



评 述

间充质干细胞的免疫调节能力——临床治疗的希望

朱雅姝, 赵春华*

中国医学科学院基础医学研究所组织工程中心, 北京 100005

* 联系人, E-mail: chunhuaz@public.tpt.tj.cn

收稿日期: 2009-06-05; 接受日期: 2009-06-13

国家高技术研究发展计划(批准号: 2006AA02A109 和 2006AA02A115)和长江学者奖励计划资助项目

摘要 在近几年中, 间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)逐渐因其所具备的免疫调节特性而得到科研领域的高度重视. 由于 MSCs 可以在体外迅速扩增至临床治疗所需要的细胞数量, 为器官移植和自身免疫性疾病等临床治疗提供了新的手段. 但 MSCs 发挥免疫调节作用的机制依然未被研究清楚, 从而阻碍了其在临床上的应用. 本文对间充质干细胞的非特异性免疫调节能力、可能机制的研究进展及其在疾病动物模型实验和临床研究应用方面进行综述, 并分析探讨未来研究发展的方向, 为将来的临床应用提出可行性建议.

关键词间充质干细胞
免疫调节
自身免疫性疾病
机制

间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)是一群中胚层来源的具有自我更新和多向分化潜能的多能干细胞^[1]. 在成体组织中, MSCs 主要存在于骨髓和脂肪中, 且有研究发现其在骨髓、胎盘、胰腺、肌肉、胎儿肝脏、脐血等组织中也广泛存在^[2-9]. 因取材的广泛方便、体外扩增操作的简单迅速及其可塑性使得 MSCs 在临床治疗中有广阔的应用前景. 在已进行临床治疗探索研究的诸多种类的干细胞中, MSCs 可能是最易引起研究人员兴趣的一种. 因为, MSCs 除了具备干细胞的多系分化潜能之外, 还具有特殊的低免疫原性和免疫调节能力^[10]. 这种免疫调节能力不仅能够在外周免疫耐受、移植耐受、自身免疫、肿瘤逃避中发挥作用, 也能在母-胎耐受中进行调节. 但 MSCs 发挥免疫调节功能的机制可能非常复杂, 目前尚被未阐明, 因此对该领域的研究也日益受到重视.

1 间充质干细胞的免疫调节作用**1.1 MSCs 的非特异性免疫调节能力**

MSCs 的免疫调节效应是没有抗原特异性和选择性的, 对各种免疫细胞, 如 T 淋巴细胞, B 淋巴细胞, 树突状细胞(DC), 自然杀伤细胞(NK)等, 无论同体还是异体来源, 均具有免疫调节作用. 本实验室最近的工作证明, 这种无特异性的抑制增殖能力也对不同来源的恶性肿瘤细胞同样有效, 而且该能力依赖于干细胞特异因子 NANOG 的表达^[11]. 同时有研究发现, 间充质干细胞的免疫调节作用在其体外诱导分化后仍然存在, 可能与 MSCs 在体外的诱导分化的不完全有关^[12]. 不同组织来源的间充质干细胞具有相似的免疫调节作用^[13,14]. MSCs 对于不同免疫细胞的体外免疫调节能力已有了大量的研究报道和综述(表 1).

1.2 MSCs 的免疫调节机制分析

体外扩增的 MSCs 具有免疫调节作用, 已经为多

个独立的实验室所证实, 但是 MSCs 的免疫调节机制, 尚不完全清楚, 而且不同的实验室有相当不同的结果, 现在对它的机制认识主要包括以下几点.

(1) MSCs 分泌可溶性细胞因子所发挥的作用. MSCs 分泌大量的可溶性细胞因子, 如包括巨噬细胞集落刺激因子(M-CSF)、白细胞介素(IL-6, 7, 8, 11, 12, 14, 15)和白血病抑制因子(LIF)、转化生长因子 β (TGF- β)、肝上皮生长因子(HGF)、血管内皮生长因子(VEGF)、前列腺素(PGE2)、基质金属蛋白酶2(MMP2)等^[20,30~33]. 由于在使用半透膜把 MSCs 和免疫细胞分割开后, 免疫调节作用依然存在, 所以很多研究者认为 MSCs 抑制免疫细胞增殖、活化是通过分泌可溶性的抑制性因子实现的. 目前已被证实且发挥作用的因子有很多种, 其中主要包括 TGF- β 1, HGF, PGE2, IL-10, NO, 吲哚胺-2,3-双加氧酶(IDO) 等^[34~37]. 其中 PGE2 参与抑制 B 细胞活化、诱导调节性 T 亚群增殖; 但由于对 TGF- β 同型异构体了解欠缺且检测困难, TGF- β 在 MSCs 免疫负调节中的作用报道不一, 仍需进一步确证 3 种亚型的作用差异. 可能还包括很多还没有被发现的细胞因子. 同时活化的淋巴细胞所分泌的细胞因子对 MSCs 的免疫调节作用也有很大的影响. 如 Aggarwal 和 Pittenger^[15]报道了肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor α , TNF- α)可以使 MSCs 分泌的前列腺素增加 100 倍, 干扰素- γ (IFN- γ)是调节

