

Propiedades inmunomoduladoras de las células madre mesenquimales

Immunomodulatory properties of mesenchymal stem cells

MSc. Alex Miranda Rodríguez,^I DrC. José A. Galván Cabrera,^{II} DrC. Joel de León Delgado^I

^I Centro de Inmunología Molecular. La Habana, Cuba.

^{II} Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba.

RESUMEN

Las estrategias de terapia celular se han utilizado con fines tan diversos como la regeneración de tejidos, la potenciación de la respuesta inmune antígeno específicas para la terapia antitumoral, la liberación de drogas en tejidos dañados y la restauración de la homeostasis en sitios con procesos inflamatorios crónicos. Dentro de las poblaciones celulares con mayor potencial para este tipo de alternativa terapéutica se incluyen las células madre mesenquimales (CMM), un grupo heterogéneo de células estromales multipotentes que se caracterizan por su baja inmunogenicidad y que ha demostrado una elevada versatilidad respecto a sus efectos inmunomoduladores. El presente trabajo recoge evidencias que se han acumulado en la última década que permiten valorar el potencial de las CMM para la terapia celular.

Palabras clave: células madre mesenquimales, inmunomodulación, efectos terapéuticos.

ABSTRACT

Cellular therapy is a versatile therapeutic approach that has been assessed on tissue regeneration, on the enhancement of tumor specific immune response, on the delivery of drugs to damage tissues and on the restoring of tissue homeostasis at chronic inflamed sites. Among the cell populations used for cellular therapy, multipotent mesenchymal stem cells (MSC) appear as a heterogeneous group of

cells with the highest potentiality based on its low immunogenicity and its ability to exert a plethora of immunomodulatory effects. This paper reviews the experimental evidences accumulated during the last decade in order to estimate the relevance of MSC for therapies based on cellular transference.

Keywords: mesenchymal stem cells, immunomodulation, therapeutic effects.

CÉLULAS MADRE MESENQUIMALES

CARACTERÍSTICAS GENERALES

Las células madre mesenquimales (CMM) constituyen una población heterogénea de células estromales multipotentes que proliferan *in vitro* adheridas al plástico, tienen morfología semejante a la de los fibroblastos y pueden diferenciarse a células del linaje mesodérmico como osteocitos, condrocitos y adipocitos (Fig. 1). A pesar de evidencias que demuestran que las CMM pueden transdiferenciarse a células de origen endodérmico y neuroectodérmico, aún existen controversias en cuanto a la contribución real *in vivo* de este proceso a la reparación de los tejidos.¹

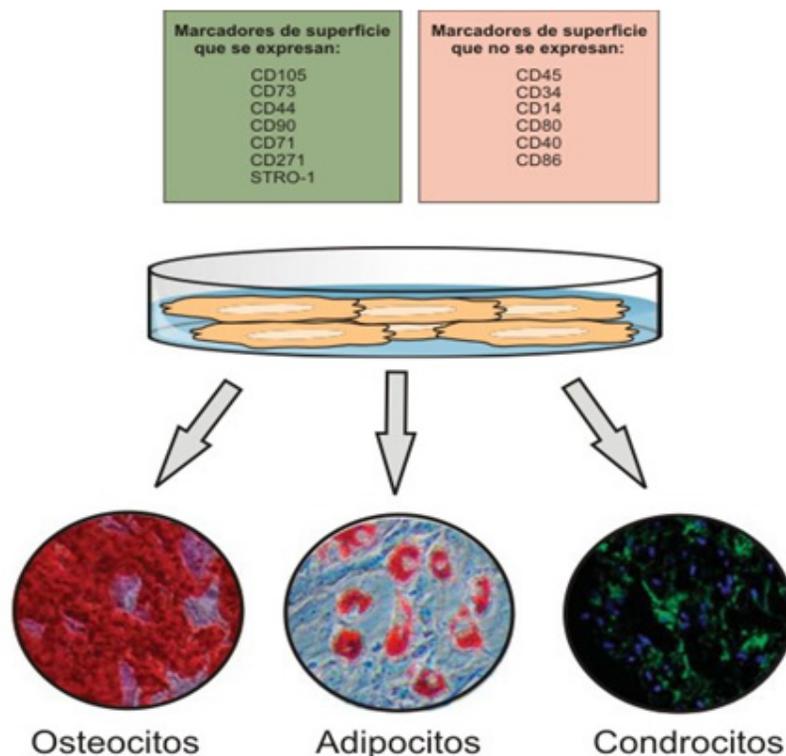


Fig. 1. Criterios que definen a las CMM *in vitro*.

