

دکتر مریم اسلامی

پزشک و دکتری تخصصی ژنتیک

سلول‌های بنیادی مزانشیمی در درمان بیماری‌های انسانی: مکانیسم‌های مولکولی و

مطالعات بالینی

چکیده

سلول‌های بنیادی مزانشیمی (MSCs) به دلیل ویژگی‌های خودنوزایی، پرتوانی و تعدیل‌کنندگی سیستم ایمنی، به عنوان یک استراتژی بسیار امیدوارکننده در پزشکی بازساختی ظهور کرده‌اند. MSCها سلول‌های بنیادی غیرخونساز و چندتوانی هستند که می‌توانند به دودمان‌های مختلف مزودرمی تمایز یافته و سیستم ایمنی را تعدیل کنند. پتانسیل درمانی MSCها از بافت‌های مختلف به طور گسترده در مدل‌های پیش‌بالینی و آزمایش‌های بالینی برای بیماری‌های انسانی، از بیماری‌های خودایمنی و اختلالات التهابی گرفته تا بیماری‌های نورودژنراتیو و آسیب‌های ارتوپدی، مورد بررسی قرار گرفته است. اثرات درمانی MSCها می‌تواند از طریق آزادسازی مولکول‌های زیست‌فعال، از جمله فاکتورهای رشد، سیتوکین‌ها و وزیکول‌های خارج سلولی، که نقش‌های حیاتی در تعدیل محیط سلولی موضعی، ترویج ترمیم بافت، رگزایی و بقای سلولی و اعمال اثرات ضد التهابی دارند، اعمال شود. MSCها همچنین می‌توانند با سلول‌های ایمنی مختلف، مانند سلول‌های T، سلول‌های B، سلول‌های دندریتیک و ماکروفاژها، تعامل داشته باشند و پاسخ ایمنی را از طریق تعاملات مستقیم سلول-سلول و آزادسازی مولکول‌های تنظیم‌کننده ایمنی تعدیل کنند. این بررسی به بررسی مکانیسم‌های مولکولی، مسیرهای سیگنالینگ و عوامل

تنظیمی که زیربنای اثرات درمانی سلول‌های بنیادی مزانشیمی هستند، می‌پردازد. این بررسی همچنین کاربردهای بالینی و چالش‌های مرتبط با استفاده از داروهای مبتنی بر سلول‌های بنیادی مزانشیمی را برای ارتقای ایمنی و اثربخشی درمان‌های مبتنی بر سلول‌های بنیادی مزانشیمی برجسته می‌کند. به طور کلی، این بررسی جامع، بینش‌های ارزشمندی در مورد وضعیت فعلی تحقیقات سلول‌های بنیادی مزانشیمی و پتانسیل آن برای متحول کردن حوزه پزشکی ترمیمی و همچنین بیماری‌های التهابی با واسطه ایمنی ارائه می‌دهد.

مقدمه

درمان با سلول‌های بنیادی به عنوان یک رویکرد امیدوارکننده در پزشکی ترمیمی ظهور کرده است و پتانسیل ترمیم یا جایگزینی بافت‌ها و اندام‌های آسیب‌دیده را ارائه می‌دهد.¹ در میان انواع مختلف سلول‌های بنیادی، سلول‌های بنیادی مزانشیمی (MSCs) به دلیل خواص بیولوژیکی منحصر به فرد، تطبیق‌پذیری و مشخصات ایمنی بالینی خود، توجه قابل توجهی را به خود جلب کرده‌اند.² سلول‌های بنیادی مزانشیمی که در ابتدا در مغز استخوان شناسایی شدند، از آن زمان از بافت‌های مختلفی از جمله بافت چربی، خون بند ناف، پالپ دندان و بافت جفت جدا شده‌اند.³ این سلول‌های بنیادی بالغ با ظرفیت خود برای خودنوزایی، تمایز چند رده‌ای و عملکردهای تعدیل‌کننده سیستم ایمنی مشخص می‌شوند و آنها را به کاندیداهای جذابی برای کاربردهای درمانی در طیف وسیعی از بیماری‌های انسانی تبدیل می‌کنند.^{4,5,6}

MSCها سلول‌های بنیادی غیرخونساز و چندتوانی هستند که می‌توانند به دودمان‌های مختلف مزودرمی، از جمله استئوبلاست‌ها، کندروسیت‌ها، آدیپوسیت‌ها و دودمان‌های اکتودرمی و اندودرمی تمایز یابند.⁷ توانایی سلول‌های بنیادی در تعدیل سیستم ایمنی و پیشبرد ترمیم بافت،

آنها را از سایر انواع سلول‌های بنیادی متمایز می‌کند. طبق تعریف انجمن بین‌المللی سلول‌درمانی (ISCT)، یک سازمان غیردولتی، سلول‌های بنیادی مزانشیمی بر اساس سه معیار کلیدی تعریف می‌شوند: (1) چسبندگی به پلاستیک هنگام کشت در شرایط استاندارد؛ (2) بیان نشانگرهای سطحی خاص (مانند CD73، CD90 و CD105؛ $\leq 95\%$) در حالی که فاقد بیان نشانگرهای خونساز (CD34، CD45، CD14 یا CD11b، $CD79\alpha$ یا CD19، HLA-DR؛ $\geq 2\%$)؛ و (3) ظرفیت تمایز به دودمان‌های استخوان‌ساز، غضروف‌ساز و چربی‌ساز در شرایط آزمایشگاهی (in vitro). 8. در میان نشانگرهای مثبت، CD105 یک گلیکوپروتئین غشایی نوع I است که برای مهاجرت سلولی و رگ‌زایی ضروری است. 9. CD90، یک گلیکوزیل فسفاتیدیل اینوزیتول N-گلیکوزیده شده، بخشی از ابرخانواده ایمونوگلوبولین است و در ابتدا به دلیل نقشش به عنوان یک آنتی‌ژن سلولی تیموس شناسایی شد. 10. این مولکول واسطه تعاملات سلول-سلول و سلول-ماتریکس خارج سلولی (ECM) است که به چسبندگی و مهاجرت بین سلولی کمک می‌کند. 11. CD90 به طور گسترده در سطوح غشای سلول‌های بنیادی مختلف، از جمله MSCها، 12. سلول‌های بنیادی کبد، 13 و کراتینوسیت‌ها بیان می‌شود. 14. CD73 به عنوان یک 5-اگزونوکلئاز عمل می‌کند و هیدرولیز آدنوزین مونوفسفات را به نوکلئوتیدهای منفرد کاتالیز می‌کند. 15. این مولکول ممکن است در سیگنالینگ سلولی در مغز استخوان نقش داشته باشد و تعاملات سلولی را، به ویژه در طول رشد طبیعی لنفوسیت‌ها، تعدیل کند. 16. CD45 به عنوان یک نشانگر برای گلبول‌های سفید خون عمل می‌کند، 17 در حالی که CD34 یک نشانگر زیستی برای سلول‌های بنیادی خون‌ساز و سلول‌های اندوتلیال است. 18. CD14 و CD11b در مونوسیت‌ها و ماکروفاژها بیان می‌شوند، 19 در حالی که $CD79\alpha$ و CD19 نشانگر سلول‌های

B هستند. HLA-DR 20 یک مولکول MHC-II است که در لنفوسیت‌های B، مونوسیت‌ها، ماکروفاژها، لنفوسیت‌های T فعال شده و لنفوسیت‌های کشنده طبیعی (NK) فعال شده یافت می‌شود و خواص ایمنی‌زایی قوی از خود نشان می‌دهد. 21 سلول‌های بنیادی مزانشیمی (MSCs) را می‌توان بر اساس بافت منشأ آنها به انواع مختلفی طبقه‌بندی کرد. سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از مغز استخوان (BM-MSCs) گسترده‌ترین نوع مورد مطالعه هستند و به دلیل پتانسیل تمایز بالا و اثرات قوی تعدیل‌کننده سیستم ایمنی شناخته شده‌اند. 22 در مقایسه با BM-MSCs، سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از بافت چربی (AD-MSCs) آسان‌تر استخراج و تولید می‌شوند و خواص درمانی قابل مقایسه‌ای دارند. 23 سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از بند ناف (UC-MSCs) به دلیل تکثیر افزایش‌یافته و ایمنی‌زایی پایین‌تر شناخته شده‌اند که آنها را برای پیوند آلوژنیک مناسب می‌کند. 24 علاوه بر این، سلول‌های بنیادی پالپ دندان (DP-MSCs) و سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از جفت (P-MSCs) منابع نوظهوری با خواص احیاکننده منحصر به فرد و کاربردهای خاص در پزشکی دندانپزشکی و زنان و زایمان هستند. 25، 26 رفتار و پتانسیل درمانی سلول‌های بنیادی مزانشیمی به شدت توسط عوامل ذاتی و بیرونی، از جمله نشانه‌های ریزمحیطی، تغییرات اپی‌ژنتیکی و سیگنالینگ سیتوکین تنظیم می‌شود، که در آن سلول‌های بنیادی مزانشیمی طیف متنوعی از مولکول‌های زیست‌فعال، از جمله فاکتورهای رشد، سیتوکین‌ها، را آزاد می‌کنند. و وزیکول‌های خارج سلولی (EVs). این اجزا نقش‌های حیاتی در تعدیل محیط سلولی موضعی، پیشبرد ترمیم بافت، رگ‌زایی و بقای سلولی و اعمال اثرات ضد التهابی دارند. نشان داده شده است که سلول‌های بنیادی مزانشیمی با سلول‌های ایمنی مختلف مانند سلول‌های T، سلول‌های B، سلول‌های دندریتیک (DCs) و

ماکروفاژها تعامل دارند و پاسخ ایمنی را از طریق تعاملات مستقیم سلول-سلول و آزادسازی مولکول‌های سرکوب‌کننده سیستم ایمنی تعدیل می‌کنند. پتانسیل درمانی سلول‌های بنیادی مزانشیمی (MSCs) به طور گسترده در مدل‌های پیش‌بالینی و آزمایش‌های بالینی برای انواع بیماری‌های انسانی از بیماری‌های خودایمنی و اختلالات التهابی گرفته تا بیماری‌های نورودژنراتیو و آسیب‌های ارتوپدی مورد بررسی قرار گرفته است. علاوه بر این، کاربرد بالینی سلول‌های بنیادی مزانشیمی به عنوان جایگزینی برای درمان‌های سنتی نویدبخش است. این بررسی به بررسی مکانیسم‌های مولکولی، مسیرهای سیگنالینگ و عوامل تنظیمی زمینه‌ساز اثرات درمانی سلول‌های بنیادی مزانشیمی می‌پردازد و در عین حال یافته‌های کلیدی مطالعات بالینی اخیر را برجسته کرده و به چالش‌های فعلی و دیدگاه‌های آینده می‌پردازد.

تاریخچه تحقیق و نقاط عطف در مطالعه سلول‌های بنیادی مزانشیمی

اکتشافات و توصیفات اولیه

مفهوم بنیادی سلول‌های بنیادی مزانشیمی در دهه 1960 میلادی آغاز شد، زمانی که تیمی به رهبری دانشمند شوروی، ای. جی. فریدنشتاین، تحقیقات پیشگامانه‌ای انجام داد که ظرفیت پیوند سلول‌های مغز استخوان را برای تمایز به استئوبلاست‌ها در داخل بدن نشان داد. 27 آزمایش‌های بعدی منجر به شناسایی سلول‌های پیش‌ساز برای هر دو نوع استئوبلاست و سلول‌های خون‌ساز شد. 28 در سال 1971، وجود سلول‌های پیش‌ساز استخوان‌ساز از طریق مطالعات حیوانی بیشتر تأیید شد. 29 تا سال 1974، فریدنشتاین و همکارانش یک سلول شبه فیبروبلاست را از مغز استخوان از طریق کشت چسبنده جدا کرده بودند که واحدهای تشکیل‌دهنده کلونی (CFU-F) را نشان می‌داد که می‌توانستند به استئوبلاست‌ها تمایز یابند و

تشکیل کلون‌های خون‌ساز را تسهیل کنند. 30,31 در سال 1987، مشخص شد که این دسته از سلول‌های استرومایی مغز استخوان دارای پتانسیل تمایز هستند؛ پس از 20 تا 30 پاساژ تکثیر، این سلول‌ها پس از کاشت در صفاق موش‌ها، همچنان می‌توانستند بافت استخوانی تولید کنند که منجر به نامگذاری سلول‌های بنیادی استرومایی مغز استخوان شد. 32,33 تا سال 1990، تمایز این سلول‌ها به استئوبلاست‌ها و کندروسیت‌ها تأیید شد. 34 در سال 1987، دکتر چارپورد 35 گزارش داد که سلول‌های استرومایی مغز استخوان کشت‌شده در سرم اسب، تفاوت‌های قابل توجهی در جذب پروتئین‌های سرم در مقایسه با فیبروبلاست‌های مغز استخوان نشان می‌دهند. این یافته نشان داد که سلول‌های بنیادی مزانشیمی (MSCs) با وجود مورفولوژی مشابه آنها هنگام کشت در شرایط آزمایشگاهی، فیبروبلاست نیستند. در سال 1991، یک تیم تحقیقاتی در دانشگاه کوئینز بلفاست در ایرلند شمالی، MSCs را از قسمت ژله وارتون بند ناف انسان با موفقیت از طریق تکنیک کشت بلوک بافتی کشت دادند. 36 در طول این دوره، MSCها به سلول‌های شبه فیبروبلاست تمایز می‌یابند که قادر به پاساژ ششم هستند و توانایی ترشح کلاژن و سیتوکراتین را نشان می‌دهند. در سال ۱۹۹۱، دکتر آرنولد کاپلان با تکیه بر یافته‌های تحقیقات قبلی، پیشنهاد داد که سلول‌های بنیادی مزانشیمی (MSCs) از مزودرم منشأ می‌گیرند و آنها را سلول‌های بنیادی مزانشیمی نامید. 37 این نامگذاری در بسیاری از مطالعات بعدی به طور گسترده مورد استقبال قرار گرفته است. با این حال، عمق تحقیقات و درک در مورد MSCs محدود است و خواص سرکوب‌کننده سیستم ایمنی قابل توجه و توانایی ترشح سیتوکین آنها هنوز مورد تأیید قرار نگرفته است.

پیشرفت در درک زیست‌شناسی MSC

در سال ۱۹۹۲، به صراحت پیشنهاد شد که MSCها به عنوان سلولهای تروفوبلاست عمل می‌کنند و تمایز سلولهای بنیادی خون‌ساز به گرانولوسیت‌ها، ماکروفاژها و مگاکاریوسیت‌ها را تسهیل می‌کنند. 38,39 این تسهیل توسط فاکتورهای رشد ترشح شده توسط MSCها، از جمله فاکتور محرک کلونی 1 (CSF-1)، گرانولوسیت-ماکروفاژ (GM-CSF)، گرانولوسیت CSF (G-CSF)، اینترلوکین 6 (IL-6)، لیگاند c-kit و IL-3.39 انجام می‌شود. در سال ۱۹۹۲، جی. ان. برسفورد و همکارانش 40 ثابت کردند که MSCها می‌توانند به هر دو نوع آدیپوسیت و استئوبلاست تمایز یابند. وجود دگزامتازون در محیط کشت عمده‌تاً تمایز MSC را به سمت آدیپوسیت‌ها سوق می‌دهد. با این حال، هنگامی که دگزامتازون با 1,25-دی هیدروکسی ویتامین D3 در شرایط کشت مشترک ترکیب می‌شود، تمایز آدیپوسیت سرکوب می‌شود، در حالی که پتانسیل تمایز استئوبلاست به طور قابل توجهی افزایش می‌یابد. توانایی MSCها در تمایز به آدیپوسیت‌ها، استئوبلاست‌ها و کندروسیت‌ها در شرایط آزمایشگاهی (in vitro) برای اولین بار در سال ۱۹۹۹ در مجله Science شرح داده شد و بدین ترتیب تحقیقات گسترده‌ای در مورد پتانسیل تمایز MSCها در انسان و پیش‌بینی سهم قابل توجه آنها در پزشکی ترمیمی آغاز شد. ۴۱ در سال ۲۰۰۰، آزمایشگاهی در دانشگاه شیلی سلول‌های تک هسته‌ای را از خون بند ناف جدا کرد و آنها را از طریق کشت چسبنده خالص‌سازی کرد تا MSCها را به دست آورد. ۴۲ سپس MSCها از بافت‌های مختلف (مانند بافت چربی، غشای آمنیوتیک، لثه، تیموس، جفت، سینوویوم، خون جنین، کبد جنین و ریه‌های جنین) در آزمایشگاه‌های مختلف جدا و کشت داده شدند. در همان سال، دکتر چارپورد تلاش‌هایی را برای شناسایی MSCها از طریق نشانگرهای خاص سطح سلول، از جمله CD45، HLA-DR، CD33، CD11c، فاکتور فون ویلبراند، اکتین آلفا عضله صاف،

فیبرونکتین، CD68 و CD51 آغاز کرد. در سال ۱۹۹۳، نشانگرهای سطحی مثبت بیشتری [مانند CD10، CD44، CD29، VLA-1، VLA-5 و مولکول چسبندگی سلول عروقی ۱ (VCAM-1)] و نشانگرهای منفی (مانند CD14، CD34، CD45، LFA-1a، LFA-1b، LFA-3، VLA-2، VLA-4، VLA-6 و Stro-1) مرتبط با MSCها بیشتر شناسایی شدند. 43

در اواسط دهه 2000، محققان شروع به کشف مکانیسم‌هایی کردند که MSCها از طریق آنها اثرات درمانی خود را اعمال می‌کنند. MSCها می‌توانند با تعامل با سلول‌های ایمنی مختلف، مانند سلول‌های T، ماکروفاژها و DCها، پاسخ‌های ایمنی را تعدیل کنند. 44،45 این اثر تعدیل‌کننده سیستم ایمنی به یک عامل کلیدی در توسعه درمان‌های مبتنی بر MSC برای آرتریت روماتوئید، بیماری کرون و بیماری پیوند علیه میزبان (GVHD) تبدیل شده است. علاوه بر این، مفهوم "اثر پاراکرین" به طور گسترده پذیرفته شده است، که در آن MSCها، از طریق ترشح فاکتورهای زیست‌فعال، مانند سیتوکین‌ها، فاکتورهای رشد و وزیکول‌های خارج سلولی، واسطه ترمیم بافت و تعدیل سیستم ایمنی هستند. 46،47 این یافته‌ها نشان می‌دهد که MSCها ممکن است نه تنها با تمایز به انواع سلول‌های خاص یا از طریق تعاملات سلول-سلول، بلکه از طریق انتقال سیگنال‌های مولکولی از طریق اثرات پاراکرین نیز عمل کنند.

پیشرفت‌های چشمگیر در درمان‌های MSC و گسترش کاربردهای بالینی

تحقیقات بالینی مربوط به MSCها در دهه 1990 آغاز شد. اولین مطالعه بالینی روی MSCها در سال 1995 گزارش شد که در آن سلول‌های استرومایی چسبنده از مغز استخوان بیماران مبتلا به لوسمی بدخیم جدا و کشت داده شدند. 48 این سلول‌ها متعاقباً برای ارزیابی اثربخشی بالینی آنها و تعیین مشخصات ایمنی این سلول‌های استرومایی، دوباره به بیماران تزریق شدند.

این تحقیق نقطه عطفی در تحقیقات MSC است که انتقال مطالعات MSC را از محیط‌های آزمایشگاهی به کاربردهای بالینی عملی تسهیل می‌کند. در سال 2000، سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از مغز استخوان انسان در سنین بارداری 65 و 85 روز (در مقایسه با 145 روز بارداری انسان) به حفره صفاقی جنین‌های گوسفند تزریق شدند و مشخص شد که این سلول‌ها تا 13 ماه پس از پیوند در بافت‌های مختلف باقی می‌مانند. 49 سلول‌های بنیادی مزانشیمی مغز استخوان انسان پیوند شده در گوسفندان تازه متولد شده به کندروسیت‌ها، آدیپوسیت‌ها، کاردیومیوسیت‌ها، سلول‌های استرومایی مغز استخوان و سلول‌های استرومایی تیموس تمایز یافتند. این تحقیق به طور واضح پتانسیل تمایز چندتوانی سلول‌های بنیادی مزانشیمی را نشان می‌دهد. خواص سرکوب‌کننده سیستم ایمنی قوی سلول‌های بنیادی مزانشیمی (MSCs) در سال 2002 مشخص شد و نشان داد که حتی کاربردهای آلوژنیک یا بین گونه‌ای نیز پاسخ‌های رد ایمنی را ایجاد نمی‌کنند. 50، 51، 52 در سال 2004، بلانک و همکارانش 53 اولین مطالعه بالینی را که به اثرات سرکوب‌کننده سیستم ایمنی سلول‌های بنیادی مزانشیمی در درمان GVHD ایزوله پرداخته بود، منتشر کردند و به طور قابل توجهی کاهش بالینی استفاده از سلول‌های بنیادی مزانشیمی را برای انواع اختلالات ایمنی پیش بردند. کشف قابلیت‌های سرکوب‌کننده سیستم ایمنی سلول‌های بنیادی مزانشیمی، مطالعات بالینی را برای درمان اختلالات مختلف ناشی از سیستم ایمنی به طور قابل توجهی پیشرفت داد.

در ژوئیه ۲۰۱۱، وزارت غذا و ایمنی دارو کره، مجوز تجاری‌سازی Hearticell-AMI، یک درمان مبتنی بر MSC که توسط FCB Pharmicell برای انفارکتوس حاد میوکارد در کره جنوبی توسعه داده شده است، را صادر کرد. Hearticellgram-AMI 54 خود را به عنوان اولین درمان

اتولوگ MSC که در سطح جهانی برای انفارکتوس حاد میوکارد استفاده می‌شود، متمایز کرده است که در آن از MSC‌های مغز استخوان خود بیمار که از طریق تزریق موضعی شریان کرونری تجویز می‌شوند، استفاده می‌شود. در ژانویه ۲۰۱۲، دو مجوز تولید متوالی برای درمان‌های MSC صادر شد. کارتیستم، که توسط Medi Post توسعه داده شده است، یک درمان MSC است که برای درمان آرتریت دژنراتیو و آسیب‌های غضروف زانو با جداسازی و کشت MSC‌ها از خون بند ناف طراحی شده است. 55 داروی آنتی‌ژن کوئپیستم برای درمان بیماری کرون پیچیده که با فیستول مقعدی همراه است، با استفاده از MSC‌های جدا شده و کشت شده از بافت چربی خود بیمار، تجویز می‌شود. 56 در دهه 1990، پروفیسور کاپلان و تیمش شرکت درمانی Osiris را تأسیس کردند که یک تزریق MSC (Prochymal) تولید کرد که در سال 2012 به طور مشروط در کانادا برای درمان GVHD حاد مقاوم در بیماران کودکان، علیرغم شکست اولین کارآزمایی بالینی فاز III در جهان برای درمان MSC‌ها، تأیید شد. 57 داده‌های این کارآزمایی بالینی هنوز گردآوری و منتشر نشده است. با این حال، چندین مقاله در مورد این وضعیت اظهار نظر کرده‌اند، دلایل شکست آزمایش را تجزیه و تحلیل کرده‌اند و مسیرهای بالقوه آینده برای توسعه را مورد بحث قرار داده‌اند. 58,59 ناتوانی در انجماد را می‌توان به عوامل مختلفی از جمله روش‌های جداسازی و کشت MSC‌ها، کیفیت MSC‌ها، ناهمگونی جمعیت و وضعیت سلامت اهداکنندگان نسبت داد. با این وجود، این عقب‌ماندگی الهام‌بخش تحقیقات گسترده‌ای در مورد خود MSC‌ها بوده است. در نتیجه، بریتانیا و اتحادیه اروپا به ترتیب در سال‌های 2012 و 2014 دستورالعمل‌های درمانی خود را اصلاح کردند و استفاده از MSC‌ها را به عنوان درمان خط سوم برای GVHD حاد درجه 2-4 (aGVHD) تأیید کردند. 60,61 متعاقباً، Mesoblast (یک

شرکت بیوتکنولوژی استرالیایی Prochymal را از Osiris خریداری کرد و آن را به Ryocil (با نام رمز remestemcel-L) تغییر نام داد تا آزمایش‌های بالینی را پیش ببرد و کاربردهای درمانی آن، از جمله کولیت و سندرم زجر تنفسی حاد (ARDS) را گسترش دهد. در ژاپن، شرکت داروسازی JCR داروی remestemcel-L را عرضه کرد که مجوز ورود به بازار را با نام تجاری Temcell دریافت کرد؛ با ایدر ژوئیه ۲۰۱۶، نتایج دومین کارآزمایی بالینی فاز III شامل MSCها در سراسر جهان در Lancet منتشر شد. 62 این یک کارآزمایی تصادفی کنترل‌شده چند مرکزی از Cx601 بود که با هدف درمان فیستول‌های پیچیده پری‌آنال در بیماران مبتلا به بیماری کرون انجام شد. این تحقیق شامل ۲۱۲ شرکت‌کننده، ۱۰۷ نفر دریافت‌کننده درمان AD-MSC و ۱۰۵ نفر دریافت‌کننده دارونما بود. نکته قابل توجه این است که ۵۰٪ از بیماران تحت درمان با AD-MSCها به بهبودی ترکیبی دست یافتند، در حالی که ۳۴٪ از بیماران در گروه دارونما پس از ۲۴ هفته به بهبودی دست یافتند. اثربخشی درمان با MSC چربی به طور قابل توجهی برتر از دارونما بود. داده‌های اثربخشی بلندمدت برای استفاده از Cx601 در درمان فیستول‌های پیچیده پری‌آنال در بیماران مبتلا به بیماری کرون در سال ۲۰۱۸ منتشر شد. ۶۳ در هفته ۵۲، درصد بیمارانی که با Cx601 به بهبودی ترکیبی دست یافتند (۵۶.۳٪) به طور قابل توجهی بیشتر از گروه کنترل (۳۸.۶٪) بود ($P=0.01$)، با میزان بهبودی بالینی ۵۹.۲٪ در مقابل ۴۱.۶٪ ($P=0.013$). میزان بروز عوارض جانبی در گروه Cx601 ۷۶.۷٪ بود، در حالی که در گروه کنترل ۷۲.۵٪ بود. نتایج این کارآزمایی بالینی فاز III برتری قابل توجهی نسبت به گروه کنترل نشان داد و منجر به تأیید Cx601 (آلوفیزل) برای درمان فیستول‌های پیچیده پری‌آنال در بیماران مبتلا به بیماری کرون شد که در مارس ۲۰۱۸ در اتحادیه اروپا و در اکتبر ۲۰۲۱

در ژاپن تأیید شد. نتایج مثبت این مطالعه نشان می‌دهد که آلفیزل یک عامل درمانی نوآورانه است که شکاف‌های بالینی قابل توجهی را پر می‌کند. یک کارآزمایی بالینی پیگیری که آلفیزل را برای درمان 14 بیمار مبتلا به بیماری کرون با فیستول پری‌آنال ارزیابی می‌کرد، بین اکتبر 2018 و آوریل 2021 انجام شد و میزان بهبودی 57.1٪ را نشان داد. 64 با این حال، در اکتبر 2023، شرکت تاکدا یافته‌های یک کارآزمایی تصادفی و کنترل‌شده با دارونما را که شامل گروه قابل توجهی از 568 بیمار مبتلا به بیماری کرون که با فیستول پری‌آنال پیچیده شده بودند، اعلام کرد. این مطالعه نشان داد که نقطه پایانی اولیه یعنی بهبودی ترکیبی در هفته ۲۴ حاصل نشد، که نشان‌دهنده عدم اثربخشی درمانی است. در نتیجه، آلفنل در دسامبر ۲۰۲۴ از بازار خارج شدن حال، سازمان غذا و داروی ایالات متحده (FDA) همواره درخواست بازاریابی برای remestemcel-L را رد کرده است. همه‌گیری جهانی کووید-۱۹ یکی از مهم‌ترین چالش‌های سال‌های اخیر است. ۶۵ نیاز مبرمی به شناسایی استراتژی‌های پیشگیرانه و مداخلات درمانی مؤثر وجود دارد. ابتکارات جهانی بر تحقیق و توسعه درمان‌های جدید و بررسی روش‌های مختلف متمرکز شده‌اند و درمان‌های مبتنی بر MSC به ویژه امیدوارکننده به نظر می‌رسند. آزمایش‌های بالینی اولیه، پتانسیل MSC‌ها را برای درمان آسیب‌های ریوی مرتبط با COVID-19 و کاهش طوفان سیتوکین در موارد شدید بررسی کرده‌اند. ۶۶ خواص تعدیل‌کننده سیستم ایمنی MSC‌ها نویدبخش کاهش التهاب و تسریع بهبودی در بیماران با علائم شدید/بحرانی بوده است. ۶۷ در ۱۸ دسامبر ۲۰۲۴، اخبار مهمی در مورد تأیید اولین درمان MSC توسط FDA ایالات متحده برای استفاده تجاری منتشر شد که مبتنی بر یافته‌های یک کارآزمایی بالینی چند مرکزی و تک بازویی بود. ۶۸ این تصمیم نشان‌دهنده پیشرفتی محوری در کاربرد درمان‌های نوآورانه مبتنی

بر سلول با هدف مقابله با شرایط تهدیدکننده زندگی است که به شدت بر بیماران، از جمله جمعیت کودکان، تأثیر می‌گذارد. این محصول که با نام Ryoncil (remestemcel-L) از شرکت Mesoblast) شناخته می‌شود، نوعی BM-MSC آلوژنیک است که بارها مورد بررسی دقیق قرار گرفته و بارها توسط FDA ایالات متحده تأیید قانونی نشده است. این دارو برای درمان بیماری حاد پیوند علیه میزبان مقاوم به استروئید (SR-aGVHD) در کودکان 2 ماهه و بالاتر تجویز می‌شود. تأیید FDA، صنعت MSC را تقویت کرده و شتاب قابل توجهی را ایجاد کرده است. تاریخچه تحقیقات MSC بیش از شش دهه است که با شناسایی نظری آنها آغاز شده و به کاربردهای بالینی ختم می‌شود (شکل 1). امروزه، MSCها در خط مقدم پزشکی ترمیمی قرار دارند و درمان‌های بالقوه‌ای را برای طیف وسیعی از بیماری‌ها ارائه می‌دهند (جدول 1، 2). این حوزه همچنان در حال تکامل است و تحقیقات مداوم به بهینه‌سازی منابع MSC، بهبود تکنیک‌های تمایز و توسعه کاربردهای جدید برای بیماری‌های پیچیده می‌پردازد. آینده درمان‌های MSC احتمالاً با پیشرفت در مهندسی ژنتیک، مواد زیستی و پزشکی شخصی شکل خواهد گرفت و این حوزه را به یک حوزه هیجان‌انگیز و به سرعت در حال تکامل تبدیل می‌کند.

