



# Mezenkimal Kök Hücreler ve İmmünomodülasyon Fonksiyonları

## Mesenchymal Stem Cells and Immunomodulatory Functions

Erhan CEBECİ, Türkan YANIK, Emre ÇETİNDAG, Kerem YANAR, Gizem KORKMAZ,  
Emin Türkay KORGUN

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye

### Yazışma Adresi

Correspondence Address

### Emin Türkay KORGUN

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Histoloji ve Embriyoloji Anabilim  
Dalı, Antalya, Türkiye

E-posta: korgun@akdeniz.edu.tr

Geliş tarihi \ Received : 14.05.2019

Kabul tarihi \ Accepted : 02.08.2019

Elektronik yayın tarihi : 30.09.2020

Online published

Bu makaleye yapılacak atıf:

Cite this article as:

Cebeci E, Yanik T, Çetindağ E,  
Yanar K, Korkmaz G, Korgun  
ET. Mezenkimal kök hücreler ve  
immünomodülasyon fonksiyonları.  
Akd Tıp D 2020;3:324-33.

Erhan CEBECİ

ORCID ID: 0000-0003-0211-9622

Türkan YANIK

ORCID ID: 0000-0002-9775-521X

Emre ÇETİNDAG

ORCID ID: 0000-0001-8063-8060

Kerem YANAR

ORCID ID: 0000-0001-8619-1386

Gizem KORKMAZ

ORCID ID: 0000-0003-0322-212X

Emin Türkay KORGUN

ORCID ID: 0000-0003-4997-3869

### ÖZ

Mezenkimal kök hücreler (MKH) kendilerini yenileme ve özellikle mezoderm kaynaklı hücreler olan osteoblastlar, adipositler ve kondrositlere olmak üzere, ektodermal ve endodermal kaynaklı hücrelere de farklılaşabilme yeteneği ile tanınmaktadır. Farklılaşma yeteneklerinden dolayı, MKH'ler doku mühendisliğinde terapötik uygulamalar için umut verici adaylar olarak ortaya çıkmaktadır. Ayrıca plasental MKH'ler; plasentanın doğumdan sonra atılan bir doku olması, hücre izolasyonunun kolay olması, etik tartışmalara yol açmaması ve kültür ortamında yüksek bölünme kapasitesi gibi özellikleri nedeniyle oldukça fazla tercih edilen kök hücrelerdir. İmmünoşüpresif etkisi bulunan mezenkimal kök hücrelerin bağışıklık yanıtının düzenlenmesinde rol oynadığı ve bağışıklık yanıtı baskılandığı kanıtlanmıştır. Biz bu derlemede MKH'lerin başta T hücreler olmak üzere dendritik hücre (DH) ve diğer immün sistem hücreleri üzerine olan immünomodülatör etkilerini tartıştık. Bu bağlamda, MKH'ler dendritik hücrelerin olgunlaşmasını, sitokin üretimini ve T hücre uyarıcı kapasitesini etkin bir şekilde inhibe eder. Ayrıca, doğal öldürücü hücrelerin (NK) ve T lenfositlerin proliferasyonunu, sitokin sekresyonunu ve sitotoksik potansiyelini belirgin şekilde bozarlar. Çeşitli hayvan modelleri, MKH'lerin immün düzenleyici özelliklerini doğrular. Bu nedenle uygulanan MKH'ler, akut graft versus-host hastalığının (GVHD) tedavisinde kullanılabilmektedirler. Şiddetli akut GVHD hastalarıyla yapılan klinik çalışmalar, MKH'lerin uygulanmasının önemli klinik yanıtlarla sonuçlandığını ortaya koymaktadır. In-vitro miks-lenfosit çalışmalarında, kültüre mezenkimal kök hücrelerinin ilave edilmesi ile birlikte alloreaktif T hücre yanıtının baskılandığı saptanmıştır. Bu özelliği ile allojeneik hematopoietik kök hücre nakillerinde mezenkimal kök hücre infüzyonu sadece engraftmanı hızlandırmayıp, aynı zamanda akut ve kronik Graft-Versus-Host Hastalığı sıklığını da azaltmaktadır. İmmünomodülatör yetenekleri ve düşük immünojenisitetleri nedeniyle, MKH'ler, immün aracı hastalıkların önlenmesi ve tedavisi için umut verici adaylardır.

**Anahtar Sözcükler:** Mezenkimal Kök Hücre, Plasenta, İmmünomodülasyon

### ABSTRACT

Mesenchymal stem cells (MSC) are known for their regeneration ability and differentiation into various cell types, especially mesodermal cells such as osteoblasts, adipocytes and chondrocytes, but also ectodermal and endodermal cell types. Due to their differentiation abilities, MDGs are emerging as promising candidates for therapeutic applications in tissue engineering. Placental MSCs are highly preferred because the placenta is easy to obtain as it is discarded after birth, it is easy to isolate the MSCs, the process does not lead to ethical discussions, and the dividing capacity in culture medium is high. Mesenchymal stem cells with an immunosuppressive effect have been proven to play a role in regulating the immune response by suppressing it. Here, we reviewed the immunomodulatory effects of MSCs on dendritic cells (DH), and other immune system cells, especially T cells. In this context, MSCs effectively inhibit the maturation of dendritic cells, cytokine production, and the stimulus capacity of T cells. In addition, MSCs significantly impair the proliferation, cytokine secretion and cytotoxic potential of natural killer cells (NK) and T lymphocytes. Various animal models have confirmed the immunoregulatory properties of MSCs. Therefore, MSC treatment can be used for

DOI: 10.17954/amj.2020.2078

acute graft versus host disease (GVHD). Clinical studies on severe acute GVHD patients suggest that the application of MSCs results in significant clinical responses. In-vitro mix-lymphocyte studies revealed that the alloreactive T cell response was suppressed by the addition of mesenchymal stem cells to the culture. With this feature, mesenchymal stem cell infusion in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation not only accelerates the engraftment but also reduces the frequency of acute and chronic Graft-Versus-Host Disease. Because of their immunomodulatory abilities and low immunogenicity, MSCs are promising candidates for the prevention and treatment of immune-mediated diseases.

