

O efeito imunomodulatório de células-tronco mesenquimais

Immunomodulatory effect of mesenchymal stem cells

Luciana Cavalheiro Marti¹, Andreza Alice Feitosa Ribeiro², Nelson Hamerschlak³

RESUMO

As células-tronco mesenquimais são uma população adulta de células não hematopoiéticas, que podem se diferenciar em uma variedade de tipos celulares, como osteócitos, condrócitos, adipócitos e miócitos. Apresentam propriedades imunomoduladoras, que levaram a considerar seu uso para inibir as respostas imunes. Nesse contexto, as células-tronco mesenquimais inibem com eficiência a maturação, a produção de citocinas, e a capacidade de estimular as células T das células dendríticas. Podem também impedir a proliferação, secreção de citocina e o potencial citotóxico dos linfócitos T. Além disso, as células-tronco mesenquimais são capazes de inibir a diferenciação de células B em plasmócitos ao inibir sua capacidade de produzir anticorpos. Uma variedade de modelos animais confirma as propriedades imunomoduladoras das células-tronco mesenquimais. Alguns estudos clínicos que incluíram pacientes com doença do enxerto contra hospedeiro mostraram que a administração de células-tronco mesenquimais resultou em respostas clínicas significativas. Portanto, as células-tronco mesenquimais parecem melhorar a doença do enxerto contra hospedeiro e são candidatas promissoras na prevenção e tratamento de doenças imunomediadas devido à sua capacidade imunomoduladora à baixa imunogenicidade.

Descritores: Células-tronco mesenquimais; Imunomodulação

ABSTRACT

Mesenchymal stem cells represent an adult population of nonhematopoietic cells, which can differentiate into a variety of cell types such as osteocytes, chondrocytes, adipocytes, and myocytes. They display immunomodulatory properties that have led to the consideration of their use for the inhibition of immune responses. In this context, mesenchymal stem cells efficiently inhibit maturation, cytokine production, and the T cell stimulatory capacity of dendritic cells. They also can impair proliferation, cytokine secretion, and cytotoxic potential of T lymphocytes. Moreover, mesenchymal stem cells are able to inhibit the differentiation of B cells to plasma cells by inhibiting their capacity to produce antibodies. A variety of animal models confirm the immunomodulatory properties of mesenchymal stem cells. Clinical studies including patients with severe acute graft-versus-host disease have revealed that the

administration of mesenchymal stem cells results in significant clinical responses. Therefore, mesenchymal stem cells improve acute graft-versus-host disease and represent a promising candidate for the prevention and treatment of immune-mediated diseases, due to their immunomodulatory capability and their low immunogenicity.

Keywords: Mesenchymal stem cells; Immunomodulation

INTRODUÇÃO

A fonte mais bem caracterizada de células-tronco adultas ainda é medula óssea adulta, que contém uma população heterogênea de células, incluindo células-tronco hematopoiéticas, macrófagos, eritrócitos, fibroblastos, adipócitos, e células endoteliais. Além desses tipos de células, a medula óssea também contém um conjunto de células-tronco não hematopoiéticas com potencial para múltiplas linhagens^(1,2). Essas células-tronco são chamadas de células-tronco estromais ou células-tronco mesenquimais, agora, mais comumente, de células estromais mesenquimais (CTMs). As CTMs são células primitivas que se originam da camada germinativa mesodérmica, classicamente, foram descritas como capazes de gerar tecidos conjuntivos, células de músculo esquelético, e células do sistema vascular.

Há mais de 30 anos, Friedenstein et al.⁽³⁾ fizeram o primeiro relato de evidências de células parecidas com fibroblastos que podiam ser isoladas da medula óssea por meio de aderência ao plástico em culturas. Descreveram uma população de células precursoras estromais multipotentes, fusiformes e clonogênicas em condições de cultura, e a definiram como uma unidade formadora de colônia de fibroblastos (CFU-F).

