

ИММУНОМОДУЛИРУЮЩАЯ АКТИВНОСТЬ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ (СТВОЛОВЫХ) КЛЕТОК

Климович В.Б.

*ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» Министерства
здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия*

Резюме. Мезенхимальными стромальными, или стволовыми, клетками (МСК) называют примитивные фибробластоподобные клетки, способные дифференцироваться в элементы соединительной ткани (остеоциты, хондроциты, адипоциты), скелетных мышц и кровеносных сосудов. В обзоре изложены современные представления о происхождении МСК, их иммунофенотипе и иммуногенности. Изучаемая в течение последних 10 лет способность МСК выступать в качестве модуляторов иммунного ответа проявляется в подавлении активности факторов врожденного иммунитета (дендритных клеток, естественных киллеров, комплемента), функций цитотоксических Т-лимфоцитов и Т-хелперов, а также в активации регуляторных Т-клеток. Особое внимание уделено анализу противоречивых сведений о влиянии МСК на активность В-лимфоцитов и плазматических клеток-продуцентов антител в экспериментах *in vitro* и *in vivo*. Имеющиеся данные не позволяют объяснить выявленные противоречия. В будущих исследованиях следует учитывать принадлежность В-лимфоцитов к субпопуляциям В1а, В1b или В2-клеток, существование среди них малоизученных регуляторных В-лимфоцитов, а также возможную гетерогенность исходных культур МСК, получаемых в соответствии с первоначально принятыми протоколами.

Ключевые слова: мезенхимальные стволовые клетки, иммуномодуляция, клеточная терапия

Адрес для переписки:

Климович Владимир Борисович
д.м.н., профессор, руководитель лаборатории
гибридной технологии ФГБУ «Российский
научный центр радиологии и хирургических
технологий»
197136, Россия, Санкт-Петербург,
ул. Гатчинская, 9, кв. 18.
Тел.: 8 (921) 954-44-87.
E-mail: vklimovich@gmail.com

Авторы:

Климович В.Б. — д.м.н., профессор, руководитель
лаборатории гибридной технологии ФГБУ
«Российский научный центр радиологии
и хирургических технологий» Министерства
здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

Поступила 05.06.2013

Отправлена на доработку 02.08.2013

Принята к печати 10.10.2013

IMMUNOMODULATORY ACTIVITY OF MESENCHYMAL STROMAL (STEM) CELLS

Klimovich V.B.

Russian Research Center for Radiology and Surgical Technologies, Ministry of Health Care, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract. Mesenchymal stromal or stem cells (MSC) represent a population of primitive fibroblast-like cells that are able to differentiate into cellular lineages of connective tissue (osteocytes, chondrocytes, adipocytes), skeletal muscles, and blood vessels. The review deals with contemporary views concerning descent, immunophenotype and immunogenicity of MSC. The studies over last decade revealed an ability of MSC to function as immunomodulatory populations which may suppress innate immunity factors (dendritic cells, natural killers, complement), as well as T-helpers and cytotoxic T-lymphocytes, along with activation of regulatory T lymphocytes (Treg). Special attention is given to analysis of conflicting data about influence of MSC on functions of B-lymphocytes and plasma cells in experimental settings, both *in vitro* and *in vivo* conditions. Data presently available are insufficient to explain the controversions revealed. In future investigations, it is necessary to consider attribution of B-cells to B1a, B1b, or B2 subpopulations as well as possible presence of poorly studied regulatory B-cells. It is also important also to take into account potential heterogeneity of initial MSC populations being isolated according to previously approved protocols. (*Med. Immunol.*, 2014, vol. 16, N 2, pp 107-126)

Keywords: mesenchymal stem cells, immunomodulation, cellular therapy

Address for correspondence:

Klimovich Vladimir B.
PHD, MD, Professor, Head, Laboratory of Hybridoma Technologies, Russian Research Center for Radiology and Surgical Technologies
197136, Russian Federation, St. Petersburg, Gatchinskaya str., 9, apt 18.
Phone: 7 (921) 954-44-87.
E-mail: vklimovich@gmail.com

Authors:

Klimovich V.B., PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Laboratory of Hybridoma Technologies, Russian Research Center for Radiology and Surgical Technologies, St. Petersburg, Russian Federation

Received 05.06.2013
Revision received 02.08.2013
Accepted 10.10.2013

Введение

Примитивные клетки, происходящие из мезодермального зародышевого листка и дающие начало элементам соединительной ткани, скелетных мышц и кровеносных сосудов [32, 118], называют мезенхимальными стромальными, или стволовыми, клетками (МСК).

МСК были впервые описаны как фибробласто-подобные элементы костного мозга взрослых особей, способные *in vitro* прилипать к поверхности пластиковых культуральных сосудов, расти при жидком рассеве в виде отдельных колоний и дифференцироваться в клетки жировой, хрящевой и костной тканей [14, 44, 107]. Позднее было установлено, что МСК способны также давать начало клеткам эндотелия [104], кардиомиоцитам [145], нейронам и астроцитам [61].

До последнего времени основным источником материала для доклинических исследований и клинических испытаний оставался костный мозг лабораторных животных и человека. В последние годы все больше внимания уделяют МСК, выделенным из подкожной или висцеральной жировой ткани [166].

Кроме того, МСК могут быть выделены практически из любой ткани взрослого организма, а также из плаценты [163], плацентарной крови [73], сосудов и соединительной ткани пупочного канатика [116, 123].

Исследования, проведенные в разных лабораториях, показали, что в зависимости от источника клеток, методов выделения и культивирования пролиферативный и дифференцировочный потенциал МСК может варьировать [106]. В связи с этим эксперты Международного общества клеточной терапии [39, 56] предложили унифицировать терминологию и методические подходы, руководствуясь минимальными критериями отнесения изучаемых элементов к категории МСК. В число таких критериев были включены следующие признаки.

1) Прилипание клеток к поверхности пластика при культивировании в стандартных условиях.

2) Экспрессия поверхностных маркеров CD73, CD90 и CD105 при отсутствии маркеров гемопоэтических клеток (CD34, CD45, CD11a, CD19 и HLA-DR).

3) Способность дифференцироваться под влиянием определенных стимулов в условиях культивирования *in vivo* в остециты, адипоциты и хондроциты.

При изучении МСК, выделенных из разных тканей, отмечали несомненное сходство между ними. Особое внимание привлекла возможность изоляции МСК из стенок кровеносных сосудов [30]. Это наводило на мысль о том, что в организме взрослых индивидов существует единый си-

стемный источник МСК. Указания на то, что таким источником могут быть клеточные элементы сосудистой стенки, были впервые получены при исследовании развития эмбриона человека. Было показано, что в эмбриогенезе гемопоэтические клетки появляются в зонах контакта с сосудистым эндотелием [71]. Эти же наблюдения указывали на тесную связь эндотелия с очагами гемопоэза в эмбриональной печени и костном мозге плода [141, 142]. Далее в нескольких независимых исследованиях были получены доказательства того, что источником МСК, выделяемых из тканей взрослых индивидов, являются стромальные периваскулярные элементы, перициты и адвентициальные клетки [28, 159]. Эти наблюдения были подтверждены рядом авторов [19, 57, 85]. Сформулированные на их основе представления ныне получают все более широкое признание [20, 144, 167] и предполагают пересмотр исторически сложившейся точки зрения, согласно которой внешний слой стенок артерий и вен (адвентициальная оболочка) является инертной структурой, выполняющей преимущественно механическую функцию.

В 2002-2003 годах были опубликованы сообщения о неизвестной ранее способности МСК ингибировать пролиферацию Т-лимфоцитов, индуцированную митогенами, аллоантигенами [10, 36, 72], антителами против поверхностных маркеров CD3 и CD28 [148] или антигенами, использованными для иммунизации [69]. В 2005 году было проведено Международное совещание, в ходе которого было признано, что способность МСК влиять на функции иммунокомпетентных клеток может в будущем найти применение в качестве иммуносупрессивного средства при пересадке органов и тканей, лечении проявлений тканевой несовместимости, аутоиммунных и аллергических заболеваний [151]. Аналогичная точка зрения отражена в обзорах литературы, обобщивших первые итоги исследований данного направления [1, 113, 152]. За последние 10 лет опубликованы результаты множества оригинальных исследований и обзоров литературы, касающихся влияния МСК на факторы врожденного и адаптивного иммунитета.

Цель настоящего обзора — изложить современные данные о проявлениях иммуномодулирующей активности МСК и указать на проблемы, требующие дальнейших исследований.

Иммунофенотип и иммуногенность МСК

МСК составляют от 0,0001 до 0,01% ядро-содержащих клеток костного мозга. В жировой ткани содержание их на 2-3 порядка выше. При культивировании МСК проходят лаг-фазу, которая сменяется фазой логарифмического роста, а по достижении состояния сливного монослоя

переходят в стационарную фазу [18, 67, 119]. Во время лаг-фазы МСК продуцируют ряд цитокинов и ростовых факторов (IL-6, IL-7, IL-8, IL-11, IL-12, IL-14, IL-15, GM-CSF, M-CSF) [64].

Как правило, МСК идентифицируют с помощью МКАТ, распознающих антигены CD73, CD 90 и CD105 [8, 54]. На них отсутствуют маркеры гемопоэтических клеток CD45, CD34, CD14 и CD31, но представлены молекулы CD71, CD29, CD90, CD106, CD166 и STRO-1. На МСК обнаружены молекулы клеточной адгезии: ICAM-1, ICAM-2, VCAM-1, интегрины $\alpha\text{v}\beta 3$ и $\alpha\text{v}\beta 5$, субъединицы интегринов $\alpha 4$, $\alpha 5$ и b1, а также CD44H, обеспечивающие прикрепление к межклеточному матриксу [24, 86].

Одно из отличительных свойств МСК — их низкая иммуногенность. При введении в организм аллогенного реципиента МСК, в отличие от других соматических клеток, не вызывают реакции отторжения. Они без иммуносупрессии приживаются в месте инъекции, сохраняя способность к размножению и дифференцировке [38]. Иммунологический фенотип культивированных МСК характеризуется слабой экспрессией МНС I класса, отсутствием антигенов МНС II и костимуляторных молекул CD40, CD80 и CD86 [119]. Слабая экспрессия молекул МНС I позволяет МСК избегать распознавания естественными киллерами (ЕК). При добавлении в культуру интерферона-гамма на МСК появляются молекулы МНС II и увеличивается экспрессия МНС I класса. Теоретически такие клетки могут служить антигенами-активаторами иммунных реакций, но отсутствие костимуляторных молекул оставляет распознающие Т-клетки анергичными [60], и вместо иммунного ответа формируется состояние неответа [148]. В то же время опубликованы данные, согласно которым аллогенные МСК не являются природно иммунопривилегированными. При определенных условиях они индуцируют реакцию отторжения и формирование Т-клеточной памяти [97]. Однократная инъекция 10^6 аллогенных МСК крысам вызывала продукцию заметных количеств аллоантител, тогда как реакции на введение сингенных клеток отмечено не было [126]. В следующих разделах будет показано, что МСК используют целый арсенал высокоэффективных средств иммуномодуляции, позволяющих им ускользать от иммунного ответа реципиента [9].

При исследовании изменений иммунофенотипа МСК в процессе культивирования было установлено, что прилипающие к пластику клетки стромально-васкулярной фракции жировой ткани человека содержат элементы, несущие маркеры гемопоэтических клеток (CD11a, CD14, CD45, CD86 и HLA-DR). При пассировании

доля клеток, несущих такие маркеры, снижается. На ранних стадиях культивируемые МСК стимулировали пролиферативный ответ Т-лимфоцитов в смешанных культурах. На более поздних пассажах МСК подавляли эту реакцию [9, 18, 89].

