



## مروری بر درمان های مبتنی بر سلول های بنیادی برای بیماری های کبدی انسان

**بیبا مودی:** مرکز تحقیقات بیماری های عفونی و گرمسیری، پژوهشکده علوم سلولی و مولکولی در بیماری های عفونی، دانشگاه علوم پزشکی زاهدان، زاهدان، ایران، و گروه بافت شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زاهدان، زاهدان، ایران (✉ نویسنده مسئول) [bita.moudi@yahoo.com](mailto:bita.moudi@yahoo.com)  
**مژده کربلایی هرفته:** دانشگاه علوم پزشکی زاهدان، زاهدان، ایران  
**مهرونوش مودی:** گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

### چکیده

#### کلیدواژه ها

سلول بنیادی مزانشیمی،  
بیماری کبدی،  
درمان

بیماری های کبدی مانند نارسایی حاد کبد، سیروز، بیماری کبد چرب غیرالکلی (NAFLD)، هپاتیت خودایمنی و کارسینوم هپاتوسلولار (HCC) بار سلامت جهانی قابل توجهی ایجاد می کنند. پیوند کبد به عنوان تنها درمان قطعی برای بیماری های کبدی انتهایی با محدودیت هایی نظیر کمبود اندام و نیاز به سرکوب ایمنی مواجه است. این امر منجر به جستجو برای درمان های باززایی، به ویژه استفاده از سلول های بنیادی مزانشیمی (MSCs)، شده است. MSCs به دلیل خودنوسازی، تمایز چندگانه و خواص ایمنومودولاتوری، گزینه های امیدوار کننده هستند. این سلول ها از مغز استخوان، بافت چربی و بند ناف جدا می شوند و به دلیل ایمنونویسیته پایین، پیوند آلوژنیک را تسهیل می کنند.

مکانیسم درمانی MSCs چندوجهی است و بیشتر از طریق پیام رسانی پاراکرین و تنظیم ایمنی عمل می کند تا تمایز مستقیم به هپاتوسیت ها. MSCs پاسخ های التهابی را تعدیل کرده، ماکروفاژهای M1 را به M2 ضدالتهابی تبدیل می کنند، تکثیر لنفوسیت های T و B را مهار می کنند و گسترش سلول های T تنظیمی را تقویت می کنند که التهاب مزمن و فیبروز را کاهش می دهد. همچنین، MSCs با ترشح فاکتورهایی مانند HGF و IL-10 و افزایش متالوپروتئینازهای ماتریکس، فیبروز کبدی را مهار می کنند و مسیر TGF- $\beta$ 1/Smad را سرکوب می کنند.

مطالعات پیش بالینی نشان دهنده اثربخشی MSCs در مدل های نارسایی حاد کبدی، سیروز و NAFLD است. در نارسایی حاد، UC-MSCs بیومارکرهای آسیب را کاهش داده و بقا را افزایش می دهند. در فیبروز مزمن، BM-MSCs رسوب کلاژن را معکوس می کنند. در NAFLD، MSCs متابولیسم لیپید و التهاب را بهبود می بخشد. با این حال، در HCC، اثرات MSCs دوگانه است: برخی مطالعات اثرات ضدتوموری و برخی دیگر تحریک رگ زایی را گزارش کرده اند.

کارآزمایی های بالینی فاز I/II ایمنی و امکان سنجی پیوند MSC را تأیید کرده اند. در سیروز و نارسایی حاد-مزمن مرتبط با HBV، بهبود عملکرد کبد و کیفیت زندگی مشاهده شده است. با این حال، فواید بلندمدت نیاز به کارآزمایی های فاز III بزرگتر دارد. چالش هایی مانند استانداردسازی منبع سلول، دوز و فرکانس تزریق باقی است. در آینده، آگزوزوم های MSC ممکن است به عنوان درمانی بدون سلول مورد توجه قرار گیرند. این رویکرد ایمن و باززایی، با پتانسیل تعدیل ایمنی و ضدفیبروتیک، نویدبخش درمان بیماری های کبدی است.

**تعارض منافع:** گزارش نشده است.

**منبع حمایت کننده:** حامی مالی ندارد.

**شیوه استناد به این مقاله:**

Moudi B, Karbalaie-Harofteh M, Moudi M. A Review of Stem Cell-based Therapies for Human Liver Diseases. Razi J Med Sci. 2025(3 Jun);32.43.

Copyright: ©2024 The Author(s); Published by Iran University of Medical Sciences. This is an open-access article distributed under the terms of the CC BY-NC-SA 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.en>).

\*انتشار این مقاله به صورت دسترسی آزاد مطابق با CC BY-NC-SA 4.0 صورت گرفته است.



## A Review of Stem Cell-based Therapies for Human Liver Diseases

- Bit** **Moudi**: Infectious Disease and Tropical Medicine Research Center, Research Institute of Cellular and Molecular Sciences in Infectious Diseases, Zahedan University of Medical Sciences, Zahedan, Iran, & Department of Histology, School of Medicine, Zahedan University of Medical Sciences, Zahedan, Iran (\* Corresponding Author) [bita.moudi@yahoo.com](mailto:bita.moudi@yahoo.com)  
**Mozhdeh Karbalaie-Harofteh**: Zahedan University of Medical Sciences, Zahedan, Iran  
**Mehrnoosh Moudi**: Department of Biology, Faculty of Science, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

### Abstract

Liver diseases encompassing acute liver failure, cirrhosis, non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), autoimmune hepatitis, and hepatocellular carcinoma (HCC) represent a significant global health burden with high morbidity and mortality. Orthotopic liver transplantation remains the only definitive cure for end-stage liver disease but its utility is severely limited by organ scarcity, surgical complexity and the need for lifelong immunosuppression. This has propelled the search for alternative regenerative therapies among which cell-based approaches particularly using mesenchymal stem cells (MSCs) have emerged as a highly promising strategy. MSCs are multipotent stromal cells characterized by their self-renewal capacity, multi-lineage differentiation potential, and potent immunomodulatory properties. They can be readily isolated from various tissues, including bone marrow (BM-MSCs), adipose tissue, and, most notably for clinical applications, the umbilical cord (UC-MSCs). Their appeal lies in their low immunogenicity owing to minimal expression of major histocompatibility complex class II molecules, which facilitates allogeneic transplantation without rigorous matching. The therapeutic mechanisms of MSCs in liver repair are multifaceted and extend beyond the initial hope of direct transdifferentiation into functional hepatocytes. While *in vitro* studies show that MSCs can be induced to differentiate into hepatocyte-like cells (HLCs) using specific growth factors (HGF, EGF, FGF, OSM), the *in vivo* contribution of this process to functional recovery is considered minimal. Instead, the primary therapeutic benefits are attributed to powerful paracrine signaling and immunomodulation. A central mechanism of action is the profound modulation of the immune response. MSCs interact with and regulate both innate and adaptive immune cells. They can polarize pro-inflammatory M1 macrophages towards an anti-inflammatory, tissue-reparative M2 phenotype, partly through prostaglandin E2 (PGE2) secretion. They inhibit the maturation and antigen-presenting function of dendritic cells and directly suppress the proliferation and activation of T and B lymphocytes. Crucially, MSCs promote the expansion of regulatory T cells (Tregs), which are essential for restoring immune homeostasis and mitigating the chronic inflammatory drive that propels fibrosis and disease progression in the liver. Furthermore, MSCs exert potent anti-fibrotic effects. Liver fibrosis results from an imbalance in extracellular matrix (ECM) synthesis and degradation, primarily driven by activated hepatic stellate cells (HSCs). MSCs secrete a plethora of factors, such as HGF and interleukin-10 (IL-10), that directly suppress HSC activation and collagen production. They also promote fibrosis resolution by upregulating matrix metalloproteinases (MMPs like MMP-9 and MMP-13), which degrade excess ECM, and by inhibiting the pro-fibrotic transforming growth factor-beta 1 (TGF- $\beta$ 1)/Smad signaling pathway.

### Keywords

Mesenchymal stem cell,  
Liver disease,  
Treatment

Received: 01/03/2025

Published: 03/06/2025

The efficacy of MSC therapy has been extensively demonstrated in preclinical animal models of various liver ailments. In models of acute liver failure (ALF) induced by toxins like acetaminophen, intravenous infusion of UC-MSCs significantly reduces liver injury biomarkers, improves histology, and enhances survival rates, partly by dampening the systemic inflammatory cascade. In chronic models of liver fibrosis and cirrhosis, BM-MSC transplantation has been shown to reduce collagen deposition, hydroxyproline content, and reverse histological signs of fibrosis. In NAFLD models, MSC administration improves lipid and glucose metabolism, reduces hepatic steatosis, insulin resistance, and inflammation, showcasing their potential to address the metabolic underpinnings of the disease. The role of MSCs in HCC is complex and appears to be a "double-edged sword"; while some studies report anti-tumor effects through inhibition of cancer cell proliferation and induction of apoptosis, others suggest they may potentially promote tumor growth by enhancing angiogenesis, highlighting the need for careful evaluation in oncological settings.

Translating these preclinical successes to the clinic, numerous phase I/II clinical trials have been initiated. These studies consistently affirm the safety and feasibility of both autologous and allogeneic MSC transplantation in patients with cirrhosis and acute-on-chronic liver failure (ACLF). Trials using UC-MSCs or BM-MSCs in patients with HBV-related decompensated cirrhosis have reported significant improvements in liver function tests (e.g., albumin, ALT, AST), reduction in ascites volume, and enhanced quality of life. A pivotal randomized controlled trial in patients with HBV-associated ACLF showed that allogeneic BM-MSC infusion significantly improved survival and reduced the incidence of severe infections and organ failure compared to standard medical therapy. While these results are encouraging, most trials note short-to-medium term clinical improvements, with long-term survival benefits not yet conclusively proven. Challenges remain in standardizing optimal cell sources (UC-MSCs may possess advantages over BM-MSCs in proliferation capacity and senescence), dosages, injection routes (peripheral vs. portal), and treatment frequency. In conclusion, MSC-based therapy represents a groundbreaking and safe regenerative approach for a spectrum of liver diseases. Its therapeutic power is rooted not in cell replacement but in the cells' unparalleled capacity to modulate the immune landscape, counteract fibrosis, and promote a pro-regenerative microenvironment through paracrine actions. While current clinical data are promising, larger, well-designed phase III randomized controlled trials with longer follow-up periods are imperative to conclusively establish definitive efficacy, standardize protocols, and fully understand long-term safety profiles, particularly concerning potential pro-tumorigenic effects. Future directions may also focus on the use of MSC-derived exosomes as a novel cell-free therapeutic strategy, offering the benefits of MSC paracrine activity without the risks associated with whole-cell transplantation.

**Conflicts of interest:** None

**Funding:** None

#### Cite this article as:

Moudi B, Karbalaie-Harofteh M, Moudi M. A Review of Stem Cell-based Therapies for Human Liver Diseases. *Razi J Med Sci.* 2025(3 Jun);32.43.

Copyright: ©2024 The Author(s); Published by Iran University of Medical Sciences. This is an open-access article distributed under the terms of the CC BY-NC-SA 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.en>).