Aunque las CMM residen prácticamente en todos los órganos posnatales y tejidos conectivos, han sido caracterizadas fundamentalmente a partir de su aislamiento de médula ósea.²

Las CMM carecen de marcadores fenotípicos específicos. Las provenientes de tejidos humanos, como consenso general, no expresan los marcadores hematopoyéticos CD45, CD34 y CD14 o las moléculas coestimuladoras CD80, CD86 y CD40, y expresan niveles variables de CD105 (también conocida como endoglina o SH2), CD73 (ecto-5-nucleotidasa o SH4), CD44, CD90 (THY1), CD71 (receptor de transferrina o SH3), gangliósido GD2, CD271 y STRO-1. Debido a su potente capacidad de auto-renovación, las CMM pueden ser cultivadas *in vitro* con varios pases de cultivo sin pérdida significativa de sus propiedades fundamentales.¹

Las CMM están involucradas en varios procesos fisiológicos y patológicos, incluido el mantenimiento de la homeostasis tisular, el envejecimiento, el daño de los tejidos y las enfermedades inflamatorias.^{1,3} La liberación de citocinas inflamatorias en los tejidos dañados conlleva la producción por parte de las CMM (residentes o reclutadas de la médula ósea) de una plétora de factores de crecimiento, que orquestan a células endoteliales, fibroblastos y otras células madre a promover la regeneración y reparación de los tejidos a través de la angiogénesis, la secreción de metaloproteinasas, matriz extracelular y la diferenciación celular.⁴

Aunque su potencial de diferenciación es menos amplio que el de las células madre embrionarias (ES) o el de las células madre pluripotentes inducidas, las CMM son una importante herramienta para la terapia celular de varias enfermedades. La razón es que su uso no está restringido por la histocompatibilidad, no se favorece la formación de teratomas como en el caso de las ES y además, evade los conflictos éticos.⁴ Considerando que los efectos terapéuticos de las CMM no solo se basan en su capacidad autorregeneradora, sino también en sus funciones inmunorreguladoras, el presente trabajo resume estas propiedades y las implicaciones que acarrea para su uso clínico.

EFFECTOS INMUNOSUPRESORES

En la última década se han acumulado múltiples evidencias de la habilidad de las CMM de inhibir la respuesta inmune, lo que inició con la observación de que las CMM derivadas de médula ósea suprimen la proliferación de los linfocitos T.⁵ Estos estudios redireccionaron la atención de los científicos desde la multipotencialidad de las CMM hacia la caracterización de sus propiedades inmunorreguladoras, que incluye la alteración de la proliferación y las funciones efectoras de la mayoría de las poblaciones celulares del sistema inmune, innato y adaptativo¹ (Fig. 2).