Влияние МСК на факторы врожденного иммунитета

Любые клетки, введенные в организм с терапевтической целью, в первую очередь сталкиваются с факторами врожденного иммунитета, которые обеспечивают эффективную антимикробную защиту и в то же время представляют собой препятствие для трансплантации аллогенных и ксеногенных клеток и тканей. МСК от алло- или ксеногенных доноров избегают действия механизмов острого и сверхострого отторжения, обычно опосредованного системой комплемента. Это обеспечивается секрецией фактора Н [149] и, вероятнее всего, экспрессией белков, контролирующей систему комплемента, в том числе CD55, CD46 и CD59 [125]. Таким образом, МСК оказываются защищенными от механизмов, повреждающих другие клетки и ткани при их пересадке.

Однако МСК, видимо, не вполне инертны в отношении сигналов системы врожденного иммунитета. Анафилотоксины C3a и C5a проявляют себя как хемотактические факторы, которые вовлекают МСК в реакции [125], из чего следует, что в участках повреждения тканей МСК активируются и мобилизуются, но остаются жизнеспособными.

Взаимодействие МСК с естественными киллерами (ЕК) пока остается малоизученным, особенно на уровне целостного организма. Первоначальные наблюдения *in vitro* показывали, что МСК человека не подвергаются лизису при контакте с выделенными аллогенными ЕК и что МСК ингибируют продукцию ими интерферона-гамма [2, 114]. Позднее было показано, что МСК человека подавляют пролиферацию, экспрессию рецепторов и эффекторные функции ЕК путем секреции простагландина E2 (ПГЕ2) и активности 2,3-индоламин-диоксигеназы (ИДО), но могут быть лизированы предварительно активированными ЕК человека [130, 131]. МСК из жировой ткани человека оказались менее подверженными лизису под влиянием ЕК, чем клетки, происходящие из костного мозга [33].

Данные о взаимодействии МСК с нейтрофилами весьма ограничены. Согласно недавно опубликованным результатам, МСК, выделенные из костного мозга человека, ингибируют апоптоз и окислительный взрыв покоящихся и активированных нейтрофилов, однако фагоцитарная и хемотактическая активность их при этом не изменяется [112]. Имеющиеся данные согласуются с моделью, согласно которой МСК модифици-

руют функции элементов системы врожденного иммунитета таким образом, что обеспечивают защиту самих себя от повреждающего действия этих факторов.

Результаты исследований лигандов Toll-like рецепторов (TLR) подтвердили представления об МСК как о клетках, которые отвечают на сигналы системы врожденного иммунитета и модифицируют их [76, 102, 105, 146, 155]. Показано, что МСК экспрессируют TLR2, TLR3, TLR4, TLR7 и TLR9 и что сигналы, передаваемые через них, влияют на жизнеспособность, миграцию, дифференцировку и иммуномодулирующую активность МСК [34]. Показано, что ослабление иммуномодулирующих сигналов опосредовано лигандами TLR3 и TLR4 [102, 117], а усиление обусловлено интерфероном-гамма [41]. Из этого следует, что МСК могут быть особенно эффективны при воздействии на хронические воспалительные процессы, свойственные аутоиммунным заболеваниям, без сопутствующего ослабления жизненно важных механизмов антимикробной защиты, в которых TLR играют важную роль.

Имеются доказательства того, что связывание TLR на МСК изменяет характер продукции цитокинов и иных медиаторов воспаления, и это при определенных условиях может усиливать их иммуномодулирующую активность [78, 155]. Представляет интерес вопрос о том, не может ли привлечение клеток системы врожденного иммунитета TLR-активированными МСК служить препятствием для терапевтической модуляции иммунных реакций или облегчать межклеточные взаимодействия, ведущие к ослаблению воспалительных процессов.

В целом влияние связывания TLR на функции и иммуногенность МСК пока выяснены недостаточно. В то же время этот аспект может оказаться ключевым элементом оптимизации клинических эффектов алло-МСК.

Другим важным аспектом влияния МСК на врожденный иммунитет является взаимодействие их с моноцитами и происходящими от них клетками воспаления. В литературе накапливаются сведения о том, что моноциты и макрофаги могут под влиянием микроокружения «программироваться» для обеспечения либо мощных локальных деструктивно-литических эффектов (для быстрого очищения от погибших клеток и предотвращения инфекции в месте повреждения), либо для продукции ряда противовоспалительных и прорегенеративных факторов, играя при этом центральную роль в фазе разрешения и восстановления тканевых повреждений [46, 134, 143]. Недавно опубликованные данные содержат прямые доказательства участия МСК в программировании такого рода [64, 99, 101].

В последней из цитированных работ убедительно показано, что взаимодействие аутологических или аллогенных МСК с легочными макрофагами при участии TLR, фактора некроза опухолей, окиси азота и ПГЕ2, приводящее в итоге к усилению продукции IL-10, снижает смертность мышей от сепсиса.

Совокупность приведенных данных показывает, что взаимодействия МСК с системой комплемента, ЕК-клетками, нейтрофилами и лигандами TLR представляют собой сложную мозаику связей, требующую дальнейшего изучения.

Влияние МСК на дендритные клетки

Формально дендритные клетки (ДК) следует относить к факторам врожденного иммунитета, поскольку они, в отличие от В- и Т-лимфоцитов, не несут рецепторов, образованных в результате реаранжировки генов иммуноглобулинов или Т-клеточного рецептора. В то же время ДК играют критическую роль в адаптивном иммунитете. Они обеспечивают презентацию антигенов, инициируя генерацию антиген-специфических хелперных (CD4⁺) Т-лимфоцитов. Эта функция подробно освещена в опубликованных недавно обзорах [63, 132].

При дифференцировке костномозговые ДК, экспрессирующие интегрин (CD11c: CD18) и рецептор хемокинов CCR6, мигрируют в интерстициальные и эпителиальные ткани [27, 70, 103], где превращаются в незрелые ДК, которые удерживаются в тканях с помощью кадгерина. Незрелые ДК поглощают антиген путем фагоцитоза или микропиноцитоза, фрагментируют его, формируют комплексы пептидных фрагментов с молекулами МНС II и презентуют эти комплексы на мембране [133].

После контакта с антигеном незрелые ДК проходят процесс, называемый созреванием, в ходе которого они превращаются в зрелые ДК. Их биологическая активность при этом существенно изменяется. У зрелых ДК снижена экспрессия CCR6 и кадгерина Е, но появляется экспрессия CCR7, определяющего хемотаксис и миграцию в регионарные лимфоузлы [58]. Созревание сопровождается усилением экспрессии МНС II, костимуляторных молекул (CD80, CD86) и лиганда СС-хемокина-18 (CCL18), который служит хемоаттрактантом наивных Т-лимфоцитов [88]. Зрелые ДК в лимфоузлах находятся в режиме презентации антигена и идеально локализованы для того, чтобы инициировать размножение антиген-специфичных CD4⁺Т-клеток-хелперов. Если ДК происходят от трансплантированных предшественников, неидентичных по МНС, они способствуют формированию иммунного ответа на аллоантигены и отторжению пересаженных клеток [92]. Презентация антигена при отсут-

ствии ко-стимуляторных молекул может приводить к неответственности Т-лимфоцитов (анергии). ДК с фенотипом незрелых или «полузрелых» форм, как считают, играют роль в индукции периферической толерантности [150]. Упомянутые процессы существенны при инициации иммунного ответа против аллоантигенов, а также при поддержании толерантности и возникновении аутоиммунных реакций.

Поскольку ДК играют центральную роль в инициации отторжения аллогенных клеток и тканей, а МСК проявляют выраженную способность подавлять реакции такого рода, взаимодействиям МСК и ДК исследователи уделяют большое внимание.

Установлено, что МСК влияют на генерацию предшественников и дифференцировку ДК. МСК и предшественники ДК локализованы в костном мозге, при этом первые играют значительную роль в создании ниши для гемопоэза [31, 93, 121]. Сокультивирование с МСК сильно тормозит начальное превращение моноцитов в незрелые ДК [13, 97]. Эффект обратим и воспроизводится добавлением в культуру растворимых факторов, выделяемых МСК, в частности ПГЕ-2 и IL-6 [38].

Основная функция ДК в эпителиальных тканях называется «сторожевой». Она состоит в захвате попадающего в ткани антигена, переработке его и после созревания — инициации клеточно-опосредованного иммунного ответа. Имеется ряд данных, которые доказывают модулирующее действие МСК человека и мыши на созревание ДК.

ДК, подвергнутые действию факторов созревания (TNF α или ЛПС), при сокультивировании с МСК не экспрессируют в должной мере маркеры созревания (MHC II, CD40, CD86) [38, 42]. Сходные результаты были получены при использовании МСК из амниона, пупочного канатика и жировой ткани [84, 153, 155, 156].

Контакт с МСК приводит к блокаде способности поглотивших антиген ДК поддерживать пролиферацию CD4⁺Т-лимфоцитов. Это происходит и в случае распознавания аллоантигенов. Аллогенные МСК подавляют презентацию аллоантигенов, блокируя таким образом основной путь распознавания чужеродных клеток и тканей. Кроме того, МСК блокируют утрату экспрессии Е-кадгерина незрелыми ДК, усиление ими экспрессии CCR7 и способность ДК к хемотаксису [41].

Таким образом, МСК подавляют три кардинальных процесса, связанных с функциями ДК — экспрессию ими маркеров созревания, способность презентировать антиген и отвечать на хемотактические сигналы ткани лимфатических узлов.

В смешанной культуре супрессия функций ДК опосредована как межклеточными контактами, так и растворимыми факторами. Контакт-зависимый сигнал включает сигнальный путь Notch-Jagged [75, 164], а гуморальный сигнал опосредован продуцируемым МСК IL-6 [88, 92].

Следствием иммуномодулирующего воздействия МСК на ДК может быть изменение профиля продуцируемых ими цитокинов, приобретение ими толерогенной активности и способности осуществлять непрямую иммуносупрессию, обусловленную регуляторными Т-клетками [13].

Влияние МСК на Т-лимфоциты

Вскоре после открытия способности МСК ингибировать реакцию Т-лимфоцитов [10, 36] на митогены, аллоантигены [72] или на связывание поверхностных антигенов CD3 и CD28 антителами было установлено, что МСК подавляют также дифференцировку Т-клеток-хелперов (CD4⁺) и цитотоксических (CD8⁺) Т-лимфоцитов [68]. МСК блокировали деление активированных Т-клеток, останавливая их в фазе G0/G1 клеточного цикла [50]. Влияние на пролиферацию не было генетически рестриктировано, поскольку одинаковые эффекты наблюдали при использовании как аутологичных клеток-мишеней, так и аллогенных. Было показано также, что МСК подавляют цитотоксическую активность примированных антигеном Т-лимфоцитов [109], видимо, за счет торможения их пролиферации [81]. В большинстве цитированных исследований разделение реагирующих и стимулирующих клеток полупроницаемыми мембранами не влияло на степень торможения пролиферации, что указывает на участие растворимых факторов.

Наблюдения за смешанными культурами показали, что Т-лимфоциты, активированные с помощью различных митогенных стимулов, плотно прикрепляются к аллогенным МСК и затем мигрируют в пространство между дном культурального сосуда и прикрепленными к нему МСК [136].

МСК предпочтительно снижают реакции, зависящие от Th1, благоприятствуя при этом ответу Th2 [11, 72, 79]. Кроме того, МСК блокируют *in vitro* дифференцировку наивных CD4⁺Т-клеток в Th17 и ингибируют синтез эффекторных цитокинов (IL-17, IL-22, интерферона-гамма и TNF α) полностью дифференцированными клетками Th17 [49]. МСК конститутивно продуцируют ПГЕ-2, и синтез его усиливается в процессе ко-культивирования с лейкоцитами периферической крови [96].

Выдвинуто предположение, что ингибирование пролиферации Т-клеток может быть также опосредовано индоламин-2,3-диоксигеназой (ИДО), ферментом катаболизма триптофана.

Стимуляция МСК интерфероном-гамма активирует ИДО, что ведет к истощению запасов аминокислоты в клетке и появлению продуктов деградации кинуренина, ингибирующих деление лимфоцитов [90].