**\*This work is published under CC BY-NC-SA 4.0 licence.**

## مقدمه

تایید موفقیت آمیز ایمونوتراپی های سرطان در ایالات متحده و درمان های مبتنی بر سلول های بنیادی مزانشیمی در اروپا کارکرد طب بازساختی را تبدیل به روش های درمانی برجسته ای کرده است (۱). درمان مبتنی بر سلول، به ویژه سلول های بنیادی، امید جدیدی را برای بیماران مبتلا به بیماری های صعب‌العلاج فراهم می‌کند، این در حالیست که امروزه رویکردهای درمانی عمدتاً بر مدیریت بیماری متمرکز است نه درمان آن. درمان مبتنی بر سلول های بنیادی شاخه مهمی از پزشکی بازساختی است که هدف نهایی آن تقویت دستگاه ترمیم بدن از طریق تحریک، تعدیل و تنظیم جمعیت سلول های بنیادی درون زا و/یا هدایت کردن این جمعیت سلولی به سمت هموستاز و بازسازی بافت است (۱). سلول های بنیادی با ویژگی های منحصر به فرد از قبیل خود تجدیدی و تمایز معرفی می‌شوند، لذا تحقیقات پایه و مطالعات بالینی متعددی روی آنها انجام شده و به عنوان عوامل درمانی بالقوه تعریف می‌شوند. دستور کار اصلی پزشکی بازساختی مربوط به بازسازی بافت و جایگزینی سلولی است و برای دستیابی به این اهداف، از انواع مختلف سلول های بنیادی از جمله سلول های بنیادی پرتوان انسانی، سلول های بنیادی چند توان و سلول های پیش ساز استفاده شده است (۲). با این حال، ظهور مطالعاتی پیرامون اثربخشی درمان با سلول های بنیادی به عنوان «سلول های جادویی»، نگرانی هایی را در مورد ایمنی درمان با سلول های بنیادی ایجاد کرده است. درمان با سلول های بنیادی یک رویکرد درمانی جدید است که از خواص منحصر به فرد سلول های بنیادی، از جمله خود نوسازی و تمایز، برای بازسازی سلول ها و بافت های آسیب دیده در بدن انسان یا جایگزینی این سلول ها با سلول های جدید، سالم و کاملاً کاربردی استفاده می‌کند (۳). سلول های بنیادی برای درمان مبتنی بر سلول می‌توانند از (۴) اتولوگ، همچنین به عنوان درمان از خود-به خود، رویکردی با استفاده از سلول های خود بیمار، و (۵) منابع آلوژنیک باشند که از سلول های اهدا کننده سالم برای درمان استفاده می‌کنند (۶). اصطلاح "سلول بنیادی" اولین بار توسط زیست شناس برجسته آلمانی ارنست هکل

برای توصیف خواص تخمک بارور شده برای ایجاد تمام سلول های موجود در بدن در سال ۱۸۶۸ استفاده شد. تاریخچه درمان با سلول های بنیادی در سال ۱۸۸۸ آغاز شد، زمانی که تعریف سلول های بنیادی برای اولین بار توسط دو جانورشناس آلمانی، تئودور هاینریش بووری و والنترین هکر ابداع شد (۷). در سال ۱۹۰۲، مطالعاتی که توسط بافت‌شناس فرانتس ارنست کریستین نویمان، که بر روی تحقیقات مغز استخوان کار می‌کرد، و الکساندر الکساندرویتش ماکسیموف انجام شد، وجود سلول های پیش‌ساز مشترک را نشان داد که باعث ایجاد سلول های خونی بالغ می‌شود، فرآیندی که به خون‌سازی نیز معروف است (۸). در این مطالعه، ماکسیموف مفهوم پلی‌بلاست‌ها را پیشنهاد کرد که بعداً بر اساس تکثیر و تمایز آنها توسط ارنست هکل (۹)، سلول های بنیادی نام‌گذاری شدند. ماکسیموف یک جمعیت خونساز تولید شده در مغز استخوان را توصیف کرد. در سال ۱۹۳۹، اولین گزارش موردی پیوند مغز استخوان انسان برای بیمار مبتلا به کم خونی آپلاستیک چاپ شد. بیست سال بعد، در سال ۱۹۵۸، اولین پیوند سلول های بنیادی توسط جرج ماث، سرطان شناس فرانسوی، برای درمان شش محقق هسته ای که به طور تصادفی در معرض مواد رادیواکتیو قرار گرفته بودند، با استفاده از پیوند مغز استخوان انجام شد (۱۰) مطالعه دیگری توسط جورج ماث در سال ۱۹۶۳ جامعه علمی را روشن کرد، زیرا او با موفقیت پیوند مغز استخوان را در یک بیمار مبتلا به سرطان خون انجام داد. اولین پیوند سلول های بنیادی خونساز آلوژنیک توسط دکتر توماس در سال ۱۹۵۷ آغاز شد (۱۱) در این مطالعه اولیه، هر شش بیمار جان خود را از دست دادند و تنها دو بیمار به دلایل ناشناخته شواهدی از رد پیوند را نشان دادند. در سال ۱۹۷۲، سالی که سیکلوسپورین (داروی سرکوب کننده سیستم ایمنی) (۱۲) کشف شد، اولین موفقیت پیوند آلوژنیک برای کم خونی آپلاستیک و لوسمی حاد میلوئیدی در یک دختر ۱۶ ساله گزارش شد (۱۳) از دهه ۱۹۶۰ تا ۱۹۷۰، مجموعه ای از کارهای انجام شده توسط فرنداشتاین و همکارانش در مورد اسپیراسیون مغز استخوان، رابطه بین تمایز استخوانی و زیرجمعیت کوچکی از سلول های مشتق شده از مغز

بیماری کبد چرب غیر الکلی و بیماری خود ایمنی کبدی ایجاد کند (۱۹-۲۲). پیوند کبد ارتوتروپیک تنها درمان مؤثر برای بیماری های شدید کبدی است، اما تعداد لندام های اهداکننده موجود و مناسب بسیار محدود است.

نارسایی کبد یک وضعیت بحرانی است که با اختلالات شدید عملکرد کبد یا جبران خسارت ناشی از عوامل متعدد با میزان مرگ و میر نسبتاً بالا مشخص می شود. درمان مبتنی بر سلول های بنیادی یک رویکرد جایگزین جدید در درمان نارسایی کبد است، زیرا اعتقاد بر این است که در افزایش بازسازی و بهبود کبد مشارکت دارد (۱۹-۲۱، ۲۳). نتایج یک متآنالیز شامل چهار کارآزمایی تصادفی سازی شده و کنترل شده و شش کارآزمایی کنترل شده غیر تصادفی سازی شده در درمان نارسایی حاد مزمن کبد نشان داد که نتایج بالینی درمان با سلول های بنیادی که در کوتاه مدت به دست آمده، نیاز به دوزهای متعدد سلول های بنیادی دارد تا اثرات درمانی طولانی تر کند (۲۴). جالب توجه است، اگرچه درمان های مبتنی بر سلول های مزانشیمی عملکرد کبد را بهبود بخشیدند، اما اثرات مفیدی بر میزان بقا مشاهده نشد (۲۵). یک کارآزمایی تصادفی سازی و کنترل شده بهبود عملکرد کبد و کاهش عفونت های شدید را در بیماران مبتلا به نارسایی حاد مزمن کبد مرتبط با ویروس هپاتیت بی که سلول های مزانشیمی آلوژنیک مشتق از مغز استخوان را از طریق لئوفوزیون محیطی دریافت می کنند، نشان داد (۲۶).

سیروز کبدی یکی از علل عمده عوارض و مرگ و میر در سراسر جهان است و با بازسازی ندولری منتشر با سپتوم فیبروتیک متراکم و تخریب پارانشیم متعاقب آن که منجر به فروپاشی ساختار عروقی کبد می شود مشخص می شود (۲۷). بیماری کبدی که در نهایت منجر به مرگ می شود مگر اینکه پیوند کبد انجام شود. درمان مبتنی بر سلول های بنیادی، به ویژه سلول های بنیادی مزانشیمی، در حال حاضر به عنوان یک درمان بالقوه با نتایج دلگرم کننده برای درمان سیروز کبدی معرفی شده است. در یک کارآزمایی

استخوان را نشان داد (۱۴) بعدها ثابت شد که این سلول ها از جمعیت خونساز قابل تشخیص هستند و می توانند به سرعت به عنوان سلول های چسبیده در عروق کشت بافت تکثیر شوند. یکی دیگر از پیشرفت های مهم تیم فرنداشتاین کشف این بود که این سلول ها می توانند واحد تشکیل کلنی را زمانی که مغز استخوان به عنوان کشت سوسپانسیون به دنبال تمایز به انواع مختلف سلول مانند استئوبلاست ها، سلول های چربی و کندروسیت ها کشت می شود، تشکیل دهند، که نشان می دهد این سلول ها توانایی تکثیر و تمایز به سلول ها را دارند (۱۵). در سال ۱۹۹۱، همراه با کشف سلول های بنیادی جنینی انسان، اصطلاح «سلول های بنیادی مزانشیمی» که قبلاً به عنوان سلول های بنیادی استرومایی یا سلول های بنیادی «استئوژنیک» شناخته می شد، برای اولین بار معرفی و به طور گسترده ای تا به امروز استفاده می شود (۱۶). هدف از این مطالعه مروری این است که با توجه به زمان شروع پیوند مغز استخوان از ۶۰ سال پیش، تکنیک های درمانی با سلول های بنیادی بررسی شوند زیرا این تکنیک ها در طول سال ها توسعه یافته است تا به یک عامل درمانی جدید پزشکی بازساختی برای درمان بسیاری از بیماری های صعب العلاج از جمله اختلالات عصبی، ریوی، اختلالات عملکردی، بیماری های مرتبط با متابولیک/غدد درون ریز، اختلالات تولید مثل، سوختگی پوست و مشکلات قلبی عروقی تبدیل شده اند. همچنین ضمن بررسی عملکرد محققین داخلی می خواهیم جایگاه کشور خودمان را در این حوزه شناسایی نماییم.

### کارکردهای بالینی رایج درمان های مبتنی بر سلول های بنیادی در بیماری های کبدی

کبد بزرگترین اندام حیاتی در بدن انسان است و عملکردهای بیولوژیکی ضروری را انجام می دهد، از جمله سم زدایی ارگانسیم، متابولیسم، حمایت از هضم، ذخیره ویتامین، و سایر عملکردها (۱۷، ۱۸). نقص هموستاز و عملکرد کبد می تواند شرایطی مانند نارسایی کبد، سیروز، سرطان، بیماری کبد الکلی،

بالینی با استفاده از سلول های بنیادی مزانشیمی مشتق از بند ناف، ۴۵ بیمار هیپاتیت بی مزمن مبتلا به سیروز کبدی به دو گروه تقسیم شدند: گروه سلول مزانشیم (۳۰ نفر) و گروه کنترل (۱۵ نفر). نتایج حاکی از کاهش قابل توجه حجم آسیت در گروه سلول مزانشیم در مقایسه با گروه شاهد بود. عملکرد کبد نیز به طور قابل توجهی در گروه های سلول مزانشیم بهبود یافت (۲۸).

