

## تأثیر سلول‌های بنیادی مزانشیمی بر روند تنظیم عملکرد سلول‌های سیستم ایمنی بدن و کاربرد این سلول‌ها در ترمیم شکستگی استخوان

\*مصطفی شاهرزایی<sup>۱</sup>، احمد عریان<sup>۲</sup>، سید امیر کمالی<sup>۳</sup>، بابک شکارچی<sup>۴</sup>

### چکیده

**مقدمه:** هر ساله میلیون‌ها شکستگی بافت استخوانی در سراسر دنیا اتفاق می‌افتد. تعداد بسیاری از این شکستگی‌ها در صورت عدم درمان سبب شکستگی‌های جوش نخورده و یا بد جوش خورده می‌شوند و نیازمند مداخلات درمانی پزشکی هستند. در این مطالعه مروری، روند فعالیت سیستم ایمنی و سایتوکاین‌های آنها بر ترمیم بافت استخوانی و همچنین تأثیر سلول‌های بنیادی مزانشیمی بر روند تعامل با سلول‌های سیستم ایمنی و اثر آن بر روند ترمیم بافت استخوانی مورد بررسی قرار گرفته است.

**روش بررسی:** یک جستجوی مروری از پایگاه‌های اطلاعاتی شامل پابمد، گوگل اسکولار و اسکوپوس برای شناسایی مطالعات مرتبط تا پایان سال ۲۰۱۷ انجام شد. از کلمات کلیدی سلول‌های بنیادی مزانشیمی، سیستم ایمنی بدن، التهاب، ترمیم استخوان و مهندسی بافت استفاده شده است.

**یافته‌ها:** سیستم ایمنی و التهاب اولیه نقش بسیار مهمی را در فرآیند ترمیم بلافاصله پس از رخداد شکستگی برعهده دارد. با این حال نشان داده شده است که روند طولانی مدت التهاب می‌تواند به عنوان یک عامل بازدارنده در روند ترمیم استخوان ایفای نقش نماید. تاکنون روند دقیق و سازوکار اصلی سیستم ایمنی بر اساس سایتوکاین‌های ترشح شده از سلول‌های التهابی در فرایند ترمیم استخوانی ناشناخته مانده است. برخی از این واسطه‌های التهابی در تشکیل بافت جدید استخوانی به عنوان محرک عمل می‌کنند، حال آنکه برخی دیگر به عنوان عامل مهار کننده فعالیت می‌کنند.

**بحث و نتیجه‌گیری:** از گذشته تاکنون درمان با استفاده از سلول‌های بنیادی به عنوان یکی از جذاب‌ترین روش‌های ترمیم بافت‌های آسیب‌دیده و به‌خصوص مهندسی بافت استخوان مورد توجه بوده است. سلول‌های بنیادی مزانشیمی به عنوان یکی از سلول‌های رده‌های بنیادی نه تنها می‌توانند به رده سلول‌های پیش‌ساز استئوبلاستیک تمایل پیدا کنند بلکه توانایی تنظیم سیستم ایمنی بدن را از طریق برخی از سازوکارها نیز دارا هستند.

**کلمات کلیدی:** سلول‌های بنیادی مزانشیمی، سیستم ایمنی بدن، التهاب، مهندسی بافت

## مقدمه

سلول‌ها بیان کرده و از این طریق آنها در مقابل پاسخ‌های ایمنی سلول‌های ایمنی کشنده مصونیت خواهند یافت و دوم آنکه این سلول‌ها به‌طور کلی مولکول MHC Type II و یا سایر مولکول‌هایی که تحریک‌کننده سیستم ایمنی هستند (CD40، CD40L، CD80 و CD86) را که موجب رد پیوند بافتی خواهند شد را بیان نمی‌کنند [۱۱]. در این مطالعه مروری، روند فعالیت سیستم ایمنی و سایتوکاین‌های آنها بر ترمیم بافت استخوانی و همچنین تأثیر سلول‌های بنیادی مزانشیمی بر روند تعامل با سلول‌های سیستم ایمنی و اثر آن بر روند ترمیم بافت استخوانی مورد بررسی قرار گرفته است.

