DOI: 10.22122/jims.v37i522.11237 Published by Vesnu Publications

مجله دانشکده پزشکی اصفهان سال سی و هفتم/شماره‌ی ۵۲۲/هفته‌ی دوم خرداد ۱۳۹۸

تاریخ دریافت: ۱۳۹۷/۱۰/۱۵ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۸/۱/۸ تاریخ چاپ: ۱۳۹۸/۳/۸

مروری بر سلول‌های بنیادی مزانشیمی و عملکرد آن‌ها در پاسخ به عفونت

الهام زنگنه[۱]، سارا صعودی[۲]، احمد زواران حسینی[۳]

مقاله مروری

چکیده

مقدمه: توانایی نوسازی، چند توانی و ویژگی تنظیم ایمنی، سلول‌های بنیادی مزانشیمی را به کاندیدای مناسبی برای سلول‌درمانی مبدل ساخته است. به تازگی، Mesenchymal stem cells (MSCs) و ترشحات آن‌ها در کنترل بیماری‌های عفونی مورد توجه قرار گرفته‌اند. MSCs، می‌تواند پاتوژن را بشناسد، به محل عفونت حرکت کند و با جهت‌دهی پاسخ‌های ایمنی و تولید پپتیدهای ضد میکروبی، با آن‌ها مبارزه کند. مطالعه‌ی مروری حاضر با هدف بررسی نقش درمانی MSCs در بیماری‌های عفونی انجام شد.

روش‌ها: این مطالعه به صورت مروری و با جستجوی واژگان کلیدی MSCs، میان‌کنش MSCs و سلول‌های سیستم ایمنی، نقش MSCs در عفونت و سلول‌درمانی بیماری‌های عفونی با MSCs در پایگاه‌های اطلاعاتی PubMed، Science Direct، Scopus و موتور جستجوگر Google scholar انجام شد. در نهایت، ۱۰۰ مقاله انتخاب و بررسی شدند.

یافته‌ها: بر اساس مطالعات انجام شده، MSCsدرمانی یک روش امیدوار کننده در کنترل بیماری‌های عفونی می‌باشد. MSCs می‌تواند با هر دو سیستم ایمنی میزبان و پاتوژن میان‌کنش دهد. حاصل این میان‌کنش، ایجاد پاسخ‌های التهابی و ضد التهابی، ترشح پپتیدهای ضد میکروبی و تأثیر بر تمایز و عملکرد سلول‌های ایمنی است.

نتیجه‌گیری: اثرات مثبت و منفی MSCs در هدایت پاسخ‌های ایمنی به دفعات تزریق، مرحله‌ی عفونت و تحریک گیرنده‌های MSCs بستگی دارد. بنابراین، انجام مطالعات فراگیر جهت ارایه‌ی راه‌کار درمانی مناسب در هر بیماری عفونی ضروری است.

واژگان کلیدی: سلول‌های بنیادی مزانشیمی، عفونت، التهاب، سلول‌درمانی

ارجاع: زنگنه الهام، صعودی سارا، زواران حسینی احمد. **مروری بر سلول‌های بنیادی مزانشیمی و عملکرد آن‌ها در پاسخ به عفونت.** مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۸؛ ۳۷ (۵۲۲): ۳۷۱-۳۵۷

مقدمه

سلول‌های بنیادی مزانشیمی، با ویژگی‌های منحصر به فرد نظیر توان خود تجدید شوندگی، تمایز به رده‌های مختلف و تعدیل سیستم ایمنی در درمان بیماری‌های ناشی از التهاب مزمن و اختلالات خود ایمنی نقش دارند (۱). این سلول‌ها، از طریق تماس سلول به سلول و یا ترشح عوامل محلول بر سلول‌های سیستم ایمنی ذاتی و اکتسابی تأثیر می‌گذارند و منجر به جهت‌دهی پاسخ‌های سیستم ایمنی می‌شوند (۴-۲). همچنین، از طریق گیرنده‌های سطحی و درون‌سلولی، شرایط التهابی محیط را بررسی می‌نمایند (۵). Mesenchymal stem cells (MSCs) در حضور پاسخ‌های افزایش یافته‌ی سیستم ایمنی سطح بالایی از سیتوکاین‌های مهاری را القا می‌کنند؛ در حالی که در شرایط التهابی خفیف و یا در ابتدای ایجاد پاسخ‌های ایمنی، موجب تقویت و تشدید پاسخ‌های ایمنی می‌شوند. به همین دلیل، این سلول‌ها حسگر و مبدل التهاب نامیده می‌شوند (۷-۶). عملکرد این سلول‌ها در افزایش و یا مهار پاسخ‌های ایمنی به دینامیک التهاب و تنوع سیتوکاینی موجود در محیط بستگی دارد (۸). MSCs با مکانیسم مستقیم و غیر مستقیم، به ویژه از طریق تولید پروتئین‌ها و پپتیدهای ضد میکروبی، اثرات ضد میکروبی قوی نشان می‌دهند. از این رو، در بیماری‌های عفونی کاربرد بالینی دارند (۹).

با توجه به ویژگی‌های پیش‌گفته، استفاده از MSCs رویکرد نوینی

۱- دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه ایمنی‌شناسی، دانشکده‌ی علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

۲- استادیار، گروه ایمنی‌شناسی، دانشکده‌ی علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

۳- استاد، گروه ایمنی‌شناسی، دانشکده‌ی علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

نویسنده‌ی مسؤول: سارا صعودی

Email: soudi@modares.ac.ir

در درمان بیماری‌های عفونی می‌باشد. این مقاله‌ی مروری، به معرفی MSCs، عملکرد آن در پاسخ به عوامل پاتوژنی و کاربرد آن در برخی بیماری‌های عفونی پرداخته است. به منظور ارایه‌ی جامع اطلاعات موجود در این زمینه، واژگان کلیدی MSCs، نقش MSCs در عفونت، سلول‌درمانی بیماری‌های عفونی با MSCs، میانکنش MSCs و سلول‌های سیستم ایمنی در پایگاه‌های اطلاعاتی PubMed، Science direct، Scopus و Google scholar جستجو شدند. در نهایت، با توجه به کیفیت مقاله، درجه‌ی اعتبار مجله، نویسنده و قرابت محتوا به موضوع مورد نظر، ۱۰۰ مقاله انتخاب و بررسی شد.

سلول‌های بنیادی مزانشیمی:

MSCs از انواع سلول‌های بنیادی بزرگسالان می‌باشند و مانند دیگر سلول‌های بنیادی، خود تجدید شونده و چند توان هستند. در شرایط In vitro به سلول‌های رده‌ی مزودرم نظیر آدیپوسیت، استئوسیت و کندروسیت تمایز می‌یابند. این سلول‌ها، دوکی‌شکل و شبه فیبروبلاست هستند و قدرت چسبندگی به سطوح پلاستیکی و ظروف کشت آزمایشگاهی را دارند و با قدرت و سرعت بالا تکثیر می‌یابند (۱۰). این سلول‌ها را می‌توان از بافت‌های مختلف بدن از جمله مغز استخوان، چربی، ریه، کبد، پوست، خون محیطی، ماهیچه‌ی اسکلتی، غشای سینوویال، ورید سافنوس، جفت، خون بند ناف، بند ناف، ژله وارتون، مایع آمنیوتیک، بافت‌های سرویکال، پالپ دندان، لیگامنت‌های اطراف دندان، قرنیه و حتی شیر مادر استخراج کرد (۱۳-۱۱).

MSCs نشانگرهای CD105، CD73، CD90، CD44 و CD71 را بیان می‌کنند، اما نشانگرهای رده‌ی هماتوپوئتیک و مونوسیت CD34، CD11، CD14، CD79، CD19 و CD45 و همچنین، مولکول‌های کمک تحریکی CD80، CD86 و CD40 را بیان نمی‌کنند (۱۵-۱۴). MSCs بر اساس خاستگاه و شرایط محیطی، عوامل ترشحی مختلفی نظیر اینترلوکین ۶ (IL-6)، IL-1، IL-10، Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1)، Transforming growth factor beta (TGF-β)، Prostaglandin E2 (PGE-2)، Indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO)، Macrophage colony-stimulating factor (M-CSF)، Hepatocyte growth factor (HGF)، Placenta growth factor (PIGF)، Vascular endothelial growth factor (VEGF)، Platelet-derived growth factor (PDGF)، Stromal cell-derived factor 1 (SDF-1)، TNFα-stimulated gene-6 (TSG-6)، Angiopoietins 1 (Ang-1)، Fibroblast growth factor-7 (FGF-7) و Basic fibroblast growth factor (bFGF) را تولید می‌کنند (۱۶، ۱۱).

میان‌کنش سلول‌های بنیادی مزانشیمی و سلول‌های سیستم ایمنی

MSCs با بیشتر سلول‌های سیستم ایمنی ذاتی و اکتسابی میانکنش دارد و در تنظیم عملکرد این سلول‌ها شامل لنفوسیت T، لنفوسیت B، سلول کشنده‌ی طبیعی، سلول دندریتیک، نوتروفیل و ماکروفاژ شرکت دارد (۱). این سلول‌ها، جهت اعمال عملکرد تنظیمی بر سیستم ایمنی نیاز به فعال شدن دارند (۱۷). فعال‌سازی آن‌ها در یک محیط التهابی در حضور سیتوکاین‌های پیش التهابی نظیر Interferon gamma (IFN-γ) و یا در همراهی با Tumor necrosis factor-alpha (TNF-α)، Interleukin-1alpha (IL-1α)، Interleukin-1beta (IL-1β) یا Interleukin-17 (IL-17) مشتق شده از لنفوسیت T، ماکروفاژ و سلول‌های کشنده‌ی طبیعی صورت می‌گیرد (۱۹-۱۸، ۴). سپس، بیان عوامل تنظیمی نظیر IDO (۲۰، ۱۸)، لیگاند-۱ مرگ برنامه‌ریزی شده (Programmed death-ligand 1) و پروستاگلاندین E2 در سلول‌های بنیادی مزانشیمی القا می‌شود (۲۱، ۴).

MSCs از راه تماس مستقیم با وزیکول‌های خارج سلولی بر عملکرد، مهاجرت و تمایز سلول‌های ایمنی تأثیر می‌گذارند (۲۲). جدیدترین یافته‌ها نشان می‌دهد MSCs حتی در حالت آپوپتوتیک نیز بر شرایط محیطی تأثیرگذار می‌باشند؛ چرا که فاگوسیتوز سلول‌های بنیادی مزانشیمی آپوپتوتیک توسط ماکروفاژها از راه کاهش تولید TNF-α، Nitric oxide (NO) و افزایش IL-10 سبب القای فنوتیپ ضد التهابی در ماکروفاژ می‌شود (۲۳). MSCs سبب افزایش بقای لنفوسیت‌های B می‌شود، اما تکثیر و چرخه‌ی سلولی لنفوسیت B را در مرحله‌ی G0/G1 متوقف می‌کند. این سلول‌ها بر ترشح آنتی‌بادی و تولید مولکول‌های کمک تحریکی لنفوسیت B تأثیرگذار است و باعث کاهش تولید Immunoglobulin M (IgM)، IgG و IgA می‌شود (۲۷-۲۴). MSCs با تغییر در بیان گیرنده‌های کموکاینی لنفوسیت B از جمله C-X-C chemokine receptor type 4 (CXCR4)، CXCR5 و C-C chemokine receptor type 7 (CCR7) منجر به تغییر ویژگی‌های فراخوانی لنفوسیت B می‌شود (۲۴). اثرات مهاری MSCs بر تکثیر، تمایز و تولید آنتی‌بادی در لنفوسیت‌های B، توسط وزیکول‌های خارج سلولی MSCs نیز قابل القا است. وزیکول‌های ترشحی MSCs بر لنفوسیت‌های T نیز اثر دارد و به عنوان یک القا کننده‌ی قوی لنفوسیت‌های Treg عمل می‌کند (۲۸). از اثرات MSCs بر لنفوسیت T، می‌توان به القای لنفوسیت‌های Regulatory T type 1 (Tr_1) اشاره کرد که مشخصه‌ی آن‌ها ترشح IL-10 و IFN-γ می‌باشد (۲۹). این سلول‌ها، باعث سرکوب تکثیر لنفوسیت‌های T، مهار ترشح سیتوکاین و مهار کشندگی لنفوسیت T می‌شوند و تعادل T helper1/T helper 2

(Th1/Th2) را تنظیم می‌کنند. عملکرد لنفوسیت‌های Treg نیز توسط MSCs تنظیم می‌شود و چرخه‌ی سلولی لنفوسیت‌های T را در مرحله‌ی G0/G1 متوقف می‌کند (۳۰). این اثر مهاری، با افزایش تولید Inducible nitric oxide synthase (iNOS) که منجر به تولید NO می‌شود، اعمال می‌گردد (۱۴). MSCs مغز استخوان، مانع بیان نشانگرهای اولیه‌ی فعال‌سازی لنفوسیت T از جمله CD25 و CD69 می‌شود (۳۱-۳۰). حضور MSCs موجب تغییر در ترشحات سیتوکاینی لنفوسیت T نظیر کاهش ترشح IFN-γ می‌شود (۳۲، ۴).

