

Мезенхімальні стовбурові клітини: різноманітність

О. М. Грабовий ¹A,C,D,F, Н. М. Невмержицька ¹*1,B,D,E,F, Л. М. Яременко ¹D,E,
Г. Б. Костинський ²D,E, А. С. Демидчук ¹B, Г. Ю. Кондаурова ¹B

¹Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна, ²Приватний заклад вищої освіти «Міжнародний європейський університет», м. Київ, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті;
F – остаточне затвердження статті

Ключові слова:
мезенхімальні
стовбурові клітини,
гени, регенерація.

Патологія. 2023.
T. 20, № 1(57).
C. 76-84

*E-mail:
natalianmu@ukr.net

Мезенхімальні стовбурові клітини (МСК) є різноманітними за пластичними, секреторними й імунофенотиповими ознаками, що зумовлено особливостями їхнього генетичного ландшафту. МСК, як і інші клітини організму, є результатом реалізації генетичної інформації, але деякі клітини на різних етапах гістогенезу виходять із нього. Такі резидентні клітини у тканинах і є стовбуровими. Вони перебувають у стані пластичного спокою, а їхній геном не зазнає змін, які спричинили б комітування / диференціювання. Однак ці клітини виявляють певну активність, продукуючи різні біологічно активні фактори. Логічно вважати, що клітини, які виходять із процесу гістогенезу на різних його стадіях, матимуть різні генетичні ландшафти, імунофенотипи, секреторні потенції. За умов фізіологічної або репаративної регенерації відбувається активація МСК, і в другому випадку вона є вибуховою. За природних умов активація МСК при пошкодженнях призводить до диференціювання їх у фібробласти й утворення сполучнотканинного рубця, але такі наслідки репарації часто вступають у конфлікт із ціллю лікування, коли ставиться завдання не утворення рубця, а відновлення паренхіми органа та його функції. Отже, ефекти, що будуть отримані в результаті застосування МСК, залежатимуть від їхнього вихідного стану та способів менеджменту.

Мета роботи – проаналізувати відомості фахової літератури щодо мезенхімальних стовбурових клітин в аспекті їхньої здатності до диференціювання та секреції регуляторних факторів, імунофенотипових ознак і генетичного ландшафту, що можуть спричиняти їхню різноманітність.

Висновки. Для отримання бажаного результату від використання МСК у медицині необхідно враховувати багато факторів. Однак відомості щодо цього питання ще фрагментарні, часто неоднозначні. Крім того, навіть врахування відомих факторів у різних комбінаціях є складним завданням під час менеджменту МСК. Зважаючи на безумовний пріоритет генетичних і молекулярних досліджень МСК, актуальним залишається й емпіричний метод дослідження пластичних і фізіологічних властивостей МСК. Він може не тільки створювати підґрунтя для розроблення новітніх методів лікування, але й визначати напрями пошуків у генетичних і молекулярних дослідженнях.

Key words:
mesenchymal
stem cells, genes,
regeneration.

Pathologia
2023; 20 (1), 76-84

Mesenchymal stem cells: diversity

O. M. Grabovyi, N. M. Nevmerzhitska, L. M. Yaremenko, H. B. Kostynskyi,
A. S. Demydchuk, H. Yu. Kondaurova

Mesenchymal stem cells (MSCs) are diverse in terms of plastic, secretory and immunophenotypic features, which is due to the peculiarities of their genetic landscape. MSCs like other body cells are the result of the implementation of genetic information. However, some cells at different stages of histogenesis leave it. Such resident cells in tissues are stem cells. They are in a state of plastic quiescence and their genome does not undergo changes that would lead to commitment / differentiation. Although, these cells show a certain activity, producing various biologically active factors. It is logical to assume that the cells emerging from the process of histogenesis at its various stages will have different genetic landscapes, immunophenotypes and secretory potentials. The activation of MSCs occurs under conditions of physiological or reparative regeneration. Moreover, on the second hand it is explosive. Under natural conditions, the activation of MSCs during damage leads to their differentiation into fibroblasts and the formation of a connective tissue scar. But such consequences of reparation often come into conflict with the goal of treatment, when the task is not the formation of a scar, but the restoration of the parenchyma of the organ and its function. Therefore, the effects that will be obtained when using MSCs will depend on their initial state and methods of management.

Aim. To analyze literature data on mesenchymal stem cells that reflect their ability to differentiate and secrete regulatory factors, immunophenotypic features and genetic landscape that may underlie their diversity.

Conclusions. To obtain the desired result from the use of MSCs in regenerative medicine many factors must be taken into account. But data in this area is still fragmentary and often ambiguous. In addition, even taking into account the known factors in their various combinations is a very difficult task in the management of MSC. Given the unconditional priority of genetic and molecular research of MSCs the empirical method of studying the plastic and physiological properties of MSCs remains relevant today. It can just not create the basis for the development of the latest treatment methods, but also determine the direction of research in genetic and molecular research.

Мезенхімальні стовбурові клітини (МСК) у дорослому організмі – популяції мультипотентних клітин, що здатні до самооновлення, персистенції та диференціювання в різних напрямках. Ці клітини відносно легко виділити з

різних тканин організму та доволі швидко розмножити в культурі, де, крім того, можна, хоч і обмежено, регулювати їхню диференціацію. Це стало основною причиною широкого дослідження і наступного використання МСК.

Мета роботи

Проаналізувати відомості фахової літератури щодо мезенхімальних стовбурових клітин в аспекті їхньої здатності до диференціювання та секреції регуляторних факторів, імунофенотипових ознак і генетичного ландшафту, що можуть спричинити їхню різноманітність.

Загальними функціональними властивостями МСК є їхня здатність до адгезії з пластиком за стандартних умов культивування, експресія CD105, CD73 і CD90 ($\geq 95\%$) та відсутність експресії CD45, CD34, CD14, CD11b, CD79a, CD19 і HLA II класу ($\leq 2\%$), фібробластоподібна морфологія та можливість диференціюватися в остеобласти, адипоцити та хондробласти [1,2]. За певних умов культивування МСК можуть диференціюватися в немезодермальні клони [3]. Зазначимо, що нові методи виділення стовбурових клітин змінили парадигму щодо їхньої адгезії до пластику. Описано фракції культур МСК, що не прилипають, – так звані неприлипалильні мезенхімальні попередники [4]. Ця клітинна фракція залежить від дії основного фактора росту фіброblastів (bFGF), може розмножуватися як клітинна суспензія, становлячи специфічну популяцію ранніх попередників із менш комітованим фенотипом порівняно з МСК, що прикріплені до пластику [4].

Зміни перебігу регенерації тканин після трансплантації МСК зумовлені інтеграцією в тканини реципієнта та їхньою секреторною (паракринною) активністю [2,5,6].

МСК характеризуються проліферативною, антиапоптотичною, протизапальною, антиоксидантною, проангіогенною [2,7,8], антифібротичною та антимікробною активністю [9]. Мікроезикали, одержані зі стовбурових клітин, що містять мРНК, мікроРНК і білки, котрі вивільняються як екзосоми в міжклітинне середовище, все частіше визначають як потужні терапевтичні агенти [10]. Екзосоми індукують повторний вхід резидентних клітин у клітинний цикл при пошкодженні тканин, що призводить до їх самовідновлення; це тестують при патологіях серця, нервової системи, опорно-рухового апарату [10].

МСК мають імуносупресивні властивості [11] внаслідок антипроліферативного впливу на лімфоцити, інгібування Т-клітин і клітин пам'яті [12]. Крім того, МСК зменшують секрецію інтерферону- γ (ІФ- γ) та збільшують / не змінюють секрецію інтерлейкіну-4 (ІЛ-4), сприяючи «переключенню» імунної відповіді з переважно опосередкованого Th1 із виділенням прозапальних цитокінів на опосередкований Th2 з виділенням протизапальних цитокінів. Це використовують для терапії в разі реакції «трансплантат проти хазяїна» [11].