سلول‌های بنیادی مزانشیمی و بیماری‌های التهابی با واسطه ایمنی

بیماری پیوند علیه میزبان

GVHD یک عارضه جدی و بالقوه کشنده است که پس از پیوند سلول‌های بنیادی خون‌ساز آلوژنیک ایجاد می‌شود. این بیماری زمانی رخ می‌دهد که لنفوسیت‌های T از اهداکننده به اندام‌های گیرنده حمله می‌کنند. علائم GVHD مشابه علائم بیماری‌های خودایمنی و سایر اختلالات ایمنی است که در درجه اول دستگاه گوارش، کبد، ریه‌ها و پوست را تحت تأثیر قرار

می‌دهد. 69 GVHD را می‌توان بر اساس زمان وقوع به دو نوع طبقه‌بندی کرد: aGVHD که ظرف 100 روز پس از پیوند رخ می‌دهد و GVHD مزمن (cGVHD) که 100 روز پس از پیوند رخ می‌دهد. در مقایسه با aGVHD، cGVHD طیف وسیع‌تری از اندام‌ها، از جمله پوست، دستگاه گوارش، کبد، بافت زیر جلدی، مو، ریه‌ها، حفره دهان، مری، سیستم اسکلتی عضلانی و مفاصل را درگیر می‌کند. تظاهرات cGVHD متنوع‌تر و خاص‌تر است و اغلب منجر به فیبروز می‌شود. 69 گلوکوکورتیکوئیدها، سرکوب‌کننده‌های سیستم ایمنی و سایر داروها معمولاً در محیط‌های بالینی برای مدیریت GVHD استفاده می‌شوند. 70 با این حال، استفاده طولانی مدت از این داروها می‌تواند منجر به مقاومت دارویی و عوارض جانبی شود و در نتیجه احتمال شکست پیوند یا عفونت را افزایش دهد. در نتیجه، رویکردهای جدیدی که ایمنی و اثربخشی بالاتری را ارائه می‌دهند، به شدت مورد نیاز هستند. با توجه به عملکرد حیاتی MSCها در تعدیل پاسخ‌های ایمنی، کاربرد آنها در درمان‌های مبتنی بر سلول برای مدیریت GVHD نویدبخش است، همانطور که در تحقیقات پیش‌بالینی و بالینی مشهود است (جداول 1، 2). این امر به ویژه با تأیید اخیر FDA برای یک درمان جدید GVHD با استفاده از BM-MSCها برجسته شده است. با این حال، مکانیسم دقیق درمانی همچنان مبهم است و مطالعات آینده‌نگر بیشتری برای تأیید اثربخشی MSCها در درمان GVHD مورد نیاز است.

سلول‌های بنیادی مزانشیمی (MSCs) نقش مهمی در تنظیم ایمنی دارند (شکل 2). فاکتور رشد تبدیل‌کننده بتا ($TGF-\beta$) که توسط BM-MSCs ترشح می‌شود، نقش کلیدی در القای تولید سلول‌های T تنظیمی (Treg) و محدود کردن فعال‌سازی لنفوسیت‌ها دارد. وو و همکارانش 71 نشان دادند که BM-MSCهای اصلاح‌شده با ژن $TGF-\beta 1$ می‌توانند $M\Phi$ ها را

به یک فنوتیپ ضدالتهابی شبیه M2 تبدیل کنند. این تبدیل، نسبت Tregs و ترشح پروتئین‌هایی مانند IL-10 و آرژیناز 1 (Arg1) را افزایش می‌دهد. در نتیجه، پاسخ ایمنی را تنظیم کرده و شدت aGVHD را کاهش می‌دهد. طبق مطالعه‌ای که توسط روبلز و همکارانش انجام شد، مشخص شد که تجویز BM-MSC های انسانی از طریق ورید دم موش‌ها، تولید نیتریک اکسید سنتاز القایی (iNOS) را افزایش می‌دهد، فسفوریلاسیون مبدل سیگنال و فعال‌کننده رونویسی 5 (STAT5) را مهار می‌کند، تکثیر سلول‌های T را کاهش می‌دهد و تعداد جمعیت‌های سلولی CD3+CCR7+ را افزایش می‌دهد. گیرنده آریل هیدروکربن یک فاکتور رونویسی است که توسط لیگاندهایی فعال می‌شود که فعالیت‌های تعدیل‌کننده ایمنی BM-MSC ها را با یوبیکوئیتینه کردن فاکتور طویل‌سازی یوکاریوتی 2 کیناز تعدیل می‌کند و در نتیجه سطح نیتریک اکسید را از طریق سنتز iNOS تنظیم می‌کند. 73 این یافته‌ها نشان می‌دهد که این رویکرد منجر به سرکوب ایمنی کارآمدتر می‌شود. در مطالعه‌ی دیگری، وانگ و همکارانش 74 نشان دادند که UC-MSC ها سطوح بالایی از لیگاند موتیف (CXCL1) C-X-C را بیان می‌کنند که منجر به تجمع سلول‌های سرکوبگر مشتق از میلوئید می‌شود و این امر بروز و شدت GVHD را کاهش می‌دهد. P-MSC های انسانی، عدم تعادل ردوکس ناشی از GVHD را در گلبول‌های قرمز کاهش می‌دهند. علاوه بر این، مکانیسمی که P-MSC های انسانی از طریق آن واسطه‌ی افزایش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی گلبول‌های قرمز می‌شوند، شامل افزایش تنظیم متابولیسم گلوکز است. 75 سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از مغز استخوان (BM-MSCs) که از نظر ژنتیکی با AKT1 اصلاح شده‌اند، در GVHD کبدی، چه در شرایط آزمایشگاهی (in vitro) و چه در داخل بدن (in vivo)، از مزیت بقا و عملکرد تعدیل‌کننده ایمنی بهبود یافته‌ای

برخورد دارند. 76 آزمایش دیگری نشان داد که سلول‌های بنیادی مزانشیمی تحریک‌شده با KMRC011، اثرات سرکوب‌کننده ایمنی تقویت‌شده‌ای بر تکثیر لنفوسیت‌ها دارند. ماکروفاژهای به‌دست‌آمده از طحال موش‌های درمان‌شده با MSC‌های تحریک‌شده با KMRC011، فنوتیپ M2 ضدالتهابی تقویت‌شده‌ای را نشان دادند. 77 سلول‌های بنیادی مزانشیمی اصلاح‌شده با CEACAM1 به‌طور مؤثر تکثیر و فعال‌سازی سلول‌های T و پاسخ‌های التهابی مونوسیت‌ها را در مدل موشی GVHD مهار کردند. 78 با این حال، پاسخ به تزریق MSC ممکن است مختص بیماری باشد. به‌عنوان مثال، MSC‌های پیش‌تیمار شده با IFN γ تزریق‌شده به‌طور مؤثر موش‌ها را در برابر سندرم تشعشع حاد کشنده محافظت کردند، اما نتوانستند از موش‌های مبتلا به GVHD محافظت کنند. 79 گزارش شده است که پیوند همزمان MSC‌ها با سلول‌های بنیادی خون‌ساز، بروز aGVHD را کاهش می‌دهد؛ با این حال، بسیاری از نتایج هیچ تفاوت معناداری را در مقایسه با گروه کنترل تاریخی نشان نداده‌اند. EV80 هانقش مهمی در ارتباط سلولی دارند. 81 آنها سلول‌های هدف را دوباره برنامه‌ریزی می‌کنند، فرآیندهای فیزیولوژیکی طبیعی را تنظیم می‌کنند و بر شرایط پاتولوژیک تأثیر می‌گذارند. علاوه بر این، EV‌ها به عنوان حامل اطلاعات ژنتیکی عمل می‌کنند و آنها را به عوامل ارزشمندی در فرآیندهای بیولوژیکی مختلف و درمان‌های بالقوه تبدیل می‌کنند. BM-MSCs-EV، که وزیکول‌های خارج سلولی مشتق شده از BM-MSC‌ها هستند، توانایی تأثیرگذاری بر فعال شدن ماکروفاژها را دارند. 82، مانع تکثیر و تمایز سلول‌های T و سلول‌های B می‌شوند. 83، 84 و ترشح سیتوکین‌های پیش‌التهابی را کاهش می‌دهند. 85 علاوه بر این، آنها می‌توانند تولید سیتوکین‌های ضد التهابی را تحریک کنند. تزریق سیستمیک BM-MSCs-EVs در مدل موشی aGVHD می‌تواند آسیب پاتولوژیک

به اندام‌های متعدد هدف aGVHD را کاهش داده و بقای حیوان را طولانی‌تر کند. 86 اعتقاد بر این است که این اثر محافظتی به توانایی BM-MSC-EVs در مهار تکثیر سلول‌های T CD4+ و CD8+ و همچنین توانایی سلول‌های T بکر برای تمایز به سلول‌های T مؤثر نسبت داده می‌شود، بنابراین سلول‌های T بکر محیطی و سلول‌های T تنظیمی CD4+CD25+Foxp3 حفظ می‌شوند. در مقابل، EVs مشتق از فیبروبلاست پوست انسان طبیعی علائم aGVHD را در موش‌ها بهبود نمی‌بخشند. وزیکول‌های خارج سلولی مشتق شده از سلول‌های بنیادی مزانشیمی اصلاح‌شده با اینترفرون گاما ($IFN-\gamma$)، فاکتور نکروز تومور آلفا ($TNF-\alpha$) و $IL-1\beta$ اثرات سرکوب‌کننده سیستم ایمنی بر روی سلول‌های T فعال‌شده را افزایش دادند، القای Tregs را افزایش دادند، نمرات را کاهش دادند و زمان بقا را در مدل GVHD موش طولانی‌تر کردند. 87

این یافته‌ها نشان می‌دهد که مکانیسم سرکوب‌کننده سیستم ایمنی که توسط MSCها ایجاد می‌شود، ممکن است ترکیبی از تماس سلول-سلول و عوامل محلول را شامل شود. با توجه به مکانیسم درمان GVHD، تمرکز اصلی باید بر عملکرد تعدیل‌کننده سیستم ایمنی MSCها باشد و تأکید بعدی بر مهار پاسخ التهابی باشد. علاوه بر این، مطالعات بیشتر باید عملکرد MSCها را در ترمیم بافت اندام‌های هدف GVHD و همچنین نقش آنها در ارتقای بازسازی خون‌ساز و بازسازی عروقی بررسی کند.

لوپوس اریتماتوی سیستمیک

لوپوس اریتماتوی سیستمیک (SLE) یک اختلال خودایمنی طولانی مدت است که با اختلال عملکرد اندام‌های مختلف مشخص می‌شود. فعال شدن غیرطبیعی سلول‌های ایمنی، مانند سلول‌های B، سلول‌های T، ماکروفاژها، بازوفیل‌ها و سلول‌های دندریتیک، به طور قابل توجهی

در شروع و پیشرفت SLE نقش دارد. 88 در حال حاضر، درمان‌های مرسوم برای SLE شامل استفاده از کورتیکواستروئیدها و سرکوب‌کننده‌های سیستم ایمنی است. 89 نکته مهم این است که درمان سرکوب‌کننده سیستم ایمنی در بیش از 50٪ از بیماران به طور کافی از عود بیماری جلوگیری نمی‌کند و در موارد خاص، رژیم‌های با دوز بالا ممکن است در واقع خطر عفونت‌های شدید و مرگ و میر را افزایش دهند. 90، 91 در سال‌های اخیر، سلول‌های بنیادی مزانشیمی به عنوان درمان‌های نوآورانه بالقوه برای SLE مطرح شده‌اند زیرا توانایی هدف قرار دادن سلول‌های T و کاهش علائم مرتبط با SLE را دارند (جدول 2). مطالعات متعددی برای ارزیابی مکانیسم و اثرات درمانی BM-MSCs در SLE انجام شده است (شکل 2). ژو و همکارانش 92 مطالعه‌ای انجام دادند که در آن گزارش دادند درمان با BM-MSCها منجر به کاهش تکثیر لنفوسیت‌های T، سطح آنتی‌بادی ضد DNA دو رشته‌ای (ds-DNA)، کراتینین سرم و سطح پروتئین اوره 24 ساعته می‌شود. MSCها با واسطه‌گری فاکتورهای تعدیل‌کننده سیستم ایمنی CXCL5 و ضد CCL24، GVHD را با کاهش تکثیر Th 1 و Th 17 و لنفوسیت‌های T سیتوتوکسیک و سلول‌های کشنده طبیعی، نوتروفیل‌های سرکوب‌کننده سیستم ایمنی موش را افزایش می‌دهند. 93 سینتیک تماس مشاهده شده بین BM-MSCها و سلول‌های T بر اهمیت حیاتی تعاملات سلول-سلول در مهار فعال‌سازی سلول‌های T توسط BM-MSCها تأکید می‌کند. این کشف پتانسیل توسعه استراتژی‌های درمانی نوآورانه برای افراد مبتلا به SLE را فراهم می‌کند. پیوند UC-MSC انسانی علائم لوپوس را بهبود بخشید و پیری سلول‌های CD4+ T طحال را از طریق سیگنال‌دهی تنظیم‌کننده اطلاعات خاموش Sirtuin 1 (Sirt1)/p53 از طریق miR-199a-5p در موش‌های MRL/lpr افزایش داد. 94 علاوه بر این، UC-MSCها علائم لوپوس

را کاهش می‌دهند و عدم تعادل ایمنی را با ترویج آپوپتوز سلول‌های $CD4^+ T$ ، 95 کاهش تعداد سلول‌های T حافظه مرکزی پیش التهابی $CD4^+$ و افزایش تعداد سلول‌های $CD8^+ T$ ضد التهابی و ماکروفاژهای ساکن ضد التهابی، معکوس می‌کنند. 96 UC-MSC ها می‌توانند بیوژنز میتوکندری تنفسی را در سلول‌های T فعال شده مهار کنند تا اتوفازی را کاهش دهند و در نتیجه آپوپتوز سلول T را از طریق انتقال میتوکندری کاهش دهند. 97 BM-MSC ها و UC-MSC ها می‌توانند تمایز سلول‌های کمکی فولیکولی T (سلول‌های T_{fh}) را مهار کنند. سلول‌های بنیادی مزانشیمی (MSCs) ممکن است با تعامل با انواع مختلف سلول‌ها، SLE را بهبود بخشند. به طور خاص، UC-MSC ها بیان $CD11c$ را در سلول‌های دندریتیک کاهش دادند و سطح سیتوکین‌های پیش‌التهابی مانند $TNF-\alpha$ ، $IFN-\gamma$ و $IL-6$ را سرکوب کردند، در حالی که سطح $IL-10$ را افزایش دادند. 98 علاوه بر این، نشان داده شده است که پیوند UC-MSC با کاهش تعداد سلول‌های سرکوبگر مشتق از میلوئید از طریق ترشح $PGE2$ ، هم آترواسکلروز و هم SLE را بهبود می‌بخشد. 99 UC-MSC ها از آسیب پودوسیت‌ها جلوگیری می‌کنند، احتمالاً با کاهش نفوذ ماکروفاژها و قطبی کردن ماکروفاژها به سمت یک فنوتیپ ضد التهابی. 100 در مدل‌های موشی لوپوس، UC-MSC ها با هدف قرار دادن نوتروفیل‌ها و ماکروفاژهای طحال، بقا و عملکرد کلیه را بهبود بخشیدند که منجر به کاهش $IL-6$ و $CXCL1$ و تثبیت سطح اینترفرون- γ و $TNF-\alpha$ می‌شود. 101 علاوه بر این، UC-MSC ها با افزایش بیان $CD206$ و افزایش ...، SLE را کاهش می‌دهند. فعالیت فاگوسیتیک ماکروفاژها به شیوه‌ای وابسته به $IL-6$. 102 سلول‌های بنیادی پالپ دندان (DPSCs) و سلول‌های بنیادی لیگامان پریودنتال (PDLSCs) نیز اثربخشی خود را در کاهش علائم در مدل‌های موشی SLE نشان داده‌اند، به طوری که DPSC ها به طور قابل

توجهی در کاهش ضایعات گلومرولی کلیه و نفوذ التهابی اطراف عروقی مؤثر بوده‌اند. 103 در سال‌های اخیر، تحقیقات متمرکز بر درمان SLE با BM-MSC‌ها به سمت مهار سلول‌های B و مهار دوگانه سلول‌های T و B تغییر یافته است. مطالعات نشان داده‌اند که MSC‌ها می‌توانند به طور مؤثر تکثیر، تمایز و کموتاکسی سلول‌های B را مهار کنند. 104, 105, 106, 107 UC- MSC تکثیر و تمایز سلول‌های B خون محیطی را در مراحل اولیه در موش‌های MRL/lpr مهار کرد. 108 کاهش بیان CCL2 در BM-MSC‌های بیماران SLE توانایی آنها را در مهار سلول‌های B مختل کرد. با این حال، بیان بیش از حد CCL2 می‌تواند توانایی سرکوب سیستم ایمنی سلول‌های B را بازیابی کند. 109 سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از لثه انسان (G-MSCs) با سرکوب فعال‌سازی، تکثیر و تمایز سلول‌های B، توسعه اتوآنتی‌بادی‌ها و پروتئینوری را محدود کرده و نمرات نفریت لوپوس را کاهش می‌دهند. 110 تزریق BM-MSCs می‌تواند مستقیماً از تمایز سلول‌های T CD4+ ساده به سلول‌های Tfh جلوگیری کند. علاوه بر این، تعداد سلول‌های Tfh (CD4+CXCR5+PD-1+) و پیش‌سازهای در گردش آنها (CD4+CD44+CXCR5+PD-1+) را کاهش می‌دهد و وجود سلول‌های B مرکز زایا (GC) (B220+GL7+) و پلاسماسیت‌ها (B220+CD138+) را کاهش می‌دهد. علاوه بر این، نفوذ آنتی‌بادی‌های ضد dsDNA در سرم موش‌ها و همچنین وجود سلول‌های T CD4+ و سلول‌های B220+ در کلیه‌ها را به حداقل می‌رساند. 111 این نتایج نشان می‌دهد که کموکاین‌ها برای تعدیل پاسخ ایمنی BM-MSC‌ها نسبت به سلول‌های B و سلول‌های T ضروری هستند. درمان با مواد شیمیایی مانند فوربول میریستات (PMA) می‌تواند توانایی BM-MSC‌های انسانی را در مهار سلول‌های B افزایش دهد. لی و همکارانش 112 مطالعه‌ای انجام دادند که در آن BM-

MSCهای انسانی را با فوربول میریستات استات درمان کردند که باعث کاهش هجوم سلول‌های T، سلول‌های B، ماکروفاژها و DCها به کلیه‌ها شد. این یافته‌ها نشان می‌دهد که روش‌های شیمیایی می‌توانند فعالیت BM-MSCهای انسانی را برای درمان بیماران SLE افزایش دهند.

آرتريت روماتويد

آرتريت روماتويد (RA) یک بیماری خودایمنی مزمن است که با سینوویت التهابی مزمن و تخریب غضروف مفصلی و بافت استخوانی مشخص می‌شود. این فرآیند مخرب می‌تواند منجر به آسیب برگشتناپذیر مفاصل و از دست دادن تحرک شود و به طور قابل توجهی بر کیفیت زندگی و طول عمر کلی بیماران تأثیر بگذارد. 113 در حال حاضر، گلوکوکورتیکوئیدها، سرکوب‌کننده‌های سیستم ایمنی و عوامل بیولوژیکی روش‌های درمانی اصلی برای آرتريت روماتويد هستند. با این حال، این روش‌ها اثربخشی محدودی دارند و استفاده طولانی مدت از آنها می‌تواند منجر به واکنش‌های جانبی شدید شود. 114 استفاده از سلول‌های بنیادی مزانشیمی به دلیل اثرات ضد التهابی، تعدیل‌کننده سیستم ایمنی و پاراکرین و توانایی تمایز به انواع مختلف سلول، به عنوان یک مسیر تحقیقاتی امیدوارکننده در زمینه درمان آرتريت روماتويد ظهور کرده است (جدول 2 و شکل 2). در موش‌های مبتلا به آرتريت ناشی از کلاژن (CIA)، پیوند BM-MSC بیان سیتوکین‌های مرتبط با تخریب استخوان را مهار می‌کند، التهاب مفصل را کاهش می‌دهد و تکثیر سینوویال و تخریب غضروف را مهار می‌کند. 115 UC-MSCها همچنین سیتوکین‌های پیش‌التهابی و استئوکلاستوزن را کاهش می‌دهند و در عین حال سطح واسطه‌های التهابی را در مفاصل مچ پای موش‌ها افزایش می‌دهند. 116 تزریق داخل مفصلی BM-MSCهایی که گیرنده کموکاین C-X-C نوع 7 (CXCR7) را بیش از حد بیان می‌کنند در

موش‌های CIA منجر به تولید فاکتورهای ضد التهابی از طریق تنظیم مسیرهای سیگنالینگ WNT، Hedgehog و Notch می‌شود. 117 این امر تمایز استخوان و غضروف را افزایش می‌دهد و در نتیجه تورم مفصل میچ پا، بدشکلی مفصل، تخریب مفصل و آسیب غضروف را در موش‌ها بهبود می‌بخشد. علاوه بر این، پیوند BM-MSC ها به همراه IL-4 به طور موثری سینوویت و التهاب سیستمیک را در مدل CIA کاهش داد، همانطور که با کاهش قابل توجه CRP، آنتی‌بادی‌های ضد هسته‌ای، $\text{TNF-}\alpha$ و پروتئین کمواترکتانت مونوسیت-1 نشان داده شده است. 118 $\text{TNF-}\alpha$ ، IL-10، iNOS، ماتریکس متالوپروتئیناز 9 (MMP-9) و $\text{TGF-}\beta 1$ اهداف مهمی هستند که واسطه اثر ضد آرتریتی BM-MSC ها می‌باشند. 119 BM-MSC ها به طور موثری سطح پروتئین $\text{TNF-}\alpha$ ، CD83، CCR7 و $\text{MIP-1}\beta$ را در DC های میلوئیدی و تمام زیرمجموعه‌های مونوسیت کاهش می‌دهند. 120 هم BM-MSC ها و هم ایندومتاسین (IMC) سطح سیتوکین‌های پیش التهابی را کاهش داده و سطح سیتوکین ضد التهابی IL-10 را در موش‌هایی که از آرتریت ناشی از ادجوانت کامل فروند (CFA) رنج می‌برند، افزایش می‌دهند. این درمان همچنین غلظت پپتید سیترولینه ضد حلقه‌ای (CCP) را کاهش می‌دهد، دژنراسیون سینوویال را کاهش می‌دهد و تورم پنجه را مهار می‌کند. 119 تزریق اگزوزوم‌های مشتق از BM-MSC (BM-MSC-Exos) به موش‌های مبتلا به آرتریت روماتوئید (RA) باعث کاهش ترشح سیتوکین‌های التهابی و کاهش پیشرفت آرتریت روماتوئید (RA) شد. 121 نشان داده شده است که BM-MSC-Exos های حامل miR-150-5p بیان MMP14 و فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGF) را کاهش می‌دهند و منجر به مهار مهاجرت، تهاجم و رگ‌زایی فیبروبلاست سینوویال می‌شوند و در نهایت آسیب مفصل میچ پا را کاهش می‌دهند. 122 علاوه بر این، نشان