MSCs بر فنوتیپ، قدرت کشندگی و ترشح سیتوکاین از سلول‌های کشنده‌ی طبیعی تأثیرگذار است. سلول‌های کشنده‌ی طبیعی تحریک شده با IL-2 و آلوآنتی‌ژن در حضور MSCs دچار کاهش تکثیر و قدرت کشندگی می‌شوند (۳۴-۳۳). IL-15، سیتوکاینی است که باعث افزایش تکثیر، بقا و عملکرد مؤثر سلول‌های کشنده طبیعی می‌شود. MSCs از طریق تولید عوامل ترشحی، باعث مهار تکثیر القا شونده توسط IL-15 می‌شوند (۳۵). MSCs، بیان گیرنده‌های فعال‌سازی مانند 2B4 و Natural killer group 2D (NKG2D) و سیتوکاین‌های پیش‌التهابی تولید شده توسط سلول‌های کشنده‌ی طبیعی را مهار می‌کند (۱۴).

MSCs با تأثیر بر بیان CD1a، CD40، CD80، CD86 و Human Leukocyte Antigen-DR isotype (HLA-DR) توسط مونوسیت‌ها به طور چشم‌گیری سبب کاهش بلوغ آن‌ها در تمایز به سلول دندریتیک و کاهش قدرت عرضه کنندگی آن‌ها می‌شوند (۳۸-۳۶). MSCs با مهار ترشح TNF-α توسط سلول‌های دندریتیک تحریک شده با لیپوپلی‌ساکاریدها، سبب مهار بلوغ و مهار مهاجرت آن‌ها به گره‌ی لنفاوی می‌شوند. همچنین، با تأثیر بر بیان گیرنده‌های لازم برای دریافت و پردازش آنتی‌ژن، تحریک لنفوسیت T توسط سلول دندریتیک را مهار می‌کنند. MSCs با مهار ترشح IL-12 از سلول‌های دندریتیک، منجر به آنرژیک شدن لنفوسیت T و تولرانس می‌شود (۳۹-۳۸، ۳۶).

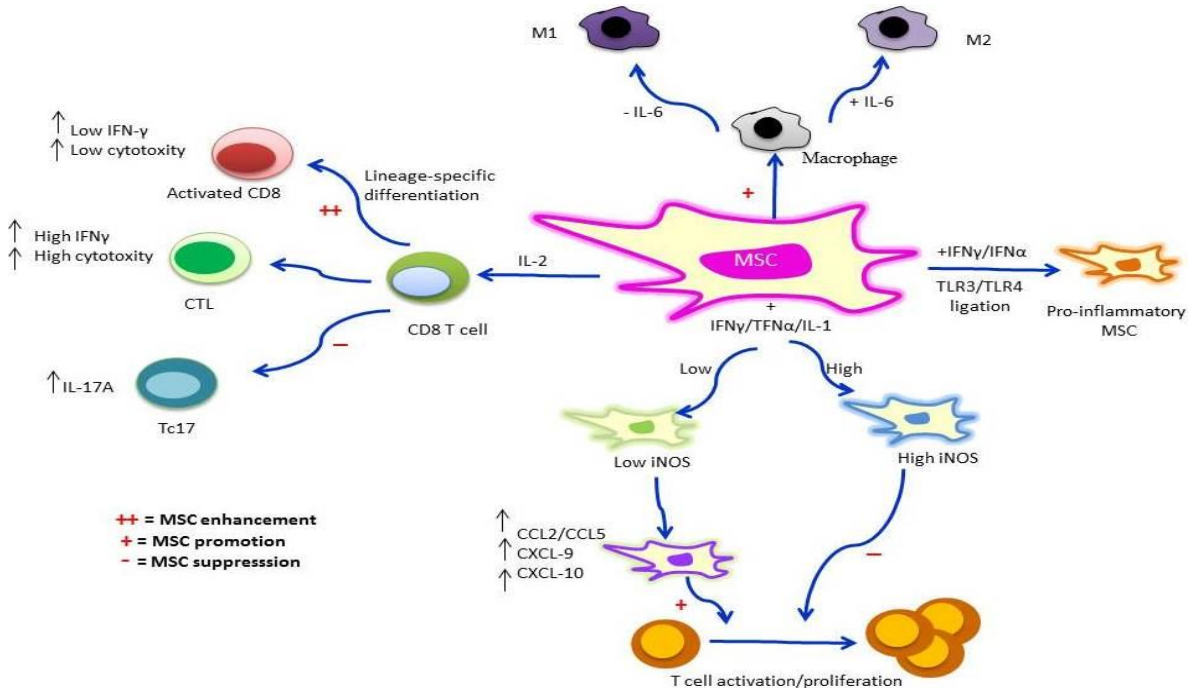
نوتروفیل‌ها، در پاسخ به عوامل میکروبی، فعالیت‌هایی که در اصطلاح «انفجار تنفسی وابسته به اکسیژن» نامیده می‌شوند، انجام می‌دهند که منجر به کشتن میکروب می‌شود. انفجار تنفسی با آپوپتوز نوتروفیل همراه است. MSCs از طریق ترشح IL-6 از آپوپتوز نوتروفیل جلوگیری می‌کند. MSCs مانع از انفجار تنفسی نوتروفیل‌ها می‌شود، اما بر فاگوسیتوز، چسبندگی ماتریکسی و کموتاکسی نوتروفیل‌ها اثری ندارد (۱۴).

تمامی عملکردهای مهاری MSCs توسط مولکول‌های پیام‌رسانی تنظیم می‌شود که مهم‌ترین آن‌ها sHLA-G5، TGF-β، PGE2، IDO و NO می‌باشند. به دلیل اثرات مهاری، این سلول به عنوان سرکوب کننده‌ی پاسخ ایمنی با اثرات ضد التهابی شناخته شده و در درمان بسیاری از بیماری‌های خود ایمن مورد توجه قرار گرفته است (۴۰).

فنوتیپ‌ها و عملکردهای متفاوت سلول‌های بنیادی مزانشیمی

MSCs بسته به شرایط محیطی می‌تواند فنوتیپ پیش التهابی یا ضد التهابی داشته باشد. بررسی‌های متعددی نشان داده است که MSCs در گونه‌های با زمینه‌ی ژنتیکی متفاوت، عملکرد تنظیم ایمنی متفاوتی دارند (۴۲-۴۱). اگر MSCs در محیطی واجد سیتوکاین‌های التهابی مانند IFN-γ، TNF-α، IL-1α و یا IL-1β قرار بگیرند، فنوتیپ ضد التهابی خواهند داشت که به اصطلاح نوع ۲ یا MSCs-2 نامیده می‌شوند. این سلول‌ها، سطح بالایی از عوامل محلول مهار کننده‌ی سیستم ایمنی مانند IDO، NO، TGF-β، HGF و هم‌اکسیژناز را تولید می‌کنند و باعث مهار تکثیر لنفوسیت‌های T و افزایش تولید Treg می‌شود، اما وقتی MSCs در محیطی قرار بگیرد که سیتوکاین‌های پیش التهابی به میزانی نباشد که بتواند منجر به تولید NO شود و یا هنگامی که تولید iNOS مهار و یا به طور ژنتیکی حذف شود، MSCs به طور قوی سبب افزایش تکثیر لنفوسیت T در In vitro و ایجاد پاسخ‌های افزایش حساسیت تأخیری در In vivo می‌شود. این MSCs فنوتیپ پیش التهابی دارند و نوع ۱ یا MSCs-1 نامیده می‌شوند. MSCs پیش التهابی کموکاین‌هایی مانند CXCL10 Macrophage inflammatory protein-1α,β و Regulated upon activation, normal T cell expressed and secreted (RANTES) تولید می‌کنند که گیرنده‌ی آن‌ها روی لنفوسیت T وجود دارد و باعث فراخوانی و فعال‌سازی آن‌ها می‌شود. بنابراین، می‌توان گفت NO و IDO به عنوان کلید کنترل کننده‌ی عملکرد تنظیمی MSCs محسوب می‌شوند (۸).

برخی مطالعات اذعان دارد MSCs در حالت استراحت ایمونوژن هستند و منجر به افزایش ترشح سیتوکاین‌های التهابی می‌شوند؛ این سیتوکاین‌ها بر MSCs اثر می‌کنند و باعث بیان و ترشح مولکول‌های تنظیم کننده‌ی ایمنی توسط آن‌ها می‌شوند. MSCs بکر پس از دو روز هم‌کشتی، باعث القای ترشح IFN-γ و IL-2 توسط لنفوسیت‌های T فعال شده می‌شوند که این رویداد سلولی، قبل از مهار تکثیر لنفوسیت‌های T اتفاق می‌افتد (۱). برخی محققین پیشنهاد می‌کنند MSCs تحریک نشده، به طور موقت سبب القای ترشح سیتوکاین‌های پیش التهابی می‌شود که در نهایت، موجب افزایش توان تنظیم کنندگی ایمنی در آن‌ها می‌گردد (۴۳). شکل ۱، عملکرد تعدیل ایمنی سلول‌های بنیادی مزانشیمی تحت تأثیر سیتوکاین‌های محیطی را نشان می‌دهد.



شکل ۱. عملکرد تعدیل ایمنی سلول‌های بنیادی مزانشیمی تحت تأثیر سیتوکاین‌های محیطی. **عملکرد تعدیل کنندگی ایمنی توسط Mesenchymal stem cells (MSCs) بر پاسخ‌های سیستم ایمنی تا حد بسیار زیادی به سیتوکاین‌های محیطی بستگی دارد. اشغال گیرنده‌های Toll-like receptor (TLR) در همراهی با پیام‌رسانی اینترفرون باعث شکل‌گیری MSCs پیش التهابی می‌شود. در حالی که غلظت‌های بالای سیتوکاین‌های پیش التهابی نظیر Interferon gamma (IFN-γ) و Tumor necrosis factor (TNF-α) یا اینترلوکین ۱ (IL-1) منجر به القای Inducible nitric oxide synthase (iNOS) و Nitric oxide (NO) در MSCs می‌شود که باعث سرکوب تکثیر لنفوسیت T می‌گردد، اما غلظت پایین این سیتوکاین‌ها، نمی‌تواند منجر به القای iNOS شود. MSCs از طریق القای اولیه‌ی بیان IL-2 بر جهت‌دهی سلول $CD8^+$ T نیز اثر دارد. سلول‌های $CD8^+$ T فعال شده، بیان IFN-γ و سیتوتوکسی را افزایش می‌دهند؛ در حالی که سلول‌های T کشنده‌ی به طور کامل تمایز یافته (Cytotoxic T lymphocytes یا CTLs) تا حد زیادی تحت تأثیر MSCs قرار نمی‌گیرند، اما تکامل Tc17 به طور مؤثری توسط MSCs سرکوب می‌شود. پیام‌رسانی IL-6 نیز به عنوان کلید تغییر عملکرد تعدیل کنندگی MSCs بر ماکروفاژها عمل می‌کند. در حضور MSCs، IL-6 باعث افزایش ماکروفاژ M2 می‌شود؛ در حالی که در غیاب این سیتوکاین، به نفع ماکروفاژهای M1 عمل می‌کند.**

استفاده از سلول‌های بنیادی مزانشیمی در درمان

ویژگی‌های منحصر به فرد MSCs از جمله ظرفیت تمایز به چند رده‌ی سلولی، در دسترس بودن، پتانسیل بالای تکثیر در محیط کشت، ترشح عوامل ترمیمی و ویژگی تعدیل کنندگی ایمنی، آن‌ها را به یک سلول مناسب جهت استفاده در درمان بسیاری از بیماری‌ها نظیر بیماری‌های مرتبط با سیستم ایمنی تبدیل نموده است (۴۴). به دلیل تنوع روش‌های جداسازی و کشت MSCs انجمن بین‌المللی سلول‌درمانی (International Society for Cellular Therapy) ضوابط مشخصی جهت شناسایی جمعیت MSCs تعیین کرد، اما پژوهش‌های متعددی که در این زمینه انجام شد، نشان داد این ضوابط جوابگوی خالص‌سازی جمعیت MSCs هموژن نیست و هنوز شیوه‌نامه‌ی جامع و معینی جهت استفاده از این سلول‌ها در درمان وجود ندارد (۱۳).

