

HAMBATAN MESENCHYMAL STEM CELL TERHADAP PROLIFERASI LIMFOSIT T

Sofia Fajarwati

Mahasiswa Program Magister Immunologi,
Pasca Sarjana, Universitas Airlangga Surabaya

Jl. Airlangga No. 4-6 Surabaya, 081703114038,

Email: akuncopz@gmail.com

ABSTRACT

Mesenchymal stem cells (MSCs) are a kind of stem cells that can differentiate into several kinds of mesodermal cell decent. MSCs can be cultured in vitro therefore it can serve many purposes. However, MSCs also have immunosuppression effects, one of the way is by suppressing T cell proliferation. MSCs need cell-to-cell contact with activated T cells in certain rasio to release it's surppresion properties. Primery help from inflamatory cytokines is also needed. MSCs's suppression effect can be mediated by several molecules such as indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO), inducible nitric-oxide synthase (iNOS), prostaglandin E2 (PGE2), transform growth factor- β (TGF- β), hepatocyte growth factor (HGF), and HLA-G5 soluble. MSCs's characteristic and culture conditions can affect clinical applications.

Keywords: Mesenchymal stem cells, T cell proliferation, immunosuppression

ABSTRAK

Mesenchymal stem cells (MSC) adalah salah satu jenis stem cell yang dapat berdiferensiasi menjadi beberapa macam turunan sel mesodermal. MSC dapat dikembangkan secara in-vitro sehingga memiliki banyak kegunaan. Namun, MSC juga dapat memberikan beberapa efek immunosupresi, salah satunya dengan cara menekan proliferasi sel T. Untuk melakukan supresi, MSC memerlukan kontak cell-to-cell dengan sel T teraktivasi dengan rasio tertentu. MSC juga membutuhkan bantuan awal dari sitokin inflamasi. Efek supresi MSC dapat diperantari oleh beberapa molekul seperti indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO), inducible nitric-oxide synthase (iNOS), prostaglandin E2 (PGE2), transform growth factor- β (TGF- β), hepatocyte growth factor (HGF), dan HLA-G5 terlarut. Sifat dan kondisi biakan MSC dapat mempengaruhi aplikasi klinis.

Kata kunci: Mesenchymal stem cells, proliferasi sel T, immunosupresi

Latar belakang

Mesenchymal stem cells (MSC) adalah sebuah subset dari nonhematopoietic stem cells yang berasal dari lapisan mesodermal germinal sum-sum tulang (Deans and Moseley, 2000; Bianco and Gehron, 2000). MSC bersifat multipoten yang dapat berdiferensiasi menjadi

beberapa tipe sel. MSC ditemukan di hampir semua jenis jaringan konektif dan dapat diisolasi dari berbagai jaringan post-natal seperti sum-sum tulang, kornea dan retina, plasenta, kulit, sistem

saraf, dan ginjal (da Silva, et al., 2006). MSC dapat berdiferensiasi secara *in-vitro* dan *in-vivo* menjadi berbagai turunan sel mesodermal termasuk osteosit, adiposit, kondrosit, otot, dan stroma *myelo-supportive* (Pittenger, et al., 1999; Prockop, 1997). Penelitian lain juga menunjukkan MSC dapat berdiferensiasi secara *in-vitro* menjadi jaringan dari lapisan germinal lain seperti ektoderm (neuron) dan endodermal (hepatosit), fenomena ini dinominasikan sebagai

transdiferensiasi atau *plasticity* (Woodbury, et al., 2000; Lee, et al., 2004).