داده شده است که BM-MSC-EV های حامل miR-34a عملکرد فیبروبلاست را تنظیم کرده و التهاب آرتریت روماتوئید را با مهار بیان سیکلین I و فعال کردن مسیر سیگنالینگ ATM/ATR/p53 کاهش می‌دهند. 123 نکته قابل توجه این است که BM-MSC-EV ها می‌توانند به طور مؤثر داروها و مولکول‌های زیستی هدف‌گیرنده سلولی را منتقل کنند. 124 به عنوان مثال، BM-MSC-EV ها می‌توانند miR-21 را منتقل کرده و جابجایی ten-eleven (TET1) 1 را هدف قرار دهند تا ... بیان فاکتور شبه کروپل 4 (KLF4)، تکثیر FLS شبه فیبروبلاست را افزایش می‌دهد و بیان فاکتورهای التهابی مانند IL-1 β ، TNF- α ، PGE2، NO و iNOS را کاهش می‌دهد. 125 این امر نفوذ التهابی و هیپرپلازی سینوویال را کاهش داده و تراکم مواد معدنی استخوان (BMD) را افزایش می‌دهد. مطالعات اخیر همچنین استفاده از سایر MSC-EV ها را برای درمان آرتریت روماتوئید بررسی کرده‌اند. Tsujimaru و همکارانش 126 نشان دادند که AD-MSC-EV ها آرتریت روماتوئید را در مدل موش فاقد IL-1Ra بهبود می‌بخشند. علاوه بر این، تورم مفصل توسط AD-MSC ها و AD-MSC-EV ها کاهش یافت و این اثرات با کاهش سیتوکین‌های پیش التهابی مرتبط بود که ممکن است با سرکوب سلول‌های T کمکی (Th) واسطه‌گری شوند. وزیکول‌های خارج سلولی مشتق از سلول‌های بنیادی مزانشیمی بند ناف انسانی (UC-MSC-EVs) از طریق مهار هیپرپلازی سینوویال از طریق مهار تکثیر لنفوسیت‌های T و افزایش آپوپتوز لنفوسیت‌های T، CIA را بهبود می‌بخشند، در حالی که نسبت سلول‌های Th17 را کاهش و نسبت سلول‌های Tregs را افزایش می‌دهند. 127 در حال حاضر، اکثر تحقیقات در مورد درمان آرتریت روماتوئید (RA) عمدتاً بر کاهش سینوویت، آرتریت، غضروف و تخریب مفصل متمرکز شده است. با این حال، تحقیقات در مورد ترمیم غضروف، ترمیم

بافت استخوان، میکروآنژیوژنز و تشکیل پانوس محدود است. تقویت تلاش‌های تحقیقاتی در این زمینه‌ها برای بررسی پتانسیل درمانی MSCها بسیار مهم است. علاوه بر این، ترکیب MSCها با سایر عوامل یا داروها ممکن است اثربخشی آنها را در برابر آرتریت روماتوئید افزایش دهد. نگرانی‌های ایمنی مرتبط با منابع MSCها، مانند UC-MSCها، نیز باید مورد توجه قرار گیرد. 128 مطالعات بیشتری برای تعیین دوز بهینه، روش تجویز و مکانیسم محافظتی دقیق درمان ترکیبی مورد نیاز است. کولیت اولسراتیو

بیماری التهابی روده (IBD) یک بیماری مزمن و ایدیوپاتیک است که دستگاه گوارش را تحت تأثیر قرار می‌دهد. این بیماری با علائمی مانند درد شکم، اسهال و خونریزی مقعدی مشخص می‌شود. 129 دو نوع اصلی IBD عبارتند از کولیت اولسراتیو (UC) و بیماری کرون (CD). پاتوژنز IBD هنوز مشخص نیست و در حال حاضر هیچ درمان خاصی برای آن در دسترس نیست. بنابراین، یافتن استراتژی‌های بهبود یافته برای پیشگیری و درمان IBD بسیار مهم است. سلول‌های بنیادی مزانشیمی به دلیل توانایی‌های منحصر به فرد خود در لانه‌گزینی، تنظیم ایمنی، خودنوسازی و ترمیم بافت، به روشی جدید و امیدوارکننده برای درمان IBD تبدیل شده‌اند (جداول 1 و 2). کولیت اولسراتیو یک بیماری التهابی مزمن و غیر اختصاصی است که از مخاط رکتوم شروع می‌شود و به طور مداوم به مخاط روده بزرگ گسترش می‌یابد. علامت اصلی UC اسهال خونی است و این بیماری یک سیر بالینی را دنبال می‌کند که با دوره‌های متناوب بدتر شدن علائم و دوره‌های بهبود مشخص می‌شود. اهداف اصلی مدیریت پزشکی شامل دستیابی سریع به پاسخ بالینی، نرمال‌سازی نشانگرهای زیستی و سپس حفظ بهبودی بالینی در عین دستیابی به نرمال‌سازی آندوسکوپی برای جلوگیری از ناتوانی طولانی‌مدت است. 130 علیرغم در

دسترس بودن درمان‌های مختلف، 10 تا 20 درصد از بیماران به دلیل بیماری مقاوم به درمان همچنان نیاز به پروکتوکولکتومی دارند. در جستجوی جایگزین‌های درمانی مؤثرتر، محققان به تدریج تلاش‌های خود را بر استفاده از سلول‌های بنیادی مزانشیمی به عنوان یک استراتژی درمانی امیدوارکننده متمرکز کرده‌اند. در بیماری‌های التهابی، افزایش سطح التهاب می‌تواند اثرات متفاوتی بر تمایز سلول‌های بنیادی، بازسازی و فرآیندهای بهبود زخم داشته باشد. 131

تزریق داخل صفاقی 1 × 106 BM-MSC انسانی به موش‌های مبتلا به بیماری التهابی روده (IBD) منجر به فعال شدن $TGF-\beta$ وابسته به ترومبوسپوندین-1 (THBS1)، القای Breg‌های IL-10 + صفاقی، کاهش فعالیت MPO، کاهش سطح $IFN-\gamma$ و $TNF-\alpha$ ، نفوذ حداقلی سلول‌های التهابی در لامینا پروپریا و بهبود در کاهش وزن و کوتاه شدن روده بزرگ در موش‌ها شد. 132

تزریق داخل وریدی MSC‌های جنینی انسان با افزایش سطح فاکتور رشد شبه انسولین 1 (IGF-1) در گردش، کولیت را در موش‌ها کاهش داد. افزایش IGF-1 یکپارچگی سلول‌های اپیتلیال را حفظ می‌کند و به ترمیم و بازسازی آنها کمک می‌کند. 133 MSC‌ها با اعمال اثرات تعدیل‌کننده ایمنی قوی، کولیت را کاهش می‌دهند. سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق شده از لثه انسان همچنین دارای عملکردهای تعدیل‌کننده سیستم ایمنی هستند و تخریب بافت مرتبط با التهاب را در موش‌های مبتلا به کولیت بهبود می‌بخشند. 134 سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از بافت چربی (AD-MSCs) ممکن است با برقراری ارتباط با ماکروفاژها برای جلوگیری از التهاب، کولیت اولسراتیو را تسکین دهند. 135 سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از مغز استخوان (BM-MSCs) مولکول‌های تنظیم‌کننده سیستم ایمنی، از جمله TSG6، را تولید می‌کنند که التهاب روده را در موش‌های مبتلا به کولیت کاهش می‌دهد. 136 علاوه بر این، آنها با کاهش

پاسخ‌های خودایمنی و التهابی ناشی از Th1-Th17 و با افزایش فعالیت Th2، تکثیر سلول‌های اپیتلیال روده و تمایز سلول‌های بنیادی روده را افزایش می‌دهند. 137 همچنین نشان داده شده است که سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از بافت چربی (AD-MSCs) دارای اثرات سرکوب‌کننده سیستم ایمنی هستند و تکثیر سلول‌های تک هسته‌ای خون محیطی (PBMCs) و تولید IFN را مهار می‌کنند، 138 و نفوذ ماکروفاژهای M1 را کاهش می‌دهند. 139 مطالعات پیش‌بالینی و بالینی، اثربخشی پایدار درمان با MSC را در ارتقای اثرات بلندمدت در بیماران مبتلا به بیماری کرون برجسته کرده‌اند. در کولیت موشی ناشی از DSS، یک دوز واحد از AD-MSCها با برنامه‌ریزی مجدد ایمنی ذاتی، محافظت بلندمدت ایجاد می‌کند و تعداد ماکروفاژهای M2 را که التهاب مکرر را کاهش می‌دهند، حتی در موش‌های دارای نقص ایمنی تطبیقی، افزایش می‌دهد. 140 از نظر بالینی، BM-MSCهای آلونژیک در بیماران مبتلا به بیماری کرون در 4 سال به 70٪ بسته شدن فیستول دست یافتند، 141 در حالی که AD-MSCهای اتولوگ در 2 سال 75٪ بسته شدن را حفظ کردند. 142 این یافته‌ها، تعدیل ایمنی ناشی از MSC را به عنوان یک استراتژی پایدار برای رفع التهاب، به ویژه در IBD مقاوم به درمان، که در آن درمان‌های مرسوم در رفع اختلال تنظیم ایمنی مداوم شکست می‌خورند، تأکید می‌کنند. پاتوژنز UC ارتباط نزدیکی با میکروبیوتای روده و سد روده‌ای دارد. 143 Exos و EVs نقش‌های حیاتی در جذب سلول‌های ایمنی ایفا می‌کنند. در مطالعه‌ای که توسط گو و همکارانش انجام شد، اثرات miRNA-181a مربوط به BM-MSC-Exos بر میکروبیوتای روده، پاسخ ایمنی و عملکرد سد روده‌ای بیماران UC بررسی شد. نتایج نشان داد که miR-181a می‌تواند غلظت TNF- α ، IL-6، IL-1 β ، IL-17 و IL-18 را کاهش دهد و در نتیجه نفوذ سلول‌های التهابی را کاهش دهد.

علاوه بر این، بیان پروتئین‌های نشانگر سد روده‌ای *claudin-1* و *zonula occludens-1* (ZO-1) را افزایش می‌دهد و در نتیجه میکرواکولوژی روده را بهبود می‌بخشد، عملکرد سد روده‌ای را افزایش می‌دهد و یکپارچگی ساختاری روده بزرگ را حفظ می‌کند. تجویز همزمان AD-MSC-Exos با آنتی IL-12 p40 به طور قابل توجهی نمرات DAI را در مدل موشی کاهش داد. MSC-Exos 145 فولیکول مو پیش شرطی شده با هیپوکسی (Hy-Exos) نقش حیاتی در سرکوب پیشرفت التهابی در UC ایفا می‌کنند و نشان می‌دهند که *miR-214-3p* در تسکین UC مؤثر است. Hy-Exos ممکن است این اثرات را از طریق مهار مسیر سیگنالینگ PI3K/AKT/mTOR با واسطه *miR-214-3p* و پایداری دینامیکی میتوکندری اعمال کند. 146 وزیکول‌های خارج سلولی ترشح‌شده توسط BM-MSC ها برای اثرات تعدیل‌کننده سیستم ایمنی آنها حیاتی هستند. مطالعه‌ای روی موش‌های مدل UC نشان داد که تجویز وزیکول‌های خارج سلولی از طریق تزریق داخل صفاقی منجر به کاهش قابل توجه سطح فسفوریلاسیون Janus kinase 1 (JAK1) و مبدل/فعال‌کننده سیگنال رونویسی 1 (STAT1) می‌شود. 147 علاوه بر این، وزیکول‌های خارج سلولی فعالیت STAT6 را افزایش داده و قطبی شدن ماکروفاژ M2 را از طریق سیگنالینگ JAK1/STAT1/STAT6 افزایش می‌دهند. پس از ترانسفکشن وزیکول‌های خارج سلولی BM-MSC با گیرنده Ephrin 2 نوع B (EphB2)، ترشح IL-6 و TGF- β 1 تبدیل‌کننده می‌تواند تعدیل شود و منجر به مهار فعال‌سازی STAT3، کاهش تعداد سلول‌های Th17 و افزایش بیان Treg شود. 148 این تنظیم با تداخل در مسیر JAK/STAT حاصل می‌شود که در نهایت منجر به تعادل بین سلول‌های Th17 و Tregs و بهبود اختلالات ساختاری روده بزرگ می‌شود. نتایج این دو مطالعه مشابه نشان می‌دهد که

BM-MSCs با تأثیر بر مسیر سیگنالینگ التهابی JAK/STAT علائم کولیت اولسراتیو و آسیب‌شناسی روده بزرگ را بهبود می‌بخشند. این اثر با تعدیل ترشح فاکتورهای التهابی و همچنین عملکردهای ایمنی ماکروفاژها و سلول‌های T حاصل می‌شود. MSC-EVs-PD-L1 توانایی چشمگیری در تنظیم سلول‌های ایمنی فعال مختلف در حالت سرکوب سیستم ایمنی نشان می‌دهد. PD-L1-EVs با مسدود کردن فعال‌سازی مسیر PI3K/Akt/mTOR و تنظیم تعادل سلول‌های Th17/Treg، التهاب کولون، آپوپتوز و استرس اکسیداتیو را کاهش می‌دهد. 150

بنابراین، MSCها نقش مهمی در کاهش استرس اکسیداتیو، افزایش تولید سیتوکین‌های ضد التهابی، کاهش همزمان سطح سیتوکین‌های پیش‌التهابی و تعدیل تعادل ماکروفاژها و سلول‌های Th17/Treg دارند. این مکانیسم‌ها به طور مؤثر علائم کولیت اولسراتیو را کاهش داده و آسیب پاتولوژیک به مخاط روده را کاهش می‌دهند (شکل 2).

بیماری کرون

CD نشان دهنده التهاب طولانی مدت دستگاه گوارش است که اغلب با عوارض شدیدی مانند تشکیل فیستول و انسداد روده مرتبط است. درمان CD به دلیل وجود عوارضی مانند تنگی فیبروتیک، فیستول پری‌آنال، انسداد روده، سوراخ شدن و اتساع سمی روده بزرگ می‌تواند چالش برانگیز باشد. 151 اگرچه داروهای خوراکی طولانی مدت اغلب تجویز می‌شوند، اما ممکن است عوارض جانبی از جمله سردرد، حالت تهوع، استفراغ و سمیت احتمالی برای کبد و کلیه‌ها ایجاد کنند. 151 مداخلات جراحی نیز خطراتی از جمله بی‌اختیاری مقعد و عوارض بهبودی و همچنین احتمال عوارض جانبی و عود بیماری را به همراه دارند. بنابراین، بررسی رویکردهای

درمانی ایمن تر و مؤثرتر که می‌توانند میزان عود را به حداقل برسانند، ضروری است. در مقایسه با درمان سلولی مشتق از بافت زیر جلدی یا EV، ظرفیت MSCها و EVهای مشتق شده از آنها که از بیماران مبتلا به بیماری کرون جدا شده‌اند، برای تسکین کولیت ناشی از DSS کمتر است. 152 یک مطالعه نشان داد که سیتوکین‌های مختلط که شرایط موضعی فیستول‌های ملتهب کولون UC یا CD را تقلید می‌کنند، به طور متفاوتی بر ویژگی‌های تعدیل‌کننده سیستم ایمنی و بازسازی بافت MSCها تأثیر می‌گذارند. 153 BM-MSCها در معرض PBMCهای بیمار قرار می‌گیرند و دچار آپوپتوز می‌شوند و PGE2 را آزاد می‌کنند. 154 با این حال، Anbazhagan و همکارانش. 155 نشان دادند که MSCهای بیماران IBD دارای خواص رونویسی و تعدیل‌کننده سیستم ایمنی طبیعی با اثرات درمانی هستند. نشان داده شده است که اثرات BM-MSCها بر IBD توسط سلول‌های ایمنی مختلف، به ویژه Bregها، واسطه‌گری می‌شود (شکل 2). با این حال، ویژگی‌ها و عملکردهای خاص زیرمجموعه‌های Breg هنوز به خوبی درک نشده است. زیرمجموعه جدیدی از Bregها، که با حضور CD23 و CD43 شناسایی شده‌اند، توسط Chen و همکارانش تأیید شد. 156 در عملکردهای تعدیل‌کننده سیستم ایمنی BM-MSCهای انسانی نقش دارند. در یک مدل موشی کولیت ناشی از تری‌نیتروبنزن سولفونیک اسید، تجویز داخل صفاقی 1×10^6 از BM-MSCهای انسانی منجر به افزایش تعداد Bregهای CD43+CD23+ و IL-10 شد. تزریق BM-MSCهای انسانی همچنین ترشح و تکثیر سیتوکین‌های التهابی را در سلول‌های T مهار کرد و منجر به کاهش سطح $\text{TNF-}\alpha$ ، $\text{IFN-}\gamma$ ، $\text{IL-1}\beta$ ، IL-6 و IL-17 شد. علاوه بر این، تخریب مخاط روده بزرگ و ادم زیرمخاطی را بهبود بخشید و طول روده بزرگ را بازیابی کرد. این یافته‌ها با یافته‌های Xie و همکارانش، 157 که

کاهش سطح $\text{TNF-}\alpha$ ، IL-12 و VEGF؛ افزایش سطح IL-10؛ و افزایش التهاب ترانس مورال، خستگی سلول‌های اپیتلیال، فیبروز منتشر، از دست دادن موضعی کریپت‌ها، ضخامت روده بزرگ و افزایش وزن در موش‌های مبتلا به CD پس از درمان با AD-MSC یا BM-MSC. نشان داده شده است که اثرات BM-MSC‌ها بر IBD توسط سلول‌های ایمنی مختلف، به ویژه Breg (شکل 2) واسطه‌گرمی‌شود. با این حال، ویژگی‌ها و عملکردهای خاص زیرمجموعه‌های Breg هنوز به خوبی درک نشده است. زیرمجموعه جدیدی از Breg‌ها، که با حضور CD23 و CD43 شناسایی شده‌اند، توسط چن و همکارانش تأیید شد. 156 در عملکردهای تعدیل‌کننده سیستم ایمنی BM-MSC‌های انسانی نقش دارند. در یک مدل موشی کولیت ناشی از اسید تری نیتروبنزن سولفونیک، تجویز داخل صفاقی 1×10^6 از BM-MSC‌های انسانی منجر به افزایش تعداد Breg‌های $\text{CD23}^+ \text{CD43}^+$ و IL-10 شد. تزریق BM-MSC‌های انسانی همچنین ترشح و تکثیر سیتوکین‌های التهابی را در سلول‌های T مهار کرد و منجر به کاهش سطح $\text{TNF-}\alpha$ ، $\text{IFN-}\gamma$ ، $\text{IL-1}\beta$ ، IL-6 و IL-17 شد. علاوه بر این، تخریب مخاط روده بزرگ و ادم زیر مخاطی را بهبود بخشید و طول روده بزرگ را بازیابی کرد. این یافته‌ها با یافته‌های Xie و همکارانش، 157، که کاهش سطح $\text{TNF-}\alpha$ ، IL-12 و VEGF؛ افزایش سطح IL-10؛ و افزایش التهاب ترانس مورال، خستگی سلول‌های اپیتلیال، فیبروز منتشر، از دست دادن موضعی کریپت‌ها، ضخامت روده بزرگ و افزایش وزن در موش‌های مبتلا به CD پس از درمان با AD-MSC یا BM-MSC را گزارش کردند، همسو است. سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از مغز استخوان انسان (BM-MSCs) به طور قابل توجهی استرس اکسیداتیو و التهاب را در موش‌های IL-10 KO کاهش می‌دهند. 158 سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از مغز استخوان انسان

این اثرات را از طریق تعدیل سلول‌های T و ماکروفاژها واسطه‌گری می‌کنند و اثربخشی طولانی مدت سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از مغز استخوان در واسطه‌گری ماکروفاژهای ضد التهابی از طریق افروسیتوز رخ می‌دهد. 159 سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از مغز استخوان (P-MSCs) که عمدتاً با متابولیسم تیروزین مرتبط هستند، می‌توانند بر اساس نتایج متابولومیکس سرم، برای درمان مؤثر موش‌های مبتلا به سلیاک نیز استفاده شوند. 160 سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از مغز استخوان (UC-MSCs) می‌توانند نمرات سلیاک را بهبود بخشیده و قطبی شدن ماکروفاژهای M1 را کاهش دهند. 161 سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از مغز استخوان (AD-MSCs) تحت درمان با IFN- γ و اسید کینورینیک (KYNA) به طور قابل توجهی بیان و ترشح IDO-1 را افزایش دادند که به طور مؤثر آسیب کولیت و فیروز را بهبود بخشید. 162 هنگامی که برای بیان بیش از حد HIF-1 α و تلومراز (MSCs-T-HIF) مهندسی شدند و با محرک‌های پیش التهابی شرطی شدند، EVها (EVMSC-T-HIFC) با فعالیت تعدیل‌کننده ایمنی قوی آزاد می‌شوند. این امر با حفظ طول روده بزرگ و معماری مخاط روده و تغییر نسبت نفوذ M1/M2، بهبودی را در مدل کولیت موشی بهبود می‌بخشد. 163 BM-MSC-EVهای ترانسفکت شده با miR-378a-3p، مسیر سیگنالینگ گیرنده فعال‌شده با تکثیر پراکسی‌زوم (α PPAR α) را با کاهش بیان پروتئین اتصال‌دهنده GATA 2 (GATA2) و کاهش تنظیم آکواپورین 4 (AQP4) مهار کردند. این امر منجر به افزایش وزن بدن و طول روده بزرگ در موش‌ها و همچنین کاهش نفوذ سلول‌های التهابی، از بین رفتن کریپت‌ها، تخریب مخاط و ادم در مخاط روده بزرگ می‌شود. 164 اخیراً، لی و همکارانش 165 یک کامپوزیت نانوفیبر-هیدروژل (NHC) زیست‌تخریب‌پذیر EV طراحی کردند

که به طور مؤثر التهاب را در محل فیستول کاهش داده و از طریق قطبی شدن ماکروفاژها نئوواسکولاریزاسیون، بهبودی و بازسازی بافت را ارتقا می‌دهد. نتایج درمانی بهبود یافته به حفظ طولانی مدت و آزادسازی پایدار EVها که توسط NHCها انجام می‌شود، کمک کرد. علاوه بر این، UC-MSC-Exoها می‌توانند با تقویت قطبش M2 ماکروفاژ مزانتر، التهاب مزانتر و کولیت را کاهش دهند. 166 به طور خلاصه، MSCهای مشتق شده از بافت چربی و مغز استخوان ویژگی‌های فنوتیپی مشابهی دارند، اما تهیه AD-MSCها آسان‌تر است. AD-MSCها ممکن است منبع بهتری از MSCها برای سلول درمانی برای CD باشند. 157 نکته قابل توجه این است که اکثر مطالعات بر تمایز چند جهته، تنظیم ایمنی و عملکردهای ترمیم بافت MSCها متمرکز شده‌اند. مطالعات بیشتری باید برای بررسی توانایی آنها در ترویج بازسازی سلول‌های اپیتلیال روده و ترمیم بافت انجام شود. علاوه بر این، MSCهای ویرایش شده ژنی توجه قابل توجهی را به خود جلب کرده‌اند و به عنوان یک روش درمانی جدید برای CD نویدبخش هستند.

سلول‌های بنیادی مزانشیمی (MSCs) و بیماری‌های تنفسی

آسیب حاد ریه

ریه دائماً از طریق دستگاه تنفسی در معرض عوامل بیماری‌زا و عوامل بالقوه مضر قرار دارد. 167 در حالی که ریه دارای قابلیت‌های احیاکننده است، این فرآیند ترمیم ذاتی اغلب در شرایط پاتولوژیک از تسهیل نوسازی سلولی کافی ناتوان است. آسیب حاد ریه (ALI)، سندرم زجر تنفسی حاد (ARDS) و ذات‌الریه ناشی از کروناویروس جدید (COVID-19) می‌توانند آسیب قابل توجهی به ریه‌ها وارد کنند که ترمیم آن چالش‌برانگیز است. 168، 169 سلول درمانی یک زمینه نوظهور در درمان بیماری‌های ریوی است که در آن سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از مغز

استخوان (BM-MSCs) راهی امیدوارکننده برای درمان ارائه می‌دهند. تحقیقات نشان داده است که سلول‌های بنیادی مزانشیمی و مشتقات آنها با کنترل پاسخ التهابی، ترویج ترمیم و بازسازی بافت و اعمال اثر ترمیمی بر آسیب ریه، نقش مهمی در تنظیم آسیب بافتی دارند. ALI به وضعیتی اشاره دارد که با التهاب حاد و احتمال ایجاد فیروز در بافت ریه مشخص می‌شود. 170 این شامل یک پاسخ التهابی بیش از حد در ریه‌ها و تجزیه سد آلوئولی-مویرگی است که منجر به تجمع مایع ادم با پروتئین بالا و تولید و ترشح پروتئازها و واسطه‌های سمی می‌شود. 171 با وجود پیشرفت‌های حاصل در مداخلات درمانی که میزان بقای افراد مبتلا به ALI را بهبود بخشیده است، پیش‌آگهی همچنان ناامیدکننده است. 172 در سال‌های اخیر، شواهد نشان داده است که MSCها می‌توانند ALI و فیروز ریوی را بهبود بخشند. محققان بر اثربخشی و مکانیسم کاربرد MSC در مدل‌های حیوانی ALI تمرکز کرده‌اند. نشان داده شده است که MSCها از طریق مکانیسم‌های مختلف، پاسخ التهابی را کاهش می‌دهند که باعث کاهش سیتوکین‌های پیش التهابی و آسیب پاتولوژیک ریه در مدل‌های ALI می‌شود. اورتیز و همکارانش 173 گزارش دادند که BM-MSCهای تجویز شده سیستمیک موش می‌توانند به گیرندگان با آسیب ریوی ناشی از بلئومایسین پیوند زده شوند. علاوه بر این، نتایج نشان داد که این سلول‌های بنیادی مزانشیمی (MSCs) در ناحیه ریه قرار دارند و مورفولوژی اپیتلیوم ماندی را نشان می‌دهند که باعث کاهش التهاب و رسوب کلاژن در ریه می‌شود. علاوه بر این، BM-MSCها با مسدود کردن TNF- α و IL-1 از بافت ریه در برابر ALI محافظت می‌کنند. سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از مغز استخوان (BM-MSCs) بیان‌کننده آنتاگونیست گیرنده IL-1 ممکن است ابزار جدیدی برای درمان ALI ارائه دهند. 174 سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق

از مغز استخوان (UC-MSCs) با افزایش ترشح TSG-6 و مهار واکنش‌های التهابی در بافت ریه، ALI ناشی از سوختگی را بهبود می‌بخشند. 175 تجویز آلوژنیک UC-MSCها، میزان آسیب ریه را کاهش داد، از ساختار آلوئولی محافظت کرد، نفوذ نوتروفیل‌ها به فضای بینابینی ریه را مهار کرد و تولید سیتوکین‌های محافظت‌کننده سلولی را در ریه تحریک کرد. 176 سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از مغز استخوان (UC-MSCs) با تعریف مجدد میکروبیوتای روده و ریه، ALI را کاهش می‌دهند. 177 پیوند میکروبیوتای مدفوع (FMT) از موش‌های تحت درمان با UC-MSC انسانی، ALI را با مهار التهاب و بازسازی میکروبیوتای روده کاهش داد. علاوه بر این، مسیرهای TLR4/NF- κ B و Nrf2/HO-1 در بهبود ALI توسط FMT نقش داشتند. 178 وانگ و همکارانش 179 یک تکنیک تصویربرداری میکروسکوپی طراحی کردند که روشی برای نظارت بر MSCها در زمان واقعی ارائه می‌دهد. این یافته‌ها نشان داد که افزایش VCAM1 در سلول‌های اندوتلیال می‌تواند باعث افزایش احتباس MSC در ریه شود و آسیب حاد ریه را بیشتر بهبود بخشد. درمان با BM-MSC می‌تواند بر توزیع زیرگروه و عملکرد نوتروفیل‌ها تأثیر بگذارد. BM-MSCها بیان خوشه تمایز 24 (CD24) را افزایش می‌دهند و نوتروفیل‌های فعال را به نوتروفیل‌های پیر تغییر می‌دهند و در نتیجه با کاهش تولید گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) و NADPH اکسیداز، التهاب را مهار می‌کنند. 180 BM-MSCها با فراهم کردن میتوکندری تازه برای سلول‌های آلوئولار آسیب‌دیده، پتانسیل افزایش انرژی زیستی آنها را دارند. 181 این امر به نوبه خود، خودترمیمی، بهبودی و بازسازی بافت ریه آسیب‌دیده را افزایش می‌دهد و منجر به بهبود ALI می‌شود. علاوه بر این، BM-MSCها تحول التهابی و فنوتیپی ماکروفاژهای آلوئولی را مهار کردند و در نتیجه از طریق مسیر NF- κ B بر فنوتیپ التهابی ارگانوئیدهای ریه تأثیر

گذاشتند. 182 در مدل ALI القا شده توسط پاراکوات، کاهش ترکیبی مسیرهای سیگنالینگ NF- κ B و IL-17 در نمونه‌های پیوند شده با BM-MSC مشاهده شد. 183 کاهش بیان پروتئین سیگنالینگ MyD88-NF- κ B نیز در درمان UC-MSC انسانی نشان داده شد. 184 علاوه بر این، تحقیقات نشان داده است که BM-MSC ها هجوم سلول‌های CD8⁺ T را در ناحیه روده کاهش می‌دهند. علاوه بر این، آنها با افزایش بیان پروتئین اتصال محکم ZO-1 روی غشای ایلئوم، سطح سیتوکین‌های پیش التهابی مانند IFN- γ ، TNF- α ، IL-1 α ، IL-1 β و IL-6 را کاهش دادند. این امر در نهایت منجر به کاهش آسیب ریه و روده در موش‌های ALI شد. 185 سلول‌های بنیادی مزانشیمی ساکن ریه، ALI ناشی از لیپوپلی ساکارید (LPS) را با افزایش تعادل سلول‌های Th17 و Tregs کاهش می‌دهند. 186 وقتی MSCs-EV ها پس از القای ALI تجویز می‌شوند، تجمع بالایی در ریه نشان می‌دهند و با کاهش التهاب همراه هستند، همانطور که با کاهش هجوم نوتروفیل‌ها و سطح پروتئین التهابی ماکروفاژ-2 نشان داده شده است. 187 UC-MSC های انسانی که با IFN- γ -Exos پرایم شده‌اند، استرس اکسیداتیو و پاسخ‌های التهابی را در موش‌ها کاهش می‌دهند، 188 و MSC-Exos ها ALI را از طریق فاکتور هسته‌ای NF-E2-related factor 2 (Nrf-2)/عنصر پاسخ آنتی‌اکسیدانی (ARE) و مسیرهای سیگنالینگ NF- κ B معکوس می‌کنند. 189 اثرات درمانی MSC-EV ها زمانی که فاکتور رشد کراتینوسیت (KGF) ناکاوت می‌شود، به خطر می‌افتد و ناکاوت Nrf2 فعالیت‌های ضد التهابی و آنتی‌اکسیدانی آنها را در ماکروفاژهای تحریک شده با LPS کاهش می‌دهد. 187، 190 تجویز داخل نای MSC-EV ها، ریزش ویروس در سواب‌های بینی، تکثیر ویروس آنفولانزا در ریه‌ها و تولید سیتوکین‌های پیش التهابی ناشی از ویروس را در افراد آلوده به آنفولانزا کاهش می‌دهد.