مطالعه‌ی Ankrum و همکاران نشان می‌دهد MSCs به طور کامل مصون از ایجاد پاسخ ایمنی (Immunoprivileged) نیستند؛ چرا که می‌توانند سبب تحریک سلول‌های سیستم ایمنی از قبیل سلول کشنده‌ی طبیعی و ماکروفاژ شوند و حتی ممکن است توسط برخی از سلول‌های سیستم ایمنی پس زده شوند (۴۵). با این وجود، استفاده‌ی بالینی MSCs در درمان بیماری‌ها، عوارض زیان‌بار بسیار کمی داشته است و سازگاری آن‌ها با محیطی که در آن قرار می‌گیرند، باعث شده است به عنوان یک منبع تأثیرگذار برای درمان بیماری‌ها باشند (۱۵).

MSCs در بسیاری از بیماری‌ها نظیر بیماری پیوند علیه میزبان (Graft versus-host disease)، بیماری‌های خود ایمن و همچنین، بیماری‌های قلبی- عروقی، استخوانی و غضروفی استفاده شده است و اثرات مفید آن در بیماری‌های پیش‌گفته در مدل‌های حیوانی و مراحل I، II و III بالینی آغاز شده است (۱۲). امروزه، یکی از مباحث نوین استفاده‌ی بالینی از MSCs در بیماری‌های عفونی و عملکرد آن‌ها در مواجهه با پاتوژن‌ها می‌باشد.

دلایل اهمیت سلول‌های بنیادی مزانشیمی در کنترل عفونت

وجود گیرنده برای شناسایی عوامل پاتوژنی: اولین گام جهت دفاع یک سلول در برابر پاتوژن‌ها، وجود گیرنده برای شناسایی عوامل پاتوژنی می‌باشد. MSCs دارای حسگرهای محیطی هستند که تغییرات دمایی، اسمولاریته، pH، نوکلئیک اسید، پروتئین‌های بیگانه و سیگنال‌های خطر را شناسایی می‌کنند. MSCs طیف وسیعی از گیرنده‌ها را بیان می‌کنند. از جمله‌ی آن‌ها، گیرنده‌های کموکاینی، گیرنده‌های سیتوکاینی، گیرنده‌ی عوامل رشد و پروتئین‌های چسبندگی را می‌توان نام برد. MSCs مانند برخی سلول‌های ایمنی گیرنده‌های Retinoic acid-inducible gene-I (RIG-1)، Nucleotide-binding oligomerization domain-containing protein 1 (NOD-1)، Toll-like receptor (TLR)، MHC class I polypeptide-related sequence A (MICA)، UL16 binding protein 1 (ULBP) و Nectin Cell Adhesion Molecule 2 (Nectin-2) را نیز بیان می‌کنند (۴۶). در مطالعه‌ای برای اولین بار نشان دادند MSCs دارای گیرنده‌های شناسایی کننده‌ی DNA سیتوزولی cyclic GMP-AMP Synthase (cGAS) می‌باشد و Murine gammaherpes virus-68 (MHV-68) را شناسایی می‌کند و موجب ایجاد پاسخ‌های ضد هرپس ویروس از مسیرهای وابسته و غیر وابسته به اینترفرون می‌شود (۴۷). برخی از پاسخ‌های MSCs به عوامل میکروبی تغییر در محصولات ترشحی، مهاجرت، بقا، تکثیر و تمایز آن‌ها می‌باشد.

*اثر فعال‌سازی **TLR** بر تکثیر و تمایز سلول‌های بنیادی مزانشیمی:* TLR توسط بسیاری از سلول‌های سیستم ایمنی بیان می‌شود که فعال‌سازی آن‌ها برای شروع پاسخ‌های ایمنی ذاتی ضروری است. این گیرنده‌ها، الگوهای مولکولی پاتوژنی مرتبط با باکتری، ویروس و قارچ را شناسایی می‌کنند (۴۸).

MSCs، TLR 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9 را به طور عملکردی بیان می‌کنند و تحریک آن‌ها، باعث فعال‌سازی مسیرهای پیام‌رسانی Nuclear factor-κB (NF-κβ)، Mitogen-activated protein kinase (MAPK) و Protein Kinase B (AKT) در آن‌ها می‌شود (۵۱-۴۹). فعال‌سازی TLR بر تمایز MSCs نیز تأثیرگذار است که البته به منشأ MSCs وابسته است. پاتوژن‌های مختلف، می‌توانند تکثیر MSCs را افزایش دهند که با افزایش استخوان‌زایی و کاهش چربی‌زایی همراه است. در طول عفونت، کاهش چربی‌زایی موجب عدم ذخیره‌ی انرژی در چربی و افزایش استخوان‌سازی، باعث القای مولکول‌های پیام‌رسانی و تنظیم سلول‌های بنیادی خون‌ساز می‌شود و از این طریق، می‌تواند نقش مهمی در پاسخ به عفونت‌ها داشته باشد (۵۲).

بررسی‌های مختلفی نشان داده است تحریک TLR3 و TLR4 می‌تواند سبب مهار سرکوب کنندگی ایمنی (۵۰) و یا سبب افزایش سرکوب کنندگی ایمنی این سلول‌ها شود (۵۱). Tomchuck و همکاران، مشاهده کردند فعال‌سازی TLR3 سبب ترشح سیتوکاین‌های ضد التهابی IL-10 و IDO، PGE2، RANTES و IFN-γ inducible protein 10 می‌شود؛ در حالی که فعال‌سازی TLR4 منجر به ترشح سیتوکاین‌های پیش التهابی نظیر IL-6 و IL-8 می‌شود (۴۹). این نتایج تأییدی بر دارا بودن دو فنوتیپ متضاد پیش التهابی و ضد التهابی در MSCs می‌باشد. هر یک از این جمعیت‌های سلولی، ویژگی‌های منحصر به فرد خود را دارد و در ترشح سیتوکاین، ظرفیت تمایز، محتوای ماتریکس خارج سلولی، مسیر پیام‌رسانی TGF-β1 و بیان Jagged، IDO و PGE2 متفاوت هستند (۵۳).

علت تفاوت در فنوتیپ و تغییرپذیری MSCs در پاسخ به تحریکات میکروبی ناشناخته است، اما به نظر می‌رسد فنوتیپ سرکوب کنندگی ایمنی برای حفظ هموستاز جهت جلوگیری از تمایز نابه‌جای سلول‌های بنیادی خونی در مغز استخوان و یا جهت کاهش التهاب بافتی باشد، اما خارج از مغز استخوان، ممکن است فنوتیپ پیش التهابی در کمک به شکل‌گیری پاسخ‌های ایمنی در طول آسیب بافتی و یا نفوذ پاتوژن (Pathogen/Damage-associated molecular pattern یا PAMP/DAMP) نقش داشته باشند (۱۴). به هر طریق، عملکرد TLR در اثرات تنظیم کنندگی ایمنی MSCs یک موضوع حساس و بحث برانگیز می‌باشد.

مهاجرت و لانه‌گزینی سلول‌های بنیادی مزانشیمی پس از شناسایی عوامل پاتوژنی: MSCs توانایی مهاجرت در جهت شیب غلظت سیتوکاین و لانه‌گزینی در محل آسیب را دارند (۵۴). مکانیسم دقیق مهاجرت شناخته شده نیست، اما به نظر می‌رسد با دریافت پیام‌های کموتاکتیک قادر به تشخیص محل عفونت و مهاجرت به سمت سلول آلوده و لانه‌گزینی در محل می‌باشند. این مهاجرت، تحت کنترل طیف وسیعی از گیرنده‌های تیروزین کینازها، عوامل رشد و کموکاین‌هایی نظیر Complement receptor 2 (CR2)، C-C Motif Chemokine Receptor 4 (CCR3)، CCR4 و C-C Motif Chemokine Ligand 5 (CCL5) صورت می‌گیرد (۵۵). MSCs پذیرنده‌ها و مولکول‌های چسبان بسیاری بیان می‌کنند که به مهاجرت آن‌ها کمک می‌کنند. افزایش تولید سیتوکاین‌های التهابی مانند IL-1β، TNF-α و TGF-1β با افزایش سطح ماتریکس متالوپروتئینازها، توانایی مهاجرت MSCs را افزایش می‌دهد (۱۵). روش‌های سنجش مهاجرت سلولی به صورت In vitro نشان می‌دهند سیتوکاین‌های التهابی، کموکاین‌ها، عوامل رشد، TNF-α، Stromal cell-derived factor 1 (SDF-1)، Platelet-derived growth factor (PDGF) و bFGF مهاجرت

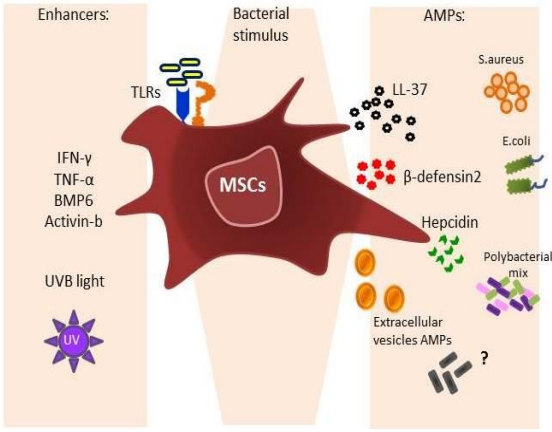
MSCs را در شرایط طبیعی اکسیژن افزایش می‌دهند؛ در حالی که TNF-α، IFN-γ، PDGF و bFGF مهاجرت MSCs را در شرایط کمبود اکسیژن افزایش می‌دهند. این موضوع، نشان می‌دهد غلظت اکسیژن بر مهاجرت MSCs در پاسخ به عوامل خاص تأثیرگذار است (۵۶).

تغییر محصولات ترشحی سلول‌های بنیادی مزانشیمی پس از شناسایی عوامل پاتوژن: از دیگر تغییرات رفتاری MSCs در پاسخ به عوامل عفونی تغییر در محصول ترشحی آن‌ها می‌باشد. فعال‌سازی TLRهای مزانشیمی با لیگاندهای میکروبی نظیر لیپوپلی‌ساکارید، موجب تغییر در الگوی سیتوکاینی و افزایش ترشح سیتوکاین‌ها، کموکاین‌ها و دیگر مولکول‌های پیام‌رسانی در MSCs می‌شود که از جمله می‌توان به ترشح IL-10، IL-1β، TNF-α، PGE-2، CCL5، IL-8 و IL-6 اشاره کرد (۴۶).

