inhibition of B cell activation by bone marrow-derived mesenchymal stem cells in a murine model of systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 2010; 62(9): 2776-86.
 71. Wang L, Wang L, Cong X, Liu G, Zhou J, Bai B, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cell therapy for patients with active rheumatoid arthritis: safety and efficacy. Stem Cells Dev 2013; 22(24): 3192-202.
 72. Han Y, Yang J, Fang J, Zhou Y, Candi E, Wang J, et al. The secretion profile of mesenchymal stem cells and potential applications in treating human diseases. Signal Transduct Target Ther 2022; 7(1): 92.
 73. Ortiz LA, DuTreil M, Fattman C, Pandey AC, Torres G, Go K, et al. Interleukin 1 receptor antagonist mediates the antiinflammatory and antifibrotic effect of mesenchymal stem cells during lung injury. Proc Natl Acad Sci U S A 2007; 104(26): 11002-7.

74. Ghoryani M, Shariati-Sarabi Z, Tavakkol-Afshari J, Ghasemi A, Poursamimi J, Mohammadi M. Amelioration of clinical symptoms of patients with refractory rheumatoid arthritis following treatment with autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cells: A successful clinical trial in Iran. *Biomed Pharmacother* 2019; 109: 1834-40.
75. Yang Y, He X, Zhao R, Guo W, Zhu M, Xing W, et al. Serum IFN- γ levels predict the therapeutic effect of mesenchymal stem cell transplantation in active rheumatoid arthritis. *J Transl Med* 2018; 16(1): 165.
76. Shabgah AG, Shariati-Sarabi Z, Tavakkol-Afshari J, Ghoryani M, Mohammadi M. Possible anti-inflammatory effects of mesenchymal stem cells transplantation via changes in CXCL8 levels in patients with refractory rheumatoid arthritis. *Int J Mol Cell Med* 2019; 8(3): 191-9.
77. Ghoryani M, Shariati-Sarabi Z, Tavakkol-Afshari J, Mohammadi M. The Sufficient Immunoregulatory Effect of Autologous Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cell Transplantation on Regulatory T Cells in Patients with Refractory Rheumatoid Arthritis. *J Immunol Res* 2020; 2020: 3562753.
78. Álvaro-Gracia JM, Jover JA, García-Vicuña R, Carreño L, Alonso A, Marsal S, et al. Intravenous administration of expanded allogeneic adipose-derived mesenchymal stem cells in refractory rheumatoid arthritis (Cx611): results of a multicentre, dose escalation, randomised, single-blind, placebo-controlled phase Ib/IIa clinical trial. *Ann Rheum Dis* 2017; 76(1): 196-202.
79. Kafaja S, Segal KR, Skerrett D, Itescu S, Furst DE. FRI0220 Allogeneic mesenchymal precursor cells (MPCS): A novel approach to treating biologic refractory rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2017; 76(2): 566-7.
80. Liang J, Li X, Zhang H, Wang D, Feng X, Wang H, et al. Allogeneic mesenchymal stem cells transplantation in patients with refractory RA. *Clin Rheumatol* 2012; 31(1): 157-61.
81. Rahimi -Khorashad M, Ghoryani M, Gowhari Shabgah A, Shariati-Sarabi Z, Tavakkol Afshari j, Mohammadi M. The effects of mesenchymal stem cells on the gene expression of tgf-beta and ifn-gamma in patients with rheumatoid arthritis. *Iran J Allergy Asthma Immunol* 2023; 22(2): 183-9.
82. Safety of FURESTEM-RA Inj. in Patients With Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis(RA) .[cited 2024-12-07]. Available from: <https://clinicaltrials.gov>.
83. Human Umbilical Cord-Mesenchymal Stem Cells for Rheumatoid Arthritis. [cited 07-12-2024]. Available from: <https://clinicaltrials.gov>.
84. Umbilical Cord Tissue-derived Mesenchymal Stem Cells for Rheumatoid Arthritis [cited 2024-12-07]. Available from: <https://clinicaltrials.gov>.
85. A Multi-center Study a Single IV Infusion of Allogeneic MPCs in Patients With Rheumatoid Arthritis and Incomplete Response to at Least One TNF α Inhibitor. [cited 2024-12-07]. Available from: <https://clinicaltrials.gov>.
86. Safety and Tolerability of a Single Intravenous Infusion of BX-U001 in Refractory Rheumatoid Arthritis .[cited2024]. Available from:<https://clinicaltrials.gov/study/NCT038283442024>.
87. The Effects of Mesenchymal Stem Cell Secretome in Rheumatoid Arthritis Patients [cited 2024]. Available from: <https://clinicaltrials.gov>.
88. Mesenchymal Stem Cells in Early Rheumatoid Arthritis. [cited 2024-12-07]. Available from: <https://clinicaltrials.gov>.
89. Autologous Adipose-derived Stem Cells (AdMSCs) for Rheumatoid Arthritis. [cited 2024-12-07]. Available from: <https://clinicaltrials.gov>.
90. The Safety and Effects of Mesenchymal Stem Cell (MSCs) in the Treatment of Rheumatoid Arthritis. [cited 2024-12-07]. Available from: <https://clinicaltrials.gov>.
91. Safety of Cultured Allogeneic Adult Umbilical Cord Derived Mesenchymal Stem Cell Intravenous Infusion for RA. [cited 2024-12-07]. Available from: <https://clinicaltrials.gov>.
92. Safety and Efficacy of FURESTEM-RA Inj. in Patients With Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis.[cited 2022]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT036187842024>.
93. Transplantation of Autologous Bone Marrow Derived Stem Cells in Patients With Rheumatoid Arthritis.[cited 2022]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT030678702022-022024>.
94. Safety and Efficacy Study of Umbilical Cord-Derived Mesenchymal Stem Cells for Rheumatoid Arthritis (RA) .[cited 2014-12]. Available from :<https://clinicaltrials.gov/study/NCT015470912024>.
95. Phase 1/2a Clinical Trial to Assess the Safety of HB-adMSCs for the Treatment of Rheumatoid Arthritis (HB-adMSCs).[cited 2020-09-28]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03691909>.
96. Yang JH, Liu FX, Wang JH, Cheng M, Wang SF, Xu DH. Mesenchymal stem cells and mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles: Potential roles in rheumatic diseases. *World J Stem Cells* 2020; 12(7): 688-705.
97. Lui PPY, Leung YT. Practical Considerations for Translating Mesenchymal Stromal Cell-Derived Extracellular Vesicles from Bench to Bed. *Pharmaceutics* 2022; 14(8): 1684.
98. Tang J, Wang X, Lin X, Wu C. Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles: a regulator and carrier for targeting bone-related diseases. *Cell Death Discov* 2024; 10(1): 212.
99. Huang C-C, Kang M, Leung K, Lu Y, Shirazi S, Gajendrareddy P, et al. Micro RNA based MSC EV engineering: Targeting the BMP2 cascade for bone repair *Front Cell Dev Biol* 2023; 11: 1127594.
100. Matthay MA. Extracellular Vesicle Transfer from Mesenchymal Stromal Cells Modulates Macrophage Function in Acute Lung Injury. *Basic Science and Clinical Implications. Am J Respir Crit Care Med* 2017; 196(10): 1234-6.
101. Casado JG, Blázquez R, Vela FJ, Álvarez V, Tarazona R, Sánchez-Margallo FM. Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes: Immunomodulatory

