

间充质干细胞在炎症调节中的研究进展

何 骁 黄 宏 徐 祥*

(第三军医大学大坪医院野战外科研究所, 创伤、烧伤与复合伤国家重点实验室, 重庆 400042)

摘要 间充质干细胞是一种具有多向分化潜能的成体干细胞, 它不仅能促进损伤组织的再生与修复, 还具有良好的免疫调节能力, 通过调控免疫细胞的增殖、分化和功能状态, 调节炎症因子水平, 对于各种炎症相关疾病具有很好的应用前景。该文就间充质干细胞的免疫调节能力的最新进展作一简要阐述, 并介绍其在临床前试验的研究结果。

关键词 间充质干细胞; 免疫调节; 炎症

Advances in Mesenchymal Stem Cells in the Regulation of Inflammation

He Xiao, Huang Hong, Xu Xiang*

(State Key Laboratory of Trauma, Burns and Combined Injury, Institute of Surgery Research, Daping Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400042, China)

Abstract Mesenchymal stem cells are a group of multi-potent adult stem cells. Beside their active effect in tissue regeneration and wound healing, they also show good immune regulatory effect. By regulating proliferation, differentiation, and functional status of immune cells, they can regulate secretion of inflammatory cytokines, showing great potential in inflammation-related diseases. This review aims to briefly summarize the advances for their immunoregulation ability. The application of the mesenchymal stem cells in preclinical trials is also described.

Keywords mesenchymal stem cells; immunoregulation; inflammation

间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)是一种具有多向分化潜能的成体干细胞, 能够分化为骨、软骨、脂肪、肌肉等多种组织细胞。MSCs主要来源于骨髓, 还可以来源于成人的组织如脐带、脂肪、肝脏、肺、肌肉以及肾脏等。国际细胞治疗协会将MSCs定义^[1]为: (1)贴壁生长, 具有类似成纤维细胞样形态; (2)表达基质细胞的表面抗原, 但不表达造血细胞表面抗原; (3)具有向成骨细胞、脂肪细胞以及软骨细胞分化的潜能。MSCs可以高表达CD73、CD90和CD105(阳性率>95%), 低表达CD45、

CD34、CD11或CD14、CD79a或CD19、HLA-DR^[2](阳性率<2%)。近年来, 有研究发现, 低亲和性神经生长因子受体(low affinity nerve growth factor receptor, LNG-FR)CD271被认为是分离高纯度MSCs的标记之一^[3]。de Miguel等^[4]研究证实, MSCs除了因很强的自我更新能力及多向分化潜能而具有促进损伤组织再生修复的能力外, 它对机体的免疫功能也具有很强的调控作用, 主要表现为通过影响免疫细胞的增殖、分化和免疫因子分泌而抑制免疫反应, 因此, MSCs显示出较强的抗炎能力。

收稿日期: 2015-04-01 接受日期: 2015-05-11

国家自然科学基金面上项目(批准号: 81372059、81372027和81372060)、重庆市应用开发重点项目(批准号: cstc2014yykfB1006)和重庆市基础与前沿研究计划院士专项项目(批准号: cstc2014jcyjys003)资助的课题

*通讯作者。Tel: 023-68757412, E-mail: xiangxu@ymail.com

Received: April 1, 2015 Accepted: May 11, 2015

This work was supported by the General Program of National Natural Science Foundation of China (Grant No.81372059, 81372027, 81372060), the Key Application Development Project of Chongqing (Grant No.cstc2014yykfB1006) and the Foundational and Cutting-edge Research Plan of Chongqing: Special Projects for Academicians (Grant No.cstc2014jcyjys003)

*Corresponding author. Tel: +86-23-68757412, E-mail: xiangxu@ymail.com

网络出版时间: 2015-08-07 15:11:37

URL: <http://www.cnki.net/kcms/detail/31.2035.Q.20150807.1511.003.html>

1 MSCs的免疫原性

研究发现, MSCs不表达人类主要组织相容性抗原MHC-II类分子和CD86(B7-2)、CD80(B7-1)、CD40(Bp50)和CD40L(gp39)等免疫共刺激分子, 而低表达MHC-I类分子^[5]。因此, MSCs不仅能逃逸同种异体反应性T细胞的识别, 还能逃逸CD8+细胞毒性T细胞和自然杀伤细胞(NK细胞)的识别。因为效应性T细胞的活化过程必须有MHC-II或共刺激分子作为第二信号参与, 由于不表达第二信号分子, 导致MSCs具有免疫耐受性。然而活化的NK细胞则能有效识别并溶解MSCs。

