ОБЗОРЫ

Мезенхимные стволовые клетки и иммунопатологические состояния организма

П.В. Кругляков[1], Е.А. Лохматова [2], В.Б. Климович[3], А.Ю. Зарицкий [2]

[1] ООО «Транс-Технологии», Санкт-Петербург
[2] Санкт-Петербургский Государственный университет им. И. П. Павлова
[3] Г У «Центральный научно-исследовательский рентгенорадиологический институт Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

P.V. Kruglyakov [1], E.A. Lokhmatova [2], V.B. Klimovich [3], A.Yu. Zaritsky [2]

Mesenchymal Stem Cells and Immunopathologic Conditions of a Human Body

[1] Trans-Technologies Lmd., Saint-Petersburg; [2] Saint-Petersburg State Pavlov University;
[3] Central Research Radiology Institute under the Federal Agency of Public Health and Social Development

Мезенхимные стволовые клетки (МСК) – плюрипотентные стволовые клетки взрослого организма все чаще и чаще находят применение в клинических исследованиях. Их применение в травматологии, кардиологии, неврогии обусловлено их дифференцировочным потенциалом. Однако все большее количество исследователей считает что терапевтический эффект трансплантации МСК, доказанный во многих доклинических и клинических исследованиях, определяется не только дифференцировкой, но регуляторной функцией этих клеток. Применение МСК при иммунопатологических состояниях – возможность выяснить их регуляторные свойства, их способность влиять на иммунные процессы организма. На сегодняшний день накоплен опыт применения МСК как на различных экспериментальных моделях, так и в клинике. Анализ существующих данных позволяет нам рассуждать о влиянии МСК на отдельные компоненты иммунной системы позвоночных.

Ключевые слова: мезенхимные стволовые клетки, Т-клетки, В-клетки, ксеногенная трансплантация стволовых клеток, аллогенная трансплантация стволовых клеток, болезнь «трансплантат против хозяина».

Mesenchymal stem cells (MSC), multipotent stem cells of a grown human body are used more and more in clinical investigations. Their differentiation potential enables their application in traumatology, cardiology, neurology. However, more and more investigators consider therapeutic effectiveness of MSC transplantation proved by many preclinical and clinical studies to be due to not only differentiation but also a regulatory function of these cells. Application of MSC in immunopathologic conditions provides the opportunity to clarify their regulatory characteristics, ability to influence immune process within the body. Nowadays, there is a lot of experience of MSC usage in both different experimental models and in clinic. The present data analysis allows to discuss the influence of mesenchymal stem cells on separate parts of an immune system of the vertebrate.

Key words: mesenchymal stem cells, T-cell, B-cell, xenogenic stem cell transplantation, allogeneic stem cell transplantation, graft-versus-host disease.

Введение

Исследование биологии стволовых клеток взрослого организма является актуальной задачей современной экспериментальной медицины и клеточной биологии. Все более широкое применение находят различные стволовые клетки в эксперименте и клинике. Один из типов стволовых клеток взрослого организма – мезенхимные стволовые клетки (МСК), открыты еще в 70-х годах прошлого века, но только сейчас их начали использовать в экспериментальной медицине и клинике [1]. МСК применяют в кардиологии, неврологии, травматологии. В данном обзоре мы остановились на таком свойстве МСК как регуляция иммунного ответа.

МСК представляют собой популяцию плюрипотентных стволовых клеток, способных дифференцироваться в направлении ряда соматических клеточных линий. МСК могут являться предшественниками остеобластов, хондроцитов, адипоцитов [2, 3], а также эндотелиальных клеток, скелетных миоцитов [4], клеток нервной ткани [5] и кардиомиоцитов [6, 7].

Фенотипически МСК идентифицируют по отсутствию маркеров, характерных для гемопоэтических клеток, таких как $CD34^-$, $CD45^-$, $glycophorinA^-$, $CD14^-$; HLA-DR, антигенов CD80 and CD86, и по наличию следующих сигнальных молекул: CD105 (endoglin), CD129, CD166, CD90(Thy1), CD44 (hyaluronate receptor), CD29, CD13, CD106 (VCAM-1), ICAM-2, LFA-3 [8, 9].

В малом количестве МСК представлены (1:104-105 мононуклеарных клеток) в костном мозге [8], где они участвуют в формировании стромы, необходимой для поддержания гомеостаза и функционирования собственных и трансплантированных гемопоэтических клеток [10, 11].

МСК способствуют росту гемопоэтических предшественников путем секреции ряда цитокинов, таких как ИЛ-6, ИЛ-7, ИЛ-8, ИЛ-11, ИЛ-12, ИЛ-14, ИЛ-15, фактор LIF (leukemia-inhibitory factor), макрофагальный колониестимулирующий фактор (М-КСФ), гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ), фактор роста стволовой клетки [8, 9]. МСК также могут способствовать миграции гемопоэтических стволовых клеток (ГСК), введенных путем внутривенной инфузии в костный мозг, экспрессируя хоуминг-рецепторы и хемокины, например, SDF-1 (stromal-derived factor-1) [9].

Миграция трансплантированных МСК в костный мозг также может происходить по градиенту концентрации SDF-1 за счет экспрессии CXCR4. Тот же механизм взаимодействия SDF-1 и CXCR4, а также HGF и c-met, предложен для объяснения хоуминг-эффекта МСК в отношении поврежденных тканей [12, 13].

Плюрипотентность МСК, специфическая миграция в область повреждения и адгезионные свойства – все это обуславливает

восстановительную функцию МСК. МСК способны мигрировать к месту повреждения, закрепляться, дифференцироваться и осуществлять функцию замещенных клеток.

Именно эти свойства МСК дают возможность использовать для репарации и регенерации тканей, например, миокарда, нервной ткани, костей, сухожилий, хрящей [14–16].