Mais recentemente, o Comitê de Células-Tronco Mesenquimais e de Tecidos da *International Society for Cellular Therapy* [Sociedade Internacional para Terapia Celular] propôs critérios mínimos para caracterizar as CTMs humanas⁽⁴⁾.

¹ Instituto Israelita de Ensino e Pesquisa Albert Einstein – IIEPAE – São Paulo (SP), Brasil.

² Banco de Sangue, Hospital Israelita Albert Einstein – HIAE – São Paulo (SP), Brasil; Hematologia e Transplante de Medula Óssea, Hospital Israelita Albert Einstein – HIAE – São Paulo (SP), Brasil.

³ Hematologia e Transplante de Medula Óssea, Hospital Israelita Albert Einstein – HIAE – São Paulo (SP), Brasil.

Autor correspondente: Luciana Cavalheiro Marti - Avenida Albert Einstein, 627 – Morumbi – CEP 05651-901 – São Paulo (SP), Brasil – Tel.: (11) 2151-1353 – e-mail: lmarti@einstein.br

Data de submissão: 6/8/2010 - Data de aceite: 5/3/2011

Assim, as CTMs devem aderir ao plástico quando mantidas em condições padrão de cultura. Ademais, devem expressar CD29, CD73, CD90 e CD105, e não ter expressão de CD34, CD45, CD14 e do antígeno leucocitário humano (HLA)-DR na superfície. E ainda devem ter o potencial para se diferenciarem em osteoblastos, adipócitos e condroblastos *in vitro*. Essas observações foram a base para a maioria dos estudos atuais sobre células estromais derivadas da medula óssea. Entretanto, muitas questões ainda continuam sem resposta quanto à verdadeira natureza e identidade de CTMs, incluindo sua localização, origem e multipotencialidade. O isolamento de CTMs foi descrito a partir de vários tecidos, como medula óssea, tecido adiposo, fígado, músculo, líquido amniótico, placenta, sangue do cordão umbilical e polpa dentária⁽⁵⁻⁸⁾.

Efeito imunomodulatório de CTMs

As CTMs humanas (hMSC) são caracterizados pela baixa expressão do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) classe I e pela ausência de moléculas coestimulatórias, como CD80, CD86, ou CD40, e são descritas pelo seu efeito imunomodulatório sobre as células do sistema imunológico. Além disso, as hMSC não induzem a proliferação de linfócitos alogênicos ou xenogênicos, causando efeitos sobre a função de linfócitos B, inibindo sua diferenciação em células plasmáticas, e mostraram interferir com a diferenciação, maturação e função de células dendríticas⁽⁹⁻¹¹⁾.

Impacto das hMSC nas células T

Alguns estudos demonstraram que as CTMs afetam várias propriedades de células T e definitivamente suprimem a proliferação de células T CD4⁺ e CD8⁺⁽¹²⁾. A redução da proliferação de células T foi evidente mesmo quando as células eram cocultivadas com CTMs separadas por uma membrana *transwell*, sugerindo que, além da interação célula-célula, existem fatores solúveis envolvidos nesse mecanismo supressor⁽¹²⁾.

Além de sua habilidade de dificultar a proliferação de células T ativadas, as CTMs prolongaram a sobrevivência de células T em estado quiescente. As CTMs resgataram células T da morte celular induzida por ativação, por meio da regulação negativa do receptor Fas e do ligante Fas na superfície de células T e pela inibição de proteases endógenas envolvidas na morte celular. As CTMs também reduziram a apoptose mediada pelo receptor Fas de células T leucêmicas Jurkat que expressam CD95. Em contraste, o resgate da morte celular induzida por ativação não teve associação com uma alteração significativa na expressão de Bcl-2, um inibidor de apoptose induzida por estresse celular⁽¹³⁾.