Karakteristik MSC biasanya didapatkan melalui sentrifugasi bertahap dari aspirasi sumsum tulang untuk mengisolasi sel mononuklear. Sel-sel ini kemudian dikultur pada media yang mengandung *fetal bovine serum* (FBS). Setelah tumbuh, MSC akan melekat pada permukaan plastik dan dapat dikembangkan cawan kultur, sedangkan sel-sel yang tidak melekat dihilangkan (Bassi, et al., 2011). Secara morfologis, MSC manusia adalah sel berbentuk seperti fibroblas yang dikarakterisasi dengan kemampuannya membentuk *colony-forming units* (CFU) fibroblastik pada pertumbuhan awal secara *in-vitro*. Terdapat tiga kriteria yang dirujuk oleh *Society for Cellular Therapy* (ISCT) yaitu: a) melekat pada permukaan plastik, MSC harus *plastic-adherent* ketika dipelihara pada kondisi kultur standar menggunakan tabung kultur jaringan; b) berpotensi mengalami diferensiasi menjadi osteosit, adiposit, dan kondrosit dalam kondisi diferensiasi *in-vitro* standar (Dominici, et al., 2006); c) mengekspresikan antigen permukaan *stem cell*, $\geq 95\%$ dari populasi MSC harus mengekspresikan CD29, CD105, CD73, dan CD90, serta harus sedikit mengekspresikan ($\leq 2\%$) penanda sel hematopietik CD45, CD34, dan CD14, atau CD11b, CD79a atau CD19. MSC juga mengekspresikan *major histocompatibility complex* (MHC) kelas I tapi tidak atau sangat sedikit mengekspresikan molekul MHC kelas II, molekul ko-stimulator CD80 (B7-1) dan CD86 (B7-2), CD40 dan CD40L. (Noel, et al., 2002; di Nicola, et al., 2002; Potian, et al., 2003; Fouillard, et al., 2003).

Imunosupresi MSC memiliki kemampuan untuk menekan respon imun dengan beberapa cara

seperti: a) menghalangi maturasi sel dendritik dan menekan fungsi sel *natural killer* (NK) (Aggarwal and Pittenger, 2005; Zhang, et al., 2004); b) mempengaruhi diferensiasi sel B dengan menurunkan produksi IgM dan IgG (Corcione, et al., 2006; Asari, et al., 2009); c) memodulasi maturasi, produksi sitokin, dan aktivasi *antigen presenting cell* (APC); d) menghalangi respon sel T terhadap antigen dengan mensupresi proliferasi (di Nicola, et al., 2002; Aggarwal and Pittenger, 2005), tapi tidak dengan fungsi efektor dan aktivasi sel CD4+ dan CD8+ (Ramasamy, et al., 2008; Glennie, et al., 2005).

Diskusi

Beberapa penelitian menunjukkan MSC dapat memberikan efek immunosupresi pada sel T yang merupakan eksekutor utama dari imunitas adaptif. Proliferasi sel T yang diinduksi dengan mitogen, alloantigen, antibodi CD3, dan CD28 dihambat secara signifikan oleh MSC (di Nicola, et al., 2002; Krampera, et al., 2003, Tse, et al., 2003). MSC mampu menurunkan ekspresi beberapa marker aktivasi seperti CD25, CD38, dan CD69 dalam stimulasi *in-vitro* dan menekan proliferasi sel CD4+ and CD8+ (Le Blanc, et al., 2004). Selain itu, juga dilaporkan bahwa MSC menginduksi anergi sel T yang dapat dikembalikan secara parsial dengan IL-2 eksogenus (Glennie, et al., 2005) juga dapat menghambat baik sel T naif dan memori (Krampera, et al., 2003).

Proliferasi sel T tidak dapat ditekan ketika MSC dan sel T dikultur terpisah secara fisik. Medium kultur yang dikumpulkan dari MSC tidak menampilkan efek penghambatan kecuali saat MSC dikultur bersama dengan limfosit. Hal ini

mengindikasikan produksi faktor immunosupresif pada MSC membutuhkan *cross-talk* antara MSC

dan limfosit (Potian, et al., 2003; Augello, et al., 2007; Djouad, et al., 2003).

MSC tidak menekan proliferasi sel T tanpa adanya aktivasi sel T (Devadas, et al., 2006; Radvanyi, et al., 1996). Berdasarkan hal tersebut, muncul pertanyaan mengapa fungsi immunosupresi MSC bergantung pada aktivasi sel T. Immunosupresi yang diperantarai MSC membutuhkan aktivasi awal oleh sel imun melalui sekresi sitokin proinflamasi IFN- γ saja, atau bersama dengan TNF α , IL-1 α atau IL-1 β (Krampera, et al., 2006; Ren, et al., 2008). IFN- γ dan TNF- α adalah produk penting dari sel T, sedangkan IL-1 α dan IL-1 β adalah produk dari APC (Ren, et al., 2008).