**Key Words:** Mesenchymal stem cells, Placenta, Immunomodulation

## GİRİŞ

Son yıllarda çeşitli hastalıklarda tedavi amacıyla kullanılabilir potansiyelleri nedeniyle kök hücrelere karşı olağanüstü bir ilgi artışı vardır. Kök hücreler kendini yenileyebilen ve farklılaşarak olgun hücreleri oluşturabilen hücrelerdir (1). Kök hücreler normal gelişimin sürdürülmesinde ve erişkin doku rejenerasyonunda birden çok role sahiptir (2). Mezenkimal kök hücreler; fibroblast-benzeri işi görünümü, multipotent kök hücrelerdir. Adiposit, osteoblast, kondrosit ve kas hücrelerine farklılaşabilirler (3,4). İlk kez 1976 yılında Fridenstein tarafından tanımlanmıştır ve fetal buzağı serumu kullanılarak kemik iliği kültüründe adhezyon yeteneği gösteren, morfolojik yapıları fibroblastlara benzeyen bu hücre kolonilerinin osteoblast ve adipositlere farklılaşabildikleri gösterilmiştir (5). Sonraki yıllarda yapılan çalışmalarda bu hücrelerin hematopoetik özellikte olmadıkları, multipotent karaktere sahip kök hücreler olduğu ve üç germ yaprağından köken alan hücrelere farklılaşabildikleri ortaya konulmuştur (6). İnsan mezenkimal kök hücrelerinin mikro çevre ve sitokin desteği ile adipositlere, kondrositlere, osteositlere ve kas hücrelerine, glial hücrelere, hepatositlere, glomerüler hücrelere dönüşebildiği gösterilmiştir (7-9). Uluslararası Hücre Tedavileri Topluluğu (ISCT) MKH'lerin tanımlanabilmesi için 3 kesin özellik açıklamıştır: (a) Standart kültür ortamında plastisite gösterebilmeleri, (b) CD105, CD73 ve CD90 ekspres etmeleri, ancak CD45, CD34, CD14, CD19 ve HLA-DR gibi hematopoetik belirteçleri taşınamaları, (c) İn vitro koşullarda osteoblastlara, adipositlere ve kondrositlere farklılaşabilmeleri (10). Placenta, doğum sonrası atılan bir doku olması, etik tartışmalara yol açmaması, izolasyonu sırasında cerrahi yöntemlere gerek olmayışı ve yüksek miktarda MKH içermesi nedeniyle alternatif MKH kaynağı olarak oldukça uygundur. Ayrıca erişkin MKH'lere göre plasental MKH'ler in vitroda daha hızlı büyüme kapasitesine sahip olup hücre sayısını iki katına çıkarma süreleri daha kısadır ve telomeraz aktiviteleri daha uzundur (11). Placenta kaynaklı MKH'ler kemik iliğinden izole edilenlerle benzer özellik gösterirler (12). Ayrıca plasentanın fetal kısmında bulunan amniyon zarı kaynaklı mezenkimal kök hücrelerin anjiyogenik özelliklere sahip olduğu tespit edilmiştir (13).

## MKH'LERİN İMMÜN DÜZENLEYİCİ ETKİLERİ

### MKH'lerin, T hücreleri ve NK hücrelerinin fonksiyonları üzerine etkileri

MKH'lerin yüzeyinde HLA-DR ekspresyonları yoktur ve immünsüpresif HLA-G ekspresyonuna sahiplerdir. Bu da, terapötik amaçla kullanımda avantaj sağlamaktadır (14,15). MKH'lerin terapötik potansiyeli; farklılaşma potansiyellerine ve immün baskılanma yeteneklerine bağlanmıştır. İmmünomodülatör özellikleri onları, multipl skleroz (MS) ve graft versus host hastalığı (GVHD) gibi immün bozuklukların tedavisi için oldukça çekici kılar. Plasental MKH'lerin (pMKH); T hücre fonksiyonlarını inhibe ettiği bilinen HLA-G'yi membranlarında eksprese ettiği (16) ve böylece HLA-G yoluyla T-hücre proliferasyonunu baskıladığı gösterilmiştir (17,18). pMKH'lerdeki HLA-G ekspresyonu, interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) tarafından indüklenir. IFN- $\gamma$ ; pMKH'lerden indoleamin 2,3 dioksijenaz (IDO) salınımına yol açarak, pMKH'lerin; doğal öldürücü (NK) hücreler üzerindeki immün baskılayıcı fonksiyonlarına aracılık eder (19). pMKH'lerin güçlü immünosüpresif özellikleri, lenfositlerin proliferasyonunun ve sitokin üretiminin azalmasına neden olur (20-30). Placenta kaynaklı MKH'lerin lenfosit proliferasyonu üzerindeki anti-proliferatif etkisi, IFN- $\gamma$ 'nın IDO'nun indüksiyonunu artırmasına takiben yoğunlaşmaktadır (31) (Şekil 1). Ayrıca, pMKH'ler, Th1 sitokinlerinin (interlökin-2 (IL-2), IL-12, tümör nekroz faktör- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) ve IFN- $\gamma$ ) salgılanmasını inhibe ederken Th2 sitokinlerinden IL-10 salgılanmasını da uyarırlar (24,30-33). pMKH'ler antijenler tarafından indüklenen T hücresi proliferasyonunu; IFN- $\gamma$ 'nın T hücreleri tarafından üretilmesini azaltarak, ya da IL-10, transforme edici büyüme faktörü- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) ve IDO üretimini artırarak baskıladığı gösterilmiştir (33-35). Hem çözünür mediyatörlerin hem de hücresel temasın, pMKH'lerin immün hücreler üzerindeki immünosüpresif aktivitelerine aracılık ettiği anlaşılmaktadır. pMKH'lerin NK hücrelerinden IFN- $\gamma$  salgılanmasını baskıladığı belirlenmiştir (19,30). Ayrıca, pMKH'ler, sitokinle uyarılmış NK'lerin diğer hücreler üzerindeki sitolitik aktivitesini inhibe eder (Şekil 1) (19).

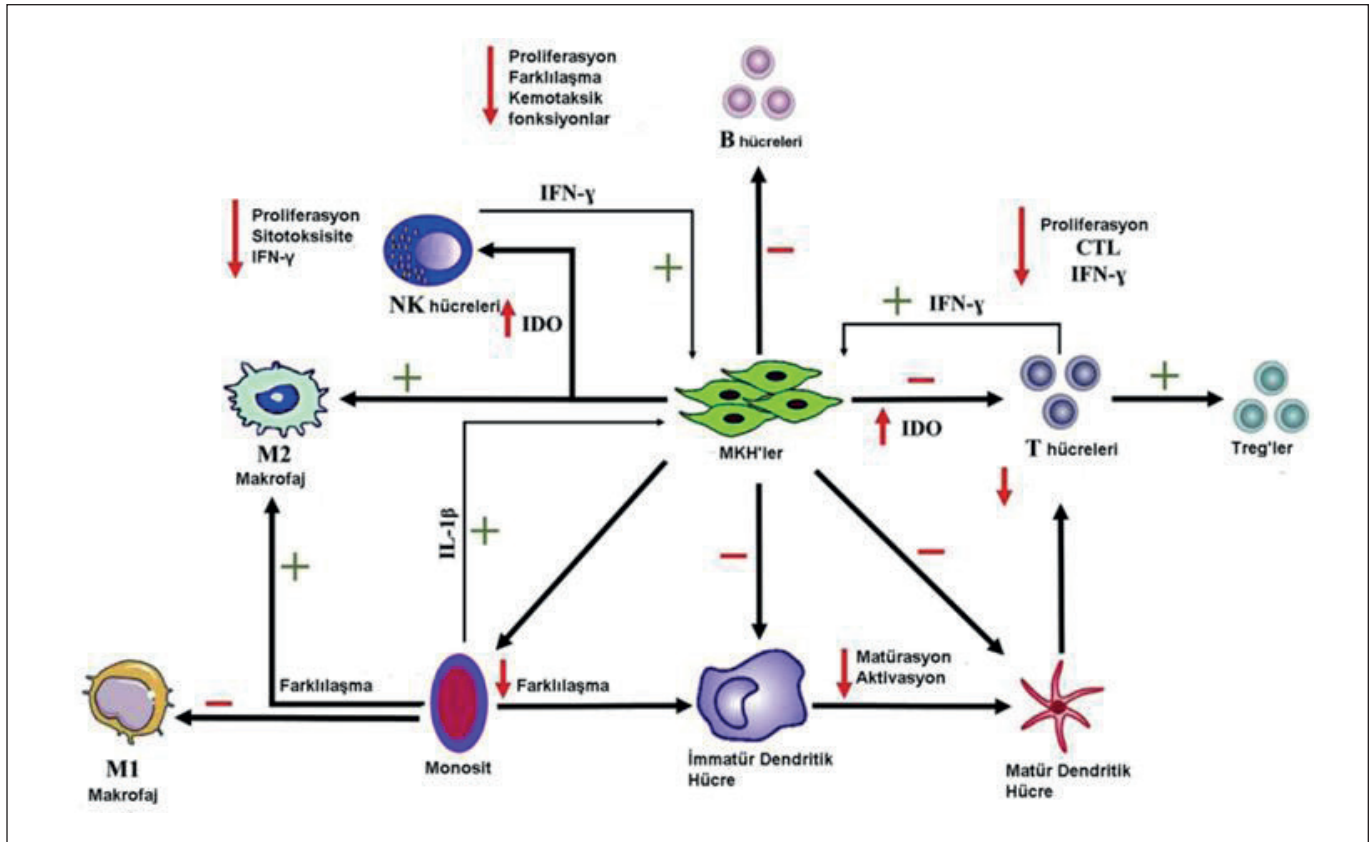
## MKH'lerin Makrofajlar üzerindeki etkileri