همچنین نتایج مشابهی از یک کارآزمایی فاز دوم با استفاده از سلول مزانشیمی مشتق از مغز استخوان در ۲۵ بیمار مبتلا به سیروز کبدی ناشی از هیپاتیت سی گزارش شد (۲۹) که درمان تجویزی، عملکردهای کبد را بهبود بخشید. با مطالعه کوهورت که توسط نیش انجام شد، ایمنی و اثرات درمانی بالقوه درمان های مبتنی بر سلول مزانشیمی را می توان بیشتر تقویت کرد و امکان سنجی درمان سیروز کبد ناشی از ویروس را تایید کرد (۳۰). سلول های مزانشیمی تنها منبع سلولی برای سیروز کبدی نیستند (۳۱). اخیراً، یک کارآزمایی بالینی که بر روی ۱۹ کودک مبتلا به سیروز کبدی ناشی از آترزی صفراوی انجام شد، ایمنی و امکان پذیری این رویکرد را با نشان دادن بهبود عملکرد کبد پس از تجویز سلول های تک هسته ای مغز استخوان نشان داد (۳۲). اخیراً، یک تجزیه و تحلیل طولانی مدت از بیماران دریافت کننده سلول های بنیادی مشتق از خون محیطی انجام شده و نشان دهنده بهبود قابل توجهی در میزان بقا در مقایسه با گروه کنترل است و خطر تشکیل کارسینوم کبدی افزایش نمی یابد (۳۳). بنابراین، درمان مبتنی بر سلول های بنیادی برای سیروز کبدی هنوز در مرحله نبالغ خود است و به آزمایش های بزرگتر با طراحی بهتر برای تأیید اثربخشی درمان نیاز دارد.

بیماری کبد چرب غیرالکلی شایع ترین وضعیت پزشکی است که توسط عوامل ژنتیکی و سبک زندگی ایجاد می شود و منجر به یک بیماری شدید کبدی و افزایش خطرات قلبی عروقی می شود (۳۴). کبد چرب غیرالکلی دشمن پنهان است، زیرا اکثر بیماران برای مدت طولانی بدون علامت هستند و زندگی روزمره

آنها تحت تأثیر قرار نمی گیرد. بنابراین، تشخیص، شناسایی و مدیریت شرایط کبد چرب غیرالکلی بسیار چالش برانگیز است، زیرا بیماران مبتلا به کبد چرب غیرالکلی اغلب دچار استئاتوهپاتیت غیرالکلی، سیروز و کارسینوم سلولی کبدی می شوند (۳۵). اگرچه مطالعات پیش بالینی نشان داده است که تجویز سلول های بنیادی می تواند عملکرد کبد را در مدل های کبد چرب غیرالکلی افزایش دهد، تعداد محدودی کارآزمایی بالینی بر روی افراد انسانی انجام شد. اخیراً، یک کارآزمایی بالینی چند نهادی با استفاده از سلول های بازسازی کننده مشتق از بافت چربی اتولوگ جدا شده در ژاپن برای درمان هفت بیمار کبد چرب غیرالکلی انجام شد (۳۶). نتایج نشان دهنده بهبود سطح آلبومین سرم شش بیمار و فعالیت پروترومبین در پنج بیمار بود و هیچ عارضه جانبی مرتبط با درمان یا عوارض جانبی شدید مشاهده نشد. این مطالعه پتانسیل درمانی مبتنی بر سلول های بنیادی را در درمان کبد چرب غیرالکلی نشان می دهد.

بیماری خودایمنی کبد یک بیماری شدید کبدی است که کودکان و بزرگسالان را در سراسر جهان تحت تأثیر قرار می دهد (۳۷). این وضعیت در بیماران مستعد ژنتیکی زمانی رخ می دهد که یک محرک، مانند عفونت ویروسی، منجر به پاسخ خودایمنی با واسطه سلول T علیه اتوانتی ژن های کبدی شود. در نتیجه، بیماران مبتلا به خودایمنی کبدی ممکن است به سیروز کبدی، کارسینوم سلولی کبدی و در موارد شدید مرگ مبتلا شوند. تا به امروز، پیوند مغز استخوان و سلول های بنیادی هماتوپویتیک دو روش درمانی متداول مبتنی بر سلول های بنیادی هستند که پتانسیل درمانی برای خودایمنی کبدی را در آزمایشات بالینی نشان می دهند. یک گزارش جالب نشان داد که سلول های بنیادی هماتوپویتیک می توانند خودایمنی کبدی را در بیماران دارای سلول داسی شکل درمان کنند (۳۸). این گزارش به ویژه مهم است، زیرا رویکرد درمانی بالقوه استفاده از سلول های بنیادی هماتوپویتیک برای درمان بیماران مبتلا به سلول های داسی شکل و خودایمنی کبدی را نشان می دهد.

بنیادی مزانشیمی نقش مهمی در ترمیم و بازسازی بافت ایفا می کنند، زیرا پتانسیل بالایی برای تمایز چند توانی، ظرفیت خود نوسازی و ایمنی زایی کم دارند (۴۲). در سال های اخیر، کاربرد MSC ها در بیماری های کبدی توجه قابل توجهی را به خود جلب کرده است. اول اینکه، سلول های بنیادی مزانشیمی می توانند خود تجدید شوند و به انواع مختلفی از سلول ها، از جمله سلول های شبه هپاتوسیت (Hepatocyte-like cells HLCs)، که دارای عملکرد مشابه سلول های کبدی طبیعی هستند، تمایز پیدا کنند. دوم اینکه، سلول های بنیادی مزانشیمی دارای ایمنی زایی پایین و بیان کم کمپلکس اصلی سازگاری بافتی کلاس II و مولکول های مشابه هستند که امکان پیوند آلوژنیک را فراهم می کند (۴۳). سوم، سلول های بنیادی مزانشیمی می توانند یک سری سیتوکین ها و مولکول های سیگنال دهنده ترشح کنند که به ترمیم آسیب و بازسازی کمک می کنند (۴۴). در واقع، شواهد نشان می دهد که پیوند MSC برای درمان بیماری های مختلف کبدی موثر است. در اینجا، عملکرد سلول های بنیادی مزانشیمی را در درمان بیماری های کبدی مورد بحث قرار می دهیم و اثربخشی درمانی بالقوه سلول های بنیادی مزانشیمی را در مدل های حیوانی و آزمایش های بالینی خلاصه می کنیم.

### قابلیت تمایز MSC ها

سلول های بنیادی مزانشیمی می توانند خود تجدید شوند و به پیش سازهای مختلف از جمله سلول های پیش ساز کبدی تمایز پیدا کنند. در واقع، انواع مطالعات نشان داده اند که سلول های بنیادی مزانشیمی می توانند به سلول های شبه هپاتوسیت هم در شرایط آزمایشگاهی و هم در داخل بدن تمایز پیدا کنند (۴۵، ۴۶). تحت شرایط مناسب، به ویژه با فاکتورهای رشد خاص، مانند فاکتور رشد کبدی (HGF)، فاکتور رشد اپیدرمی (EGF)، فاکتور رشد فیبروبلاست (FGF) و آنکوستاتین (OSM) M، سلول های بنیادی مزانشیمی قادر به تمایز به سلول های شبه هپاتوسیت با مورفولوژی و عملکرد خاص کبد

گزارش مورد دیگری مرد ۱۹ ساله ای با سابقه ۴ ساله خودایمنی کبدی را توصیف می کند که به لوسمی لنفوبلاستیک حاد مبتلا شده بود و نیاز به پیوند مغز استخوان آلوژنیک از برادر سالم داشت (۳۹). داده های بالینی نشان داد که درمان سرکوب کننده سیستم ایمنی برای پیوند باعث بهبودی خودایمنی کبدی در بیمار می شود (۴۰). با این حال، داده ها همچنین اطلاعات معتبری در رابطه با بهبودی پایدار و عادی سازی فعالیت سلول های T پس از پیوند مغز استخوان ارائه می کنند، که نشان می دهد که عملکردهای سرکوب کننده از سلول های T اهداکننده سرچشمه می گیرد. اگرچه این مطالعات اولیه دارای محدودیت های متعددی هستند، مانند حجم نمونه کوچک، غیرتصادفی سازی، و بدون گروه کنترل، داده های اولیه مربوط به ایمنی و اثربخشی آن ها، چشم اندازها را نشان می دهد و از امکان پذیری درمان مبتنی بر سلول های بنیادی در درمان بیماری خودایمنی کبد پشتیبانی می کند.

به طور خلاصه، تعداد کارآزمایی های فعلی برای بیماری های کبدی با استفاده از درمان مبتنی بر سلول های بنیادی، داده های اساسی را ارائه کرده است که از ایمنی و اثرات درمانی بالقوه در بیماری های مختلف کبد پشتیبانی می کند. متأسفانه، به دلیل تعداد کم کارآزمایی ها، برای اثبات اثربخشی درمان ها باید بر موانع متعددی غلبه کرد، از جمله (۱) منبع و دوز سلول های بنیادی، (۲) مسیر تجویز، (۳) زمان مداخله، و (۴) ارزیابی های بالینی در طول دوره پیگیری. تنها با پرداختن به این چالش ها می توانیم درمان مبتنی بر سلول های بنیادی را به عنوان درمان اصلی بیماری های کبدی اثبات، تسهیل و ترویج کنیم.

### سلول های بنیادی مزانشیمی

سلول های بنیادی مزانشیمی (Mesenchymal stem cells, MSCs) را می توان به راحتی از طیف گسترده ای از بافت ها از جمله خون بند ناف، بافت چربی، کبد، ریه، درم، و غشای آمیوتیک و خون قاعدگی جدا کرد (۴۱). شایان ذکر است، سلول های

محلول، از جمله ایندول آمین ۲-۳ دی اکیثناز (IDO) پروستاگلاندین (PGE2) (۵۱) و فاکتور رشد (-TGF- $\beta$ 1)، سلول‌های T را مهار کنند (۵۳). از یک طرف، سلول‌های بنیادی مزانشیمی با کاهش سیکلین D2 و تنظیم مثبت p27kip1 باعث توقف چرخه سلولی می‌شوند (۵۴). از سوی دیگر، در حضور اینترفرون گاما، سلول‌های بنیادی مزانشیمی IDO را تنظیم می‌کنند، که تریپتوفان را به کینورین تبدیل می‌کند، در نتیجه تریپتوفان را کاهش می‌دهد و آپوپتوز سلول‌های T را افزایش می‌دهد (۵۵). علاوه بر این، دینگ و همکاران (۵۶) نشان دادند که سلول‌های بنیادی مزانشیمی می‌توانند متالوپروتئینازهای ماتریکس، مانند MMP-2 و MMP-9 را ترشح کنند تا با جدا کردن CD25 سطحی، فعال سازی سلول‌های T را سرکوب کنند. توجه داشته باشید، عدم تعادل بین سلول‌های T تنظیمی و سلول‌های T کمک کننده ممکن است با انواع بیماری‌های کبدی مرتبط باشد (۵۷). سلول‌های بنیادی مزانشیمی می‌توانند با القای سلول‌های T تنظیمی و سرکوب سلول‌های T کمک کننده نقش تنظیم‌کننده ایمنی را ایفا کنند (۵۸). همچنین، کاهیل و همکاران (۵۹) مشاهده کردند که MSC-ها Jagged-1 را بیان می‌کنند که مسئول تجمع سلول‌های T تنظیمی است. به طور مداوم، افزایش قابل توجهی در سلول‌های T تنظیمی و کاهش قابل توجهی در سلول‌های T کمک کننده پس از تزریق MSC وجود داشت. علاوه بر این، در مقایسه با گروه کنترل، عملکرد کبد بیماران در گروه پیوند MSC بهبود یافته است که تا حدی به تنظیم تعادل سلولی سلول‌های T تنظیمی و T کمک کننده نسبت داده می‌شود (۶۰) علاوه بر این، سلول‌های B در پاتوژنز فیبروز کبدی شرکت می‌کنند. سلول‌های بنیادی مزانشیمی می‌توانند با القای توقف چرخه سلولی در فاز G0/G1، تکثیر سلول‌های B را متوقف کنند. همچنین، تمایز و تولید سیتوکین کموتاکتیک سلول‌های B مهار می‌شود (۶۱).