IFN- γ memicu fungsi immunosupresi MSC melalui *up-regulation* ekspresi molekul B7-H1 (Sheng, et al., 2008). B7-H1, juga disebut *programmed death legend 1* (PD-L1), ditemukan di berbagai jaringan dan berperan sebagai inhibitor bagi molekul ko-stimulator selama respon imun (Chen, 2004). Netralisasi molekul B7-H1 dengan antibodi pada MSC dapat mengurangi kemampuan immunosupresi (Augello, et al., 2005).

MSC yang diaktifkan oleh sitokin inflamasi dapat menghambat proliferasi banyak tipe sel imun, termasuk *anti-CD3-activated splenocytes* yang baru diisolasi, sel T CD4⁺ terpurifikasi, sel T CD8⁺ atau *plastic-bound anti-CD3 activated T cell blasts*, anti-CD28, dan sel B atau makrofag terpurifikasi yang diaktivasi dengan LPS. MSC teraktivasi juga dapat menghambat proliferasi sel T secara efisien pada rasio MSC:sel T 1:50 atau

1:100 (Han, et al., 2012). Rasio yang rendah justru meningkatkan daripada menurunkan proliferasi, namun persentasi Treg di populasi dengan rasio

MSC rendah masih meningkat (Najar, et al., 2009).

Mekanisme efek imunoregulator yang mendasarinya masih belum jelas, tetapi sepertinya MSC mempengaruhi siklus sel T dengan menghambat ekspresi cyclin D2 setelah kontak sel dengan sel (Glennie, et al., 2005). Cyclin D2 adalah salah satu anggota protein cyclin yang berperan mengontrol siklus sel dengan cara mengaktifkan *cyclin-dependent kinase* (Cdk) (Galderisi, et al., 2003). Terhalangnya siklus sel akan menghalangi proliferasi sel.

Imunosupresi oleh MSC terutama berjalan melalui sekresi molekul terlarut. Molekul-molekul tersebut diinduksi atau diupregulate dan terus menerus dilepaskan setelah terjadi *cross-talk* antara MSC dengan sel target. Molekul terlarut yang dianggap bertanggung jawab atas inhibisi proliferasi dan maturasi sel imun yaitu indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO), *inducible nitric-oxide synthase* (iNOS), prostaglandin E2 (PGE2), *transform growth factor-β* (TGF-β), *hepatocyte growth factor* (HGF), dan HLA-G5 terlarut, serta faktor lain yang belum diketahui (Meisel, et al., 2004; Yanez, et al., 2010; Chabannes, et al., 2007; Jones, et al., 2007; Sato, et al., 2007).

✓ Indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO)

Salah satu mekanisme yang ditelusuri adalah ekspresi IDO. IDO mengkatalisasi konversi triptofan menjadi kinurenin, yang mengakibatkan berkurangnya triptofan dan terakumulasinya produk yang toksik. Triptofan adalah faktor penting untuk proliferasi sel T, sedangkan kinurenin menghalangi proliferasi sel T spesifik karena

antigen tertentu (Meisel, et al., 2004). Hal ini menyebabkan berkurangnya tingkat

proliferasi limfosit. Akan tetapi,IDO menggunakan efeknya terutama melalui akumulasi lokal hasil metabolisme triptofan daripada berkurangnya triptofan (Ryan, et al., 2007). Penambahan triptofan dapat mengembalikan proliferasi pada sel T yang distimulasi dengan PBMC (ko-kultur dengan MSC) (Meisel, et al., 2004).