MSCs 的免疫功能的另外一个很有争议的因子, 也可以促进 MSCs 分泌前列腺素和 IDO^[38], 这种微环境能抑制 T 细胞活化和防止免疫排斥反应^[37], 在母-胎耐受中也存在这种机制^[39]. 但同时 IFN- γ 可以促进 MSCs 表达主要组织相容性复合体(MHC)一类和二类分子^[40,41]. 实际上 MSCs 的免疫调节作用可能是通过分泌多种因子来共同调节的, 同时免疫微环境也可以调节 MSCs 的免疫调节功能.

(2) MSCs 与细胞间的直接接触介导其免疫调节活性. Krampera 等人^[42]认为, 细胞之间必须接触才能产生抑制. Di Nicola 等人^[43]认为, MSCs 与 T 细胞之间的接触虽然可以增加其抑制作用, 但细胞之间接触并非必需. 但若允许 MSCs 与 T 细胞直接接触, 抑制 T 细胞增殖作用则进一步增强. 虽然 MSCs 可能通过这种细胞间直接接触发挥其免疫抑制活性, 但究竟有哪些表面分子介导了这种细胞间的相互作用还有待进一步研究. 最新一项研究^[44]推动了该方向的进展, MSCs 细胞表面组成性表达的组织相容性白细胞抗原 G(HLA-G)参与介导了 MSCs 的免疫抑制作用.

(3) 抗原递呈细胞(APC)参与介导 MSCs 的免疫调节. Beyth 等人^[45]研究发现, 在 MSCs 与纯化的 T 细胞培养中, 增加 APC 的量, 能抑制 T 细胞应答和增殖, 这种抑制是细胞接触和浓度依赖的, 同时分泌大量 IL-2, 10 和不成熟的 APC. 当加入促使 APC 成熟

表 1 间充质干细胞对免疫细胞的体外调节效应

免疫细胞种类	MSCs 的免疫调节效应	参考文献
T 细胞	① 抑制所有种类的 T 细胞增殖, 细胞周期被停滞在 G0/G1 期 ② 抑制活化(抑制活化的标志 CD25 及 CD69 等表达) ③ 改变 T 淋巴亚群的比例(如增加调节性 T 细胞比例) ④ 抑制 T 细胞的因子(如 IFN- γ)分泌	[15~20]
DC 细胞	① 抑制 DC 的发育及成熟(抑制 CD14+ 的单核细胞分化为不成熟的 DC; 抑制 CD34 ⁺ 细胞来源 DC 的分化和功能; 抑制不成熟的 DC 向成熟 DC 发育, 减少 CD80 和 CD86 的表达) ② 诱导成熟 DC 分化成 Jagged-2 依赖的新型调节性 DC ③ 抑制细胞因子(TNF- α)分泌 ④ 干扰 DC 迁移能力(CCL19 下调)	[21~26]
B 细胞	① 抑制增殖, 细胞周期被停滞在 G0/G1 期 ② 抑制 B 细胞分泌免疫球蛋白 IgM, IgG 和 IgA ③ 影响趋化功能(如 B 细胞表面 CXCL12, CXCL13, CXCR4 配体, CXCR5 配体表达下调)	[27,28]
NK 细胞	① 抑制增殖 ② 改变细胞的表型(如减低 CD56 的表达) ③ 抑制 NK 细胞的因子(如 TNF- α , IL-10)分泌 ④ 抑制细胞毒作用(针对表达 MHC-I 类分子的靶细胞)	[29,30]

的因子时, MSCs 对 T 细胞抑制作用被部分地削弱. 说明 MSCs 参与免疫调节是间接地通过依赖 APC 的诱导调节, 而 APC 数量的增长又受控于组织的微环境.

(4) 诱导 T 细胞凋亡. Augello 等人^[46]研究发现, MSCs 抑制被刺激细胞、非特异丝裂原和抗原肽刺激的鼠脾细胞(T, B 淋巴细胞)的增殖是通过活化程序性死亡 1 途径(PD1)到 PDL1 和 PDL2. Plumas 等人^[47]的研究认为, MSCs 抑制 T 细胞增殖是通过诱导活化的 T 细胞凋亡, 但是对静止的 T 细胞不起作用, 这种作用与 MSCs 分泌吡啶胺-2,3-加双氧酶使色氨酸转化为尿氨酸有关.