Імуносупресія зумовлена також паракринними розчинними факторами та прямою міжклітинною комунікацією, що опосередкована рецепторами [13]. Розчинні фактори включають HGF, TGF- β , PGE2, IDO, IL-10, NO, HO-1, HLA-G та екзосоми, що вважають найефективнішими засобами для досягнення імуносупресивних ефектів МСК [13]. Зазначимо, що МСК вивільняють екзосоми з імуносупресивними ефектами тільки після попередньої активації прозапальними ци-

токінами, моделюючи запальне мікросередовище. Екзосоми, що вивільняються з попередньо активованих МСК, можуть переключати макрофаги на M2-подібний фенотип шляхом переміщення miRNAs, які регулюють поляризацію макрофагів [14]. МСК синтезують цитокіни та ростові фактори, необхідні для проліферації та диференціювання попередників кровотворення [15].

Крім того, TNF- α та IFN- λ беруть участь у регуляції про- або протизапальної дії МСК [16]. Коли наявність цих двох цитокінів досягає високого рівня, вони стимулюють МСК до секреції iNOS (миші) або IDO (людина), спричиняючи пригнічення проліферації Т-клітин та індукції Treg [16]. Тому рівень iNOS або IDO запропоновано як «перемикач» між про- та протизапальною дією МСК [16]. Мікрооточення МСК також може переключати стан МСК між прозапальними та протизапальними фенотипами [16]. Прозапальні МСК активують Т-клітини, секретуючи MIP-1, CCL5, CXCL9, CXCL10 і рекрутуючи більше лімфоцитів [16]. Протизапальні МСК можуть інгібувати дозрівання та функції дендритних клітин і макрофагів, водночас зумовлюючи зрушення в бік регуляторних дендритних клітин і протизапальних макрофагів M2 [17], ефективно порушують проліферацію та прозапальні функціональні властивості В- і Т-лімфоцитів, індукують утворення Treg і Vreg [17].

Імуномодулювальні властивості МСК дають підстави до їх використання під час лікування таких захворювань, як експериментальний енцефаломієліт, коліт, тромбоцитопенія тощо [9]. МСК мають виняткову здатність модулювати фенотип і функціональні властивості різних імунних клітин [17].

Здійснили колосальну кількість досліджень із використанням МСК у регенеративній медицині [18–20]. Показали здатність МСК диференціюватись у різні типи клітин і мезодермального, й ектодермального, ентодермального походження [21,22], включаючи ендотеліальні клітини [23], кардіоміоцити [24], гепатоцити [25] та нейтральні клітини [26]. Втім, деякі автори, визнаючи здатність МСК диференціюватись в трьох основних напрямках мезенхімальної диференціації – в остеобласти, хондробласти й адипоцити, вважають сумнівною можливість їх диференціювання в клітини інших зародкових листків (ентодермального й ектодермального) *in vitro* та *in vivo* [1].

МСК – дуже неоднорідна популяція організму [27]. В дорослому організмі їх можна виділити майже з будь-якого органа [3]: кісткового мозку, жирової тканини, периферичної та менструальної крові, шкіри, тимусу, селезінки та ендометрію, легень, скелетних м'язів, синовіальних оболонок і рідин, слинних залоз, очного яблука, тканин зуба (пульпа, молочні зуби, міжзубний сосочок, ясна, періодонт, клітини, отримані з зубних зачатків), тканин, що пов'язані з пологома (плацента, амніон, пуповинна кров), яєчка та головного мозку [4,6,28–30]. Таке значне поширення МСК пов'язане з концепцією, що вказує на наявність МСК-подібних популяцій майже в усіх органах, оскільки вони пов'язані з кровоносними мікросудинами завдяки периваскулярним стромальним / стовбуровим клітинам [4]. До останніх належать періцити (CD146+) й адвентичні клітини (CD34+) [31].

Наприкінці XIX століття Eberth і Rouget уперше описали клітини, що розташовані біля судин, а у 1923 році Zimmermann назвав ці клітини перицитами, маючи на увазі їхню тенденцію обертатися навколо капілярів [32–34]. Вони вбудовані в базальну мембрану судин та утворюють контакти з ендотеліоцитами [35,36]. Ці клітини після експансії *in vitro* відповідають критеріям МСК [37]. Перицити переважно експресують гени, що пов'язані з ангиогенезом і гладком'язовими клітинами судин (наприклад, ACTA2, ANGPT2, ANGPT1 і α PA) та мають виражений проваскулогенний ефект [31]. Встановили їхню вирішальну роль у дозріванні й підтриманні морфогенезу судин, в утворенні та регуляції функціонування гематоенцефалічного бар'єра [36]. У нирках перицити визначають як мезангіальні клітини, а в печінці – клітини Ito [35].

Адвентиційні клітини також розташовані периваскулярно та можуть набувати перицитоподібного імунофенотипу за певних умов культивування [31]. Адвентиційні клітини є більш «стовбуровими» порівняно з перицитами. Вони здебільшого експресують кілька генів плюрипотентності або стовбуровості (наприклад, NANOG, SMYС, KLF2), рецептори фактора росту, характерні для клітин-попередників (наприклад, FGFR2, PDGFRA, TGFBR1A), а також остеогенний транскрипційний фактор RUN [31].

Одні автори вказують на ідентичність деяких властивостей МСК, отриманих із різних джерел, а інші дослідники визначили, що навіть при культивуванні за одних і тих самих умов МСК різного походження відрізняються за здатністю формувати колонії, експресією генів і ступенем диференціації [2,6,37]. МСК кісткового мозку показали значно вищу остеогенну та хондрогенну здатність порівняно з адипогенними МСК [38,39], мали більш ранню та високу активність лужної фосфатази, відкладення кальцію та експресію генів, пов'язаних з остеогенезом і хондрогенезом, та асоційованого з остеогенезом білка остеопонтину [38]. МСК, що отримані з кісткового мозку, характеризуються кращою здатністю до проліферації та утворення колоній, ніж МСК, що одержані з жирової тканини [40]. Зазначимо, що МСК кісткового мозку, на відміну від МСК жирової тканини, добре зберігають здатність до диференціювання після багаторазових пасажів [40]. Кількість, частота та ступінь диференціювання МСК кісткового мозку негативно корелюють із віком [41]. МСК жирової тканини мають високий потенціал ангиогенезу та васкулогенезу [42].

Розрізняють дві субпопуляції стовбурових клітин, що отримані з жирової тканини. Так, залежно від місця вилучення визначають підшкірні жирові стовбурові клітини (subcutaneous adipose stem cells, AS-SCs) та вісцеральні жирові стовбурові клітини (visceral adipose stem cells, AV-SCs) [43]. МСК, виділені з підшкірних ділянок, мають вищий остеогенний й хондрогенний потенціали, ніж ті, що одержані з глибокого шару жирової тканини [43]. Білок p53 відіграє ключову роль у диференціації МСК людини, отриманих із жирової тканини, а також впливає на їхній остеогенний і адипогенний потенціал внаслідок збільшення генів *osterix*, транскрипційного фактора *runt* і рецептора, активованого проліфератором пероксисом (PPAR)

[44,45]. МСК, одержані з плаценти, мають хорошу міграційну здатність, потенціали ендотеліального й адипогенного диференціювання [46], але дещо нижчу здатність до остеогенної диференціації (порівняно з МСК кісткового мозку) [47], а виділені з пуповинної крові МСК мають високий потенціал хондрогенної диференціації [48]. МСК зубного походження здатні диференціюватися в остеобласти, хондроцити, міоцити, кардіоміоцити, активні нейрони, клітини Шванна, меланоцити та гепатоцитоподібні клітини [49]. Більше того, МСК пульпи зуба – оптимальний варіант для нейропротекції та нейритогенезу порівняно з МСК кісткового мозку та жирової тканини [50]. МСК м'язової тканини мають вищу здатність до остеогенного й міогенного диференціювання порівняно з кістковими аналогами, а також зівставний адипогенний і хондрогенний потенціали [51]. Секретом МСК, що отримані з ендометрія, характеризується імуномодулювальною активністю, стимулює розростання нейритів, але їхній проангіогенний ефект описано недостатньо [4]. Ендометріальні МСК – нова, вичерпно не досліджена популяція мезенхімальних попередників, що досі не мають специфічних маркерів [4].