## روش بررسی

پژوهش حاضر یک مطالعه مروری است که در سال ۱۳۹۶ انجام شده است و در آن به بررسی کلیه گزارشات و مقالات منتشر شده مرتبط با موضوع از طریق جستجو در پایگاه‌های اطلاعاتی شامل پابمد، گوگل اسکولار و اسکوپوس از ژانویه ۲۰۰۰ تا پایان دسامبر سال ۲۰۱۷ پرداخته شده است. از کلمات کلیدی سلول‌های بنیادی مزانشیمی، سیستم ایمنی بدن، التهاب، ترمیم استخوان و مهندسی بافت استفاده شده است. ۱۴۳۲ مقاله با استفاده از این پایگاه‌های اطلاعاتی و با استفاده از کلمات کلیدی ذکر شده یافت شد که از این میان تنها تعداد ۱۹ مقاله در این زمینه به‌علت داشتن محتوایی مبنی بر ارتباط مستقیم سلول‌های بنیادی مزانشیمی و تنظیم سیستم ایمنی در روند ترمیم بافت استخوانی یافت شده و مورد بررسی قرار گرفتند. مقالاتی که این ارتباط محتوایی در آنها مشخص گردید وارد مطالعه گردیدند و سایر مقالات از مطالعه خارج شدند.

## یافته‌ها

## نقش آماس در ترمیم طبیعی نقیصه‌های استخوانی

ترمیم نقیصه‌های استخوانی یکی از فرآیندهای بیولوژیک

مهندسی بافت استخوان و طب ترمیمی از جمله زمینه‌های چند رشته‌ای در پزشکی زیستی هستند. این بخش از دانش پزشکی با به‌کارگیری علم مهندسی، علم مواد و بیولوژی سلولی به‌دنبال گسترش سازه‌های بیولوژیک به‌منظور تأمین، نگهداری و بهبود بخشیدن عملکرد ارگان‌های آسیب دیده از جمله بافت استخوان است [۱]. عوامل بسیار زیادی بر روند ترمیم بافت استخوانی، حجم توده استخوانی و سلامت این بافت مؤثر بوده [۵-۲] و اخیراً روش‌های درمانی نوینی در درمان شکستگی‌های وسیع استخوانی پیشنهاد شده‌اند. در این خصوص، استفاده از سلول‌های بنیادی پیش‌ساز سلول<sup>۱</sup> جایگاه ویژه‌ای را در طب بازساختی استخوان پیدا کرده است. سلول‌های بنیادی مزانشیمی به‌عنوان یکی از انواع سلول‌های بنیادی مطرح است که توانایی تقسیم و تمایز به محدوده وسیعی از سلول‌ها از قبیل استئوبلاست، کندروبلاست و سلول‌های چربی را دارا است [۶]. اخیراً مشخص شده است که سلول‌های بنیادی مزانشیمی به‌عنوان عاملی در جهت تنظیم سیستم ایمنی بدن عمل کرده و از این‌رو استفاده آنها به‌عنوان یک عامل درمانی در مهندسی بافت استخوان مورد توجه قرار گرفته است [۹-۷]. سلول‌های بنیادی مزانشیمی منشأ گرفته از بافت چربی به‌صورت اختصاصی به‌عنوان یک سلول کاملاً مناسب در درمان‌های وابسته به سلول می‌تواند مورد استفاده قرار بگیرد و جایگزین مناسبی برای سلول‌های بنیادی مزانشیمی منشأ گرفته از مغز استخوان باشد. این سلول‌ها دارای مزیت‌های فراوانی از قبیل جداسازی آسان، توانایی تکثیر و تمایز راحت‌تر از سلول بنیادی مزانشیمی منشأ گرفته از مغز استخوان با کمترین عوارض جانبی هستند [۱۰]. سلول‌های بنیادی مزانشیمی می‌توانند از دو سازوکار اصلی از پاسخ سیستم ایمنی بدن مصون بمانند. به‌طور کلی سلول‌های بنیادی مزانشیمی مولکول MHC Type I را بسیار کمتر از سایر