(5) 通过信号通路介导形成的综合网络调控作用. 本研究分别陈述了 MSCs 分泌细胞因子和细胞直接接触两方面的工作, 但实际上这两个方面的作用可能是共同存在的. Di Nicola 等人^[43]的研究表明, MSCs 和 T 细胞的细胞间直接接触和 MSCs 产生的可溶性的细胞因子都在 MSCs 的免疫抑制中起着一定的作用. 但应该注意的是, 无论是细胞之间的接触还是分泌到细胞外的可溶性因子, 它们仅仅是实施这一复杂效应的启动步骤, 这些启动步骤继而引起了细胞内怎样的变化, 究竟是怎样的机制导致了免疫细胞随后发生的那些生物学改变, 这些问题正引导着科学家的深入探索. 在本研究组最新的一项研究^[25]结果中意外发现, MSCs 能够在体外诱导完全成熟的 DCs 分化成一种 Ia 低表达、CD11b 高表达的新型调节性 DCs, 强烈抑制淋巴细胞的增殖反应, 同时也探测到这种 DCs 表面 Jagged-2 分子的大规模上调, 并证明了其免疫学特性是 Jagged-2 依赖性的. 因而推测 MSCs 还有可能调节完全成熟的 DCs 逃脱其抗原递呈后的凋亡命运, 使其分化成一种新型的 Jagged-2 依赖的调节性 DCs, 间接发挥其免疫调节活性, 从而解释了异基因来源的 MSCs 体内分化后不发生排斥反应的另一种可能机制. Jagged-2 属于 Notch 信号的一种细胞表面配体, 提示 Notch 信号通路可能介导了 MSCs 对 DC 的免疫调节效应. Liotta 等人^[48]发现, MSCs 表面表达的 TLR3 和 TLR4 受体能够削弱 Notch 信号的活化, 并阻止 MSCs 对 T 细胞的免疫调

节能力, 而这一逆调控的过程在体内受到危险性感染时尤为重要. Li 等人^[49]则证明, Notch 信号的活化直接参与了 MSCs 诱导 CD34⁺单核细胞向调节性 DC 分化的过程. 除了 Notch 信号通路, 目前正在被研究的可能参与该免疫调节过程的细胞信号通路还涉及到了 TGF- β , IGF, IDO, PGE2 等^[50]. 需要注意的是, MSCs 所分泌的众多细胞因子也可能通过协同作用, 而共同影响着免疫调节效应. 比如在对 T 调节细胞的分化过程中就涉及到了 IL-6 和 TGF- β 的相互协调作用, 这个过程中还包含了转录因子 Foxp3 的必需表达和细胞内 P38 MAP 激酶信号通路的活化^[51,52]. 因此, 可以认为 MSCs 的免疫调节机制是相当复杂的, 它综合了微环境、细胞因子、信号传导等多种作用而形成相互关联的网络调控方式(图 1). 对该网络的深入了解还需进一步的工作.

2 MSCs 的免疫调节能力在临床应用上的探讨

作为临床应用的希望, 间充质干细胞的这些免疫调节优势已经在许多不同的疾病动物模型中开展了研究, 包括异体免疫排斥(器官和干细胞移植)、自身免疫和肿瘤免疫. 而且, 相应的临床病例也有报道. 但从目前的研究中发现, MSCs 的这种免疫调节能力对于急性炎症似乎更有效, 在慢性或稳定性的炎症状况下 MSCs 的免疫耐受效应并不理想. 可能是因为在这种情况下, 并不需要其再去控制已经超负荷的免疫系统反应^[53].

2.1 MSCs 对急性移植物抗宿主病(acute graft-versus-host disease, aGVHD)的治疗作用

MSCs 对 GVHD 的治疗作用, 首先在动物实验中得到证实. Min 等人^[54]的研究发现, IL-10 过表达的 MSCs 对移植物抗宿主病(GVHD)有更好的治疗效果, 但是也有相反的结论^[55]. Lazarus 等人^[56]用 HLA 相合的骨髓或未分选的外周血干细胞和供者 MSCs 共输入治疗高危的白血病患者, 没有发现明显毒性反应. 在可评价的 15 例患者中, 2 例形成 MSCs 嵌合体, 无 ~ 级 GVHD, 3 例有 级、12 例有 级 GVHD, 初步结果表明对预防 GVHD 有效, 是否能减少、减轻

GVHD 需更多的观察. Le 等人^[57]率先报道了用第三者的骨髓来源的 MSCs 治疗 度急性 GVHD 的个案, 发现明显有效. 随后在进一步的研究^[58]中, 使用 MSCs 单次或者两次静脉注射治疗类固醇耐药的 VHD, 75%患者 GVHD 消失, 而且患者的生存率和没有用 MSCs 治疗的患者比较也有明显提高. Fang 等人^[59]报道了用脂肪来源的 MSCs 治疗耐药的急性 GVHD 也有很好的疗效. 但 MSCs 对于慢性移植植物抗宿主病(chronic Graft-versus-host disease, cGVHD)的治疗还未见报道.