As CTMs inibiram a formação de células T citotóxicas, mas elas não interferem com a lise de células CTLs e NK⁽¹⁴⁾. Quando se aborda a especificidade das células T inibidas por CTMs, os estudos demonstraram que as CTMs exibem diferentes efeitos sobre as respostas celulares de células T específicas de aloantígeno e de vírus^[15]. Portanto, a proliferação de células T e a secreção de IFN- γ induzidas por vírus foram menos afetadas pelas CTMs do que a resposta a aloantígenos⁽¹⁵⁾.

Recentemente, vários estudos investigaram o impacto de CTMs sobre células T regulatórias, que desempenham um papel importante na indução de tolerância periférica e na inibição de respostas imunes pró-inflamatórias⁽¹⁶⁾. É interessante notar que as CTMs promovem de forma significativa a expansão e a capacidade inibitória das células T regulatórias⁽¹⁶⁾.

Várias moléculas associadas à membrana celular e moléculas solúveis foram identificadas na contribuição da inibição mediada por CTMs da proliferação e atividade de células T. Elas incluem prostaglandina E2 (PGE2), fator de crescimento transformador - β (TGF- β), indoleamina 2,3-dioxigenase (IDO), e ácido nítrico (NO)⁽¹⁷⁻²⁰⁾.

Efeito de hMSC nas células B

As CTMs expandidas em cultura consistentemente suprimiram a diferenciação terminal de células B em plasmócitos. Investigações anteriores mediram os efeitos de CTMs mediante a captação de 3H-timidina de células B estimuladas por vários outros antígenos⁽²¹⁻²³⁾, e todos esses estudos, com uma exceção⁽²²⁾, mostraram o efeito inibitório de CTMs sobre a proliferação de células B.

Entretanto, estudos recentes relataram dois efeitos opostos sobre a diferenciação de células B. Dois estudos mostraram “supressão de diferenciação de células B”^(22, 24) e os outros dois mostraram “aumento”^(25, 26).

Por outro lado, mesmo em estudos posteriores, Rasmusson et al. identificaram a supressão de diferenciação de células B estimulada por LPS por fatores humorais secretados por CTMs⁽²⁵⁾. Essas discrepâncias podem ser devidas a vários fatores e condições, incluindo diferentes vias de sinalização iniciadas por estímulos por meio das moléculas BCR, TLR, ou CD40, via contato célula-célula ou fatores humorais, potência dos estímulos, linhagem de origem das CTMs, pureza de células B, e/ou CTMs. Asari et al. mostraram que a supressão da proliferação de células B estimuladas por LPS *in vitro* requer uma proporção de CTM para célula B maior que aquela requerida para suprimir a diferenciação de células B. E esse estudo sugeriu que o menor número de plasmócitos diferenciados em culturas B/CTM não é mediado por apoptose⁽²⁷⁾.

Efeito das CTMs nas células dendríticas

As células dendríticas (DC) exibem uma ampla capacidade de induzir respostas de células T e de produzir citocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral (TNF)- α , IL-1 β , e IL-6⁽²⁸⁾. Devido essas propriedades, as DC desempenham um papel vital na iniciação e manutenção da DECH e de várias doenças autoimunes⁽²⁸⁾.

Estudos recentes investigaram se as CTMs são capazes de modular o fenótipo e função de DC. Demonstrou-se que as CTMs inibem a capacidade imunostimulatória de DC humanas que são diferenciadas de monócitos sanguíneos após alguns dias na presença de várias citocinas⁽²⁹⁾. Assim, as CTMs impedem de forma acentuada a diferenciação de monócitos sanguíneos humanos em DC imaturas, assim como a maturação das DC por meio de interação célula-célula, já que o sobrenadante das culturas de CTMs não interfere na maturação das DC. Ainda, as CTMs inibiram a endocitose e a produção de IL-12 pelas DC. As CTMs também suprimiram, de forma eficaz, a capacidade das DC de estimular a proliferação de células T, reduziram a polarização mediada por DC de células T CD4+ em células pró-inflamatórias Th1 e promoveram a indução das respostas de células Th2⁽²⁹⁾.