MSC mengekspresikan IDO setelah menerima stimulasi IFN- γ . Akan tetapi, MSC manusia diketahui hanya memiliki sedikit reseptor IFN- γ 1, namun IDO masih dianggap sebagai molekul imunomodulator yang penting (Gieseke, et al., 2007). Hal ini mungkin berhubungan dengan *Toll-like receptors* (TLR) yang diekspresikan MSC. TLR menambah aktivitas immunosupresi ketika IFN- γ tidak ada melalui lingkaran sinyal IFN- γ otokrin, yang bergantung pada protein kinase R dan dapat menginduksi IDO (Opitz, et al., 2009). Banyak penelitian yang mengindikasikan pentingnya IDO, namun juga terdapat penelitian yang tidak mengikutsetakan IDO karena penambahan triptofan atau inhibitor IDO tidak menunjukkan pengaruh pada supresi MSC (Tse, et al., 2003).

✓ *Inducible nitric-oxide synthase* (iNOS)

NO adalah komponen gas bioaktif yang mempengaruhi fungsi makrofag dan sel T. Pada MSC murin, iNOS diinduksi setelah diaktivasi oleh IFN- γ dan TNF- α , IL1- α atau IL-1 β (Ren, et al., 2008). Inhibisi iNOS cukup untuk mengembalikan proliferasi sel T sehingga induksi iNOS pada MSC murin dianggap memiliki peran penting pada

inhibisi proliferasi sel T (Sato, et al., 2007). Akan tetapi, peran iNOS pada manusia

dianggap kecil. Ekspresi mRNA iNOS pada MSC manusia rendah. MSC manusia lebih menggunakanIDO daripada iNOS (Ren, et al., 2009).

ketahanan berbagai sel terutama sel epitelial dan endotelial (Trusolino and Comoglio,

✓ Prostaglandin E2 (PGE2)

PGE2 adalah lipid intermediet yang disintesis dari asam arakidonat melalui cyclooxygenase-1 (COX-1) konstitusif atau enzim COX-2 inducibel. PGE2 berperan sebagai immunosupresan yang kuat, menghambat mitogenesis sel T dan produksi IL-2, serta sebagai kofaktor dalam induksi aktivitas Th2. Produksi PGE2 oleh MSC ditingkatkan oleh stimulasi TNF- α atau IFN- γ . Ketika dikultur bersama dengan sel T, MSC selalu mengekspresikan kedua cyclooxygenases (COX-1 dan COX-2) dan produksi PGE2 meningkat (Aggarwal and Pittenger, 2005). Sintesis inhibitor PGE2 dapat mengembalikan proliferasi sel T terstimulasi (Aggarwal and Pittenger, 2005; Chen et.al., 2010; Kang et.al., 2008). PGE2 dari MSC mempengaruhi makrofag dengan menstimulasi produksi IL-10 dan menghalangi monosit berdiferensiasi menjadi sel dendritik (Nemeth, et al., 2009; Spaggiari, 2009).

✓ *Transform growth factor- β 1 (TGF- β 1) dan hepatocyte growth factor (HGF)*

Molekul yang juga telah banyak diteliti adalah TGF- β 1 dan HGF. TGF- β 1 dikenal dapat mengontrol pertumbuhan sel, diferensiasi, apoptosis, termasuk proliferasi sel. HGF adalah sitokin mesenkimal pleiotropic, mencetuskan motilitas, proliferasi, invasi, morfogenesis, dan

2002; Birchmeier, et al., 2003). Respon biologis yang dihasilkan oleh HGF dimediasi oleh reseptor berafinitas tinggi yaitu reseptor Met (Bottaro, et al., 1991; Naldini, et al., 1991). MSC manusia memproduksi HGF dan mengekspresikan reseptor Met yang fungsional (Neuss, et al., 2004).

TGF- β 1 dan HGF diproduksi MSC selama aktivasi (Aggarwal and Pittenger, 2005; Nasef, et al., 2008). Efek immunosupresif MSC manusia pada sel T efektor terhadap *peripheral blood mononuclear cells* (PBMCs) mungkin dapat ditiadakan dengan keberadaana antibodi netralisasi terhadap TGF- β 1 dan HGF konsentrasi tinggi (di Nicola, et al., 2002). Namun, netralisasi tiap faktor secara terpisah memulihkan proliferasi sel T parsial.