2.2 MSCs 对自身免疫性疾病的治疗

目前临床上对自身免疫病的治疗, 主要是采取非特异性抑制机体免疫功能的措施. 免疫抑制剂的使用, 虽然在一定程度上减轻了自身免疫性疾病的

症状, 但不能从根本上控制疾病的发展.

(1) MSCs 治疗系统性红斑狼疮(SLE). 目前干细胞移植治疗 SLE, 给 SLE 患者带来了新的希望, 其中造血干细胞的移植治疗已经应用于临床^[60]. 但是 Ikehara^[61]应用 MLR/lpr 狼疮鼠的模型比较了传统的骨髓移植和包含有一定数量的 T 细胞和 MSCs 的骨髓移植的疗效, 结果提示传统的骨髓移植只能暂时缓解自身免疫性疾病的症状, 但接受了含有 MSCs 输注组的鼠生存时间超过两年依然未显示出任何自身免疫性疾病的症状.

Deng 等人^[62]的研究发现, 在 BXSB 的 SLE 小鼠模型中, 单纯采用 MSCs 移植, 移植后 1~5 周内能够显著抑制抗核抗体(ANA)的水平, 并且可以使 BXSB 小鼠的寿命明显延长. 在体外实验中, 骨髓源 MSCs 可以显著抑制 BXSB 来源的 B 细胞的增殖和早期活