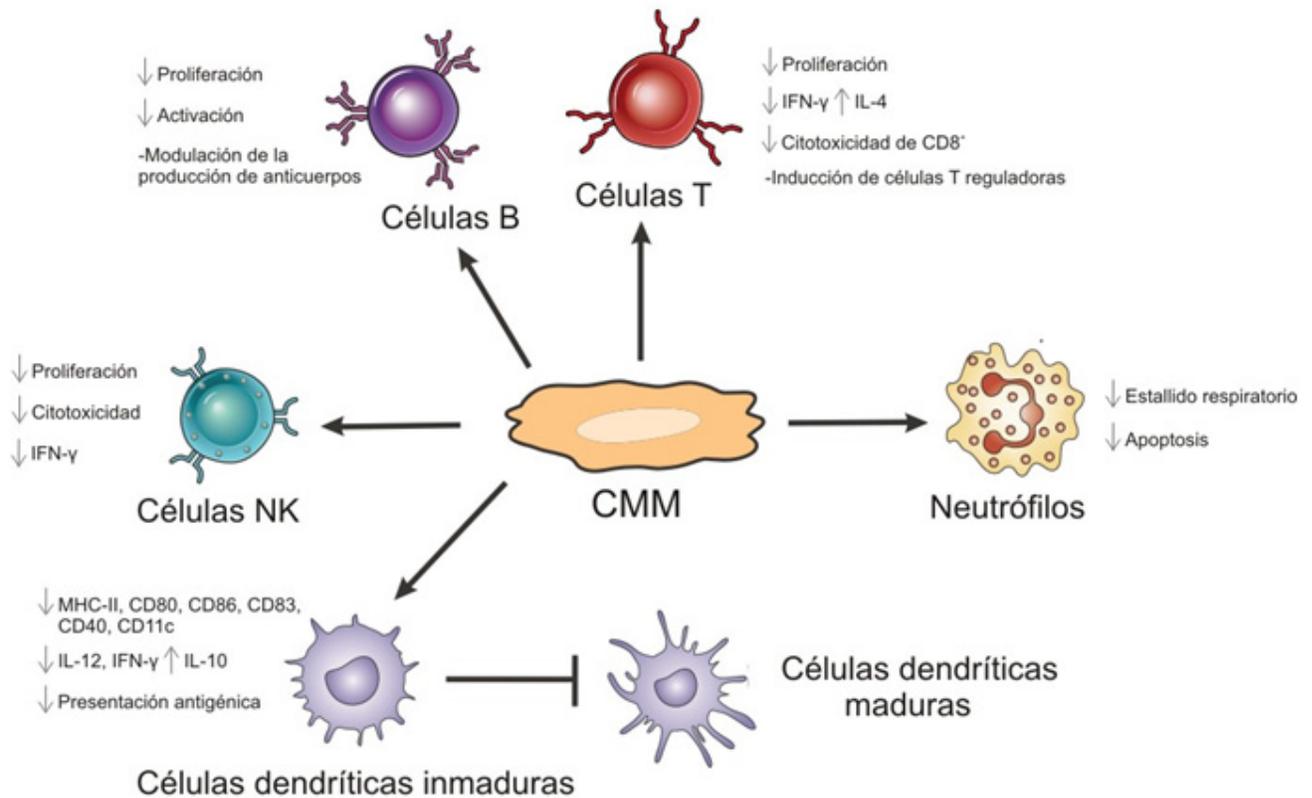


Fig. 2. Esquema simplificado del efecto inmunosupresor de las CMM.

INFLUENCIA SOBRE LA INMUNIDAD INNATA

Las células dendríticas (CD) mieloides tienen un rol fundamental en la presentación de los antígenos a las células T vírgenes, tras el proceso de maduración que se induce por citocinas proinflamatorias, moléculas asociadas a patógenos, o ambos. Durante la maduración, las células dendríticas inmaduras adquieren la expresión de moléculas coestimuladoras e incrementan la expresión de las moléculas de MHC clase I y II.

Las CMM son capaces de inhibir *in vitro* la diferenciación de monocitos y células hematopoyéticas progenitoras CD34⁺ a células dendríticas mieloides.⁶ Las DC maduras incubadas con las CMM muestran una reducida expresión en membrana de MHC II, moléculas coestimuladoras y una disminución en la producción de IL-12, y con ello alteran la capacidad de presentación antigénica y la activación de la inmunidad adaptativa.⁶⁻⁸ El mediador inflamatorio prostaglandina E2 (PGE2), producido por las CMM, es responsable de la mayor parte de estos efectos.¹ Adicionalmente, la incubación de las CMM con CD plasmacitoides, especializadas en producir altos niveles de IFN tipo I en respuesta a estímulos microbianos, incrementa la secreción de la citocina antiinflamatoria IL-10.⁶ Por lo tanto, el efecto combinado de las CMM sobre ambas poblaciones de CD pudiera tener un potente efecto antiinflamatorio *in vivo*.

Las células asesinas naturales (NK, del inglés *natural killers*) son importantes células efectoras de la inmunidad innata y son clave en la respuesta inmune

antiviral y antitumoral debido a su actividad citolítica y a la producción de citocinas inflamatorias. La función de las NK está estrictamente regulada por receptores de superficie que transducen señales activadoras o inhibitorias. Las CMM pueden inhibir la actividad citotóxica de las NK disminuyendo la expresión de receptores activadores, como NKG2D, involucrados en la muerte celular producida por estas células.⁹ Adicionalmente, ocurre una disminución en la proliferación mediada por IL-2 e IL-15 y en la producción de IFN- γ cuando las células NK son incubadas con CMM. La producción de mediadores como PGE2, TGF- β y HLA-G5 por las CMM afecta la funcionalidad *in vitro* de las células NK.⁹

Los neutrófilos son otras células importantes de la inmunidad innata que en el curso de las infecciones bacterianas son rápidamente movilizadas y activadas para eliminar los microorganismos. Después de la unión a productos bacterianos, en los neutrófilos ocurre un proceso conocido como estallido respiratorio. Las CMM son capaces de retardar la apoptosis espontánea de neutrófilos en reposo y activados mediante la disminución del estallido respiratorio en un mecanismo dependiente de IL-6.¹⁰

INFLUENCIA SOBRE LA INMUNIDAD ADAPTATIVA

Con la señalización a través del receptor de células T (TCR, del inglés *T cell receptor*) y la influencia de señales coestimuladoras provenientes de las células presentadoras de antígenos, las células T proliferan y ejercen varias funciones efectoras, incluyendo la liberación de múltiples citocinas y la citotoxicidad. La proliferación de las células T estimuladas con mitógenos policlonales, células alogénicas o antígenos específicos es inhibida por las CMM.^{5,7,11}

La inhibición de la respuesta T no es restringida por MHC y puede ser mediada por CMM autólogas o alogénicas. Esta inhibición depende del arresto de las células T en la fase G0/G1 del ciclo celular y puede ser parcialmente revertida por la estimulación con IL-2.¹² A nivel molecular, este efecto está mediado por una disminución de la ciclina D2 y una baja expresión de moléculas coestimuladoras que resulta en anergia de las células T sin inducción de apoptosis. La inhibición de la proliferación de los linfocitos T conlleva una disminución en la producción de IFN- γ tanto *in vivo* como *in vitro*, y un incremento en la producción de IL-4 por las células Th2.¹³