Genellikle, makrofajlar iki ana kategoriye ayrılır; Klasik olarak aktive edilmiş M1 makrofajları ve alternatif olarak aktive edilmiş M2 makrofajları (36). M1 makrofajları, Th1 hücrelerinin fonksiyonlarını uyararak inflamatuvar hücreler iken; M2 makrofajları, Th2 hücrelerinin fonksiyonlarını destekleyen anti-inflamatuvar hücrelerdir (36). M2 makrofajları yüksek oranda fagositiktir ve düşük düzeyde IL-1 $\beta$  ve IL-12 de dahil olmak üzere inflamatuvar sitokinler üretir; ancak yüksek düzeyde IL-10 gibi anti-inflamatuvar sitokinler üretirler (36). Makrofajlar inflamatuvar bölgelerde bulunduğundan, MKH'lerle etkileşime girme fırsatına sahiptir ve bu şekilde makrofaj polarizasyonu modüle edilebilir (36). Yüksek düzeyde IL-10 ve düşük düzeyde IL-1 $\beta$ , IL-12 (p70) ve makrofaj inflamatuvar protein-1 $\alpha$  (MIP-1 $\alpha$ ) ekspresyonu; M2 makrofajların karakteristik bir özelliğidir (37). pMKH'lerin; makrofaj farklılaşmasını inflamatuvardan anti-inflamatuvar fenotiplere değiştirdiği bildirilmiştir (Şekil 1) (30,37). Ayrıca, pMKH'lerin makrofaj farklılaşması üzerindeki immün düzenleyici etkisinin çözünebilir faktörler, glukokortikoid ve progesteron reseptörleri, aracılığıyla düzenlendiği de ortaya çıkarılmıştır (37). Bu bilgilerin ışığında, pMKH'lerin, makrofaj farklılaşmasını, doku hasa-

rna bağlı iltihaplanmanın giderilmesine katkıda bulunacak şekilde modifiye etme kabiliyetleri sayesinde hücre bazı tedavilerde ek yarar sağlamaları beklenmektedir.

## MKH'lerin Dendritik Hücreler üzerindeki etkileri

Dendritik hücreler en güçlü antijen sunan hücrelerdir (ASH). DH'ler, TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-4, IL-10, IL-21 ve IL-12 dahil olmak üzere birçok pro-anti-enflamatuvar sitokinlerin üretimi yoluyla T-hücre yanıtının indüklenmesinde ana faktördür (38,39). pMKH'lerin, yardımcı uyarıcı moleküllerin (CD40, CD80, CD83 ve CD86) ekspresyonunu azaltarak ve CD4+T hücre proliferasyonunu uyarma yeteneklerini azaltarak, olgunlaşmamış DH'lerde (iDH) ve olgun DH'lerde (oDH'ler) fenotipik ve fonksiyonel değişiklikler oluşturdukları gösterilmiştir (40). Ayrıca, pMKH'lerin, iDH'ler üzerindeki MHC-II moleküllerinin yüzey ekspresyonunu artırdığı, ancak oDC'lerde MHC-II ekspresyonunu azalttığı belirlenmiştir (40). pMKH'ler; immüno-supresif moleküllerin (B7H3, B7H4, CD273, CD274) ve IDO'nun ekspresyonunun, monositlerin farklılaşarak oluşturduğu iDH'ler ve oDH'lerde artış olduğu saptanmıştır (40). Ayrıca, pMKH'ler IL-12 ve IL-23'ün sekresyonunu iDH'ler ve oDH'ler tarafından azaltıldığı tespit edilmiştir



**Şekil 1:** pMKH'lerin T hücreleri, NK hücreleri, B hücreleri, monosit, dendritik hücreler ve makrofajlar dahil immün hücreler üzerindeki immünomodülasyon özellikleri.

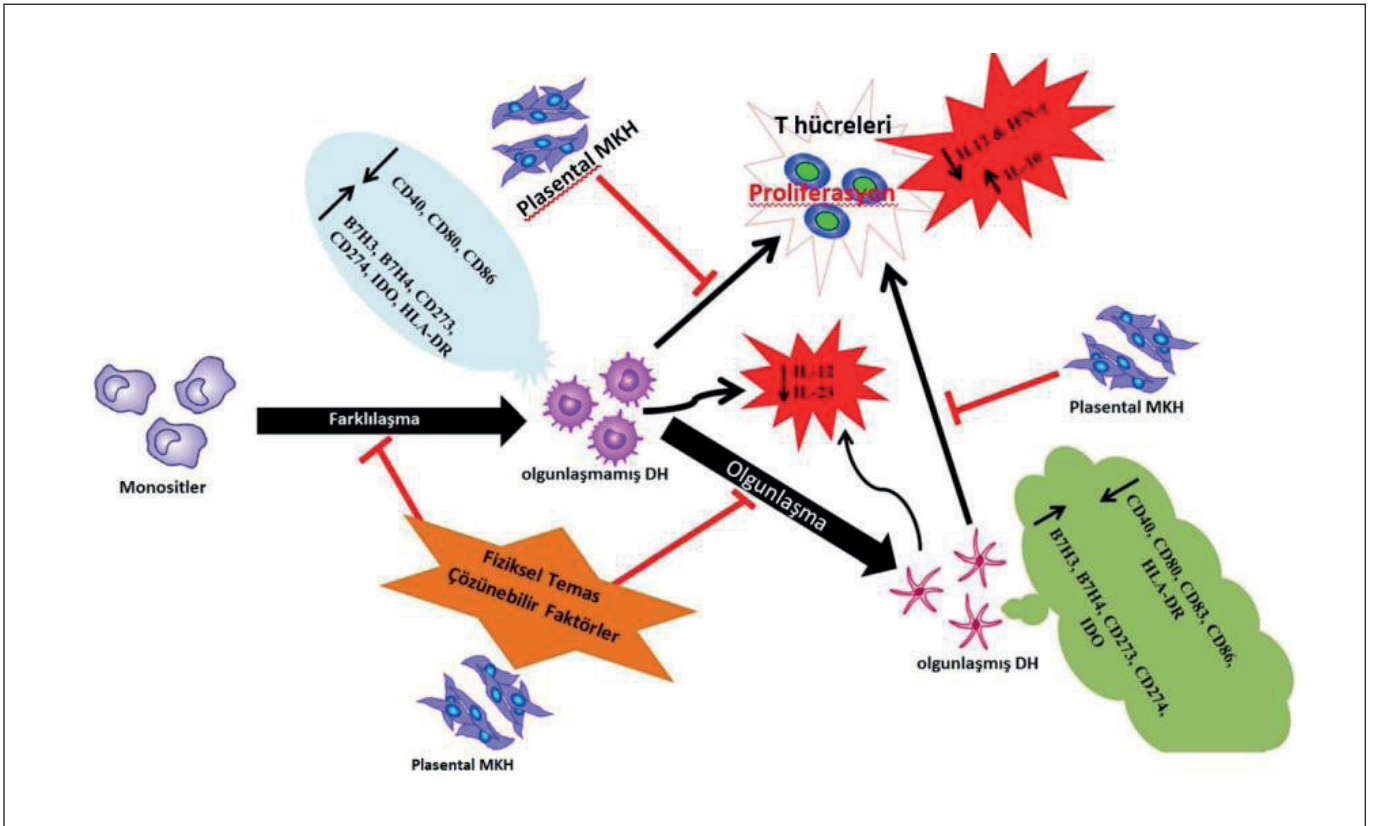
(Şekil 2) (40). T hücre proliferasyonu ile ilgili bir çalışmada pMKH'lerinin IL-10'un salgılanmasını artırırken, IL-12 ve IFN- $\gamma$ 'nin oDH salgılanmasını da azaltabileceği tespit edilmiştir (40). Naif CD4+T hücrelerinin, Th1 veya Th2 efektör hücrelerine farklılaşması, mikro ortamdaki sitokinler ve DH'lerin aktivasyonunun etkisiyle gerçekleşir. IDO; triptofanın katabolizmasında rol alan bir enzimdir. IDO, mikro ortamdaki triptofan seviyesini azaltır ve T hücrelerinin, hücre siklusunun G1 fazında durmasına neden olur (41). Çalışmalar, pMKH'ler; IDO aracılığıyla, T hücreleri üzerinde anti-proliferatif etki yapmaktadır (31,42).