Todos esses achados mostram que as CTMs conduzem as DC humanas em direção a um fenótipo tolerogênico. Quando são focados os mecanismos dos efeitos de CTMs sobre as propriedades imunomodulatórias das DC, alguns estudos demonstraram que a prostaglandina E2 contribui para uma diminuição de liberação de citocina por DC⁽³⁰⁾. Outros fatores solúveis foram também descritos, como IL-6 e fator estimulante de colônia de macrófagos (M-CSF), além do contato célula-célula, e desempenham um papel na inibição mediada por CTMs da diferenciação, produção de citocinas e capacidade das DC em estimular células T⁽³¹⁾.

Uso de CTMs para tratar doença do enxerto contra hospedeiro (DECH)

As propriedades imunomodulatórias de CTMs foram demonstradas em vários modelos animais relacionados à DECH e rejeição de enxerto após transplante de células ou órgãos. A administração sistêmica de CTMs derivadas de medula óssea alogênica de babuínos prolongou a sobrevida de enxertos de pele⁽³²⁾. E alguns estudos documentaram que a coadministração de CTMs derivadas de medula óssea autóloga e medula óssea de doador melhorou a sobrevida de enxertos de pele e reverteu a DECH em ratos⁽³³⁾.

Estudos adicionais analisaram o potencial de CTMs para o tratamento de DECH. Yañez et al. demonstraram que a infusão de CTMs derivadas de te-

cido adiposo em camundongos transplantados com enxertos hematopoiéticos haploideóticos foi capaz de controlar a DECH⁽³⁴⁾. Mostraram que apenas infusões precoces de CTMs após o transplante são eficazes para controlar a DECH, e repetidas aplicações de CTMs são necessárias para a melhora da DECH⁽³⁴⁾.

Além disso, Nauta et al. relataram que a infusão de células de medula óssea de doadores em combinação com CTMs murinas do hospedeiro realça a enxertia em um modelo murino de transplante de medula óssea alogênica⁽³⁵⁾. Entretanto, eles também observaram que o cotransplante de células de medula óssea de doadores e de CTMs murinas resulta em aumento da rejeição de células de medula óssea e que as CTMs de doadores infundidas são capazes de induzir resposta de células T de memória⁽³⁵⁾.

Com base nas capacidades imunomodulatórias de CTMs *in vitro* e *in vivo* usando modelos animais, vários estudos clínicos foram realizados para avaliar potenciais tratamentos de DECH com CTMs. As CTMs derivadas de medula óssea foram administradas em coinfusão com células-tronco hematopoiéticas de gêmeos idênticos para HLA de medula óssea ou sangue periférico em 46 pacientes após um regime de condicionamento mieloablativo⁽³⁶⁾. No dia zero, as CTMs foram administradas por via endovenosa ($1,0-5,0 \times 10^6$ por kg de peso corpóreo), 4 horas antes da infusão de células-tronco hematopoiéticas. O tratamento foi bem tolerado e nenhuma formação óssea ou cartilaginosa ectópica foi encontrada. Observou-se DECH aguda graus II a IV em 28% dos pacientes e DECH crônica em 61% dos pacientes que sobreviveram pelo menos 90 dias⁽³⁶⁾.

Le Blanc et al. relataram a administração de CTMs em um menino de 9 anos de idade com DECH aguda severa resistente ao tratamento após transplante alogênico de células-tronco⁽³⁷⁾. Até o dia 70, o paciente desenvolveu DECH aguda grau IV, com diarreia de até 20 vezes ao dia e uma alta concentração de bilirrubina. As CTMs foram administradas por via endovenosa ($2,0 \times 10^6$ por kg de peso corpóreo) no dia 73, e dentro de alguns dias após a infusão de CTMs, a frequência da diarreia caiu para duas vezes ao dia, e observou-se um declínio da concentração de bilirrubina. Nenhuma toxicidade relacionada ao tratamento foi notada após a infusão⁽³⁷⁾.