1. Multipotent progenitor stem cells

بسیار منحصر به فرد بوده که در نتیجه آن ابتدا کالوس<sup>۱</sup> بافت نرم تشکیل شده و پس از آن این کالوس شکل گرفته معدنی شده و نهایتاً بازسازی<sup>۲</sup> خواهد شد. در فاز ابتدایی ترمیم نقیصه استخوانی، سلول‌های التهابی نقش بسیار مهمی را در آزادسازی واسطه‌های شیمیایی خاص به‌منظور فراخوان و فعال‌سازی طیف وسیعی از سلول‌های ایمنی و یا سلول‌های بنیادی و همچنین تمایز آنها بر عهده دارند [۱۲، ۱۳]. سلول‌های التهابی نظیر سلول‌های لنفوسیت T، B و ماکروفاژها به‌عنوان اصلی‌ترین سلول‌های مشارکت‌کننده در فرایند ترمیم استخوانی شناخته می‌شوند. با این حال اخیراً برخی از مطالعات بیان داشتند که سلول‌های لنفوسیت T و واسطه‌های شیمیایی آزاد شده به‌وسیله آنان نظیر IFN- $\gamma$  و TNF- $\alpha$  به‌صورت قابل توجهی سبب مهار فرایند ترمیم بافت استخوانی می‌شوند [۱۴]. همچنین تأکید شده است که سلول‌های لنفوسیت T نقشی اساسی را در بلوغ استئوکلست‌ها بر عهده دارند. علاوه بر اینها، نشان داده شده است که TNF- $\alpha$  می‌تواند عملکرد پیش-آپوپتوزی بر سلول‌های استئوبلاستی داشته باشد و سطوح پیش‌سازهای التهابی را افزایش دهد که می‌تواند سبب تخریب بافت استخوانی گردد [۱۵]. در سوی مقابل نقش برخی از واسطه‌های التهابی نظیر اینترلوکین-۱۰ در فرایند تشکیل بافت استخوانی و تقویت ترمیم نقیصه‌های استخوانی پیش از این به اثبات رسیده است و نشان داده شده است که این فاکتور روند بازجذب بافت استخوانی را تنظیم کرده و عدم وجود این فاکتور کاهش میزان حجم توده استخوانی، شکنندگی استخوان و عدم جوش خوردگی‌های نقیصه‌های استخوانی را به‌دنبال خواهد داشت [۱۶].

در فاز دوم فرایند التهاب (فاز مزمن) نقش ماکروفاژها در محل نقیصه یا شکستگی کاملاً مشخص و محرز است. این سلول‌ها به دو دسته کلی ماکروفاژ تیپ ۱ و ۲ تقسیم‌بندی

1. Callus
2. Remodeling

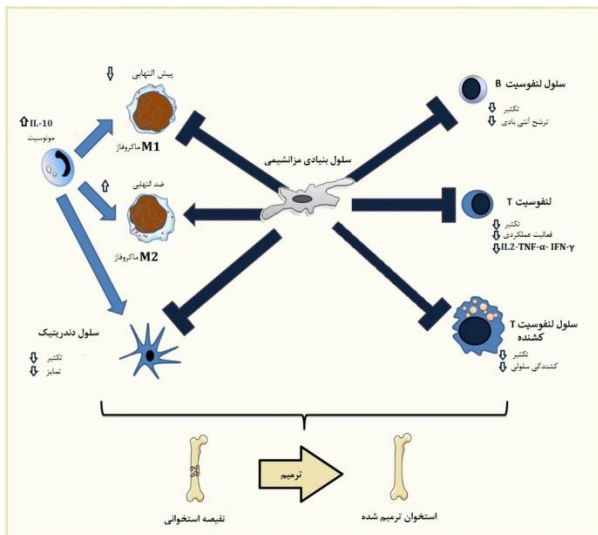
می‌شوند. ماکروفاژها نقش بسیار مهمی را در طی فرایند ترمیم استخوانی برعهده دارند که از جمله می‌توان به فاگوسیتوز سلول‌های نکروز شده و باکتری‌ها و حذف هماتوم اشاره نمود که سبب آزادسازی سایتوکاین‌ها و ترشح فاکتورهای رشد در محل نقیصه می‌شود. مجموعه این فاکتورها و عملکرد سلول‌های ماکروفاژ به تسریع روند انتقال فاز التهابی به فاز تکثیری در فرایند ترمیم استخوانی کمک شایان توجهی می‌نماید [۱۶]. دو نوع پاسخ التهابی در برابر سلول‌های خارجی و بافت‌های پیوند شده وجود دارد. در پاسخ التهابی نوع یک سلول‌های لنفوسیت Th1 سبب فعال‌سازی ماکروفاژهای نوع یک شده که منجر به رخداد فرایند التهاب و در نتیجه پس زدن پیوند خواهد شد. در سوی مقابل، در پاسخ نوع دوم تیترهای نوع ۲ سلول‌های لنفوسیت Th2، فرایند تشکیل ماکروفاژهای تیپ دو را فعال کرده و یک فرایند بازسازی شکل خواهد گرفت که طی آن پذیرش سلول‌ها و بافت‌های پیوند شده در بدن صورت خواهد گرفت. به‌طور کلی ترمیم استخوان یکی از پیچیده‌ترین فرایندهای بیولوژیک شناخته شده است که در حال حاضر اطلاعات اندکی در این مورد موجود است و نیازمند مطالعات بیشتری است تا به‌طور دقیق نقش عوامل مختلف از جمله سلول‌های ایمنی و سایتوکاین‌های آنان در این فرایند مشخص گردد [۱۷].

