مجله علوم پزشکی رازی دوره ۳۲، شماره پیوسته ۴۳، ۱۳ خرداد ۱۴۰۴ https://doi.org/10.47176/rjms.32.43

مروری

مروری بر درمان های مبتنی بر سلول‌های بنیادی برای بیماری های کبدی انسان

بیتا مودی: مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی و گرمسیری، پژوهشکده علوم سلولی و مولکولی در بیماری‌های عفونی، دانشگاه علوم پزشکی زاهدان، زاهدان، ایران، و گروه بافت‌شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زاهدان، زاهدان، ایران (* نویسنده مسئول) bita.moudi@yahoo.com

مژده کربلایی هرفته: دانشگاه علوم پزشکی زاهدان، زاهدان، ایران

مهرنوش مودی: گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

چکیده

بیماری‌های کبدی مانند نارسایی حاد کبد، سیروز، بیماری کبد چرب غیرالکلی (NAFLD)، هپاتیت خودایمنی و کارسینوم هپاتوسلولار (HCC) بار سلامت جهانی قابل توجهی ایجاد می‌کنند. پیوند کبد به‌عنوان تنها درمان قطعی برای بیماری‌های کبدی انتهایی با محدودیت‌هایی نظیر کمبود اندام و نیاز به سرکوب ایمنی مواجه است. این امر منجر به جستجو برای درمان‌های باززایی، به‌ویژه استفاده از سلول‌های بنیادی مزانشیمی (MSCs)، شده است. MSCs به دلیل خودنوسازی، تمایز چندگانه و خواص ایمونومدولاتوری، گزینه‌ای امیدوارکننده هستند. این سلول‌ها از مغز استخوان، بافت چربی و بند ناف جدا می‌شوند و به دلیل ایمونوژنیسیته پایین، پیوند آلوژنیک را تسهیل می‌کنند.

مکانیسم درمانی MSCs چندوجهی است و بیشتر از طریق پیام‌رسانی پاراکرین و تنظیم ایمنی عمل می‌کند تا تمایز مستقیم به هپاتوسیت‌ها. MSCs پاسخ‌های التهابی را تعدیل کرده، ماکروفاژهای M1 را به M2 ضدالتهابی تبدیل می‌کنند، تکثیر لنفوسیت‌های T و B را مهار می‌کنند و گسترش سلول‌های T تنظیمی را تقویت می‌کنند که التهاب مزمن و فیبروز را کاهش می‌دهد. همچنین، MSCs با ترشح فاکتورهایی مانند HGF و IL-10 و افزایش متالوپروتئینازهای ماتریکس، فیبروز کبدی را مهار می‌کنند و مسیر TGF-β1/Smad را سرکوب می‌کنند.

مطالعات پیش‌بالینی نشان‌دهنده اثربخشی MSCs در مدل‌های نارسایی حاد کبدی، سیروز و NAFLD است. در نارسایی حاد، UC-MSCs بیومارکرهای آسیب را کاهش داده و بقا را افزایش می‌دهند. در فیبروز مزمن، BM-MSCs رسوب کلاژن را معکوس می‌کنند. در NAFLD، MSCs متابولیسم لیپید و التهاب را بهبود می‌بخشند. با این حال، در HCC، اثرات MSCs دوگانه است؛ برخی مطالعات اثرات ضدتوموری و برخی دیگر تحریک رگزایی را گزارش کرده‌اند.

کارآزمایی‌های بالینی فاز I/II ایمنی و امکان‌سنجی پیوند MSC را تأیید کرده‌اند. 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 کارآزمایی‌های فاز III بزرگ‌تر دارد. چالش‌هایی مانند استانداردسازی منبع سلول، دوز و فرکانس تزریق باقی است. در آینده، اگزوزوم‌های MSC ممکن است به‌عنوان درمانی بدون سلول مورد توجه قرار گیرند. این رویکرد ایمن و باززایی، با پتانسیل تعدیل ایمنی و ضدفیبروتیک، نویدبخش درمان بیماری‌های کبدی است.

تعارض منافع: گزارش نشده است.

منبع حمایت‌کننده: حامی مالی ندارد.