تولید پپتیدهای ضد میکروبی: پپتیدها و پروتئین‌های ضد میکروبی یک گروه متنوع از مولکول‌های اندوژن هستند که عملکرد انتخابی ضد طیف وسیعی از ارگانیسم‌ها دارند. پپتیدهای ضد میکروبی، اثر کشندگی خود را از طریق اختلال در یکپارچگی غشا، مهار پروتئین‌ها، مهار سنتز DNA یا RNA و میان‌کنش با یک هدف خاص داخل سلولی اعمال می‌کنند. MSCs با تولید پپتیدهای ضد میکروبی شامل کاتلیسیدین LL-37، Human beta-defensin-2 (hBD2)، هپسیدین و لیپوکالین-۲ باعث مهار رشد باکتری می‌شوند (۵۷، ۹).

در شرایط عفونت باکتریایی، تولید LL-37، hBD2 و هپسیدین در MSCs افزایش می‌یابد (۶۰-۵۸)؛ در حالی که در شرایط التهابی سطح LL-37 و لیپوکالین-۲ افزایش می‌یابد (۶۲-۶۱). در مدل‌های بالینی از پپتیدهای ضد میکروبی تولید شده از این سلول‌ها در پاک‌سازی پاتوژن‌هایی نظیر ویروس، قارچ، انگل و به ویژه باکتری استفاده شده است (۶۲-۵۸). وزیکول‌های خارج سلولی MSCs (۹) و محیط کشت رویی (سوپرناتانت) MSCs دارای پپتیدهای ضد میکروبی می‌باشند و باعث کاهش رشد Staphylococcus aureus ،Pseudomonas aeruginosa و Streptococcus pneumoniae در In vitro می‌شوند (۶۱، ۹). شکل ۲، ترشح پپتیدهای ضد میکروبی توسط MSCs و اثر آن بر عوامل میکروبی را نشان می‌دهد (۹).

کاهش التهاب و ترمیم زخم: MSCs با تولید Cyclooxygenase-2 و IDO، باعث القای ماکروفاژهای M2 می‌شود که نقش مهمی در کاهش التهاب و ترمیم زخم دارند (۶۳، ۷). MSCs سبب ارتقای درمان در تمامی مراحل ترمیم زخم می‌شود. این سلول‌ها، به محل آسیب جلدی مهاجرت می‌کنند و از طریق پیام‌رسانی پاراکراین، سرکوب پاسخ‌های ایمنی و التهاب، تحریک تکثیر و تمایز سلول‌های پیش‌ساز ساکن در محل از جمله فیبروبلاست، سلول اندوتلیال و اپیدرم، افزایش رگ‌زایی و تولید و ترشح ماتریکس خارج سلولی، سبب بهبود زخم‌های مزمن و ترمیم بافتی می‌شوند (۶۵-۶۴). بررسی نقش MSCs در بهبود زخم جلدی مدل حیوانی خوکی، نشان می‌دهد زخم‌های درمان شده با MSCs در مقایسه با گروه شاهد بهبود یافتند. به لحاظ ماکروسکوپی، تنها اسکارهای کمی قابل مشاهده بودند و ساختار درم به لحاظ میکروسکوپی مشابه پوست طبیعی گزارش شد. نتایج حاکی از آن است که پیوند MSCs سبب بهبود زخم و منجر به بازسازی پوست می‌شود (۶۶).



شکل ۲. تصویر شماتیک ترشح پپتیدهای ضد میکروبی مختلف توسط سلول‌های بنیادی مزانشیمی. تحریک Mesenchymal stem cells (MSCs) توسط باکتری یا محیط التهابی موجب افزایش ترشح پپتیدهای ضد میکروبی و وزیکول‌های خارج سلولی می‌شود. LL-37 دارای اثر کشندگی بر Staphylococcus aureus و Escherichia coli می‌باشد؛ در حالی که Beta-defensin 2 (BD2) فقط بر Escherichia coli اثر می‌گذارد. MSCs ترشح کننده‌ی هپسیدین قادر به مهار رشد مخلوطی از باکتری‌های میکروفلور موشی هستند. احتمال می‌رود وزیکول‌های خارج سلولی ترشح شده از MSCs نیز حاوی عوامل فعال با اثرات ضد میکروبی باشند که نیاز به بررسی‌های بیشتری دارد.

کاربرد سلول‌های بنیادی مزانشیمی در کنترل عفونت‌ها

عفونت‌های باکتریایی

پنومونیا: پنومونی، بیماری عفونی ریوی است و شایع‌ترین نوع آن، پنومونی باکتریایی می‌باشد. بررسی‌ها نشان داده است در مدل‌های موشی مبتلا به پنومونی Escherichia coli، استفاده از MSCs باعث کاهش التهاب و کاهش تعداد باکتری از راه افزایش تولید پپتیدهای ضد میکروبی و بیان LL37 می‌شود (۵۸). نتایج حاصل از این مطالعات، نشان می‌دهد مسیر پیام‌رسانی TLR-4 در عملکرد میکروب‌کشی MSCs نقش کلیدی دارد. در بررسی پنومونی ریوی

انسانی که به صورت Ex vivo انجام شد، نتایج مربوط به مدل حیوانی مورد تأیید قرار گرفت. همچنین، MSCs با تولید عامل رشد کراتینوسیتی و Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GMCSF)، سبب افزایش توان فاگوسیتوزی ماکروفاژهای آلوئولار و کاهش آسیب حاد ریوی می‌شوند (۶۷).

افزون بر MSCs، میکروویزیکول‌هایی که از این سلول‌ها آزاد می‌شود نیز در آسیب‌های التهابی از جمله آسیب ریوی ناشی از اندوتوکسین مؤثر هستند. در مطالعه‌ی دیگری، اثر تزریق میکروویزیکول‌های آزاد شده از MSCs انسانی در موش‌های مبتلا به پنومونی ایجاد شده با Escherichia coli بررسی شد. نتایج نشان داد به کارگیری میکروویزیکول‌های مشتق شده از MSCs، سبب افزایش بقا در موش‌های مبتلا به پنومونی می‌شود. این اثر از طریق ترشح عامل رشد کراتینوسیتی، کاهش قدرت نفوذ باکتری، کاهش اثر سیتوکاین‌ها و سلول‌های التهابی القا می‌گردد (۶۸).

توبرکلوزیس: Mycobacterium tuberculosis، عامل بیماری عفونی توبرکلوزیس می‌باشد که در آن، گلوکوکورتیکوئیدها افزایش می‌یابند و در حضور آن‌ها دو سیتوکاین التهابی TNF-α و IFN-γ، سبب آسیب‌های بافتی به ویژه در ریه می‌شوند. نقص عملکرد ماکروفاژهای فعال شده، سبب شکل‌گیری گرانولوما، ایجاد حفره و فیبروز می‌شود (۶۹).

بررسی‌های هیستولوژیکی نشان می‌دهد MSCs به محل ورود مایکوباکتریوم فراخوانی می‌شوند و ساختاری شبیه گرانولوما به وجود می‌آورند. تشکیل گرانولوما از یک طرف سبب مخفی شدن عفونت و ایجاد عفونت نهفته می‌شود و از طرف دیگر، از انتشار و تکثیر باکتری در بدن جلوگیری می‌کند. سویه‌های مقاوم به داروی مایکوباکتریوم با ایجاد عفونت مزمن سبب تخریب بافت ریه و اختلال عملکرد آن می‌شوند. در مطالعه‌ای برای درمان التهاب مزمن و جلوگیری از آسیب ریوی، از MSCs استفاده کردند. نتایج نشان داد MSCs با تولید NO، TGF-β و IDO، مانع فعال‌سازی لنفوسیت‌های T و القای لنفوسیت‌های Treg می‌شود که نقش به سزایی در جلوگیری از آسیب‌ها و تخریب شدید ریوی دارد. نیتریک اکسید تولید شده، علاوه بر اثر مهاری باعث کشتن باکتری‌ها نیز می‌شود، اما به پاک‌سازی کامل باکتری منجر نمی‌شود (۷۲-۷۰). پیوند MSCs به بیماران مبتلا به توبرکلوزیس مقاوم به چند دارو (Multi drug resistant tuberculosis) شکل‌گیری پاسخ‌های ایمنی سلولی و بهبودی از عفونت را تسهیل می‌کند (۷۳).

سپسیس: سپسیس به مجموعه علایم بالینی ناشی از التهاب شدید سیستمیک از جمله آسیب حاد ریوی، سندرم زجر تنفسی حاد و اختلال عملکرد چند ارگان گفته می‌شود که در اثر عفونت ایجاد شده‌اند. از آن جایی که MSCs دارای ویژگی تعدیل کنندگی ایمنی هستند، می‌توانند در کاهش التهاب ناشی از سپسیس نقش داشته باشند و با کمک به بازیابی عملکرد صحیح اعضا، بقای مبتلایان به سپسیس را افزایش دهند (۷۴). بدین منظور، در درمان مدل‌های موشی مبتلا به سپسیس القایی از MSCs استفاده شد. نتایج نشان داد تیمار با MSCs به طور معنی‌داری سبب کاهش مرگ و میر در موش‌های سپتیک می‌شود. مکانیسم عمل MSCs، کاهش سطح سیتوکاین‌های التهابی سیستمیک یا ریوی و جلوگیری از آسیب حاد ریوی است. همچنین، فاگوسیتوز و سایر مکانیسم‌های باکتری‌کشی افزایش می‌یابد و در نهایت، به پاک‌سازی باکتری در موش‌های تیمار شده با MSCs و بازیابی عملکرد اندام‌ها منتهی می‌شود (۷۵).

عفونت‌های ناشی از Staphylococcus Staphylococcusها سهم بالایی در ایجاد عفونت‌های بیمارستانی دارند. شواهد نشان می‌دهند MSCs می‌توانند موجب افزایش پاک‌سازی باکتری در In vivo شوند. بدین منظور، Ratهای عفونی شده با Staphylococcus aureus مقاوم به متی‌سیلین، تحت درمان با MSCs قرار گرفتند. نتایج نشان داد تزریق MSCs با کاهش کلنی‌های باکتری و سیتوکاین‌ها و کموکاین‌هایی نظیر IL-6، IL-1β، IL-10 و CCL5 همراه است. در نهایت، می‌توان گفت MSCs با افزایش پاسخ‌های ایمنی ذاتی، افزایش بیان پپتیدهای ضد میکروبی و کاهش پاسخ‌های التهابی موجب کاهش عفونت ناشی از Staphylococcus در In vivo می‌شود (۷۶).

عفونت‌های انگلی

مالاریا: انگل Plasmodium عامل ایجاد مالاریا به وسیله‌ی کاهش پاسخ ایمنی و القای Treg در میزبان تکثیر و بقا می‌یابد. بررسی‌ها نشان داده‌اند در عفونت مالاریا، تعداد زیادی از MSCs به اعضای لنفاوی ثانویه و جایگاه انگل مالاریا فراخوانی می‌شوند (۷۰).

تزریق MSCs به موش بکر، با افزایش تولید IL-12 و سرکوب تولید IL-10 و کاهش معنی‌دار سلول‌های Treg موجب مقاومت میزبان در برابر مالاریا می‌شود (۷۷).

در مطالعه‌ی دیگری که اثر درمانی MSCs را در مالاریای مغزی بررسی نموده است، مشخص شد تزریق MSCs سبب کاهش میزان انگل، افزایش ظرفیت نوتروفیل‌های فاگوسیت کننده در مغز، کاهش رنگدانه‌ی مالاریا در طحال، کبد، کلیه، ریه و افزایش تعداد ماکروفاژهای کبدی می‌شود. MSCs اگر چه تأثیری بر آسیب‌های وارد شده به مغز نداشتند، اما موجب کاهش آسیب‌های کلیوی و کاهش انعطاف پذیری استاتیک ریه و افزایش بقای موش‌ها شدند (۷۸).