### عملکرد سلول‌های بنیادی مزانشیمی بر تنظیم پاسخ‌های

#### ایمنی در فرایند ترمیم بافت استخوان

سلول‌های بنیادی مزانشیمی اثرات تنظیم‌کننده قابل توجهی بر سیستم ایمنی داشته که این اثرات بر هر دو سیستم ایمنی ذاتی و اکتسابی مؤثر هستند. در رابطه با سیستم ایمنی ذاتی، مطالعات اخیر نشان داده‌اند که سلول‌های بنیادی مزانشیمی آلونیک، تمایز مونوسیت‌ها را به ماکروفاژهای نوع دوم افزایش داده و در نتیجه منجر به بهبود پذیرش گرافت‌های استخوانی خواهند شد. این تمایز فنوتیپی که به‌وسیله سلول‌های بنیادین مزانشیمی آلونیک رخ می‌دهد از طریق مسیر

که خود سبب تمایز سلول‌های لنفوسیت T (CD4<sup>+</sup>) به سلول‌های Th1 می‌شوند. در این بین سلول‌های بنیادی مزانشیمی فرایند تمایزی سلول‌های دندریتیک را از مونوسیت‌ها کاهش داده و همچنین فعالیت ترشحی این سلول‌ها را مهار می‌نمایند [۲۳]. نشان داده شده است که سلول‌های لنفوسیت B، تغییر و تبدیل<sup>۱</sup> بافت استخوانی را در شرایط التهابی و از طریق حفظ ایمنی هومورال افزایش می‌دهند. مطالعات جدید نشان داده‌اند که سلول‌های بنیادی مزانشیمی تأثیر مهاری بر تکثیر و تولید آنتی‌بادی‌های حاصل از سلول‌های لنفوسیت B داشته که این امر از طریق ایست چرخه سلولی در فاز G0/G1 و همچنین تولید فاکتورهای محلول (نظیر فاکتور رشد عروقی<sup>۲</sup> و فاکتور رشد شبه انسولینی-۱<sup>۳</sup>) اتفاق می‌افتد [۲۴]. بنابراین به نظر می‌رسد که سلول‌های بنیادی مزانشیمی عملکرد تنظیم کننده سیستم ایمنی خود را از طریق مسیرهای نامبرده انجام داده و به بهبود شرایط استئوژنیک<sup>۴</sup> و ترمیم استخوان کمک می‌نمایند. خلاصه‌ای از فرایند تنظیم و کنترل سیستم ایمنی که به وسیله سلول‌های بنیادی مزانشیمی در روند ترمیم بافت استخوانی انجام می‌شود در شکل ۱ نشان داده شده است.



شکل ۱- فرایند تنظیم و کنترل سیستم ایمنی به وسیله سلول‌های بنیادی مزانشیمی در روند ترمیم بافت استخوانی

1. turnover
2. VEGF
3. IGF-1
4. Osteogenic

NF-κB و STAT3 اتفاق می‌افتد [۱۸]. نشان داده شده است که سلول‌های بنیادی مزانشیمی به صورت مستقیم نیز فرایند سیستم ایمنی را تنظیم کرده که خود از تکثیر سلول‌های لنفوسیت T (CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>) جلوگیری کرده و سبب تکثیر سلول‌های لنفوسیت T تنظیم کننده خواهند شد [۱۸].