Гіпоксія посилює та збільшує швидкість проліферації стовбурових клітин [52], підвищує життєздатність клітин *in vitro* та приживлення клітин *in vivo* [53], покращує їхню міграцію та зменшує реплікативне старіння [52,54]. Гіпоксія активує сигнальний шлях Akt шляхом фосфорилування, спричиняючи метаболічне перепрограмування стовбурових клітин у бік гліколізу, підтримує проліферацію клітин при обмеженні надходження кисню [53]. Цей сигнальний шлях відіграє ключову роль у стабілізації фактора транскрипції, що індукується гіпоксією (HIF)-1, а його димери активують транскрипцію генів, що кодують гліколітичні ферменти та переносники глюкози [53]. В результаті підвищується експресія переносників глюкози, додатково збільшується приплив молекул глюкози та загальна гліколітична активність у клітинах [53]. МСК в умовах гіпоксії секретують більше цитокінів і факторів росту [52].

Враховуючи названі відмінності МСК, що одержані з різних джерел, виникають питання про те, наскільки ці клітини біологічно еквівалентні та чи є ці відмінності наслідком різних біологічних функцій МСК у відповідних тканинах [55]. Гетерогенність МСК визначається безліччю факторів, включаючи донорів і джерела тканин, клітинних популяцій, умови культивування, методи виділення клітин, протоколи криозахисту та відтавання тощо [56]. Тому Міжнародне товариство клітинної терапії (ISCT, Ванкувер, Канада) особливо наголосило на невідповідності гетерогенної популяції МСК в організмі чітким критеріям стовбуровості, запропонувало для них більш «обережний» термін – мультипотентні мезенхімальні стромальні клітини (ММСК) [1]. Критерії ISCT фактично описують МСК як гетерогенну, неклональну суміш мультипотентних стовбурових клітин, комітованих клітин-попередників і диференційованих клітин [57,58]. Фенотипи та потенціали диференціювання стовбурових клітин визначаються також профілями експресії їхніх генів [39].

Таблиця 1. Перелік типових генів стовбуровості МСК (за даними T. Zhou et al. [56])

Абревіатура	Назва	Функція
HMGB1	High Mobility Group Box 1	Взаємодіє з SDF-1 і CXCR4; необхідний для відновлення тканин
KLF2	Krüppel-like Factor 2	Посилює проліферацію МСК; необхідний для підтримки стовбуровості
MCM2	Minichromosome maintenance marker 2	Необхідний для поділу клітин і реплікації ДНК
CCNA2	Cyclin A2	Регулює клітинний цикл
PCNA	Proliferating cell nuclear antigen	Рекрутує та утримує багато ферментів, необхідних для реплікації, відновлення ДНК
POLA1	DNA Polymerase Alpha 1	Необхідний для реплікації ДНК
POLD1	DNA Polymerase Delta 1	Необхідний для реплікації ДНК
RFC4	Replication factor C subunit 4	Необхідний для реплікації ДНК
MAD2L1	Mitotic arrest-deficient 2 like 1	Контролює мітоз
CDK1	Cyclin-Dependent Kinase 1	Каталітична субодиниця протеїназного комплексу, що індукує вступ клітини в мітоз
CCNB1	Cyclin B1	Експресується здебільшого в фазі G2/M поділу клітин
CDC45	Cell Division Cycle 45	Важливий компонент реплікації
TUBA1B	Tubulin Alpha 1b	Бере участь у мітозі, русі клітин, зокрема внутрішньоклітинному русі, інших біологічних процесах
E2F1	E2F Transcription Factor 1	Сприяє проліферації або апоптозу у відповідь на пошкодження ДНК
BIRC5	Vaculoviral IAP Repeat Containing 5	Регулює апоптоз
BLM	Bloom syndrome, RecQ helicase-like	Зберігає цілісність геному
ITGAV	Integrin Subunit Alpha V	Належить до сімейства інтегринів, що необхідні для адгезії до клітинної поверхні

Song L. et al. [59] шляхом порівняння профілів експресії генів різних груп стовбурових клітин визначили загальний пул генів, що або є для цих клітин маркерами самооновлення, або підтримують незафіксований стан стовбурових клітин [59]. Диференціювання та дедиференціювання запускалися при додаванні або видаленні факторів індукції. З-поміж усіх генів автори розрізняли дві групи: гени диференціювання (мали підвищену експресію під час диференціювання, але знижували експресію під час дедиференціювання) та гени стовбуровості (пригнічувалися під час диференціювання, але підвищувалися під час дедиференціювання) [59]. Дедиференційовані клітини показали профіль експресії генів, подібний до профілю недиференційованих МСК, й обидві групи клітин відрізнялися від диференційованих клітин, як показав аналіз за допомогою polymerase chain reaction (PCR). Ідентифікували такі гени, що високо експресуються в недиференційованих МСК: віментин, фактор росту сполучної тканини, колаген типу Iα1 та фактор елонгації трансляції еукариотів 1α1. У недиференційованих клітинах значно експресуються також PTPRF, AFAP і RAB3B, FZD7, DKK3, що сприяє виживанню клітин без зміни клітинної проліферації [59].

Експресія генів стовбуровості можлива і в недиференційованих, і в дедиференційованих МСК [56]. Виявили, що ці сильно пов'язані зі стовбуровістю генні кластери в МСК здебільшого беруть участь у проліферації, диференціації та міграції (табл. 1) [56].

Експресія таких генів стовбуровості, як Klf-4, Oct-4, Nanog пов'язана з підтримкою самовідновлення та здатністю до мультидиференціації. Її визначили в МСК різного походження, що підтверджує великий потенціал цих клітин у регенерації тканин [60]. Sox2 разом із Oct4 і Nanog – одні з ключових регуляторів транскрипції плюрипотентних стовбурових клітин, відіграють важливу роль у мезодермальній та ектодермальній диференціації під час ембріонального розвитку [30]. Їхня роль не обмежується ембріогенезом, ці гени також необхідні для належної проліферації та диференціації дорослих стовбурових клітин, як-от

МСК [30]. У контексті МСК Sox2 часто називають «фактором долі» стовбурових клітин, оскільки він є тригером підвищення або зниження регуляції в стадії адипогенної або остеогенної диференціації клітин [30].

Song L. et al. детально описують один із групи генів диференціювання IL1R2 [59]. Він бере участь у багатьох сигнальних шляхах (NF-κB, p38 MAPK, PPAR та IL-6), діє як рецептор-приманка, що інгібує активність IL1A, IL1B, IL1R2, може інактивувати MAP2K3, активність кінази p38 MAPK, а останні, своєю чергою, пригнічують продукцію цитокінів та апоптоз [59]. Він також може знижувати транскрипційну активність NF-κB, що призводить до зниження рівня IL-6. Експресія IL-6 зменшується під час диференціювання, підтвержуючи, що опосередкована IL1R2 передача сигналів NF-κB може бути вирішальним регуляторним шляхом диференціювання стовбурових клітин [59]. Запальний хемокін IL-8 може сприяти міграції МСК у місця ушкодження, стимулювати секрецію таких регенеративних факторів, як фактор росту ендотелію судин (VEGF) [57].

Крім кількох генів, функції яких не відомі, функціональна належність більшості генів відома: хемоатрактанти (CXCL12, CXCR4), фактори транскрипції (TWIST) [61], гени, пов'язані з імунomodуляцією та запаленням (IDO1, COX2, PDL1, TGFB1, IL6, IL10, IL12A, TLR2, TLR3, TLR4, TLR7 і TLR9) [16,61], молекули адгезії (ICAD, V), пов'язані з ангіогенезом і нейрорегенерацією (HGF, BDNF, TUBB3, VEGFA) [61], гени, що беруть участь у рості, виживанні та старінні клітин (AXL, TNFRSF10D), плюрипотентності (NANOG, OCT4 і SOX2) [30,61,62], розвитку (NUMB, JAG1) та передаванні сигналів (PTPRF, FZD7, ICAM1) [59].

Рецептор тромбоцитарного фактора росту альфа (PDGFRα) – основний маркер МСК у кістковому мозку, який також бере участь у ремоделюванні сполучної тканини [2,30]. Експресія PDGFRα критично важлива для розвитку плода, та велика кількість PDGFRα-позитивних клітин, що циркулюють, зменшується відразу після народження. Нокаут PDGFRα призводить до ембріональної летальності в мишей [2]. МСК, що

циркулюють, рідко виявляють у кровонесній системі дорослих, але їх рееструють у пуповинній крові, а отже циркулюючі МСК / стромальні клітини плода мають гематогенне походження [2], характеризуються високим потенціалом диференціювання в мезенхімальних клонах (адипоцити, остеоцити та хондроцити) [2].