另一方面, 研究发现, 促炎因子能够影响MSCs的MHC-II分子的表达水平, 低浓度IFN- γ 能刺激MSCs MHC-II表达上调, 此时MSCs作为抗原提呈细胞(antigen presenting cells, APCs); 相反, 高浓度的IFN- γ 抑制MHC-II表达, 同时上调PD-L1(B7-H1)。因此, 存在一个IFN- γ 水平决定的反馈环路, 这一环路同时影响MHC-II和PD-L1(B7-H1)的表达, 最终导致免疫反应的增强或减弱。由此, 我们认为, 当MSCs暴露在损伤因素下, 例如细菌感染等, 低浓度IFN- γ 促进MSCs MHC-II分子表达上调, 从而促进了细菌抗原的呈递作用, 导致T细胞活化并分泌IFN- γ ; 高浓度IFN- γ 抑制MSCs MHC-II分子表达, 从而关闭了抗原提呈作用并上调PD-L1(B7-H1)表达, 抑制了活化性T细胞。MSCs作为APCs和免疫抑制细胞的作用可以解释为体内IFN- γ 不同浓度的功能, MSCs平衡免疫促进和免疫抑制的特性被认为是未来临床应用的重要理论依据。

新近研究发现, MSCs表达Toll样受体(Toll-like receptors, TLR)TLR1-TLR6, 不表达TLR7-TLR10。当TLR3、TLR4被其天然配体(如ds-RNA、LPS等)激活, 能够抑制MSCs的免疫调节活性^[6]。因此, 在感染情况下T细胞反应能有效增强, 从而促进病原体的清除。

2 MSCs免疫调节机制

大量研究证实, MSCs可以通过旁分泌机制以及MSCs与免疫细胞间的相互作用, 介导调节免疫反应平衡, 最终促使局部炎症反应下调, 减轻组织炎症损伤。MSCs对炎症免疫反应的调节主要包括对先天免疫和获得性免疫反应的调节。

2.1 对先天免疫反应的调节

2.1.1 巨噬细胞 近来的研究表明, MSCs的重要

功能之一就是作为对抗过度炎症反应的“监护人”^[7]。巨噬细胞是先天免疫反应的主要效应细胞, MSCs可以通过多种方式调控其功能状态。

首先, MSCs能够通过相互作用增加巨噬细胞的吞噬能力。MSCs通过与巨噬细胞相互作用, 上调巨噬细胞中与吞噬功能相关分子的表达, 如清道夫受体等, 使巨噬细胞对病原体吞噬功能增强, 减少入侵病原的数量。一方面, 减轻了病原菌对病变部位的直接损害作用, 另一方面, 减少了病原菌成分对免疫细胞的刺激作用, 从而减轻局部炎症损伤和全身的炎症反应。

其次, 在炎症微环境中, 巨噬细胞产生的肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)和其他促炎因子能刺激MSCs分泌多功能抗炎蛋白肿瘤坏死因子 α 诱导蛋白-6(tumor necrosis factor-inducible gene 6 protein, TSG-6)^[8-9]。TSG-6通过与巨噬细胞膜上的CD44受体相互作用, 从而下调NF- κ B(nuclear factor- κ B)信号通路活性, 通过这一个负反馈环, 减少巨噬细胞TNF- α 以及相关促炎因子的表达, 削弱了巨噬细胞的促炎级联反应^[10]。

再者, MSCs对巨噬细胞免疫功能的调节可以通过MSCs分泌前列腺素E2(prostaglandin E2, PGE2)介导。当大量革兰阴性(G-)细菌入侵机体组织时, 细菌的脂多糖(LPS)通过TLR4结合于MSCs表面; 与此同时, 这些细胞受到巨噬细胞分泌的TNF- α (第二信号)刺激, 后者与MSCs表面受体肿瘤坏死因子受体1(tumor necrosis factor receptor 1, TNFR1)结合, 这些信号将启动牵涉到Myd88(myeloid differentiation factor 88)和NF- κ B活化的信号通路, 上调环氧酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)分泌, 催化增加PGE2合成。因此, 通过细胞与细胞间接触依赖途径, 来源于MSCs的PGE2能与巨噬细胞表面E2和E4受体结合, 促进巨噬细胞表型转化, 由促炎表型转化为抗炎表型, 继而产生大量的抗炎因子IL-10, 即MSCs促进了巨噬细胞的重编程^[11]。重编程巨噬细胞分泌的IL-10能显著降低嗜中性粒细胞(polymorphonuclear neutrophil, PMN)渗出并迁移到感染组织, 限制了PMN介导的组织损伤。此外, 也有研究认为, MSCs的抗炎效应可能是通过额外的作用方式包括启动后表达抗活性氧蛋白斯钙素-1(anti-reactive oxygen species protein stanniocalcin-1)^[7]来实现的。