Em outro estudo clínico, oito pacientes com DECH aguda graus III e IV refratária a esteroide foram tratados com CTMs⁽³⁸⁾. Os pacientes receberam CTMs derivadas de medula óssea na dose mediana de $1,4 \times 10^6$ por kg de peso corpóreo. Respostas clínicas completas foram observadas em seis dos oito pacientes. A DECH aguda do intestino desapareceu completamente em seis

pacientes, e no fígado e na pele, em um paciente. Nenhum efeito colateral ou formação de tecido ectópico foi observado⁽³⁸⁾.

Mais recentemente, Le Blanc et al. realizaram um estudo de fase II que incluiu 55 pacientes com DECH aguda severa, graus II a IV, resistente a esteróides⁽³⁹⁾. As CTMs foram infundidas na dose mediana de $1,4 \times 10^6$ por kg de peso corpóreo. Trinta pacientes apresentaram resposta completa e 9 pacientes, uma resposta parcial. Dezesesseis pacientes apresentaram doença estável ou progressiva. A sobrevida de pacientes com resposta completa foi significativamente maior do que a daqueles com resposta parcial ou sem resposta. Nenhum efeito colateral foi observado⁽³⁹⁾.

Em mais um estudo clínico, 13 pacientes com DECH aguda refratária a esteroide foram tratados com CTMs derivados de medula óssea expandida sem soro bovino, em um meio contendo lisado de plaquetas na dose média de $0,9 \times 10^6$ por kg de peso corpóreo⁽⁴⁰⁾. Dois pacientes apresentaram respostas clínicas.

Além disso, foi feito um estudo clínico que incluiu 32 pacientes com DECH aguda. Pacientes com DECH graus II a IV foram randomizados para receber dois tratamentos de CTMs na dose de 2 ou 8×10^6 por kg de peso corpóreo em combinação com corticosteroide. Setenta e sete por cento de respostas completas e 16% de respostas parciais foram relatadas. Nenhuma toxicidade relacionada à infusão de CTMs ou formação de tecido ectópico foi encontrada. Na comparação das doses baixa e alta de CTMs, não houve diferença em termos dos resultados de segurança e eficácia⁽⁴¹⁾.

CONCLUSÕES

Os dados atuais indicam que as CTMs representam uma ferramenta atraente para aplicações clínicas. As CTMs inibem de forma eficiente a expansão e ativação de diferentes componentes celulares de imunidade inata e adaptativa. Também surgem como uma ferramenta promissora para o tratamento de transtornos mediados pela imunidade, incluindo DECH, rejeição a enxerto e doenças autoimunes.

Alguns estudos preliminares usando CTMs para o tratamento de pacientes com DECH apresentaram respostas clínicas encorajadoras na ausência de efeitos colaterais severos ou de formação de tecido ectópico. Entretanto, estudos adicionais relativos a técnicas de preparo de CTMs, imunogenicidade, potencial tumorigênico, sua migração, alojamento, e sobrevida *in vivo*, além de dose ótima, frequência, e via de administração, devem melhorar a eficácia e segurança de estratégias terapêuticas com base nas CTMs.

AGRADECIMENTOS

Somos gratos à Sociedade Beneficente Israelita Brasileira Hospital Albert Einstein pelo apoio.