Ксеногенная и аллогенная трансплантация МСК

При моделировании экспериментального инфаркта миокарда у йоркширских свиней была продемонстрирована следующая особенность МСК: трансплантированные клетки не вызывали иммунного ответа при интрамиокардиальном введении. МСК были трансплантированы взрослым иммунокомпетентным животным без проведения иммуносупрессивной терапии. При последующем анализе, меченые клетки были локализованы в периинфарктной зоне. Исследователи не выявили реакции отторжения [17–19].

Пренатальное или постнатальное введение аллогенных МСК при развитии несовершенного остеогенеза у человека не только не сопровождалось отторжением введенных клеток, но и приводило к существенному улучшению течения данного заболевания у детей [20–23]. Не отторгались аллогенные МСК и у детей с врожденными метаболическими нарушениями [24]. Кроме того, приживление аллогенных МСК в костном мозге было выявлено у больного апластической анемией [25].

Сниженные иммунореактивные свойства МСК были показаны на модели ксеногенной трансплантации. Костномозговые стромальные клетки, выделенные от мышей, вводились иммунокомпетентным крысам. Иммуносупрессивную терапию в данной серии экспериментов не проводили. Меченые клетки мыши обнаруживались в кавернах костного мозга крыс–реципиентов, по меньшей мере в течение 13 недель после трансплантации [26].

Схожие результаты были получены при использовании другой модели ксенотрансплантации, где МСК человека вводились в брюшную полость плода овцы на 85–й день гестации. Известно, что плод овцы до 75–го дня гестации обладает несовершенной иммунной системой. После этого периода он способен отторгать алло/ксеногенный клеточный материал [27]. Введенные ксеногенные МСК были способны персистировать в различных тканях плода в течение всего времени исследования (тринадцати месяцев) и дифференцироваться в специфичные для различных тканей клеточные типы, не вызывая при этом иммунного ответа со стороны реципиента [28].

Иммунофенотип МСК отличается следующими особенностями: отсутствием костимулирующих молекул B7–1, B7–2, CD40, CD40–L, относительно низким уровнем экспрессии MHC I класса и отсутствием экспрессии MHC II класса. Этот феномен объясняет приживаемость МСК в аллогенном и ксеногенном организме без развития реакции «хозяин против трансплантата».

Экспрессия MHC II класса на поверхности МСК может быть индуцирована воздействием интерферона γ (INFγ) [29, 30]. Продукция INFγ сопровождает течение всех воспалительных процессов, в том числе и при реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ). Однако, несмотря на экспрессию MHC II класса, аллогенные МСК не вызывают дополнительной активации цитотоксических лимфоцитов и неспособны вызывать Т–клеточный ответ [31, 32].

Более того, существуют факты, подтверждающие участие МСК в регуляции негативной селекции тимоцитов. Исследователям удалось доказать, что при трансплантации костного мозга МСК дифференцируются в эпителиальные клетки тимуса, которые определяют селекцию Т–клеток. [33]. Таким образом, можно предположить, что МСК способствуют развитию у реципиента иммунологической толерантности к клеткам донора.

Иммунорегуляторные свойства МСК

В многоцентровом клиническом исследовании было показано, что котрансплантация гемопоэтических клеток и МСК существенно (до 15%) снижала вероятность возникновения РТПХ при аллогенной трансплантации у больных с лейкозами (контрольной группе это показатель составил 40%). Кроме того, повышалась средняя выживаемость пациентов с сочетанной трансплантацией ГСК и МСК [34].

Заслуживает отдельного анализа опыт лечения 9–летнего мальчика больным острым лимфобластным лейкозом после аллогенной гаплоидентичной трансплантации ГСК. Развившаяся РТПХ 4–й степени с поражением печени и кишечника была резистентна ко всем современным методам иммуносупрессивной терапии, т.е. была практически несовместима с жизнью. Введение МСК от гаплоидентичного донора стволовых клеток сопровождалось быстрой регрессией проявлений РТПХ и нормализацией лабораторных показателей. По данным колоноскопии не было обнаружено значимых патологических изменений слизистой оболочки кишки. По данным биопсии стенки кишки была выявлена легкая РТПХ, а 4% эпителиальных клеток в образце обладали женским генотипом. Следует заметить, что МСК вводились на фоне продолжающейся терапии циклоспорином [35]. Трудно предположить, что введение МСК сыграло свою позитивную роль только в регенерации пораженных органов. Следует отметить, что через полтора года после трансплантации у больного вновь развилась РТПХ. Следовательно, мы не можем утверждать, что введение МСК приводит к полной анергии донорского материала. Повторное введение МСК позволило вновь прервать РТПХ [36].

Также описана 20–летняя пациентка с острым миелобластным лейкозом, которой были трансплантированы периферические $CD34^+$ гемопоэтические клетки ее отца, не подходящего по HLA–гаплотипу, и одновременно были введены МСК того же донора. У пациентки не было проявлений ни острой, ни хронической РТПХ. Через 31 месяц после трансплантации у нее наблюдался стойкий полный гематологический ответ без явного рецидива заболевания [37].

Идея использовать МСК как инструмент регуляции иммунного ответа и тем самым уменьшать проявления РТПХ лежит в основе мультицентровых клинических испытаний, в которых пациенты с онкогематологическими заболеваниями получали донорские МСК одновременно с инфузией ГСК в качестве профилактики РТПХ. По полученным данным, общий процент острой и хронической РТПХ был явно ниже среди пациентов, которым были введены МСК, в сравнении с контрольной группой [38].

Итак, МСК не отторгаются при алло– и ксенотрансплантации. При введении реципиенту МСК не вызывают иммунного ответа, не лизируются цитотоксическими Т–лимфоцитами и натуральными киллерами. Иными словами, МСК в организме реципиента становятся «невидимыми» для Т–лимфоцитов [28, 29, 39].