### MKH'ler Monosit proliferasyonunu etkilerler

MKH'lerin CD4+ ve CD8+ T hücrelerinin proliferasyonunu etkin bir şekilde baskıladığı gösterilmiştir (43-46). MKH'lerin; Th1 hücreleri tarafından IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  ve Th17 lenfositleri tarafından IL-17'nin salınmasını önlediğini, diğer taraftan Th2 hücreleri tarafından IL-4 salgılanmasını artırdıkları tespit edilmiştir (Şekil 3) (46-50). Treg'ler;

T hücre yanıtını inhibe eden, immün homeostazı koruyan ve inflamatuvar tepkilerin büyüklüğünü ve süresini kontrol eden T hücrelerinin alt gruplarıdır. MKH'ler; naif T hücrelerinden Treg üretimini artırurlar (51). MKH'ler; PGE<sub>2</sub>, TGF- $\beta$ , IDO, NO ve Hepatosit Büyüme Faktör (HGF) aracılığıyla sitotoksik T lenfositlerinde proliferasyonu, sitotoksiteyi ve sitokin üretimini baskırlar. NK hücrelerinde ise PGE<sub>2</sub>, TGF- $\beta$ , IDO, NO aracılığıyla sitotoksite, proliferasyon ve IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  salınımını baskırlar. MKH'ler PGE<sub>2</sub>, IL-6 ve Monosit Koloni Stütümile Faktör (M-KSF) aracılığıyla DH'lerde farklılaşmayı, olgunlaşmayı baskırlar, IL-12, TNF- $\alpha$  ve Tip 1 interferon salınımını azaltır IL-10 salınımını ise artırır (Şekil 3) (46).

Th1 hücreleri; IL-1 $\beta$ , IL-2, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-12 (p70), Th2 hücreleri; IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13, Th17 hücreleri; IL-17A, IL-22 ve Treg hücreleri; TGF- $\beta$ , sIL2-R sitokinlerini salgırlar.



**Şekil 2:** pMKH'lerin; monositlerin, olgunlaşmamış dendritik hücrelere farklılaşması ve olgunlaşmamış dendritik hücrelerin, olgun dendritik hücrelere farklılaşması üzerindeki etkileri. pMKH'ler, monositlerin olgunlaşmamış dendritik hücrelere farklılaşmasını ve bunların, fiziksel temas (hücreden hücreye iletişim) veya çözülebilir faktörlerle olgunlaşmasını engeller. pMKH'ler ayrıca CD40, CD80, CD86, HLA-DR, B7H3, B7H4, CD273, CD274 ve IDO ekspresyonunu ve inflamatuvar sitokinlerin (IL-12 ve IL-23) olgunlaşmamış DH'ler ve olgunlaşmış DH'ler tarafından salgılanmasını da modüle eder. Ayrıca, T hücrelerinin çoğalması, pMKH'lerin varlığında üretilen iDH'ler ve oDH'ler tarafından azaltılır. Ek olarak, IL-12 ve IFN- $\gamma$ 'nin T hücrelerinden salgılanması azalırken, T hücreleri, oDH'ler ile birlikte kültüre edildiklerinde IL-10'un salgılanması artırır.