PW1 зі спільною експресією PDGFR α характерні для міогенних клітин-попередників, індукованих для адипогенної диференціації [30]. PW1 відіграє допоміжну роль у гомеостазі та регенерації тканин, хоча їхня роль у регенерації тканин змінна, залежить від активності стовбурових клітин / клітин-попередників, що містяться в цій тканині [30]. PW1-позитивні ендотеліальні клітини мають підвищену здатність до проліферації, регенерації та організації кровонесних судин [30]. Експресія PW1 також пов'язана з диференціацією клітин волоссяного фолікула *in vivo* [30]. Дослідження впливу PW1 на потенціал диференціації МСК показало, що серцеві клітини PW1+ можуть впливати на мезенхімальну диференціацію та утворювати численні серцево-судинні, мезенхімальні лінії [30].

МСК, що експресують TLR2, TLR3, TLR4, TLR7 і TLR9, розпізнають молекули пошкоджених клітин, є першою лінією системи імунного захисту. Активація генів TLR може додатково стимулювати імунні клітини та МСК. Активовані МСК реагують на ліганди TLR і вивільняють протизапальні фактори. Різні типи активації TLR (TLR3 або TLR4) можуть індукувати і прозапальний, і протизапальний фенотипи МСК. Наприклад, активація TLR3 індукуює протизапальний фенотип МСК (відомий як фенотип МСК2), а активація TLR4 індукуює прозапальний фенотип (відомий як фенотип МСК1) [16].

c-Мус (CD117) – фактор, що пов'язаний із проліферацією та метаболізмом клітин. Надмірна експресія гена, що кодує c-Мус, призводить до неконтрольованої клітинної проліферації та туморогенезу [30].

Ren J. et al. порівняли стовбурові клітини кісткового мозку, що культивовані в середовищі з додаванням HPGF-C18 (human platelet growth factor C-18) та FBS (fetal bovine serum). Найбільш різючі відмінності в експресії генів були у шляхах, пов'язаних із проліферацією клітин, метаболізмом, сигнальним шляхом MAPK, сигнальним шляхом TGF- β та клітинною адгезією [63]. Автори виявили, що стовбурові клітини, вирощені з HPGF-C18 і FBS, однаково пригнічували проліферацію лімфоцитів. Потім оцінили експресію генів, що беруть участь в імунomodуляції, використовуючи RT-qPCR. Виявили, що експресія багатьох генів, включаючи CXCL12 (SDF1), IGF1, IL6, IL10, RUNX2, суттєво не відрізнялася [63]. Втім, рівні білків SDF1, IL6, TGFB1 і VEGFA у культуральному супернатанті значно відрізнялися від таких у стовбурових клітин, що культивуються з HPGF-C18 і FBS. Стовбурові клітини кісткового мозку, що культивуються з HPGF-C18, експресують нижчі рівні таких молекул клітинної адгезії, як LAMA3, COL4A4, ITGA8, COL4A2, LAMB2, COL11A2, THBS3, LAMC1 та ITGA8, а також високий рівень пов'язаного з рухливістю гена MMP1 [63]. Виявили також різницю за експресією генів, що належать до шляхів метаболізму, порівняно з FBS, HPGF-C18 має вищі концентрації лептину, адипонектину й імунних білків, як-от EGF, MIP-1, PDGF-BB та CCL1 [63].

Нині широко використовують генетичні модифікації МСК для покращення результатів лікування стовбуровими клітинами. МСК можуть бути швидко розмножені, генетично трансдуковані вірусними векторами (аденовірусами, ретровірусами, хелпер-залежними аденовірусними та лентивірусними векторами) [64,65] або трансфіковані невірусними векторами (неорганічними наноматеріалами, катіонними пептидами). Крім того, МСК можуть бути генетично трансформовані за допомогою мікро- та наноін'єкцій, електропорації, мікропорації та нуклеофекції [66,67]. Ефективність трансдукції залежить від клітин-мішеней і вірусних векторів. Вірусні вектори мають високу ефективність трансдукції та інфекційності [66,68]. Система коротких паліндромних повторів із регулярними інтервалами (CRISPR)-Cas – простий та ефективний інструмент генної інженерії, що протестований у клінічних випробуваннях [2,67,69]. У цьому контексті з'явилися перші докази успішного й ефективного управління секретом МСК за допомогою технології редагування геному CRISPR/Cas [2].

Дослідження *in vitro* показали, що експресія інтерферону-бета (IFN- β) у МСК, трансфікованих аденовірусом, може ефективно вбивати клітини гліоми [2]. У моделі метастазів раку простати в легені МСК, що експресують IFN- β , можуть продовжувати період виживання. Можливий механізм полягає в тому, що IFN- β може сприяти апоптозу пухлинних клітин, інгібувати ангиогенез і підвищувати активність природних клітин-кілерів [2]. Аналогічно, МСК, трансфіковані аденовірусом, що експресують інтерферон- γ (IFN- γ), інгібують проліферацію та індукують апоптоз у лейкозних клітинах *in vitro* [2]. Втім, показано також: генетично модифіковані МСК, що експресують IL-12, запобігають метастазуванню та посилюють апоптоз пухлинних клітин у мишей з уже виявленими метастазами меланоми, пухлин молочної залози та гепатоми [2].

CXCR4 – хемокінетичний рецептор з 352 амінокислотами, що зв'язується з SDF-1 (stromal cell-derived factor 1) [67]. CXCR4 має трансмембранну структуру з сімома прольотами, відіграє ключову роль при деяких захворюваннях, включаючи синдром WHIM (Warts, Hypogammaglobulinemia, Infections, and Myelokathexis) [67]. Взаємодія SDF-1 і CXCR4 організовує швидку ревазуляризацію ішемізованих тканин, що має вирішальне значення для відновлення функції органів [57,67]. SDF-1 активується в місцях пошкоджень, є ефективним хемоатрактантом для рекрутування клітин, що циркулюють або знаходяться в ньому, експресують рецептор CXCR4 [67,70]. Генетична модифікація МСК для надмірної експресії CXCR4 дикої типу є перспективним підходом для поліпшення їхнього хоумінгу до місць ішемії як *in vitro*, так і під час доклінічних досліджень [57,67].

Дослідники використовували різні методи вірусної трансдукції або тимчасові методи для надекспресії CXCR4 у стовбурових клітинах [57,67]. Здебільшого вони спостерігали значне посилення міграції трансдукованих клітин у напрямі SDF-1 градієнта *in vitro* [67]. Ciullo et al. показали, що систематичне вливання екстравезикул, що отримані з клітин із надлишковою експресією CXCR4, істотно покращує кардіопротек-

цію [71]. Виявивши CXCR4 на поверхні екзосом, що одержані з генетично модифікованих клітин, автори впровадили поняття про міграцію для клітинних похідних на основі осі SDF-1/CXCR4 [67,71].

МСК із гіперекспресією bFGF або фактора росту тромбоцитів-BB (PDGF-BB) стимулюють проліферацію МСК та остеогенез. Покращення виживання МСК можливе в разі надекспресії PI3K, SDF1, CXCR4, HGF та IGF. Протизапальні гени HGF, IDO, Foxp3 та IL-10 також поліпшують терапевтичну ефективність МСК, а МСК, що трансфіковані Bcl-2, показали, крім хорошого виживання клітин, кращу резистентність до апоптозу й високу секрецію VEGF [2].

Отже, незважаючи на велику кількість виконаних досліджень і отриманих даних, сучасні уявлення про стовбурові клітини, й передусім мезенхімальні, викликають більше питань, ніж дають відповідей [72]. Сподівання отримати «чарівну паличку» для лікування всіх хвороб поступово спричинило розроблення надзвичайно складного напрямку – регенераторної медицини, що має свої досягнення та невдачі. Великий обсяг інформації з цієї галузі, часто неузгодженість, суперечливість даних і їх трактування потребують систематизації та ранжування, що мають базуватися на певних критеріях. Для цього доцільно використати центральну догму молекулярної біології, що сформульована Ф. Сікк у 1970 році [73]. Вона постулює, що універсальним механізмом реалізації спадкової інформації є шлях від ДНК до РНК і потім білка. Кінцевий результат – певний фенотип і властивості клітин, систем, що вони утворюють.