Las CMM modulan también la respuesta inmune a través de la inducción *de novo* y la expansión de células T reguladoras CD4⁺ CD25⁺ FoxP3⁺ y CD8⁺, que son responsables de inhibir la proliferación linfocitaria.¹⁴ La inducción de células T reguladoras está causada, no solo por contacto célula-célula, sino también por la secreción de PGE2 y TGF- β 1.¹⁵

Las CMM afectan la citotoxicidad mediada por los linfocitos T CD8⁺. Las CMM humanas pulsadas con péptidos virales o transfectadas con ARN de células tumorales, no son sensibles a la lisis *in vitro* inducida por estos linfocitos. Además, el pretratamiento con IFN- γ en las CMM incrementa en estas la expresión superficial de las moléculas de MHC-I, pero este efecto no restaura la sensibilidad a la muerte celular inducida por los linfocitos citotóxicos, lo que sugiere que las CMM inhiben la actividad de estos linfocitos, a la par que son resistentes a su efecto directo.¹⁶

El segundo tipo de célula implicada en la respuesta inmune adaptativa son las células B, especializadas en la producción de anticuerpos. La alteración en la respuesta T CD4⁺ por parte de las CMM produce una interacción defectuosa con las células B y afecta la proliferación y diferenciación de estas a células plasmáticas. Este efecto indirecto sobre la funcionalidad de las células B se ve reforzado por la

actividad inhibitoria directa de las CMM sobre estas células,¹⁷ que depende de factores solubles y de contacto celular mediado por la señal negativa que induce la molécula PD-1 y sus ligandos.¹⁸

Desde una perspectiva clínica, la inhibición excesiva de la respuesta inmune por las CMM haría al hospedero vulnerable a agentes infecciosos. Sin embargo, podrían existir mecanismos a prueba de fallos. Por ejemplo, las CMM expresan receptores tipo Toll (TLR) que, después de la interacción con ligandos asociados a patógenos, induce la proliferación, diferenciación y migración de las CMM así como secreción de citocinas y quemocinas. Se ha demostrado que las CMM pierden la capacidad para inhibir la proliferación de células T debido a la activación de TLR3 y TLR4.¹⁹ Por lo tanto, es posible que los patrones moleculares asociados a patógenos puedan revertir los efectos supresores de las CMM, activando la respuesta de las células T en contextos patogénicos.

MECANISMOS DE INMUNOSUPRESIÓN

Aunque un amplio número de estudios han documentado la actividad inmunosupresora de las CMM, aún queda por profundizar en los mecanismos que sustentan este efecto. Recientemente se ha demostrado que la capacidad inmunosupresora de las CMM se induce en un microambiente inflamatorio.⁴ La inducción de la capacidad de las CMM de inhibir la proliferación de linfocitos T requiere la activación previa de estos y la producción de citocinas inflamatorias. La capacidad de las CMM de inmunosuprimir se pierde en CMM derivadas de ratones IFNGR1^{-/-}.¹¹ El IFN- γ , en combinación con otras citocinas proinflamatorias (TNF- α , IL-1 α o IL-1 β), puede estimular en las CMM la producción de altos niveles de factores inmunosupresores, incluidos ligandos de CXCR3, CCR5, molécula de adhesión intercelular-1 (ICAM-1) y molécula de adhesión de la célula vascular (VCAM-1).¹⁸ La acción concertada de estos mediadores provoca la acumulación de células inmunes en la vecindad de las CMM, efecto indispensable para inhibir la actividad inmune por la acción de las moléculas inmunosupresoras.

Las moléculas que median la inmunosupresión de las CMM difieren entre especies. Las CMM murinas usan la enzima óxido nítrico sintasa inducible (iNOS) y producen óxido nítrico, que es inmunosupresor a altas concentraciones.²⁰ En modelos murinos de hipersensibilidad retardada (DTH) y de enfermedad de injerto contra el huésped (GVHD), el bloqueo de la enzima iNOS disminuye notablemente el efecto terapéutico.²⁰ Estos estudios demuestran que el óxido nítrico es un factor clave en las propiedades inmunosupresoras de las CMM murinas. Adicionalmente, la degradación de CCL2 mediada por metaloproteinasas es importante en la terapia basada en CMM, de la encefalomiелitis autoinmune experimental.²¹

A diferencia de las células murinas, el mecanismo descrito para las CMM humanas depende de la acción de la enzima indoleamina-2,3 dioxigenasa (IDO) y no de iNOS, el cual se induce en presencia de IFN- γ sin la adición concomitante de otras moléculas inmunosupresoras.²² La IDO es una enzima que cataliza la degradación del triptófano en la ruta metabólica a quinurenina. La inmunosupresión se cree que ocurre por la depresión del triptófano, que es un aminoácido esencial, y la acumulación local de metabolitos, pero estos mecanismos no están completamente dilucidados. La enzima IDO es requerida para la inhibición de células Th1 productoras de IFN- γ y junto a la PGE2 bloquea la actividad de las células NK.²² También se han documentado otros factores solubles tales como HLA-G5, galectina-1 y LIF, que median la inmunosupresión in vitro de las CMM humanas.^{23,24} Las células T activadas inducen la producción de IL-10, que a su vez es esencial en estimular la liberación de HLA-G5 por las CMM humanas. HLA-G5 suprime la

proliferación de las células T, la citotoxicidad de las células NK y los linfocitos T CD8 y promueve la generación de células T reguladoras.²³