REFERÊNCIAS

1. Deans RJ, Moseley AB. Mesenchymal stem cells: biology and potential clinical uses. *Exp Hematol.* 2000;28(8):875-84.
2. Bianco P, Gehron Robey P. Marrow stromal stem cells. *J Clin Invest.* 2000;105(12):1663-8.
3. Friedenstein AJ, Petrakova KV, Kurolesova AI, Frolova GP. Heterotopic of bone marrow. Analysis of precursor cells for osteogenic and hematopoietic tissues. *Transplantation.* 1968;6(2):230-47.
4. Dominici M, Le Blanc K, Mueller I, Slaper-Cortenbach I, Marini F, Krause D, et al. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy.* 2006;8(4):315-7.
5. Ding DC, Shyu WC, Lin SZ. Mesenchymal stem cells. *Cell Transplant.* 2011;20(1):5-14.
6. Beyer Nardi N, da Silva Meirelles L. Mesenchymal stem cells: isolation, in vitro expansion and characterization. *Handb Exp Pharmacol.* 2006;(174):249-82.
7. Prockop DJ. Marrow stromal cells as stem cells for nonhematopoietic tissues. *Science.* 1997;276(5309):71-4.
8. Sæthø S, Scutt A, Stolzing A. Aging of mesenchymal stem cells. *Ageing Res Rev.* 2006;5(1):91-116.
9. Krampera M, Glennie S, Dyson J, Scott D, Laylor R, Simpson E, et al. Bone marrow mesenchymal stem cells inhibit the response of naive and memory antigen-specific T cells to their cognate peptide. *Blood.* 2003;101(9):3722-9.
10. 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):1301-9.
11. Jiang XX, Zhang Y, Liu B, Zhang SX, Wu Y, Yu XD, et al. Human mesenchymal stem cells inhibit differentiation and function of monocyte-derived dendritic cells. *Blood.* 2005;105(10):4120-6.
12. Di Nicola M, Carlo-Stella C, Magni M, Milanese M, Longoni PD, Matteucci P, et al. Human bone marrow stromal cells suppress T-lymphocyte proliferation induced by cellular or nonspecific mitogenic stimuli. *Blood.* 2002;99(10):3838-43.
13. Benvenuto F, Ferrari S, Gerdoni E, Gualandi F, Frassonni F, Pistoia V, et al. Human mesenchymal stem cells promote survival of T cells in a quiescent state. *Stem Cells.* 2007;25(7):1753-60.
14. Rasmuson I, Ringdén 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;76(8):1208-13.
15. Karlsson H, Samarasinghe S, Ball LM, Sundberg B, Lankester AC, Dazzi F, et al. Mesenchymal stem cells exert differential effects on alloantigen and virus-specific T-cell responses. *Blood.* 2008;112(3):532-41.
16. Tolar J, Hippen KL, Blazar BR. Immune regulatory cells in umbilical Cord blood: T regulatory cells and mesenchymal stromal cells. *Br J Haematol.* 2009;147(2):200-6.
17. Aggarwal S, Pittenger MF. Human mesenchymal stem cells modulate allogeneic immune cell responses. *Blood.* 2005;105(4):1815-22.
18. Sato K, Ozaki K, Oh I, Meguro A, Hatanaka K, Nagai T, et al. Nitric oxide plays a critical role in suppression of T-cell proliferation by mesenchymal stem cells. *Blood.* 2007;109(1):228-34.
19. Patel SA, Meyer JR, Greco SJ, Corcoran KE, Bryan M, Rameshwar P. Mesenchymal stem cells protect breast cancer cells through regulatory T cells: role of mesenchymal stem cell-derived TGF-beta. *J Immunol.* 2010;184(10):5885-94.

