

BÖBREK NAKLİNDE HÜCRESEL TEDAVİLERİN KULLANIMI

CELL THERAPIES IN KIDNEY TRANSPLANTATION

Özgür ŞENOL¹, Egemen KAYA², Volkan KARAKUŞ³

¹Ege Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoteknoloji ABD, İzmir

²Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji ABD, Muğla

³Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniği, Muğla

Cite this article as: Şenol Ö, Kaya E, Karakuş V. Cell Therapies in Kidney Transplantation. Med J SDU 2020; 27(3): 413-420.

Öz

Günümüzde, tıp, cerrahi alanında görülen gelişmeler ve teknolojik olarak geliştirilen modern ilaçların kullanımıyla beraber, geçtiğimiz yüzyılda böbrek hastalıkları da dahil olmak üzere, ölümcül olan birçok hastalık artık tedavi edilebilir konuma gelmiştir. Böbrek nakli, elde edilen başarılar ile beraber, hem böbrek hastalıkları için bir tedavi seçeneği haline gelmiş ve böbrek nakil oranları artış göstermiş, hem de beklenen yaşam süresi uzamıştır. Böbrek nakli yapılan hastaların cerrahi sonrası tedavi süreçlerinde immünsüpresif ilaçlar kullanılmaktadır. Yeni geliştirilmeye çalışılan tedavi seçenekleri ile hem böbrek naklinde elde edilen başarı oranı arttırılmaya çalışılmakta hem de immünsüpresif ilaçların kullanımının yol açtığı yan etkilerin giderilmesi amaçlanmaktadır. Hücresel tedaviler de böbrek naklinde kullanılması için üzerinde çalışılan tedavi seçeneklerinden birisidir. Düzenleyici T hücreler, B hücreler ve makrofajlar; dendritik hücreler ve mezenkimal kök hücreler organ nakillerinde kullanılması için araştırma ve deneme yapılan hücre kaynaklarıdır. Deney hayvanlarında organ nakil modellerinde yapılan çalışmalarda, hücre tedavileri ile başarılı sonuçlar alındığı gösterilmiştir. Bu derlemede, böbrek naklinde günümüzde kullanılan ve de kullanılmaya aday olan hücre tedavileri tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler : Böbrek Nakli, hücre tedavisi, düzenleyici T hücre tedavisi, dendritik hücre tedavisi, mezenkimal kök hücre tedavisi

Abstract

At the present time, with the development of medicine, surgery and the use of technologically advanced modern drugs, many diseases, including kidney diseases, have become treatable. Kidney transplantation has become a treatment option for kidney diseases and kidney transplant rates have increased as well as life expectancy has been prolonged by means of obtained success. Immunosuppressive drugs are used in the posttransplant treatment process of renal transplant patients. With the new treatment options, it is aimed to increase the success rate of kidney transplantation and also to eliminate the side effects which are caused by the use of immunosuppressive drugs. Cellular therapies are one of the treatment options that are studied for use in kidney transplantation. Regulator T cells, regulator B cells, regulator macrophages, dendritic cells, mesenchymal stem cells are cell sources that are searched and experimented for use in organ transplantation. It has been shown that successful results have been obtained by using cell therapies in studies carried out with experimental animal models for transplantation. In this review, cell therapies used in and candidate for renal transplantation are discussed.

Keywords: Renal transplantation, cell therapy, regulatory T cell therapy, dendritic cell therapy, mesenchymal stem cell therapy

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: egemenky@gmail.com

Müracaat tarihi/Application Date: 08.05.2019 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 24.06.2019

ORCID IDs of the authors: Ö.Ş. 0000-0002-1062-3290; E.K. 0000-0003-0466-7294;

V.K. 0000-0001-9178-2850

Giriş

Böbrek, kandaki toksinleri uzaklaştırarak, vücuttaki iç homeostazisin sağlanmasında oldukça önemli görevi olan, yüksek derecede damarlanmış bir organdır (1). Akut ve kronik böbrek hasarının önlenmesi ve tedavisi son dönem böbrek hastalığına gidişin durdurulmasında önemli bir aşama olarak görülmektedir. Son dönem böbrek hastalıkları, günümüz toplumunda sıklıkla, diabetes mellitus ve hipertansiyon gibi hastalıkların sonucu olarak karşımıza çıkmaktadır. Böbrek nakli, çeşitli patolojilerin sonucunda oluşan son dönem böbrek hastalığı için uzun dönemde en etkili tedavi seçeneği olarak görülmektedir. Ancak nakil sonrası böbrek reddi, greft sağ kalımını oldukça düşük seviyelere indirmektedir. Yeni cerrahi tekniklerin geliştirilmesi ve immünsüpresif ajanların kullanımıyla birlikte böbrek nakli sonrası en yüksek faydanın alınması sağlanmaktadır (2).

Böbrek nakli yapılan hastalarda greft reddinin önlenmesi için immünsüpresif ilaçlar kullanılmaktadır. Fakat kullanılan immünsüpresifler hem kanser ve enfeksiyon riskini arttırmakta, hem de immünolojik olarak grefti reddetme riski düşük hastalarda bile, uzun vadeli greft sağ kalımı düşük seviyelerde kalmaktadır (3). Bu durum göze alındığında, nakil hastaları için hücre tedavileri alternatif kaynaklar olarak görülmektedir. Son yıllarda böbrek nakil alıcısında bağışıklığı düzenlemek için uygulanan hücre temelli tedaviler yenilikçi yaklaşımlar olarak dikkat çekmektedir. Bu yaklaşımlar, organ nakli alıcısına immün düzenleyici özelliği olan hücrelerin nakledilmesiyle efektör ve düzenleyici yolak arasında dengeyi sağlamak ve sonuç olarak allogreftte karşı immün yanıtı kontrol edebilme-yi içermektedir (4).

Böbrek Nakli İmmunolojisi

Organ naklinde, donör greft antijenlerinin, büyük doku uygunluk kompleksi (MHC) moleküllerinin alıcı T hücreleri tarafından tanınması, akut hücresel rejeksiyon sürecinin altında yatan temel mekanizmadır. Alıcı T hücreleri donör antijenlerini, ya greftin dışına doğru göç eden antijen sunan hücrelerin (ASH) yüzeylerindeki MHC ile direkt olarak tanır, ya da alıcının ASH'leri tarafından indirekt olarak tanır (5). (Şekil 1)

Kısa ömürlü donör ASH'lere bağlı olan direkt tanıma yoluyla, adaptif immün yanıtın başlaması için baskın bir role sahiptir ve çok yüksek miktarda T hücrenin aktivasyonuna yol açar (6). T hücrelerin yaklaşık olarak %10'u, donör MHC molekülünü direkt olarak tanımaktadır (7, 8). Bu oran indirekt yolak ile aktif olan T hücrelerin oranının neredeyse yüz katıdır. Alıcıda aktif olan T hücreleri (CD4+ ve CD8+ T hücreler) klo-

nal çoğalmaya gider ve efektör T hücrelere farklanır, ardından nakil böbreği hasara uğratan mekanizmada rol almak için grefte göç eder (4).