شاگاس: بیماری شاگاس توسط انگل Trypanozoma.Cruzi ایجاد می‌شود و مشکلات قلبی ایجاد می‌کند. به دلیل نقش سیستم

ایمنی در فیزیوپاتولوژی بیماری شاگاس و ویژگی تعدیل کنندگی ایمنی MSCs، فرضیه‌ای مطرح شد که MSCs می‌تواند برای درمان آسیب‌های قلبی ناشی از مرگ سلولی و کاردیومیوپاتی شاگاس مفید باشد. بدین منظور، مدل‌های موشی را با پروماستیگوت‌های تریپونوزوما آلوده کردند و یک ماه پس از ایجاد عفونت، موش‌ها را با MSCs نشان‌دار شده تحت درمان قرار دادند و مهاجرت آن‌ها را بررسی نمودند. نتایج نشان داد تزریق این سلول‌ها، باعث کاهش بار انگل و کاهش عوارض قلبی ناشی از این عفونت می‌شود (۷۹).

در مطالعه دیگری، اثر MSCs که تحت دستورزی ژنتیکی قرار گرفته بودند و سطح بالایی از Granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) را تولید می‌کردند، در مدل بیماری شاگاس بررسی شد. نتایج نشان داد موش‌های درمان شده با این سلول‌ها، سطح کمتری از مدیاتورهای التهابی نظیر IFN-γ، TNF-α و T-bet و سطح بالاتری از IL-10 را تولید می‌کنند. همچنین، افزایش درصد Treg و سلول‌های سرکوبگر مشتق از رده‌ی میلوئیدی (Myeloid-derived suppressor cells) در قلب موش‌های عفونی مشاهده شد. به این ترتیب، به نظر می‌رسد افزایش بیان G-CSF توسط MSCs اثرات تعدیل کنندگی آن‌ها را در موش‌های مبتلا به شاگاس افزایش داده است (۸۰).

شیستوزوما: بیماری شیستوزومیازیس، یک بیماری عفونی است که توسط انگل Schistosoma ایجاد می‌شود. این بیماری در مرحله‌ی حاد، گرانولوماهای کبدی و در مرحله‌ی مزمن، فیبروز کبدی ایجاد می‌کند. در مطالعاتی به منظور درمان فیبروز ناشی از انگل Schistosoma، از MSCs استفاده کردند. نتایج نشان داد MSCs در In vivo قادر به بهبود آسیب کبدی ایجاد شده توسط Schistosoma japonicum می‌باشد و اثر آن در ترکیب با داروی رایج Praziquantel افزایش می‌یابد. کاهش قطر گرانولوما، کاهش غلظت TGF-β1 و هیالورونیک اسید سرمی، کاهش کلاژن نوع ۳، کاهش آلفا- اکتین ماهیچه‌ی صاف و ویمنتین در بافت کبدی از دیگر تغییرات حاصل از پیوند MSCs در مدل شاگاس می‌باشد (۸۲-۸۱).

لیشمانیازیس: انگل Leishmania عامل بیماری عفونی لیشمانیازیس است. یکی از انواع مختلف این عفونت، لیشمانیای جلدی می‌باشد. تظاهرات این بیماری به صورت التهابات جلدی آغاز می‌شود و از حالت خود محدود شونده تا منتج به مرگ متفاوت می‌باشد. پاسخ‌های Th2 و سیتوکاین‌های IL-10، IL-2 و IL-4 باعث پیشرفت بیماری می‌شود، اما پاسخ‌های ایمنی مؤثر که به تولید NO، TNF-α و IFN-γ منجر شود، باعث کنترل انگل Leishmania major و حفاظت در موش‌های حساس می‌شود (۸۴-۸۳).

مطالعات مختلفی جهت بررسی اثر MSCs بر کنترل عفونت Leishmania major انجام شده است. نتایج نشان می‌دهد MSCs باعث تغییر پاسخ ماکروفاژ در عفونت Leishmania major در موش‌ها می‌شود. MSCs پیش شرطی شده با آنتی‌ژن محلول لیشمانیا، فنوتیپ‌های ضد التهابی را در ماکروفاژ در عفونت لیشمانیا القا می‌کنند و سبب پاک‌سازی سلول‌های آپوپتوتیک می‌شوند (۸۵). در مطالعه‌ی دیگری، هم‌کشتی ماکروفاژ با MSCs باعث افزایش نسبت TNF-α/IL-10 و جهت‌دهی ماکروفاژ M1 می‌گردد (۸۶).

عفونت‌های ویروسی

هپاتیت B: سیروز کبدی، یکی از عوارض مهم ناشی از ویروس هپاتیت B می‌باشد. در این عفونت، کاهش نسبت Treg/Th17 موجب آسیب‌های کبدی و فیبروز می‌شود. اثر پیوند MSCs در بیماران مبتلا به سیروز کبدی ناشی از هپاتیت B در برخی مطالعات بررسی شده است. نتایج نشان می‌دهد پیوند MSCs یک درمان مفید برای بیماران مبتلا به سیروز کبدی وابسته به هپاتیت B است. در بیماران پیوند شده، افزایش معنی‌دار سلول‌های Treg و کاهش معنی‌دار سلول‌های Th17 مشاهده شد. علاوه بر این، افزایش سطح سرمی TGF-β در هفته‌های اول پیوند و کاهش سیتوکاین‌های التهابی نظیر IL-17، TNF-α و IL-6 از نتایج این پیوند است. پیوند MSCs با جلوگیری از افزایش التهاب، تنظیم نسبت Treg/Th17 و افزایش بازسازی کبد، موجب بهبود عملکرد کبد و جلوگیری از فیبروز می‌شود (۸۷). تزریق MSCs در بیماران مبتلا به هپاتیت B یک روش ایمن است و موجب افزایش میزان بقای بیماران می‌شود (۸۸).

هپاتیت C: ویروس هپاتیت C، یکی دیگر از عوامل ایجاد سیروز کبدی می‌باشد. اثر پیوند MSCs در افراد مبتلا به هپاتیت C که End-stage بودند، بررسی شد. پس از پنج روز تزریق G-CSF، MSCs به بیماران پیوند شد. نتایج نشان داد MSCs با اثرات مؤثر بر عملکرد سنتزی کبد، نقش حمایتی در درمان بیماران دارد و موجب احیای عملکرد کبد می‌شود. تزریق MSCs در دو هفته‌ی اول، موجب افزایش S-albumin و پس از یک ماه، باعث افزایش غلظت پروترومبین و آلانین ترانسفراز می‌شود. ترکیب MSCs و G-CSF، نتیجه‌ی سلول‌درمانی را به میزان بالایی در بیماران مورد مطالعه افزایش می‌دهد. MSCs موجب کاهش فیبروز کبدی می‌شود که می‌تواند به طور مستقیم از طریق جلوگیری از شکل‌گیری کلاژن عمل کند (۸۹).

ویروس HIV: در بیماران مبتلا به Human immunodeficiency viruses (HIV) به دلیل تخریب لنفوسیت‌های T CD4 توسط ویروس HIV سیستم ایمنی تضعیف می‌شود. ویروس HIV بر عملکرد MSCs اثر دارد و موجب تغییر رفتار آن‌ها می‌شود. آنتی‌ژن Gp120 ویروس HIV بیان CXCR4 در MSCs را افزایش می‌دهد که موجب افزایش فراخوانی و پاسخ آن‌ها به SDF-1 می‌شود (۹۰).

امروزه، استفاده از سلول بنیادی برای درمان HIV بسیار مورد تحقیق و بررسی می‌باشد. اثر پیوند MSCs در بیماران با ایمنی غیر پاسخگو (Immune non-responders) مبتلا به HIV-1 صعب‌العلاج بررسی شد. نتایج نشان داد تزریق MSCs سبب افزایش سلول‌های TCD4 بکر و خاطره‌ی مرکزی در حال گردش می‌شود و موجب تجدید تولید IFN-γ و IL-2 در پاسخ به HIV-1 در بیماران با ایمنی غیر پاسخگو می‌شود. تغییر الگوی سیتوکاینی محیط، می‌تواند زمینه‌ساز تمایز پاسخ‌های ایمنی به سمت Th1 شود که نقش محوری در دفاع ضد این ویروس دارد. تزریق MSCs با کاهش پاسخ‌های بیش از حد فعال شده‌ی سیستمیک و تجدید پاسخ‌های ایمنی مؤثر در بیماران با ایمنی غیر پاسخگو، یک روش درمانی مفید می‌باشد. نتایج حاکی از آن است که همه‌ی بیماران به تزریق MSCs تحمل نشان می‌دهند و این تزریق، موجب افزایش بازسازی پاسخ‌های ایمنی در بیماران با ایمنی غیر پاسخگو می‌شود (۹۱). جدول ۱، استفاده از سلول‌های بنیادی مزانشیمی در برخی بیماری‌های عفونی در مطالعات حیوانی و انسانی را نشان می‌دهد.

محدودیت‌های استفاده‌ی بالینی از سلول‌های بنیادی مزانشیمی

امروزه، ارایه‌ی راه‌کارهایی جهت استفاده از MSCs در درمان و یافتن راه حل برای رفع محدودیت‌های آن، اهمیت بسیاری دارد. شمار زیادی از مطالعات نشان از امکان‌پذیری و ایمن بودن MSCs در درمان دارد. با این وجود، اختلاف در نتایج به دست آمده و تفاوت بازدهی MSCs در اغلب بیماری‌ها، یکی از چالش‌های این عرصه است. از جمله مسایل حل نشده در استفاده از MSCs، می‌توان به فقدان استانداردسازی تولید MSCs از طرف مراکز علمی و صنعتی اشاره کرد. تفاوت در روش‌های جداسازی، شرایط کشت و تکثیر، مکمل‌های سرمی و شیوه‌نامه‌های تحریکی متفاوت از علل تفاوت عملکرد MSCs می‌باشد. نوع سلول‌های ایمنی موجود در محیط، حالت و چگونگی فعال‌سازی سلول، نسبت MSCs به سلول‌های ایمنی و البته سطح سیتوکاین‌های محیطی، از مهم‌ترین عواملی هستند که بر نتیجه‌ی درمان با MSCs تأثیر می‌گذارند (۹۲).

MSCs بر حسب خاستگاهی که از آن جدا می‌شوند (چربی، مغز استخوان، بند ناف و غیره)، از لحاظ برخی ویژگی‌های زیستی از جمله توانایی تکثیر، پروتئین‌های ترشحی، قدرت تعدیل ایمنی، قدرت خود تجدید شوندگی، اثر بر تمایز سلول‌های سیستم ایمنی و قدرت مهاجرت و لانه‌گزینی تفاوت دارند. از دیگر علل تفاوت عملکرد MSCs، می‌توان به تفاوت در دهندگان سلول نیز اشاره کرد؛ چرا که مطالعات نشان داده‌اند MSCs جدا شده از دهندگان مختلف از نظر قدرت بقا و تکثیر با یکدیگر متفاوت هستند (۹۳).

یکی دیگر از عوامل مهم، مسیر ورود MSCs به بافت هدف است. رایج‌ترین روش تزریق وریدی MSCs است، که امکان دسترسی سلول به بافت‌های مختلف را فراهم می‌کند. با این حال، به دام افتادن سلول‌ها در طی مسیر، سبب کاهش تعداد سلول‌هایی می‌شود که به محل هدف مهاجرت می‌کنند (۱۴). روش دیگر، تزریق موضعی MSCs به محل آسیب و یا نزدیک به محل آسیب می‌باشد که تعداد سلول‌های بیشتری را در محل قرار می‌دهد، اما باید توجه داشت که انجام این روش برای اندام‌های داخلی بدن به روش‌های جراحی یا ابزار پیچیده نیاز دارد (۱۵). یکی دیگر از مشکلات استفاده از MSCs در درمان، بقای کوتاه مدت آن‌ها به علت مرگ سلولی بعد از پیوند می‌باشد. جهت بهبود چسبندگی سلولی و افزایش بقای آن‌ها می‌توان از عوامل رشد، سیتوکاین، پیش شرطی کردن با شرایط هیپوکسی و اصلاح ژنتیکی جهت افزایش بیان مولکول‌های چسبندگی استفاده کرد (۹۴).