Установлено, что подавление реакций Т-клеток на антигенные и митогенные стимулы в присутствии МСК преходяще и может быть устранено разделением взаимодействующих популяций [36, 68].

Углубленные исследования влияния МСК на Т-лимфоциты показали, что торможение пролиферации Т-клеток из периферической крови или из пупочного канатика происходит при высоком содержании МСК в смешанных культурах, при низкой концентрации МСК наблюдали стимулирующее действие МСК, которое не зависело от межклеточных контактов и было опосредовано продукцией IL-6 [96]. Важным фактором, определяющим направленность влияния МСК на Т-лимфоциты, оказалось также время совместного культивирования. После 7 суток сокультивирования с аутологичными или аллогенными МСК пролиферация Т-лимфоцитов периферической крови усиливалась в 3 раза, при этом в МСК существенно повышался уровень экспрессии мРНК провоспалительных медиаторов (IL-6, IL-8, TNF α , VEGF и основного фактора роста фибробластов), а также противовоспалительного фермента ИДО. После удаления из культур МСК наблюдали дальнейшее усиление пролиферации, которое достигало 25-кратного уровня. Этого не наблюдали, если Т-клетки продолжали оставаться в контакте с МСК [29]. В то же время в экспериментах на мышах было показано, что введение МСК оказывает тормозящее действие на развитие экспериментального аутоиммунного энцефаломиелита [160].

Влияние МСК на регуляторные Т-лимфоциты

Данные о супрессивном влиянии МСК на Т-лимфоциты поставили вопрос о том, в какой мере действие МСК может распространяться на популяцию регуляторных Т-лимфоцитов (Treg), обладающих иммуномодулирующими свойствами. Treg были первоначально описаны как Т-супрессоры [48]. При углубленном изучении они были охарактеризованы как CD4⁺CD25^{high}Т-клетки, ответственные за поддержание неответственности к аутоантигенам [122]. Наиболее специфичным маркером Treg считают присутствие в ядре транскрипционного фактора FoxP3. В качестве дополнительных маркеров используют наличие на мембране молекул CTLA-4 и GITR и отсутствие экспрессии альфа-цепи рецептора IL-7 (CD127) [43, 77, 127]. Роль Treg в поддержании толерантности особенно ясно проявляется у пациентов, страдающих

редким синдромом иммунодисрегуляции-полиэндокрино- и энтеропатии (IPEX-syndrome), обусловленным точковой мутацией в гене, кодирующем FoxP3 [7]. У мышей мутация гена FoxP3 вызывает развитие своеобразного заболевания с признаками истощения, лимфопролиферации и лимфоцитарной инфильтрации многих органов и тканей [23].

Одно из первых исследований иммуномодулирующих свойств МСК показало, что МСК из костного мозга человека, блокируя пролиферацию CD4⁺ и CD8⁺ лимфоцитов в первичных смешанных культурах, при повторной стимуляции аллоантигенами способствуют появлению CD4⁺Т-лимфоцитов, экспрессирующих CD25 и/или CTLA-4 [82]. Этот результат позволял предположить, что МСК подавляют реакции на аллоантигены, иницируя предпочтительную дифференцировку Т-клеток с регуляторным фенотипом. С другой стороны, это указывало на то, что сами Treg не подвержены супрессивному действию МСК. Сходные результаты были получены при сокультивировании МСК и мононуклеаров периферической крови [110]. Стимуляция этих клеток IL-2 в присутствии МСК также приводила к увеличению доли CD4⁺CD25⁺ клеток [2].

Установлено, что Treg контролируют реакции на аллоантигены, подавляя пролиферацию и функции CD4⁺, CD8⁺ эффекторных Т-лимфоцитов и дендритных клеток, т.е. тех же клеточных типов, которые подвергаются супрессии в присутствии МСК [12, 55].

Подавление иммунных реакций Treg опосредовано многими механизмами, в которых участвует ряд цитокинов (IL-10, TGF- β и IL-35), хемокинов и других факторов [62], локально подавляющих функции эффекторных Т-клеток [87, 129, 154, 161]. Спектр молекул, ассоциированных с толерогенной и супрессивной функцией Treg, частично перекрывается с репертуаром медиаторов иммуномодулирующего действия МСК. Он включает IL-10, TGF- β , гем-оксигеназу и другие факторы [132]. Одним из ключевых продуктов, с помощью которых МСК индуцируют Treg, считают растворимую изоформу антигена HLA-G5, играющего важную роль в установлении неответственности материнского организма к антигенам плода [128].

Использование дополнительных антигенных маркеров позволило выявить ту популяцию Т-клеток, которая более всего вовлекается в генерацию Treg под влиянием МСК. Наибольшее число Treg с фенотипом CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺CD127⁻ обнаруживали при сокультивировании МСК с популяцией иммоселектированных фракций CD3⁺CD45RA⁺ или CD3⁺CD45RO⁺. Сокультивирование МСК с Treg, несущими CD4⁺CD25⁺,

CD4⁺CD25⁺CD45RA⁺ или CD4⁺CD25⁺CD45RO⁺, понижало экспрессию CD127, поддерживало экспрессию FoxP3 и иммуносупрессивную активность Treg на протяжении 2 недель. При отсутствии МСК популяция Treg в течение этого срока утрачивала супрессивную активность [35].

Исследование взаимодействия МСК и Treg при трансплантации показало, что МСК от здоровых доноров почти не препятствуют функционированию Treg, аутологических или полученных от пациентов с пересаженной почкой. В то же время присутствие Treg не подавляло активности МСК [40].

Одна из важнейших особенностей Treg состоит в том, что они играют критическую роль в контроле иммунных реакций против злокачественных новообразований [168]. Значительная часть лимфоцитов, инфильтрирующих опухоли, относится к категории FoxP3⁺Treg. Системное удаление этих клеток усиливает как естественную, так и индуцированную вакцинацией противоопухолевую резистентность [66, 100].

МСК могут индуцировать появление Treg непрямым путем, через модуляцию активности ДК [41, 156]. МСК могут также непосредственно индуцировать Treg при отсутствии ДК [110]. Сокультивирование аллогенных МСК с очищенными CD4⁺T-клетками мышей, у которых в локус, содержащий ген FoxP3, была внедрена последовательность, кодирующая зеленый флуоресцирующий белок (GFP), приводило к экспрессии GFP в ядре, что указывало на активацию гена FoxP3. В контрольных культурах (без аллогенных МСК) экспрессии GFP не наблюдали [52].

Биологическое значение индукции CD4⁺Treg с помощью МСК исследовали и на экспериментальных моделях *in vivo*. Инъекции МСК мышам удлиняли срок жизни полуаллогенного трансплантата сердца [21, 45, 108]. Введение МСК животным, у которых спонтанно развивается диабет 1 типа, индуцировало активность Treg и блокировало разрушение бета-клеток и последующее развитие заболевания [17, 83]. Таким образом, получены достаточно убедительные доказательства того, что индукция Treg под влиянием МСК не является феноменом *in vitro*, а имеет функциональный коррелят в целостном организме.

Влияние МСК на функции В-лимфоцитов

При изучении влияния МСК на функции В-лимфоцитов были использованы разные методические подходы. В части работ (табл. 1, 2 и 3) получали популяции, обогащенные В-лимфоцитами и содержащие примеси других элементов периферической крови или лимфоидных органов. Другие авторы, стремясь выделить «чистую» популяцию В-клеток, применяли иммуномагнитную сепарацию CD19⁺ элементов,

не придавая значения возможной активации последних. Третьи, стараясь исключить активацию, устраняли с помощью иммобилизованных антител все элементы, кроме В-клеток. Вопрос об адекватности указанных подходов поставленным задачам не обсуждался. Результаты этих исследований оказались противоречивыми.

В части опытов при сокультивировании с МСК человека наблюдали: 1) подавление пролиферации В-клеток с остановкой в фазе G0/G1 клеточного цикла; 2) блокаду дифференцировки В-лимфоцитов в плазматические клетки; 3) ингибирование продукции иммуноглобулинов и ослабление хемотаксиса. Жизнеспособность В-клеток при этом не изменялась или возрастала (табл. 1). Аналогичные данные были получены в экспериментах с В-лимфоцитами и плазматическими клетками мышей. Было установлено, что супрессивный эффект опосредован лигандом хемокина CCL2, интерфероном-гамма и взаимодействием рецептора программированной гибели (PD1) с его лигандом (PDL2).

Наряду с этими результатами опубликованы данные о стимулирующем действии МСК на культуры В-лимфоцитов и плазматических клеток, полученных от здоровых доноров [115] или от пациентов с системной красной волчанкой (табл. 2).

В некоторых публикациях была продемонстрирована возможность получения двунаправленных эффектов в зависимости от условий эксперимента (табл. 3).

В исследованиях *in vivo* также были получены противоречивые результаты (табл. 4). Лишь в одной работе описано усиление продукции аутоантител у мышей-носителей волчаночно-подобного синдрома [157]. В остальных работах в опытах на мышах показано снижение уровня циркулирующих антител или сдвиги, свидетельствующие о благоприятном влиянии МСК на течение аутоиммунного заболевания. В трех публикациях отмечено опосредованное МСК подавление продукции антиген-специфичных антител, включая ответ на Т-независимые антигены [5, 45, 47].

Обращают на себя внимание сообщения о позитивном влиянии МСК человека (из костного мозга, жировой ткани или пупочного канатика) на течение синдрома СКВ у мышей [22, 53, 165]. Эти данные требуют подтверждения и дальнейшего уточнения. Однако проявления активности МСК в ксеногенной системе могут указывать на наличие у них особых свойств, которые требуют углубленных исследований.

В целом данные цитированных публикаций не дают оснований для объяснения противоречивых результатов. Видимо, не являются крити-

ТАБЛИЦА 1. СООБЩЕНИЯ ОБ ИНГИБИРУЮЩЕМ ДЕЙСТВИИ МСК НА В-ЛИМФОЦИТЫ И ПЛАЗМАТИЧЕСКИЕ КЛЕТКИ IN VITRO

Источник МСК	Источник В-лимфоцитов	Соотношение МСК / В-лимфоциты	Эффекты МСК	Публикации
МСК и В-лимфоциты человека				
Костный мозг доноров	Периферическая кровь, выделение CD19 ⁺ клеток	1/1	Торможение индуцированной митогенами пролиферации и подавление синтеза IgA, IgG, IgM. Остановка в G0/G1 фазе цикла. Подавление экспрессии молекул хоуминга (CXCR4, CXCR5, CCR7)	27
Костный мозг доноров или пациентов с АИЗ	Периферическая кровь доноров или пациентов с АИЗ	0,5-50 × 10 ³ /10 ⁵	Торможение пролиферации, индуцированной анти-CD3ε или анти-CD28. Блокада размножения В-клеточных линий U-266 и NALM-6 и В-клеток, трансформированных EBV	15
Костный мозг и жировая ткань доноров	—	—	МСК жировой ткани подавляли продукцию Ig сильнее, чем МСК из костного мозга	16
Костный мозг доноров	Периферическая кровь, удаление CD4 ⁺ и CD8 ⁺ Т-лимфоцитов	1/4, 1/20	Сокультивирование с МСК подавляло продукцию IgA, IgG, IgM против аллоантигенов HLA-I класса	25
МСК и В-лимфоциты мышей				
Костный мозг мышей	Селезенка мышей, иммуно-аффинная изоляция В-лимфоцитов	1/1	Супернатанты культур МСК блокировали ответ В-лимфоцитов на митоген лаконоса (PWM). Участие сигнального пути от рецептора клеточной гибели PD-1/PD-1L/PD-2L	6
Костный мозг мышей	Селезенка мышей, удаление Thy-1 ⁺ Т-лимфоцитов	1/10	Подавление пролиферации В-клеток, индуцированной IL-4 и антителами против-CD40	50
Костный мозг мышей	Селезенка мышей, изоляция CD19 ⁺ , CD138 ⁺ клеток	—	Среда, кондиционированная МСК подавляла секрецию Ig плазматитами. Продукт превращения CCL2 подавлял активацию STAT 3 в плазматитах	111
Костный мозг мышей	Селезенка мышей, удаление CD43 ⁺ клеток	1/2, 1/5, 1/10	МСК подавляли пролиферацию, В-клеток мышей, индуцированную ЛПС, ТЗ или ТН антигенами. Среда, кондиционированная МСК, блокировала дифференцировку в CD138 ⁺ плазматиты, снижала секрецию IgM и IgG1	5
Костный мозг мышей	Фолликулы и маргинальная зона селезенки мышей, удаление CD43 ⁺ клеток	1/1, 1/3, 1/9	МСК ингибировали антиген-зависимую пролиферацию и превращение в плазматиты В-клеток фолликулов и маргинальной зоны селезенки. Эффект опосредован интерфероном-гамма межклеточными контактами и сигналом от рецептора клеточной гибели (PD-1)/PD L	124

Примечание. Знаком “—” отмечено отсутствие сведений. ТЗ – тимус-зависимый, ТН – тимус-независимый, АИЗ – аутоиммунное заболевание.