Allo-antijene yanıtta efektör CD4+ T hücreleri yüksek düzeyde interferon- γ (IFN- γ) ve IL-2 üreten ve salıyıcı yardımcı T 1 hücrelere (Th1) farklanmaları için uyarılırlar (9). IFN- γ , greft MHC ve adezyon moleküllerinin ifadesini arttırmakta, bu durum da grefte zararlı olan gecikmiş tip hipersensitivite reaksiyonuna aracılık etmek için makrofajları aktive eden T hücrelerin greft infiltrasyonuna sebep olmaktadır (10, 11). IL-2, T ve B hücrelerinin proliferasyonu için büyüme faktörü olarak görev yapar ve B hücrelerini antikor üreten plazma hücrelerine dönüştürür (4, 9, 10). Antikor aracılı greft hasarı daha sonra kompleman aktivasyonu veya antikor bağımlı hücre aracılı sitotoksik efektör hücrelerinin toplanması yoluyla gerçekleşir (12). Sitotoksik CD8+ T hücreleri, ya litik enzim salarak ya da hedef doku hücrelerinin apoptozunu Fas-FasL etkileşimleri yoluyla teşvik ederek hücre ölümünü indükler ve grefti yok eder (13). Antijene özgül efektör T hücreleri, ikincil lenfoid organlarda aktive edilen naif T hücrelerini ve non-lenfoid bölgelerde yeniden aktive olabilen ve klonal çoğalmaya uğrayabilen bellek T hücrelerini (Tmem) içerir (14). Organ naklinde Tmem hücreler çok büyük problem oluşturmaktadırlar. Önceki enfeksiyonlara veya aşılamalara yanıt olarak üretilen hafıza T hücresi havuzu, heterolog bağışıklık olarak adlandırılan bir süreç olan verici hücrelerdeki MHC moleküllerini tanıyıp immün yanıt oluşturabilen bellek T hücrelerini içerir. Tmem hücrelerin naif T hücrelere göre immünsüpresifler ile baskılanması veya ortadan kaldırılması çok daha zordur (15, 16). Dahası, vericiye özgü hafıza T hücresi aracılı reddi önlemek veya inhibe etmek son derece zordur. Naif T hücrelerini inhibe eden şu andaki immünsüpresif ilaçlar bellek-T-hücresi aracılı reddi önlemede minimal etkilere sahiptir (17). Dolayısıyla, nakil öncesi alloreaktif bellek T hücrelerinin varlığı ile takrolimus veya sirolimus esaslı immünsüpresif tedavilere rağmen meydana gelen akut rejeksiyon atakları arasında güçlü bir ilişki olduğuna dair kanıtlar bulunmaktadır.

Aktive edilmiş T hücreleri aynı zamanda, transkripsiyon faktörü forkbox protein P3'ün (FOXP3) yüksek seviyelerini ifade eden, CD4+CD25+ T hücrelerinin ayrı bir alt kümesi olan düzenleyici T (TREG) hücrelerine farklanabilir. TREG hücreleri, otoimmüniteyi kontrol etmede önemli bir role sahiptir. Deneysel kanıtlar, nakil toleransını arttırarak alloimmün T hücre yanıtını baskıladığını gösterir (18, 19). (Şekil 2)

Böbrek Naklinde Hücresel Tedavi

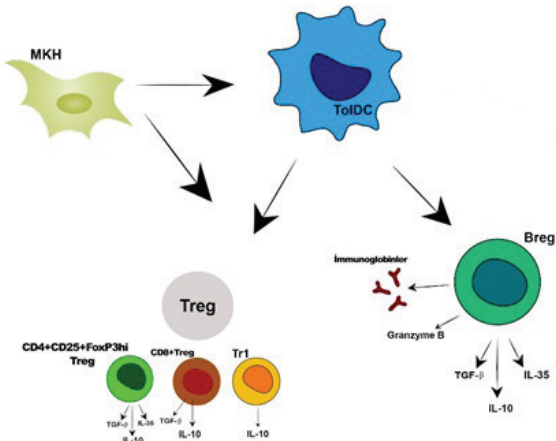
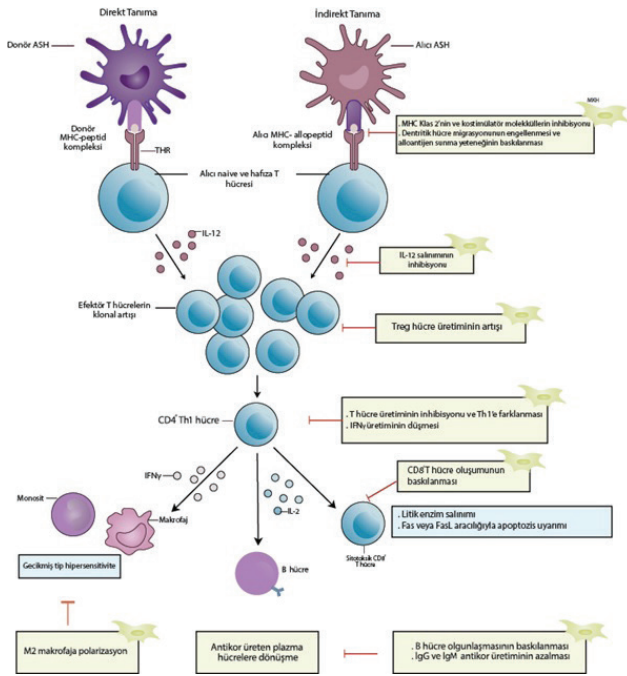
Hücresel tedavide temel yaklaşım, istenen özellik-

lerdeki hücreyi hastada hasarlı bölgeye implante etmektedir. Solid organ nakillerinde, düzenleyici T (Treg), B hücreler (Breg) ve makrofajlar (Mreg), tolerojenik monosit kökenli dendritik hücreler (DH), mezenkimal kök hücreler (MKH) tedavi amaçlı olarak kullanılabilir özellikleri nedeniyle umut vaad etmektedirler (20).

Bu hücrelerin hepsi, çeşitli çalışmalarda, hayvan organ nakil modellerinde denenmiş, greft sağ kalımında yararlı ve güvenli bulunmuştur (21-25). (Şekil 3)

Şekil 1

Direkt ve indirekt tanımda antijen sunan hücre (ASH) ve T hücre alt gruplarının reaksiyonu ve sitokin salımı.