کلیدواژه‌ها

سلول بنیادی مزانشیمی،

بیماری کبدی،

درمان

تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۱۲/۱۱

تاریخ چاپ: ۱۴۰۴/۰۳/۱۳

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 به‌صورت دسترسی آزاد مطابق با CC BY-NC-SA 4.0 صورت گرفته است.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-18]

[DOI: 10.47176/rjms.32.43]

Razi Journal of Medical Sciences. 2025(3 Jun);32.43. https://doi.org/10.47176/rjms.32.43

Review

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

Bita 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
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-β1)/Smad signaling pathway.

Keywords
Mesenchymal stem cell,
Liver disease,
Treatment

Received: 01/03/2025
Published: 03/06/2025

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-18]

[DOI: 10.47176/rjms.32.43]

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.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-18]

[DOI: 10.47176/rjms.32.43]

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، به‌ویژه سلول‌های بنیادی، امید جدیدی را برای بیماران مبتلا به بیماری‌های صعب‌العلاج فراهم می‌کند، این در حالیست که امروزه رویکردهای درمانی عمدتا 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 می شوند، لذا تحقیقات پایه و مطالعات بالینی متعددی روی آنها انجام شده و به عنوان عوامل درمانی بالقوه تعریف می شوند. 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 سلول‌های بنیادی به‌عنوان «سلول‌های جادویی»، نگرانی‌هایی را در مورد ایمنی درمان با سلول‌های 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 کاملا کاربردی استفاده می کند (۳). سلول های بنیادی برای درمان مبتنی بر سلول می توانند 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 می کنند (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 والنتین 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 سلول‌های پیش‌ساز مشترک را نشان داد که باعث ایجاد سلول‌های 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)، سلول‌های 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 دکترتوماس 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 آسپیراسیون مغز استخوان، رابطه بین تمایز استخوانی و زیرجمعیت کوچکی از سلول های مشتق شده از مغز

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-18]

[DOI: 10.47176/rjms.32.43]

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 چسبنده در عروق کشت بافت تکثیر شوند. یکی دیگر از پیشرفت‌های مهم تیم فرنداشتاین کشف این بود که این سلول‌ها می‌توانند واحد تشکیل کلنی را زمانی که مغز استخوان به‌عنوان کشت سوسپانسیون به دنبال تمایز به انواع مختلف سلول مانند استئوبلاست‌ها، سلول‌های چربی و کندروسیت‌ها کشت می‌شود، تشکیل دهند، که نشان می‌دهد این سلول‌ها توانایی تکثیر و تمایز به سلول‌ها را دارند (۱۵). در سال ۱۹۹۱، همراه با کشف سلول‌های بنیادی جنینی انسان، اصطلاح «سلول‌های بنیادی مزانشیمی» که قبلاً به عنوان سلول‌های بنیادی استرومایی یا سلول‌های بنیادی «استئووژنیک» شناخته می‌شد، 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 ارگانیسم، 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، بیماری کبد چرب غیر الکلی و بیماری خود ایمنی کبدی ایجاد کند (۱۹-۲۲). پیوند کبد ارتوتروپیک تنها درمان مؤثر برای بیماری‌های شدید کبدی است، اما تعداد لندام‌های 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 متاآنالیز شامل چهار کارآزمایی تصادفی‌سازی‌شده و کنترل‌شده و شش کارآزمایی کنترل‌شده غیرتصادفی‌سازی‌شده در درمان نارسایی حاد مزمن کبد نشان داد که نتایج بالینی درمان با سلول‌های بنیادی که در کوتاه‌مدت به دست آمده، نیاز به دوزهای متعدد سلول‌های بنیادی دارد تا اثرات درمانی طولانی‌تر کند (۲۴). جالب توجه است، اگرچه درمان‌های مبتنی بر سلول های مزانشیمی عملکرد کبد را بهبود بخشیدند، اما اثرات مفیدی بر میزان بقا مشاهده نشد(25) . یک کارآزمایی تصادفی‌سازی و کنترل‌شده بهبود عملکرد کبد و کاهش عفونت‌های 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 لنفوزیون محیطی دریافت می‌کنند، 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

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-18]

[DOI: 10.47176/rjms.32.43]