به هر حال، باید مطالعات اساسی جهت مشخص نمودن منبع ایده‌آل MSCs، نحوه‌ی کشت و نگهداری سلول، سن مناسب دهنده، تحریک و یا فعال‌سازی قبل از پیوند، نحوه‌ی پیوند، دز بهینه و غیره صورت گیرد. از سوی دیگر، بر اساس مطالعات انجام شده، شیوه‌نامه‌ی جامعی در مورد پارامترهای انتخاب بیمار بسته به نوع بیماری ارایه گردد. همچنین، در همه حال باید تأثیرگذاری MSCs بر سیستم ایمنی میزبان و اثرات طولانی مدت آن مورد توجه قرار گیرد. امید است با رفع مشکلات، چشم‌انداز امیدوار کننده‌ای که در درمان مبتنی بر MSCs در بیماری‌های عفونی وجود دارد، به نتیجه برسد و به ارتقای بهداشت جامعه و سلامت بیمار کمک نماید.

نتیجه‌گیری

MSCs به دلیل خصوصیات زیستی مهم نظیر توانایی لانه‌گزینی در جایگاه التهاب، تمایز به رده‌های مختلف سلولی، ترشح انواع مولکول‌های زیست‌فعال، تحریک بازیابی سلول‌های آسیب دیده و ویژگی تنظیم ایمنی کاربردهای بالینی بسیاری دارد. این سلول‌ها با داشتن حسگرهایی برای شناسایی پاتوژن، قدرت مهاجرت به محل ورود عفونت، قدرت تغییر در ویژگی‌های تکثیری و تمایزی در اثر عفونت و ترشح عوامل محلول پس از شناسایی عامل عفونی، می‌توانند بر عملکرد سلول‌های ایمنی تأثیر بگذارند. MSCs دارای دو فنوتیپ پیش التهابی و ضد التهابی می‌باشد. تمایز این سلول به یکی از این فنوتیپ‌ها به شرایط محیطی از جمله الگوی سیتوکاینی محیط، حضور سلول‌های ایمنی در محل، وجود عوامل پاتوژنی، غلظت عوامل پاتوژنی، مدت زمان مواجهه‌ی سلول مزانشیمی با پاتوژن و تحریک انواع مختلف گیرنده‌های پاتوژنی بستگی دارد.

جدول ۱. پیوند سلول‌های بنیادی مزانشیمی در بیماری‌های عفونی

	نتیجه	اثر تزریق سلول بنیادی مزانشیمی	مقدار تزریق	نوع سلول بنیادی مزانشیمی/ راه تزریق	نمونه‌ی مطالعه	بیماری عفونی	رفرنس
مطالعات	کاهش رشد باکتری	افزایش hCAP-18/LL37	1×10^{6} cells	BM-MSCs/it	موش C57BL/6J	پنومونی	۵۸
حیوانی	افزایش پاک‌سازی باکتری و حفاظت در برابر عفونت	افزایش TLR4، BD2	1×10^{5} cells	UCB-MSCs/it	موش ICR	پنومونی	۶۰
	افزایش فاگوسیتوز، پاک‌سازی باکتری	کاهش CCL5، JE، KC، IL-10، IL-1β، IL-6	2.5×10^{5} cell	MSCs/iv	موش C57BL/6J	سپسیس- CLP	۷۵
	افزایش بقا، حفاظت در برابر آسیب اندام	افزایش IL-10/کاهش TNF-α، IL-4	1×10^{6} cells	BM-MSCs/iv	موش	سپسیس	۹۵
	کاهش عفونت استاف اورئوس مقاوم به متی‌سیلین	کاهش CCL5، IL-10، IL-1β، IL-6	$2\times10^{5,6,7}$ cells	BM-MSCs/iv	Rat نژاد Wistar	اسناف اورئوس	۷۶
	مقابله با مالاریا با تعدیل Treg و سیتوکاین	کاهش IL-10/افزایش IL12	$3\text{-}5\times10^{6}$ cells	BM-MSCs/iv	موش BALB/c	مالاریا	۷۷
	افزایش بقا، کاهش پارازیت	کاهش VEGF/افزایش HGF	1×10^{5} cells	BM-MSCs/iv	موش C57BL/6	مالاریای مغزی	۷۸
	کاهش اتساع بطن راست	عملکرد غیر مستقیم	3×10^{6} cells	BM-MSCs/iv	موش CD-1	شاگاس	۷۹
	کنترل بار انگلی و التهاب	کاهش IL-6، TNF-α، IFN-γ/افزایش IL-10	1×10^{6} cells	AD-MSCs/ip	موش C57/BL6-Tgn	شاگاس	۹۶
	اثرات تعدیل کنندگی	کاهش Tbet، TNF-α، IFN-γ/افزایش IL-10	1×10^{6} cells	BM-MSCs/ip	موش C57BL/6	شاگاس	۸۰
	افزایش بقا، کاهش قطر گرانولوما	کاهش Vimentin، Collagen3، α-SMA، HA، TGF-β1	5×10^{6} cells	BM-MSCs/iv	موش Kunming	شیستوزومیازیس	۸۲
	کاهش اندازه‌ی گرانولوما، بهبود عملکرد کبد	افزایش ALB/کاهش ALT، α-SMA	5×10^{6} cells	BM-MSCs/iv/ih	موش BALB/c	شیستوزومیازیس	۹۷
	عدم توانایی سلول بنیادی مزانشیمی در کنترل آسیب‌رسانی بیماری	افزایش IL-10، T CD4، T CD4	1×10^{6} cells	BM-MSCs/iv	موش BALB/c	لیشمانیازیس	۹۸
	مهار رشد قارچ کاندیدا آلبیکنس	افزایش IL-17/ کاهش TGF- β، NFκB pathway	1×10^{6} cells	BM-MSCs/iv	موش C57BL/6	کاندیدیازیس	۹۹
مطالعات	بهبود عملکرد سیستم ایمنی در کنترل عفونت	کاهش T-cell، CRP، IL-2، IFNγ، TNFα و IL-17	1×10^{6} cells/kg	BM-MSCs/iv	انسان	توبرکلوزیس MDR/XDR	۷۳
انسانی	تنظیم Treg/TH17 و بهبود عملکرد کبد	کاهش IL-6، TNF-α، IL-17، TH17/ افزایش TGF-β، Treg	$0.75\pm0.50\times10^{6}$ cells	BM-MSCs/ha	انسان	سیروز کبدی HBV	۸۷
	افزایش نرخ بقا و بهبود عملکرد کبد	افزایش MELD و Tbil scores	10×10^{5} cells/kg	BM-MSCs/iv	انسان	عفونت HBV-ACLF	۸۸
	اثرات مفید بر عملکرد سنتزی کبد	افزایش INR، AST، ALT، Bil، ALB	1×10^{6} cells/kg	BM-MSCs/iv	انسان	عفونت HCV-ESLD	۸۹
	بهبود عملکرد سیستم ایمنی	افزایش IL-2، IFN- γ، Naïve/central memory CD4 Tcell	0.5×10^{6} cells/kg	BM-MSCs/iv	انسان	عفونت HIV-1	۹۱
	بهبود عملکرد کبد	کاهش Bil، MELD/افزایش PC، ALB	1×10^{6} cells/kg	BM-MSCs/iv	انسان	سیروز کبدی HCV	۱۰۰

MDR: Multidrug-resistant; XDR: Extensively drug-resistant; CLP: Cecal ligation and puncture; HBV: Hepatitis B virus; ACLF: Acute chronic liver failure; HCV: Hepatitis C virus; ESLD: End stage liver disease; HIV: Human immunodeficiency virus; BM: Bone marrow; UCB: Umbilical cord blood; AD: Adipose derived; UC: Umbilical cord; IT: Intratracheally; Iv: Intravenously; Ip: Intraperitoneally; Ih: Intrahepatically; HA: Hepatic artery; hCAP: Human cathelicidin antimicrobial peptide; CRP: C-reactive protein; KC:

این ویژگی‌های منحصر به فرد، موجب شده است MSCs در کنترل بیماری‌های عفونی حاد و مزمن مورد توجه قرار گیرند. MSCs در برخی عفونت‌ها با ویژگی ضد التهابی و در برخی دیگر با ویژگی پیش التهابی به بهبود بیماری عفونی کمک می‌کنند. گاهی با تولید پپتیدهای ضد میکروبی، موجب پاک‌سازی عوامل عفونی می‌شوند و گاه با تولید عوامل رشد، عوارض بیماری عفونی را کاهش می‌دهند. در بعضی عفونت‌ها نیز با تغییر سطح سیتوکاین‌های محیطی، به مقابله با عوامل پاتوژنی می‌پردازند و در بعضی دیگر، با القای تمایز یا جلوگیری از تمایز سلول‌های سیستم ایمنی، نقش خود را ایفا می‌کنند. بررسی‌ها نشان می‌دهد این سلول‌ها، می‌توانند در درمان عفونت‌های باکتریایی، انگلی و ویروسی نقش مؤثری داشته باشند. انجام پژوهش‌های بیشتر و نتایج کارآزمایی‌های بالینی، می‌تواند به ارایه‌ی شیوه‌نامه‌ای جهت سلول‌درمانی با MSCs در بیماری‌های عفونی منجر شود.

تشکر و قدردانی

این مقاله منبع حمایت مالی ندارد.

References

1. Castro-Manrreza ME, Montesinos JJ. Immunoregulation by mesenchymal stem cells: Biological aspects and clinical applications. J Immunol Res 2015; 2015: 394917.
2. Le BK, Davies LC. Mesenchymal stromal cells and the innate immune response. Immunol Lett 2015; 168(2): 140-6.
3. Fan L, Hu C, Chen J, Cen P, Wang J, Li L. Interaction between mesenchymal stem cells and B-cells. Int J Mol Sci 2016; 17(5): E650.
4. Aggarwal S, Pittenger MF. Human mesenchymal stem cells modulate allogeneic immune cell responses. Blood 2005; 105(4): 1815-22.
5. Bouwman LI. Microbial ligands alter the fate of stem cells [MSc Thesis]. Utrecht, Netherlands: Utrecht University; 2009.
6. Li W, Ren G, Huang Y, Su J, Han Y, Li J, et al. Mesenchymal stem cells: a double-edged sword in regulating immune responses. Cell Death Differ 2012; 19(9): 1505-13.
7. Bernardo ME, Fibbe WE. Mesenchymal stromal cells: Sensors and switchers of inflammation. Cell Stem Cell 2013; 13(4): 392-402.
8. 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.
9. Alcayaga-Miranda F, Cuenca J, Khoury M. Antimicrobial activity of mesenchymal stem cells: Current status and new perspectives of antimicrobial peptide-based therapies. Front Immunol 2017; 8: 339.
10. Uccelli A, Moretta L, Pistoia V. Mesenchymal stem cells in health and disease. Nat Rev Immunol 2008; 8(9): 726-36.
11. Ankrum J, Karp JM. Mesenchymal stem cell therapy: Two steps forward, one step back. Trends Mol Med 2010; 16(5): 203-9.
12. Keating A. Mesenchymal stromal cells: new directions. Cell Stem Cell 2012; 10(6): 709-16.
13. Squillaro T, Peluso G, Galderisi U. Clinical trials with mesenchymal stem cells: An update. Cell Transplant 2016; 25(5): 829-48.
14. Glenn JD, Whartenby KA. Mesenchymal stem cells: Emerging mechanisms of immunomodulation and therapy. World J Stem Cells 2014; 6(5): 526-39.
15. Ullah I, Subbarao RB, Rho GJ. Human mesenchymal stem cells - current trends and future prospective. Biosci Rep 2015; 35(2).
16. Parekkadan B, Milwid JM. Mesenchymal stem cells as therapeutics. Annu Rev Biomed Eng 2010; 12: 87-117.
17. Ma S, Xie N, Li W, Yuan B, Shi Y, Wang Y. Immunobiology of mesenchymal stem cells. Cell Death Differ 2014; 21(2): 216-25.
18. Ryan JM, Barry F, Murphy JM, Mahon BP. Interferon-gamma does not break, but promotes the immunosuppressive capacity of adult human mesenchymal stem cells. Clin Exp Immunol 2007; 149(2): 353-63.
19. Han X, Yang Q, Lin L, Xu C, Zheng C, Chen X, et al. Interleukin-17 enhances immunosuppression by mesenchymal stem cells. Cell Death Differ 2014; 21(11): 1758-68.
20. Meisel R, Zibert A, Laryea M, Gobel U, Daubener W, Dilloo D. Human bone marrow stromal cells inhibit allogeneic T-cell responses by indoleamine 2,3-dioxygenase-mediated tryptophan degradation. Blood 2004; 103(12): 4619-21.
21. Avanzini MA, Bernardo ME, Cometa AM, Perotti C, Zaffaroni N, Novara F, et al. Generation of mesenchymal stromal cells in the presence of platelet lysate: A phenotypic and functional comparison of umbilical cord blood- and bone marrow-derived progenitors. Haematologica 2009; 94(12): 1649-60.
22. Dostert G, Mesure B, Menu P, Velot E. How do mesenchymal stem cells influence or are influenced by microenvironment through extracellular vesicles communication? Front Cell Dev Biol 2017; 5: 6.
23. Ghahremani PM, Soudi S, Ghanbarian H, Bolandi Z, Namaki S, Hashemi SM. Effect of efferocytosis of apoptotic mesenchymal stem cells (MSCs) on C57BL/6 peritoneal macrophages function. Life Sci 2018; 212: 203-12.
24. Corcione A, Benvenuto F, Ferretti E, Giunti D, Cappiello V, Cazzanti F, et al. Human mesenchymal stem cells modulate B-cell functions. Blood 2006; 107(1): 367-72.
25. Tabera S, Perez-Simon JA, Diez-Campelo M, Sanchez-Abarca LI, Blanco B, Lopez A, et al. The effect of mesenchymal stem cells on the viability, proliferation and differentiation of B-lymphocytes.

