

ИММУННЫЕ ПРИВИЛЕГИИ КАК РЕЗУЛЬТАТ ВЗАИМНОЙ РЕГУЛЯЦИИ ИММУННОЙ И СТВОЛОВОЙ СИСТЕМ

Обзор

© 2023 Д.В. Карпенко

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России,
лаборатория эпигенетической регуляции кроветворения,
125167 Москва, Россия; электронная почта: d_@list.ru

Поступила в редакцию 19.06.2023

После доработки 09.10.2023

Принята к публикации 10.10.2023

Иммунные привилегии раковых стволовых клеток — хорошо известная и широко изучаемая проблема, поскольку наличие таких клеток в опухолях ассоциируется с рефрактерностью, рецидивированием и метастазированием. Накапливающиеся данные также свидетельствуют о наличии иммунных привилегий у непатологических стволовых клеток в дополнение к другим механизмам их защиты от повреждающих факторов. Такое сходство между патологическими и нормальными стволовыми клетками ставит вопрос о том, почему стволовые клетки обладают таким потенциально опасным свойством. Регуляции жизненно важных процессов контроля аутоиммунитета и регенерации при взаимодействии между иммунными клетками, стволовыми клетками и их микроокружением рассматриваются в обзоре как определяющие для формирования иммунных привилегий стволовых клеток. Отмечается глубокая взаимная интеграция в регуляции стволовых и иммунных клеток. Исходя из многообразия и сложности взаиморегуляции стволовых клеток, их микроокружения и иммунной системы, я предлагаю использовать термин «стволовая система».

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: аутоиммунитет, регенерация, стволовая клетка, раковая стволовая клетка, стволовая система, иммунные привилегии, нестин.

DOI: 10.31857/S0320972523110131, **EDN:** MMKBQY

ВВЕДЕНИЕ

Развитие хирургии и, в частности, техник по трансплантациям привело к необходимости обучаться на моделях животных. Это привело естественным образом к обнаружению реакций отторжения аллогенных трансплантатов и обнаружению иммунных привилегий. Так, первые упоминания по иммунопривилегированности относятся к концу XIX века [1, 2], когда офтальмолог заметил, что трансплантат кожи мыши, посаженный в переднюю камеру глаза собаки, демонстрировал более длительное выживание. В своей работе Shirai [3] показал приживление раковых клеток, посаженных от стороннего донора в головной мозг, в противовес отторжению при подсадке в

другие ткани. Другая работа [4] показала, что подсадка фрагмента аутологичной селезенки в головной мозг вместе с опухолевыми клетками приводит к гибели последних. Также было показано, что предварительная иммунизация реципиента приводит к отторжению трансплантата кожи в мозге мыши [5]. Трансплантации до сих пор являются важным звеном, позволяющим *in vivo* изучение деталей иммунных привилегий во взаимодействии сложных систем организма, дополняющим методы современной молекулярной биологии и биоинформатики.

Изначально основной гипотезой, объясняющей формирование иммунных привилегий в органах, являлось существование области, изолированной от клеток иммунной системы.

Принятые сокращения: CSC — раковые стволовые клетки; GFP — зеленый флуоресцентный белок; HSC — стволовые кроветворные клетки; MC — мезенхимные клетки; MHC — главный комплекс гистосовместимости; MSC — мезенхимные стволовые клетки; MUSE — мультилинейно-дифференцирующиеся стрессоустойчивые клетки; T-reg — регуляторные Т-лимфоциты.