بالینی با استفاده از سلول های بنیادی مزانشیمی مشتق از بند ناف، ۴۵ بیمار هپاتیت 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 هپاتیت 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 درمان‌های مبتنی بر سلول مزانشیمی را می‌توان بیشتر تقویت کرد و امکان‌سنجی 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 امکان‌پذیری این رویکرد را با نشان دادن بهبود عملکرد کبد پس از تجویز سلول‌های تک هسته‌ای 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 سلول‌های بنیادی برای سیروز کبدی هنوز در مرحله نابالغ خود است و به آزمایش‌های 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 می‌شوند (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 سلول‌های بازسازی‌کننده 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 تاثیر قرار می‌دهد (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 اتوآنتی 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 سلول‌های داسی شکل و خودایمنی کبدی را نشان می‌دهد.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-18]

[DOI: 10.47176/rjms.32.43]

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، داده‌ها همچنین اطلاعات معتبری در رابطه با بهبودی پایدار و عادی‌سازی فعالیت سلول‌های T پس از پیوند مغز استخوان ارائه می‌کنند، که نشان می‌دهد که عملکردهای سرکوب‌کننده از سلول‌های T اهداکننده سرچشمه می‌گیرد. اگرچه این مطالعات اولیه دارای محدودیت‌های متعددی هستند، مانند حجم نمونه کوچک، غیرتصادفی‌سازی، و بدون گروه کنترل، داده‌های اولیه مربوط به ایمنی و اثربخشی آن‌ها، چشم‌اندازها را نشان می دهد و از امکان‌پذیری درمان مبتنی بر سلول‌های بنیادی در درمان بیماری خودایمنی کبد پشتیبانی می‌کند.

به طور خلاصه، تعداد کارآزمایی‌های فعلی برای بیماری‌های کبدی با استفاده از درمان مبتنی بر سلول‌های بنیادی، داده‌های اساسی را ارائه کرده است که از ایمنی و اثرات درمانی بالقوه در بیماری‌های مختلف کبد پشتیبانی می‌کند. 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 چالش‌ها می‌توانیم درمان مبتنی بر سلول‌های بنیادی را به‌عنوان درمان اصلی بیماری‌های کبدی اثبات، تسهیل و ترویج کنیم.

سلول‌های 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 آمنیوتیک و خون قاعدگی جدا کرد (۴۱). شایان ذکر است، سلول های 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 سال‌های اخیر، کاربرد MSC ها در بیماری‌های 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، سلول‌های بنیادی مزانشیمی می‌توانند یک سری سیتوکین‌ها و مولکول‌های سیگنال‌دهنده ترشح کنند که به ترمیم آسیب و بازسازی کمک می‌کنند (۴۴). در واقع، شواهد نشان می دهد که پیوند MSC برای درمان بیماری های مختلف کبدی موثر است. در اینجا، عملکرد سلول‌های بنیادی مزانشیمی را در درمان بیماری‌های کبدی مورد بحث قرار می‌دهیم و اثربخشی درمانی بالقوه سلول‌های بنیادی مزانشیمی را در مدل‌های حیوانی و آزمایش‌های بالینی خلاصه می‌کنیم.

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 انکوستاتین(OSM) M ، سلول های بنیادی مزانشیمی قادر به تمایز به سلول های شبه هپاتوسیت با مورفولوژی و عملکرد خاص کبد

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-18]

[DOI: 10.47176/rjms.32.43]

هســـتند (۴۷). مطابق با این یافته ها، ژانگ و همکاران (۴۸) سـلول های بنیادی مزانشـیمی مشـتق از بند ناف انســـان (UC-MSCs) را به کبد فیبروتیک موش ها پیوند زدند و بهبودی در عملکرد کبد مشاهده کردند و نشـان می دهد که سـلول های بنیادی مزانشـیمی می توانند به سـلول های شـبه هپاتوسـیت در داخل بدن تمـایز پیدا کنند. علاوه بر این، ســـلول های بنیـادی مزانشـیمی ممکن اسـت به طور کامل به سـلول های کبدی با عملکردهای کبدی مانند جذب لیپوپروتئین با چگالی کم، ذخیره گلوکز و ســـم زدایی آمونیاک تمایز پیدا کنند. با این حال، این مفهوم مورد بحث اسـت. به عنوان مثال، سـلول های بنیادی مزانشـیمی تمایز یافته نمی توانند نشانگرهای سلول های کبدی بالغ، از جمله فاکتور هسـته ای ۴ α و پارافین هپاتوسـیت ۱ را بیان کنند (۴۹). به طور مشابه، تنها بخش کوچکی از سلول های بنیادی مزانشـیمی (کمتر از ۳ درصـد از کل توده کبد) تحت تمایز سلولی ترانس هپاتوسیت قرار گرفتند (۵۰). در مجموع، اثرات درمانی با واسـطه سـلول های بنیادی مزانشـــیمی به احتمال زیاد به مکانیســـم های دیگری غیر از مکمـل هـای کـاملاً کـاربردی از تمـایز مستقیم متکی است.