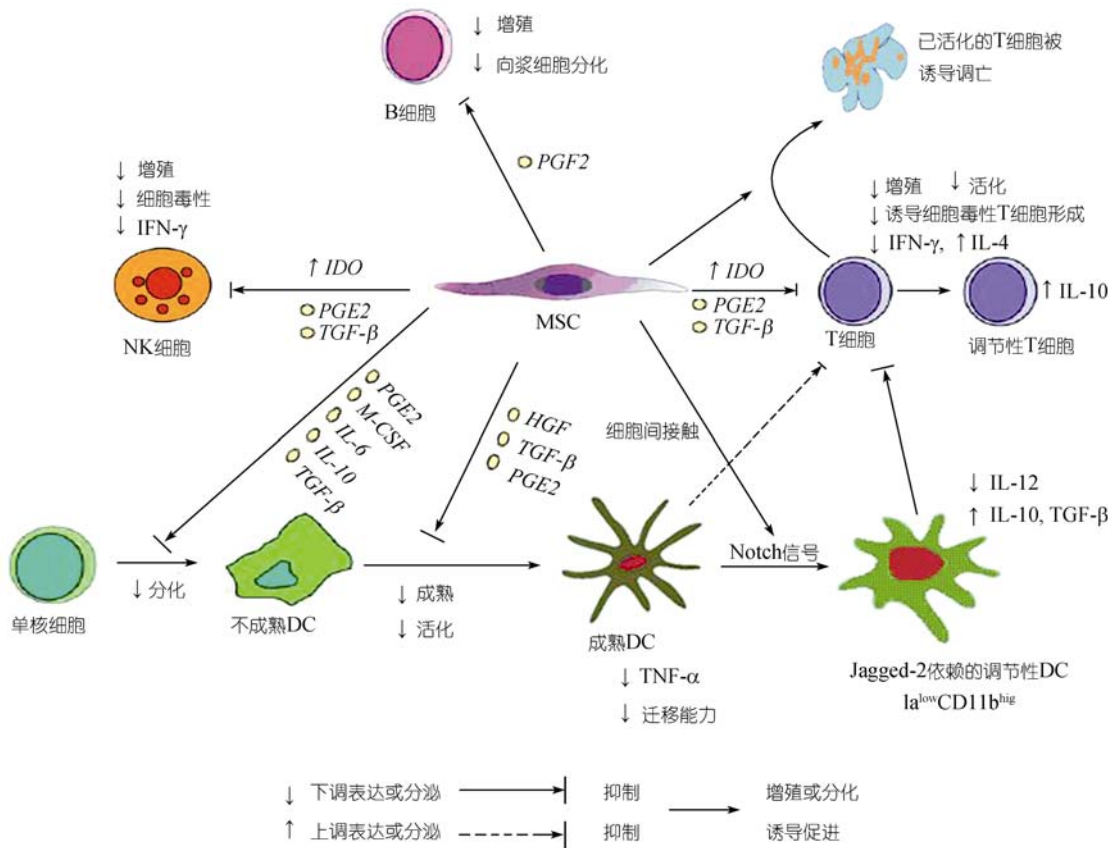


图 1 间充质干细胞的免疫调节机制模式图

Ia^{low}: 低水平表达 Ia 分子; CD11b^{high}: 高水平表达 CD11b

化, 即 CD25 的表达, 使 B 细胞分泌 IgG 水平明显下降, BXSb 来源的 T 细胞和 MSCs 共培养能够显著下调 IL-4 生成细胞比例, 相应的 IFN- γ 生成细胞则上升. 提示 MSCs 可以调节异常的 Th0 分化平衡, 同时在一定程度上纠正 BXSb 的 Th0 分化平衡. 上述研究可能部分解释了骨髓源 MSCs 移植治疗 SLE 有效的机制.

(2) MSCs 治疗类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA). 已有研究显示, 使用 MSCs 移植治疗胶原诱导的关节炎(自体免疫性关节炎动物模型), 可以避免严重的骨和软骨的破坏^[63], 降低复发率^[64]. 但 Djouad 等人^[65]在相同的动物模型中得出了完全相反的结论, MSCs 移植对于治疗胶原诱导的关节炎没有任何作用, 但是由于在小鼠的关节腔内并没有发现移植的 MSCs, 所以实验动物的症状加重, 可能并不是由 MSCs 所导致的. 在体外实验中, 他们发现 TNF- α 可以逆转 MSCs 对 T 细胞增殖的抑制作用, 认为在胶原蛋白诱导形成的关节炎动物模型中 MSCs 没有发挥治疗作用可能与此有关.

(3) MSCs 治疗多发性硬化(multiple sclerosis, MS). Zappia 等人^[66]利用 EAE 模型评价了 MSCs 的疗效, 实验性自身免疫性脑脊髓炎(experimental autoimmune encephalomyelitis, EAE)是 T 细胞和巨噬细胞诱导的自身免疫性中枢神经系统炎症, 是常用的 MS 的动物模型. 他们发现, MSCs 移植在 EAE 炎症初期十分有效, 神经系统的病理结果显示 MSCs 移植后炎性渗出减少, 神经脱髓鞘也减少, 同时移植的 MSCs 可以在受体小鼠的淋巴结被发现, 但是在炎症的稳定期 MSCs 移植则没有疗效. 因而有研究者^[66,67]认为, MSCs 诱导 T 细胞无反应性可能发生在二级淋巴器官中.

3 展望

综上所述, MSCs 是一种广泛分布于成体各个组织器官中的一种具有多系分化潜能的干细胞, 体外培养易于扩增. MSCs 具有和 ES 细胞相似的自我更新能力和分化潜能, 可以分化为 3 个胚层的细胞. MSCs 具有低免疫原性的特点, 不受 MHC 的限制. 该特性使 MSCs 成为组织工程理想的种子细胞, 使干细胞产业化生产成为可能. MSCs 所特有的免疫调节作用, 在临床应用方面有更加广阔的前景, 目前非 HLA 相合的 MSCs 已经在临床上应用于耐药的急性 GVHD 的治疗, 并已取得了良好的效果, 可以明显延长患者的生存期. MSCs 用于自身免疫病的治疗研究尚在临床前阶段. 但是由于这种细胞一方面可以抑制炎症反应, 另一方面可以修复损伤的组织细胞, MSCs 治疗自身免疫性疾病具有其他药物所没有的优势. 但是也应注意到, MSCs 不同于其他的免疫抑制剂, 作为活体细胞, MSCs 移植后在体内的行为会受到体内免疫微环境的影响, 所以 MSCs 在病理情况下对免疫系统的作用仍然需要进一步的研究才能确定. MSCs 对免疫系统正常的动物有普遍的非特异性的免疫下调作用, 这可能会增加感染的机会, 或促进体内原有的肿瘤细胞的增殖. 虽然在已完成的 MSCs 人体安全实验中, 还没有这方面的发现, 但是这一点在临床应用中仍需要注意. 本实验室的研究发现, 间充质干细胞的免疫调节能力已经在多种疾病模型和临床病例治疗中被证实, 它所具备的治疗能力是非常具有应用前景的. 但是, 由于临床病症的复杂性、MSCs 免疫调节机制仍未被研究清楚等问题, 间充质干细胞在临床上的应用必须考虑到人体和病症的个体性差异等问题, 它的使用需要更加严谨和科学的调控.