ТАБЛИЦА 2. СООБЩЕНИЯ О СТИМУЛИРУЮЩЕМ ДЕЙСТВИИ МСК НА В-ЛИМФОЦИТЫ И ПЛАЗМАТИЧЕСКИЕ КЛЕТКИ IN VITRO

Источник МСК	Источник В-лимфоцитов	Соотношение МСК / В-лимфоциты	Эффекты МСК	Публикации
Миндалины, костный мозг и лимфоузлы доноров	Клетки фолликулярных лимфом	Конфлуент / 1000 или 5000	МСК поддерживали рост первичных культур и клеточных линий фолликулярных лимфом	3
Костный мозг доноров	Периферическая кровь, выделение на аффинной колонке CD19 ⁺	1/1	МСК усиливали деление наивных В-клеток и клеток памяти и их превращение в плазматиче- ские клетки при стимуляции агонистом TLR9. МСК усиливали эффект поликлональной стимуляции В-клеток от детей с СКВ	147
Костный мозг доноров	Первичные культуры фолликулярных лимфом, В-лимфоциты миндалин	Конфлуент / 750 × 10 ³	Покоящиеся МСК поддерживают выживание и рост активированных В-клеток и клеток фолликулярных лимфом. МСК, обработанные интерфероном-гамма, опосредуют блокаду роста и вхождение в апоптоз	81
Костный мозг доноров	Гемопоэтические (CD34 ⁺) клетки пупочного канатика или костного мозга	Субконфлуент / 2 × 10 ³	При сокультивировании с МСК при высокой плотности культуры и в присутствии рекомбинантных цитокинов гемопоэтические (CD34 ⁺) стволовые клетки дифференцировались в предшественники В-лимфоцитов (CD10 ⁺ CD19 ⁺)	59
Костный мозг доноров	Периферическая кровь	1/5	МСК поддерживали жизнеспособность В-клеток в присутствии дексаметазона. При его отсутствии эффект не проявлялся	94
Костный мозг мышей NZB	Спленоциты мышей, иммунизированных овалбумином	5 × 10 ⁵ / 6 × 10 ⁷	Сокультивирование МСК с плазматическими (CD138 ⁺) клетками усиливало продукцию антиген-специфических IgG антител	157

Примечание. СКВ – системная красная волчанка.

ТАБЛИЦА 3. СООБЩЕНИЯ О ДВУНАПРАВЛЕННОМ ДЕЙСТВИИ МСК НА В-ЛИМФОЦИТЫ И ПЛАЗМАТИЧЕСКИЕ КЛЕТКИ IN VITRO

Источник МСК	Источник В-лимфоцитов	Соотношение МСК / В-лимф	Эффекты МСК	Публикации
Костный мозг доноров	Периферическая кровь, селезенка, выделение на аффинной колонке	1/10	Стимуляция продукции IgG интактными В-клетками. При слабой стимуляции ЛПС, CMV или V. zoster МСК усиливали продукцию IgG. При сильной стимуляции МСК подавляли продукцию IgG	113
Костный мозг доноров	Периферическая кровь, выделение на аффинной колонке	7 × 10 ⁵ / 5 × 10 ⁵ ~1/1	МСК увеличивают жизнеспособность В-лимфоцитов, но блокируют дифференцировку в плазматические клетки и останавливают клеточный цикл в фазе G0/G1	137
Костный мозг доноров	Первичные культуры фолликулярных лимфом и активированные В-клетки из миндалин	Конфлуент / 750 × 10 ³	Покоящиеся МСК поддерживают выживание и рост нормальных активированных В-клеток и клеток фолликулярных лимфом. МСК, предварительно обработанные IFN γ , опосредуют блокаду роста В-лимфоцитов и их вхождение в апоптоз	81

Примечание. Сокращения: ЛПС – липополисахарид, CMV – цитомегаловирус.

ТАБЛИЦА 4. СООБЩЕНИЯ О ДЕЙСТВИИ МСК НА ФУНКЦИИ В-ЛИМФОЦИТОВ *IN VIVO*

Источник МСК	Объект наблюдения	Эффекты МСК	Публикации
Ограниченные клинические испытания			
Костный мозг аллогенных доноров	Пациенты с устойчивым к терапии синдромом СКВ	Улучшение клинического состояния пациентов, позитивные сдвиги показателей функции почек и серологических маркеров. Ремиссию наблюдали в течение 12-18 месяцев	135
Эксперименты на животных			
Костный мозг мышей	Индукция ЭАЭ у мышей	Инъекции МСК мышам снижали титры антител против протеолипидного антигена, индуцирующего развитие ЭАЭ	47
Костный мозг человека	Мыши MRL/lpr с синдромом, подобным СКВ	Серийные пересадки МСК человека (28 инъекций) улучшали клиническое состояние мышей: увеличивали продолжительность жизни, снижали частоту протеинурии, уровни анти-ДНК антител, при этом возрастали уровни GM-CSF, IL-4, IL-10 и частота CD4 ⁺ FoxP3 ⁺ клеток	165
Костный мозг мышей	Иммунизация мышей	Среда, кондиционированная МСК, снижала секрецию антител классов IgM и IgG1 против Т-зависимых и Т-независимых антигенов	5
Костный мозг мышей	Мыши с аллотрансплантатом сердца	Снижение уровня циркулирующих IgG и IgM, реагирующих со спленоцитами донорской линии, уменьшение отложения иммунных комплексов в ткани аллогенного трансплантата	45
Костный мозг мышей BALB/c	Мыши F1 (NZB × NZW) с синдромом, подобным СКВ	Введение МСК повышало уровень циркулирующих аутоантител против ДНК, накопление плазматических клеток в костном мозге и отложение иммунных комплексов в почках	157
Пупочный канатик человека	Мыши MRL/lpr с синдромом, подобным СКВ	МСК пупочного канатика ослабляют проявления нефрита. Подтверждение ранее описанных наблюдений (Zou K., 2008), Через неделю после пересадки меченные флуорохромом МСК обнаруживали в почках и легких реципиентов	53
Костный мозг мышей C57Bl	Мыши F1 (NZB × NZW) с синдромом, подобным СКВ	Введение МСК мышам не изменяло уровень протеинурии и содержание аутоантител против ДНК. В почках отмечено уменьшение отложения иммунных комплексов, ослабление лимфоцитарной инфильтрации и пролиферации гломерул	124
Жировая ткань человека	Мыши F1 (NZB × NZW) с синдромом, подобным СКВ	Увеличение продолжительности жизни, снижение частоты протеинурии, уровней анти-ДНК антител, увеличение уровней GM-CSF, IL-4, IL-10 и частоты CD4 ⁺ FoxP3 ⁺ клеток в циркулирующей крови	22

Примечание. Сокращения: ЭАЭ – экспериментальный аутоиммунный энцефалит, СКВ – системная красная волчанка.

ческими ни способы выделения изучаемых популяций, ни численные соотношения между ними.

Вероятно, для внесения ясности в вопрос о влиянии МСК на В-лимфоциты необходимо учитывать большее число обстоятельств. Так, принципиальное значение может иметь принадлежность В-лимфоцитов к субпопуляциям B1a, B1b или B2-клеток [91], а также существование среди них пока недостаточно изученной категории регуляторных В-лимфоцитов, функционально аналогичных Treg [51, 80]. Кроме того, необхо-

димо принимать во внимание, что используемые минимальные критерии отнесения прилипающих культивируемых клеток к МСК требуют уточнения. В литературе накапливается все больше указаний на гетерогенность популяций МСК, получаемых в культуре в соответствии с первоначально принятыми протоколами [138, 140]. В частности, анализ публикаций, посвященных изоляции МСК, показывает, что продолжительность культивирования исходной популяции прилипающих клеток, обозначаемой как МСК,

в работах разных авторов варьировала в весьма широких пределах — от 24 часов до 7 суток. Очевидно, что клетки, изолированные в первом и втором случае, могут существенно различаться как по составу, так и по способности влиять на тест-популяцию клеток, выбранную для совместного культивирования.

Заключение

Изучение иммуномодулирующей активности МСК ориентировано прежде всего на предполагаемое применение их в качестве терапевтического средства. Ряд результатов доклинических исследований на экспериментальных моделях указывают на то, что МСК могут вовлекаться в процессы, сопряженные с хроническими инфекциями и ростом новообразований. Накопленные к настоящему времени сведения о продолжающихся или завершенных клинических испытаниях указывают на безопасность транс-

плантации МСК [4]. До сих пор не опубликовано ни одного сообщения об осложнениях или нежелательных процессах (инфекциях, активизации латентных новообразований), проявившихся после введения МСК пациентам. Возможно, это противоречие связано с различиями в свойствах МСК разных биологических видов. Мыши отличаются от человека в 30-50 раз меньшей продолжительностью жизни. Связанные с МСК процессы репродукции, физиологической репарации и регенерации протекают у них существенно быстрее. В то же время полученные до настоящего времени результаты испытаний лечебного действия МСК позволяют сомневаться в эффективности метода, и это также может быть связано с тем, что сроки проявления терапевтических эффектов пересадки МСК у человека окажутся существенно больше, чем ожидают, исходя из результатов, полученных при моделировании на экспериментальных животных.

Список литературы

1. Кругляков П.В., Лохматова Е.Л., Климович В.Б., Зарицкий А.Ю. Мезенхимные стволовые клетки и иммунопатологические состояния организма // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. — 2006. — Т. 1, № 3 (5). — С. 36-41.

Ссылки 2-168 см. в References (см. 118-126). See References for numbers 2-168 at pp. 118-126.

References

1. Kruglyakov P.V., Lokhmatova E.L., Klimovich V.B., Zaritskiy A.Yu. Mezenkhimnye stvolovye kletki i immunopatologicheskie sostoyaniya organizma [Mesenchymal Stem Cells and Immunopathologic Conditions of a Human Body]. *Kletochnaya transplantologiya i tkanevaya inzheneriya — Cellular Transplantology and Tissue Engineering*, 2006, vol. 1, no. 3 (5), pp. 36-41.
2. Aggarwal S., Pittenger M.F. Human mesenchymal stem cells modulate allogeneic immune cell responses. *Blood*, 2005, vol. 105, pp. 1815-1822.
3. Am -Thomas P., Maby-El Hajjami H., Monvoisin C., Jean R., Monnier D., Caulet-Maugendre S., Guillaudeux T., Lamy T., Fest T., Tarte K. Human mesenchymal stem cells isolated from bone marrow and lymphoid organs support tumor B-cell growth: role of stromal cells in follicular lymphoma pathogenesis. *Blood*, 2007, vol. 109, pp. 693-702.
4. Ankrum J., Karp J.M. Mesenchymal stem cell therapy: Two steps forward, one step back. *Trends Mol. Med.*, 2010, vol. 16, pp. 203-209.
5. Asari S., Itakura S., Ferreri K., Liu C.P., Kuroda Y., Kandeel F., Mullen Y. Mesenchymal stem cells suppress B-cell terminal differentiation. *Exp. Hematol.*, 2009, vol. 37, pp. 604-615.
6. Augello A., Tasso R., Negrini S.M., Amateis A., Indiveri F., Cancedda R., Pennesi G. Bone marrow mesenchymal progenitor cells inhibit lymphocyte proliferation by activation of the programmed death 1 pathway. *Eur. J. Immunol.*, 2005, vol. 35, pp. 1482-1490.
7. Bacchetta R., Passerini L., Gambineri E., Dai M., Allan S.E., Perroni L., Dagna-Bricarelli F., Sartirana C., Matthes-Martin S., Lawitschka A., Azzari C., Ziegler S.F., Levings M.K., Roncarolo M.G. Defective regulatory and effector T cell functions in patients with FoxP3 mutations. *J. Clin. Invest.*, 2006, vol. 116, pp. 713-722.
8. Barry F., Boynton R., Murphy M., Haynesworth S., Zaia J. The SH-3 and SH-4 antibodies recognize distinct epitopes on CD73 from human mesenchymal stem cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2001, vol. 289, pp. 519-524.
9. Barry F.P., Murphy J.M., English K., Mahon B.P. Immunogenicity of adult mesenchymal stem cells: lessons from the fetal allograft. *Stem Cells Dev.*, 2005, vol. 14, pp. 252-265.