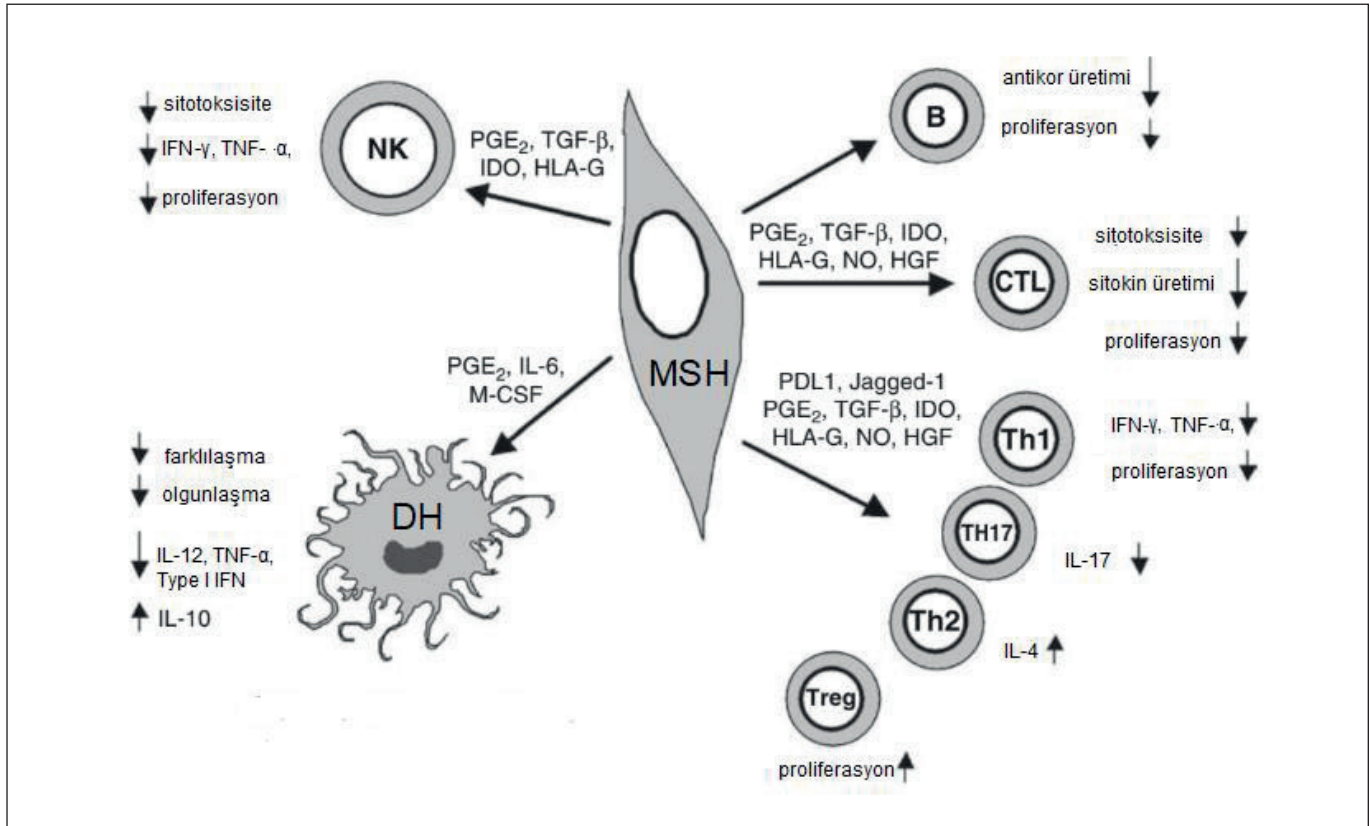


## Plasenta kaynaklı MKH'lerin Terapötik kullanımları

Plasental kaynaklı amniyotik hücrelerin, romatoid artrit, ensefalomyelit (52) ve otoimmün miyokardit (53) gibi otoimmün hastalıkların prognozunu iyileştirdiği bildirilmiştir. Araştırmacılar insan amnion doku kaynaklı hücrelerin, plasenta amniyon kaynaklı mezenkimal kök hücrelerin (iAKMKH), iAKMKH hücrelerinin koşullu medyumlarının (iAKMKH-KM) in vitro koşullarda T hücrelerin proliferasyonunu engellediğini tespit etmişlerdir (20,21,26, 54-56). Diğer taraftan insan amniyotik mezenkimal doku hücrelerinin ve multipotent pluripotent hücrelerinin, iAKMKH-KM'nin de monosit türevli DH'lerin proliferasyonunu, olgunlaşmasını ve işlevini in vitro olarak inhibe ettiğini de göstermişlerdir (22,56,55). Amnion doku kaynaklı hücrelerin ve bu hücrelerin koşullu medyumlarının TNF- $\alpha$ , IL-6 ve IL-8 içerdiği fakat bu hücrelerin koşullu medyumunda IL-10 tespit edilirken amnion doku hücrelerinde tespit edilememiştir (56). iAKMKH-KM, parakrin etkiyle hem CD4+ yardımcı T lenfositlerinin hem de CD8+ sitotoksik T lenfositlerin proliferasyonunu baskıladığı tespit edilmiştir (57).

Ayrıca Th1 ve Th17 popülasyonlarında da azalmaya neden olduğu belirlenmiştir. Th2 popülasyonunda ise herhangi bir etkilerinin olmadığı saptanmıştır. Th1 hücrelerinden salınan (TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$ , IL-1 $\beta$ ), Th2 hücrelerinden salgılanan (IL-5, IL-6) ve Th17 hücrelerinden salgılanan (IL-17A, IL-22) sitokinleri azalttıkları belirlenmiştir (57). iAKMKH-KM eşliğinde T lenfositlerle yapılan kültür deneylerinde 24. saatten başlayarak IL-10 salgılanmasını uyarırken IL-4 düzeyinde bir etkisi olmadığı saptanmıştır (57). Yapılan çalışmalar; insan amniyotik zarından alınan dokuların, hücrelerin ve bu hücrelerden elde edilen şartlandırılmış medyumun, inflamatuvar sürecin değişimiyle (58) veya otoimmün bozukluklarla (52) ilişkili hastalıklarda terapötik etkiler sergilediğini göstermektedir.

MKH'lerin sayısız mekanizma yoluyla Th17'yi güçlü şekilde baskıladığını göstermiştir (Şekil 4) (59). MKH'ler DH'lerin farklılaşmasını ve fonksiyonunu inhibe edebilir. Ayrıca CD4+ hücrelerinin Th17 hücresine farklılaşmasına da engel olabilir (Şekil 4). MKH varlığında endositik kapasitesinde azalma gerçekleşir ve T hücre ortak uyarıcı belirteçleri olan CD80 ve CD86 de artış gözlenmez (60).



**Şekil 3:** Mezenkimal Stromal Hücrelerin (MSH), doğal ve adaptif immünitinin farklı hücreleri üzerine immün düzenleyici etkileri. MSH'ler, NK hücrelerinin ve CD8 + sitotoksik T hücrelerinin (CTL) proliferasyonunu, sitokin sekresyonunu ve sitotoksik potansiyelini inhibe eder. Ayrıca dendritik hücrelerin (DH) olgunlaşmasını, sitokin üretimini ve T hücresi uyarıcı kapasitesini de bozar. Ek olarak, B hücrelerinin çoğalması ve antikor üretimi MSH'ler tarafından baskılanır. İlave olarak, MSH'ler CD4+ T lenfositlerin alt kümelerinin çoğalmasını ve sitokin salgılanmasını inhibe eder ve düzenleyici T hücrelerinin (Treg) çoğalmasını uyarır. MSH'lerin immünosupresif etkilerine, çeşitli hücre zarı ile ilişkili ve çözünür moleküller aracılık eder (46).

MKH'lerin T hücrelerinin aktivasyonunu azaltması, T hücreleri üzerindeki inhibitör hücre yüzeyi reseptörü Programlanmış Ölüm-1 (PD-1) aracılığıyla ilişkilendirilmiş olup IL-17A azalması, immüno-supresif sitokin IL-10'un artan salgılanması ile ilişkilendirilmiştir (61). Bu hücrelerle birlikte kültürü yapılan MKH'ler, TGF- $\beta$  ve prostaglandin E-2'nin (PGE2) transkripsiyonunu artırmıştır (62). Bununla birlikte, MKH'lerin, tamamen farklılaşmış Th17 hücrelerinde IL-17A üretiminin baskılanmasında etkili olduğu gösterilmiştir. Multipl Skleroz (MS) kemirgen modeli olan deneysel otoimmün ensefalomyelit'ide (EAE), MKH'lerin, Th17 baskıladığı ve eşlik eden Treg indüksiyonu yoluyla iyileştirdiği gösterilmiştir (50,61). Bu sonuçlar gelecekteki tedavi potansiyelini göstermektedir (59).

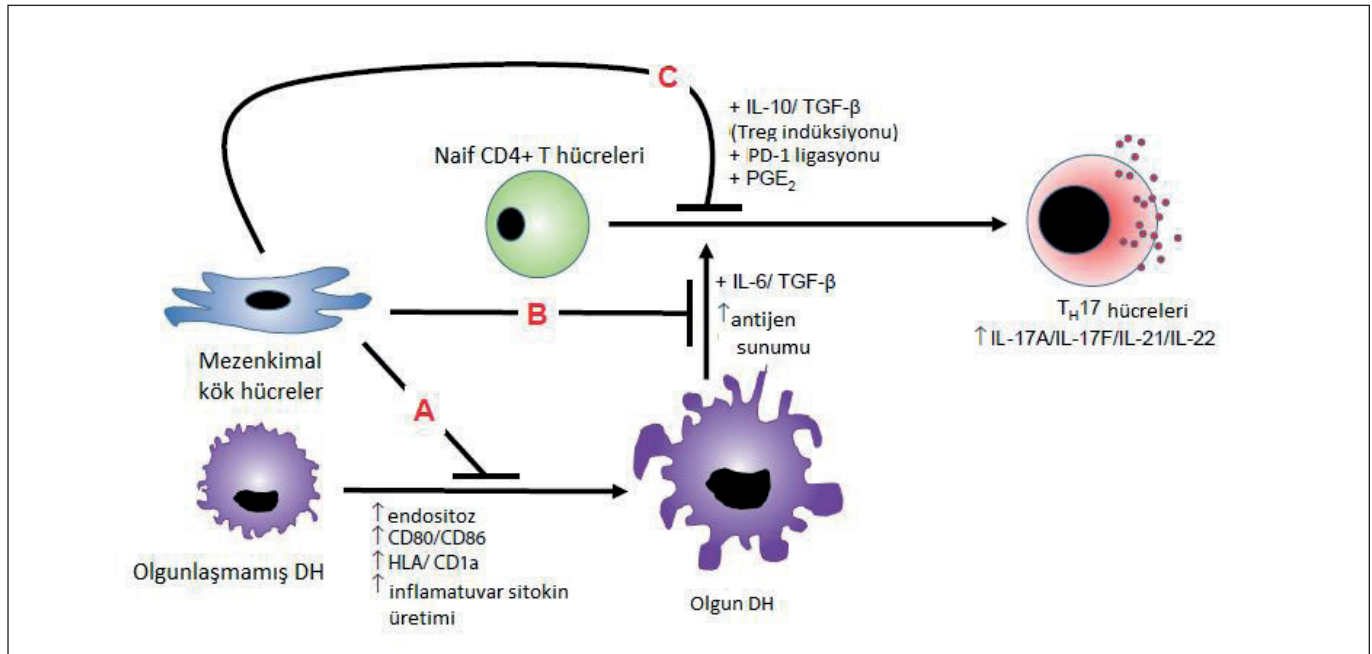
### MKH'ler tarafından salgılanan çözülebilir faktörler