2.1.2 NK细胞 NK细胞也是先天免疫的主要效

应细胞之一, 通常认为, 对于抗病毒反应起主要作用。NK细胞具有自发的溶细胞活性, 而这些细胞通常缺乏MHC-I分子, NK细胞的杀伤效应是由在靶细胞上的活化和抑制受体与MHC分子相互作用之间传入信号的平衡调节。研究表明, MSCs被认为具有免疫豁免性, 它不能被未活化的NK细胞溶解杀伤; 但有证据表明, 活化的NK细胞对于MSCs具有杀伤效应^[12]。MSCs表达低水平的MHC-I分子, 后者能保护MSCs免受NK细胞介导的杀伤; 此外, MSCs表达一些针对NK受体的多种配体, 如NKp30、NKG2D和DNAM-1 KK, 这些配体能被活化的NK受体识别, 从而触发NK细胞杀伤同种异体或自体的MSCs(促进溶解)^[12]。然而, 这一反应能被 γ 干扰素(interferon- γ , IFN- γ)部分阻止, 低浓度的IFN- γ 能够上调MSCs的MHC-I类分子表达, 同时, IFN- γ 可能会抑制NK细胞表面受体NKp30、NKG2D和NKp44的表达, 从而损害了NK细胞的杀伤功能。

当NK细胞和MSCs共培养时, NK细胞的增殖和杀伤功能均被强烈抑制。研究证实, IFN- γ 、色氨酸降解酶2,3-吡啶胺二氧化酶(indoleamine 2,3-dioxygenase, IDO)、PGE2和转化生长因子- β 1(transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)等介质介导了MSCs抑制NK细胞杀伤功能和增殖反应的功能^[12]。MSCs分泌的PGE2被证实部分影响NK细胞增殖、CD56表达和细胞毒性作用, 但不影响细胞分泌和表达活性受体。TGF- β 的抑制作用能部分恢复NK细胞的增殖, 而同时阻断PGE2和TGF- β 能完全恢复NK细胞增殖; 也有研究认为, 如果阻断IDO和PGE2的作用几乎能完全恢复NK细胞的增殖^[13]; 还有文献报道, 这种抑制效应要求NK细胞和MSCs细胞间的直接接触^[14]。总之, 这些研究表明, MSCs对NK细胞的抑制存在不同的机制。

2.1.3 嗜中性粒细胞 作为先天免疫的主要效应细胞之一的PMN是加重组织炎症损害的效应细胞。研究表明, MSCs可以通过IL-6依赖的途径减轻PMN呼吸爆发(氧爆发), 抑制其迁移, 减少其引发的炎症反应; 同时, MSCs能抑制PMN凋亡, 延长其寿命^[15]。另有研究发现, MSCs可以通过诱导Th2细胞(CD4+CD45RO+T细胞)产生IL-17, 增强中性粒细胞的吞噬功能, 使中性粒细胞主要发挥对病原体的清除作用而不是引发炎症放大效应^[16]。

2.2 对获得性免疫反应的调节

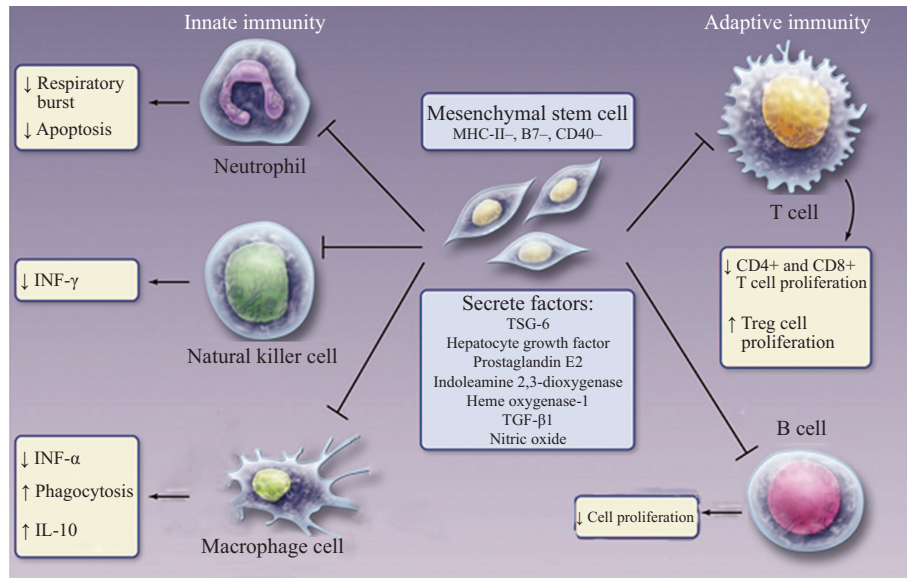
2.2.1 DC细胞 树突状细胞(dendritic cell, DC)