Тому базовою тезою під час визначення властивостей МСК має бути те, що вони, як і всі інші клітини організму, є результатом реалізації генетичної інформації. Втім, деякі клітини на різних етапах гістогенезу виходять з цього процесу, зупиняється прогресивна зміна їхнього геному (активація одних генів і блокування інших), характерна для процесу комітування / диференціювання. Такі клітини резидентно зберігаються в тканинах, їх визначають як стовбурові. Вони перебувають у стані пластичного спокою, а їхній геном не зазнає змін, які спричинили б комітування та диференціювання. Разом із тим, ці клітини мають певну функціональну активність, що виявляють за продукцією різних біологічно активних речовин [74]. Логічно вважати, що клітини, які виходять із процесу гістогенезу на різних стадіях, матимуть різні генетичні ландшафти, імунотипи, секреторні та пластичні властивості [75].

Вважають, що за умов фізіологічного зменшення кількості клітин у тканині або в разі ушкодження відбувається активація МСК, і в останньому випадку вона є вибуховою. Особливо важливо наголосити: за природних умов у людини активація МСК при пошкодженнях призводить до реалізації пластичної функції, що виявляють за швидким утворенням сполучнотканинного рубця. Відповідно, основний напрям диференціювання МСК – фібробластичний [76,77]. Однак такі наслідки часто вступають у конфлікт із ціллю лікування, коли ставиться завдання не утворення рубця, а відновлення паренхіми органа та його функції. Для цього потрібно зменшити надмірний розвиток сполучної тканини

(наприклад, регенерація м'яза без грубого рубця, що стане перешкодою для його повноцінного скорочення; ураження очеревини без утворення спайок) і посилити регенерацію паренхіми. У цьому аспекті також треба пам'ятати про безперечну роль МСК у патологічних явищах, як-от фіброзі, склерозі [78,79].

Висновки

1. Для отримання бажаного результату від використання МСК у медицині необхідно враховувати багато факторів. Однак відомості щодо цього питання ще фрагментарні, часто неоднозначні. Крім того, навіть врахування відомих факторів у різних комбінаціях є складним завданням під час менеджменту МСК. Це стосується і забезпечення репаративних процесів, і негативних явищ (побічних ефектів, ускладнень), що виникають під час застосування МСК.

2. Зважаючи на безумовний пріоритет генетичних і молекулярних досліджень МСК, актуальним залишається й емпіричний метод дослідження пластичних і фізіологічних властивостей МСК. Він може не тільки створювати підґрунтя для розроблення новітніх методів лікування, але й визначати напрями пошуків у генетичних і молекулярних дослідженнях.

Фінансування

Дослідження виконане в рамках НДР Національного медичного університету імені О. О. Богомольця: «Вивчити особливості відновлення ушкоджень головного мозку та периферичного нерву за умов стимуляції ендogenous мезенхімальних стовбурових клітин» за програмою наукових досліджень і розробок, що фінансуються з державного бюджету, № держреєстрації 0120U101376.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of Interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 30.01.2023

Після доопрацювання / Revised: 10.03.2023

Прийнято до друку / Accepted: 14.03.2023

Відомості про авторів:

Грабовий О. М., д-р мед. наук, професор, в. о. зав. каф. гістології та ембріології, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.

ORCID ID: 0000-0001-5705-9909

Невмержицька Н. М., асистент каф. гістології та ембріології, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-5378-2267

Яременко Л. М., д-р мед. наук, професор каф. гістології та ембріології, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.

ORCID ID: 0000-0001-7076-467X

Костинський Г. Б., д-р мед. наук, професор каф. медико-біологічних дисциплін, Приватний заклад вищої освіти «Міжнародний європейський університет», м. Київ, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-4984-9764

Демидчук А. С., канд. мед. наук, доцент каф. гістології та ембріології, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.

ORCID ID: 0000-0001-8074-2829

Кондаурова Г. Ю., канд. мед. наук, доцент каф. гістології та ембріології, Національний медичний університет

імені О. О. БОГОМОЛЬЦЯ, М. Київ, Україна.
ORCID ID: 0000-0002-3908-3881

Information about authors:

Grabovyi O. M., MD, PhD, Dsc, Professor of the Department of Histology and Embryology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

Nevmerzhytska N. M., Teaching Assistant of the Department of Histology and Embryology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

Yaremenko L. M., MD, PhD, Dsc, Professor of the Department of Histology and Embryology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

Kostynskiy H. B., MD, PhD, Dsc, Professor of the Department of Medical and Biological Disciplines, Private Higher Education Institution "International European University", Kyiv, Ukraine.

Demydchuk A. S., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Histology and Embryology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

Kondaurova H. Yu., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Histology and Embryology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