参考文献

- 1 Fridenshtein A. Stromal bone marrow cells and the hematopoietic microenvironment. *Arkh Patol*, 1982, 44: 3—11
- 2 Jiang Y, Jahagirdar B N, Reinhardt R L, et al. Pluripotency of mesenchymal stem cells derived from adult marrow. *Nature*, 2002, 418: 414—419
- 3 Fang B, Liao L, Shi M, et al. Multipotency of Flk1CD34 progenitors derived from human fetal bone marrow. *J Lab Clin Med*, 2004, 143: 230—240
- 4 Guo H, Fang B, Liao L, et al. Hemangioblastic characteristics of fetal bone marrow-derived Flk1(+)CD31(-)CD34(-) cells. *Exp He-*

- matol, 2003, 31: 650—658
- 5 Makino S, Fukuda K, Miyoshi S, et al. Cardiomyocytes can be generated from marrow stromal cells *in vitro*. J Clin Invest, 1999, 103(5): 697—705
 - 6 Cancedda R, Mastrogiacomo M, Bianchi G, et al. Bone marrow stromal cells and their use in regenerating bone. Novartis Found Symp, 2003, 249: 133—143
 - 7 Suh J K, Matthew H W. Application of chitosan-based polysaccharide biomaterials in cartilage tissue engineering: a review. Biomaterials, 2000, 21: 2589—2598
 - 8 Ferrari G, Cusella-De A G, Coletta M, et al. Muscle regeneration by bone marrow-derived myogenic progenitors. Science, 1998, 279: 1528—1530
 - 9 Conget P A, Minguell J J. Phenotypical and functional properties of human bone marrow mesenchymal progenitor cells. J Cell Physiol, 1999, 181: 67—73
 - 10 Nasef A, Ashammakhi N, Fouillard L. Immunomodulatory effect of mesenchymal stromal cells: possible mechanisms. Regen Med, 2008, 3: 531—546
 - 11 Zhu Y S, Sun Z, Han Q, et al. Human mesenchymal stem cells inhibit cancer cell proliferation by secreting DKK-1. Leukemia, 2009, 23: 925—933
 - 12 Choi C B, Cho Y K, Prakash K V, et al. Analysis of neuron-like differentiation of human bone marrow mesenchymal stem cells. Biochem Biophys Res Commun, 2006, 350: 138—146
 - 13 Puissant B, Barreau C, Bourin P, et al. Immunomodulatory effect of human adipose tissue-derived adult stem cells: comparison with bone marrow mesenchymal stem cells. Br J Haematol, 2005, 129: 118—129
 - 14 Chang C J, Yen M L, Chen Y C, et al. Placenta-derived multipotent cells exhibit immunosuppressive properties that are enhanced in the presence of interferon-gamma. Stem Cells, 2006, 24: 2466—2477
 - 15 Aggarwal S, Pittenger M F. Human mesenchymal stem cells modulate allogeneic immune cell responses. Blood, 2005, 105: 1815—1822
 - 16 Glennie S, Soeiro I, Dyson P J, et al. Bone marrow mesenchymal stem cells induce division arrest anergy of activated T cells. Blood, 2005, 105: 2821—2827
 - 17 Le Blanc K, Rasmusson I, Gotherstrom C, 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—315
 - 18 Bacigalupo A, Valle M, Podesta M, et al. T-cell suppression mediated by mesenchymal stem cells is deficient in patients with severe aplastic anemia. Exp Hematol, 2005, 33: 819—827
 - 19 Han Q, Sun Z, Liu L, et al. Impairment in immuno-modulatory function of Flk1(+)CD31(-)CD34(-) MSCs from MDS-RA patients. Leuk Res, 2007, 31: 1469—1478
 - 20 Ding Y, Xu D, Feng G, et al. Mesenchymal stem cells prevent the rejection of fully allogenic islet grafts by the immunosuppressive activity of Matrix Metalloproteinase-2 and -9. Diabetes, 2009, 58: 1797—1806
 - 21 English K, Barry F P, Mahon B P. Murine mesenchymal stem cells suppress dendritic cell migration, maturation and antigen presentation. Immunol Lett, 2008, 115: 50—58
 - 22 Zhang W, Ge W, Li C H, et al. Inhibition effect of bone marrow mesenchymal stem cells on T-lymphocyte proliferation through up-regulation of CD8⁺CD28⁻ T cells. Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi, 2004, 12: 666—669
 - 23 Jiang X X, Zhang Y, Liu B, et al. Human mesenchymal stem cells inhibit differentiation and function of monocyte-derived dendritic