Algunas moléculas inmunosupresoras son compartidas por las CMM murinas y humanas, tales como PGE2, TGF- β , IL-10, hemoxigenasa-1 (HO-1), PD-L1 e IL-6.^{4,25} Particularmente, la exposición a factores inflamatorios conduce a un incremento en la liberación de PGE2 en las CMM murinas y humanas. La PGE2 puede reprogramar macrófagos a producir IL-10, inhibe la maduración de las células dendríticas y modifica el balance entre la respuesta Th1 y Th2.²⁶ A su vez, la PGE2 refuerza el efecto inmunosupresor de las CMM sobre la proliferación de los linfocitos T y las células NK.²⁷

La contribución relativa de cada uno de estos mecanismos a las propiedades inmunosupresoras de las CMM varía entre diferentes estudios.⁴ Ninguna de estas moléculas tiene una participación exclusiva, lo que sugiere que la inmunorregulación mediada por las CMM es un sistema redundante en el que están involucrados un grupo amplio de moléculas.

PROPIEDADES INMUNOESTIMULADORAS

Un grupo amplio de evidencias demuestran que las CMM pueden promover la respuesta inmune en condiciones de baja inflamación, lo cual indica la plasticidad funcional de las propiedades inmunomoduladoras de las CMM. Este cambio conceptual tiene implicaciones notables en la terapia basada en CMM. En determinadas condiciones, la función inmunosupresora de las CMM no ocurre y, en su lugar, ocurre un incremento en la respuesta inmune. Por ejemplo, en altas dosis de concanavalina A (mitógeno) o citocinas inflamatorias, las CMM ejercen una fuerte acción inmunosupresora. Sin embargo, a bajas dosis de concanavalina A o con la adición de IL-10, los efectos inmunosupresores se abrogan. Esto ocurre también cuando los niveles de citocinas inflamatorias son insuficientes para estimular las CMM a secretar suficiente cantidad de óxido nítrico, aunque aun así producen quemocinas requeridas para el reclutamiento de células de la inmunidad.^{28,29} Estos resultados son coherentes con evidencias clínicas que demuestran que en algunos ensayos con pacientes que manifiestan rechazo de injerto contra huésped (GVHD del inglés *graft vs host disease*), las CMM fueron inefectivas e, incluso en algunos casos, las CMM aceleran el rechazo del trasplante.³⁰

El *status* inflamatorio determina el efecto inmunomodulador de las CMM. En modelos preclínicos de GVHD no se obtuvo protección si las CMM eran administradas el día de la transferencia.³¹ Sin embargo, sí se observó un buen efecto terapéutico cuando las CMM fueron infundidas después del desarrollo de la enfermedad.¹¹ Es posible que el efecto inmunopotenciador pueda deberse a que las CMM pueden actuar como células presentadoras de antígenos. A bajas concentraciones de IFN- γ se incrementa en las CMM la expresión de las moléculas de MHC clase II. Sin embargo, a medida que aumentan las concentraciones de IFN- γ se pierde progresivamente la función presentadora y la capacidad de inducir respuesta T CD8⁺ antígeno específica. Este mecanismo puede permitirle a las CMM actuar como células presentadoras condicionales en la fase temprana de la respuesta inmune (donde son bajas las concentraciones de IFN- γ) y después reprogramar su función a células inmunosupresoras.³²

IMPLICACIONES CLÍNICAS DE SUS PROPIEDADES INMUNOMODULADORAS

Aunque los primeros estudios *in vivo* con las CMM fueron enfocados en la habilidad de facilitar el injerto de células madres hematopoyéticas, y en promover la reparación estructural y funcional de los tejidos debido a su capacidad de diferenciación,¹ los datos acumulados con respecto a la capacidad inmunomoduladora de las CMM promueven su uso como terapia para enfermedades mediadas por el sistema inmune.

El uso de las CMM con propósitos clínicos toma ventaja de su pobre inmunogenicidad *in vitro*, tanto en estudios preclínicos, como en evaluaciones en humanos,⁴ lo que posibilita el uso en la clínica de CMM alogénicas. En situaciones clínicas agudas, las CMM alogénicas pueden ser la única opción por el marco de tiempo limitado que no permite la expansión clonal y el cultivo *in vitro* de las CMM autólogas. Sin embargo, en otras condiciones, como en las enfermedades autoinmunes, puede existir el tiempo suficiente para que las CMM autólogas sean colectadas y cultivadas *in vitro*. Las CMM derivadas de pacientes con enfermedades autoinmunes preservan la habilidad de sostener la hematopoyesis, mantienen las propiedades inmunomoduladoras y el fenotipo de marcadores de superficie y molecular que caracterizan a las células provenientes de donantes sanos.³³ Estos resultados son consistentes con la posibilidad de usar CMM autólogas con propósitos clínicos.