- Evaluation in an Antigen-Induced Synovitis Porcine Model. *Front Vet Sci* 2017; 4: 39.
102. Sharma J, Hampton JM, Valiente GR, Wada T, Steigelman H, Young MC, et al. Therapeutic Development of Mesenchymal Stem Cells or Their Extracellular Vesicles to Inhibit Autoimmune-Mediated Inflammatory Processes in Systemic Lupus Erythematosus. *Front Immunol* 2017; 8: 526.
 103. Duong A, Parmar G, Kirkham AM, Burger D, Allan DS. Registered clinical trials investigating treatment with cell-derived extracellular vesicles: a scoping review. *Cytotherapy* 2023; 25(9): 939-45.
 104. Miao H-b, Wang F, Lin S, Chen Z. Update on the role of extracellular vesicles in rheumatoid arthritis. *Expert Rev Mol Med* 2022; 24: e12.
 105. Squillaro T, Peluso G, Galderisi U. Clinical trials with mesenchymal stem cells: an update. *Cell Transplant* 2016; 25(5): 829-48.
 106. Lukomska B, Stanaszek L, Zuba-Surma E, Legosz P, Sarzynska S, Dreła K. Challenges and controversies in human mesenchymal stem cell therapy. *Stem Cells Int* 2019; 2019(1): 9628536.
 107. Ankrum JA, Ong JF, Karp JM. Mesenchymal stem cells: immune evasive, not immune privileged. *Nat Biotechnol* 2014; 32(3): 252-60.
 108. Roodenrijs NMT, Kedves M, Hamar A, Nagy G, van Laar JM, van der Heijde D, et al. Diagnostic issues in difficult-to-treat rheumatoid arthritis: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of difficult-to-treat rheumatoid arthritis. *RMD Open* 2021; 7(1): e001511.
 109. Del Grossi Moura M, Cruz Lopes L, Silva MT, Barberato-Filho S, Motta RHL, Bergamaschi CC. Use of steroid and nonsteroidal anti-inflammatories in the treatment of rheumatoid arthritis: Systematic review protocol. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97(41): e12658.
 110. Hu C, Li L. Preconditioning influences mesenchymal stem cell properties in vitro and in vivo. *J Cell Mol Med* 2018; 22(3): 1428-42.
 111. Razyieva K, Smagulova A, Kim Y, Smagul S, Nurkesh A, Saparov A. Preconditioned and Genetically Modified Stem Cells for Myocardial Infarction Treatment. *Int J Mol Sci* 2020; 21(19): 7301.
 112. Saparov A, Ogay V, Nurgozhin T, Jumabay M, Chen WC. Preconditioning of Human Mesenchymal Stem Cells to Enhance Their Regulation of the Immune Response. *Stem Cells Int* 2016; 2016: 3924858.
 113. Mansurov N, Chen WCW, Awada H, Huard J, Wang Y, Saparov A. A controlled release system for simultaneous delivery of three human perivascular stem cell-derived factors for tissue repair and regeneration. *J Tissue Eng Regen Med* 2018; 12(2): e1164-e72.
 114. Park JS, Suryaprakash S, Lao YH, Leong KW. Engineering mesenchymal stem cells for regenerative medicine and drug delivery. *Methods* 2015; 84: 3-16.
 115. Noronha NdC, Mizukami A, Caliári-Oliveira C, Cominal JG, Rocha JLM, Covas DT, et al. Priming approaches to improve the efficacy of mesenchymal stromal cell-based therapies. *Stem Cell Res Ther* 2019; 10(1): 131.
 116. Chen W, Lv L, Chen N, Cui E. Immunogenicity of mesenchymal stromal/stem cells. *Scand J Immunol* 2023; 97(6): e13267.
 117. Ankrum JA, Ong JF, Karp JM. Mesenchymal stem cells: immune evasive, not immune privileged. *Nat Biotechnol* 2014; 32(3): 252-60.
 118. Oliveira RL, Chagastelles PC, Sesterheim P, Pranke P. In Vivo Immunogenic Response to Allogeneic Mesenchymal Stem Cells and the Role of Preactivated Mesenchymal Stem Cells Cotransplanted with Allogeneic Islets. *Stem Cells Int* 2017; 2017: 9824698.
 119. Schu S, Nosov M, O'Flynn L, Shaw G, Treacy O, Barry F, et al. Immunogenicity of allogeneic mesenchymal stem cells. *J Cell Mol Med* 2012; 16(9): 2094-103.
 120. Bernardo ME, Zaffaroni N, Novara F, Cometa AM, Avanzini MA, Moretta A, et al. Human bone marrow derived mesenchymal stem cells do not undergo transformation after long-term in vitro culture and do not exhibit telomere maintenance mechanisms. *Cancer Res* 2007; 67(19): 9142-9.
 121. Zhang L, Xiang J, Zhang F, Liu L, Hu C. MSCs can be a double-edged sword in tumorigenesis. *Front Oncol* 2022; 12: 1047907.
 122. Jouybari MT, Mojtahedi F, Babaahmadi M, Faeed M, Eslaminejad MB, Taghiyar L. Advancements in extracellular vesicle targeted therapies for rheumatoid arthritis: insights into cellular origins, current perspectives, and emerging challenges. *Stem Cell Res Ther* 2024; 15(1): 276
 123. Alcaraz MJ, Guillén MI. Cellular and Molecular Targets of Extracellular Vesicles from Mesenchymal Stem/Stromal Cells in Rheumatoid Arthritis. *Stem Cells Transl Med* 2022; 11(12): 1177-85.