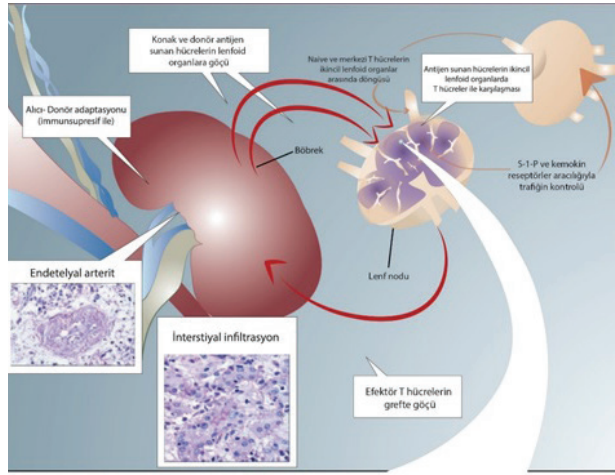


Dendritik Hücreler

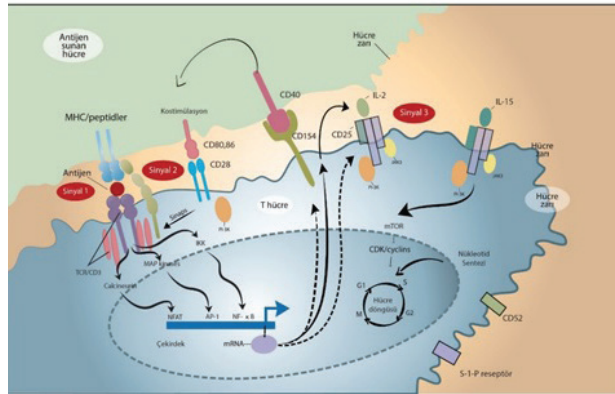
Dendritik hücreler, ilk olarak 1973 yılında fare lenfoid organlarında yeni bir hücre tipi olarak tanımlanmıştır (26-30). Bundan yaklaşık 20 yıl sonra, T hücreler antijen sunucu özellikleri ve immün yanıtı uyarması nedeniyle, klinikte melanoma hastalarında denenmiştir (31). Dendritik hücreler (DH), hem immünojik kas-kadı başlatırlar, hem de toleransı uyarırlar; doğuştan kazanılan ve edinilmiş immün yanıt arasında bağlantı kurarlar (32). CD4 T hücreler ve DH'ler gibi ASH'ler de mikrobiyal patojenlere bağışıklık için gerekli mediatör-

Şekil 2

Böbrek naklinde antijen sunan hücre (ASH) ve T hücrelerin 3 sinyal yolağı ile aktivasyonu.



Üç sinyal ile T hücre aktivasyonu



Şekil 3

Böbrek naklinde hücresel tedavide kullanılmaya aday hücreler: mezenkimal kök hücreler, dendritik, regülatör T (Treg) ve B (Breg) hücreler. Tolerojenik dendritik hücreler Treg ve Breg'i uyarmaktadır. Mezenkimal kök hücreler hem direkt olarak hem de dendritik ve regülatör T hücreler üzerinden indirekt olarak T hücre yanıtını etkilemektedir.

lerdir (33). Ancak nakil hastalarında büyük bir problem oluşturan greft rejeksiyonuna da sebep olurlar. DH'ler ontogenik ve fonksiyonel özelliklerine göre konvansiyonel DH, plazmasitoid DH, Langerhans hücresi, inflamatuvar DH gibi alt gruplara da ayrılmaktadır (34).

DH'ler in vitro olarak immünojenik veya tolerojenik hücreler olarak farklılaştırılabilir. İmmünojenik DH'ler yüksek oranda CD80 ve CD86 ifade eder, IL1 β , IL12, TNF α gibi pro-inflamatuvar sitokinler üretirler ve T hücre proliferasyonunu uyarırlar. Tolerojenik DH'ler (Tol-DH) ise kostimulatör molekülleri düşük oranda ifade ederken, IL-10 ve TGF β gibi immünmodulatör sitokinleri üretirler ve T hücre proliferasyonunu bozarlar (35).

İmmünojenik DH'ler, üç sinyal yolu kullanılarak T hücresi aktivasyonuna ve proliferasyona neden olur:

- 1- MHC molekülleri üzerinde antijenler sunarlar.
- 2- Yardımcı uyarıcı moleküller ekspres ederler
- 3- Pro-inflamatuvar molekülleri salgırlar.

Sadece tüm üç sinyal yolu mevcut olduğunda DH'ler T hücrelerini aktive edebilir (36).

TolDH'ler ayrıca immün toleransı artırmak için Treg hücreleri ile etkileşime girebilirler. DH'lerin bağışıklık toleransında oynadıkları rol iki yönlüdür. Birincisi, timusta kendiliğinden reaktif timositlerin yok edilmesinde rol oynarlar (37). İkincisi ve nakil ile ilgisi olan da, periferik toleransta yardımcı olmalarıdır. Bunu T hücre aktivasyonu için gerekli olan yardımcı uyarıcı moleküller eksikken antijenlerin sunumu ile yaparlar. Bu, T hücresinin tepkisizliğine ve Treg hücrelerin uyarılmasına neden olur (37, 38). TolDH'ler düzenleyici hücreleri uyararak, uzun dönemde allogreftin korunmasını sağlar (20).

Klinikte TolDH'ler kullanılarak, donör özgül nakiller (DST) de yapılmaya çalışılmaktadır. Donör anijenlerine tolerans oluşturmak için alıcıya donör-özgül kan nakli yapılarak negatif immünizasyon sağlanmakta veya nakil gününde alıcıdan türetilmiş DH'ler uygulanmaktadır. Organ nakli sırasında hem verici hem de alıcı kökenli immatür DH'lerin intravenöz enjeksiyonu, solid organ nakli modellerinde allogreft sağkalım süresini uzatmıştır (39, 40). Canlı donör böbrek nakillerinde, immünsüpresif tedaviye ek olarak DST olan ve olmayan grupların karşılaştırıldığı bir çalışmada, DST olan grupta akut rejeksiyonun azaldığı, nakilden 1 ve 10 yıl sonra optimal böbrek fonksiyonlarının ise daha iyi olduğu saptanmıştır (20). Diğer taraftan, nakilde allojenik moleküllerin olması kaçınılmazdır ve HLA'ya karşı duyarlılaşma allogreft rejeksiyon riskini doğurur (41). Nakillerde dendritik hücre bazlı tedavilerde donör ve alıcı dendritik hücrelerinin güvenliği ve etkinliği halen tartışılmaktadır.

Düzenleyici Hücreler

Organ nakli sonrası tedavide ana hedef kronik rejeksiyonun önlenmesidir; uzun dönemli etkili olabilmek için düzenleyici hücrelerin uyarılması gerekmektedir. TolDH'ler düzenleyici T ve B hücreleri uyarmakta ve immünmodulatör etki ile allojenik çoğalma önlenmektedir (20).