Результаты, полученные в условиях *in vivo*, подтвердились в экспериментах *in vitro*. Они свидетельствуют о том, что МСК проявляют слабые иммуногенные свойства и вызывают супрессию аллогенных и аутогенных Т–клеток [29, 40–44]. При этом выяснилось, что МСК от аллогенного или ксеногенного донора обладают большей супрессирующей активностью, чем аутологичные клетки [45].

Влияние МСК на иммунную систему реципиента может происходить на нескольких уровнях развития реакции отторжения. Во–первых, как упоминалось выше, МСК способны влиять на Т–клетки, во–вторых, МСК способны взаимодействовать с антигенпрезентирующими клетками, в–третьих, МСК воздействуют на популяцию натуральных киллеров (рис. 1).

МСК и Т-клетки

Феномен взаимодействия МСК и аллогенных Т-клеток к настоящему моменту подтвержден многочисленными исследованиями. Известно, что в присутствии аллогенных МСК не происходит активации Т-клеток, а также снижается уровень пролиферации активированных Т-клеток [29, 40–49]. К настоящему моменту известен внутриклеточный механизм такого влияния МСК. Остановка пролиферации активированных Т-клеток в присутствии МСК происходит в ранней G1 фазе клеточного цикла и опосредована снижением экспрессии циклина D2 [50]. Более того, после взаимодействия с МСК в Т-клетках наблюдается усиление экспрессии другого ингибитора клеточного цикла – белка p27 Kip1, который приводит к остановке клеточного цикла как в контрольной точке G1/S, так и в G2/M [50, 51]. Роль непосредственного контакта между Т-клетками и МСК до конца не ясна. Имеется единственное сообщение, указывающее на то, что межмембранное взаимодействие МСК и Т-клеток приводит к остановке пролиферации последних. Исследователи обнаружили, что при сокультивировании МСК с Т-клетками уровень пролиферации активированных Т-клеток снижался, а на поверхности МСК активно экспрессировался мембранный белок PD1 (programmed death 1). При добавлении в смешанную культуру антител к PD1 уровень пролиферации Т-клеток возрастал на 50% [52].

Модулирующий эффект МСК на пролиферацию и активацию Т-клеток наблюдается не только в смешанных культурах клеток, но и при использовании полупроницаемой мембраны. В связи с этим внимание исследователей было направлено на продукты секреции МСК. В роли медиаторов, супрессирующих Т-клетки, выступают TGF-β (transforming growth factor-β) и HGF (hepatocyte growth factor). При добавлении в культуру активированных Т-клеток TGF-β и HGF или МСК уровень пролиферации Т-клеток существенно снижался. Одновременное добавление антител против TGF-β и HGF в обе экспериментальные системы приводило к восстановлению пролиферативной активности Т-клеток до исходного уровня [8, 29].

Кроме того, постоянным продуктом секреции МСК является простагландин E2 (PGE2). Ингибиторы продукции PGE2 также способны *in vitro* ограничивать МСК-опосредованную иммуносупрессию. Получены данные, что в присутствии ингибиторов PGE2 уровень пролиферации лимфоцитов возрастал на 70%, что было сопоставимо с результатами, полученными в отсутствии МСК. Кроме того, в присутствии ингибиторов PGE2 увеличивается уровень секреции фактора некроза опухоли α (TNFα) и IFNγ активированными дендритными клетками (ДК) и Т-лимфоцитами [53].

Другой путь ограничинения Т-клеточного ответа реализуется на этапе ИЛ-2-зависимой активации. Рецепторы к интерлейкину 2 (ИЛ-2Rα) экспрессируются на периферических лимфоцитах непостоянно. Уровень экспрессии их повышается после антигенной стимуляции клеток. В присутствии МСК на поверхности периферических лимфоцитов экспрессия ИЛ-2Rα уменьшается, что препятствует их активации [54].

Существуют факты, свидетельствующие о том, что супрессирующий эффект МСК может быть связан и с индукцией апоптоза активированных Т-клеток [55]. Индуктором апоптоза может служить индоламин-2,3-диоксигеназа (ИДО) – один из основных ферментов метаболизма аминокислоты триптофана. Отсутствие триптофана вызывает апоптоз Т-клеток [56]. Показано, что МСК экспрессируют ИДО в ответ на стимуляцию клеток IFNγ. Действительно, после