هستند (۴۷). مطابق با این یافته‌ها، ژانگ و همکاران (۴۸) سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از بند ناف انسان (UC-MSCs) را به کبد فیبروتیک موش‌ها پیوند زدند و بهبودی در عملکرد کبد مشاهده کردند و نشان می‌دهد که سلول‌های بنیادی مزانشیمی می‌توانند به سلول‌های شبه هپاتوسیت در داخل بدن تمایز پیدا کنند. علاوه بر این، سلول‌های بنیادی مزانشیمی ممکن است به طور کامل به سلول‌های کبدی با عملکردهای کبدی مانند جذب لیپوپروتئین با چگالی کم، ذخیره گلوکز و سم زدایی آمونیاک تمایز پیدا کنند. با این حال، این مفهوم مورد بحث است. به عنوان مثال، سلول‌های بنیادی مزانشیمی تمایز یافته نمی‌توانند نشانگرهای سلول‌های کبدی بالغ، از جمله فاکتور هسته ای  $\alpha$  4 و پارافین هپاتوسیت 1 را بیان کنند (۴۹). به طور مشابه، تنها بخش کوچکی از سلول‌های بنیادی مزانشیمی (کمتر از ۳ درصد از کل توده کبد) تحت تمایز سلولی ترانس هپاتوسیت قرار گرفتند (۵۰). در مجموع، اثرات درمانی با واسطه سلول‌های بنیادی مزانشیمی به احتمال زیاد به مکانیسم‌های دیگری غیر از مکمل‌های کاملاً کاربردی از تمایز مستقیم متکی است.

### تعدیل ایمنی با واسطه MSC

سلول‌های بنیادی مزانشیمی ممکن است سلول‌های موثر سیستم ایمنی ذاتی و سازگار را تعدیل کنند (۵۱). تعامل سلول‌های ایمنی MSC و آزادسازی پاراکرین ممکن است درمان موفقیت آمیز بیماری‌های کبدی را امکان پذیر کند. سلول‌های بنیادی مزانشیمی می‌توانند پاسخ‌های ایمنی را با واسطه ماکروفاژها، سلول‌های دندریتیک، سلول‌های T، سلول‌های T تنظیمی، سلول‌های B و سلول‌های B تنظیم‌کننده تنظیم کنند تا یک ریزمحیط پایدار و متعادل ایجاد کنند (۵۲).

### ایجاد پاسخ ایمنی تطبیقی توسط MSC

سلول‌های بنیادی مزانشیمی می‌توانند از طریق تعامل مستقیم با سلول‌های T یا با ترشح عوامل

واسطه اولیه در فیبروز کبد است زیرا سنتز را تحریک می کند اما از تخریب ECM جلوگیری می کند. مهمتر از آن، مسیر سیگنالینگ TGF- $\beta$ /Smad نقش مهمی در تجمع ECM و پیشرفت فیبروز کبد ایفا می کند (۶۸).

### پیوند MSC در مدل های حیوانی بیماری کبد

اخیراً پیوند MSC در درمان آسیب حاد کبدی (Acute liver failure, ALF)، بیماری مزمن کبد، بیماری کبد چرب غیرالکلی (nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD) و کارسینوم کبدی (Hepatocellular carcinoma, HCC) به کار گرفته شده است. قابل ذکر است، پیوند MSC می تواند تا حدی عملکرد کبد را بازیابی کند، علائم را بهبود بخشد و میزان بقا را افزایش دهد.

### آسیب حاد کبد

ALF با از دست دادن سریع عملکرد و نکروز بافت مشخص می شود (۶۹). درمان آن باید بر بازیابی عملکرد و پیشگیری از پیشرفت بیماری متمرکز باشد. بنابراین، سلول های بنیادی مزانشیمی ممکن است جایگزینی و ترمیم عملکردی را فراهم کنند (۷۰). این اساس، پتانسیل درمانی سلول های بنیادی مزانشیمی در ALF در موش ها (۷۱)، رت ها (۷۲) و میمون ها (۷۳) گزارش شده است. به عنوان مثال، در یک مدل موشی واجد ALF القا شده توسط استامینوفن، سلول های بنیادی مزانشیمی مشتق از بند ناف (human umbilical, UC-MSCs) derived MSCs پیوندی داخل وریدی به طور قابل توجهی آسیب کبدی را کاهش داده و میزان بقا را بهبود می بخشد. چن و همکاران (۷۲) نشان دادند که سلول های بنیادی مزانشیمی می توانند از انتشار بیومارکرهای آسیب کبدی جلوگیری کرده و باعث بهبود ساختار کبد در موش های ALF شوند. علاوه بر این، پیوند سلول های بنیادی مزانشیمی هم کشت شده با سلول های کبدی، ترمیم بهتر عملکرد کبد را فراهم

### پاسخ ایمنی ذاتی و سلول های بنیادی مزانشیمی

ماکروفاژها اثرات عمیقی در پاتوژنز آسیب مزمن کبدی دارند (۶۲). دو نوع ماکروفاژ وجود دارد: M1 التهابی و M2 ضد التهابی. نکته مهم، عدم تعادل در پلاریزاسیون M1/M2 می تواند منجر به آسیب سلول های کبدی و فیبروز شود (۶۳). به طرز جالبی، سلول های بنیادی مزانشیمی می توانند تبدیل M1 را به ماکروفاژهای مقیم M2 بافت و به روشی وابسته به PGE2 القاء کنند (۶۴). علاوه بر این، سلول های بنیادی مزانشیمی می توانند با کاهش تولید اینترلوکین ۱۲ (IL-12) از فعال شدن و بلوغ سلول های دندریتیک جلوگیری کنند (۵۲).

### تولید بافت های فیبروزی و سلول های بنیادی مزانشیمی

فیبروز کبدی با عدم تعادل بین سنتز و تخریب ماتریکس خارج سلولی (extracellular matrix, ECM) مشخص می شود (۶۵). هنگامی که کبد آسیب می بیند، فاکتورهای پروفیبروتیک ترشح می شوند تا به فعال شدن و تکثیر سلول های ستاره ای کبدی کمک کنند و در نتیجه به رسوب ECM کمک کنند. چگونه MSC ها می توانند در فیبروز شرکت کنند؟ ابتدا، سلول های بنیادی مزانشیمی چندین مولکول مانند فاکتور رشد کبدی، اینترلوکین ۱۰، فاکتور نکروز تومور آلفا تولید می کنند تا از فعال سازی سلول های ستاره ای کبدی و تولید کلاژن جلوگیری کنند. بر این اساس، هنگامی که سلول های بنیادی مزانشیمی با ژن فاکتور رشد کبدی (۶۶) ترانسفکت شدند، کاهش سطح کلاژن و بهبود عملکرد سلول های کبدی مشاهده شد. بنابراین، سلول های بنیادی مزانشیمی با توان بالای بیان فاکتور رشد کبدی ممکن است فیبروز کبد را کاهش دهد. علاوه بر این، سلول های بنیادی مزانشیمی این پتانسیل را دارند که فرآیند فیبروتیک را با تنظیم مثبت متالوپروتئیناز های ماتریکس، مانند MMP-9 و MMP-13 معکوس کنند تا ECM را مستقیماً تخریب کنند (۶۷). در نهایت، TGF- $\beta$ 1 یک

می‌کند و منجر به کاهش اولیه آسپاراتات آمینوترانسفراز، آلانین آمینوترانسفراز و بیلی روبین تام می‌شود. از یک طرف، سلول‌های کبدی پیوندی می‌توانند به موقع از عملکرد کبد پشتیبانی کنند. از سوی دیگر، سلول‌های بنیادی مزانشیمی نه تنها می‌توانند دفع ایمنی سلول‌های کبدی توسط میزبان را کاهش دهند، بلکه زنده ماندن و عملکرد سلول‌های کبدی را نیز بهبود می‌بخشند. به طور مشابه، در یک مدل پریما‌ت بزرگ و غیر انسانی، UC-MSCs پیوندی داخل وریدی پیشرفت ALF را کاهش دادند. گوو و همکاران (۷۳) نشان دادند که تزریق محیطی اولیه UC-MSCs پیوندی داخل وریدی می‌تواند بافت شناسی کبدی، هموستاز سیستمیک و بقای میمون‌ها را به طور قابل توجهی بهبود بخشد. از نظر مکانیکی، اینترلوکین ۶ برای شروع و تسریع توسعه ALF حیاتی بود، در حالی که UC-MSCs پیوندی داخل وریدی می‌توانند با مهار فعال شدن مونوسیت، آبشار التهابی را مختل کنند. به طور کلی، در ALF، پیوند MSC ممکن است اثرات مفیدی داشته باشد.