References

- [1] Dominici, M., Le Blanc, K., Mueller, I., Slaper-Cortenbach, I., Marini, F., Krause, D., Deans, R., Keating, A., Prockop, D. J., & Horwitz, E. (2006). Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy*, 8(4), 315-317. <https://doi.org/10.1080/14653240600855905>
- [2] Costa, L. A., Eiro, N., Fraile, M., Gonzalez, L. O., Saá, J., Garcia-Portabella, P., Vega, B., Schneider, J., & Vizoso, F. J. (2021). Functional heterogeneity of mesenchymal stem cells from natural niches to culture conditions: implications for further clinical uses. *Cellular and molecular life sciences: CMLS*, 78(2), 447-467. <https://doi.org/10.1007/s00018-020-03600-0>
- [3] Berebichez-Fridman, R., & Montero-Olvera, P. R. (2018). Sources and Clinical Applications of Mesenchymal Stem Cells: State-of-the-art review. *Sultan Qaboos University medical journal*, 18(3), e264-e277. <https://doi.org/10.18295/squmj.2018.18.03.002>
- [4] Mastrolia, I., Foppiani, E. M., Murgia, A., Candini, O., Samarelli, A. V., Grisendi, G., Veronesi, E., Horwitz, E. M., & Dominici, M. (2019). Challenges in Clinical Development of Mesenchymal Stromal/Stem Cells: Concise Review. *Stem cells translational medicine*, 8(11), 1135-1148. <https://doi.org/10.1002/sctm.19-0044>
- [5] Mathot, F., Shin, A. Y., & Van Wijnen, A. J. (2019). Targeted stimulation of MSCs in peripheral nerve repair. *Gene*, 710, 17-23. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2019.02.078>
- [6] Maqsood, M., Kang, M., Wu, X., Chen, J., Teng, L., & Qiu, L. (2020). Adult mesenchymal stem cells and their exosomes: Sources, characteristics, and application in regenerative medicine. *Life sciences*, 256, 118002. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118002>
- [7] Hu, M. S., Borrelli, M. R., Lorenz, H. P., Longaker, M. T., & Wan, D. C. (2018). Mesenchymal Stromal Cells and Cutaneous Wound Healing: A Comprehensive Review of the Background, Role, and Therapeutic Potential. *Stem cells international*, 2018, 6901983. <https://doi.org/10.1155/2018/6901983>
- [8] Shafei, A. E., Ali, M. A., Ghanem, H. G., Shehata, A. I., Abdelgawad, A. A., Handal, H. R., Talaat, K. A., Ashaal, A. E., & El-Shal, A. S. (2017). Mesenchymal stem cell therapy: A promising cell-based therapy for treatment of myocardial infarction. *The journal of gene medicine*, 19(12), 10.1002/jgm.2995. <https://doi.org/10.1002/jgm.2995>
- [9] Brown, C., McKee, C., Bakshi, S., Walker, K., Hakman, E., Halassy, S., Svinarich, D., Dodds, R., Govind, C. K., & Chaudhry, G. R. (2019). Mesenchymal stem cells: Cell therapy and regeneration potential. *Journal of tissue engineering and regenerative medicine*, 13(9), 1738-1755. <https://doi.org/10.1002/term.2914>
- [10] Labusca, L., Herea, D. D., & Mashayekhi, K. (2018). Stem cells as delivery vehicles for regenerative medicine-challenges and perspectives. *World journal of stem cells*, 10(5), 43-56. <https://doi.org/10.4252/wjsc.v10.i5.43>
- [11] Cagliani, J., Grande, D., Molmenti, E. P., Miller, E. J., & Rilo, H. L. R. (2017). Immunomodulation by Mesenchymal Stromal Cells and Their Clinical Applications. *Journal of stem cell and regenerative biology*, 3(2), 10.15436/2471-0598.17.022. <https://doi.org/10.15436/2471-0598.17.022>
- [12] Wu, R., Liu, C., Deng, X., Chen, L., Hao, S., & Ma, L. (2020). Enhanced alleviation of aGVHD by TGF- β 1-modified mesenchymal stem cells in mice through shifting M Φ into M2 phenotype and promoting the differentiation of Treg cells. *Journal of cellular and molecular medicine*, 24(2), 1684-1699. <https://doi.org/10.1111/jcmm.14862>
- [13] Liu, S., Liu, F., Zhou, Y., Jin, B., Sun, Q., & Guo, S. (2020). Immunosuppressive Property of MSCs Mediated by Cell Surface Receptors. *Frontiers in immunology*, 11, 1076. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01076>
- [14] Domenis, R., Cifù, A., Quaglia, S., Pistis, C., Moretti, M., Vicario, A., Parodi, P. C., Fabris, M., Niazi, K. R., Soon-Shiong, P., & Curcio, F. (2018). Pro inflammatory stimuli enhance the immunosuppressive functions of adipose mesenchymal stem cells-derived exosomes. *Scientific reports*, 8(1), 13325. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-31707-9>
- [15] Hastreiter, A. A., Dos Santos, G. G., Makiyama, E. N., Santos, E. W. C., Borelli, P., & Fock, R. A. (2021). Effects of protein malnutrition on hematopoietic regulatory activity of bone marrow mesenchymal stem cells. *The Journal of nutritional biochemistry*, 93, 108626. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2021.108626>
- [16] Jiang, W., & Xu, J. (2020). Immune modulation by mesenchymal stem cells. *Cell proliferation*, 53(1), e12712. <https://doi.org/10.1111/cpr.12712>
- [17] Müller, L., Tunger, A., Wobus, M., von Bonin, M., Towers, R., Bornhäuser, M., Dazzi, F., Wehner, R., & Schmitz, M. (2021). Immunomodulatory Properties of Mesenchymal Stromal Cells: An Update. *Frontiers in cell and developmental biology*, 9, 637725. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.637725>
- [18] Hassanzadeh, A., Rahman, H. S., Markov, A., Endjun, J. J., Zekiy, A. O., Chartrand, M. S., Beheshthkoo, N., Kouhbanani, M. A. J., Marofi, F., Nikoo, M., & Jarahian, M. (2021). Mesenchymal stem/stromal cell-derived exosomes in regenerative medicine and cancer; overview of development, challenges, and opportunities. *Stem cell research & therapy*, 12(1), 297. <https://doi.org/10.1186/s13287-021-02378-7>
- [19] Shimizu, Y., Ntege, E. H., & Sunami, H. (2022). Current regenerative medicine-based approaches for skin regeneration: A review of literature and a report on clinical applications in Japan. *Regenerative therapy*, 21, 73-80. <https://doi.org/10.1016/j.reth.2022.05.008>
- [20] Alonso-Goulart, V., Carvalho, L. N., Marinho, A. L. G., de Oliveira Souza, B. L., de Aquino Pinto Palis, G., Lage, H. G. D., de Lima, I. L., Guimarães, L. D., Peres, L. C., Silveira, M. M., Lopes, G. H. N. L., Ferreira, L. B., & de Souza Castro-Filice, L. (2021). Biomaterials and Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells for Regenerative Medicine: A Systematic Review. *Materials*, 14(16), 4641. <https://doi.org/10.3390/ma14164641>
- [21] Pushp, P., Sahoo, B., Ferreira, F. C., Sampaio Cabral, J. M., Fernandes-Platzgummer, A., & Gupta, M. K. (2020). Functional comparison of beating cardiomyocytes differentiated from umbilical cord-derived mesenchymal/stromal stem cells and human foreskin-derived induced pluripotent stem cells. *Journal of biomedical materials research. Part A*, 108(3), 496-514. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.36831>
- [22] Berebichez-Fridman, R., Gómez-García, R., Granados-Montiel, J., Berebichez-Fastlicht, E., Olivos-Meza, A., Granados, J., Velasquillo, C., & Ibarra, C. (2017). The Holy Grail of Orthopedic Surgery: Mesenchymal Stem Cells-Their Current Uses and Potential Applications. *Stem cells international*, 2017, 2638305. <https://doi.org/10.1155/2017/2638305>
- [23] Wartalski, K., Gorczyca, G., Wiater, J., Tabarowski, Z., & Duda, M. (2021). Porcine ovarian cortex-derived putative stem cells can differentiate into endothelial cells in vitro. *Histochemistry and cell biology*, 156(4), 349-362. <https://doi.org/10.1007/s00418-021-02016-6>
- [24] Afjeh-Dana, E., Naserzadeh, P., Moradi, E., Hosseini, N., Seifalian, A. M., & Ashtari, B. (2022). Stem Cell Differentiation into Cardiomyocytes: Current Methods and Emerging Approaches. *Stem cell reviews and reports*, 18(8), 2566-2592. <https://doi.org/10.1007/s12015-021-10280-1>
- [25] Luce, E., Messina, A., Duclos-Vallée, J. C., & Dubart-Kupferschmitt, A. (2021). Advanced Techniques and Awaited Clinical Applications for Human Pluripotent Stem Cell Differentiation into Hepatocytes. *Hepatology*, 74(2), 1101-1116. <https://doi.org/10.1002/hep.31705>
- [26] Chen, H., Li, S., Xu, W., Hong, Y., Dou, R., Shen, H., Liu, X., Wu, T., & He, J. C. (2021). Interleukin-17A promotes the differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells into neuronal cells. *Tissue & cell*, 69, 101482. <https://doi.org/10.1016/j.tice.2020.101482>
- [27] Ning, K., Yang, B., Chen, M., Man, G., Liu, S., Wang, D. E., & Xu, H. (2022). Functional Heterogeneity of Bone Marrow Mesenchymal Stem Cell Subpopulations in Physiology and Pathology. *International journal of molecular sciences*, 23(19), 11928. <https://doi.org/10.3390/ijms231911928>
- [28] Chopra, H., Hung, M. K., Kwong, D. L., Zhang, C. F., & Pow, E. H. N. (2018). Insights into Endothelial Progenitor Cells: Origin, Classification, Potentials, and Prospects. *Stem cells international*, 2018, 9847015. <https://doi.org/10.1155/2018/9847015>
- [29] Alizadeh, R., Bagher, Z., Kamrava, S. K., Falah, M., Ghasemi Hamidabadi, H., Eskandarian Boroujeni, M., Mohammadi, F., Khodaverdi, S., Zare-Sadeghi, A., Olya, A., & Komeili, A. (2019). Differentiation of human mesenchymal stem cells (MSC) to dopaminergic neurons: A comparison between Wharton's Jelly and olfactory mucosa as sources