خوک‌ها. 191 درمان با UC-MSC-EV ها با کاهش نفوذپذیری ریزرگ‌های ریوی و مهار پاسخ‌های پیش‌التهابی، از جمله کاهش $TNF-\alpha$ ، $IL-1\beta$ ، $IL-6$ و پروتئین-1 جاذب شیمیایی ماکروفاژ (MCP-1)، میزان بقا را در موش‌های ALI بهبود می‌بخشد. نکته قابل توجه این است که miR-223-3p با مهار پلی (آدنوزین دی فسفات ریبوز) پلیمراز-1 (PARP-1) در سلول‌های اپیتلیال ریه، به عنوان یک واسطه حیاتی اثرات تنظیمی ناشی از UC-MSC-EV عمل می‌کند. 192 EV ها و Exo ها همچنین می‌توانند با lncRNA ها تعامل داشته باشند. وزیکول‌های خارج سلولی MSC اتوفاژی را افزایش داده و ALI را بهبود می‌بخشند، که بخشی از آن از طریق انتقال miR-100 انجام می‌شود. 193 MSC-Exos فرآیند EMT را در سلول‌های MLE-12 القا شده توسط LPS با انتقال miR-182-5p و miR-23a-3p به ترتیب برای هدف قرار دادن Usp5 و Ikbkb مهار کردند. 194 تزریق MSC می‌تواند از سلول‌های اپیتلیال آلوئولی محافظت کند و رگ‌زایی جدید را افزایش دهد و از فیبروز ریه جلوگیری کند. BM-MSC ها با القای DC های بالغ برای تمایز به DC های تنظیمی، ALI را از طریق فاکتور رشد هیپاتوسیت پاراکرین (HGF) کاهش می‌دهند. 195 MSC های پوستی انسان (D-MSC) که با فیتوسفینگوزین-1-فسفات O-cyclic (cP1P) پرایم شده‌اند، نفوذ ماکروفاژها و نوتروفیل‌ها و آزادسازی $TNF-\alpha$ ، $IL-1\beta$ و $IL-6$ را کاهش دادند. علاوه بر این، سطح p-STAT1 و iNOS در ریه‌های موش‌های انسانی تحت درمان با D-MSC-cP1P کاهش می‌یابد. 196 علاوه بر این، MSC های تیمار شده با BMP2 سطح IDO1 را افزایش می‌دهند و تعداد سلول‌های Treg Foxp3+CD25 در بین سلول‌های CD4+ در موش‌های ALI بیشتر افزایش می‌یابد. 197 P-MSC های تیمار شده با PGE2 با تعدیل قطبی شدن ماکروفاژها و تولید سیتوکین، شدت ALI را در موش‌ها کاهش

می‌دهند. 198 این مطالعات اثربخشی MSCها و مشتقات آنها را در مطالعات تجربی حیوانی ALI تأیید کرده‌اند. این اثربخشی را می‌توان به خواص ترمیمی آنها، شامل تنظیم ایمنی، ترمیم اپیتلیال و اندوتلیال آلوئولی و مهار فیبروز نسبت داد (شکل 3). سلول‌های بنیادی مزانشیمی (MSCs) می‌توانند بسته به ریزمحیط در طول تجویز، اثرات مفید یا مضر از خود نشان دهند. 199 در حالی که نشان داده شده است که MSCها آسیب ریه ناشی از ونتیلاتور را کاهش می‌دهند، می‌توانند فیبروز ریه را نیز در زمینه آسیب ناشی از اسید تشدید کنند. نکته قابل توجه این است که تجویز اولیه گلوکوکورتیکوئیدها 1- قبل از تزریق MSC برای مقابله با این پیامدهای منفی نشان داده شده است. علاوه بر این، اینکه کدام شکل از MSC ممکن است بهترین درمان باشد، همچنان بحث‌برانگیز است. رن و همکارانش. 200 دریافتند که UC-MSCها در ترمیم بافت ریه محافظت بیشتری نسبت به MSCهای مشتق از خون قاعدگی نشان می‌دهند. علاوه بر این، تحقیقاتی در مورد استفاده از MSCها در مدل‌های موش و میمون‌های سینومولگوس انجام شده است. این یافته‌ها نشان می‌دهد که تجویز داخل وریدی MSCها در دوزهای مکرر ایمن است و منجر به هیچ سمیت سیستمیک قابل توجهی نمی‌شود. 201، 202 پیشرفت‌های قابل توجهی در مدل‌های مختلف حیوانی پیش‌بالینی حاصل شده است و آزمایش‌های بالینی متعددی با استفاده از MSCهای مختلف برای درمان ALI در سال‌های اخیر در سطح جهانی آغاز شده است. انتظار می‌رود کاربرد بالینی سلول‌های بنیادی مزانشیمی در مدیریت بیماری حاد ریوی (ALI) شتاب بیشتری بگیرد.

سندرم دیسترس تنفسی حاد

سندرم دیسترس تنفسی حاد (ARDS) یک بیماری ریوی بحرانی شایع با پتانسیل ایجاد نارسایی تنفسی است. 203 پاتوژن آن با آبشارهای التهابی نامنظم و افزایش نفوذپذیری سلول‌های اندوتلیال و اپیتلیال ریوی مرتبط است. درمان ARDS هنوز محدود به درمان حمایتی است و گزینه‌های درمانی دارویی مؤثری وجود ندارد (شکل 3). اخیراً، سلول‌های بنیادی مزانشیمی به عنوان کاندیداهای امیدوارکننده برای درمان ARDS ظهور کرده‌اند و بررسی مکانیسم‌های درمانی آنها می‌تواند بینش‌های جدیدی در مورد مدیریت این بیماری ارائه دهد. نشان داده شده است که BM-MSCها التهاب را کاهش می‌دهند، غشای مویرگی-آلوئولی را بازسازی می‌کنند و به طور قابل توجهی در روند ترمیم آسیب ریه ناشی از ARDS نقش دارند. 204، 205 پیوند اتولوگ BM-MSCها به ریه‌های خرگوش‌های نیوزیلندی مبتلا به ARDS نشان داده است که سطح $\text{TNF-}\alpha$ و IL-6 را کاهش می‌دهد در حالی که سطح IL-10 را افزایش می‌دهد. 206 این تکنیک پیوند همچنین توانایی بهبود علائم مرتبط با نفوذ سلول‌های التهابی، خونریزی ریوی و ادم ریوی را دارد. این نتایج بر اهمیت حیاتی پیوند BM-MSCها در ترمیم آسیب ریه ناشی از ARDS تأکید می‌کند. مسیر ضد التهابی کولینرژیک (CAP) مسئول تنظیم پاسخ‌های التهابی است و پتانسیل استفاده به عنوان یک هدف درمانی برای بیماری‌های التهابی را دارد. استیل کولین می‌تواند سیگنالینگ CAP را در ماکروفاژها، به ویژه از طریق مسیر JAK2/STAT3/NF- κ B، تعدیل کند که در نتیجه سنتز سیتوکین‌های پیش التهابی را کاهش می‌دهد. در یک مدل موش ARDS، مکانیسم فعال‌سازی CAP با واسطه MSC می‌تواند سطح بیان کولین استیل ترانسفراز (ChAT) و ناقل استیل کولین وزیکولی (VACHT) را افزایش دهد تا سندرم شبه ARDS را کاهش دهد. 207 این نتایج نشان می‌دهد که تمرکز بر مسیر CAP یک استراتژی درمانی بالقوه

مؤثر برای درمان ARDS و سایر بیماری‌های التهابی ریه است. مکانیسمی که MSCها از طریق آن ARDS را درمان می‌کنند، چند وجهی است. BM-MSCهای انسانی اکسیژن‌رسانی را بهبود بخشیده و ادم ریوی را در مدل گوسفندی ARDS شدید کاهش داده‌اند. 208 محیط‌های ARDS با التهاب کم یا بیش از حد ممکن است به طور متفاوتی بر عملکردهای محافظت سلولی و تعدیل‌کننده سیستم ایمنی MSCها تأثیر بگذارند. علاوه بر این، هر دو MSC-Hypo و MSC-Hyper سطح IL-6 و $TNF-\alpha$ را در مایع لاواژ برونکوالوئولار (BALF) کاهش دادند و تنها MSC-Hyper پیامدهای بالینی کلی، از جمله کاهش وزن و نمرات بالینی را کاهش داد. 209 MSCها پتانسیل کاهش ARDS و التهاب ریوی را دارند. با این حال، نشان داده شده است که حذف ویمنتین، اثربخشی درمانی MSCها را در ARDS مختل می‌کند. مطالعات بیشتر نشان داد که ویمنتین مهاجرت MSCها را عمدتاً از طریق Rab7a تنظیم می‌کند. 210 علاوه بر این، MSCها فعالیت فاگوسیتیک ماکروفاژها را از طریق انتقال میتوکندریایی افزایش می‌دهند. 211 موریسون و همکاران. 212 دریافتند که وقتی BM-MSCهای انسانی و ماکروفاژهای مشتق از مونوسیت‌ها با هم کشت داده می‌شوند و به دنبال آن با LPS یا مایع لاواژ برونکوالوئولار از بیماران مبتلا به ARDS تحریک می‌شوند، بیان نشانگر ماکروفاژ ضد التهابی CD206 افزایش می‌یابد و توانایی فاگوسیتیک بهبود می‌یابد. سلول‌های بنیادی مزانشیمی (MSCs) از طریق انتقال میتوکندریایی با واسطه وزیکول‌های خارج سلولی (EV)، فنوتیپ ماکروفاژ ضد التهابی و بسیار فاگوسیتیک را ارتقا دادند. درمان با P-MSC-EV همچنین آسیب ریه و نفوذ نوتروفیل‌ها را کاهش داده و یکپارچگی سد آلوئولی را بهبود می‌بخشد. 213 BM-MSC-EVها می‌توانند به طور موثری پاسخ‌های ماکروفاژ را حتی با محرک‌های التهابی مانند پلاسمای ARDS با التهاب

کم و بیش از حد، تغییر دهند. 214 این برنامه‌ریزی مجدد از طریق انتقال miR-181a در BM-MSC-EVها انجام شد که منجر به کاهش تنظیم فسفاتاز و همولوگ تنسین (PTEN) و افزایش pSTAT5 و سرکوبگر سیگنالینگ سیتوکین 1 (SOCS1) شد. در نتیجه، ماکروفاژها به حالت ضدالتهابی تبدیل می‌شوند که منجر به کاهش سطح TNF- α و IL-8 و بهبود علائم آسیب ریه می‌شود. این نتایج نقش مسیر miR-181a-PTEN-pSTAT5-SOCS1 را در کاربرد درمانی BM-MSC-EVs برای درمان ARDS روشن می‌کند. نحوه دقیق ارائه مزایای درمانی BM-MSCs و مشتقات آنها در ARDS تا حد زیادی نامشخص است. با این وجود، تصور می‌شود که با ترکیبی از ویژگی‌های بازسازی‌کننده و ضدالتهابی مرتبط است. BM-MSCs می‌توانند با تعدیل تعادل بین ماکروفاژهای پیش‌التهابی و ضدالتهابی، تغییرات هیستوپاتولوژیک ریه و واکنش‌های التهابی را در ریزمحیط التهابی ARDS کاهش دهند.

کووید-19

کووید-19 بیماری‌ای است که می‌تواند به اندام‌های مختلف در سراسر بدن آسیب برساند. این بیماری توسط ویروس کرونا سندرم حاد تنفسی 2 (SARS-CoV-2) ایجاد می‌شود که در درجه اول ریه‌ها را تحت تأثیر قرار می‌دهد. فرآیند پاتوفیزیولوژیک اساسی شامل اتصال SARS-CoV-2 به آنزیم تبدیل‌کننده آنژیوتانسین 2 (ACE2) است که بر روی غشای سلولی قرار دارد و منجر به پاسخ‌های التهابی موضعی و گسترده، استرس اکسیداتیو و هیپوکسی سلولی و بافتی و سایر اثرات می‌شود. 215 با کمک درمان اضافی، اکثر بیماران می‌توانند برای از بین بردن ویروس، ترمیم آسیب التهابی و بهبودی به سیستم ایمنی خود متکی باشند. با این حال، بخش کوچکی از بیماران بیماری شدید و حتی مرگ را تجربه می‌کنند. تحقیقات نشان داده است که سلول‌های

بنیادی مزانشیمی مشتق از مغز استخوان (BM-MSCs) به دلیل ویژگی‌های چندتوانی و اثرات تعدیل‌کننده سیستم ایمنی خود، توانایی ترمیم آسیب التهابی ناشی از کووید-19 را دارند (216) (شکل 3). از این رو، بررسی فعال پتانسیل درمان MSC برای منفعت کل جامعه بسیار ارزشمند است. تزریق UC-MSC ها پتانسیل کاهش سطح سیتوکین‌های پیش‌التهابی و تله‌های خارج سلولی نوتروفیل (NETs) را دارد، در حالی که از حفظ آنتی‌بادی‌های اختصاصی -SARS-CoV-2 پشتیبانی می‌کند. علاوه بر این، درمان با MSC زیرمجموعه‌های سلول‌های B را تنظیم کرده و بیان CD28 را در سلول‌های T افزایش می‌دهد. علاوه بر این، مطالعات در یک مدل موشی تأیید کرد که AD-MSC ها آزادسازی NET را سرکوب کرده و ترومبوز وریدی را از طریق تنظیم افزایشی مسیر سیگنالینگ Kindlin-3 کاهش می‌دهند. 67 ژانگ و همکارانش. 217 پروتئین‌های فیوژن دامنه-Fc خارج سلولی ACE2 و قطعه متغیر تک زنجیره‌ای را علیه گیرنده IL-6 (scFv-IL6R)-Fc تولید کردند تا ویروس‌ها را خنثی کرده و طوفان سیتوکین IL-6 را به طور متفاوتی بهبود بخشند. پاسخ ایمنی به عفونت کووید-19 شامل ایمنی ذاتی و اکتسابی است. شایع‌ترین و شدیدترین عارضه مرتبط با کووید-19، ARDS است. کاسپی و همکارانش از محیط تمایز برای القای تمایز جهت‌دار BM-MSC ها به سلول‌های BM-MSC-فاکتور نوروتروفیک (NTF) که به عنوان سلول‌های NurOwn نیز شناخته می‌شوند و NTF ترشح می‌کنند، استفاده کردند. سپس محققان از Exos ترشح شده توسط این سلول‌های BM-MSC-NTF (که به عنوان BM-MSC-NTF Exos شناخته می‌شوند) برای درمان ARDS استفاده کردند. یافته‌های مطالعه حاضر نشان داد که درمان با BM-MSC-Exos یا BM-MSC-NTF Exos باعث افزایش اشباع اکسیژن خون، کاهش تجمع نوتروفیل و کاهش ضخامت فضای آلوئولی

در موش‌ها می‌شود. نکته قابل توجه این است که اثربخشی BM-NTF Exos ها نسبت به BM-NTF Exos ها برتر بود، که با قابلیت برتر BM-NTF Exos ها همسو است. تحقیقات نشان داده است که انتقال Exo های BM-NTF برای بازیابی تعادل پاسخ ایمنی میزبان و کاهش سطح IL-6 ، $\text{IFN-}\gamma$ ، لیگاند کموکاین C-Motif (CCL5) 5 و $\text{TNF-}\alpha$ حیاتی است. این شواهد نشان می‌دهد که Exo های BM-NTF می‌توانند نویدبخش درمان آسیب ریه و بهبود نتایج بیماران مبتلا به کووید-19 باشند. سطح بیان $\text{TGF-}\beta 1$ ، IL-10 و پروتئین جعبه چنگالی 3 (FOXP3) در PBMC های تیمار شده با AD-MSC-Exo به طور قابل توجهی افزایش یافت. AD-MSC-Exo ها پتانسیل افزایش پاسخ‌های ضد التهابی را از طریق القای Tregs دارند. 219 مطالعاتی که درمان MSC ها با SARS-CoV-2 را بررسی می‌کنند، نشان می‌دهند که عملکرد درمانی آنها تا حد زیادی از توانایی آنها در تعدیل پاسخ ایمنی ناشی می‌شود و در نتیجه بیش فعال شدن سیستم ایمنی را در افراد آلوده کاهش می‌دهد. با این وجود، تحقیقات بالینی بیشتری برای درک عمیق‌تر اثرات درمانی و ایمنی آنها ضروری است.

سل

سل (TB) یک چالش مهم بهداشت عمومی جهانی است و عمدتاً توسط مایکوباکتریوم توبرکلوزیس (MTB) ایجاد می‌شود. 220 گزینه‌های درمانی برای افراد مبتلا به سل اغلب شامل سویه‌های مقاوم به دارو یا مقاوم به چند دارو است و عوامل دارویی که در حال حاضر در محیط‌های بالینی استفاده می‌شوند، از نظر اثربخشی در برابر MTB محدود هستند و اغلب منجر به عوارض جانبی متعددی می‌شوند. علاوه بر این، داروهای ضد سل می‌توانند باعث سمیت کبدی

قابل توجهی شوند که منجر به آسیب کبدی ناشی از دارو و در برخی موارد، قطع دائمی درمان می‌شود. 221 در نتیجه، سل بیماری است که نیاز به رویکردهای درمانی نوآورانه دارد. سلول‌های بنیادی مزانشیمی (MSCs) در داخل و اطراف گرانولوم‌های سل انسانی که حاوی باسیل‌های MTB هستند، مشاهده می‌شوند. 222 MTB می‌تواند تا حدودی از طریق مسیرهای سیگنالینگ دامنه الیگومریزاسیون نوکلئوتیدی-2 (NOD-2) و گیرنده شبه Toll (TLR-4) با موفقیت در BM-MSC ها پنهان شود و هدف قرار دادن MTB از طریق NOD-2 و TLR-4 می‌تواند روشی مفید برای از بین بردن MTB پنهان شده در MSC ها باشد. 223 داس و همکاران. 224 گزارش دادند که MTB زیستایی درون سلولی طولانی مدت را در BMSC های CD271+/CD45- انسانی حفظ می‌کند، که ممکن است یک هدف درمانی برای تداوم MTB باشد. موراویوف و همکاران. 225 مدل تجربی سل کلیه خرگوش را با تزریق (106 CFU) MTB H37Rv ایجاد کردند. پس از پیوند BM-MSC ها، سطح پروتئین‌های التهابی کاهش یافت، ناحیه التهاب خاص و مخرب در کلیه‌ها کاهش یافت و تشکیل بافت همبند بالغ افزایش یافت. در طول عفونت MTB، سلول‌های بنیادی مزانشیمی (MSCs) تولید FoxP3+ Tregs را القا می‌کنند که ممکن است به ایجاد تحمل سلول‌های T کمک کند. NO تولید شده توسط MSCs همچنین ممکن است نقش مهمی در سرکوب پاسخ‌های سلول‌های T داشته باشد. 226 به طور کلی، MSCs نقش مهمی در حفظ تعادل ظریف در گرانولوم‌های حاوی میکروارگانیزم‌های بیماری‌زا بدون حذف آنها ایفا می‌کنند (شکل 3). این مکانیسم از سرکوب گسترده سیستم ایمنی جلوگیری می‌کند و در عوض سرکوب سیستم ایمنی را به بافت آلوده محدود می‌کند. BM-MSC-EV226 ها به طور قابل توجهی سطح سیتوکین‌های ضد التهابی را افزایش و سطح سیتوکین‌های پیش التهابی

را کاهش دادند. MSC-EV های حامل miR-20b فاکتور هسته‌ای سلول‌های T فعال شده 5 (NFAT5) را مهار کرده و مسیر سیگنالینگ TLR را غیرفعال کردند، بنابراین به طور قابل توجهی پاسخ ایمنی را واسطه‌گری می‌کنند. 227 درمان‌های فعلی برای MTB، به ویژه MDR-TB مقاوم به چند دارو (MDR-TB) و XDR-TB مقاوم به دارو، پرهزینه و بی‌اثر هستند. بنابراین، مطالعه درمان‌های مؤثر ضروری است. پیوند MSC ها ممکن است یک درمان مناسب باشد. داده‌های بیشتر به‌دست‌آمده از آزمایش‌ها و کارآزمایی‌های بالینی، کلید مدیریت سوبه‌های مقاوم به MDR/XDR-TB هستند.

سلول‌های بنیادی مزانشیمی (MSCs) و بیماری‌های اسکلتی

گام‌های بلندی در ارزیابی اثربخشی درمانی سلول‌های بنیادی مزانشیمی (MSCs) با منشأهای متنوع در آسیب‌شناسی‌های اسکلتی مختلف برداشته شده است (شکل 4). سلول‌های بنیادی مزانشیمی (MSCs) به‌دست‌آمده از بافت چربی، مغز استخوان، جفت، بند ناف، پالپ دندان و حتی بافت لوزه، نتایج درمانی دلگرم‌کننده‌ای را در مدیریت بیماری‌هایی مانند پوکی استخوان، استخوان‌سازی ناقص، آسیب‌های نخاعی و آرتروز نشان داده‌اند.