### آسیب مزمن کبد

بیماری‌های مزمن کبدی به زوال بافت در نتیجه فیروز یا سیروز مرتبط با التهاب مزمن مداوم نسبت داده می‌شود. هدف درمان‌ها مهار التهاب و ترمیم ساختار بافتی است (۷۰). اثرات مفید پیوند MSC بر بیماری‌های مزمن کبدی به خوبی در مدل‌های حیوانی ثبت شده است. به عنوان مثال، تزریق سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از مغز استخوان (bone marrow-derived MSCs, BM-MSCs) می‌تواند به طور ایمن فیروز کبدی را در مدل موش سیروزی ناشی از تیواستامید بهبود بخشد (۷۴). جالب توجه است، سطح کلاژن و محتوای هیدروکسی پرولین کبدی به طور قابل توجهی کاهش یافت. تجویز BM-MSCs می‌تواند مسیر سیگنالینگ TGF- $\beta$  1/Smad را کاهش دهد. به طور مداوم، پیوند BM-MSCs به وضوح عملکرد کبد را بهبود بخشید (۷۵). علاوه بر این، پیشرفت فیروز کبد و نکروز کبدی پس از تجویز

### بیماری کبد چرب غیر الکلی

NAFLD با تجمع غیرطبیعی لیپید در سلول‌های کبدی در غیاب سوء مصرف الکل مشخص می‌شود (۷۶). نکته قابل توجه، MSCها می‌توانند اختلالات متابولیسم لیپید و گلوکز را تسکین دهند. در مدل موش دیابت نوع ۲، سلول‌های بنیادی مزانشیمی مقاومت به انسولین را کاهش داده و هموستاز گلوکز را با القای انتقال فنوتیپی ماکروفاژها بهبود می‌بخشند (۷۷). در سال‌های اخیر، پتانسیل درمانی سلول‌های بنیادی مزانشیمی در NAFLD مورد بررسی قرار گرفته است. در واقع، سلول‌های بنیادی مزانشیمی با بهبود متابولیسم کربوهیدرات و لیپید، اثرات درمانی بر NAFLD نشان می‌دهند، همانطور که با کاهش قابل توجه گلوکز و پروفایل لیپیدی، از جمله تری گلیسرید، کلسترول تام، و کلسترول حاوی لیپوپروتئین با چگالی کم نشان داده شده است. علاوه بر این، لنفوزیون UC-MSCs به طور قابل توجهی ضایعات بافتی کبدی را کاهش داد، همانطور که با کاهش تجمع لیپید و استئاتوز کبدی مشهود است. این یافته‌ها با تنظیم مثبت ژن‌های مرتبط با اکسیداسیون اسیدهای چرب و کاهش ژن‌های مرتبط با لیپوژنز توضیح داده شدند (۷۸). پیش از این، از کور و همکاران (۷۹) BM-MSCs را به موش‌هایی که از رژیم غذایی پرچرب (HFD) تغذیه شده بودند، پیوند زدند. جالب توجه است که موش‌ها چاق، کلسترول بالا، قند خون بالا و مقاوم به انسولین بودند. با این حال، نشانگرهای فیروز و سیتوکین‌های پیش التهابی به طور قابل توجهی کاهش یافت. بنابراین، این بحث مربوط به بازگشت سندرم متابولیک نیست، بلکه به جلوگیری از فرآیند التهابی مربوط می‌شود. علاوه بر این، در یک مدل موشی NAFLD ناشی از HFD، پیوند MSC از طریق سرکوب تکثیر لنفوسیت‌های CD4+ T در طحال، افزایش وزن، گسترش بافت چربی زیر جلدی، استئاتوز، التهاب لوبولار و فیروز کبدی را کاهش داد

به سمت کبد و بهبود عملکردی از خود نشان می دهند (۸۷). HCC می تواند ناشی از بیماری های مزمن کبدی با درجات مختلف فیروز التهابی مزمن باشد که سلول های بنیادی مزانشیمی را قادر می سازد به ریزمحیط HCC مهاجرت کنند. گارسیا و همکاران (۸۸) گزارش کردند که سلول های بنیادی مزانشیمی می توانند به HCC و ریزمحیط فیبروتیک مهاجرت کرده و مستقر شوند. همچنین، سلول های HCC که فاکتور تحرک اتوکرین ترشح می کنند، می توانند مهاجرت سلول های بنیادی مزانشیمی به سمت آنها را تحریک کنند (۸۹). علاوه بر این، عوامل آزاد شده با HCC از جمله اینترلوکین ۸، انکوژن تنظیم شده با رشد (GRO) و پروتئین کموتاکتیک مونوسیتی-۱ می توانند مهاجرت MSC را پس از قرار گرفتن در معرض محیط های شرطی شده (CM) از HCC افزایش دهند (۹۰). سلول های بنیادی مزانشیمی چند توان می توانند با تحریک آپوپتوز و مهار تکثیر در شرایط آزمایشگاهی، و همچنین سرکوب رشد تومور و متاستاز در داخل بدن، پیشرفت HCC را مسدود کنند (۹۱). کیاوو و همکاران (۹۲) پیشنهاد کردند که CM از سلول های بنیادی مزانشیمی قادر به مهار تکثیر HepG2 با کاهش فاکتور هسته ای kB است (۹۳). به طور مشابه، هنگامی که موش های بیماری نقص ایمنی ترکیبی شدید با تعداد مساوی سلول های بنیادی مزانشیمی و سلول های کبدی H7402 مواجه شدند، تشکیل تومور به تاخیر افتاد و رشد کبدی مهار شد. با این حال، شواهد فزاینده نشان می دهد که سلول های بنیادی مزانشیمی به عنوان یک شمشیر دو تیغه ممکن است پیشرفت HCC را افزایش دهند. به عنوان مثال، فاکتورهای محلول از سلول های بنیادی مزانشیمی می توانند تکثیر و تهاجم سلول های HCC سگ را افزایش دهند (۹۴). در توافق با این یافته، گونگ و همکاران (۹۵) گزارش کردند که BM-MS-C می تواند تشکیل میکروواسکولار را در ناحیه هپاتوم پیوندی در موش های برهنه تقویت کنند.

(۸۰). این یافته ها نشان داد که سلول های بنیادی مزانشیمی می توانند ارزش بالینی در درمان NAFLD از طریق تنظیم ایمنی داشته باشند. نکته قابل توجه، NAFLD می تواند از استئاتوز ساده ناشی شود و متعاقباً به استئاتوهپاتیت غیر الکلی (non-alcoholic steatohepatitis, NASH) تبدیل شود. NASH با التهاب کبدی، فیروز و سیروز ظاهر می کند و در نهایت به HCC پیشرفت می کند (۸۱). قبل توجه است که مقاومت به انسولین یک مشخصه برای پیشرفت NAFLD به NASH است (۸۲). چن و همکاران (۸۳) گزارش کردند که درمان با MSC متابولیسم لیپید را در موش های تغذیه شده با HFD بهبود بخشید، همانطور که با کاهش قابل ملاحظه تجمع قطرات چربی در سلول های کبدی منعکس شد. همچنین، سلول های بنیادی مزانشیمی می توانند سطح انسولین ناشتا را در سرم کاهش دهند. این نتایج نشان داد که سلول های بنیادی مزانشیمی پتانسیلی در جلوگیری از توسعه NASH دارند. علاوه بر این، سلول های بنیادی مزانشیمی می توانند به طور قابل ملاحظه ای هموستاز کلسیم داخل سلولی و استرس شبکه آندوپلاسمی را در شرایط آزمایشگاهی بهبود بخشند، و ممکن است در آسیب شناسی NAFLD نقش داشته باشد.

### کارسینوم سلولهای کبد

سلول های بنیادی مزانشیمی می توانند به سرعت به سیگنال های آسیب پاسخ دهند و از مغز استخوان یا سایر بافت ها به سمت میکرومحیط التهابی یا فیبروتیک حرکت کنند (۸۴). سیگنال های خاص واسطه مهاجرت سلول های بنیادی مزانشیمی عمدتاً شامل فاکتورهای رشد پیش التهابی و کموکاین ها، مانند فاکتور رشد انسولین، HGF، FGF و TGF- $\beta$  می شود (۸۵). علاوه بر این، گیرنده کموکاین موتیف CXC نوع ۴ (CXCR4) می تواند مهاجرت MSC را از مغز استخوان به کبد تنظیم کند (۸۶). برای مثال، سلول های بنیادی مزانشیمی اصلاح شده ژنتیکی که بیش از حد CXCR4 را بیان می کنند، فعالیت مهاجرتی بالاتری را

## کارآزمایی‌های بالینی درمان بیماری‌های کبدی با استفاده از MSC

مطالعات بالینی متعددی برای بررسی پتانسیل درمانی سلول‌های بنیادی مزانشیمی در درمان بیماری‌های کبدی آغاز شده است. یک کارآزمایی بالینی فاز II-ا شامل هشت بیمار مبتلا به سیروز کبدی موجود است (۹۶). همه بیماران تزریقی از BM-MSC های اتولوگ دریافت کردند که قبلاً در سلول‌های کبدی از طریق ورید محیطی یا پورتال تمایز یافته بودند. هیچ عارضه جانبی شدیدی تا پایان پیگیری در ۲۴ هفته پس از پیوند مشاهده نشد، که بر ایمنی استفاده از BM-MSC های اتولوگ به عنوان یک درمان تاکید داشت. همه بیماران وضعیت عملکرد و کیفیت زندگی را تا حدی به دلیل کاهش حجم آسیت بهبود بخشیده بودند. علاوه بر این، عملکرد کبد بهبود یافت. در کارآزمایی بالینی فاز I-II دیگری، ژانگ و همکاران (۲۸) ۴۵ بیمار مبتلا به سیروز کبدی جبران نشده ناشی از هپاتیت B مزمن را به صورت تصادفی به دو گروه تقسیم کردند: ۳۰ بیمار تزریق UC-MS و ۱۵ نفر سالین به عنوان شاهد دریافت کردند. بیماران دریافت کننده سلول‌های بنیادی مزانشیمی در مقایسه با گروه کنترل به طور قابل توجهی حجم آسیت و سطح نشانگرهای سیروز کبدی سرم را کاهش دادند. نکته مهم این است که تزریق UC-MS می‌تواند عملکرد کبد را بهبود بخشد. در یک کارآزمایی فاز دوم، سوک و همکاران (۹۷) BM-MS را در ۴۸ بیمار مبتلا به سیروز الکلی پیوند زدند. شرایط کبد و فیروز هیستولوژیک پس از پیوند BM-MS در مقایسه با ۲۴ بیمار کنترل بهبود یافت. با این حال، تزریق دوبار در مقایسه با تزریق یکبار BM-MS، تأثیرات بهتری بر فیروز نشان نداد، که نشان داد تزریق یکبار BM-MS ممکن است برای القای رگرسیون فیروز کافی باشد. به طور کلی، این کارآزمایی‌ها ایمنی و کارایی سلول‌های بنیادی مزانشیمی را در بیماران مبتلا به سیروز کبدی روشن می‌کنند. به طور مشابه، چندین کارآزمایی بر روی بیماری‌های کبدی در مرحله پایانی، به ویژه نارسایی حاد مزمن کبد انجام شد. در