- cells. *Blood*, 2005, 105: 4120—4126
- 24 Nauta A J, Kruisselbrink A B, Lurvink E, et al. Mesenchymal stem cells inhibit generation and function of both CD34⁺-derived and monocyte-derived dendritic cells. *J Immunol*, 2006, 177: 2080—2087
 - 25 Zhang B, Liu R, Shi D, et al. Mesenchymal stem cells induce mature dendritic cells into a novel Jagged-2 dependent regulatory dendritic cell population. *Blood*, 2009, 113: 46—57
 - 26 Chen L, Zhang W, Yue H, et al. Effects of human mesenchymal stem cells on the differentiation of dendritic cells from CD34⁺ cells. *Stem Cells Dev*, 2007, 16: 719—731
 - 27 Corcione A, Benvenuto F, Ferretti E, et al. Human mesenchymal stem cells modulate B-cell functions. *Blood*, 2006, 107: 367—372
 - 28 Asari S, Itakura S, Ferreri K, et al. Mesenchymal stem cells suppress B-cell terminal differentiation. *Exp Hematol*, 2009, 37: 604—615
 - 29 Sotiropoulou P A, Perez S A, Gritzapis A D, et al. Interactions between human mesenchymal stem cells and natural killer cells. *Stem Cells*, 2006, 24: 74—85
 - 30 Spaggiari G M, Capobianco A, Abdelrazik H, et al. Mesenchymal stem cells inhibit natural killer-cell proliferation, cytotoxicity, and cytokine production: role of indoleamine 2,3-dioxygenase and prostaglandin E2. *Blood*, 2008, 111: 1327—1333
 - 31 Kilroy G E, Foster S J, Wu X, et al. Cytokine profile of human adipose-derived stem cells: expression of angiogenic, hematopoietic, and pro-inflammatory factors. *J Cell Physiol*, 2007, 212: 702—709
 - 32 Ozaki Y, Nishimura M, Sekiya K, et al. Comprehensive analysis of chemotactic factors for bone marrow mesenchymal stem cells. *Stem Cells Dev*, 2007, 16: 119—129
 - 33 Croitoru-Lamourey J, Lamourey F M, Zaunders J J, et al. Human mesenchymal stem cells constitutively express chemokines and chemokine receptors that can be upregulated by cytokines, IFN-beta, and Copaxone. *J Interferon Cytokine Res*, 2007, 27(1): 53—64
 - 34 Yang S H, Park M J, Yoon I H, et al. Soluble mediators from mesenchymal stem cells suppress T cell proliferation by inducing IL-10. *Exp Mol Med*, 2009, 41: 315—324
 - 35 Rasmuson I, Ringden O, Sundberg B, et al. Mesenchymal stem cells inhibit lymphocyte proliferation by mitogens and alloantigens by different mechanisms. *Exp Cell Res*, 2005, 305: 33—41
 - 36 Sato K, Ozaki K, Oh I, et al. Nitric oxide plays a critical role in suppression of T-cell proliferation by mesenchymal stem cells. *Blood*, 2007, 109: 228—234
 - 37 Meisel R, Zibert A, Laryea M, et al. Human bone marrow stromal cells inhibit allogeneic T-cell responses by indoleamine 2,3-dioxygenase-mediated tryptophan degradation. *Blood*, 2004, 103: 4619—4621
 - 38 Ryan J M, Barry F, Murphy J M, et al. Interferon-gamma does not break, but promotes the immunosuppressive capacity of adult human mesenchymal stem cells. *Clin Exp Immunol*, 2007, 149: 353—363
 - 39 Frumento G, Rotondo R, Tonetti M, et al. Tryptophan-derived catabolites are responsible for inhibition of T and natural killer cell proliferation induced by indoleamine 2,3-dioxygenase. *J Exp Med*, 2002, 196: 459—468
 - 40 Krampera M, Cosmi L, Angeli R, et al. Role for interferon-gamma in the immunomodulatory activity of human bone marrow mesenchymal stem cells. *Stem Cells*, 2006, 24: 386—398
 - 41 Chan J L, Tang K C, Patel A P, et al. Antigen-presenting property of mesenchymal stem cells occurs during a narrow window at low levels of interferon- γ . *Blood*, 2006, 107: 4817—4824
 - 42 Krampera M, Glennie S, Dyson J, et al. Bone marrow mesenchymal stem cells inhibit the response of naive and memory antigen-specific T cells to their cognate peptide. *Blood*, 2003, 101: 3722—3729