MKH'ler, immünomodülatör olan birçok molekülü ve immün hücreler üzerinde etkili diğer molekülleri salgırlar. MKH'ler ya spontan olarak ya da sitokinlerle indüksiyonları sonrasında başlıca IL-6, IL-10, TGF- $\beta$ , CCL-2, CCL-5, IDO, VEGF, ICAM ve PGE<sub>2</sub>'yi yanıt olarak salgılayarak farklı hedef hücreler üzerinde etkili olup immün modülasyonda rol oynarlar (63). Araştırmacılar, MKH'lerin hücre kültür ortamına geniş bir yelpazede çözünür faktör salgıladığını bildirmiştir. Bunlar kök hücre faktörü (SCF), IL-1 reseptör antagonisti (IL-1R $\alpha$ ), IL-6, IL-8, IL-10, IL-11, IL-12, IL-15, IFN- $\gamma$ , PGE2, VEGF içerir. Ayrıca,

makrofaj koloni stimüle edici faktör (M-CSF), hepatosit büyüme faktörü (HGF), TGF- $\beta$ 1, trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), kemotaktik faktör büyümesine bağlı onkojen (GRO), monosit kemotaktik protein (MKP), kemokin ligand-5 (CCL5 veya RANTES), stromal hücre türevli faktör-1 (SKF-1), lösemi inhibe edici faktör (LIF), adrenomedullin, plasental büyüme faktörü (PLBF), anjiyojenin-1, anjiyojenin-2, insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1), epidermal büyüme faktörü (EBF), eritropoietin (EPO), keratinosit büyüme faktörü, makrofaj inflamatuvar proteinleri (MIP 1a ve b), fibroblast büyüme faktörü-2 (FBF-2) ve B7-H4 (29,30,37,40,51,64). Tablo I ve II'de bu faktörlerden bazılarının immüno-supresif fonksiyonlarına etkileri ve mekanizmaları belirtilmiştir.

### SONUÇ

MKH'ler, çözünebilir faktörleri salgılayarak immün baskılama fonksiyonlarını sergilerler, ancak MKH tarafından üretilen çözünür faktörlerin özellikleri veya bu hücrelerin etki gösterdiği mekanizmalar hâlâ tam olarak anlaşılmamıştır. MKH'lerin in vivo immüno-supresif aktivitelerinin kesin mekanizmaları hâlâ belirsizdir. Bununla birlikte, mezenkimal kök hücrelerle insan hastalıklarını tedavi etmenin mümkün olabileceği görüşü giderek kabul görmektedir. Gelecekteki araştırmalarda, MKH'lerin immünomodülatör etkilerinde salgılanan faktörlerin, rollerinin ve çeşitli immün hücrelerle etkileşimlerinin daha iyi anlaşılması amaçlanmalıdır.



**Şekil 4:** MKH'lerin TH17 hücrelerini baskılaması. MKH'ler, naif CD4+ T hücrelerinin Th17 hücrelerine karşı çoklu mekanizmalarla polarizasyonunu baskılar. A mekanizmasında, MKH'ler, antijen sunan DH'nin olgunlaşmasını baskılar ve ayrıca B mekanizmasındaki CD4+ T hücrelerinin sunum sürecini inhibe eder böylece Th17 gelişimini dolaylı olarak engeller. C mekanizmasında, MKH'lerin IL-10 ve TGF- $\beta$  üretimi, polarizasyonu yönünü immüno-supresif Treg hücre tipine doğru değiştirir. Ayrıca, MKH'ler T hücre fonksiyonunu da PD-1 ligasyonu ve PGE2 üretimi aracılığı ile inhibe edebilir (59).

**Tablo I:** MKH'lerin immün baskılama fonksiyonlarına aracılık eden çözünür faktörler.**Mezenkimal kök hücrelerin (MSC'ler) immünoşüpresif fonksiyonlarına aracılık eden çözünür faktörler**

İmmün modülatör etki	Mekanizmalar
Lenfosit proliferasyonunun inhibisyonu	TGF- $\beta$ 1, HGF, PGE <sub>2</sub> ve IL-1 $\beta$
Monositlerin makrofajlara veya dendritik hücrelere farklılaşmasının inhibisyonu	IL-6, IL10 ve M-CSF

**Tablo II:** MKH'lerin immün baskılama fonksiyonlarına aracılık eden mekanizmalar.**Mezenkimal kök hücrelerin (MSC'ler) immün baskılayıcı fonksiyonuna aracılık eden mekanizmalar**

MKH immünomodülatör etki	Mekanizmalar
Lenfosit proliferasyonunun inhibisyonu	1. IDO
T lenfosit enerjisinin uyarılması	Çözünebilir faktörler ve/veya hücre-hücre teması ile düzenlenir.
T lenfosit apoptozunun düzenlenmesi	1.IDO ve IFN- $\gamma$ 2.HLA-G 3.FasL
Treg(CD4+ CD25+) uyarılması	1.MHC sınıf II ekspresyonunun down regülasyonu
Antijen sunan hücre fonksiyonlarının modülasyonu	2.Yardımcı uyarıcı moleküller CD60 ve CD66 ekspresyonunun down regülasyonu 3.IFN- $\gamma$ , TNF- $\gamma$ , IL-2 ve IL-12 sekresyonunun azalması

**KAYNAKLAR**

1. Can A. A concise review on the classification and nomenclature of stem cells. Turk J Hematol 2008; 25:57-9.
2. Weissman IL. Stem cells: Units of development, units of regeneration, and units in evolution. Cell 2000; 100:57-168.
3. Liechty KW, MacKenzie TC, Shaaban AF, Radu A, Moseley AM, Deans R, Marshak DR, Flake AW. Human mesenchymal stem cells engraft and demonstrate site-specific differentiation after in utero transplantation in sheep. Nat Med 2000; 6:1282-6.
4. Reyes M, Lund T, Lenvik T, Aguiar D, Koodie L, Verfaillie CM. Purification and ex vivo expansion of postnatal human marrow mesodermal progenitor cells. Blood 2001; 98:2615-25.
5. Friedenstein AJ, Gorskaja JF, Kulagina NN. Fibroblast precursors in normal and irradiated mouse hematopoietic organs. Exp Hematol 1976; 4:267-74.
6. Ben-Ami E, Berrih-Aknin S, Miller A. Mesenchymal stem cells as an immunomodulatory therapeutic strategy for autoimmune diseases. Autoimmun Rev 2011; 10:410-5.
7. Prockop DJ. Marrow stromal cells as stem cells for nonhematopoietic tissues. Science 1997; 276:71-4.
8. Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, Jaiswal RK, Douglas R, Mosca JD, Moorman MA, Simonetti DW, Craig S, Marshak DR. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. Science 1999; 284:143-7.
9. Pittenger MF, Marshak DR. Mesenchymal stem cells of human adult bone marrow. New York: Cold Spring Harbor, 2001.
10. 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; 8:315-17.
11. Salem HK, Thiernemann C. Mesenchymal stromal cells: current understanding and clinical status. Stem Cells 2010; 28:585-96.
12. Pojda Z, Machaj EK, Oldak T, Gajkowska A, Jastrzevska M. Nonhematopoietic stem cells of fetal origin-how much of today's enthusiasm will pass the time test? Folia Histochem Cytobiol 2010; 43:209-12.