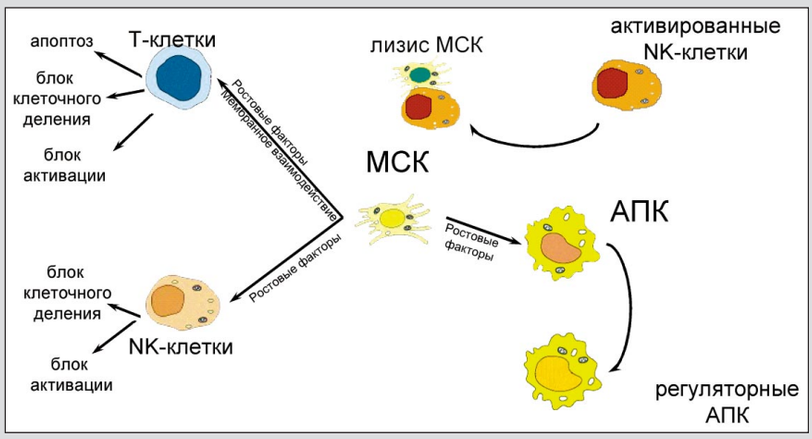

Рис. 1. Влияние аллогенных МСК на клетки иммунной системы реципиента

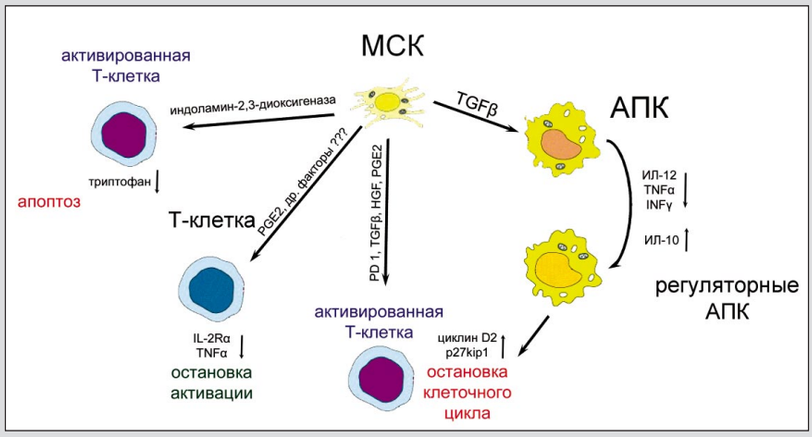

Рис. 2. Влияние МСК на популяцию Т-клеток

активации антигенами Т-лимфоциты продуцируют IFNγ. Этот факт может объяснить отсутствие апоптоза в смешанной культуре МСК и нестимулированных Т-клеток [55].

Существует предположение, что МСК могут участвовать в регуляции дифференцировки Т-клеток, преимущественно в направлении $CD4^+CD25^+$ (Т-регуляторов), и тем самым принимать опосредованное участие в регуляции других популяций лимфоцитов (рис. 2). В результате стимуляции роста Т-регуляторов происходит супрессия пролиферации эффекторных клеток (цитотоксических Т-лимфоцитов, натуральных киллеров), а также, ограничение дифференцировки ДК [56].

МСК и натуральные киллеры (NK)

Влияние МСК на популяцию неактивированных NK-клеток схоже с воздействием на Т-клетки. Присутствие МСК ингибирует пролиферацию NK-клеток. Добавление в смешанную культуру МСК и NK-клеток интерлейкина 2 (ИЛ-2) или интерлейкина 15 (ИЛ-15) – стимуляторов деления и активации NK-клеток, не приводит к изменению пролиферативного и цитотоксического статуса последних [57, 58]. Механизм такого влияния МСК, вероятно, как и в случае с Т-клетками, связан с продукцией PGE2 и TGFβ. PGE2 супрессирует цитотоксичность NK-клеток и продукцию провоспалительных цитокинов, опосредованную ИЛ-2 и ИЛ-15 [59, 60]. Добавление в смешанную культуру МСК и NK-клеток ингибитора PGE2 приводит к частичному восстановлению уровня пролиферации NK-клеток [58]. Схожие изменения происходят и при добавлении в смешанную культуру антител к TGFβ [58, 61].

Однако при добавлении МСК к культуре активированных NK-клеток супрессия не наблюдается. Более того, NK-клетки лизируют аллогенные МСК. Такое влияние активированных NK-клеток на МСК может быть объяснено следующим образом. Известно, что активированные NK-клетки продуцируют IFNγ. Как упоминалось выше, IFNγ вызывает экспрессию молекул MHC II класса на поверхности МСК, а также экспрессию некоторых других молекул, способных взаимодействовать с активированными рецепторами NK-клеток (CD 112, CD155, CD226) [29, 30, 59]. В результате межклеточного взаимодействия МСК лизируются, причем лизироваться могут и аутогенные клетки [63]. Таким образом, несмотря на общее супрессирующее воздействие на иммунную систему, МСК, вероятно, не участвуют в ограничении реакций организма против опухолевых клеточных элементов.

МСК и антигенпрезентирующие клетки (АПК)

Влияние МСК на АПК изучено к настоящему моменту недостаточно. Показано, что взаимодействие МСК и АПК блокирует созревание АПК и смещает их дифференцировку в направлении регуляторных АПК [64]. При этом, несмотря на экспрессию интерлейкина-1β (ИЛ-1β) и костимуляторной молекулы CD86, в АПК снижается уровень экспрессии провоспалительных факторов ИЛ-12, TNFα и возрастает экспрессия противовоспалительного цитокина ИЛ-10 [65]. Гипотетически, медиатором этих изменений АПК может служить упомянутый выше фактор TGFβ, секретируемый МСК [53].

Гипотеза о том, что МСК оказывают иммуномодулирующий эффект через индукцию регуляторных АПК, позволяет связать следующие лабораторные и клинические данные. С одной стороны, регуляторные АПК в эксперименте способны защищать мышей от острой РТПХ [66]. С другой стороны, МСК человека были успешно использованы у пациентов с лейкемией для лечения острой РТПХ в результате пересадки костного мозга [35].

РТПХ включает в себя ряд патофизиологических механизмов, приводящих к повреждению тканей организма-реципиента: увеличение секреции провоспалительных цитокинов (TNFα, IFNγ, ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-12), активацию ДК и макрофагов, NK-клеток и цитотоксических лимфоцитов. Ингибирование провоспалительных цитокинов ведет к уменьшению тяжести и риска возникновения РТПХ [53].

В результате взаимодействия МСК с клетками иммунной системы меняется профиль цитокиновой секреции. Под воздействием МСК уменьшается секреция TNFα дендритными клетками 1 типа, и увеличивается уровень секреции ИЛ-10 дендритными клетками 2 типа; также уменьшается секреция IFNγ Т-клетками и натуральными киллерами, и увеличивается уровень секреции ИЛ-4 [53].