10. Bartholomew A., Sturgeon C., Siatskas M., Ferrer K., McIntosh K., Patil S., Hardy W., Devine S., Ucker D., Deans R., Moseley A., Hoffman R. Mesenchymal stem cells suppress lymphocyte proliferation *in vitro* and prolong skin graft survival *in vivo*. *Exp. Hematol.*, 2002, vol. 30, pp. 42-48.
11. Batten P., Sarathchandra P., Antoni W.J., Tay S.S., Lowdell M.W., Taylor P.M., Yacoub M.H. Human mesenchymal stem cells induce T cell anergy and downregulate T cell allo-responses via the TH2 pathway: relevance to tissue engineering human heart valves. *Tissue Eng.*, 2006, vol. 12, pp. 2263-2273.
12. Bestard O., Cruzado J.M., Mestre M., Caldés A., Bas J., Carrera M., Torras J., Rama I., Moreso F., Serón D., Griny J.M. Achieving donor-specific hyporesponsiveness is associated with FoxP3⁺ regulatory T cell recruitment in human renal allograft infiltrates. *J. Immunol.*, 2007, vol. 179, pp. 4901-4909.
13. Beyth S., Borovsky Z., Mevorach D., Liebergall M., Gazit Z., Aslan H., Galun E., Rachmilewitz J. Human mesenchymal stem cells alter antigen-presenting cell maturation and induce T-cell unresponsiveness. *Blood*, 2005, vol. 105, pp. 2214-2219.
14. Bianco P., Gehron R.P. Marrow stromal stem cells. *J. Clin. Invest.*, 2000, vol. 105, pp. 1663-1668.
15. Bocelli-Tyndall C., Bracci L., Spagnoli G., Braccini A., Bouchenaki M., Ceredig R., Pistoia V., Martin I., Tyndall A. Bone marrow mesenchymal stromal cells (BM-MSCs) from healthy donors and auto-immune disease patients reduce the proliferation of autologous- and allogeneic-stimulated lymphocytes *in vitro*. *Rheumatology (Oxford)*, 2007, vol. 46, pp. 403-408.
16. Bochev I., Elmadjian G., Kyurkchiev D., Tzvetanov L., Altankova I., Tivchev P., Kyurkchiev S. Mesenchymal stem cells from human bone marrow or adipose tissue differently modulate mitogen-stimulated B-cell immunoglobulin production *in vitro*. *Cell Biol. Int.*, 2008, vol. 32, pp. 384-393.
17. Boumaza I., Srinivasan S., Witt W.T., Feghali-Bostwick C., Dai Y., Garcia-Ocana A., Feili-Hariri M. Autologous bone marrow-derived rat mesenchymal stem cells promote PDX-1 and insulin expression in the islets, alter T cell cytokine pattern and preserve regulatory T cells in the periphery and induce sustained normoglycemia. *J. Autoimmun.*, 2009, vol. 32, pp. 333-342.
18. Bruder S. P., Jaiswal N., Haynesworth S. E. Growth kinetics, self-renewal, and the osteogenic potential of purified human mesenchymal stem cells during extensive subcultivation and following cryopreservation. *J. Cell. Biochem.*, 1997, vol. 64, pp. 278-294.
19. Campagnolo P., Cesselli D., Al Haj Zen A., Beltrami A.P., Kränkel N., Katare R., Angelini G., Emanueli C., Madeddu P. Human adult vena saphena contains perivascular progenitor cells endowed with clonogenic and proangiogenic potential. *Circulation*, 2010, vol. 121, no. 15, pp. 1735-1745.
20. Caplan A.I. All MSCs are pericytes? *Cell Stem Cell*, 2008, vol. 3, pp. 229-230.
21. Casiraghi F., Azzollini N., Cassis P., Imberti B., Morigi M., Cugini D., Cavinato R.A., Todeschini M., Solini S., Sonzogni A., Perico N., Remuzzi G., Noris M. Pretransplant infusion of mesenchymal stem cells prolongs the survival of a semiallogeneic heart transplant through the generation of regulatory T cells. *J. Immunol.*, 2008, vol. 181, pp. 3933-3946.
22. Choi E.W., Shin I.S., Park S.Y., Park J.H., Kim J.S., Yoon E.J., Kang S.K., Ra J.C., Hong S.H. Reversal of serologic, immunologic, and histologic dysfunction in mice with systemic lupus erythematosus by long-term serial adipose tissue-derived mesenchymal stem cell transplantation. *Arthritis Rheum.*, 2012, vol. 64, pp. 243-253.
23. Clark L.B., Appleby M.W., Brunkow M.E., Wilkinson J.E., Ziegler S.F., Ramsdell F. Cellular and molecular characterization of the scurfy mouse mutant. *J. Immunol.*, 1999, vol. 162, pp. 2546-2554.
24. Cogne P.A., Minguell J.J. Phenotypical and functional properties of human bone marrow mesenchymal progenitor cells. *J. Cell. Physiol.*, 1999, vol. 181, pp. 67-73.
25. Comoli P., Ginevri F., Maccario R., Avanzini M.A., Marconi M., Groff A., Cometa A., Cioni M., Porretti L., Barberi W., Frasson F., Locatelli F. Human mesenchymal stem cells inhibit antibody production induced *in vitro* by allostimulation. *Nephrol Dial Transplant.*, 2008, vol. 23, pp. 1196-1202.
26. Cook D.N., Prosser D.M., Forster R., Zhang J., Kuklin N.A., Abbondanzo S.J., Niu X.D., Chen S.C., Manfra D.J., Wiekowski M.T., Sullivan L.M., Smith S.R., Greenberg H.B., Narula S.K., Lipp M., Lira S.A. CCR6 mediates dendritic cell localization, lymphocyte homeostasis, and immune responses in mucosal tissue. *Immunity*, 2000, vol. 12, pp. 495-503.
27. Corcione A., Benvenuto F., Ferretti E., Giunti D., Cappiello V., Cazzanti F., Risso M., Gualandi F., Mancardi G.L., Pistoia V., and Uccelli A. Human mesenchymal stem cells modulate B-cell functions. *Blood*, 2006, vol. 107, pp. 367-372.
28. Crisan M., Yap S., Casteilla L., Chen C.W., Corselli M., Park T.S., Andriolo G., Sun B., Zheng B., Zhang L., Norotte C., Teng P.N., Traas J., Schugar R., Deasy B.M., Badylak S., Buhring H.J., Giacobino J.P., Lazzari L., Huard J., Pault B. A perivascular origin for mesenchymal stem cells in multiple human organs. *Cell Stem Cell*, 2008, vol. 3, pp. 301-313.
29. Crop M.J., Baan C.C., Korevaar S.S., Ijzermans J.N., Weimar W., Hoogduijn M.J. Human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells induce explosive T-cell proliferation. *Stem Cells Dev.*, 2010, vol. 19, pp. 1843-1853.

30. da Silva Meirelles L., Chagastelles P.C., Nardi N.B. Mesenchymal stem cells reside in virtually all post-natal organs and tissues. *J. Cell Sci.*, 2006, vol. 119, pp. 2204-2013.
31. Dazzi F., Ramasamy R., Glennie S., Jones S.P., Roberts I. The role of mesenchymal stem cells in haemopoiesis. *Blood Rev.*, 2006, vol. 20, pp. 161-171.
32. Deans R.J., Moseley A.B. Mesenchymal stem cells. Biology and potential clinical uses. *Exp. Hematol.*, 2000, vol. 28, pp. 875-884.
33. DelaRosa O., Lombardo E. Modulation of adult mesenchymal stem cells activity by toll-like receptors: implications on therapeutic potential. *BMC Mediators Inflamm.*, 2010, 865601.
34. DelaRosa O., Sánchez-Correa B., Morgado S., Ramírez C., del Río B., Menta R., Lombardo E., Tarazona R., Casado J.G. Human adipose-derived stem cells impair natural killer cell function and exhibit low susceptibility to natural killer-mediated lysis. *Stem Cells Dev.*, 2012, vol. 21, pp. 1333-1343.
35. Di Ianni M., Del Papa B., De Ioanni M., Moretti L., Bonifacio E., Cecchini D., Sportoletti P., Falzetti F., Tabilio A. Mesenchymal cells recruit and regulate T regulatory cells. *Exp. Hematol.*, 2008, vol. 36, pp. 309-318.
36. Di Nicola M., Carlo-Stella C., Magni M., Milanese M., Longoni P.D., Matteucci P., Grisanti S., Gianni A.M. Human bone marrow stromal cells suppress T-lymphocyte proliferation induced by cellular or nonspecific mitogenic stimuli. *Blood*, 2002, vol. 99, pp. 3838-3843.
37. Djouad F., Plence P., Bony C., Tropel P., Apparailly F., Sany J., Noel D., Jorgensen C. Immunosuppressive effect of mesenchymal stem cells favors tumor growth in allogeneic animals. *Blood*, 2003, vol. 102, pp. 3837-3844.
38. Djouad F., Charbonnier L.M., Bouffi C., Louis-Plence P., Bony C., Apparailly F., Cantos C., Jorgensen C., Noel D. Mesenchymal stem cells inhibit the differentiation of dendritic cells through an interleukin-6-dependent mechanism. *Stem Cells*, 2007, vol. 25, pp. 2025-2032.
39. Dominici M., Le Blanc K., Mueller I., Slaper-Cortenbach I., Marini F., Krause D., Deans R., Keating A., Prockop D., Horwitz E. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy*, 2006, vol. 8, pp. 315-317.
40. Engela A.U., Baan C.C., Peeters A.M., Weimar W., Hoogduijn M.J. Interaction between adipose-tissue derived mesenchymal stem cells and regulatory T cells. *Cell Transplant.*, 2013, vol. 22, pp. 41-54.
41. English K., Barry F.P., Field-Corbett C.P., Mahon B.P. IFN-gamma and TNF-alpha differentially regulate immunomodulation by murine mesenchymal stem cells. *Immunol. Lett.*, 2007, vol. 110, pp. 91-100.
42. English K., Barry F.P., Mahon B.P. Murine mesenchymal stem cells suppress dendritic cell migration, maturation and antigen presentation. *Immunol. Lett.*, 2008, vol. 115, pp. 50-58.
43. Fontenot J.D., Gavin M.A., Rudensky A.Y. FoxP3 programs the development and function of CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells. *Nat. Immunol.*, 2003, vol. 4, pp. 330-336.
44. Friedenstein A.J., Petrakova K.V., Kurolesova A.I., Frolova G.P. Heterotopic of bone marrow. Analysis of precursor cells for osteogenic and hematopoietic tissues. *Transplantation.*, 1968, vol. 6, pp. 230-247.
45. Ge W., Jiang J., Baroja M.L., Arp J., Zassoko R., Liu W., Bartholomew A., Garcia B., Wang H. Infusion of mesenchymal stem cells and rapamycin synergize to attenuate alloimmune responses and promote cardiac allograft tolerance. *Am. J. Transplant.*, 2009, vol. 9, pp. 1760-1772.
46. Geissmann F., Manz M.G., Jung S., Sieweke M.H., Merad M., Ley K. Development of monocytes, macrophages, and dendritic cells. *Science*, 2010, vol. 327, pp. 656-661.
47. Gerdoni E., Gallo B., Casazza S., Musio S., Bonanni I., Pedemonte E., Mantegazza R., Frassoni F., Mancardi G., Pedotti R., Uccelli A. Mesenchymal stem cells effectively modulate pathogenic immune response in experimental autoimmune encephalomyelitis. *Ann. Neurol.*, 2007, vol. 61, pp. 219-227.
48. Gershon R. K., Kondo K. Cell interactions in the induction of tolerance: the role of thymic lymphocytes. *Immunology*, 1970, vol. 18, pp. 723-737.
49. Ghannam S., Pene J., Torcy-Moquet G., Jorgensen C., Yssel H. Mesenchymal stem cells inhibit human Th17 cell differentiation and function and induce a T regulatory cell phenotype. *J. Immunol.*, 2010, vol. 185, pp. 302-312.
50. Glennie S., Soeiro I., Dyson P.J., Lam E.W., Dazzi F. Bone marrow mesenchymal stem cells induce division arrest anergy of activated T cells. *Blood*, 2005, vol. 105, pp. 2821-2827.
51. Gray D., Gray M. What are regulatory B cells? *Eur. J. Immunol.*, 2010, vol. 40, pp. 2677-2679.
52. Griffin M.D., Ritter T. Mahon B.P. Immunological Aspects of Allogeneic Mesenchymal Stem Cell Therapies. *Human Gene Therapy*, 2010, vol. 21, pp. 1641-1655.
53. Gu Z., Akiyama K., Ma X., Zhang H., Feng X., Yao G., Hou Y., Lu L., Gilkeson G.S., Silver R.M., Zeng X., Shi S., Sun L. Transplantation of umbilical cord mesenchymal stem cells alleviates lupus nephritis in MRL/lpr mice. *Lupus*, 2010, vol. 19, pp. 1502-1514.
54. Haynesworth S.E., Baber M.A., Caplan A.I. Cell surface antigens on human marrow-derived mesenchymal cells are detected by monoclonal Abs. *Bone*, 1992, vol. 13, pp. 69-80.