✓ *Human leukocyte antigen* kelas I molekul 5 (HLA-G5)

Molekul terlarut lain yang juga berperan dalam regulasi imunitas oleh MSC adalah HLA-g5. Bentuk isoform HLA-G5 terlarut disekresikan oleh MSC setelah terjadi kontak sel dengan sel dengan sel T terallostimulasi. Kejadian ini menginduksi produksi IL-10, yang berperan sebagai stimulator untuk melepaskan HLA-G5 solubel. Molekul ini bertanggung jawab untuk kemampuan MSC melakukan supresi proliferasi sel T dan ekspansi sel T regulator CD4+CD25+Foxp3+, serta sitolisis dan sekresi IFN- γ yang diperantarai sel NK (Selmani, et al., 2008). Produksi HLA-G5 oleh MSC juga menunjukkan efek supresi terhadap proliferasi sel T, berlaku juga untuk

sel NK dan sel T sitotoksik, serta mengawali pembentukan sel T regulator (Treg)

(Selmani, et al., 2008 ; Nasef, et al., 2009).

Efek immunosupresi MSC dapat kembali ketika HLA-G5 dihalangi.

Kesimpulan

Regulasi imunitas oleh MSC adalah sebuah fenomena yang kompleks dan mengikutsertakan banyak mekanisme inhibisi dan stimulasi yang dimediasi oleh beberapa molekul. Bisa jadi terdapat perbedaan mekanisme immunosupresi pada spesies berbeda. Kemampuan imunomodulator MSC bergantung pada kontak *cell to cell* dan rasio MSC:sel T. Rasio MSC:sel T tertentu justru dapat meningkatkan proliferasi sel T. Oleh karena itu, kemampuan ganda untuk menekan atau meningkatkan proliferasi sel T berdasarkan kondisi tertentu ini, harus dipertimbangkan ketika diterapkan dalam aplikasi klinis.

Daftar Pustaka

- Aggarwal, S. & Pittenger, M.F., 2005. Human mesenchymal stem cells modulate allogeneic immune cell responses. *Blood*, 105, hal.1815-1822
- Augello, A. et al., 2005. Bone marrow mesenchymal progenitor cells inhibit lymphocyte proliferation by activation of the programmed death 1 pathway. *Eur J Immunol*, 35, hal.1482-1490
- Asari, S. et al., 2009. Mesenchymal stem cells suppress B-cell terminal differentiation. *Exp Hematol*, 37, hal.604-15
- Bassi, E.J., Aita, C.A.M.A. & Câmara, N.O.S., 2011. Immunoregulation and mesenchymal stem cells. *World J Stem Cells*, 3(1), hal.1-8
- Bianco, P. & Robey, P.G., 2003. Marrow stromal stem cells. *J Clin Invest*, 105(12), hal.1663-1668
- Birchmeier, C. et al., 2003. Met, metastasis, motility and more. *Nat Rev Mol Cell Biol*,

4, hal.915-925

Bottaro, D.P. et al., 1991. Identification of the hepatocyte growth factor receptor as the c-met proto-oncogene product. *Science*, 251, hal.802-804