是获得性免疫的主要功能细胞之一, 它具有强大的抗原提呈功能, 即抗原提呈细胞(antigen presenting cells, APCs)。当它与MSCs共培养时, DC表达CD83、HLA-DR和共刺激分子被抑制, 由此形成不成熟的DC, 导致其诱导T细胞活化的能力被强烈抑制; 另一方面, 与MSCs共培养后降低了DC促炎细胞因子TNF- α 、IFN- γ 和IL-12的分泌, 增加了抗炎细胞因子IL-10的分泌。因此, 这些结果显示, MSCs能抑制DC的成熟分化和表型改变。MSCs对DC的这一作用效应主要是由MSC分泌的IL-6、PGE2和巨噬细胞集落刺激因子(macrophage-colony stimulating factor, M-CSF)所介导。

2.2.2 T细胞 T细胞是获得性免疫的另一主要效应细胞。T细胞受到同种异体抗原、丝裂原和CD3以及CD28抗体刺激时, 能迅速发生增殖反应, 而MSCs能抑制这一反应。研究证实, 这一抑制效应主要是由可溶性因子介导的, 如TGF- β 、肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)和IDO, 其中, IDO被认为在MSCs抑制T细胞增殖反应中起主要作用。IFN- γ 刺激MSCs分泌IDO, 后者降解色氨酸导致犬尿氨酸(kynurenine)生成, 进而抑制细胞增殖, 乃至介导T细胞凋亡。调节性T细胞(regulatory cell, Treg)不同于辅助性T细胞1(helper T cell 1, Th1)和Th2, 是具有免疫抑制功能和调节功能的成熟T细胞亚群。MSCs还能通过释放人白细胞抗原-G5(HLA-G5)、TGF- β 1直接诱导Treg细胞增殖^[17-18], 从而抑制免疫炎症反应。

2.2.3 B细胞 B细胞为体液免疫的主要效应细胞, 与MSCs共培养, 后者能影响B细胞的增殖、凋亡、免疫球蛋白(immunoglobulin, Ig)的分泌和趋化性。当同种MSCs与B细胞接触时, B细胞对丝裂原的刺激反应能完全被抑制, 加入程序性细胞死亡分子(PD-1、PD-L1和PD-L2)的阻断抗体, 则能部分恢复抗原刺激B细胞增殖的活力^[19]; 无论是体内还是体外, MSCs均能调节B细胞Ig的分泌。以1:10(MSCs:B细胞)比率接触共培养导致IgG分泌增加, 但当两种细胞未发生直接接触时, IgG的分泌却明显减少。此外, 在MSCs:B细胞高比率(1:1)接触培养情况下, MSCs还能抑制其IgM、IgG和IgA的分泌, 显著降低CXCR4、CXCR5和CXCR7的表达, 从而抑制B细胞的趋化活性, 减轻体液免疫反应。

总之, 大量研究证实, MSCs在体内外均能调节不同免疫细胞增殖、功能状态及表型的转化, 尽管



MSCs是一种免疫豁免细胞,能够抑制先天免疫(中性粒细胞、巨噬细胞和NK细胞)和获得性免疫(T细胞和B细胞)。

MSCs are immune exemption cells that can suppress the innate immunity (neutrophils, macrophages and NK cells) and acquired immunity (T cells and B cells).

图1 MSC在免疫调节中的意义(根据文献[20]做适当修改)

Fig.1 The role of MSC in immunomodulatory (modified from reference [20])

MSCs潜在的免疫抑制机制尚不十分清楚,但是许多研究已经证实MSCs体的生物学作用,预示了良好的应用前景。

3 MSCs对主要脏器的炎症损伤的调节

免疫炎症反应对于组织再生是不利的因素,尽管炎症可能加速修复反应,带来的负面效应却是纤维化形成,阻碍再生。因此,减轻损伤脏器的炎症反应程度,可以减轻纤维化修复,有利于组织向再生修复发展。