Düzenleyici T hücreler

Doğal olarak meydana gelen düzenleyici T hücreler (Treg) hücreler, timustaki naif T hücrelerinden oluşur ve hücre yüzey belirteçleri CD4+CD25+FoxP3+ ifade etmeleri ile karakterize edilir. Bu naif T hücreler, hücre sel tedavi için ikincil bir Treg kaynağı olabilmeleri için TGF- β indüksiyonu ile in vitro olarak Treg hücrelere dönüştürülebilirler (42, 43). Bunun yanında Tr1, CD8+ ve CD3+CD4-CD8- Treg hücreler bulunmaktadır (44). Treg hücreler immün yanıtın kontrol edilmesinde benzersiz bir özelliğe sahiptir: klonal delesyondan kaçan özel reaktif lenfositleri baskılayarak immünolojik toleransı sürdürürler; inhibitör sitokin sekresyonunu (TGF- β , IL-10 gibi mediatörler aracılığıyla), sitotoksitesiyi ve NK hücrelerinin inhibisyonunu ve ASH'lerin doğrudan modülasyonunun kombinasyonuyla birçok seviyede bağışıklık sistemini baskılayabilirler (43). Treg hücrelerin farklı yollar üzerinden immün yanıtı kontrol edebilmesi, uzun vadeli greft sağ kalımını kolaylaştırmak için umut verici bir tedavi olabileceğini düşündürmekte ve onları tolerojenik hücre tedavisi için çok uygun bir aday yapmaktadır (45-47). Antijen özgüllüğü başarılı bir Treg hücre tedavisinin temelini oluşturmaktadır (48). Bu şekilde Treg hücrelerin terapötik gücü artırılırken, hedef dışı baskılama da azaltılır. Klinikte kullanılan Treg'ler uzun süreli in-vitro uyarım ile oluşturulabilir; ancak bu da teknik olarak zor ve maliyetlidir (49). Aynı zamanda, bu teknik için gerekli tekrarlayan antijen uyarımları, Treg'lerin kararlılığını bozabilir (50). Son zamanlarda, Treg izolasyonu ve proliferasyonu için, periferik kandan (PB), umbilikal kordon kanından (UCB) ve naif periferik kan prekürsörleri kaynaklı Treg'lerin izole edilip proliferasyonu ile ilgili yöntemler konusunda gelişmeler olmuştur (47). Deney hayvan modelleri üzerinde de yapılan çalışmalardan olumlu sonuçlar alınmıştır (51). Hematopoietik kök hücre nakli (HSCT) yapılmış hastalarda özellikle ölümcül bir nakil komplikasyonu olan greft versus host hastalığında (GVHD) hücre sel tedavi olarak Treg hücreleri kullanılmıştır (52, 53).

Genel olarak GVHD çalışmalarından elde edilen olumlu sonuçlar, Treg hücrelerinin rejeksiyon riski yüksek olan veya standart immünsüpresyondan olumsuz etkilenen hastalarda kullanılmadan önce, solid organ naklinde başlangıçta yardımcı tedavi olarak kullanılabilmeceğini düşündürmektedir (53). Böylece Treg'ler mi-

nimal bir komplikasyon riski oluşturacak şekilde solid organ naklinde kullanılabilir (54).

Düzenleyici B Hücreler

Düzenleyici B hücreler (Breg) çeşitli B hücre öncüllerinden gelişir, öz toleransı sürdürür ve otoimmüniteyi önler (55). Düzenleyici fonksiyon gösteren B hücre alt grupları IL-10 üreten Breg hücreler (B10 veya Br1); TGF- β üreten B hücreler (Br3) ve Foxp3+ B hücreleri içeren düzenleyici B hücreler olarak tanımlanmıştır (56). Sağlıklı farelerde Breg hücreler, dalak veya lenf nodu B hücrelerinin %5'ini, peritoneal boşlukta bulunan B hücrelerinin %10'unu oluşturmaktadır (57). Breg hücrelerin etkileri, IL-10, IL-35, TGF- β gibi immünmodülatör sitokinler, immünglobulin salgısı, Granzim B aracılı sitotoksik aktivite, temas bağımlı mekanizmalar ile düzenlenmektedir (58). Breg hücrelerin patojenik donör reaktif T hücreleri baskıladığı ve özellikle supresif sitokin olan IL-10 salgılayarak immün yanıtı baskıladığı saptanmıştır (59). IL-10 sitokini nakilde, rejeksiyona karşı koruyucu bir sitokin olarak görev yapmaktadır. B hücrelerin greft rejeksiyonunu engellediği deney hayvanı modellerinde yapılan farklı çalışmalarda gösterilmiştir (60, 61). Nakil öncesi Breg hücre seviyelerinin yüksek olarak saptandığı hastalarda, akut rejeksiyonun daha düşük oranda görüldüğü saptanmıştır (62).

Mezenkimal Kök Hücreler

Mezenkimal kök hücreler (MKH), adiposit, kondrosit, osteosit gibi hücrelere farklılaşma kapasitesi; antiinflamatuar, doku tamiri, immünmodülasyon özelliği olan, rejeneratif tıpta umut vadeden multipotent hücrelerdir (63, 64). Yüzeylerinde CD45, CD73 ve CD90 ifade ederken CD45, CD34, CD14 veya CD11b, CD19 ve HLA-DR yüzey moleküllerini ifade etmezler. Bu hücreler allogreft karşı efektör hücrelerin immün yanıtını baskılamakta ve alıcıda tolerans gelişimini desteklemektedir (65). MKH'ler kemik, yağ ve plasenta dahil olmak üzere birçok dokudan izole edilebilmektedir. Kültürlendiklerinde plastiğe yapışır, uzun, ince bir gövdeye ve az sayıda çıkıntıya sahip olan fibroblast benzeri görünüme sahiptirler (66). MKH'ler, hücre dışı matriks üretimi, doku vaskülarizasyonu stabilizasyonunun düzenlenmesi ve yeni bağ dokusu hücrelerinin oluşturulması yoluyla bağ ve yapısal dokuların oluşumu ve homeostazisinde rol oynar. Buna ek olarak MKH'ler in vitro ortamda tolerojenik özelliklerinin artırılması uyarılarak bağımsızlık sisteminde bir rol oynamaları sağlanabilir. Bu roller rejeneratif tıpta ve bağımsızlık sistemini baskılamak için kullanılabilir özelliklerdir (67, 68).

MKH'lerin immünsüpresif etkilerine, farelerde ya nitrik oksit sentaz (iNOS) ya da insanlarda indolamin 2,3-di-

oksijenaz (IDO) aracılık eder (69, 70). iNOS, yüksek konsantrasyonlarda immünsüpresif bir ajan olan nitrik oksit (NO) üretimi ile sonuçlanır (71). Alternatif olarak IDO, esansiyel amino asit olan triptofanı bozar ve böylece immünsüpresyona neden olur. Triptofan metaboliti kynureninin, MKH'lerin immün-düzenleme etkilerine aracılık ettiği bilinmektedir (72). İki yolun immünsüpresyona nasıl sebep olduğuna dair mekanizmalar tam olarak anlaşılamamıştır. Bu önemli faktörlere ek olarak, MKH'ler tarafından salgılanan çeşitli immünsüpresif moleküller vardır. Bunlar arasında PGE-2, IL-10, HO-1, PD-L1 ve IL-6 bulunmaktadır (73). İnterferon-gamma (IFN- γ ve proinflamatuar sitokinler) ile uyarılara tepki olarak, MKH'ler ayrıca kemokinleri ve hücre içi adezyon molekülü-1 (ICAM-1) ve vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1) gibi adezyon moleküllerini de salgılar (69).