Mesenchymal Stem/Stromal Cell Therapy in Rheumatoid Arthritis: A Review of Clinical Trials

Mohsen Ghoryani¹, Faeze Bagherifar², Mojgan Mohammadi³

Review Article

Abstract

Background: Rheumatoid arthritis (RA) is an inflammatory autoimmune disease characterized by synovial hyperplasia and the production of autoantibodies that target joint tissues, cartilage, and other bodily structures, ultimately leading to the destruction of bone and cartilage. Conventional therapies for RA only relieve pain and inflammation but do not repair damaged tissue. Furthermore, side effects and drug resistance associated with these conventional treatments have been reported in some RA patients. Consequently, the poor prognosis of the disease and the lack of a definitive cure have prompted researchers to explore alternative treatment options. Mesenchymal stem cells (MSCs) represent one such promising therapeutic approach.

Methods: The therapeutic effects of MSCs have been evaluated in various research phases, including numerous clinical trials. This review aims to examine and present the immunological effects of MSC-based treatment for RA, based on studies published in the Web of Science and PubMed databases over the past 15 years.

Findings: The results of various studies indicate that MSCs can effectively reduce inflammation and alleviate pain in patients with RA by modulating immune system responses.

Conclusion: Considering the side effects associated with conventional therapies for RA and the drug resistance observed in some patients, alternative therapies such as MSCs may offer new opportunities for the management and treatment of this disease.

Keywords: Rheumatoid arthritis; Mesenchymal Stem cells; Immune system

Citation: Ghoryani M, Bagherifar F, Mohammadi M. **Mesenchymal Stem/Stromal Cell Therapy in Rheumatoid Arthritis: A Review of Clinical Trials.** J Isfahan Med Sch 2025; 43(822): 804- 18.

1- Assistant Professor, Department of Laboratory Sciences, School of Paramedical Sciences, Torbat Heydariyeh University of Medical Sciences, Torbat Heydariyeh, Iran.

2- MSc, Department of Laboratory Sciences, School of Paramedical Sciences, Torbat Heydariyeh University of Medical Sciences, Torbat Heydariyeh, Iran.

3- Professor, Department of Immunology, Pharmacological Research Center of Medical Plants, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.

Corresponding Author: Mojgan Mohammadi, Professor, Department of Immunology, Pharmacological Research Center of Medical Plants, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran; Email: MohammadiMZH@mums.ac.ir