- 43 Di Nicola M, Carlo-Stella C, Magni M, et al. Human bonemarrow stromal cells suppress T-lymphocyte proliferation induced by cellular or nonspecific mitogenic stimuli. *Blood*, 2002, 99: 3838—3843
- 44 Selmani Z, Naji A, Gaiffe E, et al. HLA-G is a crucial immunosuppressive molecule secreted by adult human mesenchymal stem cells. *Transplantation*, 2009, 87(9 Suppl): S62—S66
- 45 Beyth S, Borovsky Z, Mevorach D, et al. Human mesenchymal stem cells alter antigen-presenting cell maturation and induce T-cell unresponsiveness. *Blood*, 2005, 105: 2214—2219
- 46 Augello A, Tasso R, Negrini S M, et al. Bone marrow mesenchymal progenitor cells inhibit lymphocyte proliferation by activation of the programmed death 1 pathway. *Eur J Immunol*, 2005, 35: 1482—1490
- 47 Plumas J, Chaperot L, Richard M J, et al. Mesenchymal stem cells induce apoptosis of activated T cells. *Leukemia*, 2005, 19: 1597—1604
- 48 Liotta F, Angeli R, Cosmi L, 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 Cell*, 2008, 26: 279—289
- 49 Li Y P, Paczesny S, Lauret E, et al. Human mesenchymal stem cells license adult CD34⁺ hemopoietic progenitor cells to differentiate into regulatory dendritic cells through activation of the Notch pathway. *J Immunol*, 2008, 180: 1598—1608
- 50 Dazzi F, Horwood N J. Potential of mesenchymal stem cell therapy. *Curr Opin Oncol*, 2007, 19: 650—655
- 51 Bettelli E, Carrier Y, Gao W, et al. Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector TH17 and regulatory T cells. *Nature*, 2006, 441: 235—238
- 52 Huber S, Schrader J, Fritz G, et al. P38 MAP kinase signaling is required for the conversion of CD4⁺CD25⁻ T cells into iTreg. *PLoS ONE*, 2008, 3: e3302
- 53 Francesco Dazzi, Federica M M. Mesenchymal stem cells for graft-versus-host disease: close encounters with T cells. *Eur J Immunol*, 2008, 38: 1479—1482
- 54 Min C K, Kim B G, Park G, et al. IL-10-transduced bone marrow mesenchymal stem cells can attenuate the severity of acute graft-versus-host disease after experimental allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*, 2007, 39: 637—645
- 55 Sudres M, Norol F, Trenado A, et al. Bone marrow mesenchymal stem cells suppress lymphocyte proliferation *in vitro* but fail to prevent graft-versus-host disease in mice. *J Immunol*, 2006, 176: 7761—7767
- 56 Lazarus H, Curtin P, Devine S, et al. Role of mesenchymal stem cells in allogeneic transplantation: early phase I clinical results. *Blood*, 2000, 96: 392a
- 57 Le Blanc K, Rasmusson I, Sundberg B, et al. Treatment of severe acute graft-versus-host disease with third party haploidentical mesenchymal stem cells. *Lancet*, 2004, 363: 1439—1441
- 58 Ringden O, Uzunel M, Rasmusson I, et al. Mesenchymal stem cells for treatment of therapy-resistant graft-versus-host disease. *Transplantation*, 2006, 81: 1390—1397
- 59 Fang B, Song Y P, Liao L M, et al. Treatment of severe therapy-resistant acute graft-versus-host disease with human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells. *Bone Marrow Transplant*, 2006, 38: 389—390
- 60 Burt R K, Traynor A E. SLE-hematopoietic stem cell transplantation for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther*, 2003, 5: 207—209
- 61 Ikehara S. New strategies for BMT, organ transplantation, and regeneration therapy. *Hematology*, 2003, 8: 77—81
- 62 Deng W, Han Q, Liao L, et al. Effects of allogeneic bone marrow-derived mesenchymal stem cells on T and B lymphocytes from BXSB mice. *DNA Cell Biol*, 2005, 24: 458—463

- 63 Augello A, Tasso R, Negrini S M, et al. Cell therapy using allogeneic bone marrow mesenchymal stem cells prevents tissue damage in collagen-induced arthritis. *Arthritis Rheum*, 2007, 56: 1175—1186
- 64 González M A, Gonzalez-Rey E, Rico L, et al. Treatment of experimental arthritis by inducing immune tolerance with human adipose-derived mesenchymal stem cells. *Arthritis Rheum*, 2009, 60: 1006—1019
- 65 Djouad F, Fritz V, Apparailly F, et al. Reversal of the immunosuppressive properties of mesenchymal stem cells by tumor necrosis factor alpha in collagen-induced arthritis. *Arthritis Rheum*, 2005, 52: 1595—1603
- 66 Zappia E, Casazza S, Pedemonte E, et al. Mesenchymal stem cells ameliorate experimental autoimmune encephalomyelitis inducing T-cell anergy. *Blood*, 2005, 106: 1755—1761
- 67 Kassis I, Grigoriadis N, Gowda-Kurkalli B, et al. Neuroprotection and immunomodulation with mesenchymal stem cells in chronic experimental autoimmune encephalomyelitis. *Arch Neurol*, 2008, 65: 753—761