Diğer hücre tiplerinden farklı olarak, MKH'lerin solid organ nakilleri için bir tedavi olarak kullanıldığı klinik denemeler mevcuttur. Böbrek nakil hastalarında kalsinörin inhibitörleri, anti-IL2 reseptör antikoru ve otoplog MKH kullanılarak nakil sonrası değerlendirilmenin yapıldığı çalışmada, MKH kullanılan gruplarda daha az rejeksiyon insidansı, böbrek fonksiyonlarında daha hızlı iyileşme ve daha az fırsatçı enfeksiyon riski, elde edilen sonuçlar arasındadır (74). Bu durum MKH'lerin standart immünsüpresyondan daha iyi performans gösterdiğini ortaya koymaktadır. MKH'ler hem iske-mi-reperfüzyon hasarı hem de nakil sonrası rejeksiyonu önleme gibi işlevlere sahip olduklarından, bu hücreler böbrek naklinde özellikle ilgi çekmektedir.

Preklinik olarak, MKH tedavisi böbrek fonksiyonunu ve greft sağkalımını olumlu etkiler. 2004'te MKH'lerin ilk başarılı klinik uygulaması olan, MKH'nin terapötik uygulamaları araştırması, şu anda 500'den fazla kayıtlı klinik çalışmanın bulunduğu noktaya kadar genişlemiştir. Ancak bunlardan çok azı MKH'nin böbrek naklinde klinik uygulaması ile ilgilidir. Kemik iliğinden türetilen MKH'ler (BM-MKH) ve immünsüpresan ile kombine tedavi, MKH infüzyonundan 24 hafta sonrasına kadar akut rejeksiyon ve interstisyel fibroz / tübüler atrofiyi (IF/TA) hafifletmektedir. Diğer bulgular, immünsüpresan ile birlikte enjekte edilen otoplog MKH'lerin organ naklinden 1 yıl sonra daha stabil greft fonksiyonu sağladığını göstermiştir (75).

MKH'ler, T hücrelerin proliferasyonunu inhibe edip, greft inflamasyonunu azaltmakta, böylece organ naklinde etkili olabilecek bir hücre tedavisi olarak düşünülmektedir (76). Stabil renal fonksiyonu sağlamak için kullanılan takrolimus dozunda, allojenik MKH uygulaması sonrasında belirgin bir azalma olmaktadır (77). Mezenkimal kök hücreler hem direkt olarak hem

de dendritik ve Treg hücreler üzerinden indirekt olarak T hücre yanıtını düzenlemekte ve allograft toleransını arttırmaktadır; MKH tedavisinin etkinliği, proinflamatuvar ve anti-inflamatuvar sitokinlerin miktarına bağlıdır ve proinflamatuvar sitokinlerle (IFN- γ gibi) ön tedavi, MKH bazlı tedavinin etkinliğini arttırmaktadır (78, 79). Bu nedenle, tedaviyi optimize etmek için, MKH infüzyonu sırasında hastaların immünolojik durumunun izlenebilmesi için uygun yaklaşımlar ve ilgili biyobelirteçler gereklidir.

Her ne kadar, çalışmalar böbrek naklinde MKH uygulamasının güvenilir ve uygulanabilir olduğunu gösterse de, gecikmiş greft fonksiyonu ve akut rejeksiyonu önleme kapasitesiyle ilgili sınırlı sayıda çalışma bulunmakta, bazı çalışmalar MKH tedavisinin zamanlaması, dozu ve uygulama yolunun klinik kullanımda negatif etkileri olduğunu göstermektedir (75, 80, 81).

Mezenkimal Kök Hücrelerin Modifikasyonu (Yeni Yaklaşımlar)

MKH'lerin proinflamatuvar sitokinler ile ex vivo manipülasyonu, özellikle MKH'nin IFN- γ modifikasyonu, immünmodülatör, onarıcı potansiyelini arttırmaktadır (79). MKH'lerin IFN- γ ile uyarılması, aktif MKH'lerin immünsüpresif fonksiyonu için kritiktir. IFN- γ ile uyarılmış MKH, IFN- γ ile uyarılmamış MKH'lere kıyasla T hücresi tepkilerini bastırmak için geliştirilmiş bir kabiliyete sahiptir. T hücresi tepkilerinin bastırılması, örneğin, iNOS ve IDO gibi immünsüpresif faktörlerin indüklenmesi ile sağlanır. MKH ile ifade edilen IDO'nun, diğer iki hücre bazlı tedavi olan tolerojenik DC ve Treg hücreleri indüklediği gösterilmiştir (82, 83). Diğer MKH immünmodülatör faktörlerin artması, negatif T hücre sinyallesinin artması, proinflamatuvar T hücre yanıtının inhibisyonu ve Treg hücrelerde artış, solid organ nakli için IFN- γ ile indüklenmiş MKH tedavisinin uygulanmasının yararlarını daha da desteklemektedir. IFN- γ ile uyarılmış MKH tedavisinin potansiyel terapötik yararlarından bağımsız olarak, IFN- γ 'nin MHC sınıf 1'i pozitif yönde düzenlediği ve MKH'ler üzerinde MHC sınıf II ifadesini indüklediği belirtilmiştir (84, 85). Bu durum, hücreleri MHC-uyumsuz alıcılarda daha immünojenik hale getirebilir, böylece bazı çalışmalarda bildirildiği gibi enflamasyonu baskılamakta etkinliğini azaltır (86, 87). Az sayıda çalışma, in vivo olarak IFN- γ ile uyarılmış MKH immünojenitesini doğrudan ele almıştır ve bu da bu alanda daha fazla araştırmayı gerektirmektedir. IFN- γ ile uyarılmış MKH tedavisi göz önüne alındığında, olog MKH uygulamasının daha faydalı olabileceğini düşündürmektedir. Yapılan çalışmalar ve klinik uygulamalar göz önünde bulundurulduğunda MKH'lerin immünsüpresif ajanlarla birlikte kullanımı organ nakli için en etkili yöntem olarak ortaya çıkmaktadır (88).