تعدیل ایمنی با واسطه MSC

سـلول های بنیادی مزانشـیمی ممکن اسـت سـلول های موثر سیستم ایمنی ذاتی و سازگار را تعدیل کنند (۵۱). تعامل سـلول های ایمنی MSC و آزادسـازی پاراکرین ممکن است درمان موفقیت آمیز بیماری های کبدی را امکان پذیر کند. سلول‌های بنیادی مزانشیمی می‌توانند پاســخ‌های ایمنی را با واســطه ماکروفاژها، سـلول‌های دندریتیک، سـلول‌های T ، سـلول‌های T تنظیمی، سـلول‌های B و سـلول‌های B تنظیم‌کننده تنظیم کننـد تا یک ریزمحیط پایدار و متعادل ایجاد کنند (۵۲).

ایجاد پاسخ ایمنی تطبیقی توسط MSC

ســـلول‌های بنیادی مزانشـــیمی می‌توانند از طریق تعامل مســـتقیم با ســـلول‌های T یا با ترشـــح عوامل محلول، از جمله ایندول آمین ۲-۳ دی اکیژناز (IDO) پروسـتاگلاندین (PGE2) (۵۱) و فاکتور رشـد (TGF-β1)، ســـلول‌های T را مهار کنند (۵۳). از یک طرف، سلول های بنیادی مزانشیمی با کاهش سیکلین D2 و تنظیم مثبت p27kip1 باعث توقف چرخه سـلولی می شـوند (۵۴). از سـوی دیگر، در حضـور اینترفرون گاما، سـلول‌های بنیادی مزانشـیمی IDO را تنظیم می‌کنند، که تریپتوفان را به کینورنین تبدیل می‌کند، در نتیجه تریپتوفان را کاهش می‌دهد و آپوپتوز سـلول‌های T را افزایش می‌دهد (۵۵). علاوه بر این، دینگ و همکاران (۵۶) نشان دادند که سلول های بنیادی مزانشیمی می توانند متالوپروتئینازهای ماتریکس، مانند MMP-2 و MMP-9را ترشح کنند تا با جدا کردن CD25 سطحی، فعال سـازی سـلول های T را سـرکوب کنند. توجه داشـته باشـید، عدم تعادل بین سلول‌های T تنظیمی و سـلول های T کمک کننـده ممکن اســـت با انواع بیماری‌های کبدی مرتبط باشـــد (۵۷). ســـلول‌های بنیادی مزانشـــیمی می‌توانند با القای ســـلول‌های T تنظیمی و سـرکوب سـلول‌های T کمک کننده نقش تنظیم‌کننده ایمنی را ایفا کنند (۵۸). همچنین، کاهیل و همکاران (۵۹) مشاهده کردند که MSC ها-Jagged 1را بیان می کنند که مسـئول تجمع سـلول‌های T تنظیمی اسـت. به طور مداوم، افزایش قابل توجهی در سلول‌های T تنظیمی و کاهش قابل توجهی در سـلول های T کمک کننده پس از تزریق MSC وجود داشت. علاوه بر این، در مقایســـه با گروه کنترل، عملکرد کبد بیماران در گروه پیوند MSC بهبود یافته اســـت که تا حدی به تنظیم تعادل سـلولی سـلول‌های T تنظیمی و T کمک کننده نسبت داده می‌شود (۶۰) علاوه بر این، ســـلول های B در پاتوژنز فیبروز کبدی شـــرکت می کنند. سلول های بنیادی مزانشیمی می توانند با القای توقف چرخه سـلولی در فاز G0/G1 ، تکثیر سـلول های Bرا متوقف کنند. همچنین، تمایز و تولید ســـیتوکین کموتاکتیک سلول های B مهار می شود (۶۱).