Chabannes, D. et al., 2007. A role for heme oxygenase-1 in the immunosuppressive

- effect of adult rat and human mesenchymal stem cells. *Blood*, 110(10), hal.3691-3694
- Chen, L., 2004. Co-inhibitory molecules of the B7-CD28 family in the control of T-cell immunity. *Nat Rev Immunol*, 4, hal.336-347
- Chen, K. et al., 2010. Human umbilical cord mesenchymal stem cells hUC-MSCs exert immunosuppressive activities through a PGE2-dependent mechanism. *Clin Immunol*, 135, hal.448-458
- Corcione, A. et al., 2006. Human mesenchymal stem cells modulate B-cell functions. *Blood*, 107, hal.367-372
- da Silva, M.L., Chagastelles, P.C. & Nardi, N.B., 2006. Mesenchymal stem cells reside in virtually all post-natal organs and tissues. *J Cell Sci*. 119, hal.2204-2213
- Deans, R.J. & Moseley, A.B., 2000. Mesenchymal stem cells: biology and potential clinical uses. *Exp Hematol*, 28(8), hal.875-884
- Devadas, S. et al., 2006. Granzyme B is critical for T cell receptor-induced cell death of type 2 helper T cells. *Immunity*, 25(2), hal.237-247
- di Nicola, M. et al., 2002. Human bone marrow stromal cells suppress T-lymphocyte proliferation induced by cellular or nonspecific mitogenic stimuli. *Blood*, 99, hal.3838-3843
- Djouad, F. et al., 2003. Immunosuppressive effect of mesenchymal stem cells favors tumor growth in allogeneic animals. *Blood*, 102, hal.3837-3844
- Dominici, M. et al., 2006. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy*, 8, hal.315-317
- Fouillard, L. et al., 2003. Engraftment of allogeneic mesenchymal stem cells in the bone marrow of a patient with severe idiopathic aplastic anemia improves stroma. *Leukemia*, 17(2), hal.474-476
- Galderisi, U. Jori, F.P. & Giordano, A., 2003. Cell cycle regulation and neural differentiation. *Oncogene*, 22(33), hal.5208-19
- Gieseke, F., 2007. Human multipotent mesenchymal stromal cells inhibit proliferation of PBMCs independently of IFN γ R1 signaling and IDO expression. *Blood*, 110, hal.2197-2200

- Glennie, S., 2005. Bone marrow mesenchymal stem cells induce division arrest anergy of activated T cells. *Blood*, 105, hal.2821-2827
- Han, Z.P. et al., 2012. The role of immunosuppression of mesenchymal stem cells in tissue repair and tumor growth. *Cell & Bioscience*, 2, hal.8
- Jones, B.J. et al., 2007. Immunosuppression by placental indoleamine 2, 3-dioxygenase: a role for mesenchymal stem cells. *Placenta*, 28(11-12), hal.1174-1181
- Kang, J.W. et al., 2008. Soluble factors-mediated immunomodulatory effects of canine adipose tissue-derived mesenchymal stem cells. *Stem Cells Dev*, 17, hal.681-693
- Krampera, M. et al., 2003. Bone marrow mesenchymal stem cells inhibit the response of naive and memory antigen-specific T cells to their cognate peptide. *Blood*, 101, hal.3722-3729
- Krampera, M. et al., 2006. Role for interferon-gamma in the immunomodulatory activity of human bone marrow mesenchymal stem cells. *Stem Cells*, 24, hal.386-398
- Le Blanc, K. et al., 2004. Mesenchymal stem cells inhibit the expression of CD25 (interleukin-2 receptor) and CD38 on phytohaemagglutinin-activated lymphocytes. *Scand J Immunol*, 60, hal.307-315
- Lee, O.K. et al., 2004. Isolation of multipotent mesenchymal stem cells from umbilical cord blood. *Blood*, 103, hal.1669-1675
- Meisel, R. et al., 2004. Human bone marrow stromal cells inhibit allogeneic T-cell responses by indoleamine 2,3-dioxygenase-mediated tryptophan degradation. *Blood*, 103, hal.4619-4621
- Najar, M. et al., 2009. Mesenchymal stromal cells promote or suppress the proliferation of T lymphocytes from cord blood and peripheral blood: the importance of low cell ratio and role of interleukin-6. *Cytotherapy*, 11(5), hal.570-83
- Naldini, L. et al., 1991. Scatter factor and hepatocyte growth factor are indistinguishable ligands for the MET receptor. *EMBO J*, 10, hal.2867-2878
- Nasef, A. et al., 2008. Leukemia inhibitory factor: role in human mesenchymal stem cells mediated immunosuppression. *Cell Immunol*, 253, hal.16-22