El uso de las CMM para la reparación de los tejidos requiere, en principio, que ellas puedan acceder a los órganos blancos para ejercer su efecto terapéutico. Las CMM administradas vía sistémica se localizan preferiblemente en los tejidos dañados por mecanismos dependientes de P-selectina y VCAM1. Adicionalmente, las CMM migran en respuesta a un grupo de quemocinas que se unen a los receptores y activan metaloproteinasas que degradan la membrana basal y permiten la extravasación⁴. Sin embargo, el efecto inmunosupresor de las CMM tiene un período de efectividad mayor que el tiempo en el que las CMM desaparecen. Considerando que solo el sobrenadante de las CMM puede ser efectivo en tratar algunas enfermedades, es posible que las CMM por sí solas no sean indispensables en el efecto terapéutico. Por tanto, en algunos escenarios clínicos los factores producidos por las CMM que modifican el microambiente, entre ellos, moléculas inmunosupresoras, pueden ser determinantes respecto a la capacidad de diferenciación de las CMM.⁶

Los efectos inmunosupresores y antiinflamatorios de las CMM han sido estudiados en diversos desordenes inflamatorios, incluida la enfermedad pulmonar crónica, la enfermedad inflamatoria del intestino, y en otros padecimientos como las enfermedades cardíacas. Varios estudios demuestran un incremento en la función cardíaca y en el tamaño del infarto tras la administración de CMM después de una isquemia crónica del corazón y un infarto del miocardio.³⁴ Los efectos *in vivo* de la inmunosupresión por las CMM infundidas se han probado en enfermedad GVHD aguda, en la cual existe una inhibición de la respuesta de las células T reactivas hacia los antígenos de histocompatibilidad de los tejidos normales del hospedero. Sin embargo, como estos antígenos también se encuentran expresados en las células de leucemia, las CMM bloquean el efecto terapéutico de injerto contra leucemia, como se demuestra en un reporte donde existe una prevención efectiva de GVHD pero mayor incidencia de recaída en pacientes con leucemia que fueron cotrasplantados con CMM y células madre hematopoyéticas alogénicas.³⁵

Adicionalmente, las CMM han sido utilizadas para el tratamiento de enfermedades autoinmunes, lo que produce tolerancia periférica y bloquea la respuesta patogénica de las células T y B. Las CMM provenientes de la médula ósea pueden

también suprimir la proliferación de linfocitos, independientemente de su origen alogénico o autólogo, el subtipo de enfermedad autoinmune y el modo de tratamiento.³⁶

Las CMM han sido también investigadas con respecto a su función en el tratamiento de la sepsis, donde se demostró que la PGE2 incrementa la secreción por los macrófagos de IL-10 y previene la migración de los neutrófilos a los tejidos.³⁷ La generación de macrófagos antiinflamatorios por las CMM es también crucial para promover la reparación de los tejidos.³⁸ Las CMM también tienen potencial efecto terapéutico en el tratamiento de la fibrosis pulmonar, neuropatía renal aguda y diabetes. El trasplante de las CMM promueve la expansión y desarrollo de las células β y los glomérulos renales del páncreas y reduce la deposición de colágeno y la inflamación en la fibrosis.³⁹

Las evidencias de que la eficacia clínica de las CMM en diferentes modelos experimentales ocurre solo durante la fase aguda de la enfermedad y las limitadas evidencias de transdiferenciación, indican que la eficiencia terapéutica de las CMM radica fundamentalmente en su capacidad de modificar el microambiente de tejidos dañados. Este fenómeno ocurre a través de la liberación de factores de crecimiento, moléculas antiapoptóticas y moléculas antiinflamatorias e inmunosupresoras que promueven la reparación y la protección de los tejidos dañados.⁴

CONSIDERACIONES FINALES

Las cualidades inmunomoduladoras de las CMM y su baja inmunogenicidad las convierten en una fuente atractiva de células madre a emplear en la terapia celular, ya bien para la regeneración de tejidos o para establecer la homeostasis en sitios con estados inflamatorios crónicos patogénicos. Su capacidad de migrar preferencialmente a estos sitios ha convertido a estas células en sistemas para el depósito de drogas en el microambiente tumoral para controlar la progresión del cáncer.⁴⁰

Un tema de crucial importancia es el perfil de seguridad de las CMM infundidas. Aunque el uso hasta ahora se considera seguro, los efectos a largo plazo sobre la función inmune y el riesgo de tumorigenicidad aun no se conocen. Teniendo en cuenta que la expansión *in vitro* de las CMM puede conducir a transformación espontánea se requieren estudios precisos de estabilidad genética para asegurar la calidad y bioseguridad de las CMM en la práctica clínica. Vale resaltar que de los 339 ensayos clínicos reportados en el sitio <http://clinicaltrials.gov> con terapia celular basados en CMM, aun no se ha informado transformación maligna.