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-18]

[DOI: 10.47176/rjms.32.43]

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 می‌تواند منجر به آسیب سلول‌های 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 PGE2القاء 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، سلول‌های بنیادی مزانشیمی چندین مولکول مانندفاکتور رشد کبدی، اینترلوکین ۱۰، فاکتور نکروز تومور آلفا تولید می‌کنند تا از فعال‌سازی 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، سلول‌های بنیادی مزانشیمی این پتانسیل را دارند که فرآیند فیبروتیک را با تنظیم مثبت متالوپروتئیناز های ماتریکس، مانند MMP-13وMMP-9 ، معکوس کنند تا ECM را مستقیماً تخریب کنند (۶۷). در نهایت، TGF-β1 یک واسطه اولیه در فیبروژنز کبد است زیرا سنتز را تحریک می کند اما از تخریب ECM جلوگیری می کند. مهمتر از آن، مسیر سیگنالینگ TGF-β/Smad نقش مهمی در تجمع ECM و پیشرفت فیبروز کبد ایفا می‌کند (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). بر 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 (cord- 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 سلول‌های بنیادی مزانشیمی هم‌کشت شده با سلول‌های کبدی، ترمیم بهتر عملکرد کبد را فراهم

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-18]

[DOI: 10.47176/rjms.32.43]

می‌کنند و منجر به کاهش اولیه آسپارتات 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، سلول های بنیادی مزانشیمی نه تنها می توانند دفع ایمنی سلول های کبدی توسط میزبان را کاهش دهند، بلکه زنده ماندن و عملکرد سلول های کبدی را نیز بهبود می بخشند. 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 می تواند بافت شناسی کبدی، هموستاز سیستمیک و بقای میمون ها 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 می توانند با مهار فعال شدن مونوسیت، آبشار التهابی را مختل کنند. به طور کلی، درALF ، پیوند MSC ممکن است اثرات مفیدی داشته باشد.

آسیب مزمن کبد

بیماری های مزمن کبدی به زوال بافت در نتیجه فیبروز یا سیروز مرتبط با التهاب مزمن مداوم نسبت داده می شود. هدف درمان ها مهار التهاب و ترمیم ساختار بافتی است (۷۰). اثرات مفید پیوند MSC بر بیماری های مزمن کبدی به خوبی در مدل های حیوانی ثبت شده است. به عنوان مثال، تزریق سلول های بنیادی مزانشیمی مشتق از مغز استخوان (bone marrow-derived MSCs, BM-MSCs) می تواند به طور ایمن فیبروز 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 MSCمی تواند مسیر سیگنالینگ TGF-β 1/Smad را کاهش دهد. به طور مداوم، پیوند BM-MSC به وضوح عملکرد کبد را بهبود بخشید (۷۵). علاوه بر این، پیشرفت فیبروز کبد و نکروز کبدی پس از تجویز BM-MSC، تا حدی به دلیل عملکرد پاراکرین سلول‌های بنیادی مزانشیمی کاهش یافت.

بیماری کبد چرب غیر الکلی

NAFLDبا تجمع غیرطبیعی لیپید در سلول‌های کبدی در غیاب سوء مصرف الکل مشخص می‌شود (۷۶). نکته قابل توجه، MSCها می توانند اختلالات متابولیسم لیپید و گلوکز را تسکین دهند. در مدل موش دیابت نوع ۲، سلول های بنیادی مزانشیمی مقاومت به انسولین را کاهش داده و هموستاز گلوکز را با القای انتقال فنوتیپی ماکروفاژها بهبود می بخشند (۷۷). در سال های اخیر، پتانسیل درمانی سلول های بنیادی مزانشیمی در NAFLD مورد بررسی قرار گرفته است. در واقع، سلول های بنیادی مزانشیمی با بهبود متابولیسم کربوهیدرات و لیپید، اثرات درمانی بر NAFLDنشان می دهند، همانطور که با کاهش قابل توجه گلوکز و پروفایل لیپیدی، از جمله تری گلیسیرید، کلسترول تام، و کلسترول حاوی لیپوپروتئین با چگالی کم نشان داده شده است. علاوه بر این، لنفوزیون UC-MSC 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، ازکور و همکاران (۷۹) BM-MSCs را به موش هایی 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 فیبروز و سیتوکین های پیش التهابی به طور قابل توجهی کاهش یافت. بنابراین، این بحث مربوط به بازگشت سندرم متابولیک نیست، بلکه به جلوگیری از فرآیند التهابی مربوط می شود. علاوه بر این، در یک مدل موشی NAFLD ناشی ازHFD ، پیوند MSC از طریق سرکوب تکثیر لنفوسیت‌های CD4+ T در طحال، افزایش وزن، گسترش بافت چربی زیر جلدی، استئاتوز، التهاب لوبولار و فیبروز کبدی را کاهش داد