20. Tipnis S, Viswanathan C, Majumdar AS. Immunosuppressive properties of human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells: role of B7-H1 and IDO. *Immunol Cell Biol.* 2010;88(8):795-806.
21. 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):386-98.
22. 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):367-72.
23. Augello A, Tasso R, Negrini SM, Amateis A, Indiveri F, Cancedda R, et al. Bone marrow mesenchymal progenitor cells inhibit lymphocyte proliferation by activation of the programmed death 1 pathway. *Eur J Immunol.* 2005;35(5):1482-90.
24. Comoli P, Ginevri F, Maccario R, Avanzini MA, Marconi M, Groff A, et al. Human mesenchymal stem cells inhibit antibody production induced in vitro by allostimulation. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23(4):1196-202.
25. Rasmusson I, Le Blanc K, Sundberg B, Ringdén O. Mesenchymal stem cells stimulate antibody secretion in human B cells. *Scand J Immunol.* 2007;65(4):336-43.
26. Traggiai E, Volpi S, Schena F, Gattorno M, Ferlito F, Moretta L, et al. 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;26(2):562-9.
27. Asari S, Itakura S, Ferreri K, Liu CP, Kuroda Y, Kandeel F, et al. Mesenchymal stem cells suppress B-cell terminal differentiation. *Exp Hematol.* 2009;37(5):604-15.
28. Steinman RM, Banchereau J. Taking dendritic cells into medicine. *Nature.* 2007;449(7161):419-26.
29. Zhang W, Ge W, Li C, You S, Liao L, Han Q, et al. Effects of mesenchymal stem cells on differentiation, maturation, and function of human monocyte-derived dendritic cells. *Stem Cells Dev.* 2004;13(3):263-71.
30. Spaggiari GM, Abdelrazik H, Becchetti F, Moretta L. MSCs inhibit monocyte-derived DC maturation and function by selectively interfering with the generation of immature DCs: central role of MSC-derived prostaglandin E2. *Blood.* 2009;113(26):6576-83.
31. Li YP, Paczesny S, Lauret E, Poirault S, Bordigoni P, Mekhloufi F, et al. 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;180(3):1598-608.
32. Bartholomew A, Sturgeon C, Siatskas M, Ferrer K, McIntosh K, Patil S, et al. Mesenchymal stem cells suppress lymphocyte proliferation in vitro and prolong skin graft survival in vivo. *Exp Hematol.* 2002;30(1):42-8.
33. Aksu AE, Horibe E, Sacks J, Ikeguchi R, Breiting J, Scozio M, et al. Co-infusion of donor bone marrow with host mesenchymal stem cells treats GVHD and promotes vascularized skin allograft survival in rats. *Clin Immunol.* 2008;127(3):348-58.
34. Yañez R, Lamana ML, García-Castro J, Colmenero I, Ramírez M, Bueren JA. Adipose tissue-derived mesenchymal stem cells have in vivo immunosuppressive properties applicable for the control of the graft-versus-host disease. *Stem Cells.* 2006;24(11):2582-91.
35. Nauta AJ, Westerhuis G, Kruisselbrink AB, Lurvink EG, Willemze R, Fibbe WE. Donor-derived mesenchymal stem cells are immunogenic in an allogeneic host and stimulate donor graft rejection in a nonmyeloablative setting. *Blood.* 2006;108(6):2114-20.
36. Lazarus HM, Koc ON, Devine SM, Curtin P, Maziarz RT, Holland HK, et al. Cotransplantation of HLA-identical sibling culture-expanded mesenchymal stem cells and hematopoietic stem cells in hematologic malignancy patients. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2005;11(5):389-98.
37. Le Blanc K, Rasmusson I, Sundberg B, Götherström C, Hassan M, Uzunel M, et al. Treatment of severe acute graft-versus-host disease with third party haploidentical mesenchymal stem cells. *Lancet.* 2004;363(9419):1439-41.
38. Ringdén O, Remberger M, Svahn BM, Barkholt L, Mattsson J, Aschan J, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for inherited disorders: experience in a single center. *Transplantation.* 2006;81(5):718-25.
39. Le Blanc K, Frassoni F, Ball L, Locatelli F, Roelofs H, Lewis I, et al. Mesenchymal stem cells for treatment of steroid-resistant, severe, acute graft-versus-host disease: a phase II study. *Lancet.* 2008;371(9624):1579-86.
40. von Bonin M, Stölzel F, Goedecke A, Richter K, Wuschek N, Hölig K, et al. Treatment of refractory acute GVHD with third-party MSC expanded in platelet lysate-containing medium. *Bone Marrow Transplant.* 2009;43(3):245-51.
41. Kebriaei P, Isola L, Bahceci E, Holland K, Rowley S, McGuirk J, et al. Adult human mesenchymal stem cells added to corticosteroid therapy for the treatment of acute graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2009;15(7):804-11.