МСК и В-клетки

Кроме взаимодействия с Т-лимфоцитами и NK-клетками и АПК, МСК влияют на В-клеточный иммунный ответ, ограничивая пролиферацию, дифференцировку и хемотаксис В-лимфоцитов. Возможные механизмы могут быть связаны с ограничением экспрессии В-клетками хемокиновых рецепторов (CXCR4, CXCR5, CCR7). CXCR4 вовлечен в ранний В-клеточный лимфопоэз, а также способствует адгезии В-клеток к эндотелию венул лимфатических узлов. CXCR5 привлекает антиген-активированные В-клетки в герминативные центры и способствует проникновению В-лимфоцитов в пейеровы бляшки. CCR7 совместно с CXCR4 способствует адгезии В-клеток к эндотелию венул лимфатических узлов и движению В-клеток памяти во вторичные лимфоидные органы [67].

Таким образом, МСК оказывают общее супрессирующее воздействие на иммунную систему реципиента (см. рис. 1). Эффективность системного применения аллогеных и ксеногенных МСК продемонстрирована на иммунокомпетентных животных и в единичных клинических случаях. *Ex vivo*-подготовленные клетки могут быть использованы в клинических ситуациях, когда существует риск недостаточного приживления трансплантата (неподходящие по HLA родственные доноры, подходящие неродственные доноры), для предотвращения или уменьшения тяжести РТПХ, для облегчения приживления и стимуляции пролиферации гемопоэтических предшественников. На настоящий момент механизм выявленного супрессирующего эффекта до конца не ясен. Вероятно, он реализуется комплексно через паракринные свойства МСК и прямое взаимодействие МСК с клетками иммунной системы реципиента. Важно отметить, что МСК не препятствуют столь важному компоненту аллогенной трансплантации как реакция донорских клеток против опухоли [68].

Перспективы применения МСК

Феномен супрессии иммунной системы реципиента может найти применение не только при аллогенной трансплантации костного мозга, но и при аутоиммунных заболеваниях, таких как системная красная волчанка и рассеянный склероз. Схожие механизмы течения этих патологий и РТПХ позволяют предположить, что трансплантация аллогенных или ксеногенных МСК может позволить снизить динамику развития заболевания.

Для сравнения иммуномодулирующего действия МСК и ГСК перед трансплантацией из образца костного мозга удалили все клеточные элементы, способные к адгезии. В этом случае смертность лабораторных животных в течение 90 дней после трансплантации составила 75%, тогда как использование сочетания обедненного костного мозга и популяции клеток, способных к адгезии, позволяло мышам выживать, по меньшей мере, в течение 48 недель и оказывало лечебный эффект на аутоиммунные заболевания. У мышей данной группы, в отличие от животных с трансплантацией только ГСК, иммуногистохимическое исследование

показало отсутствие лимфаденопатии и таких проявлений аутоиммунных заболеваний, как пролиферация мезангия почечных клубочков с отложением депозитов IgG и лимфоцитарная инфильтрация тканей суставов с формированием панну са. Серологическое исследование показало нормальный уровень циркулирующих иммунных комплексов и ревматоидного фактора в сыворотке крови [69].

Аутоиммунным заболеванием, патогенез которого связан с Т-клеточным звеном иммунитета, является рассеянный склероз (РС). Считается, что моделью РС у мышей является аутоиммунный энцефаломиелит, вызванный энцефалогенным пептидом MOG35-55 (myelin oligodendrocyte glycoprotein). При введении мышам MOG35-55 у животных развивается типичная неврологическая симптоматика, характерная для РС. При гистологическом исследовании наблюдаются периваскулярные воспалительные инфильтраты в субарахноидальном пространстве, очаги демиелинизации в спинном и головном мозге, а также клеточные инфильтраты, представленные Т-лимфоцитами и макрофагами в паренхиме ЦНС. Эффективность применения МСК у мышей с аутоиммунным энцефаломиелитом продемонстрирована в одной из экспериментальных работ [70]. В этом исследовании было продемонстрировано, что внутривенное введение МСК в остром периоде заболевания уменьшало тяжесть неврологических проявлений. Гистологическая оценка выявила что клинический эффект сопровождался уменьшением очагов демиелинизации и воспалительных инфильтратов в нервной ткани. Анализ локализации донорских МСК показал их миграцию преимущественно в селезенку и лимфатические узлы. В то же время, использование МСК в периоде хронизации заболевания не привело к явным клиническим и гистологическим изменениям. Так как применение МСК в ранней воспалительной фазе оказывало явный тормозящий эффект на развитие заболевания, авторы предположили, что лечебное действие МСК могло быть опосредовано их взаимодействием с популяцией эффекторных Т-лимфоцитов [70, 71].

МСК могут оказывать лечебное воздействие и на последствия аутоиммунных заболеваний. На мышиной модели острой аутоиммунной кардиомиопатии было показано, что трансплантация МСК в миокард животных, перенесших патологию, приводит к снижению развития дилатации сердца, тормозит развитие фиброза миокарда и приводит к сохранению функциональных параметров сердца [72].