پوکی استخوان

پوکی استخوان یک بیماری استخوانی مرتبط با سن است که با کاهش توده استخوانی و تغییرات در ریزساختار استخوان مشخص می‌شود و منجر به افزایش شکنندگی و افزایش خطر شکستگی، به ویژه در افراد مسن می‌شود. پاتوفیزیولوژی پوکی استخوان شامل تعامل پیچیده‌ای از عواملی است که در از دست دادن استخوان نقش دارند، از جمله سن، محرک‌های مکانیکی و تغییرات هورمونی. یک عامل مهم در تغییرات هورمونی، کاهش سطح استروژن در دوران یائسگی است

که به طور قابل توجهی بازسازی استخوان را تسریع کرده و تراکم استخوان را کاهش می‌دهد. MSC228 ها به دلیل قابلیت‌های چندتوانی خود، اجزای حیاتی ریزمحیط مغز استخوان هستند که به آنها اجازه می‌دهد به انواع مختلف سلول، از جمله استئوبلاست‌ها، آدیپوسیت‌ها و کندروسیت‌ها، تمایز یابند. 229 در پوکی استخوان، MSC ها تمایل به تمایز آدیپوژنیک دارند که باعث کاهش تشکیل استخوان و افزایش تجمع چربی در مغز استخوان می‌شود و در نتیجه از دست دادن استخوان را تشدید کرده و خطر شکستگی را افزایش می‌دهد. 230 با این حال، انعطاف‌پذیری ذاتی و پتانسیل بازسازی MSC ها، چشم‌اندازهای درمانی امیدوارکننده‌ای را برای مدیریت پوکی استخوان ارائه می‌دهد. 230 با تعدیل استراتژیک مسیرهای تمایز BM-MSC ها برای ترویج استخوان‌سازی به جای آدیپوژنز، می‌توان درمان‌های نوآورانه‌ای را برای افزایش تراکم و استحکام استخوان ایجاد کرد و رویکردی جدید و عملی برای مقابله با این وضعیت ناتوان‌کننده ارائه داد. اواریکتومی دو طرفه (OVX) یک روش جراحی شناخته شده برای ایجاد مدل‌های حیوانی است که پوکی استخوان ناشی از کمبود استروژن را تقلید می‌کنند. مطالعات متعدد به طور مداوم نشان داده‌اند که سلول‌های بنیادی مزانشیمی (MSCs) نتایج درمانی امیدوارکننده‌ای را در درمان پوکی استخوان ناشی از OVX ارائه می‌دهند. به طور خاص، انواع مختلفی از سلول‌های بنیادی مزانشیمی، مانند BM-MSCs، 231، DPSCs، 232 و AD-MSCs، 233 نشان داده شده‌اند که باعث افزایش استحکام استخوان، افزایش توده استخوانی و بهبود تعداد تراکول‌ها می‌شوند که پتانسیل درمانی آنها را در مقابله با اثرات پوکی استخوان ناشی از OVX برجسته می‌کند. در میان این موارد، AD-MSCs به عنوان یک درمان مؤثر برای پوکی استخوان ناشی از OVX ظهور کرده‌اند. مطالعه نشان داده است که

AD-MSC های القا شده توسط استخوان سازی، استخوان سازی را در BM-MSC های استئوپوروتیک القا شده توسط OVX از طریق فعال سازی مسیر سیگنالینگ پروتئین مورفوژنتیک استخوان 2/گیرنده پروتئین مورفوژنتیک استخوان نوع IB، تحریک و چربی سازی را سرکوب می کنند. 234 نشان داده شده است که MSC های مشتق شده از لوزه انسانی (T-MSC) توده استخوانی را در تیبیای پروگزیمال و سر استخوان ران افزایش داده و سطح استئوکلسین سرم را افزایش می دهند که نشان دهنده اثربخشی آنها در درمان پوکی استخوان ناشی از OVX است. 235 نکته قابل توجه این است که پس از دو تزریق متوالی، هیچ نشانه ای از سمیت کبدی یا کلیوی در یک دوره سه ماهه مشاهده نشد. پوکی استخوان ناشی از پیری یک بیماری متابولیک ناشی از پیری است و معمولاً از موش های اصلاح شده ژنتیکی برای ساخت مدل های تسریع شده پیری استفاده می شود. پیوند AD-MSC ها به مغز استخوان موش های مبتلا به پوکی استخوان، مانند موش مستعد OVX-senescence-accelerated mouse 8 (SAMP8)، نشان داده است که به طور مؤثر BMD را در نواحی مختلف اسکلتی، از جمله زانو، استخوان ران و ستون فقرات، بازیابی می کند. 236 جالب توجه است که موش هایی که AD-MSC های جوان دریافت کردند، بازسازی استخوان به طور قابل توجهی بیشتری نسبت به موش هایی که AD-MSC های پیر دریافت کردند، نشان دادند، که نشان می دهد روند پیری، پتانسیل درمانی AD-MSC ها را در درمان پوکی استخوان کاهش می دهد. در موش های SAMP6، تزریق T-MSC ها از طریق ورید دمی، تولید استئوکلسین را حفظ کرده و از تجمع بافت چربی مغز استخوان جلوگیری می کند. 237 علاوه بر این، روش های تزریق جایگزین، مانند تزریق داخل درشت نی AD-MSC ها به موش های SAMP6، نشان داده شده است که توده

استخوانی ترابکولار درشت نی را تغییر داده و بیان نشانگرهای استخوان سازی را افزایش می دهند. 238 در موش های Sca-1-/-، تزریق BM-MSC ها از طریق ورید دمی، میزان تشکیل و گردش استخوان را افزایش داده و از پوکی استخوان مرتبط با سن جلوگیری می کند. 239 این یافته ها بر اهمیت بررسی منابع مختلف MSC و روش های انتقال آن برای درمان پوکی استخوان ناشی از پیری تأکید می کنند و پتانسیل MSC ها را در افزایش توده و کیفیت استخوان و تأثیر سن بر اثربخشی درمان های سلول های بنیادی برجسته می کنند. پوکی استخوان ثانویه یک اختلال اسکلتی است که اغلب با مصرف گلوکوکورتیکوئیدها و بیماری های نقص ایمنی مرتبط است. در موش های MRL/lpr که شرایط هایپرایمیون وابسته به IL-17 را نشان می دهند، محیط مغز استخوان منجر به تخریب BM-MSC ها می شود و در نتیجه عملکرد استئوبلاست ها را مهار کرده و القای استئوکلاست را تسریع می کند. پیوند سیستمیک BM-MSC های انسانی و سلول های بنیادی دندان های شیری کننده شده به موش های MRL/lpr نشان داده است که با مهار IL-17، عملکرد BM-MSC های آسیب دیده را افزایش می دهد و در نتیجه تعادل بین استئوبلاست ها و استئوکلاست ها را بازیابی کرده و متابولیسم طبیعی استخوان را حفظ می کند که پوکی استخوان ثانویه را کاهش می دهد. 240 در مدل دیگری از پوکی استخوان ثانویه، تزریق سیستمیک BM-MSC ها به موش هایی که پوکی استخوان ناشی از دگزامتازون داشتند، نشان داد که این سلول ها می توانند حداقل چهار هفته در مغز استخوان مستقر شوند. 241

MSC ها نقش درمانی مهمی در درمان پوکی استخوان ناشی از علل مختلف دارند. آنها نه تنها در مغز استخوان ساکن هستند، بلکه به تقویت ریزمحیط مغز استخوان نیز کمک می کنند و در نتیجه از طریق تنظیم استئوبلاست ها، استئوکلاست ها و سلول های ایمنی، سلامت استخوان را

ارتقا می‌دهند. با این حال، در حال حاضر هیچ نوع سلول استاندارد، مسیر تجویز یا دوز سلولی بهینه برای درمان‌های مبتنی بر MSC برای پوکی استخوان وجود ندارد (جدول 2). مطالعات تجربی گسترده باید در مورد روش مداخله بهینه به اجماع برسند.

استئوزنز ایمپرفکتا

استئوزنز ایمپرفکتا (OI)، که با نام «بیماری استخوان شکننده» نیز شناخته می‌شود، یک اختلال اسکلتی ارثی نادر و ناهمگن است که با شکنندگی استخوان، بدشکلی‌های اسکلتی، کمبود رشد و سایر نقص‌های ثانویه بافت همبند مشخص می‌شود. 242،243 شیوع OI تقریباً 6 تا 7 در هر 100000 تولد جدید است. OI 244 یک اختلال مرتبط با کلاژن است که ناشی از نقص در ژن‌هایی است که محصولات پروتئینی آنها یا مستقیماً در سنتز کلاژن دخیل هستند یا به طور غیرمستقیم در تاخوردگی پروتئین کلاژن، اصلاح پس از ترجمه، پردازش و انتقال آن نقش دارند. 243 در نتیجه، نقص در این ژن‌ها، معدنی شدن استخوان و تمایز استئوبلاست‌ها را مهار کرده و در نهایت تشکیل استخوان را مهار می‌کند. اگرچه شواهد فزاینده‌ای در طول دهه گذشته پاتوفیزیولوژی OI را آشکار کرده است، اما مدیریت و درمان محدودی برای بیماران OI در مراحل مختلف رشد وجود دارد. درمان ژنتیکی برای اصلاح نقص‌های مولکولی زمینه‌ای و فنوتیپ بیماری بالقوه OI، یک زمینه نوظهور در مطالعات حیوانی و پیش‌بالینی است. 245 علاوه بر این، سلول‌های بنیادی مزانشیمی به دلیل ظرفیت افتراقی خود برای تمایز به کندروسیت‌ها و سلول‌های استخوانی، توانایی مهاجرت به محل‌های آسیب‌زا و اثرات تعدیل‌کننده سیستم ایمنی، توجه زیادی را از سوی دانشمندان و پزشکان در مطالعات پیش‌بالینی و بالینی به خود جلب کرده‌اند. OI نوزاد را می‌توان به راحتی از طریق اسکن‌های ناهنجاری جنین در اواسط سه ماهه

بارداری و/یا تشخیص ژنتیکی قبل از تولد که از طریق آمنیوسنتز استاندارد یا نمونه‌گیری خون جنین انجام می‌شود، تشخیص داد که امکان ارائه درمان قبل از تولد را فراهم می‌کند. 246 علاوه بر این، درمان زودهنگام نوزادان مبتلا به OI در طول سال اول زندگی شامل مدیریت چند رشته‌ای است که مراقبت بهینه را با تمرکز بر رشد اسکلتی، بدشکلی ستون فقرات گردنی، مدیریت درد و رشد عصبی-شناختی تضمین می‌کند. 247 برای دستیابی به این هدف، پیوند قبل از تولد MSCها می‌تواند راهی برای بهبود روند بیماری در طول رشد سریع اسکلتی باشد. 246 در یک آزمایش حیوانی، MSCهای مشتق از خون جنین انسان به صورت داخل صفاقی در E14 بارداری در یک مدل موش OIM با دوز بالای تقریباً 109 سلول به ازای هر کیلوگرم وزن جنین تزریق شدند. 248 پیوند با افزایش قدرت، ضخامت و طول استخوان و همچنین شکستگی‌های کمتر استخوان در موش‌های OIM 4 تا 12 هفته‌ای همراه بود. 248 داده‌های دقیق‌تر نشان داده‌اند که سلول‌های اهداکننده از MSCهای انسانی در بافت‌های استخوانی نسبت به ... یافت می‌شوند. سایر اندام‌ها، جایی که MSCها به طور فعال در تشکیل و بازسازی استخوان، به ویژه در محل بهبود شکستگی، نقش دارند. 248 در آزمایشات بالینی، بلانک و همکارانش 249 یک جنین ماده مبتلا به OI شدید نوع III را درمان کردند و پیوند قبل از تولد با 6.5×106 سلول در کیلوگرم MSCهای جنینی نر آلژونیک با HLA ناسازگار در 32 هفته بارداری دریافت کردند. این MSCهای جنینی آلژونیک با موفقیت در 9 ماهگی به استخوان بیماران OI پیوند زده و تمایز می‌یابند، که به کاهش میزان شکستگی استخوان کمک می‌کند و رشد روانی-حرکتی طبیعی را در طول 2 سال اول زندگی حفظ می‌کند. 249 پیوند قبل از تولد از طریق رویکرد MSC رشد استخوان را در طول رشد جنین و در اوایل رشد استخوان افزایش

می‌دهد. با این حال، یک پیوند واحد کافی نیست، زیرا بیماران در مقطعی سرعت رشد ثابتی را نشان می‌دهند. بنابراین، پیوند مجدد MSCها برای از سرگیری مسیر رشد طبیعی برای بیماران OI ضروری و کارآمد است. گوترستروم و همکارانش 244 یک تقویت اضافی پس از تولد MSCهای جنینی انسان (hfMSCها) را برای بیمار بلانک که قبلاً ذکر شد، گزارش کردند. در 8 سالگی، این بیمار پیوند مجدد با 2.8×106 سلول در کیلوگرم hfMSC از همان اهداکننده دریافت کرد. همراه با این مورد بالینی، همان تیم تحقیقاتی دومین مورد بالینی پیوند قبل و پس از تولد hfMSCها را برای یک بیمار OI دیگر گزارش کردند. 244 بیمار دوم مبتلا به OI نوع IV در 31 هفته بارداری با 3×107 سلول در کیلوگرم hfMSC پیوند زده شد و در 19 ماهگی با 1×107 سلول در کیلوگرم hfMSC پیوند مجدد شد. در هر دو مورد، پیوند قبل از تولد برای رشد جنین ایمن و در جلوگیری از شکستگی‌های جدید در دوران بارداری یا نوزادی بسیار مؤثر بود. در حال حاضر، هیچ درمان مجاز برای کودکان مبتلا به OI وجود ندارد. 250 کودکان مبتلا به OI معمولاً برای دستیابی به اثربخشی ضد شکستگی، بیسفسفونات دریافت می‌کنند. 250 برای دستیابی به درمان پس از تولد با درمان MSC در OI، نشان داده شده است که تجویز داخل وریدی و داخل استخوانی اثرات مستقیم یا غیرمستقیمی بر افزایش پیوند سلولی و تشکیل استخوان دارد. 251 در این مورد، ماهیت گذرا و اثرات کوتاه مدت درمان با MSC مزایای بالینی آن را در درمان OI محدود کرده است. تزریق مکرر MSC در آزمایشات بالینی اعمال شده است. با افزایش شواهد نشان دهنده ایمنی و اثربخشی درمان MSC در بیماران OI، توجه زیادی به تشویق آزمایشات بالینی در مقیاس بزرگ و رمزگشایی مکانیسم مولکولی و سلولی اساسی پشت پیوند MSC برای درمان OI شده است. برای مثال، برنامه‌ی تقویت استخوان‌های

شکننده قبل از تولد (BOOSTB4) یک برنامه‌ی تحقیقاتی بالینی چند مرکزی تحت برنامه‌ی تحقیق و نوآوری Horizon 2020 اتحادیه‌ی اروپا است که ایمنی و اثربخشی درمان پیوند سلول‌های بنیادی را برای بیماران مبتلا به OI شدید، شامل بیماران قبل و بعد از تولد، بررسی می‌کند. علاوه بر این، مطالعات نشان داده‌اند که EVهای آزاد شده از BM-MSCهای موش قادر به تحریک تکثیر کندروسیت‌ها در صفحه‌ی رشد و تسریع رشد استخوان در مدل موش OI هستند. 252 به طور خلاصه، با توجه به پیچیدگی بیماری OI و دشواری درمان فعلی آن، درمان با MSC می‌تواند یک راه واقع‌بینانه برای دستیابی به مزایای بالینی در بیماران OI باشد. استئوآرتریت (OA) یک بیماری مفصلی پیشرونده و وابسته به سن است که به ویژه در بین افراد مسن، زنان یائسه و افرادی که در فعالیت‌های بدنی شدید شرکت می‌کنند، شایع است. اگرچه مداخلات فعلی عمدتاً با هدف کاهش علائم انجام می‌شوند، اما توانایی آنها در ترمیم آسیب مفصلی هنوز محدود است. مطالعات اخیر بر نقش سلول‌های بنیادی مزانشیمی (MSCs) در ترمیم بالقوه غضروف، کاهش التهاب و تنظیم پاسخ ایمنی در افراد مبتلا به استئوآرتریت تأکید کرده‌اند. سلول‌های بنیادی مزانشیمی به عنوان سلول‌های درمانی بالقوه در نظر گرفته می‌شوند که هنگام تجویز موضعی یا سیستمیک، فاکتورهای پاراکرین را آزاد می‌کنند. این سلول‌ها واسطه‌های مختلفی را ترشح می‌کنند که می‌توانند بازسازی و تکثیر طبیعی سلول‌های بنیادی بافت را تقویت کنند، از مرگ سلولی جلوگیری کنند یا تخریب غضروف را کند کنند و در نتیجه به ترمیم و حفظ سلامت غضروف کمک کنند. 253

بازسازی غضروف

MSCs می‌تواند تشکیل و ترمیم غضروف را تقویت کند. در آرتروز، سلول‌های بنیادی مزانشیمی (MSCs) از استخوان زیر غضروفی به محل‌های آسیب‌دیده حرکت می‌کنند و برای ترمیم بافت به کندروسیت‌ها و استئوبلاست‌ها تبدیل می‌شوند. 254 میتوکندری‌های MSCها به سلول‌های کلیدی مفصل منتقل شده و در داخل مفصل حفظ می‌شوند و باعث تعادل ردوکس سلولی، انرژی و هموستاز متابولیک در کندروسیت‌های آرتروز بدون ایجاد پاسخ ایمنی التهابی می‌شوند و در نتیجه تخریب غضروف مفصل را کاهش داده و یکپارچگی غضروف را در آرتروز حفظ می‌کنند. 255، 256 BM-MSCها به دلیل مزایایی که دارند، از جمله دسترسی آسان، رشد سریع سلول و ظرفیت تمایز پایدار، رایج‌ترین منبع درمانی MSCها هستند. پراسادام و همکارانش نشان دادند که کشت همزمان BM-MSCها با کندروسیت‌ها، بیان نشانگرهای بازسازی غضروف مانند کلاژن نوع (Col2) II، اگریکان و SOX9 را افزایش می‌دهد. مطالعات دیگر نشان داده‌اند که BM-MSC-Exos با کاهش فروپتوز کندروسیت‌ها، ترویج ترمیم غضروف و افزایش سنتز ماتریکس خارج سلولی، پیشرفت OA را کاهش می‌دهند. 258، 259 علاوه بر BM-MSC-Exos، گزارش شده است که سایر MSC-Exosها نیز در افزایش بازسازی غضروف و جلوگیری از آرتروز مؤثر هستند. تزریق داخل مفصلی UC-MSC-Exos در مدل‌های موش صحرایی OA، سطح سیتوکین‌ها ($TNF-\alpha$ ، $IL-1\beta$ و $IL-6$) را در مایع سینوویال کاهش داد، بیان MMP-13 و ADAMTS-5 را در کندروسیت‌های تحریک شده توسط $IL-1\beta$ کاهش داد و بیان Col2 را در کندروسیت‌ها افزایش داد و در نتیجه بازسازی غضروف را تقویت کرد. 260 علاوه بر این، گزارش شده است که Exosهای مشتق شده از سلول‌های بنیادی مزانشیمی سینوویال انسان

که miR-140-5p را بیش از حد بیان می‌کنند، بازسازی بافت غضروف را افزایش داده و از آرتروز زانو در مدل موش صحرایی جلوگیری می‌کنند. 261

اثرات ضد التهابی و تعدیل‌کننده سیستم ایمنی

در OA، تعادل ظریف بین سیتوکین‌های پیش‌التهابی و ضدالتهابی، جنبه‌ای محوری از پاتوژنز بیماری است. ظرفیت تعدیل‌کننده سیستم ایمنی MSCها به ویژه قابل توجه است، زیرا آنها ظرفیت سرکوب تولید سیتوکین‌های پیش‌التهابی و تحریک آزادسازی فاکتورهای ضدالتهابی را دارند. 262، 263 این عمل، محیط سیتوکین را به سمت محیطی تغییر می‌دهد که ترمیم بافت را تقویت می‌کند. در مدل‌های حیوانی، درمان پس از MSC بیان سرم $IL-1\beta$ ، $TNF-\alpha$ ، $MMP-13$ و $ADAMTS-5$ را کاهش داد. 262 پس از درمان با MSC، سطح نشانگرهای زیستی التهابی در OA به طور قابل توجهی کاهش می‌یابد، در حالی که سطح $IL-10$ و $TGF-\beta1$ افزایش می‌یابد. 263 درمان‌های مبتنی بر MSC، سنتز s-GAG را که توسط $IL-1\beta$ متوقف می‌شود، افزایش داده و تولید NO و $MMP13$ القا شده توسط $IL-1\beta$ را سرکوب می‌کنند. این اثرات تا حدی توسط مهارکننده‌های فعال‌سازی گیرنده آدنوزین، AKT، ERK و فسفوریلاسیون AMPK لغو می‌شوند. 264 سیگنال‌دهی $TLR4$ نقش مهمی در پاتوژنز OA ایفا می‌کند. فعال‌سازی NF- κB ، یک عامل مؤثر در آبشار سیگنال‌دهی $TLR4$ ، در فرآیندهای مرتبط با OA نقش دارد. 265 یون و همکارانش. 266 تعامل بین پروتئین PUM1 و ناحیه 3'-ترجمه نشده (3'-UTR) ژن $TLR4$ و همچنین تأثیر آن بر فعالیت NF- κB در MSCها را بررسی کردند. مطالعه آنها نشان داد که ژن‌درمانی با استفاده از یک وکتور لنتی‌ویروسی برای انتقال ژن PUM1 موش می‌تواند در حفظ یکپارچگی غضروف مفصلی در موش‌های مدل OA مؤثر باشد. به طور خلاصه، MSCها

با مشارکت مستقیم در ترمیم غضروف و تعدیل تعادل سیتوکین برای سرکوب التهاب و تقویت فرآیندهای آنابولیک، رویکردی چندوجهی برای درمان OA ارائه می‌دهند. ظرفیت سلول‌های بنیادی مزانشیمی (MSCs) برای تعامل با شبکه پیچیده سیتوکین در استئوآرتریت (OA) به ویژه قابل توجه است، که نشان می‌دهد سلول‌های بنیادی مزانشیمی می‌توانند ابزار ارزشمندی برای تغییر پیشرفت بیماری و کاهش علائم مرتبط باشند.

اثرات ضد درد سلول‌های بنیادی مزانشیمی (MSCs)

MSCها به عنوان یک استراتژی درمانی برای آرتروز (OA) ظهور کرده‌اند و از طریق مکانیسم‌های مولکولی مختلف و کاربردهای بالینی، تسکین درد بالقوه‌ای را ارائه می‌دهند. کاپ و همکاران، 15 کارآزمایی بالینی تصادفی کنترل‌شده (RCT) و 11 کارآزمایی بالینی غیرتصادفی را که در آنها از MSCهای کشت‌شده برای درمان آرتروز زانو استفاده شده بود، ارزیابی کردند و اثرات مثبت خالص MSCها را بر کاهش درد و علائم گزارش کردند. آی و همکاران، 268 گزارش دادند که MSCها و MSC-EV می‌توانند از طریق اثر مستقیم بر نورون‌های حسی محیطی، درد را در آرتروز کاهش دهند. تحقیقات چندین مولکول حیاتی را که گمان می‌رود در ایجاد درد آرتروز نقش دارند، تأیید کرده‌اند و به طور بالقوه به عنوان اهداف خاص برای مدیریت درد در این بیماری عمل می‌کنند. تسکین درد با ظرفیت AD-MSCها در کاهش التهاب عصبی در هر دو سیستم عصبی محیطی و مرکزی (CNS) مرتبط است. تجزیه و تحلیل سکرتم 101 عامل ایمنی دخیل در این فرآیند را نشان داد. 269 فاکتور رشد عصبی (NGF)، که در مدل موشی OA بیش از حد بیان می‌شود، یک هدف بالقوه درد در OA است. 270 سرکوب موثر درد در جوندگان مبتلا به OA می‌تواند از طریق TrkA محلول، 270 درمان با آنتی‌بادی ضد NGF، 271

و مهار گیرنده TrkA حاصل شود. 272 مکانیسم ضد درد MSCها همچنین شامل مسیر سیکلواکسیژناز PGE2/2 است که در تسکین درد OA نقش دارد. 273 علاوه بر این، نشان داده شده است که MSC-Exos های حامل مولکول های زیست فعال از سلول های والدین، از جمله RNAها و پروتئین های غیر کدکننده، به طور قابل توجهی بر تعدیل رفتارهای فیزیولوژیکی مختلف سلول ها در حفره مفصلی تأثیر می گذارند و آنها را به کاندیداهای امیدوارکننده ای برای درمان بدون سلول برای OA تبدیل می کنند. 274 نشان داده شده است که MSC-Exos های اصلاح شده با $TGF-\beta 1$ با مهار رگ زایی و سرکوب کلسیفیکاسیون کندروسیت ها و فعالیت استئوکلاست ها، آسیب غضروف و درد در OA را کاهش می دهند. 275 در در موش های مبتلا به آرتروز، اسفروئیدهای MSC با بیان بیش از حد IL-4، در مقایسه با سلول های بنیادی مزانشیمی ساده استاندارد، اثرات محافظتی غضروفی و ضد درد بهتری نشان دادند. 276 با این حال، همانطور که ما به طور تهاجمی MSCها را به سمت کاربرد بالینی برای مراقبت از بیمار پیش می بریم، ضروری است که در مورد خطرات احتمالی هوشیار باشیم. به عنوان مثال، مدت زمان پیگیری مطالعه حاضر برای ارزیابی ایمنی زیستی طولانی مدت MSCها کافی نبود. به دست آوردن مقدار کافی MSC ممکن است مستلزم انجام چندین روش تهاجمی برای بیماران باشد. علاوه بر این، با پیشرفت تحقیقات، تمرکز بر تعیین منبع ایده آل برای استخراج MSC و بهینه سازی روش های انتقال برای افزایش پتانسیل درمانی آنها در آرتروز بوده است. بنابراین، نیاز مبرمی به توسعه عوامل مؤثری وجود دارد که به طور مؤثر از MSCها به عنوان سلول های بذر استفاده کنند و در عین حال از خطرات احتمالی آنها برای درمان دژنراسیون غضروف آرتروز جلوگیری کنند.

آسیب نخاعی

آسیب نخاعی (SCI) یک بیماری جدی است که تقریباً 15 تا 40 نفر از هر میلیون نفر را در سراسر جهان تحت تأثیر قرار می‌دهد و با پیشرفت جامعه مدرن به سرعت افزایش یافته است. 277 درمان‌های فعلی محدود به مدیریت علائم و توانبخشی هستند. علاقه فزاینده‌ای به پزشکی ترمیمی، مانند درمان با سلول‌های بنیادی، برای SCI وجود دارد. در سال 2024، Bydon و همکارانش گزارش دادند که 70٪ از بیمارانی که با تزریق داخل نخاعی AD- MSC های اتولوگ تکثیر شده در کشت برای SCI درمان شدند، در مقایسه با وضعیت قبل از تزریق خود، بهبود یافتند. SCI ناشی از آسیب مکانیکی اولیه و آسیب‌های ثانویه بعدی، مانند خونریزی، ایسکمی، هیپوکسی، عدم تعادل یونی و استرس رادیکال‌های آزاد است. 279 نکته قابل توجه این است که استرس اکسیداتیو ناشی از تولید بیش از حد ROS در طول فاز حاد/زیر حاد آسیب ثانویه، به طور قابل توجهی زنده ماندن نورون‌ها را کاهش می‌دهد و مانع بازسازی عصبی می‌شود. 280 سلول‌های بنیادی مزانشیمی دارای خواص ضد التهابی هستند، بازسازی عروقی و آزادسازی مواد مغذی را تقویت می‌کنند و یک استراتژی امیدوارکننده برای درمان SCI هستند.

ضد التهاب

MSC ها از طریق قابلیت‌های تعدیل‌کننده سیستم ایمنی خود، که عمدتاً توسط تماس سلولی و فعالیت پاراکرین واسطه‌گری می‌شوند، نقش محوری در بازسازی آسیب نخاعی ایفا می‌کنند. 281 در آسیب نخاعی، MSC ها با هدف قرار دادن Exos ها به محل‌های التهاب، التهاب را کاهش می‌دهند که به نوبه خود ترمیم بافت را تقویت می‌کند. 281 مطالعه‌ای توسط لیو و

همکارانش. 282 آبشار سیگنالینگ TLR4/NF- κ B/PI3K/AKT را به عنوان مکانیسم کلیدی در تعدیل قطبش میکروگلیال M1/M2 توسط miR-216a-5p اگزوزومی هیپوکسیک شناسایی کرد. علاوه بر این، مکانیسم پاراکرین BM-MSC ها مسیر TLR2/MyD88/NF- κ B را در میکروگلیاهای شاخ خلفی نخاع هدف قرار می‌دهد و منجر به محافظت عصبی و تسکین پایدار درد نوروپاتیک از طریق ترشح TSG-6. 283 می‌شود. تجزیه و تحلیل‌های ترانسکریپتوم نشان داد که IL-10 به طور انتخابی مهاجرت و ترشح سیتوکین MSC ها را افزایش می‌دهد، که برای اثرات درمانی ضد التهابی آنها بر آسیب نخاعی ضروری است. این یافته‌ها مبنای محکمی برای کاربرد بالینی آینده‌ی MSC های مهندسی ژنتیک شده فراهم می‌کند. 284 همچنین مشخص شده است که BM-MSC ها فعال‌سازی p38 MAPK و گیرنده‌های Toll-like را که در التهاب SCI حیاتی هستند، مهار می‌کنند و در نتیجه پاسخ التهابی بعدی را کاهش می‌دهند. 285 مسیر Notch که برای نورون‌ها و کاهش التهاب پس از SCI مهم است، تحت تأثیر MSC ها قرار می‌گیرد که نشان‌دهنده‌ی نقش آن در تعدیل این مسیر است. 286، 287 مسیر سیگنالینگ Nrf2 که با استرس اکسیداتیو مقابله می‌کند، توسط MSC ها تعدیل می‌شود تا استرس اکسیداتیو ناشی از SCI را کاهش دهد، و miR-200a با هدف قرار دادن Keap1، سطح استرس اکسیداتیو را افزایش می‌دهد. 288، 289

بازسازی آکسون

هدف اصلی درمان پس از آسیب نخاعی، ترمیم سلول‌های عصبی آسیب‌دیده و بازیابی عملکرد آنهاست که برای رفع از بین رفتن نورون‌ها که منجر به نقص‌های عصبی می‌شود، ضروری است. سلول‌های بنیادی مزانشیمی (MSCs) نقش مهمی در این فرآیند دارند. سلول‌های بنیادی

مزانشیمی فاکتورهای نوروتروفیک مانند فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز (BDNF) و فاکتور رشد عصبی بتا (β -NGF) ترشح می‌کنند که برای بقای نورون‌ها و بازسازی آکسون حیاتی هستند. 290 علاوه بر این، سلول‌های بنیادی مزانشیمی نشانگرهای عصبی مانند توبولین III β ، انولاز 2 و پروتئین مرتبط با میکروتوبول 1 (MAP1b) b را در محل آسیب بیان می‌کنند که برای رشد آکسون بسیار مهم هستند. پیوند سلول‌های بنیادی مزانشیمی مهندسی ژنتیک شده یا زیست‌مواد حاوی MSC پس از آسیب نخاعی (SCI)، بازسازی آکسونی را از طریق افزایش حمایت تغذیه‌ای و تعدیل ریزمحیط، بهبود می‌بخشد. 291,292 تحقیقات نشان داده است که بازسازی آکسون با واسطه CD271+CD56+ BM-MSC-Exo به طور قابل توجهی تحت تأثیر محور miR-431-3p/RGMA قرار دارد. 293 Guo و همکارانش نشان دادند که MSC-Exo های بارگذاری شده با فسفاتاز و RNA مداخله‌گر کوچک همولوگ تنسین می‌توانند بیان PTEN را کاهش دهند و در نتیجه رشد آکسونی و رگ‌زایی جدید را در ناحیه آسیب‌دیده نخاع پس از تجویز داخل بینی افزایش دهند. مسیر Notch که تکثیر و تمایز سلول‌های بنیادی عصبی را کنترل می‌کند، می‌تواند توسط MSC ها مهار شود تا تمایز نورونی را بهبود بخشد. علاوه بر این، مسیر Wnt/ β -catenin که در رشد عصبی و بقا نقش دارد، توسط MSC ها فعال می‌شود تا بازسازی آکسون را پس از آسیب نخاعی افزایش دهد. مسیر PI3K/AKT/mTOR که به دلیل ارتباطش با رشد و بقای سلولی شناخته شده است، توسط BM-MSC ها نیز فعال می‌شود تا به بازیابی عملکرد حرکتی پس از آسیب نخاعی (SCI) کمک کند. 295,296 نشان داده شده است که BM-MSC-Exo ها التهاب را کاهش داده و تمایز سلول‌های بنیادی عصبی به نورون‌ها و الیگودندروسیت‌ها را افزایش می‌دهند. یکی دیگر از چالش‌های مهم در آسیب

نخاعی، تشکیل اسکارهای گلیال است که می‌تواند مانع بازسازی آکسون شود. MSCها توانایی مهار تشکیل اسکار گلیال را نشان داده‌اند، بنابراین محیط مطلوب‌تری را برای ترمیم عصبی ایجاد می‌کنند. این امر با کاهش فعال‌سازی آستروسیت‌ها و سطح سیتوکین‌ها، به ویژه از طریق مهار مسیر سیگنالینگ TGF- β /Smad، واسطه کلیدی اسکار گلیال، حاصل می‌شود. 297 با پرداختن به این چالش‌ها، MSCها یک رویکرد درمانی امیدوارکننده برای افزایش بازسازی آکسون و بهبود نتایج در درمان آسیب نخاعی (SCI) ارائه می‌دهند.