55. Hendrikx T.K., van Gurp E.A., Sewgobind V.D., Mol W.M., Schoordijk W., Klepper M., Velthuis J.H., Geel A., Ijzermans J.N., Weimar W., Baan C.C. Generation of donor-specific regulatory T-cell function in kidney transplant patients. *Transplantation*, 2009, vol. 87, pp. 376-383.
56. Horwitz E.M., Le Blanc K., Dominici M., Mueller I., Slaper-Cortenbach I., Marini F.C., Deans R.J., Krause D.S., Keating A. Clarification of the nomenclature for MSC: The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy*, 2005, vol. 7, pp. 393-395.
57. Hoshino A., Chiba H., Nagai K., Ishii G., Ochiai A. Human vascular adventitial fibroblasts contain mesenchymal stem/progenitor cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2008, vol. 368, pp. 305-310.
58. Iwasaki, A., Kelsall, B.L. Localization of distinct Peyer's patch dendritic cell subsets and their recruitment by chemokines macrophage inflammatory protein (MIP)-3 α , MIP-3 β , and secondary lymphoid organ chemokine. *J. Exp. Med.*, 2000, vol. 191, pp. 1381-1394.
59. Ichii M., Oritani K., Yokota T., Schultz D.C., Holter J.L., Kanakura Y., Kincade P.W. Stromal cell-free conditions favorable for human B lymphopoiesis in culture. *J. Immunol. Meth.*, 2010, vol. 359, pp. 47-55.
60. Javazon E.H., Beggs K.J., Flake A.W. Mesenchymal stem cells: Paradoxes of passaging. *Exp. Hematol.*, 2004, vol. 32, pp. 414-425.
61. Jori F.P., Napolitano M.A., Melone M.A., Jori F.P., Napolitano M.A., Melone M.A., Cipollaro M., Cascino A., Altucci L., Peluso G., Giordano A., Galderisi U. Molecular pathways involved in neural *in vitro* differentiation of marrow stromal stem cells. *J. Cell Biochem.*, 2005, vol. 94, pp. 645-655.
62. Josefowicz S.Z., Lu L.F., Rudensky A.Y. Regulatory T cells: mechanisms of differentiation and function. *Annu Rev Immunol.*, 2012, vol. 30, pp. 531-64.
63. Ju X., Clark G., Hart D.N. Review of human DC subtypes. *Methods Mol Biol.*, 2010, vol. 595, pp. 3-20.
64. Kim D.H., Yoo K.H., Choi K.S., Choi J., Choi S.Y., Yang S.E., Yang Y.S., Im H.J., Kim K.H., Jung H.L., Sung K.W., Koo H.H. Gene expression profile of cytokine and growth factor during differentiation of bone marrow-derived mesenchymal stem cell. *Cytokine*, 2005, vol. 31, pp. 119-126.
65. Kim J., Hematti P. Mesenchymal stem cell-educated macrophages: A novel type of alternatively activated macrophages. *Exp. Hematol.*, 2009, vol. 37, pp. 1445-1453.
66. Klages K., Mayer C.T., Lahl K., Loddenkemper C., Teng M.W., Ngiow S.F., Smyth M.J., Hamann A., Huehn J., Sparwasser T. Selective depletion of FoxP3⁺ regulatory T cells improves effective therapeutic vaccination against established melanoma. *Cancer Res.*, 2010, vol. 70, pp. 7788-7799.
67. Komoda H., Okura H., Lee C.M., Sougawa N., Iwayama T., Hashikawa T., Saga A., Yamamoto-Kakuta A., Ichinose A., Murakami S., Sawa Y., Matsuyama A. Reduction of N-glycolylneuraminic acid xenoantigen on human adipose tissue-derived stromal cells / mesenchymal stem cells leads to safer and more useful cell sources for various stem cell therapies. *Tissue Eng. Part A*, 2010, vol. 16, pp. 1143-1155.
68. Krampera M., Glennie S., Dyson J., Scott D., Laylor R., Simpson E., Dazzi F. Bone marrow mesenchymal stem cells inhibit the response of naive and memory antigen-specific T cells to their cognate peptide. *Blood*, 2003, vol. 101, pp. 3722-3729.
69. Krampera M., Cosmi L., Angeli R., Pasini A., Liotta F., Andreini A., Santarlasci V., Mazzinghi B., Pizzolo G., Vinante F., Romagnani P., Maggi E., Romagnani S., Annunziato F. Role for interferon-gamma in the immunomodulatory activity of human bone marrow mesenchymal stem cells. *Stem Cells*, 2006, vol. 24, pp. 386-98.
70. Kucharzik T., Hudson J.T. 3rd, Waikel R.L., Martin W.D., Williams I.R. CCR6 expression distinguishes mouse myeloid and lymphoid dendritic cell subsets: Demonstration using a CCR6 EGFP knock-in mouse. *Eur. J. Immunol.*, 2000, vol. 32, pp. 104-112.
71. Labastie M.C., Cortés F., Roméo P.H., Dulac C., Péault B. Molecular identity of hematopoietic precursor cells emerging in the human embryo. *Blood*, 1998, vol. 92, pp. 3624-3635.
72. Le Blanc K., Tammik L., Sundberg B., Haynesworth S.E., Ringden O. Mesenchymal stem cells inhibit and stimulate mixed lymphocyte cultures and mitogenic responses independently of the major histocompatibility complex. *Scand J. Immunol.*, 2003, vol. 57, pp. 11-20.
73. Lee O.K., Kuo T.K., Chen W.M., Lee K.D., Hsieh S.L., Chen T.H. Isolation of multipotent mesenchymal stem cells from umbilical cord blood. *Blood*, 2004, vol. 103, pp. 1669-1675.
74. Li H., Guo Z.K., Li X.S., Hou C.M., Tang P.H., Mao N. Functional and phenotypic alteration of intrasplenic lymphocytes affected by mesenchymal stem cells in a murine allosplenocyte transfusion model. *Cell Transplant.* 2007, vol. 16, pp. 85-95.
75. Li Y.P., Paczesny S., Lauret E., Poirault S., Bordigoni P., Mekhloufi F., Hequet O., Bertrand Y., Ou-Yang J.P., Stoltz J.F., Miossec P., Eljaafari A. Human mesenchymal stem cells license adult CD34⁺ hemopoietic progenitor cells to differentiate into regulatory dendritic cells through activation of the Notch pathway. *J. Immunol.*, 2008, vol. 180, pp. 1598-1608.
76. Liotta F., Angeli R., Cosmi L., Fili L., Manuelli C., Frosali F., Mazzinghi B., Maggi L., Pasini A., Lisi V., Santarlasci V., Consoloni L., Angelotti M.L., Romagnani P., Parronchi P., Krampera M., Maggi E., Romagnani S.,

Annunziato F. Toll-like receptors 3 and 4 are expressed by human bone marrow-derived mesenchymal stem cells and can inhibit their T-cell modulatory activity by impairing Notch signaling. *Stem Cells*, 2008, vol. 26, pp. 279-289.

77. Liu W., Putnam A.L., Xu-Yu Z., Szot G. L., Lee M.R., Zhu S., Gottlieb P.A., Kapranov P., Gingeras T.R., Fazekas de St-Groth B., Clayberger C., Soper D.M., Ziegler S.F., Bluestone J.A. CD127 expression inversely correlates with FoxP3 and suppressive function of human CD4⁺Treg cells. *J. Exp. Med.*, 2006, vol. 203, pp. 1701-1711.

78. Lombardo E., DelaRosa O., Mancheno-Corvo P., Menta R., Ramirez C., Buscher D. Toll-like receptor-mediated signaling in human adipose-derived stem cells: Implications for immunogenicity and immunosuppressive potential. *Tissue Eng. Part A*, 2009, vol. 15, pp. 1579-1589.

79. Lu X., Liu T., Gu L., Huang C., Zhu H., Meng W., Xi Y., Li S., Liu Y. Immunomodulatory effects of mesenchymal stem cells involved in favoring type 2 T cell subsets. *Transpl. Immunol.*, 2009, vol. 22, pp. 55-61.

80. Lund F.E., Randall T.D. Effector and regulatory B cells: modulators of CD4⁺ T cell immunity. *Nature Reviews Immunology*, 2010, vol. 10, pp. 236-247.

81. Maby-El Hajjami H., Am -Thomas P., Pangault C., Tribut O., DeVos J., Jean R., Bescher N., Monvoisin C., Dulong J., Lamy T., Fest T., Tarte K. Functional alteration of the lymphoma stromal cell niche by the cytokine context: role of indoleamine-2,3 dioxygenase. *Cancer Res.*, 2009, vol. 69, pp. 3228-3237.

82. Maccario R., Podest M., Moretta A., Cometa A., Comoli P., Montagna D., Daut L., Ibatici A., Piaggio G., Pozzi S., Frassoni F., Locatelli F. 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, vol. 90, pp. 516-525.

83. Madec A.M., Mallone R., Afonso G., Abou Mrad E., Mesnier A., Eljaafari A., Thivolet C. Mesenchymal stem cells protect NOD mice from diabetes by inducing regulatory T cells. *Diabetologia*. 2009, vol. 52, pp. 1391-1399.

84. Magatti M., De Munari S., Vertua E., Nassauto C., Albertini A., Wengler G.S., Parolini O. Amniotic mesenchymal tissue cells inhibit dendritic cell differentiation of peripheral blood and amnion resident monocytes. *Cell Transplant.*, 2009, vol. 18, pp. 899-914.