Итак, в настоящее время широко обсуждается вопрос о клиническом использовании МСК в гематологии, при аутоиммунных заболеваниях и при трансплантации органов, основанный на способности данных клеток подавлять иммунореактивность [39, 71, 73]. При анализе данных о позитивной роли МСК в купировании иммунопатологических процессов возникает вопрос, почему собственные МСК организма не способны с ними справиться. Объяснений может быть несколько: неспособность аутогенных МСК рециркулировать в очаг иммунопатологического процесса; неспособность аутогенных МСК подавлять аутоиммунные процессы; нарушение свойств аутологичных МСК при данных заболеваниях. В настоящее время подтверждено последнее предположение. Было обнаружено, что у больных с диагнозом «апластическая анемия» МСК не способны подавлять пролиферацию и секрецию цитокинов Т-клетками, что имеет ключевое значение в патогенезе данного заболевания [74]. Следует заметить, что механизмы влияния донорских МСК на клетки иммунной системы реципиента, а также взаимодействия донорских МСК и МСК реципиента в настоящее время недостаточно понятны и требуют дальнейшего изучения, так же, как и оценка возможного риска (онкологические заболевания, вирусные инфекции) при использовании МСК в терапевтической практике.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Friedenstein A.J., Petrakova K.V., Kurolesova A.I. et al. Heterotypic transplants of bone marrow: analysis of precursor cells for osteogenic and hematopoietic tissues. Transplant. 1968; 6: 230–47.
2. Pittenger M.F., Mackay A.M., Beck S.C. et al. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. Science 1999; 284 (5411): 143–7.
3. Muraglia A., Cancedda R., Quarto R. Clonal mesenchimal progenitors from human bone marrow differentiate in vitro according to a hierarchial model. J. Cell Sci. 2000; 113: 1161–6.
4. Wakitani S., Saito T., Caplan A.I. Myogenic cells derieved from rat bone marrow mesenchimal stem cells exposed to 5-azacytidine. Muscle Nerve 1995; 18: 1417–26.
5. Woodbury D., Schwarz E.J., Prockop D.J. et al. Adult rat and human bone marrow stroml cells differentiate into neurons. J. Neurosci. Res. 2000; 61: 364–70.
6. Toma C., Pittenger M.F., Cahill K.S. et al. Human mesenchymal stem cells differentiate to a cardiomyocyte phenotype in the adult murine heart. Circulation 2002; 105: 93–8.
7. Pettinger M.F., Martin B.J. Mesenchimal stem sells and their potential as cardiac therapeutics. Circ. Res. 2004; 95: 9–20.
8. Zhao R.C., Liao L., Han Q. Mechanisms and perspectives on the mesenchimal stem cell in immunotherapy. J. Lab. Clin. Med. 2004; 143: 284–91.
9. Jorgensen C., Djouad F., Apparaily F. et al. Engineering mesenchimal stem cells for immunotherapy. Gene Therapy 2003; 10: 928–31.
10. Noort W.A., Kruisselbrink A.B., in't Anker P.S. et al. Mesenchymal stemcells promote engraftment of human umbilical cord blood-derived $CD34^+$ cells in NOD/SCID mice. Exp. Hematol. 2002; 30: 870–8.
11. Koc O.N., Gerson S.L., Cooper B.W. et al. Rapid hematopoietic recovery after coinfusion of autologous-blood stem cells and culture-expanded marrow mesenchymal stem cells in advanced breast cancer patients receiving high-dose chemotherapy. J. Clin. Oncol. 2000; 18: 307–16.
12. Wynn R.F., Hart C.A., Corradi-Perini C. et al. A small proportion of mesenchymal stem cells strongly expresses functionally active CXCR4 receptor capable of promoting migration to bone marrow. Blood 2004; 104(9): 2643–5.
13. Son B.R., Marquez-Curtis L.A., Kucia M. et al. Migration of bone marrow and cord blood mesenchymal stem cells in vitro is regulated by SDF-1-CXCR4 and HGF-c-met axes and involves matrix metalloproteinases. Stem Cells 2006. [Epub ahead of print].
14. Azizi S.A., Stokes D., Augelli B.J. et al. Engraftment and migration of human bone marrow stromal cells implanted in the brains of albino rats: similarities to astrocyte grafts. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1998; 95: 3908–14.
15. Jin H.K., Carter J.E., Huntley G.W. et al. Intracerebral transplantation of mesenchymal stem cells into acid sphingomyelinase-deficient mice delays the onset of eurological abnormalities and extends their life span. J. Clin. Invest. 2002; 109: 1183–91.
16. Horwitz E.M., Gordon P.L., Koo W.K. et al. Isolated allogeneic bone marrow-derived mesenchymal cells engraft and stimulate growth in children with osteogenesis imperfecta: Implications for cell therapy of bone. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2002; 99: 8932–7.
17. Makkar R.R., Price M.J., Lill M. et al. Intramyocardial injection of allogenic bone marrow-derived mesenchymal stem cells without immunosuppression preserves cardiac function in a porcine model of myocardial infarction. J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther. 2005; 10(4): 225–33.
18. Dai W., Hale S.L., Martin B.J. et al. Allogeneic mesenchymal stem cell transplantation in postinfarcted rat myocardium: short- and long-term effects. Circulation 2005; 112(2): 214–23.
19. Kraitchman D.L., Tatsumi M., Gilson W.D. et al. Dynamic imaging of allogeneic mesenchymal stem cells trafficking to myocardial infarction. Circulation 2005; 112(10): 1451–61.
20. Horwitz E.M., Prockop D.J., Fitzpatrick L.A. et al. Transplantability and therapeutic effects of bone marrow-derived mesenchymal cells in children with osteogenesis imperfecta. Nat. Med. 1999; 5(3): 309–13.
21. Horwitz E.M., Gordon P.L., Koo W.K. et al. Isolated allogeneic bone marrow-derived mesenchymal cells engraft and stimulate growth in children with osteogenesis imperfecta: implications for cell therapy of bone. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2002; 99: 8932–7.
22. Horwitz E.M. Marrow mesenchymal cell transplantation for genetic disorders of bone. Cytotherapy 2001; 3(5): 399–401.
23. Le Blanc K., Gotherstrom C., Ringden O. et al. Fetal mesenchymal stem-cell engraftment in bone after in utero transplantation in a patient with severe osteogenesis imperfecta. Transplant. 2005; 79(11): 1607–14.
24. Koc O.N., Day J., Nieder M. et al. Allogeneic mesenchymal stem cell infusion for treatment of metachromatic leukodystrophy (MLD) and Hurler syndrome (MPS-IH). Bone Marrow Transplant. 2002; 30: 215–22.
25. Fouillard L., Bensidhoum M., Bories D. et al. Engraftment of allogeneic mesenchymal stem cells in the bone marrow of a patient with severe idiopathic aplastic anemia improves stroma. Leukemia 2003; 17: 474–6.