Tartışma

Hücre tedavileri, hayvan modellerinde böbrek naklinin de dahil olduğu solid organ nakillerinde immünmodülasyon için kullanılmaktadır. GVHD, diyabet ve romatoid artrit in vitro ve hayvan modeli çalışmalarından elde edilen sonuçlar, Treg ve dendritik hücrelerin tedavide kullanılmalarının, güvenli ve umut verici olduğunu göstermektedir. Nakil öncesi Treg seviyeleri yüksek saptananlarda akut rejeksiyonun daha az görüldüğü saptanmıştır. MKH'ler de böbrek nakli yapılan hastalarda hücresel tedavi için uygun aday olarak göze çarpmaktadır. MKH'ler hasarlı dokulara ve enflamatuvar bölgelere ulaşır, çeşitli hücre tiplerine farklılaşır, biyoaktif molekülleri salgılar, immünsüpresif ve anti-inflamasyon özellikleri ile immünmodülatör olarak işlev görür. Birçok klinik çalışma, hücresel tedavilerin böbrek nakli sonrası sonuçları olumlu etkilediğini gösterse de, en iyi kaynağın bulunması, MKH uygulamasının optimal zamanlaması, dozajı, yolu ve sıklığı ve aynı zamanda uzun süreli nakil sonrası güvenliği üzerinde çalışılması gereken konulardır. Tedavide kullanılacak hücrelerin olog veya allojenik olarak elde edileceği, tedavi sıklığı gibi henüz bir standarda oturtulmamış yöntemler, birlikte uygulanacak optimal immünsüpresif tedavi gibi çözülmesi gereken sorunlar vardır. Yine de, hücresel tedavilerin insan böbrek naklinin başarısına önemli ölçüde katkıda bulunması beklenmektedir ancak klinik etkilerini daha fazla doğrulamak için büyük ölçekli, çok merkezli klinik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Kaynaklar

1. Alikhan MA, Huynh M, Kitching AR, Ooi JD. Regulatory T cells in renal disease. *Clin Transl Immunol* 2018;7:1004-9.
2. Lamb KE, Lodhi S, Meier-Kriesche H-U. Long-term renal allograft survival in the United States: a critical reappraisal. *Am J Transplant* 2011;11:450-62.
3. Stallone G, Infante B, Grandaliano G. Management and prevention of post-transplant malignancies in kidney transplant recipients. *Clin Kidney J* 2015;8:637-44.
4. Wood KJ, Goto R. Mechanisms of rejection: current perspectives. *Transplantation* 2012;93:1-10.
5. Lechler RI, Lombardi G, Richard Batchelor J, Reinsmoen N, Bach FH. The molecular basis of alloreactivity. *Immunol Today* 1990;11:83-8.
6. Zhuang Q, Lakkis FG. Dendritic cells and innate immunity in kidney transplantation. *Kidney Int* 2015;87:712-18.
7. Matzinger P, Bevan MJ. Why do so many lymphocytes respond to major histocompatibility antigens? *Cell Immunol* 1977;29:1-5.
8. Suchin EJ, Langmuir PB, Palmer E, Sayegh MH, Wells D, Turka L. Quantifying the frequency of alloreactive T cells in vivo: new answers to an old question. *J Immunol* 2001;166:973-81.
9. Liu Z, Fan H, Jiang S. CD4 + T-cell subsets in transplantation. *Immunol Rev* 2013;252:183-91.
10. Rosenberg AS, Mizuochi T, Sharrow SO, Singer A. Phenotype, specificity, and function of T cell subsets and T cell interactions involved in skin allograft rejection. *J Exp Med* 1987;165:1296-315.