سلول‌های بنیادی مزانشیمی می‌توانند به وسیله تحریک رسپتورهای TLR4 به سلول پیش التهابی پلاریزه شده و یا اینکه به وسیله تحریک رسپتورهای TLR3 به فنوتیپ ساپرس کننده سیستم ایمنی تمایز یابند که این سلول‌ها به ترتیب به سلول‌های بنیادی مزانشیمی تیپ ۱ و سلول‌های بنیادی مزانشیمی تیپ ۲ نام‌گذاری می‌شوند [۱۸]. سلول‌های بنیادی مزانشیمی تیپ ۲ میزان واسطه‌های التهابی نظیر IFN-γ, IL6, IL1, و TNF-α در سه روز اول پس از شکستگی به میزان قابل توجهی کاهش داده‌اند. این رویه منجر به افزایش بازسازی از طریق مهار آسیب بافتی و توسعه فیبروز خواهد شد. نشان داده شده است که سلول‌های بنیادی نه تنها روند تولید واسطه‌های التهابی نظیر IFN-γ, TNF-α, IL6, IL1 به وسیله ماکروفاژها را از طریق واسطه پروستوگلاندین ۲ به طور قابل توجهی مهار می‌کند، بلکه تولید سیتوکین‌های ضد التهابی نظیر اینترلوکین ۱۰ و ۱۲ نیز به طور قابل توجهی از همین طریق افزایش پیدا می‌کند [۱۹]. همچنین سلول‌های بنیادی مزانشیمی عملکرد ضد آپوپتوزی دارند که خود می‌تواند فرایند ترمیم بافت استخوانی را تسریع کند. همچنین پیشنهاد شده است که این تأثیر در ارتباط با روند کاهش فاکتور التهابی TNF-α است [۲۰]. مطالعات درون تنی و برون تنی بسیاری نیز تأثیر سلول بنیادی مزانشیمی را کاهش بیان ژن‌های مرتبط با سلول‌های T کشته کننده و لنفوسیت‌های B نشان داده‌اند که سبب حمایت فرایند ترمیم استخوان در محل شکستگی می‌شود [۲۱، ۲۲].

سلول‌های دندریتیک که به عنوان سلول‌های عرضه کننده آنتی ژنی نیز شناخته می‌شوند، از تمایز مونوسیت‌ها خون ایجاد شده و فاکتور پیش التهابی اینترلوکین ۱۲ را ترشح می‌نمایند

## بحث و نتیجه گیری

سلول‌های سیستم ایمنی و محصولات آنها نقش بسیار مهمی در ترمیم بافت استخوانی بر عهده دارند. همچنین از میان فاکتورهای مختلف رشد، واسطه‌های التهابی نقش مؤثری را در هدایت فراخوانی و تمایز سلول‌های مزانشیمی بازی می‌کنند. اگرچه که پاسخ‌های التهابی تأثیر قابل توجهی بر فرآیند ترمیم بافت استخوان و نقایص استخوانی ایفا می‌کنند با این حال به‌طور اختصاصی در فاز اولیه و فاز بازسازی ترمیم، حضور طولانی مدت لنفوسیت‌ها و سیگنال‌های التهابی منشأ گرفته از آنان سبب کاهش ترمیم و تأثیر منفی بر روند بازسازی بافت استخوانی دارد. در حقیقت عملکرد سلول‌های آماسی و ترکیبات ترشح شده از آنان بر روند ترمیم بسیار پیچیده بوده و تاکنون به خوبی مشخص نگردیده است. بنابراین بررسی سازوکارهای دقیق سلول‌های التهابی بر روند ترمیم استخوان و روش‌های اختصاصی به‌منظور کنترل آنان در جهت مدیریت التهاب به عنوان یک روش نوین مهندسی بافت و طب بازساختی حائز اهمیت است. در همین زمینه سلول‌های بنیادی مزانشیمی می‌توانند به خوبی در جهت تنظیم سیستم ایمنی مورد استفاده قرار بگیرند و با استفاده از آنها روند فعالیت و تمایل سلول ایمنی در جهت بهبود ترمیم استخوان فراهم آید. با این حال بیم آن می‌رود که استفاده از سلول‌های بنیادی مزانشیمی و تأثیر آنها بر روند مهارکنندگی سیستم ایمنی منجر به یک سرکوب بیش از حد در این باره گردد. بنابراین مراقبت‌های بسیار ویژه‌ای در این باره لازم است تا از سرکوب بیش از حد سیستم ایمنی (موضعی یا سیستمیک) به‌منظور جلوگیری از توسعه تومورها و مستعد شدن به عفونت‌های فرصت‌طلبانه جلوگیری شود. به‌طور کلی، با استفاده از دانش کنونی بسیار مشکل است که تمامی عوامل آنتاگونیستی و عوامل هم افزایی سازوکارهایی که در تنظیم پاسخ‌های سیستم ایمنی نقش دارند شناخته شوند. از سوی دیگر سؤالات متعددی در زمینه استفاده از سلول‌های بنیادی در ترمیم بافت استخوانی وجود دارد و تاکنون پاسخی قطعی برای آنها مشخص نشده