- of MSCs. *Journal of chemical neuroanatomy*, 96, 126-133. <https://doi.org/10.1016/j.jchemneu.2019.01.003>
- [30] Kozłowska, U., Krawczyński, A., Futoma, K., Jurek, T., Rorat, M., Patrzalek, D., & Klimczak, A. (2019). Similarities and differences between mesenchymal stem/progenitor cells derived from various human tissues. *World journal of stem cells*, 11(6), 347-374. <https://doi.org/10.4252/wjsc.v11.i6.347>
- [31] Wang, Y., Xu, J., Chang, L., Meyers, C. A., Zhang, L., Broderick, K., Lee, M., Peault, B., & James, A. W. (2019). Relative contributions of adipose-resident CD146⁺ pericytes and CD34⁺ adventitial progenitor cells in bone tissue engineering. *NPJ Regenerative medicine*, 4, 1. <https://doi.org/10.1038/s41536-018-0063-2>
- [32] Uemura, M. T., Maki, T., Ihara, M., Lee, V. M. Y., & Trojanowski, J. Q. (2020). Brain Microvascular Pericytes in Vascular Cognitive Impairment and Dementia. *Frontiers in aging neuroscience*, 12, 80. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2020.00080>
- [33] Zimmermann, K. (1923). Der feinere bau der blutcapillaren. *Zeitschrift für Anatomie und Entwicklungsgeschichte*, 68(1), 29-109. <https://doi.org/10.1007/BF02593544>
- [34] Beard, D. J., Brown, L. S., & Sutherland, B. A. (2020). The rise of pericytes in neurovascular research. *Journal of cerebral blood flow and metabolism*, 40(12), 2366-2373. <https://doi.org/10.1177/0271678X20958497>
- [35] Shaw, I., Rider, S., Mullins, J., Hughes, J., & Péault, B. (2018). Pericytes in the renal vasculature: roles in health and disease. *Nature reviews. Nephrology*, 14(8), 521-534. <https://doi.org/10.1038/s41581-018-0032-4>
- [36] Yamazaki, T., & Mukoyama, Y. S. (2018). Tissue Specific Origin, Development, and Pathological Perspectives of Pericytes. *Frontiers in cardiovascular medicine*, 5, 78. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2018.00078>
- [37] Andrzejewska, A., Lukomska, B., & Janowski, M. (2019). Concise Review: Mesenchymal Stem Cells: From Roots to Boost. *Stem cells*, 37(7), 855-864. <https://doi.org/10.1002/stem.3016>
- [38] Mohamed-Ahmed, S., Fristad, I., Lie, S. A., Suliman, S., Mustafa, K., Vindenes, H., & Idris, S. B. (2018). Adipose-derived and bone marrow mesenchymal stem cells: a donor-matched comparison. *Stem cell research & therapy*, 9(1), 168. <https://doi.org/10.1186/s13287-018-0914-1>
- [39] Yamatani, Y., & Nakai, K. (2022). Comprehensive comparison of gene expression diversity among a variety of human stem cells. *NAR genomics and bioinformatics*, 4(4), lqac087. <https://doi.org/10.1093/nargab/lqac087>
- [40] He, Q., Ye, Z., Zhou, Y., & Tan, W. S. (2018). Comparative study of mesenchymal stem cells from rat bone marrow and adipose tissue. *Turkish journal of biology = Turk biyoloji dergisi*, 42, 477-489. <https://doi.org/10.3906/biy-1802-52>
- [41] Kargozar, S., Mozafari, M., Hashemian, S. J., Brouki Milan, P., Hamzehlou, S., Soleimani, M., Joghataei, M. T., Gholipourmalekabadi, M., Korourian, A., Mousavizadeh, K., & Seifalian, A. M. (2018). Osteogenic potential of stem cells-seeded bioactive nanocomposite scaffolds: A comparative study between human mesenchymal stem cells derived from bone, umbilical cord Wharton's jelly, and adipose tissue. *Journal of biomedical materials research. Part B, Applied biomaterials*, 106(1), 61-72. <https://doi.org/10.1002/jbm.b.33814>
- [42] Sun, Y., Chen, S., Zhang, X., & Pei, M. (2019). Significance of Cellular Cross-Talk in Stromal Vascular Fraction of Adipose Tissue in Neovascularization. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 39(6), 1034-1044. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.119.312425>
- [43] Mastrangelo, F., Scacco, S., Ballini, A., Quaresima, R., Gnoni, A., De Vito, D., Scarano, A., Dipalma, G., Gargiulo Isacco, C., Cantore, S., Coscia, M. F., Pettini, F., Sammartino, G., Cicciù, M., Conti, P., & Lo Muzio, L. (2019). A pilot study of human mesenchymal stem cells from visceral and sub-cutaneous fat tissue and their differentiation to osteogenic phenotype. *European review for medical and pharmacological sciences*, 23(7), 2924-2934. https://doi.org/10.26355/eurev_201904_17572
- [44] Lee, Y. K., Chung, Y., Lee, J. H., Chun, J. M., & Park, J. H. (2020). The Intricate Role of p53 in Adipocyte Differentiation and Function. *Cells*, 9(12), 2621. <https://doi.org/10.3390/cells9122621>
- [45] Velletri, T., Huang, Y., Wang, Y., Li, Q., Hu, M., Xie, N., Yang, Q., Chen, X., Chen, Q., Shou, P., Gan, Y., Candi, E., Annicchiarico-Petruzzelli, M., Agostini, M., Yang, H., Melino, G., Shi, Y., & Wang, Y. (2021). Loss of p53 in mesenchymal stem cells promotes alteration of bone remodeling through negative regulation of osteoprotegerin. *Cell death and differentiation*, 28(1), 156-169. <https://doi.org/10.1038/s41418-020-0590-4>
- [46] Zhang, Y., Zhong, Y., Liu, W., Zheng, F., Zhao, Y., Zou, L., & Liu, X. (2022). PFKFB3-mediated glycometabolism reprogramming modulates endothelial differentiation and angiogenic capacity of placenta-derived mesenchymal stem cells. *Stem cell research & therapy*, 13(1), 391. <https://doi.org/10.1186/s13287-022-03089-3>
- [47] Phunikom, N., Boonmuen, N., Kheolamai, P., Suksen, K., Manochant, S., Tantrawatpan, C., & Tantikanlayaporn, D. (2021). Andrographolide promotes proliferative and osteogenic potentials of human placenta-derived mesenchymal stem cells through the activation of Wnt/β-catenin signaling. *Stem cell research & therapy*, 12(1), 241. <https://doi.org/10.1186/s13287-021-02312-x>
- [48] Zhang, Y., Liu, S., Guo, W., Wang, M., Hao, C., Gao, S., Zhang, X., Li, X., Chen, M., Jing, X., Wang, Z., Peng, J., Lu, S., & Guo, Q. (2018). Human umbilical cord Wharton's jelly mesenchymal stem cells combined with an acellular cartilage extracellular matrix scaffold improve cartilage repair compared with microfracture in a caprine model. *Osteoarthritis and cartilage*, 26(7), 954-965. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2018.01.019>
- [49] Pérez, S. E., & Haidar, Z. S. (2021). Prologue: Oro-Dental-Derived Stromal Cells for Cranio-Maxillo-Facial Tissue Engineering-Past, Present and Future. In *Biomechanics and Functional Tissue Engineering*. IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/intechopen.95090>
- [50] Mead, B., Logan, A., Berry, M., Leadbeater, W., & Scheven, B. A. (2014). Paracrine-mediated neuroprotection and neurogenesis of axotomized retinal ganglion cells by human dental pulp stem cells: comparison with human bone marrow and adipose-derived mesenchymal stem cells. *PLoS one*, 9(10), e109305. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0109305>
- [51] Čamerlik, K., Mihelič, A., Mihalič, R., Marolt Presen, D., Janež, A., Trebše, R., Marc, J., & Zupan, J. (2019). Skeletal-muscle-derived mesenchymal stem/stromal cells from patients with osteoarthritis show superior biological properties compared to bone-derived cells. *Stem cell research*, 38, 101465. <https://doi.org/10.1016/j.scr.2019.101465>
- [52] Wang, J. P., Liao, Y. T., Wu, S. H., Chiang, E. R., Hsu, S. H., Tseng, T. C., & Hung, S. C. (2020). Mesenchymal stem cells from a hypoxic culture improve nerve regeneration. *Journal of tissue engineering and regenerative medicine*, 14(12), 1804-1814. <https://doi.org/10.1002/term.3136>
- [53] Salazar-Noratto, G. E., Luo, G., Denoed, C., Padrona, M., Moya, A., Bendsidhoum, M., Bizios, R., Potier, E., Logeart-Avramoglou, D., & Petite, H. (2020). Understanding and leveraging cell metabolism to enhance mesenchymal stem cell transplantation survival in tissue engineering and regenerative medicine applications. *Stem cells*, 38(1), 22-33. <https://doi.org/10.1002/stem.3079>
- [54] Podsednik, A., Cabrejo, R., & Rosen, J. (2022). Adipose Tissue Uses in Peripheral Nerve Surgery. *International journal of molecular sciences*, 23(2), 644. <https://doi.org/10.3390/ijms23020644>
- [55] Nombela-Arrieta, C., Ritz, J., & Silberstein, L. E. (2011). The elusive nature and function of mesenchymal stem cells. *Nature reviews. Molecular cell biology*, 12(2), 126-131. <https://doi.org/10.1038/nrm3049>
- [56] Zhou, T., Yuan, Z., Weng, J., Pei, D., Du, X., He, C., & Lai, P. (2021). Challenges and advances in clinical applications of mesenchymal stromal cells. *Journal of hematology & oncology*, 14(1), 24. <https://doi.org/10.1186/s13045-021-01037-x>
- [57] Ullah, M., Liu, D. D., & Thakor, A. S. (2019). Mesenchymal Stromal Cell Homing: Mechanisms and Strategies for Improvement. *iScience*, 15, 421-438. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2019.05.004>
- [58] Squillaro, T., Peluso, G., & Galderisi, U. (2016). Clinical Trials With Mesenchymal Stem Cells: An Update. *Cell transplantation*, 25(5), 829-848. <https://doi.org/10.3727/096368915X689622>
- [59] Song, L., Webb, N. E., Song, Y., & Tuan, R. S. (2006). Identification and functional analysis of candidate genes regulating mesenchymal stem cell self-renewal and multipotency. *Stem cells*, 24(7), 1707-1718. <https://doi.org/10.1634/stemcells.2005-0604>
- [60] Ballini, A., Di Benedetto, A., De Vito, D., Scarano, A., Scacco, S., Perillo, L., Posa, F., Dipalma, G., Quadruano, F., Contaldo, M., Grano, M., Brunetti, G., Colaianni, G., Di Cosola, M., Cantore, S., & Mori, G. (2019). Stemness genes expression in naive vs. osteodifferentiated human dental-derived stem cells. *European review for medical and pharmacological sciences*, 23(7), 2916-2923. https://doi.org/10.26355/eurev_201904_17570
- [61] Petrenko, Y., Vackova, I., Kekulova, K., Chudickova, M., Koci, Z., Turnovcova, K., Kupcova Skalnikova, H., Vodicka, P., & Kubinova, S. (2020). A Comparative Analysis of Multipotent Mesenchymal Stromal Cells derived from Different Sources, with a Focus on Neuroregenerative Potential. *Scientific reports*, 10(1), 4290. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-61167-z>
- [62] Jauković, A., Kukulj, T., Trivanović, D., Okić-Dorđević, I., Obradović, H., Miletić, M., Petrović, V., Mojsilović, S., & Bugarski, D. (2021). Modulating stemness of mesenchymal stem cells from exfoliated deciduous and permanent teeth by IL-17 and bFGF. *Journal of cellular physiology*, 236(11), 7322-7341. <https://doi.org/10.1002/jcp.30399>
- [63] Ren, J., Ward, D., Chen, S., Tran, K., Jin, P., Sabatino, M., Robey, P. G., & Stroncek, D. F. (2018). Comparison of human bone marrow stromal cells cultured in human platelet growth factors and fetal bovine serum. *Journal of translational medicine*, 16(1), 65. <https://doi.org/10.1186/s12967-018-1400-3>
- [64] Yu, J., Vodyanik, M. A., Smuga-Otto, K., Antosiewicz-Bourget, J., Frane, J. L., Tian, S., Nie, J., Jonsdottir, G. A., Ruotti, V., Stewart, R., Slukvin, I. I., & Thomson, J. A. (2007). Induced pluripotent stem cell lines derived from human somatic cells. *Science (New*