Однако показанная миграция периферических иммунных клеток через целостный гемато-энцефалический барьер и активная регуляция макрофагов и лимфоцитов нейронами и глией [6] заставила пересмотреть взгляд на иммунопривилегированность как на свойство изолированной от иммунной системы области органа. Более того, территория мозга может быть выделена как особая иммунная территория [7]. Также широко известно, что нарушение целостности одного глаза может привести к возникновению иммунной реакции и атаке на контралатеральный глаз [8]. Помимо барьерных механизмов, особое внимание уделяется микроокружению внутри глаза, а также участию иммунных клеток и, в частности, регуляторных Т-лимфоцитов (T-reg) в качестве ключевых факторов формирования иммунопривилегированной территории глаза [9, 10]. Согласно современным данным, в формировании иммунных привилегий глаза участвуют субпопуляции CD8 и CD4 T-reg как в передней камере самого глаза, так и в селезёнке [10]. Для плаценты и плода одна из теорий их иммунопривилегированности также ассоциируется со слоем регуляторных Т-клеток, экспрессирующих факторы HO-1, LIF, TGF- β и IL-10 [11]. Имуногенность аутологичной спермы, показанная на свинье [12], также означает, что семенники являются иммунопривилегированными. К механизмам иммунной привилегированности семенников относят как клеточные барьеры, выстроенные клетками Сертоли [13], так и механизмы цитокиновых регуляций, супрессирующих иммунную реакцию [14, 15]. Меланоциты способны мигрировать в волосяные фолликулы, где они не подвергаются уничтожению иммунной системой при гетеротипической трансплантации [16]. Это позволяет отнести волосяные фолликулы к иммунопривилегированным областям организма [16, 17]. Механизмы иммунной привилегированности обнаруживают также в суставных хрящах [18–20].

Отдельный интерес представляют случаи использования механизмов иммунной привилегии опухолями [21–24]. Иммуносупрессивное микроокружение рака может значительно варьироваться, используя широкий спектр регуляции, включающий экспрессию сигнальных цитокинов, метаболическое изменение микроокружения, иммунные контрольные точки на раковых клетках и вовлечение иммунных клеток, поляризованных в противовоспалительные [23, 25–28]. При этом изученность механизмов и количество литературных данных по ним сильно варьируется, полный обзор механизмов, для которых продемонстрирова-

но участие в формировании иммунных привилегий при онкологических заболеваниях, требует отдельного рассмотрения.

Накопленные экспериментальные данные позволяют выделить широкий спектр как механизмов иммунных привилегий, так и областей организма с иммунными привилегиями, не ограничивающихся барьерными органами. Сила иммунных привилегий при этом является не абсолютным понятием и может в значительной степени варьироваться и находится в зависимости от многих факторов [29, 30]. В зависимости от силы иммунных привилегий могут выделяться промежуточные термины. Например, способность иммунного ускользания (*immune evasive*) отражает способность временно избегать иммунного ответа, что выражается в относительно более длительной выживаемости аллогенного трансплантата, но неспособности избежать воздействия иммунитета полностью [31].

ИММУННЫЕ ПРИВИЛЕГИИ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

Более ранние исследования демонстрируют ускользание стволовых клеток от цитотоксического действия иммунных клеток для кроветворных стволовых клеток [32], эмбриональных стволовых клеток [33], а далее — для мезенхимных [34] и нейральных стволовых клеток [35]. Работы показывают, что снижение экспрессии молекул главного комплекса гистосовместимости (МНС) снимает надзор от цитотоксических (CD8⁺) Т-лимфоцитов, а также, что естественные киллеры (NK) не атакуют стволовые клетки независимо от экспрессии МНС.

Недавняя работа Agudo et al. [36] демонстрирует иммунную привилегированность как собственное свойство рассмотренных в работе стволовых клеток. В работе были использованы трансгенные мыши, экспрессирующие зеленый флуоресцентный белок (GFP) в LGR5⁺ стволовых клетках, и CD8⁺ Т-клетки с Т-клеточным рецептором, аффинным к пептидам GFP, в составе комплекса МНС I, т.е. уничтожающие GFP-продуцирующие клетки *in vivo*. Авторы проделали тщательную работу и показали, что можно выделить субпопуляции стволовых клеток, не подверженных иммунному надзору в волосяных фолликулах и мышцах, но не в кишечнике, яичниках или молочной железе. Состояние покоя было выделено как определяющее свойство субпопуляций стволовых клеток, ускользающих от иммунного надзора. В покоящихся стволо-

вых клетках снижена экспрессия МНС I и β_2 -микроглобулина (B2m). Также было показано значительное снижение экспрессии рецепторов и транскрипционных факторов Irf3, Irf5, Stat1 и Stat3, отвечающих на воспаление. Авторы показали, что данная субпопуляция стволовых клеток не активирует эффекторные Т-клетки и не подвергается воздействию иммунной системы, однако при стимулах, активирующих пролиферацию покоящихся стволовых клеток, эти свойства утрачиваются. Отсутствие или значительное снижение МНС I на поверхности клеток должно приводить к активации NK и уничтожению ими таких клеток, чего не наблюдалось в описываемой работе. Это подразумевает существование и иных механизмов защиты покоящихся стволовых клеток от иммунитета.