3.1 MSCs与脊髓损伤

在脊髓损伤实验中, MSCs能显著减轻实验性脊髓损伤的慢性炎症和损伤所致的机械刺激高敏感性^[21], 并且证实MSCs对于感觉运动功能的增强作用至少有部分是通过其抗炎/免疫抑制作用来实现的。长期高压氧(hyperbaric oxygen, HBO)能够促进缺血性卒中的神经发生,同时抑制其炎症反应^[22]。在另外一个犬脐带血MSCs移植于脊髓损伤的实验中,研究者通过使用犬脊髓损伤模型,分别于伤后不同时相点移植犬脐带血MSCs(cMSCs),结果显示,1周和2周移植组,不仅促进再生相关分子Tuj-1、nestin、MAP2、NF-M、NT-3和GFAP表达上调,而且使得与炎症相关的转录因子和分子如pSTAT3、GALC和COX2的表达降低。总之,上述结果表明,对于神经损伤后的MSCs移植, MSCs不仅能直接促进损伤局

部的再生修复,而且还能通过减轻局部的炎症反应,减轻炎性损伤,同时减少纤维化形成^[23]。

3.2 MSCs与哮喘

通过气管给哮喘小鼠移植骨髓MSCs,发现能明显减少支气管肺泡灌洗液和气道中的嗜酸性粒细胞以及单核细胞的数量,增加IL-10及IL-12水平,并且小鼠气道杯状细胞的增生以及对于乙酰胆碱的反应性均有明显的下降,同时上调肺淋巴结中CD4+CD25+调节性T细胞的数量。显然,骨髓MSCs气管内移植能够显著减轻哮喘小鼠的气道炎症反应, MSCs主要通过上调Treg和促进IL-10分泌来控制免疫反应程度以减轻肺部炎性损伤,从而提高了肺功能^[24]。

另有文献报道,骨髓MSCs能够抑制Th2介导的小鼠气道过敏性炎症,部分通过IFN- γ 机制来抑制气道高反应性和肺部炎症^[25],但并没有影响抗原特异性CD4 T细胞的增殖,反而促进了体内Th1表型的表达。

总之,由于MSCs所具有的免疫抑制效应,使得它在慢性哮喘的气道重塑和气道炎症治疗中也表现出抑制炎症的作用^[26]。因此, MSCs移植有望在多种肺脏炎性疾病的治疗发挥作用。

3.3 MSCs与结肠炎

人牙龈来源的MSCs在实验性结肠炎中具有免疫调节功能和抑制炎症相关的组织破坏作用^[27]。研究发现,牙龈来源的MSCs(gingival mesenchymal

stem cells, GMSCs)能够抑制外周血淋巴细胞增殖, 诱导一系列免疫抑制因子表达, 包括IL-10、IDO、诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)和COX-2来对抗炎症因子IFN- γ 。同时, GMSCs能够明显改善实验性结肠炎模型的临床和组织病理状态, 修复受损的胃肠道黏膜组织, 减少腹泻及体重下降, 从而抑制疾病发展。这些效应主要是通过抑制炎症细胞的渗出和炎症因子的释放, 同时提高调节性T细胞在结肠病变部位的渗出和抗炎因子IL-10的分泌来实现的。

3.4 MSCs与心肌梗塞

在急性心肌梗塞模型中通过移植MSCs发现, 炎症因子TNF- α 、IL-1 β 和IL-6的蛋白产量以及基因表达均有减少, 同时, I和III型胶原的沉积受到抑制, 基质金属蛋白酶-1(matrix metalloproteinase-1, MMP-1)和基质金属蛋白酶抑制剂-1(tissue inhibitor of metalloproteinase-1, TIMP-1)的蛋白以及基因表达也受到抑制^[28]。在类似实验中运用重组腺病毒-肿瘤坏死因子受体(rAAV-TNFR)转染的MSCs能够通过抗凋亡和抗炎的机制来改善心肌梗塞后左心室功能, TNFR改良的MSCs(MSCs-TNFR)移植组炎症因子TNF- α 、IL-1 β 和IL-6的蛋白质分泌和基因表达减少了, 同时抑制了心肌细胞的凋亡^[29]。另有报道称, 冠状动脉内输注STAT3敲除的MSCs与野生型MSCs相比, 分泌更少的胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor-1, IGF-1), 但是HGF却较多, 通过STAT3依赖的机制能够显著改善缺血后左心室功能, 减少促凋亡和促炎信号通路的活化^[30]。

众所周知, 内毒素血症时心肌功能会出现明显障碍, 在通过输注MSCs向LPS诱导的大鼠内毒素模型中发现, LPS诱导后6 h大鼠血清中上升的TNF- α 、IL-1 β 和IL-6都有明显的下降趋势, 同时提升了IL-10的水平, 从而削弱了内毒素血症对心肌功能的影响^[31]。