است که از آن جمله می‌توان به احتمال شکل‌گیری یا رشد بافت توموری به علت استفاده از سلول‌های بنیادی در بافت استخوانی اشاره نمود. برخی از مطالعات بیان داشته‌اند که سلول‌های بنیادی مزانشیمی پس از به کارگیری موضعی می‌توانند به تکثیر مداوم خود ادامه دهند و ممکن است سبب شکل‌گیری تومور و یا رشد مجدد آن در بدن بیمار یا فرد گیرنده شوند [۲۵]. چگونگی تأثیر سلول‌های بنیادی بر روند شکل‌گیری سرطان‌های نهفته و پیشرفت آنها در بدن افراد از جمله مواردی است که نیازمند مطالعات بیشتری برای شناخت سازوکار دقیق آنها است. یکی دیگر از مشکلات موجود بر سر راه استفاده از سلول‌های بنیادی، تغییر در شرایط تمایزی این سلول‌ها در استفاده‌های موضعی در جهت ترمیم بافت استخوانی است. مطالعات نشان داده‌اند که در برخی از موارد سلول‌های بنیادی مزانشیمی مستخرج از بافت چربی، پس از پیوند موضعی به بدن بیمار در بافت‌هایی نظیر استخوان، می‌توانند پس از مدتی به خاستگاه اصلی خود یعنی بافت چربی چربی تبدیل و تمایز پیدا کرده و روند درمانی را با مشکل مواجه سازند. از این رو توصیه شده است که با وجود مزیت‌های فراوان سلول‌های بنیادی با منشأ چربی، در درمان بافت‌های استخوانی صرفاً از سلول‌های مستخرج شده از بافت مغز استخوان استفاده گردد [۲۶].

سلول‌های بنیادی بر روند ترمیم بافت استخوانی به‌طور مستقیم و غیرمستقیم مؤثر بوده و تاکنون مطالعات بسیاری به آنها اشاره داشته‌اند. علاوه بر تأثیری که سلول‌های بنیادی بر تنظیم سیستم ایمنی بدن فرد خواهد داشت، این سلول‌ها به‌طور مستقیم توانایی تکثیر و تمایز به رده پیش‌ساز استخوانی را داشته و می‌توانند پس از تمایز، ماتریکس استخوانی تولید نمایند. با این حال مطالعات بسیاری نشان داده‌اند که سازوکار عملکردی اصلی سلول‌های بنیادی مزانشیمی بر فرایند ترمیم بافت استخوانی از طریق ترشح فاکتورهای رشد و

بیشتری صورت پذیرد: ۱) توسعه روش‌های نوین برای اندازه‌گیری تأثیرات دقیق سلول‌های سیستم ایمنی بر روند ترمیم نقیصه‌های استخوانی و بررسی اثرات موضعی و سیستمی که عوامل سرکوب کننده سیستم ایمنی نظیر استروئیدها بر روند ترمیم استخوان ایفا می‌کنند؛ ۲) پیگیری جنبه‌های دقیق سازوکاری برای مهار سلول‌های ایمنی خاص و تأثیراتی که می‌تواند بر روند ترمیم استخوانی داشته باشد؛ و نهایتاً ۳) بررسی تأثیر سلول بنیادی مزانشیمی بر سیستم ایمنی ذاتی و اکتسابی و زیر گونه‌های آنها و مطالعات درون تنی و برون تنی مختلف به منظور شناخت دقیق مسیرهای سیگنالینگ و همکاری‌های مولکولی در روند ترمیم بافت استخوان

سایتوکاین‌هایی که پیش از این به برخی از آنها اشاره شد، حاصل می‌گردد. این فاکتورها و سایتوکاین‌ها علاوه بر این که سیستم ایمنی بدن را در جهت ترمیم بافت استخوانی تنظیم می‌نمایند، سبب فراخوان سایر سلول‌ها به موضع نقیصه استخوانی گردیده و به فرایند ترمیم کمک می‌کنند. برای مثال، سلول‌های بنیادی با ترشح فاکتور رشد عروقی سبب مهاجرت سایر سلول‌های بنیادی به محل ضایعه شده و با تمایز آنها به سلول‌های اندوتلیال و رشد عروق خونی جدید، در تشکیل بافت اولیه استخوانی کمک شایان توجهی می‌نمایند [۲۷].