- York, N. Y.), 318(5858), 1917-1920. <https://doi.org/10.1126/science.1151526>
- [65] Keshavarz Shahbaz, S., Mansourabadi, A. H., & Jafari, D. (2022). Genetically engineered mesenchymal stromal cells as a new trend for treatment of severe acute graft-versus-host disease. *Clinical and experimental immunology*, 208(1), 12-24. <https://doi.org/10.1093/cei/uxac016>
- [66] Rowe, R. G., & Daley, G. Q. (2019). Induced pluripotent stem cells in disease modelling and drug discovery. *Nature reviews. Genetics*, 20(7), 377-388. <https://doi.org/10.1038/s41576-019-0100-z>
- [67] Bidkhorji, H. R., Bahrami, A. R., Farshchian, M., Heirani-Tabasi, A., Mirahmadi, M., Hasanzadeh, H., Ahmadiankia, N., Faridhosseini, R., Dastpak, M., Shabgah, A. G., & Matin, M. M. (2021). Mesenchymal Stem/Stromal Cells Overexpressing CXCR4^{R334K} Revealed Enhanced Migration: A Lesson Learned from the Pathogenesis of WHIM Syndrome. *Cell transplantation*, 30, 9636897211054498. <https://doi.org/10.1177/09636897211054498>
- [68] Kim, J. Y., Nam, Y., Rim, Y. A., & Ju, J. H. (2022). Review of the Current Trends in Clinical Trials Involving Induced Pluripotent Stem Cells. *Stem cell reviews and reports*, 18(1), 142-154. <https://doi.org/10.1007/s12015-021-10262-3>
- [69] Golchin, A., Shams, F., & Karami, F. (2020). Advancing Mesenchymal Stem Cell Therapy with CRISPR/Cas9 for Clinical Trial Studies. *Advances in experimental medicine and biology*, 1247, 89-100. https://doi.org/10.1007/5584_2019_459
- [70] Chen, Z., Chen, Q., Du, H., Xu, L., & Wan, J. (2018). Mesenchymal stem cells and CXCR4 chemokine receptor 4 overexpression improved the therapeutic effect on colitis via mucosa repair. *Experimental and therapeutic medicine*, 16(2), 821-829. <https://doi.org/10.3892/etm.2018.6233>
- [71] Ciullo, A., Biemmi, V., Milano, G., Bolis, S., Cervio, E., Fertig, E. T., Gherghiceanu, M., Moccetti, T., Camici, G. G., Vassalli, G., & Barile, L. (2019). Exosomal Expression of CXCR4 Targets Cardioprotective Vesicles to Myocardial Infarction and Improves Outcome after Systemic Administration. *International journal of molecular sciences*, 20(3), 468. <https://doi.org/10.3390/ijms20030468>
- [72] Lukomska, B., Stanaszek, L., Zuba-Surma, E., Legosz, P., Sarzynska, S., & Drela, K. (2019). Challenges and Controversies in Human Mesenchymal Stem Cell Therapy. *Stem cells international*, 2019, 9628536. <https://doi.org/10.1155/2019/9628536>
- [73] Crick F. (1970). Central dogma of molecular biology. *Nature*, 227(5258), 561-563. <https://doi.org/10.1038/227561a0>
- [74] Ahangar, P., Mills, S. J., & Cowin, A. J. (2020). Mesenchymal Stem Cell Secretome as an Emerging Cell-Free Alternative for Improving Wound Repair. *International journal of molecular sciences*, 21(19), 7038. <https://doi.org/10.3390/ijms21197038>
- [75] Galderisi, U., Peluso, G., & Di Bernardo, G. (2022). Clinical Trials Based on Mesenchymal Stromal Cells are Exponentially Increasing: Where are We in Recent Years?. *Stem cell reviews and reports*, 18(1), 23-36. <https://doi.org/10.1007/s12015-021-10231-w>
- [76] Sveiven, S. N., & Nordgren, T. M. (2020). Lung-resident mesenchymal stromal cells are tissue-specific regulators of lung homeostasis. *American journal of physiology. Lung cellular and molecular physiology*, 319(2), L197-L210. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00049.2020>
- [77] Ugurlu, B., & Karaoz, E. (2020). Comparison of similar cells: Mesenchymal stromal cells and fibroblasts. *Acta histochemica*, 122(8), 151634. <https://doi.org/10.1016/j.acthis.2020.151634>
- [78] Maruyama, K., & Imanaka-Yoshida, K. (2022). The Pathogenesis of Cardiac Fibrosis: A Review of Recent Progress. *International journal of molecular sciences*, 23(5), 2617. <https://doi.org/10.3390/ijms23052617>
- [79] Wang, Y., Yu, F., Li, A., He, Z., Qu, C., He, C., Ma, X., & Zhan, H. (2022). The progress and prospect of natural components in rhubarb (*Rheum ribes* L.) in the treatment of renal fibrosis. *Frontiers in pharmacology*, 13, 919967. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.919967>