26. Saito T., Kuang J.Q., Bi.ttira B. et al. Xenotransplant cardiac chimera: immune tolerance of adult stem cells. Ann. Thorac. Surg. 2002; 74: 19–24.
27. Silverstein A.M., Prendergast R.A., Kraner K.L. Fetal response to antigenic stimulus IV. Rejection of skin homografts by the fetal lamb. J. Exp. Med. 1964; 119: 955–64
28. Liechty K.W., MacKenzie T.C., Shaaban A.F. et al. Human mesenchymal stem cells engraft and demonstrate site-specific differentiation after in utero transplantation in sheep. Nat. Med. 2000; 11: 1282–6.
29. Di Nicola M., Carlo-Stella C., Magni M. et al. Human bone marrow stromal cells suppress T-lymphocyte proliferation induced by cellular or nonspecific mitogenic stimuli. Blood 2002; 99: 3838–43.
30. Majumdar M.K., Keane-Moore M., Buyaner D. et al. Characterization and functionality of cells surface molecules on human mesenchymal stem cell. J. Biomed. Sci. 2003; 10: 228–41.
31. Le Blanc K., Tammik C., Rosendahl K. et al. HLA expression and immunologic properties of differentiated and undifferentiated mesenchymal stem cells. Exp. Hematol. 2003; 31: 890–6.
32. Tse W.T., Pendleton J.D., Beyer W.M. et al. Suppression of allogeneic T-cell proliferation by human marrow stromal cells: implications in transplantation. Transplant. 2003; 75: 389–97.
33. Li Y., Hisha H., Inaba M. et al. Evidence for migration of donor bone marrow stromal cells into recipient thymus after bone marrow transplantation plus bone grafts: A role of stromal cells in positive selection. Exp. Hematol. 2000; 28(8): 950–60.
34. Frassoni F.L.M., Bacigalupo A., Gluckman E. Expanded mesenchymal stem cells (MSC), coinfused with HLA identical hemopoietic stem cell transplants, reduce acute and chronic graft versus host disease: a matched pair analysis [abstract]. Bone Marrow Transplant. 2002; 29: 75.
35. Le Blanc K., Rasmusson I., Sundberg B. et al. Treatment of severe acute graft-versus-host disease with third party haploidentical mesenchymal stem cells. Lancet 2004; 363: 1439–41.
36. Le Blanc K., Ringden O. Use of mesenchymal stem cells for the prevention of immune complications of hematopoietic stem cell transplantation. Haematologica 2005; 90(4): 438a.
37. Lee S.T., Jang J.H., Cheong J.W. et al. Treatment of high-risk acute myelogenous leukaemia by myeloablative chemoradiotherapy followed by co-infusion of T cell-depleted haematopoietic stem cells and culture-expanded marrow mesenchymal stem cells from a related donor with one fully mismatched human leucocyte antigen haplotype. Br. J. Haematol. 2002; 118: 1128–31.
38. Lazarus H.M., Koc O.N., Devine S.M. et al. Cotransplantation of HLA-identical sibling culture-expanded mesenchymal stem cells and hematopoietic stem cells in hematologic malignancy patients. Biol. Blood Marrow Transplant. 2005; 11(5): 389–98.
39. Chiu R.C. Xenogeneic cell transplant: fact or fancy? Int. J. Cardiol. 2004; 95 Suppl 1: S43–44.
40. Krampera M., Glennie S., Dyson J. et al. Bone marrow mesenchymal stem cells inhibit the response of naive and memory antigen-specific T cells to their cognate peptide. Blood 2003; 101: 3722–9.
41. Djouad F., Plence P., Bony C. et al. Immunosuppressive effect of mesenchymal stem cells favors tumor growth in allogeneic animals. Blood 2003; 102: 3837–44.
42. Le Blanc K., Tammik C., Rosendahl K. et al. HLA expression and immunologic properties of differentiated and undifferentiated mesenchymal stem cells. Exp. Hematol. 2003; 31: 890–6.
43. Tse W.T., Pendleton J.D., Beyer W.M. et al. Suppression of allogeneic T-cell proliferation by human marrow stromal cells: implications in transplantation. Transplant. 2003; 75: 389–97.
44. Bartholomew A., Sturgeon C., Siatskas M. et al. Mesenchymal stem cells suppress lymphocyte proliferation in vitro and prolong skin graft survival in vivo. Exp. Hematol. 2002; 30: 42–8.
45. Plumas J., Chaperot L., Richard M.-J. et al. Mesenchimal stem cells induce apoptosis of activated T-cells. Leukemia 2005; 1–8.
46. Li C.D., Zhang W.Y., Li H.L. et al. Mesenchymal stem cells derived from human placenta suppress allogeneic umbilical cord blood lymphocyte proliferation. Cell Res. 2005; 15(7): 539–47.
47. Pierdomenico L., Bonsi L., Calvitti M. et al. Multipotent mesenchymal stem cells with immunosuppressive activity can be easily isolated from dental pulp. Transplant. 2005; 80(6): 836–42.
48. Klyushnenkova E., Mosca J.D., Zernetkina V. et al. T cell responses to allogeneic human mesenchymal stem cells: immunogenicity, tolerance, and suppression. J. Biomed. Sci.. 2005; 12(1): 47–57.
49. Groh M.E., Maitra B., Szekely E. et al. Human mesenchymal stem cells require monocyte-mediated activation to suppress alloreactive T cells. Exp. Hematol. 2005; 33(8): 928–34.