De igual manera se requiere una caracterización detallada del fenotipo de las CMM cultivadas y de protocolos más estandarizados para su cultivo, ya que la eficacia terapéutica está influenciada por las condiciones de cultivo, las que afectan significativamente la función de las CMM. Otros factores, como el número de células, el sitio de inyección y el estado de la enfermedad, pueden determinar la eficacia terapéutica de las CMM. A pesar de estas limitaciones, el potencial inmunosupresor y de restauración de los tejidos hacen de las CMM una promesa para el tratamiento de desórdenes mediados por el sistema inmune.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Uccelli A, Moretta L, Pistoia V. Mesenchymal stem cells in health and disease. *Nat Rev Immunol*. 2008;8(9):726-36.
2. Meirelles Lda S, Fontes AM, Covas DT, Caplan AI. Mechanisms involved in the therapeutic properties of mesenchymal stem cells. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2009 Oct-Dec;20(5-6):419-27. doi: 10.1016/j.cytogfr.2009.10.002.
3. Shi Y, Hu G, Su J, Li W, Chen Q, Shou P, et al. Mesenchymal stem cells: a new strategy for immunosuppression and tissue repair. *Cell Res*. 2010 May;20(5):510-8.
4. Ma S, Xie N, Li W, Yuan B, Shi Y, Wang Y. Immunobiology of mesenchymal stem cells. *Cell Death Differ*. 2014 Feb;21(2):216-25. doi: 10.1038/cdd.2013.158.
5. Haddad R, Saldanha-Araujo F. Mechanisms of T-Cell Immunosuppression by Mesenchymal Stromal Cells: What Do We Know So Far? *Biomed Res Int*. 2014;2014:216806.
6. 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.
7. Aggarwal S, Pittenger MF. Human mesenchymal stem cells modulate allogeneic immune cell responses. *Blood*. 2005;105(4):1815-22.
8. Ramasamy R, Fazekasova H, Lam EW, Soeiro I, Lombardi G, Dazzi F. Mesenchymal stem cells inhibit dendritic cell differentiation and function by preventing entry into the cell cycle. *Transplantation*. 2007;83(1):71-6.
9. Sotiropoulou PA, Perez SA, Gritzapis AD, Baxevanis CN, Papamichail M. Interactions between human mesenchymal stem cells and natural killer cells. *Stem Cells*. 2006 Jan;24(1):74-85.
10. Raffaghello L, Bianchi G, Bertolotto M, Montecucco F, Busca A, Dallegri F, et al. Human mesenchymal stem cells inhibit neutrophil apoptosis: a model for neutrophil preservation in the bone marrow niche. *Stem Cells*. 2008;26(1):151-62.
11. Ren G, Zhang L, Zhao X, Xu G, Zhang Y, Roberts AI, et al. Mesenchymal stem cell-mediated immunosuppression occurs via concerted action of chemokines and nitric oxide. *Cell Stem Cell*. 2008;2(2):141-50.
12. Benvenuto F, Ferrari S, Gerdoni E, Gualandi F, Frassoni 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.
13. Zappia E, Casazza S, Pedemonte E, Benvenuto F, Bonanni I, Gerdoni E, et al. Mesenchymal stem cells ameliorate experimental autoimmune encephalomyelitis inducing T-cell anergy. *Blood*. 2005;106(5):1755-61.
14. Maccario R, Podesta M, Moretta A, Cometa A, Comoli P, Montagna D, et al. Interaction of human mesenchymal stem cells with cells involved in alloantigen-specific immune response favors the differentiation of CD4+ T-cell subsets expressing a regulatory/suppressive phenotype. *Haematologica*. 2005;90(4):516-25.
15. Shi M, Liu ZW, Wang FS. Immunomodulatory properties and therapeutic application of mesenchymal stem cells. *Clin Exp Immunol*. 2011;164(1):1-8.