11. Jiang S, Herrera O, Lechler RI. New spectrum of allorecognition pathways: Implications for graft rejection and transplantation tolerance. *Curr Opin Immunol* 2004;16(5):550-7.
12. Lee CY, Lotfi-Emran S, Erdinc M, Murata K, Velidedeoglu E, Fox-Talbot K, et al. The involvement of fcr mechanisms in antibody-mediated rejection. *Transplantation* 2007;84:1324-34.
13. Williams MA, Bevan M. Effector and Memory CTL Differentiation. *Annu Rev Immunol* 2007;25:171-92.
14. Valujskikh A, Lakkis FG. In remembrance of things past: Memory T cells and transplant rejection. *Immunol Rev* 2003;196:65-74.
15. Noris M, Casiraghi F, Todeschini M, Cravedi P, Cugini D, Monteferrante G, et al. Regulatory T Cells and T Cell Depletion: Role of Immunosuppressive Drugs. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:1007-18.
16. Pearl JP, Parris J, Hale DA, Hoffmann SC, Bernstein WB, McCoy KL, et al. Immunocompetent T-cells with a memory-like phenotype are the dominant cell type following antibody-mediated T-cell depletion. *Am J Transplant* 2005;5:465-74
17. Page AJ, Ford ML, Kirk AD. Memory T-cell-specific therapeutics in organ transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 2009;14:643-49.
18. Rudensky AY. Regulatory T Cells and Foxp3. *Immunol Rev* 2011;241:260-8.
19. Waldmann H, Hilbrands R, Howie D, Cobbold S: Harnessing FOXP3+ regulatory T cells for transplantation tolerance. *J Clin Invest* 2014;124:1439-45.
20. Marín E, Cuturi MC, Moreau A. Tolerogenic dendritic cells in solid organ transplantation: Where do we stand? *Front Immunol* 2018;9:274-6.
21. Chabannes D, Hill M, Merieau E, Rossignol J, Brion R, Soullilou JP, et al. A role for heme oxygenase-1 in the immunosuppressive effect of adult rat and human mesenchymal stem cells. *Blood* 2007;110(10):3691-4.
22. Franquesa M, Hoogduijn MJ, Reinders ME, Eggenhofer E, Engela AU, Mensah FK, et al. Mesenchymal stem cells in solid organ transplantation (MiSOT) fourth meeting: Lessons learned from first clinical trials. *Transplantation* 2013;96(3):234-8.
23. Riquelme P, Tomiuk S, Kammeler A, Fändrich F, Schlitt HJ, Geissler EK, et al. IFN- γ -induced iNOS expression in mouse regulatory macrophages prolongs allograft survival in fully immunocompetent recipients. *Mol Ther* 2013;21(2):409-22.
24. Hill M, Thebault P, Segovia M, Louvet C, Bériou G, Tilly G, et al. Cell therapy with autologous tolerogenic dendritic cells induces allograft tolerance through interferon-gamma and Epstein-Barr virus-induced gene 3. *Am J Transplant* 2011;11:2036-45.
25. Todo S, Yamashita K, Goto R, Zaitu M, Nagatsu A, Oura T, et al. A pilot study of operational tolerance with a regulatory T-cell-based cell therapy in living donor liver transplantation. *Hepatology* 2016;64(2):632-43.
26. Steinman RM, Cohn ZA. Identification of a novel cell type in peripheral lymphoid organs of mice. I. Morphology, quantitation, tissue distribution. *J Exp Med* 1973;137(5):1142-62.
27. Steinman R, Cohn ZA. Identification of a novel cell type in peripheral lymphoid organs of mice. II. Functional properties in vitro. *J Exp Med*. 1974;139(2):380-97.
28. Steinman RM, Lustig DS, Cohn ZA. Identification of a novel cell type in peripheral lymphoid organs of mice. 3 Functional properties in vivo. *J Exp Med* 1974;139(6):1431-45.
29. Steinman RM, Adams JC, Cohn ZA. Identification of a novel cell type in peripheral lymphoid organs of mice. IV. Identification and distribution in mouse spleen. *J Exp Med* 1975;141(4):804-20.
30. Steinman RM, Kaplan G, Witmer MD, Cohn ZA. Identification of a novel cell type in peripheral lymphoid organs of mice. V. Purification of spleen dendritic cells, new surface markers, and maintenance in vitro. *J Exp Med* 1979;149(1):1-16.
31. Mukherji B, Chakraborty NG, Yamasaki S, Okino T, Yamase H, Sporn JR, et al. Induction of antigen-specific cytolytic T cells in situ in human melanoma by immunization with synthetic peptide-pulsed autologous antigen presenting cells. *Proc Natl Acad Sci* 1995;92(17):8078-82.
32. Mellman I. Dendritic cells: master regulators of the immune response. *Cancer Immunol Res* 2013;1(3):145-49.
33. Bustos-Morán E, Blas-Rus N, Martín-Cófreces NB, Sánchez-Madrid F. Orchestrating Lymphocyte Polarity in Cognate Immune Cell-Cell Interactions *Int Rev Cell Mol Biol* 2016;327:195-261.
34. Joffre OP, Segura E, Savina A, Amigorena S. Cross-presentation by dendritic cells. *Nat Rev Immunol* 2012;12(8):557-69.
35. Tisch R. Immunogenic versus tolerogenic dendritic cells: A matter of maturation. *Int Rev Immunol* 2010;29(2):111-8.
36. Hubo M, Trinschek B, Kryczanowsky F, Tuettenberg A, Steinbrink K, Jonuleit H. Costimulatory molecules on immunogenic versus tolerogenic human dendritic cells. *Front Immunol* 2013;4:82-7.
37. Hawiger D, Inaba K, Dorsett Y, Guo M, Mahnke K, Rivera M, et al. Dendritic cells induce peripheral T cell unresponsiveness under steady state conditions in vivo. *J Exp Med* 2001;194:769-79.
38. Idoyaga J, Fiorese C, Zbytniuk L, Lubkin A, Miller J, Malissen B, et al. Specialized role of migratory dendritic cells in peripheral tolerance induction. *J Clin Invest* 2013;123(2):844-54.
39. Svajger U, Rozman P. Tolerogenic dendritic cells: molecular and cellular mechanisms in transplantation. *J Leukoc Biol* 2014;85(1):53-69.
40. Bériou G, Moreau A, Cuturi MC. Tolerogenic dendritic cells: Applications for solid organ transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 2012;17(1):42-7.
41. Yabu JM, Anderson MW, Kim D, Bradbury BD, Lou CD, Petersen J, et al. Sensitization from transfusion in patients awaiting primary kidney transplant. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28(11):2908-18.
42. Alexander T, Sattler A, Templin L, Kohler S, Groß C, Meisel A, et al. Foxp3+ Helios+ regulatory T cells are expanded in active systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2013;72(9):1549-58.
43. Hori S, Nomura T, Sakaguchi S. Control of regulatory T cell development by the transcription factor Foxp3. *Science* 2003;299(5609):1057-61.
44. Raker VK, Domogalla MP, Steinbrink K. Tolerogenic dendritic cells for regulatory T cell induction in man. *Front Immunol* 2011;6:569-72.
45. Allan SE, Broady R, Gregori S, Himmel ME, Locke N, Roncarolo MG, et al. CD4+ T-regulatory cells: Toward therapy for human diseases. *Immunol Rev* 2008;223:391-421.
46. Lam AJ, Hoeppli RE, Levings MK. Harnessing Advances in T Regulatory Cell Biology for Cellular Therapy in Transplantation. *Transplantation* 2017;101(10):2277-87.
47. Juvet SC, Whatcott AG, Bushell AR, Wood KJ. Harnessing regulatory t cells for clinical use in transplantation: The end of the beginning. *Am J Transplant* 2014;14(4):750-63.
48. Hoeppli RE, Macdonald KG, Levings MK, Cook L. How antigen specificity directs regulatory T-cell function: Self, foreign and engineered specificity. *HLA* 2016;88(1-2):3-13.
49. Duggleby R, Danby RD, Madrigal JA, Saudemont A. Clinical grade regulatory CD4+T cells (Tregs): Moving toward cellular-based immunomodulatory therapies. *Front Immunol* 2018;9:252-56.
50. Sicard A, Boardman DA, Levings MK. Taking regulatory T-cell therapy one step further. *Curr Opin Organ Transplant* 2018;23:509-15.
51. Dons EM, Raimondi G, Cooper DKC, Thomson AW. Non-Human Primate Regulatory T Cells: Current Biology and Implications for Transplantation. *Transplantation* 2010; 90(8):811-16.
52. Pilar F, Lourdes V, Dolores C, Pedro G-C, Lucia L, Jesus SM. Chronic graft-versus-host disease of the kidney in patients with allogeneic hematopoietic stem cell transplant. *Eur J Haematol* 2013; 91(2):129-34.