یک کارآزمایی فاز دوم، پنگ و همکاران (۹۸) BM-MS اتولوگ را از آسپیراسیون استخوان ایلیاک به بیماران مبتلا به نارسایی کبدی مرتبط با هپاتیت B پیوند زدند. پیگیری بیمارانی که پیوند سلول‌های بنیادی مزانشیمی را دریافت کردند، بهبود قابل توجهی را طی ۲ هفته شناسایی کرد. با این حال، در طول ۱۹۲ هفته پیگیری، نتیجه دراز مدت پس از پیوند بهبود قابل توجهی نداشت. شایان ذکر است، هیچ تفاوت معنی‌داری در میزان بروز HCC یا میزان بقا بین گروه‌های سیروز و غیرسیروز مشاهده نشد، که نشان می‌دهد پیوند اتولوگ BM-MS ممکن است با توجه به ایجاد HCC و مرگ‌ومیر برای سیروز ارجح باشد. بنابراین، این کارآزمایی بالینی پیشنهاد کرد که پیوند BM-MS با اثربخشی کوتاه‌مدت مطلوب در درمان بیماری‌های کبدی مرحله پایانی بی‌خطر است. با این حال، میزان بقا به طور قابل توجهی بهبود نیافته است. علاوه بر این، سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق شده از بیماران هپاتیت B عملکرد نامناسبی را نشان می‌دهند که با تضعیف تکثیر، کاهش فعالیت، و تسریع پیری منعکس می‌شود (۹۹). پیوند آلوژنیک MSC ممکن است بر محدودیت‌های عمده درمان MSC اتولوگ غلبه کند. در یک کارآزمایی (۲۶)، پیوند BM-MS آلوژنیک در بیماران مبتلا به ACLF مرتبط با HBV مورد استفاده قرار گرفت: ۵۶ بیمار به مدت ۴ هفته و هر هفته با  $10^5 \times 10^{-1}$  سلول بر کیلوگرم BM-MS آلوژنیک دریافت کردند. در حالی که ۵۴ بیمار به عنوان گروه کنترل با درمان پزشکی استاندارد درمان شدند. جلب توجه است که درمان آلوژنیک-BM-MS می‌تواند به طور قابل توجهی پارامترهای آزمایشگاهی را بهبود بخشد. مهمتر از آن، مرگ و میر ناشی از نارسایی اندام‌های متعدد و عفونت شدید به طور قابل توجهی کاهش یافت. علاوه بر این، هیچ عارضه جانبی شدیدی تا پایان پیگیری در ۲۴ هفته پس از درمان مشاهده نشد. در کارآزمایی دیگر (۱۰۰)، ۲۴ بیمار  $0.5 \times 10^6$  سلول در کیلوگرم UC-MS را از طریق ورید کوبیتال دریافت کردند. آن دسته از بیمارانی که MSC دریافت می‌کنند عملکرد کبد

مهم ترین چالش در درمان مبتنی بر MSC، سرنوشت این سلول ها پس از تجویز، به ویژه بقای طولانی مدت سلول های آلوژنیک در درمان برخی بیماری ها است. اگرچه داده های گزارش شده تأیید می کنند که اکثر سلول های بنیادی مزانشیمی در ریه به دام افتاده اند و به سرعت از گردش خون خارج می شوند، احتیاط در رابطه با وقوع حوادث آمبولی پس از انفوزیون، که ثلث شده است مرتبط با حمله ایمنی ذاتی ناشی از MSC است، مطرح شده است (۱۰۲). واکنش التهابی فوری با واسطه خون یکی دیگر از چالش های مرتبط، تولدایی سلول های تزریق شده در لانه گزینی است، زیرا لانه گزینی موفقیت آمیز در بافت هدف ممکن است به مزایای بلندمدت برای بیماران منجر شود. نگرانی های دیگر مربوط به درمان مبتنی بر MSC تعداد سلول های مرده تزریق شده به بیماران است. یک مطالعه جالب گزارش داد که سلول های بنیادی مزانشیمی مرده به تنهایی با آزاد کردن فسفاتیدیل سرین هنوز همان خاصیت تعدیل کننده ایمنی را مانند سلول های بنیادی مزانشیمی زنده اعمال می کنند (۱۰۳). این یک مشاهده جالب است، زیرا همیشه تعداد معینی سلول مرده در محصول مبتنی بر سلول وجود دارد و همیشه نگرانی هایی در رابطه با اثرات آنها بر سلامت بیمار مطرح می شود.

### نتیجه گیری

سلول های بنیادی مزانشیمی به دلیل پتانسیل تمایز کبدی و همچنین فعالیت های ضد فیبروتیک و خواص تعدیل کننده ایمنی به عنوان یک درمان امیدوارکننده برای بیماری های کبدی ظاهر شده اند. در حال حاضر، شواهد نشان دهنده اثربخشی MSC در حیوانات است. با این حال، بسیاری از نگرانی ها در استفاده بالینی از سلول های بنیادی مزانشیمی برای بیماری های کبدی، از جمله زمان بهینه تزریق، انواع بهینه سلول های بنیادی، حداقل تعداد سلول های موثر و همچنین بهترین راه تجویز، باقی مانده است. اخیراً آگروزوم های ترشح شده توسط MSC توجه ها را به خود جلب کرده اند. آگروزوم ها با نتایج قابل کنترل ایمن هستند.

بهتری داشتند و افزایش نرخ بقا را نشان دادند که با یافته های قبلی مغایرت داشت (پنگ و همکاران (۹۸)). این تفاوت ممکن است ناشی از منابع مختلف MSCها باشد. در مقایسه با BM-MSCها، سلول های بنیادی مزانشیمی UC-MSC ظرفیت تکثیر و کلونیت بالاتری داشتند (۱۰۱). علاوه بر این، UC-MSCs سطوح پایین تری از نشانگرهای پیری را بیان می کردند، که باعث می شد UC-MSCs بیش از BM-MSCها برای درمان بیماری های مرحله پایانی کبدی سودمندتر شوند. بر اساس داده ها، استفاده از MSC در درمان بیماری کبدی با میزان کیفیت MSCها و استراتژی های درمانی محدود می شود. اگرچه این نتایج نشان داد که تزریق MSC ایمن است و ممکن است به عنوان یک درمان جدید برای بیماران مبتلا به بیماری های کبدی عمل کند، برخی محدودیت ها در این مطالعات باقی مانده است. به عنوان مثال، زمان پیگیری به اندازه کافی طولانی نیست و مطالعات در مقیاس بزرگتر مورد نیاز است. به طور کلی، هنوز مشکلاتی وجود دارد که باید در مورد کاربرد بالینی MSC در آینده روشن شود، به عنوان مثال، موارد منع مصرف برای درمان MSC در بیماری کبد. شایان ذکر است، در کارآزمایی های بالینی، بیمارانی که شرایط زیر را دارند، از جمله زنان باردار و شیرده، نارسایی شدید عملکرد قلب یا ریه، سایر اختلالات مهم ارگان ها، سایر بدخیمی های اثبات شده، پریتونیت خود به خود یا عفونت همزمان، خونریزی فعال دستگاه گوارش و فعال، سوء مصرف مواد باید حذف شوند.

### چالش های فعلی برای درمان های مبتنی بر MSC

در طول دهه های گذشته، تحقیقات و درمان مبتنی بر MSC به دلیل مزایای آن، از جمله فرار سیستم ایمنی، منابع بافتی متنوع برای برداشت، سهولت جداسازی، گسترش سریع و انجام پیشرفت های شگرفی داشته است. با این حال، چندین چالش مهم باید برای افزایش بیشتر مشخصات ایمنی و اثربخشی درمان مبتنی بر MSC مورد توجه قرار گیرد. به نظر

immunotherapy comes of age. Nature. 2011;480(7378):480-9.

5. Ancans J. Cell therapy medicinal product regulatory framework in Europe and its application for MSC-based therapy development. *Frontiers in immunology*. 2012;3:253.

6. Srijaya TC, Ramasamy TS, Kasim NH. Advancing stem cell therapy from bench to bedside: lessons from drug therapies. *J Transl Med*. 2014;12:243.

7. Ramalho-Santos M, Willenbring H. On the origin of the term "stem cell". *Cell stem cell*. 2007;1(1):35-8.

8. Konstantinov IE. In search of Alexander A. Maximow: the man behind the unitarian theory of hematopoiesis. *Perspectives in biology and medicine*. 2000;43(2):269-76.

9. Dröschner A. Images of cell trees, cell lines, and cell fates: the legacy of Ernst Haeckel and August Weismann in stem cell research. *History and philosophy of the life sciences*. 2014;36(2):157-86.

10. Jansen J. The first successful allogeneic bone-marrow transplant: Georges Mathé. *Transfusion medicine reviews*. 2005;19(3):246-8.

11. Blume KG, Weissman IL. E. Donnall Thomas (1920-2012). *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012;109(51):20777-8.

12. Cheng M, Hartmann Stahelin (1925-2011) and the contested history of cyclosporin A. *Clinical transplantation*. 2013;27(3):326-9.

13. Thomas ED, Storb R, Fefer A, Slichter SJ, Bryant JI, Buckner CD, et al. Aplastic anaemia treated by marrow transplantation. *Lancet*. 1972;1(7745):284-9.

14. Friedenstein AJ, Chailakhyan RK, Gerasimov UV. Bone marrow osteogenic stem cells: in vitro cultivation and transplantation in diffusion chambers. *Cell and tissue kinetics*. 1987;20(3):263-72.

15. Friedenstein AJ, Chailakhjan RK, Lalykina KS. The development of fibroblast colonies in monolayer cultures of guinea-pig bone marrow and spleen cells. *Cell and tissue kinetics*. 1970;3(4):393-403.

16. Caplan AI. Mesenchymal stem cells. *Journal of orthopaedic research : official publication of the Orthopaedic Research Society*. 1991;9(5):641-50.

17. Si-Tayeb K, Lemaigre FP, Duncan SA. Organogenesis and development of the liver. *Dev Cell*. 2010;18(2):175-89.

18. Heidari Z, Asemi-Rad A, Moudi B, Mahmoudzadeh-Sagheb H. mRNA expression and epigenetic-based role of chromodomain helicase DNA-binding 5 in hepatocellular carcinoma. *The Journal of international medical research*. 2022;50(7):3000605221105344.

19. Moudi B, Heidari Z, Mahmoudzadeh-Sagheb

بنابراین، این درمان بدون سلول ممکن است به یک استراتژی درمانی جدید برای بیماران مبتلا به بیماری های کبدی تبدیل شود. در نتیجه، استفاده از سلول های بنیادی مزانشیمی به عنوان درمانی برای بیماری های کبدی نویدبخش است، اگرچه نیاز به آزمایش های بالینی تصادفی و کنترل شده بزرگی برای تأیید ایمنی و اثربخشی آنها در کلینیک دارد.

### تقدیر و تشکر

از همه عزیزانی که در این پروژه قبول زحمت کردند کمال تشکر را داریم. نویسندگان از معاونت پژوهش و فناوری دانشگاه علوم پزشکی زاهدان که این تحقیق را حمایت کردند تقدیر و تشکر می کنند.

### ملاحظات اخلاقی

این مقاله با مجوز معاونت محترم پژوهش و فناوری دانشگاه علوم پزشکی زاهدان، بخشی از یک پایان نامه دکترای تخصصی رشته بافت شناسی پزشکی است و دارای کد اخلاق (grant number: 7262, ethic number: IR.ZAUMS.REC.1394.211). اخلاق دانشگاه علوم پزشکی زاهدان می باشد.

### مشارکت نویسندگان

سهیم نویسندگان: طراحی مفهوم مطالعه، نظارت مطالعه و پشتیبانی اداری، فنی و تجهیزاتی: ب. م.؛ تهیه پیش نویس مقاله و بازبینی انتقادی از نظر محتوا: م. م. و م. ک. ه.