بر اساس اطلاعات آورده شده در این مطالعه پیشنهاد می‌شود که برای مطالعات آینده در زمینه‌های زیر بررسی

## References

- Oryan A, Alidadi S, Moshiri A, Maffulli N. Bone regenerative medicine: classic options, novel strategies, and future directions. *Journal of orthopaedic surgery and research*. 2014; 9(1):1-27.
- Zargar T, Banaeifar A, Arshadi S, Eslami R. Effect of a three-month aerobic exercise on markers of bone metabolism in obese men. *Ebnesina*. 2016; 18(2):32-39. [Persian].
- Khoshvaghti A, NurMohammadi A, Jahani Maleki S. Evaluation the effect of erythropoietin on osteoporosis in a microgravity simulation model. *Ebnesina*. 2015; 17(1):4-9. [Persian].
- Ramezani M, Nekozad N. Comparison between the effectiveness of glucosamine sulfate and zintoma on clinical improvement of knee osteoarthritis. *Ebnesina*. 2011; 14(3):29-34. [Persian].
- Amin S. Mechanical factors and bone health: effects of weightlessness and neurologic injury. *Current rheumatology reports*. 2010; 12(3):170-176.
- Barry FP, Murphy JM. Mesenchymal stem cells: clinical applications and biological characterization. *The international journal of biochemistry & cell biology*. 2004; 36(4):568-584.
- Klyushenkova E, Mosca JD, Zernetkina V, Majumdar MK, Beggs KJ, Simonetti DW, et al. T cell responses to allogeneic human mesenchymal stem cells: immunogenicity, tolerance, and suppression. *Journal of biomedical science*. 2005; 12(1):47-57.
- Gao F, Chiu SM, Motan DAL, Zhang Z, Chen L, Ji H-L, et al. Mesenchymal stem cells and immunomodulation: current status and future prospects. *Cell death & disease*. 2016; 7:1-11.
- Krampera M, Cosmi L, Angeli R, Pasini A, Liotta F, Andreini A, et al. Role for interferon-gamma in the immunomodulatory activity of human bone marrow mesenchymal stem cells. *Stem cells*. 2006; 24(2):386-398.
- da Silva Meirelles L, Chagastelles PC, Nardi NB. Mesenchymal stem cells reside in virtually all post-natal organs and tissues. *Journal of cell science*. 2006; 119(Pt 11):2204-2213.
- Majumdar MK, Keane-Moore M, Buyaner D, Hardy WB, Moorman MA, McIntosh KR, et al. Characterization and functionality of cell surface molecules on human mesenchymal stem cells. *Journal of biomedical science*. 2003; 10(2):228-241.
- Claes L, Recknagel S, Ignatius A. Fracture healing under healthy and inflammatory conditions. *Nature reviews. Rheumatology*. 2012; 8(3):133-143.
- Oryan A, Monazzah S, Bigham-Sadegh A. Bone injury and fracture healing biology. *Biomedical and environmental sciences*. 2015; 28(1):57-71.
- Nam D, Mau E, Wang Y, Wright D, Silkstone D, Whetstone H, et al. T-lymphocytes enable osteoblast maturation via IL-17F during the early phase of fracture repair. *PLoS one*. 2012; 7(6):1-13.
- Feldmann M, Maini RN. Anti-TNF alpha therapy of rheumatoid arthritis: what have we learned? *Annual review of immunology*. 2001; 19:163-196.
- Sasaki H, Hou L, Belani A, Wang C-Y, Uchiyama T, Muller R, et al. IL-10, but not IL-4, suppresses infection-stimulated bone resorption in vivo. *The journal of immunology*. 2000; 165(7):3626-3630.
- Abumaree MH, Al Jumah MA, Kalionis B, Jawdat D, Al Khaldi A, Abomaray FM, et al. Human placental mesenchymal stem cells (pMSCs) play a role as immune suppressive cells by shifting macrophage differentiation from inflammatory M1 to anti-inflammatory M2 macrophages. *Stem cell reviews*. 2013; 9(5):620-641.