ترمیم عروقی

آسیب عروقی پس از آسیب نخاعی می‌تواند به طور قابل توجهی SCI ثانویه را تشدید کرده و منجر به اختلال عملکرد عصبی شود. استراتژی‌هایی که رگ‌زایی را هدف قرار می‌دهند، پتانسیل افزایش بهبود عملکردی پس از آسیب نخاعی (SCI) را نشان داده‌اند. نقش حیاتی UC-MSC-EVها در مهار DLL4 از طریق انتقال miR-27a-3p گزارش شده است که منجر به ارتقای رگ‌زایی و بهبود بهبود عملکردی پس از آسیب نخاعی می‌شود. 298 هوانگ و همکارانش نشان دادند که تجویز سیستمیک BM-MSC-Exos در مدل موش صحرایی SCI، آپوپتوز و التهاب را کاهش داده، رگ‌زایی را افزایش داده و بهبود عملکردی پس از آسیب نخاعی را تسهیل می‌کند.

فروپتوزیس

فروپتوزیس، مکانیسمی که اخیراً برای مرگ اکسیداتیو سلولی ناشی از آهن شناسایی شده است، نقش مهمی در از دست دادن نورون‌ها پس از آسیب نخاعی دارد. انتقال میتوکندری با واسطه MSCها می‌تواند جمعیت میتوکندری‌های نورونی را دوباره پر کند و فروپتوزیس را سرکوب کند. این فرآیند از طریق ادغام میتوکندری که توسط نانولوله‌های تونلی بین سلولی تسهیل می‌شود،

رخ می‌دهد که برای مقابله با اثرات مضر فروپتوزیس بر نورون‌ها بسیار مهم هستند. 300 مطالعات آزمایشگاهی نشان داده‌اند که MSC-Exos ها قادر به کاهش قابل توجه تولید آهن دو ظرفیتی، مالون دی آلدئید حاصل از پراکسیداسیون لیپید و ROS و همچنین بیان پروستاگلاندین-اندوپراکسید سنتاز 2 (PTGS2)، عاملی که باعث فروپتوزیس می‌شود، هستند. 301 این کاهش با فعال شدن مسیر Nrf2/GCH1/BH4 انجام می‌شود. علاوه بر این، گزارش شده است که MSC-exos IncGm36569 فروپتوز سلول‌های عصبی را از طریق محور miR-5627-5p/FSP1 مهار می‌کند و در نتیجه اختلال عملکرد عصبی را کاهش می‌دهد. 302 با وجود این یافته‌های مهم، چگونگی تنظیم فروپتوز توسط MSC ها و مسیرهای تنظیمی خاص درگیر در زمینه آسیب نخاعی هنوز در حال بررسی است. مکانیسم‌های پیچیده‌ای که MSC ها از طریق آنها با فروپتوز در آسیب نخاعی تعامل دارند و بر آن تأثیر می‌گذارند، یک مرز فعال در تحقیقات علمی هستند و پیامدهای بالقوه‌ای برای توسعه استراتژی‌های درمانی جدید برای محافظت در برابر یا ترمیم آسیب‌های ناشی از آسیب نخاعی دارند. به طور خلاصه، MSC ها عمدتاً نخاع آسیب دیده را از طریق اثرات ضد التهابی ترمیم می‌کنند و بازسازی آکسون عصبی و بازسازی عروقی را ارتقا می‌دهند. MSC ها مزایایی برای بازیابی عملکرد عصبی در افراد مبتلا به آسیب نخاعی ارائه می‌دهند، اما مکانیسم‌های دقیقی که MSC ها از طریق آنها عمل می‌کنند، و همچنین فرآیندهای سلولی که مانع از برقراری مجدد مدارهای عصب‌سلول‌های بنیادی مزانشیمی (MSCs) و بیماری‌های عروقی قلبی-مغزی

سکته مغزی

سکته مغزی شایع‌ترین بیماری عروقی مغزی و دومین علت اصلی مرگ و میر در سراسر جهان است. 303,304 سلول‌های بنیادی مزانشیمی (MSCs) که پتانسیل تمایز به انواع دودمان‌های سلولی را دارند و به دلیل خطر نسبتاً کم رد ایمنی در پیوندهای آلوژنیک شناخته می‌شوند، توجه محققان را در جستجوی درمان‌های سکته مغزی به خود جلب کرده‌اند. 305 سلول‌های بنیادی مزانشیمی از طریق مکانیسم‌های متعددی، از جمله تمایز سلولی، اثرات پاراکرین و انتقال میتوکندری، در برابر سکته مغزی محافظت می‌کنند (شکل 5). بی‌پس از آسیب نخاعی می‌شوند، هنوز به طور کامل درک نشده‌اند.

تمایز سلولی

یکی از مکانیسم‌هایی که MSCها اثرات درمانی خود را از طریق آن اعمال می‌کنند، جایگزینی مستقیم سلول است. BM-MSCها می‌توانند پس از اعمال فاکتورهای تروفیک به سلول‌هایی با ویژگی‌های عصبی تمایز یابند. 306 کشت مشترک UC-MSCهای انسانی و آستروسیت‌های فعال‌شده، ترشح فاکتور نوروتروفیک را افزایش داد که ممکن است هم تمایز عصبی MSCها و هم نورون‌ز درون‌زا را تسهیل کند. 307

اثرات پاراکرین

اگرچه MSCها می‌توانند برای ترمیم آسیب‌های ساختاری به نورون‌ها و سلول‌های گلیال تمایز یابند، MSCها فاقد کانال‌های یونی وابسته به ولتاژ بیان‌شده در سلول‌های عصبی عملکردی برای تولید پتانسیل‌های عمل هستند. 308 بنابراین، اثرات پاراکرین MSCها احتمالاً مسیر اصلی است که از طریق آن MSCها مزایای درمانی را در مدیریت سکته مغزی ارائه می‌دهند. 309 فاکتورهای رشد و سیتوکین‌های آزاد شده توسط MSCها می‌توانند از طریق تنظیم ایمنی، ترویج رگ‌زایی

و محافظت عصبی، از بهبودی سخته مغزی پشتیبانی کنند. اثرات تعدیل‌کننده سیستم ایمنی MSCها مربوط به تنظیم سیتوکین‌های پیش التهابی و ضد التهابی است. سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از مغز استخوان انسان (BM-MSCs) با نوروهای آسیب‌دیده از محرومیت اکسیژن-گلوکز هم‌کشت داده شدند و MSCها با ترشح فاکتور ضدالتهابی IL-6 و کاهش بیان فاکتور پیش‌التهابی $TNF-\alpha$ ، اثرات ضدالتهابی خود را اعمال کردند. 308 سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از مغز استخوان پیوند شده، آسیب عصبی پس از ایسکمی مغزی کانونی در موش‌ها را با افزایش بیان سیتوکین ضدالتهابی IL-10 و کاهش بیان سیتوکین پیش‌التهابی $TNF-\alpha$ کاهش دادند. 310 نکته مهم این است که MSCها همچنین می‌توانند از طریق تماس مستقیم سلول به سلول، نقش تعدیل‌کننده سیستم ایمنی را ایفا کنند، در حالی که MSCها همیشه اثرات سرکوب‌کننده سیستم ایمنی را نشان نمی‌دهند، که ممکن است توسط شرایط موضعی در ریزمحیط تعیین شود. 311 پس از مهاجرت به ناحیه انفارکتوس، MSCها VEGF، آنژیوپوتین-1 (Ang-1)، آنژیوپوتین-2 (Ang-2)، فاکتور رشد فیبروبلاست پایه (bFGF) را ترشح می‌کنند.

فاکتور رشد جفت (PGF) و غیره، برای افزایش رگ‌زایی در مناطق مرکزی و مرزی ایسکمیک. 312, 313, 314, 315, 316, 317 سلول‌های بنیادی مزانشیمی (MSCs) با آزادسازی مستقیم یا افزایش آزادسازی فاکتورهای نوروتروفیک درون‌زا، مانند BDNF، NGF، bFGF و GDNF، به محافظت عصبی دست می‌یابند. 318, 319, 320, 321, 322 علاوه بر این، سلول‌های بنیادی مزانشیمی (MSCs) با آزادسازی کموکاین‌ها/گیرنده‌های کموکاین مختلف، توانایی مهاجرت به بافت‌های آسیب‌دیده را دارند. 323 به عنوان مثال، لیگاند 11 کموکاین

(موتیف C-X-C) (CXCL11) ترشح شده توسط MSCs ممکن است با گیرنده کموکاین 3 (CXCR3) موتیف C-X-C روی سلول‌های اندوتلیال ریزرگی مغز انسان تعامل داشته باشد تا جداسازی اتصالات محکم را القا کند، که مهاجرت MSC را تقویت می‌کند. CXCR4 324 و CXCR7 توسط BM-MSCs بیان می‌شوند. به طور مشترک مهاجرت سلول‌های بنیادی مزانشیمی (MSCs) را به هیپوکامپ موش‌های صحرایی ایسکمی-ریپرفیوژن مغزی تسهیل می‌کنند.

انتقال میتوکندریایی انتقال میتوکندریایی مکانیسم جدیدی برای درمان بیماری‌ها با استفاده از سلول‌های بنیادی مزانشیمی است که توجه گسترده‌ای را به خود جلب کرده است. سلول‌های بنیادی مزانشیمی (MSCs) می‌توانند با انتقال میتوکندری‌های سالم به سلول‌های آسیب‌دیده از طریق نانولوله‌های تونلی، وزیکول‌های خارج سلولی، اتصالات شکاف‌دار و همجوشی سلولی، بهبود اختلال عملکرد میتوکندری را هدف قرار دهند. 181,325 سلول‌های بنیادی مزانشیمی مغز انسان می‌توانند میتوکندری‌های سالم را به نورون‌های اولیه موش که توسط اکسیداسیون آسیب دیده‌اند منتقل کنند و در نتیجه فعالیت عصبی و متابولیسم نورون را بهبود بخشند. 326 سلول‌های میزبان ریزرگ‌های مغزی آسیب‌دیده می‌توانند میتوکندری‌های منتقل‌شده توسط BM-MSCها را بپذیرند، که این امر فعالیت میتوکندری ریزرگ‌های آسیب‌دیده را به طور قابل توجهی افزایش می‌دهد، رگ‌زایی را تقویت می‌کند، اندازه انفارکتوس مغزی را کاهش می‌دهد و بهبود عملکرد موش‌های مدل سکتة مغزی را تسهیل می‌کند. 327

تصلب شرایین

تصلب شرایین یک بیماری التهابی مزمن است که توسط اختلال عملکرد اندوتلیال، تجمع چربی و جذب سلول‌های ایمنی ایجاد می‌شود و در نهایت منجر به تشکیل پلاک در لایه داخلی دیواره شریانی می‌شود. 328 مطالعات متعدد نشان داده‌اند که سلول‌های بنیادی مزانشیمی اثرات محافظتی در مدل‌های تصلب شرایین ناشی از رژیم غذایی پرچرب در آپولیپوپروتئین E (ApoE) یا لیپوپروتئین با چگالی کم نشان می‌دهند. موش‌های فاقد گیرنده LDLR. مکانیسم‌های خاصی که MSCها از طریق آنها بر وقوع و پیشرفت تصلب شرایین تأثیر می‌گذارند شامل کاهش چربی خون، کاهش اختلال عملکرد سلول‌های اندوتلیال، مهار التهاب و افزایش پایداری پلاک 329 (شکل 5) است. هونگ و همکارانش 330 گزارش دادند که تجویز G-MSCها به موش‌های ApoE-/- باعث کاهش کلسترول تام و سطح لیپوپروتئین با چگالی کم و همزمان افزایش سطح لیپوپروتئین با چگالی بالا می‌شود. آنها کاهش بیان فاکتورهای رونویسی دخیل در بیوسنتز اسیدهای چرب و افزایش بیان فاکتورهای رونویسی تنظیم‌کننده بتا-اکسیداسیون اسیدهای چرب در کبد موش را گزارش کردند. تزریق داخل وریدی BM-MSCهای آلوتنیک، شل شدن وابسته به اندوتلیوم را از طریق افزایش Akt/eNOS فسفریله شده در مدل موشی آترواسکلروز ترمیم کرد. 331 درمان با BM-MSC با مهار استرس شبکه آندوپلاسمی و گذار از اندوتلیال به مزانشیمی، آسیب‌های اندوتلیال ناشی از اسید پالمیتیک را کاهش داد. 332 یک مطالعه نشان داد که درمان با G-MSC انسانی، آترواسکلروز را از طریق کاهش مونوسیتوز و تعدیل فعال‌سازی و تمایز ماکروفاژها در موش‌های ApoE-/- کاهش می‌دهد. 333 لین و همکارانش 334 دریافتند که BM-MSCها با افزایش Foxp3 روی سطح لنفوسیت‌های T، IL-10، TGF- β و PGE2 را ترشح می‌کنند تا تمایز Treg را ارتقا دهند و در نتیجه پروفایل مطلوبی از اجزای ایمنی در

پلاک‌ها ایجاد شود. سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از مغز استخوان (BM-MSCs) با افزایش تعداد و عملکرد سلول‌های Treg و مهار تشکیل سلول‌های فوم ماکروفاژ، اثرات محافظت‌کننده در برابر تصلب شرایین (atheroprotective) را اعمال می‌کنند. 335 درمان با UC-MSC انسانی با تعدیل بیان پروتئین 3 مرتبط با دامنه پروتئین حرارتی گیرنده NOD مانند (NLRP3) در پلاک‌های موش‌های ApoE^{-/-}، خواص بیومکانیکی پلاک را بهبود بخشید و در نتیجه پایداری پلاک را افزایش و خطر پارگی پلاک را کاهش داد. 336

انفارکتوس میوکارد

ایسکمی میوکارد (MI) یک بیماری قلبی عروقی شدید است که اغلب منجر به آسیب میوکارد و کاهش عملکرد قلب می‌شود. مشابه سکته مغزی، سلول‌های بنیادی مزانشیمی ممکن است از طریق تمایز سلولی و اثرات پاراکرین در درمان MI نقش داشته باشند (شکل 5). تمایز سلولی مطالعات متعددی نشان داده‌اند که سلول‌های بنیادی مزانشیمی (MSCs) می‌توانند هم در شرایط آزمایشگاهی (in vitro) و هم در شرایط درون تنی (in vivo) به سلول‌های شبه کاردیومیوسیت تمایز یابند. 337, 338 علاوه بر این، MSCs همچنین می‌توانند به دودمان‌های عروقی (مثلاً سلول‌های عضله صاف عروقی و سلول‌های اندوتلیال) تمایز یابند. 339, 340 AD- MSCs پتانسیل تمایز به سلول‌های شبه عضله صاف عروقی قابل انقباض را تحت تحریک همزمان با TGF- β و پروتئین مورفوژنتیک استخوان-4 (BMP4) دارند. 341 BM-MSCs انسانی می‌توانند در حضور VEGF به سلول‌هایی با ویژگی‌های فنوتیپی و عملکردی سلول‌های اندوتلیال تمایز یابند. 342 MSC‌های تزریق شده به صورت داخل وریدی قادر به لانه‌گزینی در

میوکارد ایسکمیک موش‌ها هستند و تمایز MSCها به کاردیومیوسیت‌ها، سلول‌های عضله صاف و سلول‌های اندوتلیال را می‌توان از 1 تا 4 هفته پس از پیوند مشاهده کرد. 343

اثرات پاراکرین

اگرچه پس از پیوند MSCها، افزایش عملکرد قلبی وجود دارد، اما شواهد نشان می‌دهد که نشان می‌دهد که پیوند و ماندگاری سلول‌های بنیادی مزانشیمی در نواحی ایسکمی میوکارد نه قابل توجه است و نه پایدار. در نتیجه، مزایای عملکردی مشاهده شده پس از پیوند MSC ممکن است به آزادسازی فاکتورهای محلول نسبت داده شود. 344 سلول‌های بنیادی مزانشیمی می‌توانند VEGF، HGF، bFGF، IL-6، فاکتور مشتق از سلول‌های استرومایی 1 (SDF-1)، IGF-1، TGF- β و PDGF را برای درمان MI ترشح کنند. 345، 346، 347 هنگامی که BM- MSCها با کاردیومیوسیت‌ها هم‌کشت می‌شوند، می‌توانند VEGF، bFGF، SDF-1 و IGF-1 را آزاد کنند که آپوپتوز ناشی از هیپوکسی را کاهش می‌دهد. 348 در شرایط هیپوکسی/اکسیژن‌رسانی مجدد، AD-MSCهای انسانی بیان چندین فاکتور محلول محافظ (از جمله HGF، VEGF-A، bFGF و TGF- β) را افزایش داده و آپوپتوز کاردیومیوسیت‌ها را مهار می‌کنند. 349 سلول‌های بنیادی مزانشیمی مغز استخوان انسان با ترشح VEGF و PDGF، رگ‌زایی و رگ‌زایی جدید را افزایش می‌دهند تا عملکرد میوکارد را بهبود بخشیده و اسکار را کاهش دهند. اندازه پس از MI در موش‌ها. 350 مشخص شد که UC-MSCهای انسانی VEGF، HGF و IL-6 ترشح می‌کنند که در تسریع رگ‌زایی و تنظیم ایمنی در مدل MI خوک نقش دارند. 351 علاوه بر این، PGE2 ترشح شده توسط MSCها نقش‌های متنوعی در سرکوب التهاب ایفا می‌کند، مانند مهار قطبی شدن ماکروفاژهای M1، بلوغ و عملکردهای ارائه آنتی‌ژن

DCها و کاهش عملکرد التهابی سلول‌های T.352 سلول‌های بنیادی مزانشیمی (MSCs) که با تکنیک‌های مهندسی ژنتیک اصلاح شده‌اند تا عملکرد و اثربخشی آنها در کاربردهای درمانی خاص افزایش یابد، سلول‌های بنیادی مزانشیمی اصلاح‌شده ژنی نامیده می‌شوند. سلول‌های بنیادی مزانشیمی اصلاح‌شده ژنی می‌توانند از دست رفتن گسترده سلول‌ها را در مراحل اولیه پیوند کاهش دهند، میزان بقا و توانایی سلول‌های بنیادی مزانشیمی در هدف قرار دادن بافت را بهبود بخشند، اثرات پاراکرین را افزایش دهند و اثرات مفیدی بر سلول‌های بنیادی مزانشیمی به میزان بیشتری اعمال کنند. 353 پس از درمان با BM-MSCهای اصلاح‌شده با ژن HGF یا VEGF، موش‌های MI اندازه اسکار کوچکتری، تراکم عروق اطراف انفارکتوس افزایش یافته و عملکرد بطن چپ بهتر حفظ شد. 354 در مقایسه با MSCهای اصلاح‌نشده، BM-MSCهای اصلاح‌شده با ژن VEGF به تعداد بیشتری در میوکارد انفارکتوس‌شده موش‌ها حفظ می‌شوند و تعداد سلول‌های آپوپتوز شده در ناحیه انفارکتوس‌شده را به طور قابل توجهی کاهش می‌دهند. 355 مطالعه دیگری نیز نشان داد که پیوند BM-MSCهای اصلاح‌شده با ژن VEGF، آنژیومیوژنز گسترده را تحریک کرده و عملکرد بطن چپ را در قلب‌های انفارکتوس‌شده موش‌ها بهبود می‌بخشد. 356 به طور خلاصه، MSCهای اصلاح‌شده ژنی می‌توانند یک درمان جدید امیدوارکننده برای انفارکتوس میوکارد و سایر بیماری‌ها باشند.

سایر موارد

در سایر بیماری‌های قلبی عروقی و مغزی-عروقی، سلول‌های بنیادی مزانشیمی (MSCs) نیز اثربخشی خوبی نشان می‌دهند. سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از مغز استخوان (BM-MSCs) به صورت داخل وریدی به موش‌های مبتلا به نارسایی قلبی تزریق شدند. این یافته‌ها

نشان می‌دهد که سلول‌های بنیادی مزانشیمی (MSCs) به طور قابل توجهی اندازه انفارکتوس میوکارد و فیبروز بینابینی را کاهش می‌دهند و در عین حال تغییرپذیری ضربان قلب را بهبود می‌بخشند. 357 پیوند BM-MSC عملکرد قلب را در مدل موش صحرایی مبتلا به کاردیومیوپاتی گشاد شده، احتمالاً با القای میوژنز و رگ‌زایی، و همچنین مهار فیبروز میوکارد، بهبود بخشید. 358 تزریق داخل میوکارد BM-MSCs عملکرد قلب را در مدل موش صحرایی مبتلا به کاردیومیوپاتی گشاد شده ناشی از فورازولیدون، احتمالاً با کاهش نسبت کلاژن نوع I/III، بهبود بخشید. 359 در هر دو مدل موش صحرایی مبتلا به هیپوکسی مزمن و فشار خون ریوی ناشی از سوگن/هیپوکسی، BM-MSCs فشار شریان ریوی را کاهش دادند، رسوب کلاژن را بهبود بخشیدند و ضخیم شدن و عضلانی شدن را کاهش دادند. 360 علاوه بر این، تحقیقات روزافزون نشان می‌دهد که MSCs می‌توانند با تقویت بهبود عصبی و تعدیل سیستم ایمنی، مهار آپوپتوز و تقویت نوروژنز و رگ‌زایی، آسیب مغزی تروماتیک را درمان کنند. 361، 362 به طور خلاصه، با وجود نتایج دلگرم‌کننده با وجود بسیاری از کارآزمایی‌های پیش‌بالینی و بالینی درمان‌های مبتنی بر MSC برای بیماری‌های عروقی قلبی-مغزی (جدول 2)، چالش‌های زیادی هنوز باید برطرف شوند تا MSCها بتوانند به طور گسترده در عمل بالینی مورد استفاده قرار گیرند. اول، زمان بهینه مداخله با MSCها همچنان بحث‌برانگیز است. اکثر مطالعات نشان داده‌اند که پیوند MSCها در فاز حاد سکته مغزی می‌تواند منجر به بهبود اثرات درمانی شود. با این وجود، نقش فاکتورهای رشد متعدد ترشح شده توسط MSCها در ترویج نوروژنز و نئوواسکولاریزاسیون در فاز مزمن سکته مغزی نباید نادیده گرفته شود. علاوه بر این، بیماران مبتلا به بیماری قلبی ایسکمیک مزمن پس از انفارکتوس و بیماران مبتلا به انفارکتوس حاد

میوکارد ممکن است با استراتژی‌های درمانی مختلفی درمان شوند. دوم، زمان کشت MSC‌های اتولوگ طولانی است. MSC‌های اتولوگ برای درمان سکته مغزی، MI حاد، آسیب تروماتیک مغزی و سایر بیماری‌های مرتبط با آسیب حاد بافتی کمتر مناسب هستند.

سوم، بهترین مسیر تجویز MSC‌ها و نحوه رسیدن مؤثر به محل ضایعه همچنان چالش‌برانگیز است. در درمان این بیماری‌ها، از روش‌های مختلف انتقال، مانند تزریق داخل وریدی، تزریق بطنی و تزریق میوکارد، استفاده می‌شود. یافتن یک مسیر مناسب و کارآمد برای تجویز و بهبود هدف‌گیری سلول‌های بنیادی مزانشیمی، جهت‌گیری تلاش‌های ماست. در نهایت، بیماری‌های همراه بیمار نیز چالشی برای درمان با سلول‌های بنیادی مزانشیمی است. به عنوان مثال، بسیاری از بیماران مبتلا به سکته مغزی دارای بیماری‌های همراه مانند فشار خون بالا، دیابت و بیماری قلبی هستند. داروهای ضد دیابت و داروهای ضد پلاکت ممکن است بر عملکرد سلول‌های بنیادی مزانشیمی تأثیر بگذارند و اثر درمانی آنها را محدود کنند.