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-18]

[DOI: 10.47176/rjms.32.43]

(۸۰). این یافته‌ها نشـــان داد که ســـلول‌های بنیادی مزانشـیمی می‌توانند ارزش بالینی در درمان NAFLD از طریق تنظیم ایمنی داشـته باشـند. نکته قابل توجه، NAFLD می تواند از اسـتئاتوز سـاده ناشـی شـود و متعاقباً به اسـتئاتوهپاتیت غیر الکلی (non-alcoholic steatohepatitis, NASH)تبـدیـل شـــود. NASH بـا التهاب کبدی، فیبروز و ســیروز تظاهر می کند و در نهایت به HCC پیشـــرفت می کند (۸۱). قابل توجه اســت که مقاومت به انســولین یک مشــخصــه برای پیشـــرفت NAFLD به NASH اســـت (۸۲). چن و همکـاران (۸۳) گزارش کردنـد کـه درمـان بـا MSC متابولیسم لیپید را در موش های تغذیه شده با HFD بهبود بخشـــید، همانطور که با کاهش قابل ملاحظه تجمع قطرات چربی در سلول های کبدی منعکس شد. همچنین، ســـلول های بنیادی مزانشـــیمی می توانند سطح انسولین ناشتا را در سرم کاهش دهند. این نتایج نشـان داد که سـلول های بنیادی مزانشـیمی پتانسـیلی در جلوگیری از توســـعه NASH دارند. علاوه بر این، سـلول های بنیادی مزانشـیمی می توانند به طور قابل ملاحظه ای هموسـتاز کلسـیم داخل سـلولی و اسـترس شـبکه آندوپلاسـمی را در شـرایط آزمایشـگاهی بهبود بخشـند، و ممکن اسـت در آسـیب شـناسـی NAFLD نقش داشته باشد.

کارسینوم سلولهای کبد

سـلول‌های بنیادی مزانشـیمی می‌توانند به سـرعت به سـیگنال‌های آسـیب پاسـخ دهند و از مغز اسـتخوان یا سایر بافت‌ها به سمت میکرومحیط التهابی یا فیبروتیک حرکت کنند (۸۴). سیگنال‌های خاص واسطه مهاجرت سـلول‌های بنیادی مزانشـیمی عمدتا شـامل فاکتورهای رشـــد پیش‌التهابی و کموکاین‌ها، مانند فاکتور رشـــد انسـولین، HGF، FGFو TGF-β می‌شـود (۸۵). علاوه بر این، گیـرنـده کمـوکـاین مـوتیـف CXC نـوع ۴ (CXCR4)می‌تواند مهاجرت MSC را از مغز اسـتخوان به کبد تنظیم کند (۸۶). برای مثال، سلول‌های بنیادی مزانشـــیمی اصـــلاح‌شـــده ژنتیکی که بیش از حد CXCR4را بیان می‌کنند، فعالیت مهاجرتی بالاتری را به سمت کبد و بهبود عملکردی از خود نشان می‌دهند (۸۷). HCCمی تواند ناشـــی از بیماری های مزمن کبدی با درجات مختلف فیبروز التهابی مزمن باشد که سـلول های بنیادی مزانشـیمی را قادر می سـازد به ریزمحیط HCC مهاجرت کنند. گارسـیا و همکاران (۸۸) گزارش کردند که سـلول های بنیادی مزانشـیمی می تواننـد بـه HCC و ریزمحیط فیبروتیـک مهـاجرت کرده و مسـتقر شـوند. همچنین، سـلول‌های HCC که فـاکتور تحرک اتوکرین ترشـــح می‌کننـد، می‌تواننـد مهاجرت سـلول‌های بنیادی مزانشـیمی به سـمت آن‌ها را تحریک کنند (۸۹). علاوه بر این، عوامل آزاد شده با HCCاز جملـه اینترلوکین ۸، انکوژن تنظیم‌شـــده بـا رشـــد (GRO) و پروتئین کموتاکتیک مونوسـیتی-۱ می‌تواننـد مهـاجرت MSC را پس از قرار گرفتن در معرض محیط‌های شرطی شده (CM) از HCC افزایش دهند (۹۰). سـلول‌های بنیادی مزانشـیمی چند توان می‌توانند با تحریک آپوپتوز و مهار تکثیر در شـــرایط آزمایشگاهی، و همچنین سرکوب رشد تومور و متاستاز در داخل بدن، پیشـرفت HCC را مسـدود کنند (۹۱). کیاوو و همکاران (۹۲) پیشـــنهاد کردند که CM از ســـلول های بنیادی مزانشـــیمی قادر به مهار تکثیر HepG2با کاهش فاکتور هسته ای κB- است (۹۳). به طور مشابه، هنگامی که موش های بیماری نقص ایمنی ترکیبی شـدید با تعداد مسـاوی سـلول های بنیادی مزانشـیمی و سـلول های کبدی H7402 مواجه شـدند، 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 اسـت پیشـرفت 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 کردنـد کـه BM-MSC هـا می تواننـد تشـکیل میکروواسـکولار را در ناحیه هپاتوم پیوندی در موش های برهنه تقویت کنند.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-18]