53. Trzonkowski P, Bieniaszewska M, Juścińska J, Dobyszuk A, Krzystyniak A, Marek N. First-in-man clinical results of the treatment of patients with graft versus host disease with human ex vivo expanded CD4+CD25+CD127- T regulatory cells. *Clin Immunol* 2009; 133(1):22-6.
54. Tang Q, Lee K. Regulatory T-cell therapy for transplantation: How many cells do we need? *Curr Opin Organ Transplant* 2012;17(4):349-54.
55. Bocian K, Kiernożek E, Domagała-Kulawik J, Korczak-Kowalska G, Stelmaszczyk-Emmel A, Drela N. Expanding Diversity and Common Goal of Regulatory T and B Cells. I: Origin, Phenotype, Mechanisms. *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis* 2017;65(6):501-20.
56. Natarajan P, Singh A, McNamara JT, Secor ER, Guernsey LA, Thrall RS. Regulatory B cells from hilar lymph nodes of tolerant mice in a murine model of allergic airway disease are CD5+, express TGF- β , and co-localize with CD4+Foxp3+T cells. *Mucosal Immunol* 2012; 5(6):691-701.
57. Fillatreau S, Sweeney CH, McGeachy MJ, Gray D, Anderton SM. B cells regulate autoimmunity by provision of IL-10. *Nat Immunol* 2002; 3(10):944-50.
58. Durand J CE. B cells with regulatory properties in transplantation tolerance. *World J Transplant* 2015;21:425-36.
59. Mauri C, Bosma A. Immune Regulatory Function of B Cells. *Annu Rev Immunol* 2012; 30:221-41.
60. Parker DC, Greiner DL, Phillips NE, Appel MC, Steele AW, Durie FH. Survival of mouse pancreatic islet allografts in recipients treated with allogeneic small lymphocytes and antibody to CD40 ligand. *Proc Natl Acad Sci* 1995; 92(21):9560-64.
61. Niimi M, Pearson TC, Larsen CP, Alexander DZ, Hollenbaugh D, Aruffo A. The role of the CD40 pathway in alloantigen-induced hyporesponsiveness in vivo. *J Immunol* 1998; 161(10):5331-37.
62. Shabir S, Girdlestone J, Briggs D, Kaul B, Smith H, Daga S. Transitional B lymphocytes are associated with protection from kidney allograft rejection: A prospective study. *Am J Transplant* 2015; 15(5):1384-91.
63. Sun Q, Huang Z, Han F, Zhao M, Cao R, Zhao D. Allogeneic mesenchymal stem cells as induction therapy are safe and feasible in renal allografts: Pilot results of a multicenter randomized controlled trial. *J Transl Med* 2018; 16(1):52-6.
64. English K, French A, Wood KJ. Mesenchymal stromal cells: Facilitators of successful transplantation? *Cell Stem Cell* 2010;7(4):431-42.
65. English K, Mahon BP. Allogeneic mesenchymal stem cells: Agents of immune modulation. *Journal of Cellular Biochemistry* 2011;112(8):1963-68.
66. Dominici M, Le Blanc K, Mueller I, Slaper-Cortenbach I, Marini FC, Krause DS. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy* 2006; 8(4):315-7.
67. Bianco P. "Mesenchymal" Stem Cells. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2014; 30:677-704.
68. Krampera M, Galipeau J, Shi Y, Tarte K, Sensebe L. Immunological characterization of multipotent mesenchymal stromal cells-The international society for cellular therapy (ISCT) working proposal. *Cytotherapy* 2013; 15(9):1054-61.
69. Ren G, Zhang L, Zhao X, Xu G, Zhang Y, Roberts AI. Mesenchymal Stem Cell-Mediated Immunosuppression Occurs via Concerted Action of Chemokines and Nitric Oxide. *Cell Stem Cell* 2008; 2(2):141-50.
70. Ren G, Su J, Zhang L, Zhao X, Ling W, L'Huillie A. Species variation in the mechanisms of mesenchymal stem cell-mediated immunosuppression. *Stem Cells* 2009; 27(8):1954-62.
71. Bogdan C. Nitric oxide and the immune response. *Nat Immunol* 2001;2(10):907-16.
72. Mellor AL, Munn DH. IDO expression by dendritic cells: Tolerance and tryptophan catabolism. *Nat Rev Immunol* 2004; 4(10):762-74.
73. Ma S, Xie N, Li W, Yuan B, Shi Y, Wang Y. Immunobiology of mesenchymal stem cells. *Cell Death Differ* 2014;21(2):216-25.
74. Tan J, Wu W, Xu X, Liao L, Zheng F, Messinger S. Induction therapy with autologous mesenchymal stem cells in living-related kidney transplants: a randomized controlled trial. *JAMA* 2012; 307(11):1169-77.
75. Reinders MEJ, Fijter JW De, Roelofs H, Bajema IM, Vries DK De, Schaapherder AF. Autologous bone marrow-derived mesenchymal stromal cells for the treatment of allograft rejection after renal transplantation: results of a phase I study. *Stem Cells Transl Med* 2013; 2(2):107-11.
76. Crop M, Baan C, Weimar W, Hoogduijn M. Potential of mesenchymal stem cells as immune therapy in solid-organ transplantation. *Transpl Int* 2009; 22(4):365-76.
77. Peng Y, Ke M, Xu L, Liu L, Chen X, Xia W. Donor-derived mesenchymal stem cells combined with low-dose tacrolimus prevent acute rejection after renal transplantation: A clinical pilot study. *Transplantation* 2013; 95(1):161-8.
78. Coulson-Thomas VJ, Coulson-Thomas YM, Gesteira TF, Kao WW-Y. Extrinsic and Intrinsic Mechanisms by Which Mesenchymal Stem Cells Suppress the Immune System. *Ocul Surf* 2016; 14(2):121-34.
79. Sivanathan KN, Gronthos S, Rojas-Canales D, Thierry B, Coates PT. Interferon-Gamma Modification of Mesenchymal Stem Cells: Implications of Autologous and Allogeneic Mesenchymal Stem Cell Therapy in Allogeneic Transplantation. *Stem Cell Rev Reports* 2014; 10(3):351-75.
80. Perico N, Casiraghi F, Inrona M, Gotti E, Todeschini M, Cavinato RA. Autologous Mesenchymal Stromal Cells and Kidney Transplantation: A Pilot Study of Safety and Clinical Feasibility. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6(2):412-22.
81. Casiraghi F, Perico N, Cortinovis M, Remuzzi G. Mesenchymal stromal cells in renal transplantation: Opportunities and challenges. *Nat Rev Nephrol* 2016; 12(4):241-53.
82. Sheng H, Wang Y, Jin Y, Zhang Q, Zhang Y, Wang L. A critical role of IFN γ in priming MSC-mediated suppression of T cell proliferation through up-regulation of B7-H1. *Cell Res* 2008; 18(8):846-57.
83. Duijvestein M, Wildenberg ME, Welling MM, Hennink S, Molendijk I, Van Zuylen VL. Pretreatment with interferon- γ enhances the therapeutic activity of mesenchymal stromal cells in animal models of colitis. *Stem Cells* 2011; 29(10):1549-58.
84. Krampera M, Glennie S, Dyson J, Scott D, Laylor R, Simpson E. Bone marrow mesenchymal stem cells inhibit the response of naive and memory antigen-specific T cells to their cognate peptide. *Blood* 2003; 101(9):3722-29.
85. Potian JA, Aviv H, Ponzio NM, Harrison JS, Rameshwar P. Veto-Like Activity of Mesenchymal Stem Cells: Functional Discrimination Between Cellular Responses to Alloantigens and Recall Antigens. *J Immunol* 2003; 171(7):3426-34.
86. Rafei M, Birman E, Forner K, Galipeau J. Allogeneic mesenchymal stem cells for treatment of experimental autoimmune encephalomyelitis. *Mol Ther* 2009; 17(10):1799-803.
87. Schu S, Nosov M, O'Flynn L, Shaw G, Treacy O, et al. Immunogenicity of allogeneic mesenchymal stem cells. *J Cell Mol Med* 2012; 16(9):2094-103.
88. Badillo AT, Beggs KJ, Javazon EH, Tebbets JC, Flake AW. Murine Bone Marrow Stromal Progenitor Cells Elicit an In Vivo Cellular and Humoral Alloimmune Response. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007; 13(4):412-22.