### References

- O'Brien T, Barry FP. Stem cell therapy and regenerative medicine. *Mayo Clinic proceedings*. 2009;84(10):859-61.
- Mousaei Ghasroldasht M, Seok J, Park HS, Liakath Ali FB, Al-Hendy A. Stem Cell Therapy: From Idea to Clinical Practice. *Int J Mol Sci*. 2022;23(5).
- Biehl JK, Russell B. Introduction to stem cell therapy. *The Journal of cardiovascular nursing*. 2009;24(2):98-103; quiz 4-5.
- Mellman I, Coukos G, Dranoff G. Cancer

- H. Study of liver in HBV-related hepatocellular carcinoma: Stereology shows quantitative differences in liver structure. *European journal of histochemistry : EJH*. 2018;62(3).
20. Moudi B, Heidari Z, Mahmoudzadeh-Sagheb H. Meta-analysis and systematic review of prognostic significance of Glypican-3 in patients with hepatitis B-related hepatocellular carcinoma. *Virusdisease*. 2019;30(2):193-200.
21. Moudi B, Heidari Z, Mahmoudzadeh-Sagheb H, Alavian SM, Lankarani KB, Farrokh P, et al. Concomitant use of heat-shock protein 70, glutamine synthetase and glypican-3 is useful in diagnosis of HBV-related hepatocellular carcinoma with higher specificity and sensitivity. *European journal of histochemistry : EJH*. 2018;62(1):2859.
22. Moudi B, Mohades MR, Mahmoudzadeh-Sagheb H, Heidari Z. Immunohistochemical expression of CB1 receptors in the liver of patients with HBV related-HCC. *Arab journal of gastroenterology : the official publication of the Pan-Arab Association of Gastroenterology*. 2023;24(1):34-9.
23. Moudi B, Mahmoudzadeh-Sagheb H, Heidari Z. Hepatocyte paraffin 1 and arginase-1 are effective panel of markers in HBV-related HCC diagnosis in fine-needle aspiration specimens. *BMC research notes*. 2020;13(1):388.
24. Xue R, Meng Q, Dong J, Li J, Yao Q, Zhu Y, et al. Clinical performance of stem cell therapy in patients with acute-on-chronic liver failure: a systematic review and meta-analysis. *J Transl Med*. 2018;16(1):126.
25. Liu Y, Dong Y, Wu X, Xu X, Niu J. The assessment of mesenchymal stem cells therapy in acute on chronic liver failure and chronic liver disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Stem cell research & therapy*. 2022;13(1):204.
26. Lin BL, Chen JF, Qiu WH, Wang KW, Xie DY, Chen XY, et al. Allogeneic bone marrow-derived mesenchymal stromal cells for hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure: A randomized controlled trial. *Hepatology*. 2017;66(1):209-19.
27. Arroyo V, Moreau R, Kamath PS, Jalan R, Ginès P, Nevens F, et al. Acute-on-chronic liver failure in cirrhosis. *Nature reviews Disease primers*. 2016;2:16041.
28. Zhang Z, Lin H, Shi M, Xu R, Fu J, Lv J, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cells improve liver function and ascites in decompensated liver cirrhosis patients. *J Gastroenterol Hepatol*. 2012;27 Suppl 2:112-20.
29. El-Ansary M, Abdel-Aziz I, Mogawer S, Abdel-Hamid S, Hammam O, Teaema S, et al. Phase II trial: undifferentiated versus differentiated autologous mesenchymal stem cells transplantation in Egyptian patients with HCV induced liver cirrhosis. *Stem cell reviews and reports*. 2012;8(3):972-81.
30. Fang X, Liu L, Dong J, Zhang J, Song H, Song Y, et al. A study about immunomodulatory effect and efficacy and prognosis of human umbilical cord mesenchymal stem cells in patients with chronic hepatitis B-induced decompensated liver cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2018;33(4):774-80.
31. Mohamadnejad M, Alimoghaddam K, Bagheri M, Ashrafi M, Abdollahzadeh L, Akhlaghpour S, et al. Randomized placebo-controlled trial of mesenchymal stem cell transplantation in decompensated cirrhosis. *Liver Int*. 2013;33(10):1490-6.
32. Nguyen TL, Nguyen HP, Ngo DM, Ha THT, Mai KA, Bui TH, et al. Autologous bone marrow mononuclear cell infusion for liver cirrhosis after the Kasai operation in children with biliary atresia. *Stem cell research & therapy*. 2022;13(1):108.
33. Guo C, Guo G, Zhou X, Chen Y, Han Z, Yang C, et al. Long-term Outcomes of Autologous Peripheral Blood Stem Cell Transplantation in Patients With Cirrhosis. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2019;17(6):1175-82.e2.
34. Maurice J, Manousou P. Non-alcoholic fatty liver disease. *Clinical medicine (London, England)*. 2018;18(3):245-50.
35. Huang TD, Behary J, Zekry A. Non-alcoholic fatty liver disease: a review of epidemiology, risk factors, diagnosis and management. *Internal medicine journal*. 2020;50(9):1038-47.
36. Sakai Y, Fukunishi S, Takamura M, Kawaguchi K, Inoue O, Usui S, et al. Clinical trial of autologous adipose tissue-derived regenerative (stem) cells therapy for exploration of its safety and efficacy. *Regenerative therapy*. 2021;18:97-101.
37. Mieli-Vergani G, Vergani D, Czaja AJ, Manns MP, Krawitt EL, Vierling JM, et al. Autoimmune hepatitis. *Nature reviews Disease primers*. 2018;4:18017.
38. Calore E, Marzollo A, Cananzi M, Pizzi M, Rugge M, Rossin S, et al. Haplidentical stem cell transplantation cures autoimmune hepatitis and cerebrovascular disease in a patient with sickle cell disease. *Bone marrow transplantation*. 2018;53(5):644-6.
39. Vento S, Cainelli F, Renzini C, Ghironzi G, Concia E. Resolution of autoimmune hepatitis after bone-marrow transplantation. *Lancet*. 1996;348(9026):544-5.
40. Terziroli Beretta-Piccoli B, Mieli-Vergani G, Vergani D. Autoimmune hepatitis. *Cellular & molecular immunology*. 2022;19(2):158-76.
41. da Silva Meirelles L, Chagastelles PC, Nardi NB. Mesenchymal stem cells reside in virtually all post-natal organs and tissues. *J Cell Sci*. 2006;119(Pt

- 11):2204-13.
42. Dominici M, Le Blanc K, Mueller I, Slaper-Cortenbach I, Marini F, Krause D, et al. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy*. 2006;8(4):315-7.
43. De Miguel MP, Fuentes-Julian S, Blázquez-Martínez A, Pascual CY, Aller MA, Arias J, et al. Immunosuppressive properties of mesenchymal stem cells: advances and applications. *Current molecular medicine*. 2012;12(5):574-91.
44. Gnecci M, Danieli P, Malpasso G, Ciuffreda MC. Paracrine Mechanisms of Mesenchymal Stem Cells in Tissue Repair. *Methods in molecular biology (Clifton, NJ)*. 2016;1416:123-46.
45. Sato Y, Araki H, Kato J, Nakamura K, Kawano Y, Kobune M, et al. Human mesenchymal stem cells xenografted directly to rat liver are differentiated into human hepatocytes without fusion. *Blood*. 2005;106(2):756-63.
46. Jiang Y, Jahagirdar BN, Reinhardt RL, Schwartz RE, Keene CD, Ortiz-Gonzalez XR, et al. Pluripotency of mesenchymal stem cells derived from adult marrow. *Nature*. 2002;418(6893):41-9.
47. Bonora-Centelles A, Jover R, Mirabet V, Lahoz A, Carbonell F, Castell JV, et al. Sequential hepatogenic transdifferentiation of adipose tissue-derived stem cells: relevance of different extracellular signaling molecules, transcription factors involved, and expression of new key marker genes. *Cell transplantation*. 2009;18(12):1319-40.
48. Zhang GZ, Sun HC, Zheng LB, Guo JB, Zhang XL. In vivo hepatic differentiation potential of human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells: Therapeutic effect on liver fibrosis/cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2017;23(46):8152-68.
49. Campard D, Lysy PA, Najimi M, Sokal EM. Native umbilical cord matrix stem cells express hepatic markers and differentiate into hepatocyte-like cells. *Gastroenterology*. 2008;134(3):833-48.
50. Chen L, Zhang C, Chen L, Wang X, Xiang B, Wu X, et al. Human Menstrual Blood-Derived Stem Cells Ameliorate Liver Fibrosis in Mice by Targeting Hepatic Stellate Cells via Paracrine Mediators. *Stem cells translational medicine*. 2017;6(1):272-84.
51. Aggarwal S, Pittenger MF. Human mesenchymal stem cells modulate allogeneic immune cell responses. *Blood*. 2005;105(4):1815-22.
52. Hu C, Li L. The immunoregulation of mesenchymal stem cells plays a critical role in improving the prognosis of liver transplantation. *J Transl Med*. 2019;17(1):412.
53. Giuliani M, Fleury M, Vernochet A, Ketrroussi F, Clay D, Azzarone B, et al. Long-lasting inhibitory effects of fetal liver mesenchymal stem cells on T-lymphocyte proliferation. *PLoS One*. 2011;6(5):e19988.
54. Glennie S, Soeiro I, Dyson PJ, Lam EW, Dazzi F. Bone marrow mesenchymal stem cells induce division arrest anergy of activated T cells. *Blood*. 2005;105(7):2821-7.
55. Plumas J, Chaperot L, Richard MJ, Molens JP, Bensa JC, Favrot MC. Mesenchymal stem cells induce apoptosis of activated T cells. *Leukemia*. 2005;19(9):1597-604.
56. Ding Y, Xu D, Feng G, Bushell A, Muschel RJ, Wood KJ. Mesenchymal stem cells prevent the rejection of fully allogenic islet grafts by the immunosuppressive activity of matrix metalloproteinase-2 and -9. *Diabetes*. 2009;58(8):1797-806.
57. Zhang H, Jiang Z, Zhang L. Dual effect of T helper cell 17 (Th17) and regulatory T cell (Treg) in liver pathological process: From occurrence to end stage of disease. *International immunopharmacology*. 2019;69:50-9.
58. Zhang B, Yeo RWY, Lai RC, Sim EWK, Chin KC, Lim SK. Mesenchymal stromal cell exosome-enhanced regulatory T-cell production through an antigen-presenting cell-mediated pathway. *Cytotherapy*. 2018;20(5):687-96.
59. Cahill EF, Tobin LM, Carty F, Mahon BP, English K. Jagged-1 is required for the expansion of CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> FoxP3<sup>+</sup> regulatory T cells and tolerogenic dendritic cells by murine mesenchymal stromal cells. *Stem cell research & therapy*. 2015;6(1):19.
60. Xu L, Gong Y, Wang B, Shi K, Hou Y, Wang L, et al. Randomized trial of autologous bone marrow mesenchymal stem cells transplantation for hepatitis B virus cirrhosis: regulation of Treg/Th17 cells. *J Gastroenterol Hepatol*. 2014;29(8):1620-8.
61. 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.
62. Sun YY, Li XF, Meng XM, Huang C, Zhang L, Li J. Macrophage Phenotype in Liver Injury and Repair. *Scand J Immunol*. 2017;85(3):166-74.
63. Bai L, Liu X, Zheng Q, Kong M, Zhang X, Hu R, et al. M2-like macrophages in the fibrotic liver protect mice against lethal insults through conferring apoptosis resistance to hepatocytes. *Scientific reports*. 2017;7(1):10518.
64. Wang J, Liu Y, Ding H, Shi X, Ren H. Mesenchymal stem cell-secreted prostaglandin E(2) ameliorates acute liver failure via attenuation of cell death and regulation of macrophage polarization. *Stem cell research & therapy*. 2021;12(1):15.