85. Majesky M.W., Dong X.R., Høglund V., Mahoney Jr. W.M., Daum G. The adventitia: a dynamic interface containing resident progenitor cells. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.*, 2011, vol. 31, pp. 1530-1539.

86. Majumdar M.K., Keane-Moore M., Buyaner D., Hardy W.B., Moorman M.A., McIntosh K.R. and Mosca J.D. Characterization and functionality of cell surface molecules on human mesenchymal stem cells. *J. Biomed. Sci.*, 2002, vol. 10, pp. 228-241.

87. Masteller E.L., Warner M.R., Tang Q., Tarbell K.V., McDevitt H., Bluestone J.A. Expansion of functional endogenous antigen-specific CD4⁺ CD25⁺ regulatory T cells from nonobese diabetic mice. *J. Immunol.*, 2005, vol. 175, pp. 3053-3059.

88. Masten B.J., Yates J.L., Pollard Koga A.M., Lipscomb M.F. Characterization of accessory molecules in murine lung dendritic cell function: Roles for CD80, CD86, CD54, and CD40L. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, 1997, vol. 16, pp. 335-342.

89. McIntosh K., Zvonick S., Garrett S., Mitchell J.B., Floyd Z.E., Hammill L., Kloster A., Di Halvorsen Y., Ting J.P., Storms R.W., Goh B., Kilroy G., Wu X., Gimble J.M. The immunogenicity of human adipose-derived cells: temporal changes *in vitro*. *Stem Cells*, 2006, vol. 24, pp. 1246-1253.

90. Meisel R., Zibert A., Laryea M., Göbel U., Däubener W., Dilloo D. Human bone marrow stromal cells inhibit allogeneic T-cell responses by indoleamine 2,3-dioxygenase-mediated tryptophan degradation. *Blood*, 2004, vol. 103, pp. 4619-4621.

91. Montecino-Rodriguez E., Dorshkind K. B-1 B Cell Development in the Fetus and Adult. *Immunity*, 2012, vol. 36, pp. 13-21.

92. Morelli A.E., Thomson A.W. Dendritic cells: Regulators of alloimmunity and opportunities for tolerance induction. *Immunol. Rev.*, 2003, vol. 196, pp. 125-146.

93. Morikawa S., Mabuchi Y., Kubota Y., Nagai Y., Niibe K., Hiratsu E., Suzuki S., Miyauchi-Hara C., Nagoshi N., Sunabori T., Shimmura S., Miyawaki A., Nakagawa T., Suda T., Okano H., Matsuzaki Y. Prospective identification, isolation, and systemic transplantation of multipotent mesenchymal stem cells in murine bone marrow. *J. Exp. Med.*, 2009, vol. 206, pp. 2483-2496.

94. Musso A., Zocchi M.R., Poggi A. Relevance of the mevalonate biosynthetic pathway in the regulation of bone marrow mesenchymal stromal cell-mediated effects on T-cell proliferation and B-cell survival. *Haematologica*, 2011, vol. 96, pp. 16-23.

95. Najjar M., Raicevic G., Boufker H.I., Fayyad Kazan H., De Bruyn C., Meuleman N., Bron D., Toungouz M., Lagneaux L. Mesenchymal stromal cells use PGE2 to modulate activation and proliferation of lymphocyte subsets: Combined comparison of adipose tissue, Wharton's Jelly and bone marrow sources. *Cell Immunol.*, 2010, vol. 264, pp. 171-179.

96. Najjar M., Rouas R., Raicevic G., Boufker H.I., Lewalle P., Meuleman N., Bron D., Toungouz M., Martiat P., Lagneaux L. Mesenchymal stromal cells promote or suppress the proliferation of T lymphocytes from cord blood and peripheral blood: the importance of low cell ratio and role of interleukin-6. *Cytotherapy*, 2009, vol. 11, pp. 570-583.

97. Nauta A.J., Westerhuis G., Kruisselbrink A.B., Lurvink E.G., Willemze R., Fibbe W.E. Donor-derived mesenchymal stem cells are immunogenic in an allogeneic host and stimulate donor graft rejection in a nonmyeloablative setting. *Blood*, 2006, vol. 108, pp. 2114-2120.
98. Nauta A.J., Kruisselbrink A.B., Lurvink E., Willemze R., Fibbe W.E. Mesenchymal stem cells inhibit generation and function of both CD34⁺-derived and monocytederived dendritic cells. *J. Immunol.*, 2006, vol. 177, 2080-2087.
99. Nemeth K., Leelahavanichkul A., Yuen P.S., Mayer B., Parmelee A., Doi K., Robey P.G., Leelahavanichkul K., Koller B.H., Brown J.M., Hu X., Jelinek I., Star R.A., Mezey E. Bone marrow stromal cells attenuate sepsis via prostaglandin E₂-dependent reprogramming of host macrophages to increase their interleukin-10 production. *Nat. Med.*, 2009, vol. 15, pp. 42-49.
100. Nishikawa H., Sakaguchi S. Regulatory T cells in tumor immunity. *Int. J. Cancer*, 2010, vol. 127, pp. 759-767.
101. Ohtaki H., Ylostalo J.H., Foraker J.E., Robinson A.P., Reger R.L., Shioda S., Prockop D.J. Stem/progenitor cells from bone marrow decrease neuronal death in global ischemia by modulation of inflammatory/immune responses. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 2008, vol. 105, pp. 14638-14643.
102. . Opitz C.A., Litzenburger U.M., Lutz C., Lanz T.V., Tritschler I., Koppel A., Tolosa E., Hoberg M., Anderl J., Aicher W.K., Weller M., Wick W., Platten M. Toll-like receptor engagement enhances the immunosuppressive properties of human bone marrow-derived mesenchymal stem cells by inducing indoleamine-2,3-dioxygenase-1 via interferon-beta and protein kinase R. *Stem Cells*, 2009, vol. 27, pp. 909-919.
103. Osterholzer J.J., Ames T., Polak T., Sonstein J., Moore B.B., Chensue S.W., Toews G.B., Curtis J.L. CCR2 and CCR6, but not endothelial selectins, mediate the accumulation of immature dendritic cells within the lungs of mice in response to particulate antigen. *J. Immunol.*, 2005, vol. 175, pp. 874-883.
104. Oswald J., Boxberger S., Jorgensen B., Feldmann S., Ehninger G., Bornhäuser M., Werner C. Mesenchymal stem cells can be differentiated into endothelial cells *in vitro*. *Stem Cells*, 2004, vol. 22, pp. 377-384.
105. Pevsner-Fischer M., Morad V., Cohen-Sfady M., Rousoo-Noori L., Zanin-Zhorov A., Cohen S., Cohen I.R., Zipori D. Toll-like receptors and their ligands control mesenchymal stem cell functions. *Blood*, 2007, vol. 109, pp. 1422-1432.
106. Phinney D.G. Building a Consensus Regarding the Nature and Origin of Mesenchymal Stem Cells. *J. Cell. Biochem.*, 2002, suppl. 38, pp. 7-12.
107. Pittenger M.F., Mackay A.M., Beck S.C., Jaiswal R.K., Douglas R., Mosca J.D., Moorman M.A., Simonetti D.W., Craig S., Marshak D.R. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science*, 1999, vol. 284, pp. 143-147.
108. Popp F.C., Eggenhofer E., Renner P., Slowik P., Lang S.A., Kaspar H., Geissler E.K., Piso P., Schlitt H.J., Dahlke M.H. Mesenchymal stem cells can induce long-term acceptance of solid organ allografts in synergy with low-dose mycophenolate. *Transpl. Immunol.*, 2008, vol. 20, pp. 55-60.
109. Potian J.A., Aviv H., Ponzio N.M., Harrison J.S., Rameshwar P. Veto-like activity of mesenchymal stem cells: functional discrimination between cellular responses to alloantigens and recall antigens. *J. Immunol.*, 2003, vol. 171, pp. 3426-3434.
110. Prevosto C., Zancolli M., Canevali P., Zocchi M.R., Poggi A. Generation of CD4⁺ or CD8⁺ regulatory T cells upon mesenchymal stem cell-lymphocyte interaction. *Haematologica*, 2007, vol. 92, pp. 881-888.
111. Rafei M., Hsieh J., Fortier S., Li M., Yuan S., Birman E., Forner K., Boivin M.N., Doody K., Tremblay M., Annabi B., Galipeau J. Mesenchymal stromal cell-derived CCL2 suppresses plasma cell immunoglobulin production via STAT3 inactivation and PAX5 induction. *Blood*, 2008, vol. 112, pp. 4991-4998.
112. Raffaghello L., Bianchi G., Bertolotto M., Montecucco F., Busca A., Dallegri F., Ottonello L., Pistoia V. Human mesenchymal stem cells inhibit neutrophil apoptosis: a model for neutrophil preservation in the bone marrow niche. *Stem Cells*, 2008, vol. 26, pp. 151-162.
113. Rasmusson I. Immune modulation by mesenchymal stem cells. *Exp. Cell Res.*, 2006, vol. 312, pp. 2169-2179.
114. Rasmusson I., Ringden O., Sundberg B., Le Blanc K. Mesenchymal stem cells inhibit the formation of cytotoxic T lymphocytes, but not activated cytotoxic T lymphocytes or natural killer cells. *Transplantation*, 2003, vol. 76, pp. 1208-1213.
115. Rasmusson I., Le Blanc K., Sundberg B., Ringden O. Mesenchymal stem cells stimulate antibody secretion in human B cells. *Scand. J. Immunol.*, 2007, vol. 65, pp. 336-343.
116. Romanov Y.A., Svintsitskaya V.A., Smirnov V.N. Searching for alternative sources of postnatal human mesenchymal stem cells: candidate MSC-like cells from umbilical cord. *Stem Cells*, 2003, vol. 21, pp. 105-110.
117. Romieu-Mourez R., Francois M., Boivin M.N., Bouchentouf M., Spaner D.E., Galipeau J. Cytokine modulation of TLR expression and activation in mesenchymal stromal cells leads to a proinflammatory phenotype. *J. Immunol.*, 2009, vol. 182, pp. 7963-7973.
118. Rossant J. Stem cells from the mammalian blastocyst. *Stem Cells*, 2001, vol. 19, pp. 477-482.
119. Ryan J.M., Barry F.P., Murphy J.M., Mahon B.P. Mesenchymal stem cells avoid allogeneic rejection. *BMC J. Inflamm. (Lond)*, 2005, vol. 2, art. 8.