13. König J, Huppertz B, Desoye G, Parolini O, Fröhlich JD, Weiss G, Dohr G, Sedlmayr P, Lang I. Amnion-derived mesenchymal stromal cells show angiogenic properties but resist differentiation into mature endothelial cells. *Stem Cells Dev* 2012; 21(8):1309-20.
14. Hass R, Kasper C, Böhm S, Jacobs R. Different populations and sources of human mesenchymal stem cells (MSC): A comparison of adult and neonatal tissue-derived MSC. *Cell Commun Signal* 2011; 9:12.
15. Rastegar F, Shenaq D, Huang J, Zhang W, Zhang BQ, He BC, Chen L, Zuo GW, Luo Q, Shi Q, Wagner ER, Huang E, Gao Y, Gao JL, Kim SH, Zhou JZ, Bi Y, Su Y, Zhu G, Luo J, Luo X, Qin J, Reid RR, Luu HH, Haydon RC, Deng ZL, He TC. Mesenchymal stem cells: Molecular characteristics and clinical applications. *World J Stem Cells* 2010; 2:67-80.
16. Kim MJ, Shin KS, Jeon JH, Lee DR, Shim SH, Kim JK, Cha DH, Yoon TK, Kim GJ. Human chorionic-plate-derived mesenchymal stem cells and Wharton's jelly-derived mesenchymal stem cells: A comparative analysis of their potential as placenta-derived stem cells. *Cell Tissue Res* 2011; 346(1):53-64.
17. Choi JH, Jung J, Na KH, Cho KJ, Yoon TK, Kim GJ. Effect of mesenchymal stem cells and extracts derived from the placenta on trophoblast invasion and immune responses. *Stem Cells Dev* 2014; 23(2):132-45.
18. Selmani Z, Naji A, Zidi I, Favier B, Gaiffe E, Obert L, Borg C, Saas P, Tiberghien P, Rouas-Freiss N, Carosella ED, 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<sup>+</sup>CD25<sup>high</sup>FOXP3<sup>+</sup> regulatory T cells. *Stem Cells* 2008; 26(1):212-22.
19. Liu KJ, Wang CJ, Chang CJ, Hu HI, Hsu PJ, Wu YC, Bai CH, Sytwu HK, Yen BL. Surface expression of HLA-G is involved in mediating immunomodulatory effects of placenta-derived multipotent cells (PDMCs) towards natural killer lymphocytes. *Cell Transpl* 2011; 20(11e12):1721-30.
20. Bailo M, Soncini M, Vertua E, Signoroni PB, Sanzone S, Lombardi G, Arienti D, Calamani F, Zatti D, Paul P, Albertini A, Zorzi F, Cavagnini A, Candotti F, Wengler GS, Parolini O. Engraftment potential of human amnion and chorion cells derived from term placenta. *Transplantation* 2004; 78(10):1439-48.
21. Magatti M, De Munari S, Vertua E, Gibelli L, Wengler GS, Parolini O. Human amnion mesenchyme harbors cells with allogeneic T-cell suppression and stimulation capabilities. *Stem Cells* 2008; 26(1):182-92.
22. Magatti M, De Munari S, Vertua E, Nassauto C, Albertini A, Wengler GS, Parolini O. Amniotic mesenchymal tissue cells inhibit dendritic cell differentiation of peripheral blood and amnion resident monocytes. *Cell Transpl* 2009; 18(8):899-914.
23. Parolini O, Caruso M. Review: preclinical studies on placenta-derived cells and amniotic membrane: An update. *Placenta* 2011; 32 Suppl 2:186-95.
24. Yang ZX, Han ZB, Ji YR, Wang YW, Liang L, Chi Y, Yang SG, Li LN, Luo WF, Li JP, Chen DD, Du WJ, Cao XC, Zhuo GS, Wang T, Han ZC. CD106 identifies a subpopulation of mesenchymal stem cells with unique immunomodulatory properties. *PLoS One* 2013; 8(3):e59354.
25. Vellasamy S, Sandrasaigaran P, Vidyadaran S, Abdullah M, George E, Ramasamy R. Mesenchymal stem cells of human placenta and umbilical cord suppress T-cell proliferation at G0 phase of cell cycle. *Cell Biol. Int* 2013; 37(3):250-56.
26. Manochantr S, U-pratya Y, Kheolamai P, Rojphisan S, Chayosumrit M, Tantrawatpan C, Supokawej A, Issaragrisil S. Immunosuppressive properties of mesenchymal stromal cells derived from amnion, placenta, Wharton's jelly and umbilical cord. *Intern Med. J* 2013; 43(4):430-39.
27. Karlsson H, Erkers T, Nava S, Ruhm S, Westgren M, Ringdén O. Stromal cells from term fetal membrane are highly suppressive in allogeneic settings in vitro. *Clin. Exp. Immunol* 2012; 167(3):543-55.
28. Li C, Zhang W, Jiang X, Mao N. Human-placenta-derived mesenchymal stem cells inhibit proliferation and function of allogeneic immune cells. *Cell Tissue Res* 2007; 330(3):437-46.
29. Erkers T, Nava S, Yosef J, Ringdén O, Kaipe H. Decidual stromal cells promote regulatory T cells and suppress alloreactivity in a cell contact-dependent manner. *Stem Cells Dev* 2013; 22(19):2596-605.
30. Abumaree MH, Abomaray FM, Alshabibi MA, AlAskar AS, Kalionis B. Immunomodulatory properties of human placental mesenchymal stem/stromal cells. *Placenta* 2017; 59:87-95.
31. Jones BJ, Brooke G, Atkinson K, McTaggart SJ. Immunosuppression by placental indoleamine 2,3-dioxygenase: A role for mesenchymal stem cells. *Placenta* 2007; 28(11e12):1174-81.
32. Gu YZ, Xue Q, Chen YJ, Yu GH, Qing MD, Shen Y, Wang MY, Shi Q, Zhang XG. Different roles of PD-L1 and FasL in immunomodulation mediated by human placenta-derived mesenchymal stem cells. *Hum. Immunol* 2013; 74(3):267-76.