Haematologica 2008; 93(9): 1301-9.
26. Comoli P, Ginevri F, Maccario R, Avanzini MA, Marconi M, Groff A, et al. Human mesenchymal stem cells inhibit antibody production induced in vitro by allostimulation. Nephrol Dial Transplant 2008; 23(4): 1196-202.
27. Rosado MM, Bernardo ME, Scarsella M, Conforti A, Giorda E, Biagini S, et al. Inhibition of B-cell proliferation and antibody production by mesenchymal stromal cells is mediated by T cells. Stem Cells Dev 2015; 24(1): 93-103.
28. Del Fattore A, Luciano R, Pascucci L, Goffredo BM, Giorda E, Scapaticci M, et al. Immunoregulatory effects of mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles on T lymphocytes. Cell Transplant 2015; 24(12): 2615-27.
29. Hsu WT, Lin CH, Chiang BL, Jui HY, Wu KK, Lee CM. Prostaglandin E2 potentiates mesenchymal stem cell-induced IL-10+IFN-gamma+CD4+ regulatory T cells to control transplant arteriosclerosis. J Immunol 2013; 190(5): 2372-80.
30. Le Blanc K, Rasmusson I, Gotherstrom C, Seidel C, Sundberg B, Sundin M, et al. Mesenchymal stem cells inhibit the expression of CD25 (interleukin-2 receptor) and CD38 on phytohaemagglutinin-activated lymphocytes. Scand J Immunol 2004; 60(3): 307-15.
31. Groh ME, Maitra B, Szekely E, Koc ON. Human mesenchymal stem cells require monocyte-mediated activation to suppress alloreactive T cells. Exp Hematol 2005; 33(8): 928-34.
32. Ramasamy R, Tong CK, Seow HF, Vidyadaran S, Dazzi F. The immunosuppressive effects of human bone marrow-derived mesenchymal stem cells target T cell proliferation but not its effector function. Cell Immunol 2008; 251(2): 131-6.
33. Krampera M, Cosmi L, Angeli R, Pasini A, Liotta F, Andreini A, et al. Role for interferon-gamma in the immunomodulatory activity of human bone marrow mesenchymal stem cells. Stem Cells 2006; 24(2): 386-98.
34. Spaggiari GM, Moretta L. Cellular and molecular interactions of mesenchymal stem cells in innate immunity. Immunol Cell Biol 2013; 91(1): 27-31.
35. Sotiropoulou PA, Perez SA, Gritzapis AD, Baxevanis CN, Papamichail M. Interactions between human mesenchymal stem cells and natural killer cells. Stem Cells 2006; 24(1): 74-85.
36. Jiang XX, Zhang Y, Liu B, Zhang SX, Wu Y, Yu XD, et al. Human mesenchymal stem cells inhibit differentiation and function of monocyte-derived dendritic cells. Blood 2005; 105(10): 4120-6.
37. Nauta AJ, Kruisselbrink AB, Lurvink E, Willemze R, Fibbe WE. Mesenchymal stem cells inhibit generation and function of both CD34+-derived and monocyte-derived dendritic cells. J Immunol 2006; 177(4): 2080-7.
38. Spaggiari GM, Abdelrazik H, Becchetti F, Moretta L. MSCs inhibit monocyte-derived DC maturation and function by selectively interfering with the generation of immature DCs: central role of MSC-derived prostaglandin E2. Blood 2009; 113(26): 6576-83.
39. Zhang W, Ge W, Li C, You S, Liao L, Han Q, et al. Effects of mesenchymal stem cells on differentiation, maturation, and function of human monocyte-derived dendritic cells. Stem Cells Dev 2004; 13(3): 263-71.
40. Spees JL, Lee RH, Gregory CA. Mechanisms of mesenchymal stem/stromal cell function. Stem Cell Res Ther 2016; 7(1): 125.
41. Hashemi SM, Hassan ZM, Pourfathollah AA, Soudi S, Shafiee A, Soleimani M. In vitro immunomodulatory properties of osteogenic and adipogenic differentiated mesenchymal stem cells isolated from three inbred mouse strains. Biotechnol Lett 2013; 35(1): 135-42.
42. Hashemi SM, Hassan ZM, Pourfathollah AA, Soudi S, Shafiee A, Soleimani M. Comparative immunomodulatory properties of adipose-derived mesenchymal stem cells conditioned media from BALB/c, C57BL/6, and DBA mouse strains. J Cell Biochem 2013; 114(4): 955-65.
43. Cuerquis J, Romieu-Mourez R, Francois M, Routy JP, Young YK, Zhao J, et al. Human mesenchymal stromal cells transiently increase cytokine production by activated T cells before suppressing T-cell proliferation: Effect of interferon-gamma and tumor necrosis factor-alpha stimulation. Cytotherapy 2014; 16(2): 191-202.
44. Yousefi F, Ebtekar M, Soleimani M, Soudi S, Hashemi SM. Comparison of in vivo immunomodulatory effects of intravenous and intraperitoneal administration of adipose-tissue mesenchymal stem cells in experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE). Int Immunopharmacol 2013; 17(3): 608-16.
45. Ankrum JA, Ong JF, Karp JM. Mesenchymal stem cells: immune evasive, not immune privileged. Nat Biotechnol 2014; 32(3): 252-60.
46. Shirjang S, Mansoori B, Solali S, Hagh MF, Shamsasenjan K. Toll-like receptors as a key regulator of mesenchymal stem cell function: An up-to-date review. Cell Immunol 2017; 315: 1-10.
47. Yang K, Wang J, Wu M, Li M, Wang Y, Huang X. Mesenchymal stem cells detect and defend against gammaherpesvirus infection via the cGAS-STING pathway. Sci Rep 2015; 5: 7820.
48. Beutler B. Inferences, questions and possibilities in Toll-like receptor signalling. Nature 2004; 430(6996): 257-63.
49. Tomchuck SL, Zwezdaryk KJ, Coffelt SB, Waterman RS, Danka ES, Scandurro AB. Toll-like receptors on human mesenchymal stem cells drive their migration and immunomodulating responses. Stem Cells 2008; 26(1): 99-107.
50. Liotta F, Angeli R, Cosmi L, Fili L, Manuelli C, Frosali F, et al. Toll-like receptors 3 and 4 are expressed by human bone marrow-derived mesenchymal stem cells and can inhibit their T-cell modulatory activity by impairing Notch signaling. Stem Cells 2008; 26(1): 279-89.
51. Opitz CA, Litzenburger UM, Lutz C, Lanz TV, Tritschler I, Koppel A, et al. Toll-like receptor engagement enhances the immunosuppressive properties of human bone marrow-derived mesenchymal stem cells by inducing indoleamine-2,3-dioxygenase-1 via interferon-beta and protein