65. Roehlen N, Crouchet E, Baumert TF. Liver Fibrosis: Mechanistic Concepts and Therapeutic Perspectives. *Cells*. 2020;9(4).
66. Zhang Y, Li R, Rong W, Han M, Cui C, Feng Z, et al. Therapeutic effect of hepatocyte growth factor-overexpressing bone marrow-derived mesenchymal stem cells on CCl<sub>4</sub>-induced hepatocirrhosis. *Cell death & disease*. 2018;9(12):1186.
67. Higashiyama R, Inagaki Y, Hong YY, Kushida M, Nakao S, Niioka M, et al. Bone marrow-derived cells express matrix metalloproteinases and contribute to regression of liver fibrosis in mice. *Hepatology*. 2007;45(1):213-22.
68. Xuan J, Feng W, An ZT, Yang J, Xu HB, Li J, et al. Anti-TGFβ-1 receptor inhibitor mediates the efficacy of the human umbilical cord mesenchymal stem cells against liver fibrosis through TGFβ-1/Smad pathway. *Mol Cell Biochem*. 2017;429(1-2):113-22.
69. Patel P, Okoronkwo N, Pyrsopoulos NT. Future Approaches and Therapeutic Modalities for Acute Liver Failure. *Clin Liver Dis*. 2018;22(2):419-27.
70. Christ B, Brückner S, Winkler S. The Therapeutic Promise of Mesenchymal Stem Cells for Liver Restoration. *Trends Mol Med*. 2015;21(11):673-86.
71. Liu Z, Meng F, Li C, Zhou X, Zeng X, He Y, et al. Human umbilical cord mesenchymal stromal cells rescue mice from acetaminophen-induced acute liver failure. *Cytotherapy*. 2014;16(9):1207-19.
72. Chen L, Zhang J, Yang L, Zhang G, Wang Y, Zhang S. The Effects of Conditioned Medium Derived from Mesenchymal Stem Cells Cocultured with Hepatocytes on Damaged Hepatocytes and Acute Liver Failure in Rats. *Stem cells international*. 2018;2018:9156560.
73. Guo G, Zhuang X, Xu Q, Wu Z, Zhu Y, Zhou Y, et al. Peripheral infusion of human umbilical cord mesenchymal stem cells rescues acute liver failure lethality in monkeys. *Stem cell research & therapy*. 2019;10(1):84.
74. Jang YO, Kim MY, Cho MY, Baik SK, Cho YZ, Kwon SO. Effect of bone marrow-derived mesenchymal stem cells on hepatic fibrosis in a thioacetamide-induced cirrhotic rat model. *BMC gastroenterology*. 2014;14:198.
75. Fu X, Jiang B, Zheng B, Yan Y, Wang J, Duan Y, et al. Heterogenic transplantation of bone marrow-derived rhesus macaque mesenchymal stem cells ameliorates liver fibrosis induced by carbon tetrachloride in mouse. *PeerJ*. 2018;6:e4336.
76. Younossi ZM, Loomba R, Anstee QM, Rinella ME, Bugianesi E, Marchesini G, et al. Diagnostic modalities for nonalcoholic fatty liver disease, nonalcoholic steatohepatitis, and associated fibrosis. *Hepatology*. 2018;68(1):349-60.
77. Xie Z, Hao H, Tong C, Cheng Y, Liu J, Pang Y, et al. Human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells elicit macrophages into an anti-inflammatory phenotype to alleviate insulin resistance in type 2 diabetic rats. *Stem cells (Dayton, Ohio)*. 2016;34(3):627-39.
78. Li B, Cheng Y, Yu S, Zang L, Yin Y, Liu J, et al. Human Umbilical Cord-Derived Mesenchymal Stem Cell Therapy Ameliorates Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Obese Type 2 Diabetic Mice. *Stem cells international*. 2019;2019:8628027.
79. Ezquer M, Ezquer F, Ricca M, Allers C, Conget P. Intravenous administration of multipotent stromal cells prevents the onset of non-alcoholic steatohepatitis in obese mice with metabolic syndrome. *J Hepatol*. 2011;55(5):1112-20.
80. Wang H, Zhang H, Huang B, Miao G, Yan X, Gao G, et al. Mesenchymal stem cells reverse high-fat diet-induced non-alcoholic fatty liver disease through suppression of CD4+ T lymphocytes in mice. *Mol Med Rep*. 2018;17(3):3769-74.
81. Vonghia L, Michielsen P, Francque S. Immunological mechanisms in the pathophysiology of non-alcoholic steatohepatitis. *Int J Mol Sci*. 2013;14(10):19867-90.
82. Khan RS, Bril F, Cusi K, Newsome PN. Modulation of Insulin Resistance in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Hepatology*. 2019;70(2):711-24.
83. Li L, Zeng X, Liu Z, Chen X, Li L, Luo R, et al. Mesenchymal stromal cells protect hepatocytes from lipotoxicity through alleviation of endoplasmic reticulum stress by restoring SERCA activity. *Journal of cellular and molecular medicine*. 2021;25(6):2976-93.
84. Liesveld JL, Sharma N, Aljitiawi OS. Stem cell homing: From physiology to therapeutics. *Stem cells (Dayton, Ohio)*. 2020;38(10):1241-53.
85. Li Y, Yu X, Lin S, Li X, Zhang S, Song YH. Insulin-like growth factor 1 enhances the migratory capacity of mesenchymal stem cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2007;356(3):780-4.
86. Jin W, Liang X, Brooks A, Futrega K, Liu X, Doran MR, et al. Modelling of the SDF-1/CXCR4 regulated in vivo homing of therapeutic mesenchymal stem/stromal cells in mice. *PeerJ*. 2018;6:e6072.
87. Ma HC, Shi XL, Ren HZ, Yuan XW, Ding YT. Targeted migration of mesenchymal stem cells modified with CXCR4 to acute failing liver improves liver regeneration. *World J Gastroenterol*. 2014;20(40):14884-94.
88. Garcia MG, Bayo J, Bolontrade MF, Sganga L, Malvicini M, Alaniz L, et al. Hepatocellular

carcinoma cells and their fibrotic microenvironment modulate bone marrow-derived mesenchymal stromal cell migration in vitro and in vivo. *Molecular pharmaceuticals*. 2011;8(5):1538-48.

89. Bayo J, Fiore E, Aquino JB, Malvicini M, Rizzo M, Peixoto E, et al. Increased migration of human mesenchymal stromal cells by autocrine motility factor (AMF) resulted in enhanced recruitment towards hepatocellular carcinoma. *PLoS One*. 2014;9(4):e95171.

90. Bayo J, Real A, Fiore EJ, Malvicini M, Sganga L, Bolontrade M, et al. IL-8, GRO and MCP-1 produced by hepatocellular carcinoma microenvironment determine the migratory capacity of human bone marrow-derived mesenchymal stromal cells without affecting tumor aggressiveness. *Oncotarget*. 2017;8(46):80235-48.

91. Yin Z, Jiang K, Li R, Dong C, Wang L. Multipotent mesenchymal stromal cells play critical roles in hepatocellular carcinoma initiation, progression and therapy. *Molecular cancer*. 2018;17(1):178.

92. Qiao L, Zhao TJ, Wang FZ, Shan CL, Ye LH, Zhang XD. NF-kappaB downregulation may be involved the depression of tumor cell proliferation mediated by human mesenchymal stem cells. *Acta Pharmacol Sin*. 2008;29(3):333-40.

93. Qiao L, Xu Z, Zhao T, Zhao Z, Shi M, Zhao RC, et al. Suppression of tumorigenesis by human mesenchymal stem cells in a hepatoma model. *Cell research*. 2008;18(4):500-7.

94. Teshima T, Matsumoto H, Koyama H. Soluble factors from adipose tissue-derived mesenchymal stem cells promote canine hepatocellular carcinoma cell proliferation and invasion. *PLoS One*. 2018;13(1):e0191539.

95. Gong P, Wang Y, Wang Y, Jin S, Luo H, Zhang J, et al. Effect of bone marrow mesenchymal stem cells on hepatocellular carcinoma in microcirculation. *Tumour biology : the journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine*. 2013;34(4):2161-8.

96. Kharaziha P, Hellström PM, Noorinayer B, Farzaneh F, Aghajani K, Jafari F, et al. Improvement of liver function in liver cirrhosis patients after autologous mesenchymal stem cell injection: a phase I-II clinical trial. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2009;21(10):1199-205.

97. Suk KT, Yoon JH, Kim MY, Kim CW, Kim JK, Park H, et al. Transplantation with autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cells for alcoholic cirrhosis: Phase 2 trial. *Hepatology*. 2016;64(6):2185-97.

98. Peng L, Xie DY, Lin BL, Liu J, Zhu HP, Xie C, et al. Autologous bone marrow mesenchymal stem

cell transplantation in liver failure patients caused by hepatitis B: short-term and long-term outcomes. *Hepatology*. 2011;54(3):820-8.

99. Peng L, Li H, Gu L, Peng XM, Huang YS, Gao ZL. Comparison of biological characteristics of marrow mesenchymal stem cells in hepatitis B patients and normal adults. *World J Gastroenterol*. 2007;13(11):1743-6.

100. Shi M, Zhang Z, Xu R, Lin H, Fu J, Zou Z, et al. Human mesenchymal stem cell transfusion is safe and improves liver function in acute-on-chronic liver failure patients. *Stem cells translational medicine*. 2012;1(10):725-31.

101. Kern S, Eichler H, Stoeve J, Klüter H, Bieback K. Comparative analysis of mesenchymal stem cells from bone marrow, umbilical cord blood, or adipose tissue. *Stem cells (Dayton, Ohio)*. 2006;24(5):1294-301.

102. Moll G, Ankrum JA, Kamhieh-Milz J, Bieback K, Ringdén O, Volk HD, et al. Intravascular Mesenchymal Stromal/Stem Cell Therapy Product Diversification: Time for New Clinical Guidelines. *Trends Mol Med*. 2019;25(2):149-63.

103. He X, Hong W, Yang J, Lei H, Lu T, He C, et al. Spontaneous apoptosis of cells in therapeutic stem cell preparation exert immunomodulatory effects through release of phosphatidylserine. *Signal transduction and targeted therapy*. 2021;6(1):270.