33. Mareschi K, Castiglia S, Sanavio F, Rustichelli D, Muraro M, Defedele D, Bergallo M, Fagioli F. Immunoregulatory effects on T lymphocytes by human mesenchymal stromal cells isolated from bone marrow, amniotic fluid, and placenta. *Exp Hematol* 2016; 44(2):138-150.
34. Alikarami F, Yari F, Amirzadeh N, Nikougoftar M, Jalili MA. The Immunosuppressive activity of amniotic membrane mesenchymal stem cells on T Lymphocytes. *Avicenna J Med Biotechnol* 2015; 7(3):90-6.
35. Heo JS, Choi Y, Kim HS, Kim HO. Comparison of molecular profiles of human mesenchymal stem cells derived from bone marrow, umbilical cord blood, placenta and adipose tissue. *Int J Mol Med* 2016; 37(1):115-25.
36. Murray PJ, Wynn TA. Protective and pathogenic functions of macrophage subsets. *Nat Rev Immunol* 2011; 11(11):723-37.
37. Abumaree MH, Al Jumah MA, Kalionis B, Jawdat D, Al Khaldi A, AlTalabani AA, Knawy BA. Phenotypic and functional characterization of mesenchymal stem cells from chorionic villi of human term placenta. *Stem Cell Rev* 2013; 9(1):16-31.
38. Steinman RM, Banchereau J. Taking dendritic cells into medicine. *Nature* 2007; 449:419-26.
39. Razavi GSE, Allen T. Emerging role of interleukins in Cancer treatment. *Immunome Res* 2015; 11:1-17.
40. Abomaray FM, Al Jumah MA, Alsaad KO, Jawdat D, Al Khaldi A, Al Askar AS, Al Harthy S, Al Subayyil AM, Khatlani T, Alawad AO, Alkushi A, Kalionis B, Abumaree MH. Phenotypic and functional characterization of mesenchymal stem/multipotent stromal cells from decidua basalis of human term placenta. *Stem Cells Int* 2016; 5184601.
41. Durr S, Kindler V. Implication of indolamine 2,3 dioxygenase in the tolerance toward fetuses, tumors, and allografts. *J Leukoc Biol* 2013; 93(5):681-7.
42. Kang JW, Koo HC, Hwang SY, Kang SK, Ra JC, Lee MH, Park YH. Immunomodulatory effects of human amniotic membranederived mesenchymal stem cells. *J Vet Sci* 2012;13 (1):23-31.
43. 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; 101:3722-9.
44. Di Nicola M, Carlo-Stella C, Magni M, Milanese M, Longoni PD, Matteucci P, Grisanti S, Gianni AM. Human bone marrow stromal cells suppress T-lymphocyte proliferation induced by cellular or nonspecific mitogenic stimuli. *Blood* 2002; 99:3838-43.
45. Zhou ZY, Chen SL, Shen N, Lu Y. Cytokines and Behcet's disease. *Autoimmun Rev* 2012; 11(10):699-704.
46. Zhao S, Wehner R, Bornhäuser M, Wassmuth R, Bachmann M, Schmitz M. Immunomodulatory properties of mesenchymal stromal cells and their therapeutic consequences for immune-mediated disorders. *Stem Cells Dev* 2010; 19(5):607-14
47. Sallusto F, Lanzavecchia A. Human Th17 cells in infection and autoimmunity. *Microbes Infect* 2009; 11:620-4.
48. Aggarwal S, Pittenger MF. Human mesenchymal stem cells modulate allogeneic immune cell responses. *Blood* 2005; 105:1815-22.
49. Bai L, Lennon DP, Eaton V, Maier K, Caplan AI, Miller SD, Miller RH. Human bone marrow-derived mesenchymal stem cells induce Th2-polarized immune response and promote endogenous repair in animal models of multiple sclerosis. *Glia* 2009; 57:1192-203.
50. Rafei M, Campeau PM, Aguilar-Mahecha A, Buchanan M, Williams, Birman E, Yuan S, Young YK, Boivin MN, Forner K, Basik M, Galipeau J. Mesenchymal stromal cells ameliorate experimental autoimmune encephalomyelitis by inhibiting CD4 Th17 T cells in a CC chemokine ligand 2-dependent manner. *J Immunol* 2009; 182:5994-6002.
51. Chang CJ, Yen ML, Chen YC, Chien CC, Huang HI, Bai CH, Yen BL. Placenta-derived multipotent cells exhibit immunosuppressive properties that are enhanced in the presence of interferon-gamma. *Stem Cells* 2006; 24 (11):2466-77.
52. Parolini O, Souza-Moreira L, O'Valle F, Magatti M, Hernandez- Cortes P, Gonzalez-Rey E, Delgado M. Therapeutic effect of human amniotic membrane-derived cells on experimental arthritis and other inflammatory disorders. *Arthritis&Rheumatology* 2014; 66(2):327-39.
53. Ohshima M, Yamahara K, Ishikane S, Harada K, Tsuda H, Otani K, Taguchi A, Miyazato M, Katsuragi S, Yoshimatsu J, Kodama M, Kangawa K, Ikeda T. Systemic transplantation of allogeneic fetal membrane-derived mesenchymal stem cells suppresses Th1 and Th17 T cell responses in experimental autoimmune myocarditis. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* 2012; 53(3):420-8.
54. Wolbank S, Peterbauer A, Fahrner M, Hennerbichler S, van Griensven M, Stadler G et al. Dose-dependent immunomodulatory effect of human stem cells from amniotic membrane: A comparison with human mesenchymal stem cells from adipose tissue. *Tissue Engineering* 2007; 13(6):1173-83.
55. Banas RA, Miller C, Guzik L, Zeevi A. Amnion derived multipotent progenitor cells inhibit blood monocyte differentiation into mature dendritic cells. *Cell Transplantation* 2014; 23(9):1111-25.

56. Rossi D, Pianta S, Magatti M, Sedlmayr P, Parolini O. Characterization of the conditioned medium from amniotic membrane cells: Prostaglandins as Key effectors of its immunomodulatory activity. *PLoS One* 2012; 7(10):e46956.
57. Pianta S, Bonassi-Signoroni P, Muradore I, Rodrigues MF, Rossi D, Silini A, Parolini O. Amniotic membrane mesenchymal cells-derived factors skew T cell polarization toward Treg and downregulate Th1 and Th17 cells subsets. *Stem Cell Rev* 2015; 11(3):394-407.
58. Manuelpillai U, Moodley Y, Borlongan CV, Parolini O. Amniotic membrane and amniotic cells: Potential therapeutic tools to combat tissue inflammation and fibrosis? *Placenta* 2011; 32 Suppl 4:320-5.
59. Glenn JD, Whartenby KA. Mesenchymal Stem Cell Modulation of TH17 Cells. *Int J Stem Cell Res Ther* 2016; 3:035.
60. Jiang XX, Zhang Y, Liu B, Zhang SX, Wu Y, Yu XD, Mao N. Human mesenchymal stem cells inhibit differentiation and function of monocyte-derived dendritic cells. *Blood* 2005; 105:4120-26.
61. Luz-Crawford P, Noël D, Fernandez X, Khoury M, Figueroa F, Carrión E, Jorgensen C, Djouad F. Mesenchymal stem cells repress Th17 molecular program through the PD-1 pathway. *PLoS One* 2012; 7:e45272.
62. Duffy MM, Pindjakova J, Hanley SA, McCarthy C, Weidhofer GA, Sweeney EM, English K, Shaw G, Murphy JM, Barry FP, Mahon BP, Belton O, Ceredig R, Griffin MD. Mesenchymal stem cell inhibition of T-helper 17 cell- differentiation is triggered by cell-cell contact and mediated by prostaglandin E2 via the EP4 receptor. *Eur J Immunol* 2011; 41:2840-51.
63. Kyurkchiev D, Bochev I, Ivanova-Todorova E, Mourdjeva M, Oreshkova T, Belemezova K, Kyurkchiev S. Secretion of immunoregulatory cytokines by mesenchymal stem cells. *World J Stem Cells* 2014; 6(5):552-70.
64. Castro-Manreza ME, Mayani H, Monroy-García A, Flores-Figueroa E, Chávez-Rueda K, Legorreta-Haquet V, Santiago-Osorio E, Montesinos JJ. Human mesenchymal stromal cells from adult and neonatal sources: A comparative in vitro analysis of their immunosuppressive properties against T cells. *Stem Cells Dev* 2014; 23(11):1217-32.