[DOI: 10.47176/rjms.32.43]

کارآزمایی‌های بالینی درمان بیماری‌های کبدی با استفاده از MSC

مطالعات بالینی متعددی برای بررسی پتانسیل درمانی سلول های بنیادی مزانشیمی در درمان بیماری های کبدی آغاز شده است. یک کارآزمایی بالینی فاز I-IIشامل هشت بیمار مبتلا به سیروز کبدی موجود است (۹۶). همه بیماران تزریقی ازBM-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-MSCهای 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-MSC و ۱۵ نفر سالین به عنوان شاهد دریافت کردند. بیماران دریافت کننده سلول های 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-MSC می تواند عملکرد کبد را بهبود بخشد. در یک کارآزمایی فاز دوم، سوک و همکاران (۹۷) BM-MSC را در ۴۸ بیمار مبتلا به سیروز الکلی پیوند زدند. شرایط کبد و فیبروز هیستولوژیک پس از پیوندBM-MSCs در مقایسه با ۲۴ بیمار کنترل بهبود یافت. با این حال، تزریق دو بار در مقایسه با تزریق یکباره BM-MSCs ، تأثیرات بهتری بر فیبروز نشان نداد، که نشان داد تزریق یکباره BM-MSCsممکن است برای القای رگرسیون فیبروز 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، به‌ویژه نارسایی حاد مزمن کبد انجام شد. در یک کارآزمایی فاز دوم، پنگ و همکاران (۹۸) BM-MSC اتولوگ را از آسپیراسیون استخوان ایلیاک به بیماران مبتلا به نارسایی کبدی مرتبط با هپاتیت B پیوند زدند. پیگیری بیمارانی که پیوند سلول های 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-MSC ممکن است با توجه به ایجاد HCC و مرگ‌ومیر برای سیروز ارجح باشد. بنابراین، این کارآزمایی بالینی پیشنهاد کرد که پیوند BM-MSCبا 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 محدودیت های عمده درمان MSC اتولوگ غلبه کند. در یک کارآزمایی (۲۶)، پیوند-BM MSCآلوژنیک در بیماران مبتلا به ACLF مرتبط با HBVمورد استفاده قرار گرفت: ۵۶ بیمار به مدت ۴ هفته و هر هفته با 10^{5}*10-1 سلول بر کیلوگرم-BM MSCآلوژنیک دریافت کردند. در حالی که ۵۴ بیمار به عنوان گروه کنترل با درمان پزشکی استاندارد درمان شدند. جلب توجه است که درمان آلوژنیک-BM MSC می تواند به طور قابل توجهی پارامترهای آزمایشگاهی را بهبود بخشد. مهمتر از آن، مرگ و میر ناشی از نارسایی اندام های 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 10^{6}*0.5 سلول در کیلوگرم UC-MSCs را از طریق ورید کوبیتال دریافت کردند. آن دسته از بیمارانی که MSC دریافت می کنند عملکرد کبد