3.5 MSCs与肾损伤

在急性肾损伤小鼠模型中, 6 h后静脉输注MSCs(2×10^5 细胞)发现, 与未输注组相比, MSCs治疗组小鼠血清肌酐水平明显降低, 并且明显改善了肾脏的功能, 表现在IL-1 β 、IL-6和TNF- α 的低表达以及IL-4和IL-10的高表达。然而, 在灌注48 h后, 这种细胞因子谱发生了变化, Th1细胞因子的降低没有之前明显, 并且IL-6明显升高。此外, 增殖细胞核抗原(PCNA)检测发现, MSCs治疗组小鼠在24 h时肾脏

组织再生与对照组相比明显加快。同时, 治疗组小鼠Bcl-2/Bad的比例在24 h和48 h也明显升高了。所以提示, MSCs的免疫调节能力发生在早期, 主要是通过改变炎症因子谱向Th2分泌谱变化^[32]来实现的。

由于组织激肽释放酶对于氧化器官损伤具有多效保护性, 研究发现, 经激肽释放酶改良的MSCs(TK-MSCs)在培养体系中可以分泌重组人激肽释放酶并且提高血管内皮生长因子的分泌量, 同时与对照组MSCs相比, 更能够抵抗氧化应激诱导的细胞凋亡。通过移植TK-MSCs可以有效地保护受损肾脏, 表现在血尿素氮、血清肌酐水平以及肾小管损伤的下降。病理观察发现, 肾脏间质中性粒细胞和单核/巨噬细胞的渗入明显减少, 同时降低了髓过氧化物酶MPO的活性、过氧化物的形成、p38细胞分裂素活化蛋白激酶的磷酸化以及TNF- α 、单核细胞化学吸引蛋白质1和胞间黏附分子1的表达, 由此表明, TK-MSCs能显著减轻肾脏组织内的炎症反应程度^[33-34]。

3.6 MSCs与脑急、慢性损伤

外伤性脑损伤(traumatic brain injury, TBI)是目前世界上造成残疾和死亡的主要原因之一。有研究发现, 在大脑损伤的边缘部位, 星形胶质细胞和内皮细胞高表达基质细胞因子1 α (stromal cell-derived factor 1 α , SDF1 α)^[35], 通过慢病毒转染SDF1 α 特异性受体CXCR4(CXC chemokine receptor 4)于MSCs(MSCs^{CXCR4})后, 尾静脉注射MSCs^{CXCR4}至小鼠TBI模型, 不仅发现更多的MSCs趋化至大脑损伤部位, 同时还激活了MSCs的Akt信号通路, 促进其分泌更多的细胞因子和生长因子, 促进了TBI边缘部位血管生成和神经保护^[36]。

前瞻性临床试验发现, 通过腰椎穿刺输注人脐带间充质干细胞6个月后可以明显改善TBI后遗症患者的Fugl-Meyer评分(Fugl-Meyer assessments, FMA)和功能独立自主量表评分(functional independence measures, FIM), 表现在运动、感觉和自我意识等大脑功能的恢复^[37]。

4 意义与展望

MSCs因其免疫调节及多向分化的特性, 越来越受到临床的重视, 同时MSCs易于从不同组织中获取并且具有良好的体外扩增能力, 使得其在组织损伤炎症与修复的临床运用中具有广阔的前景。作为

最有希望进入临床应用阶段的种子细胞, MSCs在许多疾病的治疗中表现出了它的优越性, 特别是对于免疫调节失衡导致的炎症性相关疾病的治疗中表现出良好的效果。此外, 通过发挥其组织修复作用还能加速由于创伤等原因导致的组织损伤。

更重要的是, MSCs具有低免疫原性, 在异体运用中未发现有明显的排斥反应, 这也为MSCs的广泛应用提供了可能性。目前, 已有越来越多关于MSCs的相关临床试验通过注册并开始实施, 相信在未来的细胞生物治疗领域, MSCs将占有重要的地位。但是, 目前对于MSCs的研究还只是冰山一角, 还有许多未知的问题需要研究和解释。

参考文献 (References)