Исходя из приведённых результатов [36], особый интерес представляют длительно-репопулирующие стволовые кроветворные клетки (HSC), которые редко делятся и в основном пребывают в покоящемся состоянии [37]. Иммуногенность общей массы клеток аллогенного костного мозга не вызывает сомнений [31, 38], однако это не исключает возможности присутствия минорных клеточных популяций, обладающих иммунопривилегированностью. Так, в работе на мышах показано, что нишевые CD150^{high} T-reg участвуют в формировании иммунных привилегий аллогенных HSC [39]. Одновременно с этим авторы показывают участие нишевых T-reg в защите HSC от оксидативного стресса и удержании их в состоянии покоя посредством аденозина, генерируемого рецепторами CD39 на поверхности T-reg. Однако авторы не связывают состояние покоя стволовых клеток и иммунную привилегированность как причину и следствие.

Значительный интерес вызывает также субпопуляция мезенхимных стволовых клеток (MSC), которые служат источником стромы как в костном мозге, так и органах, и тканях по всему организму, из-за их иммуносупрессивной активности и склонности находиться в покоящемся состоянии *in vivo* [40, 41]. Научная позиция относительно иммунных привилегий мезенхимных клеток (MC) неоднозначна. Несмотря на предпосылки и демонстрацию значительного иммуномодулирующего потенциала [34], MC и MSC классифицировались как клетки, не имеющие иммунных привилегий [31, 42–45]. Вместе с тем работы, демонстрирующие иммунные привилегии покоящихся стволовых клеток [36, 39], в том числе и раковых [46, 47], приводят к обратному заключению и ассоциации мезенхимного фено-

типа клетки с иммунными привилегиями [48]. В нашей недавней работе мы показали иммунные привилегии MSC [49]. Мы использовали модель очагов эктопического кроветворения, взяв в качестве донора костного мозга трансгенных мышей Nestin–GFP, экспрессирующих GFP в стволовых клетках под промоторной активностью нестина, и сажая трансплантат под капсулу почки изогенных мышей дикого типа с полной некомпрометированной иммунной системой. Иммунные привилегии также отмечаются для мультилинейно-дифференцирующихся стрессоустойчивых клеток (MUSE), выделяемых как SSEA-3⁺ субпопуляция MC [50]. Было показано выживание в течение нескольких недель аллогенных и ксеногенных MUSE, введённых внутривенно кроликам без иммунной супрессии [51]. Несмотря на различия в подходах к фенотипированию субпопуляций, сходство функциональных характеристик SSEA-3⁺ MUSE и NES–GFP⁺ MSC [40, 49, 50] даёт основания предполагать, что они представляют одну общую субпопуляцию. Согласно литературным данным, MUSE экспрессируют нестин [52]. Ранее, основываясь на наших результатах и литературных данных, мы указывали на связь между экспрессией нестина и популяцией иммунопривилегированных клеток. Такие нестин-экспрессирующие стволовые клетки обнаруживаются в различных частях взрослого организма и органах различного эмбрионального происхождения: как на примере изученных нами иммунопривилегированных клеток, в частности MSC, так и других иммунопривилегированных стволовых клеток, таких как мышечные стволовые клетки и стволовые клетки волосяного фолликула [49], а также стволовых клеток других иммунопривилегированных территорий: яичка [53], хряща [54], головного мозга [55] и сетчатки глаза [56]. Вопрос участия нестина в механизмах иммунных привилегий не затрагивался в работе напрямую, как и вопрос механизмов иммунных привилегий в целом.

Нестин — промежуточный филамент VI типа [57]. Нестин известен как маркер стволовых клеток [57]. Наряду с другими промежуточными филаментами, нестин участвует в ряде сигнальных путей, ключевых для стволовых клеток как нормальных, так и раковых [58]. Повышение экспрессии нестина выделяют как негативный прогностический фактор для ряда видов рака эпителиального, мезенхимного и нейрального происхождения: колоректального рака, гепатоцеллюлярной карциномы, различных видов рака центральной нервной системы, немелкоклеточного рака лёгкого, рака молочной

железы, меланомы и множественной миеломы [59]. Более того, нестин ассоциируется с незрелым фенотипом опухолей и раковыми стволовыми клетками (CSC) [60]. Гиперэкспрессия нестина ассоциируется с более агрессивным течением и метастазированием опухолей, их рефрактерностью к терапии [61]. Вопрос о том, является ли нестин прямым регулятором в процессах формирования иммунных привилегий или лишь является пассивным маркером, ассоциированным с регуляцией стволового состояния, остается открытым.