kinase R. Stem Cells 2009; 27(4): 909-19.
52. Fiedler T, Salamon A, Adam S, Herzmann N, Taubenheim J, Peters K. Impact of bacteria and bacterial components on osteogenic and adipogenic differentiation of adipose-derived mesenchymal stem cells. Exp Cell Res 2013; 319(18): 2883-92.
53. Waterman RS, Tomchuck SL, Henkle SL, Betancourt AM. A new mesenchymal stem cell (MSC) paradigm: Polarization into a pro-inflammatory MSC1 or an Immunosuppressive MSC2 phenotype. PLoS One 2010; 5(4): e10088.
54. Zheng G, Ge M, Qiu G, Shu Q, Xu J. Mesenchymal stromal cells affect disease outcomes via macrophage polarization. Stem Cells Int 2015; 2015: 989473.
55. Sohni A, Verfaillie CM. Mesenchymal stem cells migration homing and tracking. Stem Cells Int 2013; 2013: 130763.
56. Naaldijk Y, Johnson AA, Ishak S, Meisel HJ, Hohaus C, Stolzing A. Migrational changes of mesenchymal stem cells in response to cytokines, growth factors, hypoxia, and aging. Exp Cell Res 2015; 338(1): 97-104.
57. Harman RM, Yang S, He MK, Van de Walle GR. Antimicrobial peptides secreted by equine mesenchymal stromal cells inhibit the growth of bacteria commonly found in skin wounds. Stem Cell Res Ther 2017; 8(1): 157.
58. Krasnodembskaya A, Song Y, Fang X, Gupta N, Serikov V, Lee JW, et al. Antibacterial effect of human mesenchymal stem cells is mediated in part from secretion of the antimicrobial peptide LL-37. Stem Cells 2010; 28(12): 2229-38.
59. Alcayaga-Miranda F, Cuenca J, Martin A, Contreras L, Figueroa FE, Khoury M. Combination therapy of menstrual derived mesenchymal stem cells and antibiotics ameliorates survival in sepsis. Stem Cell Res Ther 2015; 6: 199.
60. Sung DK, Chang YS, Sung SI, Yoo HS, Ahn SY, Park WS. Antibacterial effect of mesenchymal stem cells against Escherichia coli is mediated by secretion of beta- defensin- 2 via toll- like receptor 4 signalling. Cell Microbiol 2016; 18(3): 424-36.
61. Sutton MT, Fletcher D, Ghosh SK, Weinberg A, van HR, Kaur S, et al. Antimicrobial Properties of Mesenchymal Stem Cells: Therapeutic Potential for Cystic Fibrosis Infection, and Treatment. Stem Cells Int 2016; 2016: 5303048.
62. Gupta N, Krasnodembskaya A, Kapetanaki M, Mouded M, Tan X, Serikov V, et al. Mesenchymal stem cells enhance survival and bacterial clearance in murine Escherichia coli pneumonia. Thorax 2012; 67(6): 533-9.
63. Meisel R, Brockers S, Heseler K, Degistirici O, Bulle H, Woite C, et al. Human but not murine multipotent mesenchymal stromal cells exhibit broad-spectrum antimicrobial effector function mediated by indoleamine 2,3-dioxygenase. Leukemia 2011; 25(4): 648-54.
64. Isakson M, de Blacam C, Whelan D, McArdle A, Clover AJ. Mesenchymal stem cells and cutaneous wound healing: Current evidence and future potential. Stem Cells Int 2015; 2015: 831095.
65. Lee DE, Ayoub N, Agrawal DK. Mesenchymal stem cells and cutaneous wound healing: novel methods to increase cell delivery and therapeutic efficacy. Stem Cell Res Ther 2016; 7: 37.
66. Ochiai H, Kishi K, Kubota Y, Oka A, Hirata E, Yabuki H, et al. Transplanted mesenchymal stem cells are effective for skin regeneration in acute cutaneous wounds of pigs. Regen Ther 2017; 7: 8-16.
67. Lee JW, Krasnodembskaya A, McKenna DH, Song Y, Abbott J, Matthay MA. Therapeutic effects of human mesenchymal stem cells in ex vivo human lungs injured with live bacteria. Am J Respir Crit Care Med 2013; 187(7): 751-60.
68. Monsel A, Zhu YG, Gennai S, Hao Q, Hu S, Rouby JJ, et al. Therapeutic effects of human mesenchymal stem cell-derived microvesicles in severe pneumonia in mice. Am J Respir Crit Care Med 2015; 192(3): 324-36.
69. Chelluri LK, Prasad C, Vennila P, Alla G, Adavi V, Ratnakar K, et al. Preliminary report on immunomodulation of mesenchymal stem cells in M.tb infection. J Infect Dis 2010; 8(1): 1-4.
70. Bhattacharya D, Dwivedi VP, Mona, Yadav V, Das G. Understanding the role of mesenchymal stem cells in infectious diseases: Focus on tuberculosis, malaria, sepsis and HIV. Electronic Journal of Biology 2016; 12(3): 247-53.
71. Raghuvanshi S, Sharma P, Singh S, Van Kaer L, Das G. Mycobacterium tuberculosis evades host immunity by recruiting mesenchymal stem cells. Proc Natl Acad Sci USA 2010; 107(50): 21653-8.
72. Joshi L, Chelluri LK, Gaddam S. Mesenchymal stromal cell therapy in MDR/XDR tuberculosis: A concise review. Arch Immunol Ther Exp (Warsz) 2015; 63(6): 427-33.
73. Skrahin A, Ahmed RK, Ferrara G, Rane L, Poiret T, Isaikina Y, et al. Autologous mesenchymal stromal cell infusion as adjunct treatment in patients with multidrug and extensively drug-resistant tuberculosis: an open-label phase 1 safety trial. Lancet Respir Med 2014; 2(2): 108-22.
74. Matthay MA, Pati S, Lee JW. Concise review: mesenchymal stem (stromal) cells: Biology and preclinical evidence for therapeutic potential for organ dysfunction following trauma or sepsis. Stem Cells 2017; 35(2): 316-24.
75. Mei SH, Haitsma JJ, Dos Santos CC, Deng Y, Lai PF, Slutsky AS, et al. Mesenchymal stem cells reduce inflammation while enhancing bacterial clearance and improving survival in sepsis. Am J Respir Crit Care Med 2010; 182(8): 1047-57.
76. Yuan Y, Lin S, Guo N, Zhao C, Shen S, Bu X, et al. Marrow mesenchymal stromal cells reduce methicillin-resistant Staphylococcus aureus infection in rat models. Cytotherapy 2014; 16(1): 56-63.
77. Thakur RS, Tousif S, Awasthi V, Sanyal A, Atul PK, Punia P, et al. Mesenchymal stem cells play an important role in host protective immune responses against malaria by modulating regulatory T cells. Eur J Immunol 2013; 43(8): 2070-7.
78. Souza MC, Silva JD, Padua TA, Torres ND, Antunes MA, Xisto DG, et al. Mesenchymal stromal cell therapy attenuated lung and kidney injury but not brain damage in experimental cerebral malaria. Stem Cell Res Ther 2015; 6: 102.

79. Jasmin, Jelicks LA, Koba W, Tanowitz HB, Mendez-Otero R, Campos de Carvalho AC, et al. Mesenchymal bone marrow cell therapy in a mouse model of Chagas disease. Where do the cells go? PLoS Negl Trop Dis 2012; 6(12): e1971.
80. Silva DN, Souza BSF, Vasconcelos JF, Azevedo CM, Valim CXR, Paredes BD, et al. Granulocyte-colony stimulating factor-overexpressing mesenchymal stem cells exhibit enhanced immunomodulatory actions through the recruitment of suppressor cells in experimental chagas disease cardiomyopathy. Front Immunol 2018; 9: 1449.
81. Xu HJ, Qian H, Zhu W, Zhang X, Yan YM, Zhang LL, et al. Inhibition of culture supernatant of mesenchymal stem cells on macrophages RAW264.7 activated by soluble egg antigen of Schistosoma japonicum. Zhongguo Ji Sheng Chong Xue Yu Ji Sheng Chong Bing Za Zhi 2011; 29(6): 425-30. [In Chinese].
82. Xu H, Qian H, Zhu W, Zhang X, Yan Y, Mao F, et al. Mesenchymal stem cells relieve fibrosis of Schistosoma japonicum-induced mouse liver injury. Exp Biol Med (Maywood) 2012; 237(5): 585-92.
83. Noormehr H, Zavaran HA, Soudi S, Beyzay F. Enhancement of Th1 immune response against Leishmania cysteine peptidase A, B by PLGA nanoparticle. Int Immunopharmacol 2018; 59: 97-105.
84. Soudi S, Hosseini AZ, Hashemi SM. Co-administration of rectal BCG and autoclaved Leishmania major induce protection in susceptible BALB/c mice. Parasite Immunol 2011; 33(10): 561-71.
85. Khosrowpour Z, Hashemi SM, Mohammadi-Yeganeh S, Soudi S. Pretreatment of mesenchymal stem cells with Leishmania major soluble antigens induce anti-inflammatory properties in mouse peritoneal macrophages. J Cell Biochem 2017; 118(9): 2764-79.
86. Dameshghi S, Zavaran-Hosseini A, Soudi S, Shirazi FJ, Nojehdehi S, Hashemi SM. Mesenchymal stem cells alter macrophage immune responses to Leishmania major infection in both susceptible and resistance mice. Immunol Lett 2016; 170: 15-26.
87. Xu L, Gong Y, Wang B, Shi K, Hou Y, Wang L, et al. Randomized trial of autologous bone marrow mesenchymal stem cells transplantation for hepatitis B virus cirrhosis: regulation of Treg/Th17 cells. J Gastroenterol Hepatol 2014; 29(8): 1620-8.
88. Lin BL, Chen JF, Qiu WH, Wang KW, Xie DY, Chen XY, et al. Allogeneic bone marrow-derived mesenchymal stromal cells for hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure: A randomized controlled trial. Hepatology 2017; 66(1): 209-19.
89. Salama H, Zekri AR, Medhat E, Al Alim SA, Ahmed OS, Bahnassy AA, et al. Peripheral vein infusion of autologous mesenchymal stem cells in Egyptian HCV-positive patients with end-stage liver disease. Stem Cell Res Ther 2014; 5(3): 70.
90. Li L, Lim RZL, Lee LSU, Chew NSY. HIV glycoprotein gp120 enhances mesenchymal stem cell migration by upregulating CXCR4 expression. Biochim Biophys Acta Gen Subj 2018; 1862(8): 1790-800.
91. Zhang Z, Fu J, Xu X, Wang S, Xu R, Zhao M, et al. Safety and immunological responses to human mesenchymal stem cell therapy in difficult-to-treat HIV-1-infected patients. AIDS 2013; 27(8): 1283-93.
92. Mattar P, Bieback K. Comparing the immunomodulatory properties of bone marrow, adipose tissue, and birth-associated tissue mesenchymal stromal cells. Front Immunol 2015; 6: 560.
93. Samsonraj RM, Rai B, Sathiyanathan P, Puan KJ, Rotzschke O, Hui JH, et al. Establishing criteria for human mesenchymal stem cell potency. Stem Cells 2015; 33(6): 1878-91.
94. Lee S, Choi E, Cha MJ, Hwang KC. Cell adhesion and long-term survival of transplanted mesenchymal stem cells: a prerequisite for cell therapy. Oxid Med Cell Longev 2015; 2015: 632902.
95. Saeedi P, Halabian R, Fooladi AAI. Antimicrobial effects of mesenchymal stem cells primed by modified LPS on bacterial clearance in sepsis. J Cell Physiol 2019; 234(4): 4970-86.
96. Mello DB, Ramos IP, Mesquita FC, Brasil GV, Rocha NN, Takiya CM, et al. Adipose Tissue-derived mesenchymal stromal cells protect mice infected with trypanosoma cruzi from cardiac damage through modulation of anti-parasite immunity. PLoS Negl Trop Dis 2015; 9(8): e0003945.
97. El-Shennawy SF, Abdel Aaty HE, Radwan NA, Abdel-Hameed DM, Alam-Eldin YH, El-Ashkar AM, et al. Therapeutic potential of mesenchymal stem cells on early and late experimental hepatic schistosomiasis model. J Parasitol 2015; 101(5): 587-97.
98. Pereira JC, Ramos TD, Silva JD, de Mello MF, Pratti JES, da Fonseca-Martins AM, et al. Effects of Bone marrow mesenchymal stromal cell therapy in experimental Cutaneous leishmaniasis in BALB/c mice induced by Leishmania amazonensis. Front Immunol 2017; 8: 893.
99. Yang R, Liu Y, Kelk P, Qu C, Akiyama K, Chen C, et al. A subset of IL-17(+) mesenchymal stem cells possesses anti-Candida albicans effect. Cell Res 2013; 23(1): 107-21.
100. El-Ansary M, Abdel-Aziz I, Mogawer S, Abdel-Hamid S, Hammam O, Teaema S, et al. Phase II trial: Undifferentiated versus differentiated autologous mesenchymal stem cells transplantation in Egyptian patients with HCV induced liver cirrhosis. Stem Cell Rev 2012; 8(3): 972-81.

DOI: *10.22122/jims.v37i522.11237* *Published by Vesnu Publications*

Journal of Isfahan Medical School **Vol. 37, No. 522, 2nd Week, June 2019**

Received: 05.01.2019 Accepted: 28.03.2019 Published: 29.05.2019

A Review on Mesenchymal Stem Cells and Their Function in Response to Infection

Elham Zanganeh[1], Sara Soudi[2], Ahmad Zavaran-Hosseini[3]

Review Article

Abstract

Background: Self-renewal, multipotent, and immunomodulatory are properties of mesenchymal stem cells (MSCs) that make them a good candidate for cell therapy. Recently, MSCs and their secretions are considered in control of infectious disease. MSCs can recognize pathogens, migrate to infection site, and fight against them by redirecting immune responses and anti-microbial peptide secretion. In this review, the therapeutic role of MSCs in infectious disease is discussed.

Methods: In this review article, we searched MSCs, interaction of MSCs and immune cells, MSCs in infection, and MSCs therapy in infectious disease as key words in valid databases including PubMed, Science Direct, Scopus, and Google scholar. Finally, 100 articles were selected and reviewed completely.

Findings: According to the studies, MSCs therapy is a promising method for control of infectious disease. MSCs interact with both host immune systems and pathogen. The result of this interaction is inflammatory and anti-inflammatory responses, secretion of antimicrobial peptides, and influence on the differentiation and function of immune cells.

Conclusion: Positive and negative effects of MSCs in the direction of immune response depend on the number of injections, infection phase, and stimulation of MSCs receptors. Therefore, comprehensive studies are needed to represent effective therapeutic protocols for any infectious disease.

Keywords: Mesenchymal stem cells, Infection, Inflammation, Cell therapy

Citation: Zanganeh E, Soudi S, Zavaran-Hosseini A. **A Review on Mesenchymal Stem Cells and Their Function in Response to Infection.** J Isfahan Med Sch 2019; 37(522): 357-71.

1- MSc Student, Department of Immunology, School of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran
1- Assistant Professor, Department of Immunology, School of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran
1- Professor, Department of Immunology, School of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran
Corresponding Author: Sara Soudi, Email: soudi@modares.ac.ir