- Horwitz EM, Le Blanc K, Dominici M, Mueller I, Slaper-Cortenbach I, Marini FC, *et al.* Clarification of the nomenclature for MSC: the International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy* 2005; 7(5): 393-5.
- Dominici M, Le Blanc K, Mueller I, Slaper-Cortenbach I, Marini F, Krause D, *et al.* Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells: the International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy* 2006; 8(4): 315-7.
- Bühring HJ, Battula VL, Treml S, Schewe B, Kanz L, Vogel W. Novel markers for the prospective isolation of human MSC. *Ann N Y Acad Sci* 2007; 1106: 262-71.
- De Miguel MP, Fuentes-Julian S, Blazquez-Martinez A, Pascual CY, Aller MA, Arias J, *et al.* Immunosuppressive properties of mesenchymal stem cells: Advances and applications. *Curr Mol Med* 2012; 12(5): 574-91.
- Chamberlain G, Fox J, Ashton B, Middleton J. Concise review: Mesenchymal stem cells: Their phenotype, differentiation capacity, immunological features, and potential for homing. *Stem Cells* 2007; 25(11): 2739-49.
- Raicevic G, Rouas R, Najar M, Stordeur P, Boufker HI, Bron D, *et al.* Inflammation modifies the pattern and the function of Toll-like receptors expressed by human mesenchymal stromal cells. *Hum Immunol* 2010; 71(3): 235-44.
- Prockop DJ, Oh JY. Mesenchymal stem/stromal cells (MSCs): Role as guardians of inflammation. *Mol Ther* 2012; 20(1): 14-20.
- Milner CM, Higman VA, Day AJ. TSG-6: A pluripotent inflammatory mediator? *Biochem Soc Trans* 2006; 34(Pt 3): 446-50.
- Wisniewski HG, Vilcek J. Cytokine-induced gene expression at the crossroads of innate immunity, inflammation and fertility: TSG-6 and PTX3/TSG-14. *Cytokine Growth Factor Rev* 2004; 15(2/3): 129-46.
- Choi H, Lee RH, Bazhanov N, Oh JY, Prockop DJ. Anti-inflammatory protein TSG-6 secreted by activated MSCs attenuates zymosan-induced mouse peritonitis by decreasing TLR2/NF- κ B signaling in resident macrophages. *Blood* 2011; 118(2): 330-8.
- A. Kim J, Hematti P. Mesenchymal stem cell-educated macrophages: A novel type of alternatively activated macrophages. *Exp Hematol* 2009; 37(12): 1445-53.
- Chatterjee D, Marquardt N, Jacobs R, Hatlapatka T, Hass R, Kasper C, *et al.* Human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells utilize activin-a to suppress interferon-gamma production by natural killer cells. *Front Immunol* 2014; 5: 662.
- Ribeiro A, Laranjeira P, Paiva A, Velada I, Leite C, Andrade P, *et al.* Mesenchymal stem cells from umbilical cord matrix, adipose tissue and bone marrow exhibit different capability to suppress peripheral blood B, natural killer and T cells. *Stem Cell Res Ther* 2013; 4(5): 125.
- Chatterjee D, Marquardt N, Jacobs R, Tufa DM, Beauclair G, Low HZ, *et al.* Role of gamma-secretase in human umbilical-cord derived mesenchymal stem cell mediated suppression of NK cell cytotoxicity. *Cell Commun Signal* 2014; 12: 63.
- Cassatella MA, Mosna F, Krampera M, Micheletti A, Lisi V, Tamassia N, *et al.* Toll-like receptor-3-activated human mesenchymal stromal cells significantly prolong the survival and function of neutrophils. *Stem Cells* 2011; 29(6): 1001-11.
- Duffy MM, Ritter T, Ceredig R, Griffin MD. Mesenchymal stem cell effects on T-cell effector pathways. *Stem Cell Res Ther* 2011; 2(4): 34.
- Selmani Z, Naji A, Zidi I, Favier B, Gaiffe E, Obert L, *et al.* Human leukocyte antigen-G5 secretion by human mesenchymal stem cells is required to suppress T lymphocyte and natural killer function and to induce CD4⁺CD25^{high}FOXP3⁺ regulatory T cells. *Stem Cells* 2008; 26(1): 212-22.
- Melief SM, E Schrama, MH Brugman, Tiemessen MM, Hoogduijn MJ, Fibbe WE, *et al.* Multipotent stromal cells induce human regulatory T cells through a novel pathway involving skewing of monocytes toward anti-inflammatory macrophages. *Stem Cells* 2013; 31(9): 1980-91.
- Augello A, Tasso R, Negrini SM, Amateis A, Indiveri F, Canceda R, *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.
- Williams AR, Hare JM. Mesenchymal stem cells: Biology, pathophysiology, translational findings, and therapeutic implications for cardiac disease. *Circ Res* 2011; 109: 923-40.
- Abrams MB, Dominguez C, Pernold K, Reger R, Wiesenfeld-Hallin Z, Olson L, *et al.* Multipotent mesenchymal stromal cells attenuate chronic inflammation and injury-induced sensitivity to mechanical stimuli in experimental spinal cord injury. *Restor Neurol Neurosci* 2009; 27(4): 307-21.
- Lee YS, Chio CC, Chang CP, Wang LC, Chiang PM, Niu KC, *et al.* Long course hyperbaric oxygen stimulates neurogenesis and attenuates inflammation after ischemic stroke. *Mediators Inflamm* 2013; 2013: 512978.
- Park SS, Byeon YE, Ryu HH, Kang BJ, Kim Y, Kim WH, *et al.* Comparison of canine umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cell transplantation times: Involvement of astrogliosis, inflammation, intracellular actin cytoskeleton pathways, and neurotrophin-3. *Cell Transplant* 2011; 20(11/12): 1867-80.
- Ge X, Bai C, Yang J, Lou G, Li Q, Chen R. Intratracheal transplantation of bone marrow-derived mesenchymal stem cells reduced airway inflammation and up-regulated CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells in asthmatic mouse. *Cell Biol Int* 2013; 37(7): 675-86.
- Goodwi M, Sueblinvong V, Eisenhauer P, Ziats NP, LeClair L, Poynter ME, *et al.* Bone marrow-derived mesenchymal stromal cells inhibit Th2-mediated allergic airways inflammation in mice.