16. Morandi F, Raffaghello L, Bianchi G, Meloni F, Salis A, Millo E, et al. Immunogenicity of human mesenchymal stem cells in HLA-class I-restricted T-cell responses against viral or tumor-associated antigens. *Stem Cells*. 2008;26(5):1275-87.
17. 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.
18. Ren G, Zhao X, Zhang L, Zhang J, L'Huillier A, Ling W, et al. Inflammatory cytokine-induced intercellular adhesion molecule-1 and vascular cell adhesion molecule-1 in mesenchymal stem cells are critical for immunosuppression. *J Immunol*. 2010;184(5):2321-8.
19. Liotta F, Angeli R, Cosmi L, Fili L, Manuelli C, Frosali F, et al. Toll-like receptors 3 and 4 are expressed by human bone marrow-derived mesenchymal stem cells and can inhibit their T-cell modulatory activity by impairing Notch signaling. *Stem Cells*. 2008;26(1):279-89.
20. 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.
21. Rafei M, Campeau PM, Aguilar-Mahecha A, Buchanan M, Williams P, Birman E, et al. 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(10):5994-6002.
22. Ren G, Su J, Zhang L, Zhao X, Ling W, L'huillie A, et al. Species variation in the mechanisms of mesenchymal stem cell-mediated immunosuppression. *Stem Cells*. 2009;27(8):1954-62.
23. Nasef A, Mathieu N, Chapel A, Frick J, Francois S, Mazurier C, et al. Immunosuppressive effects of mesenchymal stem cells: involvement of HLA-G. *Transplantation*. 2007;84(2):231-7.
24. Gieseke F, Bohringer J, Bussolari R, Dominici M, Handgretinger R, Muller I. Human multipotent mesenchymal stromal cells use galectin-1 to inhibit immune effector cells. *Blood*. 2010;116(19):3770-9.
25. Nemeth K K-MA, Brown JM, Metcalfe DD, Gorham JD, Bundoc VG. Bone marrow stromal cells use TGF-beta to suppress allergic responses in a mouse model of ragweed-induced asthma. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010;107:5652-7.
26. 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.
27. Matysiak M, Orłowski W, Fortak-Michalska M, Jurewicz A, Selmaj K. Immunoregulatory function of bone marrow mesenchymal stem cells in EAE depends on their differentiation state and secretion of PGE2. *J Neuroimmunol*. 2011 Apr;233(1-2):106-11.
28. Renner P, Eggenhofer E, Rosenauer A, Popp FC, Steinmann JF, Slowik P, et al. Mesenchymal stem cells require a sufficient, ongoing immune response to exert their immunosuppressive function. *Transplant Proc*. 2009;41(6):2607-11.
29. Li W, Ren G, Huang Y, Su J, Han Y, Li J, et al. Mesenchymal stem cells: a double-edged sword in regulating immune responses. *Cell Death Differ*. 2012 Sep;19(9):1505-13.

30. Kuo YR, Goto S, Shih HS, Wang FS, Lin CC, Wang CT, et al. Mesenchymal stem cells prolong composite tissue allotransplant survival in a swine model. *Transplantation*. 2009;87(12):1769-77.
31. Sudres M, Norol F, Trenado A, Gregoire S, Charlotte F, Levacher B, et al. Bone marrow mesenchymal stem cells suppress lymphocyte proliferation *in vitro* but fail to prevent graft-versus-host disease in mice. *J Immunol*. 2006 Jun 15;176(12):7761-7.
32. Chan JL, Tang KC, Patel AP, Bonilla LM, Pierobon N, Ponzio NM, et al. Antigen-presenting property of mesenchymal stem cells occurs during a narrow window at low levels of interferon-gamma. *Blood*. 2006 Jun 15;107(12):4817-24.
33. Kastrinaki MC, Sidiropoulos P, Roche S, Ringe J, Lehmann S, Kritikos H, et al. Functional, molecular and proteomic characterisation of bone marrow mesenchymal stem cells in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(6):741-9.
34. Hare JM, Chaparro SV. Cardiac regeneration and stem cell therapy. *Curr Opin Organ Transplant*. 2008;13(5):536-42.
35. Ning H, Yang F, Jiang M, Hu L, Feng K, Zhang J, et al. The correlation between cotransplantation of mesenchymal stem cells and higher recurrence rate in hematologic malignancy patients: outcome of a pilot clinical study. *Leukemia*. 2008;22(3):593-9.
36. MacDonald GI, Augello A, De Bari C. Role of mesenchymal stem cells in reestablishing immunologic tolerance in autoimmune rheumatic diseases. *Arthritis Rheum*. 2011;63(9):2547-57.
37. Weil BR, Manukyan MC, Herrmann JL, Wang Y, Abarbanell AM, Poynter JA, et al. Mesenchymal stem cells attenuate myocardial functional depression and reduce systemic and myocardial inflammation during endotoxemia. *Surgery*. 2010;148(2):444-52.
38. Kim J, Hematti P. Mesenchymal stem cell-educated macrophages: a novel type of alternatively activated macrophages. *Exp Hematol*. 2009;37(12):1445-53.
39. Vija L, Farge D, Gautier JF, Vexiau P, Dumitrache C, Bourgarit A, et al. Mesenchymal stem cells: Stem cell therapy perspectives for type 1 diabetes. *Diabetes Metab*. 2009;35(2):85-93.
40. Uchibori R, Okada T, Ito T, Urabe M, Mizukami H, Kume A, et al. Retroviral vector-producing mesenchymal stem cells for targeted suicide cancer gene therapy. *J Gene Med*. 2009;11(5):373-81.

Recibido: 13 de marzo de 2014.

Aceptado: 23 de mayo de 2014.

MSc. Alex Miranda Rodríguez. Centro de Inmunología Molecular. 216 esq. 15. Atabey, Playa. La Habana. CP 11600, Cuba. Teléfono: (537) 214 3178. E-mail: alexm@cim.sld.cu