50. Glennie S., Soeiro I., Dyson P.J. et al. Bone marrow mesenchymal stem cells induce division arrest anergy of activated T cells. Blood 2005; 105(7): 2821–7.
51. Hu X., Zuckerman K.S. Cell cycle and transcriptional control of human myeloid leukemic cells by transforming growth factor beta. Leuk. Lymphoma. 2000; 38(3–4): 235–46.
52. Augello A., Tasso R., Negrini S.M. et al. Bone marrow mesenchymal progenitor cells inhibit lymphocyte proliferation by activation of the programmed death 1 pathway. Eur. J. Immunol. 2005; 35(5):1482–90.
53. Aggarwal S., Pittinger M.F. Human mesenchymal stem cells modulate allogeneic immune cell responses. Blood 2005; 105(4): 1815–22.
54. Rasmusson I., Ringden O., Sundberg B. et al. Mesenchimal stem cells inhibit lymphocyte proliferation by mitogens and alloantgens by different mechanisms. Experimental Cell Res. 2005; 305: 33–41.
55. Plumas J., Chaperot L., Richard M.-J. et al. Mesenchimal stem cells induce apoptosis of activated T-cells. Leukemia 2005;1–8.
56. Fallarino F., Grohmann U., Vacca C. et al. T cell apoptosis by tryptophan catabolism. Cell Death Differ. 2002; 9: 1069–77.
57. Maccario R., Podesta M., Moretta A. et al. Interaction of human mesenchymal stem cells with cells involved in alloantigen-specific immune response favors the differentiation of CD4+ T-cell subsets expressing a regulatory/suppressive phenotype. Haematologica 2005; 90(4): 516–25.
58. Sotiropoulou P.A., Perez S.A., Gritzapis A.D. et al. Interactions between human mesenchymal stem cells and natural killer cells. Stem Cells 2006; 24(1): 74–85.
59. Spaggiari G.M., Capobianco A., Becchetti S. et al. Mesenchymal stem cell-natural killer cell interactions: evidence that activated NK cells are capable of killing MSCs, whereas MSCs can inhibit IL-2-induced NK-cell proliferation. Blood 2006; 107(4): 1484–90.
60. Baxevanis C.N., Reclos G.J., Gritzapis A.D. et al. Elevated prostaglandin E2 production by monocytes is responsible for the depressed levels of natural killer and lymphokine-activated killer cell function in patients with breast cancer. Cancer 1993; 72: 491–501.
61. Joshi P.C., Zhou X., Cuchens M. et al. Prostaglandin E2 suppressed IL-15- mediated human NK cell function through down-regulation of common g-chain. J. Immunol. 2001; 166: 885–91.
62. Bellone G., Aste-Amezaga M., Trinchieri G. et al. Regulation of NK cell functions by TGF-b1. J. Immunol. 1995; 155: 1066–73.
63. Rasmusson I., Ringden O., Sundberg B. et al. Mesenchymal stem cells inhibit the formation of cytotoxic T lymphocytes, but not activated cytotoxic T lymphocytes or natural killer cells. Transplant. 2003; 76(8): 1208–13.
64. Jiang X.X., Zhang Y., Liu B. et al. Human mesenchymal stem cells inhibit differentiation and function of monocyte-derived dendritic cells. Blood 2005; 105(10): 4120–6.
65. Beyth S., Borovsky Z., Mevorach D. et al. Human mesenchymal stem cells alter antigen-presenting cell maturation and induce T-cell unresponsiveness. Blood 2005; 105(5): 2214–9.
66. Sato K., Yamashita N., Baba M. et al. Regulatory dendritic cells protect mice from murine acute graft-versus-host disease and leukemia relapse. Immunity. 2003; 18: 367–79.
67. Corcione A., Benvenuto F., Ferretti E. et al. Human mesenchymal stem cells modulate B-cell functions. Blood 2006; 107(1): 367–72.
68. Hu W.B., Gao Q.P., Chen Y.H. Effect of bone marrow mesenchymal stem cells on acute graft versus host disease and graft versus leukemia after allogeneic bone marrow transplantation Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi. 2005; 13(3): 404–7.
69. Ishida T., Inaba M., Hisha H. et al. Requirement of donor-derived stromal cells in the bone marrow for successful allogeneic bone marrow transplantation. Complete prevention of recurrence of autoimmune diseases in MRL/MP-lpr/lpr mice by transplantation of bone marrow plus bones (stromal cells) from the same donor. J. Immunol. 1994; 152: 3119–27.
70. Zappia E., Casazza S., Pedemonte E. et al. Mesenchymal stem cells ameliorate experimental autoimmune encephalomyelitis inducing T-cell anergy. Blood 2005; 106: 1755–61.
71. Uccelli A., Zappia E., Benvenuto F. et al. Stem cells in inflammatory demyelinating disorders: a dual role for immunosuppression and neuroprotection. Expert. Opin. Biol. Ther. 2006; 6(1): 17–22.
72. Nagaya N., Kangawa K., Itoh T. et al. Transplantation of mesenchymal stem cells improves cardiac function in a rat model of dilated cardiomyopathy. Circulation 2005; 112(8): 1128–35.
73. Wang J.W., Liu Y.B., Xu B. et al. The study on immunomodulation of donor mesenchymal stem cells on discordant liver xenotransplantation. Zhonghua Wai Ke Za Zhi. 2005; 43(19): 1254–8.
74. Bacigalupo A., Valle M., Podesta M. et al. T-cell suppression mediated by mesenchymal stem cells is deficient in patients with severe aplastic anemia. Exp. Hematol. 2005; 33(7): 819–27.