18. Carrion FA, Figueroa FE. Mesenchymal stem cells for the treatment of systemic lupus erythematosus: is the cure for connective tissue diseases within connective tissue? *Stem cell research & therapy*. 2011; 2(3):1-8.
19. Asami T, Ishii M, Fujii H, Namkoong H, Tasaka S, Matsushita K, et al. Modulation of murine macrophage TLR7/8-mediated cytokine expression by mesenchymal stem cell-conditioned medium. *Mediators of inflammation*. 2013; 2013:1-13.
20. Kovach TK, Dighe AS, Lobo PI, Cui Q. Interactions between MSCs and immune cells: implications for bone healing. *Journal of immunology research*. 2015; 2015:1-18.
21. Corcione A, Benvenuto F, Ferretti E, Giunti D, Cappiello V, Cazzanti F, et al. Human mesenchymal stem cells modulate B-cell functions. *Blood*. 2006; 107(1):367-372.
22. Spaggiari GM, Capobianco A, Becchetti S, Mingari MC, Moretta L. Mesenchymal stem cell-natural killer cell interactions: evidence that activated NK cells are capable of killing MSCs, whereas MSCs can inhibit IL-2-induced NK-cell proliferation. *Blood*. 2006; 107(4):1484-1490.
23. Spaggiari GM, Moretta L. Interactions between mesenchymal stem cells and dendritic cells. *Advances in biochemical engineering/biotechnology*. 2013; 130:199-208.
24. Tabera S, Pérez-Simón JA, Díez-Campelo M, Sánchez-Abarca LI, Blanco B, López A, et al. The effect of mesenchymal stem cells on the viability, proliferation and differentiation of B-lymphocytes. *Haematologica*. 2008; 93(9):1301-1309.
25. Reagan MR, Kaplan DL. Concise review: mesenchymal stem cell tumor-homing: detection methods in disease model systems. *Stem cells*. 2011; 29(6):920-927.
26. Shao J, Zhang W, Yang T. Using mesenchymal stem cells as a therapy for bone regeneration and repairing. *Biological research*. 2015; 48:1-7.
27. Oryan A, Kamali A, Moshiri A, Baghaban Eslaminejad M. Role of mesenchymal stem cells in bone regenerative medicine: what is the evidence? *Cells, tissues, organs*. 2017; 204(2):59-83.

# The effect of mesenchymal stem cells on the process of regulating the function of immune system cells and their application in bone fracture healing

\*Shahrezaee M<sup>1</sup>, Oryan A<sup>2</sup>, Kamali SA<sup>3</sup>, Shekarchi B<sup>4</sup>

## Abstract

**Background:** Annually, millions of bone fractures occur around the world. Many of these fractures cause non-welded or defective ones in the absence of treatment, and therefore such fractures require medical treatment interventions. In this review study, the process of immune system performance and its cytokines on bone tissue repair was investigated. Also, the effect of mesenchymal stem cells on the process of both interaction with immune system cells and bone tissue repair was studied.

**Materials and methods:** A review of databases (PubMed, Google Scholar, and Scopus) was conducted to identify related studies by the end of 2017. A set of keywords including "mesenchymal stem cells", "immune system", "inflammation", "bone repair", and "tissue engineering" was used.

**Results:** The immune system and initial inflammation have a very important role in the repair process immediately after the breakdown event. However, the long-term inflammation can act as a deterrent in bone repair. So far, the exact process and the mechanism of immunity based on the secreted cytokines from inflammatory cells have remained unknown in bone repair. Some of these inflammatory mediators act as stimulants in the formation of new bone tissue, while others act as inhibitors.

**Conclusion:** From the past, stem cell therapy has been considered as one of the most attractive ways to repair damaged tissues, especially in bone tissue engineering. Mesenchymal stem cells, as one of the stem cells groups, not only can attract to the category of osteoblastic precursor cells, but also can regulate the immune system through some mechanisms.

**Keywords:** Mesenchymal Stem Cells, Immune System, Inflammation, Tissue Engineering

1. Associate professor, Department of orthopedic surgery, Faculty of medicine, AJA University of Medical Sciences, Tehran, Iran (\*Corresponding Author) moshahrezayee@yahoo.com

2. Professor, Faculty of veterinary, Department of pathology, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

3. Pathology resident, Faculty of veterinary, Department of pathology, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

4. Associate professor, Department of radiology, Faculty of medicine, AJA University of Medical Sciences, Tehran, Iran