120. Sagaert X., De Wolf-Peeters C Classification of B-cells according to their differentiation status, their micro-anatomical localization and their developmental lineage. *Immunology Letters*, 2003, pp. 179-186
121. Sacchetti B., Funari A., Michienzi S., Di Cesare S., Piersanti S., Saggio I., Tagliafico E., Ferrari S., Robey P.G., Riminucci M., Bianco P. Self-renewing osteoprogenitors in bone marrow sinusoids can organize a hematopoietic microenvironment. *Cell*, 2007, vol. 131, pp. 324-336.
122. Sakaguchi S., Sakaguchi N., Asano M., Itoh M., Toda M. Immunologic self-tolerance maintained by activated T cells expressing IL-2 receptor α -chains (CD25). Breakdown of a single mechanism of self-tolerance causes various autoimmune diseases. *J. Immunol.*, 1995, vol. 155, pp. 1151-1164.
123. Sarugaser R., Lickorish D., Baksh D., Hosseini M.M., Davies J.E. Human umbilical cord perivascular (HUCPV) cells: a source of mesenchymal progenitors. *Stem Cells*, 2005, vol. 23, no. 2, pp. 220-229.
124. Schena F., Gambini C., Gregorio A., Mosconi M., Reverberi D., Gattorno M., Casazza S., Uccelli A., Moretta L., Martini A., Traggiai E. Interferon- γ -dependent inhibition of B cell activation by bone marrow-derived mesenchymal stem cells in a murine model of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.*, 2010, vol. 62, pp. 2776-2786.
125. Schraufstatter I.U., Discipio R.G., Zhao M., Khaldoyanidi S.K. C3a and C5a are chemotactic factors for human mesenchymal stem cells, which cause prolonged ERK1/2 phosphorylation. *J. Immunol.*, 2009, vol. 182, pp. 3827-3836.
126. Schu S., Nosov M., O'Flynn L., Shaw G., Treacy O., Barry F., Murphy M., O'Brien T., Ritter T. Immunogenicity of allogeneic mesenchymal stem cells. *J. Cell. Mol. Med.*, 2011, pp. 1582-4934 doi:10.1111/j.
127. Seddiki N., Santner-Nanan B., Martinson J., Zaunders J., Sasson S., Landay A., Solomon M., Selby W., Alexander S.I., Nanan R., Kelleher A., Fazekas de St Groth B. Expression of interleukin IL-2 and IL-7 receptors discriminates between human regulatory and activated T cells. *J. Exp. Med.*, 2006, vol. 203, pp. 1693-700.
128. Selmani Z., Naji A., Zidi I., Favier B., Gaiffe E., Obert L., Borg C., Saas P., Tiberghien P., Rouas-Freiss N., Carosella E.D., Deschaseaux F. 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*, vol. 2008, vol. 26, pp. 212-222.
129. Shevach E.M., Thornton A., Suri-Payer E. T lymphocyte-mediated control of autoimmunity. *Novartis Found. Symp.*, 1998, vol. 215, pp. 200-211; discussion pp. 211-230.
130. Sotiropoulou P.A., Perez S.A., Gritzapis A.D., Baxevas C.N., Papamichail M. Interactions between human mesenchymal stem cells and natural killer cells. *Stem Cells*, 2006, vol. 24, pp. 74-85.
131. Spaggiari G.M., Capobianco A., Abdelrazik H., Becchetti F., Mingari M.C., Moretta L. Mesenchymal stem cells inhibit natural killer-cell proliferation, cytotoxicity, and cytokine production: Role of indoleamine 2,3-dioxygenase and prostaglandin E2. *Blood*, 2008, vol. 111, pp. 1327-1333.
132. Steinman R.M., Banchereau J. Taking dendritic cells into medicine. *Nature*. 2007, vol. 449, pp. 419-426.
133. Steinman, R.M., Nussenzweig, M.C. Avoiding horror autotoxicus The importance of dendritic cells in peripheral T cell tolerance. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 2002, vol. 99, pp. 351-358.
134. Stout R.D., Watkins S.K., Suttles J. Functional plasticity of macrophages: In situ reprogramming of tumor-associated macrophages. *J. Leukoc. Biol.*, 2009, vol. 86, pp. 1105-1109.
135. Sun L., Akiyama K., Zhang H., Yamaza T., Hou Y., Zhao S., Xu T., Le A., Shi S. Mesenchymal stem cell transplantation reverses multiorgan dysfunction in systemic lupus erythematosus mice and humans. *Stem Cells*, 2009, vol. 27, pp. 1421-1432.
136. Suva D., Passweg J., Arnaudeau S., Hoffmeyer P., Kindler V. *In vitro* activated human T lymphocytes very efficiently attach to allogeneic multipotent mesenchymal stromal cells and transmigrate under them. *J. Cell Physiol.* 2008, vol. 214, no. 3, pp. 588-94.
137. Tabera S., Pérez-Simón J.A., Díez-Campelo M., Sánchez-Abarca L.I., Blanco B., López A., Benito A., Ocio E., Sánchez-Guijo F.M., Cañizo C., San Miguel J.F. The effect of mesenchymal stem cells on the viability, proliferation and differentiation of B-lymphocytes. *Haematologica*, 2008, vol. 93, pp. 1301-1309.
138. Tallone T., Realini C., Böhmeler A., Kornfeld C., Vassalli G., Moccetti T., Bardelli S. Soldati G. Adult Human Adipose Tissue Contains Several Types of Multipotent Cells. *J. Cardiovasc. Trans. Res.*, 2011, vol. 4, pp. 200-210.
139. Tang Q., Bluestone J.A. The FoxP3⁺ regulatory T cell: A jack of all trades, master of regulation. *Nat. Immunol.*, 2008, vol. 9, pp. 239-244.
140. Tarnok A., Ulrich H., Bocsi J. Phenotypes of Stem Cells from Diverse Origin. *Cytometry A*, 2010, vol. 77, pp. 6-10.
141. Tavian M., Hallais M.F., Péault B. Emergence of intraembryonic hematopoietic precursors in the pre-liver human embryo. *Development*, 1999, vol. 126, pp. 793-803.
142. Tavian M., Zheng B., Oberlin E., Crisan M., Sun B., Huard J., Peault B. The vascular wall as a source of stem cells. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 2005, vol. 1044, pp. 41-50.
143. Tesar V. Monocyte 'reprogramming' and mortality in septic patients with acute kidney injury. *Blood Purif.*, 2008, vol. 26, pp. 186-187.

144. Tilki D., Hohn H. P., Ergun B., Rafii S., Ergun S. Emerging biology of vascular wall progenitor cells in health and disease. *Trends in Molecular Medicine*, 2009, vol. 15, pp. 501-509.
145. Tokcaer-Keskin Z., Akar A.R., Ayaloglu-Butun F., Terzioglu-Kara E., Durdu S., Ozyurda U., Ugur M., Akcali K.C. Timing of induction of cardiomyocyte differentiation for *in vitro* cultured mesenchymal stem cells: A perspective for emergencies. *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 2009, vol. 87, pp. 143-150.
146. Tomchuck S.V.L., Zwezdaryk K.J., Coffelt S.B., Waterman, R.S., Danka E.S., Scandurro A.B. Toll-like receptors on human mesenchymal stem cells drive their migration and immunomodulating responses. *Stem Cells*, 2008, vol. 26, pp. 99-107.
147. Traggiai E., Volpi S., Schena F., Gattorno M., Ferlito F., Moretta L., Martini A. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells induce both polyclonal expansion and differentiation of B cells isolated from healthy donors and systemic lupus erythematosus patients. *Stem Cells*, 2008, vol. 26, pp. 562-569.
148. Tse W.T., Pendleton J.D., Beyer W.M., Egalka M.C., Guinan E.C. Suppression of allogeneic T-cell proliferation by human marrow stromal cells: implications in transplantation. *Transplantation*, 2003, vol. 75, pp. 389-397.
149. Tu Z., Li Q., Bu H., Lin F. Mesenchymal stem cells inhibit complement activation by secreting factor H. *Stem Cells Dev.*, 2010, vol. 19, pp. 1803-1809.
150. Turnquist H.R., Thomson A.W. Taming the lions: Manipulating dendritic cells for use as negative cellular vaccines in organ transplantation. *Curr. Opin. Organ Transplant.*, 2008, vol. 13, pp. 350-357.
151. Tyndall A., Walker U.A., Cope A., Dazzi F., De Bari C., Fibbe W., Guiducci S., Jones S., Jorgensen C., Le Blanc K., Luyten F., McGonagle D., Martin I., Bocelli-Tyndall C., Pennesi G., Pistoia V., Pitzalis C., Uccelli A., Wulffraat N., Feldmann M. Immunomodulatory properties of mesenchymal stem cells: a review based on an interdisciplinary meeting held at the Kennedy Institute of Rheumatology Division, London, UK, 31 October 2005. *Arthritis Res. Ther.*, 2007, vol. 9, p. 301.
152. Uccelli A., Moretta L., Pistoia V. Immunoregulatory function of mesenchymal stem cells. *Eur. J. Immunol.*, 2006, vol. 36, pp. 2566-2573.
153. van den Berk L.C., Roelofs H., Huijs T., Siebers-Vermeulen K.G., Raymakers R.A., Kogler G., Figdor C.G., Torensma R. Cord blood mesenchymal stem cells propel human dendritic cells to an intermediate maturation state and boost interleukin-12 production by mature dendritic cells. *Immunology*, 2009, vol. 128, pp. 564-572.
154. Waldmann H., Adams E., Fairchild P., Cobbold S. Infectious tolerance and the long-term acceptance of transplanted tissue. *Immunol. Rev.*, 2006, vol. 212, pp. 301-313.
155. Wang Z.J., Zhang F.M., Wang L.S., Yao Y.W., Zhao Q., Gao X. Lipopolysaccharides can protect mesenchymal stem cells (MSCs) from oxidative stress-induced apoptosis and enhance proliferation of MSCs via Toll-like receptor (TLR)-4 and PI3K/Akt. *Cell Biol. Int.* 2009, vol. 33, 665-674.
156. Wang Q., Sun B., Wang D., Ji Y., Kong Q., Wang G., Wang J., Zhao W., Jin L., Li H. Murine bone marrow mesenchymal stem cells cause mature dendritic cells to promote T-cell tolerance. *Scand. J. Immunol.*, 2008, vol. 68, pp. 607-615.
157. Youd M., Blickarz C., Woodworth L., Touzjian T., Edling A., Tedstone J., Ruzek M., Tubo R., Kaplan J., Lodie T. Allogeneic mesenchymal stem cells do not protect NZBxNZW F1 mice from developing lupus disease. *Clin. Exp. Immunol.*, 2010, vol. 161, pp. 176-186.
158. Yang M., Rui K., Wang S., Lu L. Regulatory B cells in autoimmune diseases. *Cell. Mol. Immunol.*, 2013, vol. 10, pp. 122-132.
159. Zannettino A.C., Paton S., Arthur A., Khor F., Itescu S., Gimble J.M., Gronthos S. Multipotential human adipose-derived stromal stem cells exhibit a perivascular phenotype *in vitro* and *in vivo*. *J. Cell Physiol.*, 2008, vol. 214, no. 2, pp. 413-421.
160. Zappia E., Casazza S., Pedemonte E., Benvenuto F., Bonanni I., Gerdoni E., Giunti D., Ceravolo A., Cazzanti F., Frassoni F., Mancardi G., Uccelli A. Mesenchymal stem cells ameliorate experimental autoimmune encephalomyelitis inducing T-cell anergy. *Blood*, 2005, vol. 106, pp. 1755-1761.
161. Zelenika D., Adams E., Humm S., Lin C.Y., Waldmann H., Cobbold, S.P. The role of CD4⁺ T-cell subsets in determining transplantation rejection or tolerance. *Immunol. Rev.* 2001, vol. 182, pp. 164-179.
162. Zhang X. Regulatory functions of innate-like B cells. *Cellular & Molecular Immunology*, 2013, vol. 10, pp. 113-121.
163. Zhang Y., Li C., Jiang X., Zhang S., Wu Y., Liu B., Tang P., Mao N. Human placenta-derived mesenchymal progenitor cells support culture expansion of long-term culture-initiating cells from cord blood CD34⁺ cells. *Exp. hematology*, 2004, vol. 32, pp. 657-664.
164. Zhang B., Liu R., Shi D., Liu X., Chen Y., Dou X., Zhu X., Lu C., Liang W., Liao L., Zenke M., Zhao R.C. Mesenchymal stem cells induce mature dendritic cells into a novel Jagged-2-dependent regulatory dendritic cell population. *Blood*, 2009, vol. 113, pp. 46-57.

165. Zhou K., Zhang H., Jin O., Feng X., Yao G., Hou Y., Sun L. Transplantation of human bone marrow mesenchymal stem cell ameliorates the autoimmune pathogenesis in MRL/lpr mice. *Cell. Mol. Immunol.*, 2008, vol. 6, pp. 417-424.
166. Zhu Y., Liu T., Song K., Fan X., Ma X., Cui Z. Adipose-derived stem cell: a better stem cell than BMSC. *Cell Biochem. Funct.*, 2008, vol. 26, pp. 664-675.
167. Zimmerlin L., Donnenberg S., Pfeifer M.E., Meyer E.M., Péault B., Rubin J.P., Donnenberg A.D. Stromal vascular progenitors in adult human adipose tissue. *Cytometry Part A*, 2010, vol. 77, pp. 22-30.
168. Zou W. Regulatory T cells, tumour immunity and immunotherapy. *Nat. Rev. Immunol.*, 2006, vol. 4, pp. 295-307.