- Stem Cells 2011; 29(7): 1137-48.
- 26 Ge X, Bai C, Yang J, Lou G, Li Q, Chen R. Effect of mesenchymal stem cells on inhibiting airway remodeling and airway inflammation in chronic asthma. *J Cell Biochem* 2013; 114(7): 1595-605.
- 27 Zhang Q, Shi S, Liu Y, Uyanne J, Shi Y, Shi S, *et al.* Mesenchymal stem cells derived from human gingiva are capable of immunomodulatory functions and ameliorate inflammation-related tissue destruction in experimental colitis. *J Immunol* 2009; 183(12): 7787-98.
- 28 Guo J, Lin GS, Bao CY, Hu ZM, Hu MY. Anti-inflammation role for mesenchymal stem cells transplantation in myocardial infarction. *Inflammation* 2007; 30(3/4): 97-104.
- 29 Bao C, Guo J, Lin G, Hu M, Hu Z. TNFR gene-modified mesenchymal stem cells attenuate inflammation and cardiac dysfunction following MI. *Scand Cardiovasc J* 2008; 42(1): 56-62.
- 30 Poynter JA, Herrmann JL, Manukyan MC, Wang Y, Abarbanell AM, Weil BR, *et al.* Intracoronary mesenchymal stem cells promote postischemic myocardial functional recovery, decrease inflammation, and reduce apoptosis via a signal transducer and activator of transcription 3 mechanism. *J Am Coll Surg* 2011; 213(2): 253-60.
- 31 Weil BR, Manukyan MC, Herrmann JL, Wang Y, Abarbanell AM, Poynter JA, *et al.* Mesenchymal stem cells attenuate myocardial functional depression and reduce systemic and myocardial inflammation during endotoxemia. *Surgery* 2010; 148(2): 444-52.
- 32 Semedo P, Palasio CG, Oliveira CD, Feitoza CQ, Gonçalves GM, Cenedeze MA, *et al.* Early modulation of inflammation by mesenchymal stem cell after acute kidney injury. *Int Immunopharmacol* 2009; 9(6): 677-82.
- 33 Hagiwara M, Shen B, Chao L, Chao J. Kallikrein-modified mesenchymal stem cell implantation provides enhanced protection against acute ischemic kidney injury by inhibiting apoptosis and inflammation. *Hum Gene Ther* 2008; 19(8): 807-19.
- 34 Li Y, Raman I, Du Y, Yan M, Min S, Yang J, *et al.* Kallikrein transduced mesenchymal stem cells protect against anti-GBM disease and lupus nephritis by ameliorating inflammation and oxidative stress. *PLoS One* 2013; 8: e67790.
- 35 Shen LH, Li Y, Chen J, Zacharek A, Gao Q, Kapke A, *et al.* Therapeutic benefit of bone marrow stromal cells administered 1 month after stroke. *J Cereb Blood Flow Metab* 2007; 27: 6-13.
- 36 Wang Z, Wang Y, Chen X, Wang Z, Gutkind JS, Wang Z, *et al.* Engineered mesenchymal stem cells with enhanced tropism and paracrine secretion of cytokines and growth factors to treat traumatic brain injury. *Stem Cells* 2015; 33(2): 456-67.
- 37 Wang S, Cheng H, An Y, Dai G, Wang X, Hua R, *et al.* Umbilical cord mesenchymal stem cell transplantation significantly improves neurological function in patients with sequelae of traumatic brain injury. *Brain Res* 2013; 1532: 76-84.