سلول‌های بنیادی مزانشیمی (MSCs) و بیماری‌های نورودژنراتیو

مولتیپل اسکلروزیس

مولتیپل اسکلروزیس (MS) یک بیماری خودایمنی مزمن است که سیستم عصبی مرکزی (CNS) را تحت تأثیر قرار می‌دهد و منجر به دمی‌لیناسیون و نورودژنراسیون می‌شود. سلول‌های بنیادی مزانشیمی از منابع مختلف، پتانسیل درمان MS را نشان داده‌اند. موش‌های مبتلا به آنسفالومیلیت آلرژیک تجربی (EAE) که با BM-MSC‌های انسانی درمان شدند، نمرات EAE

کاهش یافته و نفوذ سلول‌های التهابی و دمی‌لیناسیون در نخاع را کاهش دادند. مکانیسم‌های اساسی شامل تنظیم کاهشی سلول‌های Th17 و تنظیم افزایشی فعالیت Breg است. 363 ژانگ و همکاران. 364 دریافتند که Exos های مشتق از BM-MSCs، نقص‌های عملکردی را از طریق افزایش تمایز سلول‌های پیش‌ساز الیگودندروسیت، میلین‌سازی مجدد، تعدیل قطبش میکروگلیا و کاهش پاسخ التهابی در CNS بهبود می‌بخشند. پیوند BM-MSCs با مهار تکثیر و فعال‌سازی سلول‌های T، کاهش تولید سیتوکین‌های التهابی و تنظیم قطبی شدن ماکروفاژها، EAE را بهبود بخشید. 365 بای و همکاران. 366 نشان دادند که HGF ترشح شده توسط BM-MSCs، نقص‌های عملکردی را بهبود می‌بخشد، رشد الیگودندروسیت‌ها و نورون‌ها را افزایش می‌دهد و نقش کلیدی در بازسازی میلین در موش‌های EAE ایفا می‌کند. لیو و همکاران. 367 نشان دادند که UC-MSCs های انسانی فعالیت رفتاری را بهبود بخشیده و آسی هیستوپاتولوژیک را در موش‌های EAE کاهش می‌دهند. علاوه بر این، تترامیتیل پیرازین اثرات درمانی UC-MSCs های انسانی را در موش‌های EAE افزایش می‌دهد. سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از ... فاکتور نوروتروفیک 3 (NTF3) توسط P-MSCs. 372

بیماری آلزایمر

مکانیسم‌های پاتولوژیک زمینه‌ساز بیماری آلزایمر (AD) پیچیده هستند و شامل آبشاری از فرآیندهای نورودژنراتیو می‌شوند. یکی از فرضیه‌های اصلی، فرضیه آبشار آمیلوئید است که نشان می‌دهد تجمع پپتید بتا آمیلوئید ($A\beta$) باعث التهاب عصبی، هیپرفسفروریلاسیون تاو و در نهایت مرگ نورونی می‌شود. 373,374 سلول بنیادی مزانشیمی در نقاط مختلف فرآیند پاتولوژیک آلزایمر فعالیت می‌کنند.

کاهش رسوب $A\beta$

در موش‌های تزریق‌شده با $A\beta_{1-42}$ ، پیوند P-MSC ها، که MSC های با اثرات ضد آمیلوئیدوزنیک و ضد التهاب عصبی هستند، بقای عصبی و نورون‌ها را بهبود بخشید و از نقص حافظه جلوگیری کرد. 375 تولید بیش از حد VEGF توسط BM-MSC ها باعث رگ‌زایی جدید و پاکسازی پروتئین $A\beta$ شد و در نهایت نقص حافظه و یادگیری را در موش‌های xTg-AD2 بازیابی کرد. 376 پیوند UC-MSC های انسانی به موش‌های AD با کاهش رسوب $A\beta$ ، میزان کاهش حافظه و توانایی یادگیری را کاهش داد و پیشرفت بیماری را در موش‌های AD بهبود بخشید. 377 بیماری پارکینسون

بیماری پارکینسون (PD) یک اختلال نورودژنراتیو پیشرونده است که با از دست دادن نورون‌های دوپامینرژیک و تجمع انکلوژیون‌های پروتئینی سیتوپلاسمی نامحلول (اجسام لوی و نورون‌های لوی) در جسم سیاه متراکم مشخص می‌شود.

مطالعات مختلف نشان داده‌اند که سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق شده از منابع متنوع می‌توانند در صورت قرار گرفتن در معرض ترکیبات خاصی از فاکتورهای رشد و عوامل شیمیایی (مانند bFGF، BDNF، GDNF، IGF-1، اسید رتینوئیک، فورسکولین، سونوگرافی هج‌هاگ و غیره) به نورون‌های دوپامینرژیک تمایز یابند. 384، 385 آفن و همکاران 386 گزارش دادند که سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق شده از مغز استخوان (BM-MSCs) پیوند شده به سلول‌های شبه دوپامینرژیک تمایز یافته و با موفقیت رفتار موش‌های مدل PD را بهبود بخشیدند. اگرچه سلول‌های بنیادی مزانشیمی تمایز یافته، مورفولوژی عصبی نشان می‌دهند، نشانگرهای عصبی را بیان می‌کنند و دوپامین ترشح می‌کنند، اما پیشنهاد شده است که آنها فاقد تحریک‌پذیری

عصبی هستند. 387 علاوه بر این، مطالعات متعدد نشان داده‌اند که محیط شرطی‌شده‌ی سلول‌های بنیادی مزانشیمی می‌تواند اثر ضد پارکینسون داشته باشد، که نشان می‌دهد تمایز سلولی مهمترین مکانیسمی نیست که سلول‌های بنیادی مزانشیمی از طریق آن این بیماری را درمان می‌کنند. سلول‌های بنیادی مزانشیمی (MSCs) فاکتورهای رشد، کموکاین‌ها، سیتوکین‌های التهابی و اجزای ماتریکس خارج سلولی مختلفی ترشح می‌کنند. 12 انواع فاکتورهای رشد، از جمله VEGF، bFGF، IGF-1 و HGF، که مولکول‌های مؤثر مهمی نه تنها برای پیشبرد رگ‌زایی جدید و ترمیم بافت، بلکه برای تنظیم تمایز و عملکرد MSCها نیز هستند، در پروفایل ترشح MSCها شناسایی شده‌اند. 388 سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از مغز استخوان انسان (BM-MSCs)، IL-4 را ترشح می‌کنند تا میکروگلیا را به سمت یک فنوتیپ ضد التهابی با فاگوسیتوز افزایش یافته برای حذف α -سینوکلئین خارج سلولی قطبی کنند، که نشان‌دهنده نقش محافظت عصبی در بیماری پارکینسون (PD) است. 389 آیزمن و همکارانش (390) نشان دادند که ماتریکس خارج سلولی تولید شده توسط BM-MSCها می‌تواند از اتصال و رشد سلول‌های عصبی در شرایط آزمایشگاهی (in vitro) پشتیبانی کند، که تا حدودی مزیت پیوند BM-MSCها به ضایعات نورودژنراتیو CNS را توضیح می‌دهد.

مهار فسفوریلاسیون پروتئین تاو

UC-MSCها می‌توانند سلول‌های عصبی آسیب‌دیده را ترمیم کنند و با تنظیم فسفوریلاسیون پروتئین تاو، حافظه یادگیری و توانایی شناختی حیوانات مدل AD را به طور قابل توجهی بهبود بخشند. 378 BM-MSCها تأثیر قابل توجهی بر آبشار مرگ سلول‌های تاو دارند و می‌توانند اثرات سمی تاو ناقص تا شده را کاهش دهند. 379 چنگانه تزریق BM-MSCها در موش‌های

جوان xTg-AD3 به طور قابل توجهی فسفوریلاسیون پاتولوژیک tau را در T205، S214 و T231 کاهش داد. 380

ضد التهاب عصبی

آسیب CNS به دلیل تجمع غیرطبیعی پروتئین‌های $A\beta$ و tau مکانیسم پاتولوژیک اولیه AD است و آسیب ایمنی با واسطه میکروگلیا نیز در پاتوژنز AD نقش دارد. 381 پیوند AD-MSC عملکرد شناختی را در موش‌های مبتلا به AD بهبود بخشید، پاکسازی $A\beta$ را افزایش داد، آپوپتوز را سرکوب کرد، نورون‌ها را بهبود بخشید و التهاب عصبی را کاهش داد. 382 با القای یک حلقه فیدفورارد شامل فعال‌سازی جایگزین التهاب عصبی میکروگلیال، UC-MSC‌های انسانی یک اثر محافظت عصبی پایدار ایجاد می‌کنند، در نتیجه پاتوفیزیولوژی بیماری را بهبود می‌بخشند و زوال شناختی مرتبط با رسوب $A\beta$ را در موش‌های مدل AD معکوس می‌کنند. 377 در موش‌های AD، تزریق BM-MSC-EV رسوب پلاک و سطح $A\beta$ مغز را کاهش داد، فعال‌سازی را کاهش داد آستروسیت‌ها و میکروگلیاها، سیتوکین‌های پیش‌التهابی ($TNF-\alpha$ و $IL-1\beta$) را کاهش و سیتوکین‌های ضدالتهابی ($IL-4$ و $IL-10$) را افزایش دادند. 383 گزارش شده است که P-MSC‌ها بیان $A\beta$ را کاهش داده و اختلال شناختی را در یک مدل موشی تزریق‌شده با $A\beta 1$ -42 بهبود می‌بخشند، که احتمالاً ناشی از میکروگلیاهای فعال‌شده است. 375 علاوه بر نقش‌های ذکر شده BM-MSC‌ها در بیماری پارکینسون، پیوند BM-MSC‌ها اثرات رفتاری را کاهش داده و مسیر دوپامینرژیک را در مدل موش صحرایی مبتلا به پارکینسون تا حدی بازیابی کرد. 391 سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از مغز انسان (UC-MSC) در شرایط آزمایشگاهی به نورون‌های دوپامینرژیک تبدیل شدند و پیوند این سلول‌ها به جسم مخطط موش‌های مبتلا

به پارکینسون تا حدی چرخش ناشی از آسیب را اصلاح کرد. 392 سه روز پس از پیوند، نوروزنر زیر بطنی در موش‌های صحرایی مبتلا به پارکینسون تحت درمان با AD-MSC به طور قابل توجهی افزایش یافت که ممکن است مربوط به BDNF ترشح شده توسط MSCها باشد. 393

اسکلروز جانبی آمیوتروفیک

اسکلروز جانبی آمیوتروفیک (ALS) یک بیماری نورودژنراتیو به سرعت پیشرونده و کشنده است. بیماران ALS با آتروفی نخاع، اغلب با ماده خاکستری و سفید در مغز، مراجعه می‌کنند و معمولاً ظرف 3 تا 5 سال پس از شروع علائم بالینی می‌میرند. 394 BM-MSCها می‌توانند نتایج حرکتی عملکردی را بهبود بخشیده و طول عمر و تعداد نورون‌های حرکتی موش‌های ALS را افزایش دهند. علاوه بر این، سلول‌هایی که مستقیماً به نخاع پیوند زده می‌شوند تا مرحله نهایی بیماری زنده می‌مانند و قادر به مهاجرت به ماده سفید نخاع هستند. 395 اوچلی و همکارانش 396 مشاهده کردند که تجویز سیستمیک BM-MSC منجر به کاهش تعداد میکروگلیاها و آستروسیت‌های فعال و همچنین کاهش بیان $TNF-\alpha$ و $IL-1\beta$ در نخاع موش‌های ALS می‌شود. به طور مشابه، پس از پیوند سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از مغز استخوان انسان (BM-MSCs) به نخاع کمری موش‌های مبتلا به ALS، این سلول‌ها از فعال شدن آستروسیت‌ها و میکروگلیاها جلوگیری کرده و کاهش تعداد نورون‌های حرکتی مرتبط با ALS را به تأخیر انداختند و در نتیجه عملکرد حرکتی را در این موش‌ها بهبود بخشیدند. 397

سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از مغز استخوان انسان می‌توانند بیان سیتوکین ضد التهابی $IL-10$ را در نخاع کمری موش‌های مبتلا به ALS از طریق اثرات پاراکرین افزایش دهند، تکثیر آستروسیت‌ها را کاهش دهند، فعال شدن میکروگلیا را تنظیم کنند و مرگ نورون‌های حرکتی

و زوال حرکتی را به تأخیر بیندازند. 398 پیوند سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از مغز استخوان انسان (AD-MSCs) در موش‌های مبتلا به ALS از طریق تولید فاکتورهای رشد (NGF، BDNF، IGF-1 و VEGF) محافظت عصبی ایجاد می‌کند، پیشرفت بیماری را به تأخیر می‌اندازد و طول عمر موش‌های مبتلا به ALS را افزایش می‌دهد. 399

بیماری هانتینگتون

بیماری هانتینگتون (HD) یک اختلال عصبی ارثی است که در اثر تکثیر غیرطبیعی تکرارهای CAG در ژن هانتینگتون ایجاد می‌شود. 400 افزایش بیان BDNF، کلاژن نوع I و فیبرونکتین در مغز پس از پیوند BM-MSCها به موش‌های مبتلا به هانتینگتون نشان می‌دهد که MSCها ممکن است به جای جایگزینی عصبی، از طریق اثرات پاراکرین، هانتینگتون را درمان کنند. 401 به طور کلی، نتایج امیدوارکننده‌ای از مطالعات پیش‌بالینی در مورد پتانسیل درمانی MSCها در بیماری‌های نورودژنراتیو به دست آمده است (شکل 6). با این حال، هنوز ابهامات و چالش‌های زیادی در مورد اثربخشی بالینی MSCها وجود دارد. اول، در درمان بیماری‌های نورودژنراتیو، چگونگی عبور مؤثر MSCها از سد خونی-مغزی یک مشکل لاینحل است. نشان داده شده است که تجویز داخل نخاعی MSCها اثرات درمانی بهتری نسبت به تجویز داخل وریدی در بیماران MS دارد. 402 تجویز داخل بینی یک مسیر غیرتهاجمی و سریع برای درمان بیماری CNS است. مدل‌های پیش‌بالینی نشان داده‌اند که MSCها می‌توانند از طریق این مسیر با موفقیت به مغز منتقل شوند و نتایج درمانی در PD، MS و AD مشاهده شده است. 403، 404 علاوه بر این، تعیین شرایط کشت MSCها ضروری است. MSCهایی با خواص درمانی بهینه با در نظر گرفتن زمان کشت، سن اهداکننده، زمان ذخیره‌سازی، زمان ذوب و غیره تولید شدند. یک

پروتکل استاندارد آماده‌سازی MSC می‌تواند به طور مؤثر ناهماهنگی بین مطالعات مختلف را کاهش دهد. در پایان، همانطور که در درمان بیماری‌های عروقی قلبی-مغزی ذکر شد، مسیر بهینه تزریق MSC ممکن است از بیماری به بیماری دیگر متفاوت باشد. در بیماری ام‌اس، که یک بیماری چند کانونی و سیستمیک است، تزریق داخل وریدی روشی مستقیم و ایمن برای تعدیل پاسخ ایمنی محیطی فراهم می‌کند. با این حال، توزیع سلول‌های بنیادی مزانشیمی پس از پیوند باید در بیماری‌های آلزایمر و پارکینسون موضعی‌تر و دقیق‌تر باشد.

سلول‌های بنیادی مزانشیمی (MSCs) و دیابت

در سال 2021، 529 میلیون نفر در سراسر جهان به دیابت مبتلا بودند که شیوع استاندارد شده سنی آن 6.1٪ است. تخمین زده می‌شود که تا سال 2050، 1.31 میلیارد نفر در سراسر جهان به دیابت مبتلا خواهند بود. 405 سلول‌های بنیادی مزانشیمی به عنوان گزینه‌های درمانی امیدوارکننده برای دیابت، 406، به ویژه برای دیابت نوع 1 و 2، که در آن تخریب سلول‌های بتای تولیدکننده انسولین در پانکراس توسط سیستم ایمنی منجر به کمبود مطلق یا نسبی انسولین می‌شود، در حال ظهور هستند. انسولین اگزوزن یک درمان طولانی مدت برای دیابت نوع 1 بوده و همچنان استاندارد مراقبت است. با این حال، مداخله درمانی برای معکوس کردن وضعیت بیماری چالش برانگیز است زیرا عملکرد سلول‌های بتا اغلب در زمان تشخیص تنها به 10 تا 30 درصد از حالت طبیعی کاهش می‌یابد. سلول‌های بنیادی مزانشیمی (MSCs) سلول‌های چندتوانی هستند که می‌توانند به انواع مختلف سلول تمایز یابند و عوامل زیست‌فعالی ترشح کنند که از ترمیم بافت پشتیبانی می‌کنند، پاسخ‌های ایمنی را تعدیل می‌کنند و التهاب را کاهش می‌دهند. 407، 408 این ویژگی‌ها، MSCها را برای درمان دیابت، مانند دژنراسیون

عملکردی، از دست دادن سلول‌های بتای پانکراس تولیدکننده انسولین، عوارض عروقی و بهبود مشکل‌ساز زخم، بسیار مرتبط می‌کند. دیابت نوع 1 (T1D) یک بیماری متابولیک مزمن است که در اثر تخریب خودایمنی سلول‌های بتای پانکراس ترشح‌کننده انسولین ایجاد می‌شود. 409,410,411 سیستم ایمنی ذاتی در T1D مختل می‌شود و منجر به تخریب پیشرونده سلول‌های بتای جزایر پانکراس می‌شود که با نفوذ سلول‌های T CD8⁺، سلول‌های NK و سلول‌های B و به دنبال آن فعال شدن سلول‌های دندریتیک و ماکروفاژها انجام می‌شود. کمبود انسولین در نهایت منجر به عدم تعادل متابولیک و حتی هایپرگلیسمی می‌شود. علاوه بر درمان‌های سنتی، پیوند MSC به دلیل تعدیل سیستم ایمنی پس از تزریق سیستمیک، برای درمان T1D امیدوارکننده است. 412,413,414 با تنظیم الگوهای سیتوکین از پیش التهابی به ضد التهابی و افزایش تعداد Tregs در خون محیطی، گلوکز خون در گروه مداخله پس از تزریق BM-MSCs کنترل شد. 412 علاوه بر این، مطالعات دیگر از استفاده از پیوند MSC در درمان دیابت نوع 2 (T2D) پشتیبانی می‌کنند. 415,416,417,418 پاسخ‌های التهابی مزمن و اختلالات ایمنی ذاتی در جزایر لانگرهانس و بافت‌های حساس به انسولین منجر به شروع T2D می‌شوند. درمان با MSC می‌تواند با بهبود مقاومت به انسولین و تقویت سرکوب سیستم ایمنی، قند خون بالا را بهبود بخشد. پس از 12 ماه، از هر 5 بیمار در گروه UC-MSC، 1 نفر به نقطه پایانی اولیه (درصد بیماران با سطح HbA1c کمتر از 7.0٪ و کاهش $\leq 50\%$ در مصرف روزانه انسولین در 48 هفته) دست یافت. 415 بهبود زخم‌ها در بیماران مبتلا به دیابت اغلب به دلیل عفونت، بیماری‌های عصبی عروقی محیطی، هیپوکسی، هدایت نوروپیتیدی و سایر عوامل که هزینه‌های پزشکی بیماران را افزایش داده و مدت اقامت در بیمارستان را طولانی‌تر می‌کنند، با

مشکل مواجه می‌شود. زخم‌های دیابتی (DUS) از شایع‌ترین عوارض دیابت هستند که تقریباً 20٪ از بیماران دیابتی را تحت تأثیر قرار می‌دهند. 419 علیرغم پیشرفت در مراقبت از زخم، مراکز کنترل بیماری‌های ایالات متحده گزارش دادند که زخم‌های دیابتی همچنان علت اصلی قطع عضو غیرتروماتیک هستند. 420 تعامل پیچیده عوامل ذاتی و بیرونی بر ایجاد زخم‌های دیابتی تأثیر می‌گذارد. عوامل ذاتی، مانند نوروپاتی و بیماری عروق محیطی، در شروع این بیماری نقش دارند. در مقابل، عوامل بیرونی - از جمله عفونت‌های زخم، تشکیل کالوس و افزایش فشار در محل زخم - به طور قابل توجهی بر روند بهبود زخم‌های دوازدهه تأثیر می‌گذارند. 421 از این رو، نیاز به بهبود مراقبت و درمان زخم‌های دوازدهه وجود دارد. یک درمان امیدوارکننده شامل سلول‌های بنیادی مزانشیمی (MSCs) به طور گسترده در بیماران مبتلا به کولیت اولسراتیو دیابتی مورد بررسی قرار گرفته است. اثرات تعدیل‌کننده ایمنی سلول‌های بنیادی مزانشیمی (MSCs) توسط عوامل پاراکرینی که ترشح می‌کنند، از جمله bFGF، فاکتور رشد شبه انسولین 1 (IGF-1)، VEGF، فاکتور رشد اپیدرمی (EGF)، مهارکننده بافتی متالوپروتئیناز-1 (TIMP-1)، پروگرانولین و BDNF انجام می‌شود. 344 شواهد رو به رشد نشان می‌دهد که بسیاری از اثرات درمانی MSCs ممکن است در درجه اول از ترشح عوامل پاراکرین از طریق EVها ناشی شود تا پیوند مستقیم سلولی و پاسخ در محل آسیب. 422,423,424,425 یک مطالعه نشان داد که UC-MSC-Exos ممکن است بهبود زخم دیابتی را افزایش دهد. 426 تحقیقات نشان داده است که UC-MSC-Exos با افزایش تکثیر سلول‌های اندوتلیال، کاهش سطح زخم، کاهش التهاب و افزایش تشکیل فیبر کلاژن، میزان بسته شدن زخم را در موش‌های صحرایی دیابتی بهبود می‌بخشد. 426 علاوه بر این، UC-MSC-Exos بیان نشانگرهای ضد

التهابی (CD206) و نشانگرهای رگ‌زایی (CD31 و VEGF) را افزایش داده و ... را کاهش داد. سطح سیتوکین التهابی $\text{TNF-}\alpha$.426 از این رو، توسعه درمان‌های MSC که بر مسیرهای مختلف بیماری تأثیر می‌گذارند، به طور فزاینده‌ای برای مراقبت از بیمار مهم است. با این حال، تحقیقات برای شناسایی و توصیف عوامل خاص ترشح شده توسط BMSCs که واسطه اثرات ترمیمی آنها هستند، مورد نیاز است. علاوه بر این، درک شبکه‌های تنظیمی که این ترشح را کنترل می‌کنند، برای بهره‌برداری از پتانسیل کامل BMSCs در کاربردهای بالینی بسیار مهم خواهد بود. یکی از ویژگی‌های کلیدی دیابت نوع 2 (T2DM) مقاومت به انسولین است که اغلب توسط گلوکوتوکسیسیتی و التهاب طولانی مدت در بافت چربی ایجاد می‌شود. در ماکروفاژهای موشی، Exoهای مشتق از سلول‌های بنیادی مشتق از چربی می‌توانند آزادسازی عوامل ضد التهابی را تحریک کنند و در نتیجه هموستاز متابولیک را ارتقا دهند. 427 از این رو، MSCs ممکن است یک روش درمانی امیدوارکننده برای بهبود حساسیت به انسولین باشند. در مقایسه با آدیپوسیت‌های کنترل، آدیپوسیت‌های مقاوم به انسولین که به مدت ۷۲ ساعت با ۲۰ میکروگرم در میلی‌لیتر Exos تیمار شدند، پس از تحریک انسولین، افزایش قابل توجهی در جذب گلوکز نشان دادند ($P < 0.05$). این یافته‌ها نشان می‌دهد که درمان MSC-Exo می‌تواند حساسیت به انسولین را در آدیپوسیت‌های انسانی مقاوم به انسولین به طور قابل توجهی افزایش دهد. 428 در نتیجه، پیوند MSC یک رویکرد هیجان‌انگیز برای درمان بیماری‌های پیچیده از طریق ارائه درمان‌های ترکیبی است. با این حال، مطالعات طولی برای ردیابی سرنوشت BMSCهای پیوند شده و اثرات طولانی مدت آنها بر بازسازی بافت ضروری است. این شامل درک این موضوع است که آیا آنها با گذشت زمان تمایز می‌یابند، ادغام می‌شوند یا پیر می‌شوند و چگونه این فرآیندها

بر نتایج کلی بهبودی تأثیر می‌گذارند. سلول‌های بنیادی مزانشیمی (MSCs) و سرطان/تومورزایی

گرایش تومور

سرطان که با تکثیر غیرطبیعی سلول‌ها با پتانسیل تهاجم به بافت‌های اطراف و متاستاز به مکان‌های دور مشخص می‌شود، به طور گسترده به عنوان یک بیماری التهابی شناخته می‌شود. در ایالات متحده، سالانه تقریباً 1.7 میلیون مورد جدید سرطان تشخیص داده می‌شود که به طور متوسط بیش از 4800 مورد روزانه تشخیص داده می‌شود. 429 شیمی‌درمانی مرسوم در برابر سلول‌های تومور مؤثر است اما اغلب غیر اختصاصی است و عوارض جانبی قابل توجهی را در طول درمان سرطان ایجاد می‌کند. 430 نیاز به توسعه پزشکی دقیق برای درمان تومور وجود دارد. MSC ها تمایل طبیعی به مهاجرت به سمت مکان‌های نئوپلاستیک نشان می‌دهند، پدیده‌ای که به عنوان گرایش تومور شناخته می‌شود. 431 این ویژگی ذاتی، MSC ها را به کاندیداهای بسیار امیدوارکننده‌ای برای تحویل هدفمند داروها در مداخلات انکولوژیکی تبدیل می‌کند. 432 تصور می‌شود مکانیسم زمینه‌ساز گرایش تومور توسط فعل و انفعالات بین گیرنده‌های خاص و کموکاین‌ها ایجاد می‌شود که جذب سلول‌های کمکی به ریزمحیط تومور را تقویت می‌کنند. این فرآیند جذب تحت تأثیر عوامل رشد مختلفی از جمله PDGF و IGF قرار دارد. 432 با این حال، یکی از نگرانی‌های کلیدی در استفاده از MSC ها برای درمان سرطان، پتانسیل پیش رگ‌زایی آنها است که می‌تواند ناخواسته از رشد تومور حمایت کند. MSC ها به طور طبیعی فاکتورهای پیش رگ‌زایی مانند VEGF، FGF و IL-6 را ترشح می‌کنند که می‌توانند رگ‌زایی و رشد تومور را افزایش دهند. در حالی که این حمایت استرومایی برای MSC های

اصلاح نشده مضر است، پیشرفت‌های اخیر در مهندسی زیستی، برنامه‌ریزی مجدد MSCها را برای کاهش این عوارض جانبی امکان‌پذیر کرده است. برای غلبه بر محدودیت‌های پیش‌تومورزایی MSCها، محققان بر روی اصلاحات ژنتیکی تمرکز کرده‌اند که این سلول‌ها را قادر می‌سازد به عنوان سیستم‌های انتقال برای درمان‌های ضد سرطان عمل کنند. برای مثال، برخی از miRNAها (مثلاً miR-124) برای سرکوب رشد تومور با مهار مسیرهای سرطان‌زا، در MSCها بارگذاری شده‌اند. 433 علاوه بر این، MSCها می‌توانند طوری مهندسی شوند که لیگاند القاکننده آپوپتوز مرتبط با فاکتور نکروز تومور (TRAIL) و سایر عوامل پیش‌برنده آپوپتوز را ترشح کنند تا مرگ سلول‌های سرطانی را القا کنند. 434 مطالعات نشان داده‌اند که تزریق داخل وریدی منجر به تجمع hMSCها در ملانوم متاستاتیک 435، گلیوما 436 و محل‌های تومور کولورکتال 437 می‌شود. به عنوان مثال، پس از تزریق hMSC به ورید فمورال یا شریان کاروتید مشترک در موش‌های مبتلا به گلیوبلاستوما، سلول‌ها در ناحیه محیطی تومور، ناحیه‌ای از رگ‌زایی فعال، شناسایی شدند. درصد hMSCهایی که در گلیوبلاستوما قرار گرفتند، بسته به محل تزریق متفاوت بود: 0.02٪ برای ورید فمورال، 0.1٪ برای شریان کاروتید مشترک و 0.5٪ برای شریان کاروتید داخلی. 438 نکته قابل توجه این است که تزریق‌های هم‌سو در نزدیکی تومور، کارآمدتر از تزریق‌های داخل قلبی بودند، که نشان می‌دهد نزدیکی بیشتر محل تزریق به تومور، نتایج درمانی را بهبود می‌بخشد. مطالعات بالینی باید به شکاف‌های موجود در معیارهای انتخاب بیمار، تکنیک‌های بهینه انتقال (به عنوان مثال، تزریق موضعی در مقابل انتقال سیستمیک) و توسعه معیارهای مناسب برای نتایج پردازند. تحقیقات همچنین باید بر غلبه بر

چالش‌های مربوط به مقیاس‌پذیری و مقرون‌به‌صرفه بودن درمان‌های مبتنی بر MSC تمرکز کنند.