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-18]

[DOI: 10.47176/rjms.32.43]

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-MSC ها، سلول های بنیادی مزانشیمی UC-MSC ظرفیت تکثیر و کلونیت بالاتری داشتند (۱۰۱). علاوه بر این، UC-MSCs سطوح پایین‌تری از نشانگرهای پیری را بیان می‌کردند، که باعث می‌شد UC-MSCs بیش ازBM-MSC ها برای درمان بیماری‌های مرحله پایانی کبدی سودمندتر شوند. بر اساس داده ها، استفاده از MSC در درمان بیماری کبدی با میزان کیفیت MSC ها 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 کارآزمایی‌های بالینی، بیمارانی که شرایط زیر را دارند، از جمله زنان باردار و شیرده، نارسایی شدید عملکرد قلب یا ریه، سایر اختلالات مهم ارگان‌ها، سایر بدخیمی‌های 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 دهه‌های 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 انجماد پیشرفت‌های 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 مهم ترین چالش درمان مبتنی برMSC ، سرنوشت این سلول ها پس از تجویز، به ویژه بقای طولانی مدت سلول های آلوژنیک در درمان برخی بیماری ها است. اگرچه داده‌های گزارش‌شده تأیید می‌کنند که اکثر سلول‌های بنیادی مزانشیمی در ریه به دام افتاده‌اند و به سرعت از گردش خون خارج می‌شوند، احتیاط در رابطه با وقوع حوادث آمبولی پس از انفوزیون، که ثلبت شده است مرتبط با حمله ایمنی ذاتی ناشی از MSC است، مطرح شده است (۱۰۲). واکنش التهابی فوری با واسطه خون یکی دیگر از چالش‌های مرتبط، تولیایی سلول‌های تزریق‌شده در لانه گزینی است، زیرا لانه گزینی موفقیت‌آمیز 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 نگرانی‌هایی در رابطه با اثرات آنها بر سلامت بیمار مطرح می‌شود.

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 نگرانی‌ها در استفاده بالینی از سلول‌های بنیادی مزانشیمی برای بیماری‌های کبدی، از جمله زمان بهینه تزریق، انواع بهینه سلول‌های بنیادی، حداقل تعداد سلول‌های موثر و همچنین بهترین راه تجویز، باقی مانده است. اخیرا اگزوزوم های ترشح شده توسط MSC توجه ها را به خود جلب کرده اند. اگزوزوم ها با نتایج قابل کنترل ایمن هستند.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-18]

[DOI: 10.47176/rjms.32.43]

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 سلول‌های بنیادی مزانشیمی به عنوان درمانی برای بیماری‌های کبدی نویدبخش است، اگرچه نیاز به آزمایش‌های بالینی تصادفی و کنترل‌شده 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 می‌کنند.

ملاحظات اخلاقی

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

مشارکت نویسندگان

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

References

1. O'Brien T, Barry FP. Stem cell therapy and regenerative medicine. Mayo Clinic proceedings. 2009;84(10):859-61.
2. 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).
3. Biehl JK, Russell B. Introduction to stem cell therapy. The Journal of cardiovascular nursing. 2009;24(2):98-103; quiz 4-5.
4. Mellman I, Coukos G, Dranoff G. Cancer 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. Dröscher 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

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-18]

[DOI: 10.47176/rjms.32.43]

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, Akhlaghpoor 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. Haploidentical 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. Autoimmmune 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

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-18]

[DOI: 10.47176/rjms.32.43]

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-Julián 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. Gnecchi 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, Ketroussi 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+ CD25+ FoxP3+ 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.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-18]
[DOI: 10.47176/rjms.32.43]

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(4)-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, Aljitawi 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

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-18]
[DOI: 10.47176/rjms.32.43]

carcinoma cells and their fibrotic microenvironment modulate bone marrow-derived mesenchymal stromal cell migration in vitro and in vivo. Molecular pharmaceutics. 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.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-18]

[DOI: 10.47176/rjms.32.43]