- Nasef, A. et al., 2009. Selected Stro-1-enriched bone marrow stromal cells display a major suppressive effect on lymphocyte proliferation. *Int J Lab Hematol*, 31, hal.9-19
- Nemeth, K. et al., 2009. Bone marrow stromal cells attenuate sepsis via prostaglandin E2-dependent reprogramming of host macrophages to increase their interleukin-10 production. *Nat Med*, 15, hal.42-49
- Neuss, S. et al., 2004. Functional expression of HGF and HGF receptor/c-met in adult human mesenchymal stem cells suggests a role in cell mobilization, tissue repair and wound healing. *Stem Cells*, 22, hal.405-414
- Noel, D. Djouad, F. & Jorgense, C., 2002. Regenerative medicine through mesenchymal stem cells for bone and cartilage repair. *Curr Opin Investig Drugs*, 3(7), hal.1000-1004
- Opitz, C.A. et al., 2009. Toll-like receptor engagement enhances the immunosuppressive properties of human bone marrow-derived mesenchymal stem cells by inducing indoleamine-2,3-dioxygenase-1 via interferon-beta and protein kinase R. *Stem Cells*, 27, hal.909-919
- Pittenger, M.F. et al., 1999. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science*, 284, hal.143-147
- Potian, J.A. et al., 2003. Veto-like activity of mesenchymal stem cells: functional discrimination between cellular responses to alloantigens and recall antigens. *J Immunol*, 171(7), hal.3426-3434
- Prockop, D.J., 1997. Marrow stromal cells as stem cells for nonhematopoietic tissues. *Science*, 276, hal.71-74
- Radvanyi, L.G. et al., 1996. Cell cycle progression out of G1 sensitizes primary-cultured nontransformed T cells to TCR-mediated apoptosis. *Cell Immunol*, 170(2), hal.260-273
- Ramasamy, R. et al., 2008. The immunosuppressive effects of human bone marrow-derived mesenchymal stem cells target T cell proliferation but not its effector function. *Cell Immunol*, 251, hal.131-6
- Ren, G. et al., 2008. Mesenchymal stem cell-mediated immunosuppression occurs via

concerted action of chemokines and nitric oxide. *Cell Stem Cell*, 2, hal.141-150

- Ren, G. et al., 2009. Species variation in the mechanisms of mesenchymal stem cell-mediated immunosuppression. *Stem Cells*, 27, hal.1954-1962
- Ryan, J.M. et al., 2007. Interferon-gamma does not break, but promotes the immunosuppressive capacity of adult human mesenchymal stem cells. *Clin Exp Immunol*, 149, hal.353-363
- Sato, K. et al., 2007. Nitric oxide plays a critical role in suppression of T-cell proliferation by mesenchymal stem cells. *Blood*, 109, hal.228-34
- Selmani, Z. et al., 2008. Human leukocyte antigen-G5 secretion by human mesenchymal stem cells is required to suppress T lymphocyte and natural killer function and to induce CD4⁺CD25^{high}FOXP3⁺ regulatory T cells. *Stem Cells*, 26, hal.212-222
- Spaggiari, G.M. et al., 2009. MSCs inhibit monocytederived DC maturation and function by selectively interfering with the generation of immature DCs: central role of MSC-derived prostaglandin E2. *Blood*, 113, hal.6576-6583
- Trusolino, L. & Comoglio, P.M., 2002. Scatter-factor and semaphorin receptors: cell signalling for invasive growth. *Nat Rev Cancer*, 2, hal.289-300
- Tse, W.T. et al., 2003. Suppression of allogeneic T-cell proliferation by human marrow stromal cells: implications in transplantation. *Transplantation*, 75, hal.389-397
- Woodbury, D. et al., 2000. Adult rat and human bone marrow stromal cells differentiate into neurons. *J Neurosci Res*, 61, hal.364-370
- Yanez, R. et al., 2010. Prostaglandin E2 plays a key role in the immunosuppressive properties of adipose and bone marrow tissue-derived mesenchymal stromal cells. *Exp Cell Res*, 316, hal.3109-23
- Zhang, W. et al., 2004. Effects of mesenchymal stem cells on differentiation, maturation, and function of human monocyte-derived dendritic cells. *Stem Cells Dev*, 13, hal.263-271