اثرات تعدیل‌کننده سیستم ایمنی

سیستم ایمنی در درجه اول نقش‌های نظارت ایمنی، دفاع و تنظیم را انجام می‌دهد و در نتیجه هموستاز ارگانیسم را حفظ می‌کند. اختلال در تنظیم عملکردهای ایمنی، چه پاسخ‌های ایمنی ناکافی و چه بیش از حد، می‌تواند منجر به بیماری‌های مختلفی شود. خواص تعدیل‌کننده سیستم ایمنی سلول‌های بنیادی مزانشیمی (MSCs) به طور پیچیده‌ای با تعاملات آنها با ایمنی ذاتی و اکتسابی مرتبط است. این اثرات در درجه اول از طریق تماس مستقیم سلول به سلول با سلول‌های ایمنی و ترشح فاکتورهای پاراکرین، از جمله سیتوکین‌ها، کموکین‌ها، فاکتورهای رشد و سایر عوامل تعدیل‌کننده، اعمال می‌شوند. سلول‌های دندریتیک، ماکروفاژها و سلول‌های NK نقش‌های حیاتی در سیستم ایمنی ذاتی ایفا می‌کنند که پاسخ ایمنی آنها توسط MSCها در بیماری‌های خودایمنی متعدد تعدیل می‌شود. 439,440,441,442 از این رو، MSCها از نظر ایمونولوژیکی دارای خواص ممتازی هستند، توانایی زنده ماندن در یک محیط آلورژیک و توانایی مهاجرت به بافت‌های آسیب‌دیده و محل‌های تومور. سلول‌های بنیادی مزانشیمی (MSCs) می‌توانند تمایز، بلوغ و عملکردهای ارائه آنتی‌ژن سلول‌های دندریتیک (DC) را مهار کنند و در نتیجه ترشح سیتوکین‌های پیش التهابی را مختل کنند. سلول‌های دندریتیک تحت تأثیر سلول‌های بنیادی مزانشیمی (MSCs)، می‌توانند تولید سیتوکین‌های پیش التهابی را کاهش دهند. با این حال، فنوتیپ تحمل‌پذیر سلول‌های دندریتیک القا شده توسط سلول‌های بنیادی مزانشیمی قادر به فعال کردن سلول‌های $CD4^+ T$ نیست و به طور مؤثر پاسخ‌های ازدیاد حساسیت تأخیری را در

داخل بدن سرکوب می‌کند. تحقیقات گزارش داده‌اند که سلول‌های دندریتیک فعال شده توسط سلول‌های بنیادی مزانشیمی (MSCs) قادر به افزایش تولید Treg هستند و در نتیجه پاسخ‌های ایمنی را تعدیل کرده و تحمل ایمنی را حفظ می‌کنند. 443 تمایز و قطبش فنوتیپی ماکروفاژها تحت تأثیر تعاملات آنها با سلول‌های بنیادی مزانشیمی (MSCs) قرار دارد که عواملی مانند IL-10، IDO، PGE2 و TGF- β را ترشح می‌کنند. 444 در یک مدل موشی از آسیب برش، محققان گزارش دادند که سلول‌های بنیادی مزانشیمی به محل آسیب مهاجرت می‌کنند و تمایز ماکروفاژها را به فنوتیپ M2 که نقش حیاتی در ترمیم برش دارد، افزایش می‌دهند. 445 گزارش شده است که بخش قابل توجهی از سلول‌های بنیادی مزانشیمی تکثیر، تمایز و فعال‌سازی سلول‌های NK را سرکوب می‌کنند. 446,447 سلول‌های بنیادی مزانشیمی فعالیت سلول‌های NK را در درجه اول با تعدیل سیگنالینگ گیرنده فعال‌کننده تنظیم می‌کنند تا با کاهش سیگنالینگ مهاري سلول‌های NK. علاوه بر این، پس از پیش‌شرطی‌سازی با IFN- γ ، سلول‌های بنیادی مزانشیمی (MSCs) کاهش بیان پروتئین اتصال‌دهنده UL16-3 را نشان می‌دهند، در حالی که بیان مولکول‌های مهارکننده MHC کلاس I افزایش می‌یابد. این تنظیم به محافظت از MSCها در برابر لیز شدن توسط مقادیر زیادی IFN- γ و سلول‌های NK فعال شده در ریزمحیط التهابی کمک می‌کند. بنابراین، پیش‌درمان با IFN- γ توانایی MSCها را در مقاومت در برابر اثرات سیتوتوکسیک سلول‌های NK افزایش می‌دهد. 448

رگ‌زایی

همانطور که در بالا توضیح داده شد، MSCها توانایی منحصر به فردی برای لانه‌گزینی در محل‌های آسیب، التهاب و بافت تومور دارند. این گرایش توموری در درمان سرطان مورد استفاده

قرار گرفته است، اما همچنین به این معنی است که MSCها می‌توانند به ریزمحیط تومور جذب شوند، جایی که ممکن است از رشد تومور پشتیبانی کنند. MSCها می‌توانند از طریق ترشح عواملی مانند VEGF، رگ‌زایی را تقویت کنند. بلوغ سریع و گسترش عروق تومور برای برآوردن نیازهای بالای مواد مغذی و اکسیژن در محل‌های تومور اولیه و متاستاتیک بسیار مهم است. 449 مطالعات متعدد نشان می‌دهد که سلول‌های بنیادی مزانشیمی (MSCs) با تمایز به پری‌سیت‌ها یا سلول‌های شبه اندوتلیال در رگ‌زایی تومور نقش دارند. این سلول‌های بنیادی مزانشیمی تمایز یافته متعاقباً فاکتورهای پیش رگ‌زایی، فاکتورهای تروفیک و سیتوکین‌ها را ترشح می‌کنند و در نتیجه تشکیل رگ‌های خونی جدید در تومورها را افزایش می‌دهند. 450,451

پیشرفت‌ها و محدودیت‌های تحقیقات بالینی

سلول‌های بنیادی مزانشیمی (MSCs) به دلیل توانایی تمایز به انواع مختلف سلول، خواص تعدیل‌کننده سیستم ایمنی و قابلیت‌های سیگنال‌دهی پاراکرین، پتانسیل قابل توجهی در کاربردهای بالینی نشان داده‌اند. منابع مختلفی از MSCها و MSC-EVها، مانند مغز استخوان، بافت چربی، بند ناف و بافت جفت، در سال‌های اخیر در محیط‌های بالینی مورد بررسی قرار گرفته‌اند (جدول 2). در سال 2020، MSCها به عنوان یک کانون اصلی در زمینه پزشکی ترمیمی ظهور کردند و پیشرفت‌های چشمگیری در اجرای بالینی درمان‌های مبتنی بر MSC حاصل شد. 68452 تا ژانویه 2025، بیش از 10 داروی مبتنی بر MSC در بسیاری از کشورها تأیید بازاریابی دریافت کرده‌اند (به جدول 1 مراجعه کنید). با این وجود، چالش‌ها همچنان ادامه دارند، از جمله نیاز به پروتکل‌های استاندارد، تولید در مقیاس بزرگ، کنترل کیفیت دقیق و تضمین ایمنی طولانی مدت برای این درمان‌ها.

مسیرهای تجویز، دوز بهینه و فراوانی

مسیر تجویز نقش مهمی در تأثیرگذاری بر توزیع زیستی و اثربخشی درمانی MSCها دارد که می‌تواند بر اساس منبع MSC و آسیب‌شناسی مورد نظر متفاوت باشد (جدول 2). تزریق داخل وریدی اغلب برای شرایط سیستمیک استفاده می‌شود و از توانایی ذاتی MSCها برای مهاجرت به محل‌های آسیب استفاده می‌کند. با این وجود، خطر جداسازی MSCها در ریه‌ها به دلیل اثر عبور اول ریوی وجود دارد که دسترسی آنها را در محل مورد نظر کاهش می‌دهد. 453 تزریق داخل مفصلی، که اغلب برای آرتروز استفاده می‌شود، MSCها را به طور مؤثر مستقیماً به بافت‌های مفصلی می‌رساند. 454 هم AD-MSCها و هم BM-MSCها در این زمینه مورد استفاده قرار گرفته‌اند، و AD-MSCها به دلیل دودمان چربی‌زا خود به طور بالقوه بازسازی غضروف بهتری را ارائه می‌دهند. تزریقات داخل نخاعی و داخل مغزی در زمینه‌های عصبی، به ویژه با UC-MSCها، که ترشح افزایش یافته‌ای از فاکتورهای نوروتروفیک را نشان می‌دهند، اعمال می‌شوند. با این حال، این تکنیک‌ها تهاجمی هستند و خطرات رویه‌ای بیشتری را به همراه دارند. 455 تزریق موضعی در محل آسیب برای بهبود زخم و بازسازی بافت نرم مورد بررسی قرار گرفته است و اغلب از AD-MSCها به دلیل در دسترس بودن و بازده بالای آنها استفاده می‌شود. 456 تعیین دوز و دفعات بهینه برای تجویز MSC همچنان یک چالش پیچیده است. دوزهای تجویز شده در آزمایشات بالینی، تنوع قابل توجهی را نشان می‌دهند، از 2×10^5 تا 1.5×10^7 سلول در هر کیلوگرم وزن بدن. علاوه بر این، تحقیقات دیگر دوزهایی را از 1×10^7 تا 9×10^8 سلول، صرف نظر از وزن بدن، گزارش کرده‌اند (جدول 2). اختلاف در میزان زنده ماندن و قدرت سلول‌ها در منابع مختلف MSC، تلاش‌ها برای استانداردسازی را پیچیده‌تر

می‌کند. دوزهای بالا ممکن است خطر عوارض جانبی مانند انسداد عروقی یا واکنش‌های ایمنی را افزایش دهند، در حالی که دوزهای ناکافی ممکن است به نتایج درمانی مورد نظر نرسند. دفعات تجویز نیز متفاوت است، برخی مطالعات از یک تزریق واحد حمایت می‌کنند و برخی دیگر دوزهای متعدد را برای حفظ اثربخشی درمانی توصیه می‌کنند (جدول 2)

خطرات بالقوه

مشخصات ایمنی سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق شده از منابع مختلف متغیر است، با این حال آنها عمدتاً به دلیل ایمنی‌زایی پایین و پتانسیل تومورزایی حداقلی، مطلوب تلقی می‌شوند. 457 پایداری درمان‌های مبتنی بر MSC یک نگرانی قابل توجه است، زیرا طول عمر و ماندگاری MSCها پس از پیوند به طور کامل درک نشده است. اکثر تحقیقات نشان می‌دهد که MSCها حضور گذرا در بدن دارند، به این معنی که اثرات درمانی آنها در درجه اول از طریق سیگنالینگ پاراکرین و نه پیوند طولانی مدت انجام می‌شود. 458 این وضعیت سوالات مهمی را در مورد لزوم درمان‌های مکرر و خطرات تجمعی بالقوه مرتبط با تزریق‌های متعدد MSC مطرح می‌کند. MSCها جمعیتی ناهمگن از سلول‌ها با خواص و پتانسیل‌های مختلف هستند. در حالی که برخی از زیرمجموعه‌ها پتانسیل بازسازی بیشتری از خود نشان می‌دهند، برخی دیگر ممکن است در زمینه‌های خاص کمتر مؤثر یا حتی ناکارآمد باشند. نیاز به توصیف بهتر زیرجمعیت‌های متمایز در MSCها، از جمله نقش‌های منحصر به فرد آنها در ترمیم بافت و نحوه تعامل این زیرمجموعه‌ها در جایگاه سلول‌های بنیادی وجود دارد. درک ناهمگونی سلول‌های بنیادی مزانشیمی می‌تواند به بهینه‌سازی استفاده درمانی از آنها کمک کند. ناهمگونی چالش قابل توجهی را در تمام منابع سلول‌های بنیادی مزانشیمی ایجاد می‌کند. 459 سلول‌های بنیادی

مزانشیمی جمعیت‌های بسیار متنوعی را تشکیل می‌دهند که تحت تأثیر عوامل مختلفی از جمله سن اهداکننده، وضعیت سلامت و منشأ بافت قرار می‌گیرند. سلول‌های بنیادی مزانشیمی مغز استخوان معمولاً با افزایش سن اهداکننده، توانایی تکثیر و تمایز کمتری را نشان می‌دهند که بر اثربخشی درمانی آنها تأثیر منفی می‌گذارد. اثربخشی درمانی محصولات استاندارد شده MSC قبل از شروع آزمایشات بالینی ضروری است. 460 این ضرورت، محققان را به سمت ابداع تکنیک‌های ارزیابی قدرت آزمایشگاهی پیشرفته سوق داده است که به طور دقیق ویژگی‌های کیفی حیاتی محصولات MSC را با قابلیت‌های درمانی آنها مرتبط می‌کند. 461,462 در حال حاضر، روش غالب برای تعیین قدرت محصول MSC شامل ارزیابی مهار آزمایشگاهی تکثیر سلول‌های T از طریق استفاده از سلول‌های T CD4+ فعال شده است. 463 در مقایسه با سایر نشانگرهای عملکرد تنظیمی ایمنی، مانند بیان IDO یا بیان گیرنده $\text{TNF-}\alpha$ ، این رویکرد بیشتر نشان‌دهنده اثربخشی تلقی می‌شود، زیرا اندازه‌گیری مستقیمی از فعالیت بیولوژیکی ارائه می‌دهد. علیرغم ویژگی‌های منحصر به فرد هر محصول MSC، داده‌های موجود برای تعیین قطعی چگونگی تأثیر تغییرات در منابع بافتی، تکنیک‌های جداسازی و فرآیندهای کشت بر اثربخشی درمانی آنها، علاوه بر یافته‌های ارزشمند مشاهده‌ای، ناکافی هستند. کیفیت سلول‌های بنیادی مزانشیمی (MSCs) یکی دیگر از نگرانی‌های مهم، به ویژه در طول تکثیر آزمایشگاهی (in vitro) است. 464 دوره‌های کشت طولانی می‌تواند منجر به پیری سلولی، کاهش پتانسیل تمایز و تغییر در بیان نشانگرهای سطحی شود. برای اطمینان از یکپارچگی سلول‌ها، اقدامات دقیق کنترل کیفیت ضروری است که شامل اجرای سنجش‌های قدرت و توصیف نشانگرهای سطحی (به عنوان مثال، CD73، CD90 و CD105) در منابع مختلف MSC می‌شود. کاهش اثربخشی

MSCها پس از انجماد، چالش مهمی در توسعه محصولات با کیفیت بالا است. 465 این مانع بالینی ممکن است با اصلاح تکنیک‌های پردازش MSCها به جای صرفاً تغییر ویژگی‌های فیزیکی و عملکردی آنها، به طور مؤثرتری کاهش یابد. اکثر درمان‌های MSC مستلزم تکثیر سلولی در شرایط آزمایشگاهی، انجماد بعدی تا زمان نیاز، ذوب سلول‌های حفظ شده در محل مراقبت و در نهایت تجویز آنها به بیماران است. 466 پروتکل‌های مربوط به مدیریت MSCها در طول ذوب و تجویز، تنوع قابل توجهی را در کارآزمایی‌های بالینی مختلف نشان می‌دهند که می‌تواند به شدت بر نتایج درمانی پس از تجویز تأثیر بگذارد. تهیه بافت برای سلول‌های بنیادی مزانشیمی اتولوگ ممکن است چالش‌هایی را ایجاد کند، به خصوص زمانی که از اهداکنندگان مسن تهیه شود، زیرا هم کمیت و هم عملکرد سلول‌های بنیادی مزانشیمی ممکن است به خطر بیفتد. برای پرداختن به مسائل مربوط به کاهش عملکرد یا نتایج بازسازی غیرقابل پیش‌بینی در درمان با سلول‌های بنیادی مزانشیمی، روشن شدن مکانیسم‌های درمانی اساسی ضروری است. علاوه بر این، برای پرداختن به نگرانی‌های بیماری‌زا و پیامدهای اخلاقی مرتبط با درمان با سلول‌های بنیادی مزانشیمی، نیاز مبرمی به استراتژی‌های درمانی نوآورانه وجود دارد که از فناوری‌های پیشرفته برای تقویت درمان با سلول‌های بنیادی مزانشیمی در آینده استفاده کنند.

روش‌های ردیابی درون تنی

نظارت درون تنی بر سلول‌های بنیادی مزانشیمی برای روشن شدن رفتار و مکانیسم‌های درمانی آنها پس از پیوند بسیار مهم است. روش‌های ردیابی، تنوع در حساسیت و کاربرد در منابع مختلف سلول‌های بنیادی مزانشیمی را نشان می‌دهند. سلول‌های بنیادی مزانشیمی را می‌توان با نانوذرات اکسید آهن سوپرپارامغناطیس (SPION) برای تصویربرداری رزونانس مغناطیسی

(MRI) برچسب‌گذاری کرد. 467 با این حال، این تکنیک ممکن است به طور مؤثر بین سلول‌های زنده و غیرزنده تمایز قائل نشود. توموگرافی کامپیوتری گسیل پوزیترون (PET) حساسیت بالایی را فراهم می‌کند و می‌تواند برای نظارت بر MSC‌های نشاندار شده با رادیودارو مورد استفاده قرار گیرد. 468 با این وجود، PET شامل قرار گرفتن در معرض تابش یونیزان است. تصویربرداری بیولومینسانس (BLI) اغلب در تحقیقات پیش‌بالینی MSC‌های اصلاح‌شده ژنتیکی استفاده می‌شود. BLI در مدل‌های حیوانی اثربخشی خود را نشان داده است، اما به دلیل نیاز به تغییرات ژنتیکی، در محیط‌های بالینی با محدودیت‌هایی روبرو است. 469 تصویربرداری فلورسانس از رنگ‌های فلورسنت یا لوسیفراز برای ردیابی MSC استفاده می‌کند. 458 MSC‌ها با موفقیت از طریق این رویکرد در مطالعات پیش‌بالینی تحت نظارت قرار گرفته‌اند، اگرچه چالش‌های مربوط به نفوذ بافت و سمیت رنگ همچنان ادامه دارد. پیشرفت تکنیک‌های تصویربرداری چندوجهی که روش‌های مختلفی (مانند MRI/PET) را ادغام می‌کنند، یک استراتژی امیدوارکننده برای افزایش دقت ردیابی و ارائه بینش‌های جامع در مورد پویایی MSC در داخل بدن ارائه می‌دهد. اگرچه پتانسیل بالینی سلول‌های بنیادی مزانشیمی (MSCs) از منابع مختلف غیرقابل انکار است، اما برای بهینه‌سازی استفاده درمانی از آنها باید به چالش‌های متعددی پرداخته شود. خطرات مرتبط با ایمنی و پایداری، نیاز به مسیرها و دوزهای استاندارد، تنوع در کیفیت سلول و محدودیت‌های موجود در تکنیک‌های ردیابی درون‌تنی فعلی، پیچیدگی درمان‌های مبتنی بر MSC را برجسته می‌کند. فرآیند تأیید نظارتی برای درمان‌های مبتنی بر MSC هنوز در حال تکامل است و FDA و سایر نهادهای نظارتی در تلاشند تا دستورالعمل‌های روشنی برای کاربرد

بالینی محصولات مبتنی بر MSC ایجاد کنند. تحقیقات و نوآوری‌های مداوم در این زمینه‌ها برای تبدیل موفقیت‌آمیز درمان‌های مبتنی بر MSC به عمل بالینی گسترده بسیار مهم است.

نتیجه‌گیری و چشم‌انداز

سلول‌های بنیادی مزانشیمی (MSCs) چشم‌انداز پزشکی بازساختی را متحول کرده‌اند و به عنوان ابزارهای درمانی متنوع برای بیماری‌های مختلف انسانی ظهور کرده‌اند. خواص بیولوژیکی منحصر به فرد آنها - از جمله پتانسیل تمایز چند رده‌ای، ظرفیت تعدیل سیستم ایمنی و سیگنالینگ پاراکرین از طریق سیتوکین‌ها و فاکتورهای رشد - آنها را به عنوان پلی بین زیست‌شناسی بنیادی و کاربرد بالینی قرار می‌دهد. در طول دهه گذشته، مطالعات پیش‌بالینی و بالینی، اثربخشی آنها را در درمان اختلالات التهابی-ایمنی، بیماری‌های تنفسی، نقص‌های اسکلتی-عضلانی، آسیب‌شناسی‌های عروقی قلبی-مغزی، بیماری‌های نورودژنراتیو، اختلالات متابولیک و بیماری‌های نئوپلاستیک نشان داده‌اند. با این حال، سفر از آزمایشگاه تا بالین، هم پیروزی‌ها و هم سختی‌ها را آشکار کرده است و نیاز به تلفیق حیاتی دانش فعلی و نقشه راهی برای نوآوری‌های آینده دارد. در سطح مولکولی، MSCها اثرات درمانی خود را از طریق تعاملات پویا با ریزمحیط میزبان اعمال می‌کنند. در بیماری‌های با واسطه ایمنی مانند GVHD و RA، MSCها قطبی شدن سلول‌های T را تعدیل کرده و سیتوکین‌های پیش‌التهابی و گسترش Treg را سرکوب می‌کنند. برای اختلالات تنفسی مانند کووید-۱۹ و ARDS، سلول‌های بنیادی مزانشیمی (MSCs) و وزیکول‌های خارج سلولی (EVs) در کاهش طوفان‌های سیتوکینی و ترمیم اپیتلیوم آلوئولی نویدبخش بوده‌اند. در بیماری‌های استخوانی-مفصلی، سلول‌های بنیادی مزانشیمی با داربست‌های زیست‌ماده‌ای هم‌افزایی می‌کنند تا بازسازی غضروف را افزایش دهند،

در حالی که در ترمیم قلبی عروقی، پتانسیل رگ‌زایی آنها عملکرد قلب را پس از انفارکتوس میوکارد بهبود می‌بخشد. کاربردهای نورودژنراتیو، به ویژه در بیماری آلزایمر و پارکینسون، نقش BDNF و VEGF ترشح شده توسط MSC را در بقای نورونی و انعطاف‌پذیری سیناپسی برجسته می‌کند. این پیشرفت‌ها بر اهمیت مکانیسم‌های خاص بیماری برای بهینه‌سازی عملکرد MSC تأکید می‌کنند. ادغام سیستماتیک پروفایل پروتئومیک، متابولومیک و وزیکول‌های خارج سلولی، مکانیسم‌های پلیوتروپیک زمینه‌ساز اثربخشی MSC را روشن خواهد کرد. علیرغم کارآزمایی‌های بالینی ثبت‌شده متعدد در زمینه MSC‌ها در درمان بیماری‌های انسانی، چالش‌های مهمی در تبدیل زیست‌شناسی MSC به درمان‌های استاندارد همچنان وجود دارد. اول، ناهمگونی ذاتی جمعیت‌های MSC، که تحت تأثیر منبع بافت، سن اهداکننده و شرایط کشت قرار می‌گیرد، تنوع قابل توجهی را از دسته‌ای به دسته دیگر ایجاد می‌کند. پروتکل‌های استانداردسازی، مانند ویرایش CRISPR-Cas9 برای بیان یکنواخت ژن یا سیستم‌های تکثیر مبتنی بر بیوراکتور، برای رسیدگی به این موضوع در حال بررسی هستند. توالی‌یابی RNA تک سلولی و مدل‌سازی پیش‌بینی مبتنی بر هوش مصنوعی، همراه با سیستم‌های ردیابی مبتنی بر بلاکچین، ممکن است نگرانی‌های فعلی در مورد تکرارپذیری در کارآزمایی‌های بالینی چند مرکزی را نیز برطرف کنند. دوم، بقای گذرای MSC‌های پیوند شده در ریزمحیط‌های خصمانه، دوام آنها را محدود می‌کند. استراتژی‌هایی مانند پیش‌شرط‌بندی هیپوکسی و مهندسی ژنتیک برای بیان بیش از حد ژن‌های ضد آپوپتوز ممکن است پیوند را افزایش دهند. کاربردهای بالینی آینده احتمالاً شامل درمان‌های ترکیبی مبتنی بر MSC با مواد بیولوژیکی، مولکول‌های کوچک یا روش‌های فیزیکی خواهد بود. توسعه هیبریدهای ترانوستیک MSC - مجهز به حسگرهای زیستی بلادرنگ برای پایش درمان

- می‌تواند رژیم‌های درمانی را بیشتر بهبود بخشد. سوم، نگرانی‌های ایمنی، از جمله اثرات بالقوه پروفیبروتیک یا تمایز ناخواسته، نیازمند پایش دقیق و طولانی‌مدت است. پیشرفت‌های اخیر در MSC‌های پرایم‌شده یا دارای مجوز - پیش‌درمان با سیتوکین‌ها برای افزایش فعالیت سرکوب‌کننده سیستم ایمنی - مسیری را به سوی نتایج ایمن‌تر و قابل پیش‌بینی‌تر ارائه می‌دهد. تولید مطابق با اصول تولید خوب (GMP) و مقرون‌به‌صرفه بودن کافی همچنان برای دسترسی جهانی به درمان MSC حیاتی است. همزمان، چارچوب‌های نظارتی بین‌المللی هماهنگ باید برای رسیدگی به چالش‌های منحصر به فرد در توصیف محصول MSC، به‌ویژه در مورد پایداری ژنومی پس از پاساژ طولانی، تکامل یابند. در نتیجه، همانطور که در تقاطع زیست‌شناسی سلول‌های بنیادی و پزشکی انتقالی قرار داریم، MSC‌ها نویدبخش و در عین حال پیچیده درمان‌های ترمیمی هستند. با پذیرش نوآوری بین رشته‌ای - شامل مهندسی زیستی، زیست‌شناسی محاسباتی و ایمونولوژی - می‌توانیم پتانسیل کامل آنها را آزاد کنیم. هدف نهایی صرفاً درمان بیماری‌ها نیست، بلکه تعریف مجدد خودِ درمان نیز هست، و سلول‌های بنیادی مزانشیمی را از یک درمان «یک‌سان برای همه» به یک راه‌حل شخصی‌سازی شده و مبتنی بر مکانیسم تبدیل می‌کند. دهه آینده شاهد تغییر الگو از تجویز تجربی سلول‌های بنیادی مزانشیمی به درمان‌های سلولی با طراحی منطقی و دیجیتالی خواهد بود. موفقیت به همکاری بین رشته‌ای بین زیست‌شناسان سلول‌های بنیادی، مدل‌سازان محاسباتی و دانشمندان نظارتی بستگی دارد. با پرداختن به محدودیت‌های فعلی در درک مکانیسم، مقیاس‌پذیری تولید و طراحی کارآزمایی بالینی، مداخلات مبتنی بر سلول‌های بنیادی مزانشیمی ممکن است از عوامل تحقیقاتی به درمان‌های خط اول برای طیف وسیعی از اختلالات که شامل سیستم‌های اندام‌های متعدد و

دسته‌های بیماری با علل ناهمگن هستند، منتقل شوند. نوآوری مداوم در این زمینه نه تنها نویدبخش تعریف مجدد پزشکی مدرن است، بلکه درک اساسی ما از انعطاف‌پذیری سلولی و بازسازی بافت را نیز به چالش می‌کشد.

<https://www.nature.com/articles/s41392-025-02313-9>