Дополнительные аргументы об общности стволовых клеток различных тканей происходят из работ, посвященных плюрипотентным стволовым клеткам взрослого организма [62–65]. Такие плюрипотентные клетки имеют насыщенную событиями историю их изучения с использованием различных протоколов и упоминаются в литературе под различными названиями: MAPCs/spore-like cells/STAP/MUSE/VSEL [62]. VSEL – очень малые эмбриоподобные стволовые клетки и позиционируются как предшественники тканеспецифичных стволовых клеток. Для таких клеток показано участие в репаративных процессах: увеличение их числа и выход в периферическую кровь под действием факторов повреждения тканей. MUSE демонстрируют способность к кросс-дифференцировке между направлениями зародышевых листков [52, 66]. Так, для малой субпопуляции MSC, которые можно найти в соединительных тканях почти всех органов, авторы продемонстрировали способность клеток к дифференцировке во всех трёх направлениях зародышевых листков, их самоподдержание и их миграцию к областям повреждения [52]. Показано, что такие стволовые клетки мигрируют в ткани при эмбриогенезе, не принимают непосредственного участия в формировании ткани и остаются покоящимися во взрослом организме [64, 67–70]. При этом такие стволовые клетки обладают устойчивостью к облучению и химиотерапевтическому воздействию [71–73]. В экспериментах по аллогенной и ксенотрансплантации MUSE показано наличие у них иммунных привилегий [50, 51]. Таким образом, можно обобщить, что субпопуляции стволовых клеток различных органов и тканей взрослого организма имеют множество общих функций и характеристик. Маловероятно, что для одинаковых функций эволюционно возникло множество различных и независимых механизмов, однако необходима строгая проверка этой гипотезы.

Состояние покоя стволовых клеток выделяется как ключевая характеристика, регуляция

которой выполняется множеством механизмов и связана с функциями самоподдержания, дифференцировки и активации в ответ на повреждение [65, 74–79]. Нарушение регуляции состояния покоя стволовых клеток зачастую сопровождается их истощением и ассоциируется с дегенеративными патологиями и старением [80–83]. Таким образом, связь состояния покоя стволовых клеток с иммунными привилегиями [36] и, более того, участие T-reg в поддержании состояния покоя [39] свидетельствуют о глубокой интеграции механизмов иммунных привилегий в регуляцию стволовых клеток.

СТВОЛОВАЯ СИСТЕМА

Описанные выше функции и характеристики стволовых клеток в значительной степени определяются эндогенно – эпигенетическими метками, продуктами метаболизма, внутренними сигнальными каскадами, РНК-интерференцией и другими клеточными механизмами [58, 84–86]. Вместе с тем стволовая клетка и её окружение представляют собой сложную систему взаимной их регуляции [87, 88]. Практическое отделение стволовой клетки от ниши затруднительно ввиду нарушения клеточных регуляций [36, 63, 89–92]. Культивирование выделенной субпопуляции стволовых клеток требует специальных решений [93]. Например, демонстрируется эффективность использования методов культивирования, направленных на удержание стволовых клеток мышц в состоянии покоя, для увеличения последующего терапевтического эффекта на мышцах [94]. Эти методы включают в себя локальную регуляцию стволовых клеток за счёт ниши, включающей в себя матрикс и специальную ростовую среду. Продукты метаболизма вносят существенный вклад в регуляцию стволовых клеток и их окружения [39, 95]. Лиганд-рецепторные межклеточные контакты и нанотрубки, обеспечивающие прямой обмен цитоплазматическим содержимым, также играют важную роль в регуляции стволовых клеток и их окружения [96–99]. Помимо потомства стволовых клеток, важную роль в поддержании стволовых клеток играют иммунные и другие клетки ниши стволовых клеток [39, 100, 101]. Микровезикулы, секретируемые MSC, содержат как мембранный репертуар рецепторов и лигандов, способных к взаимодействию на поверхности клетки, так и внутреннее содержимое с его внутриклеточным разнообразием сигнальных молекул и способны взаимодействовать с мишенями в других частях тела [102–104].

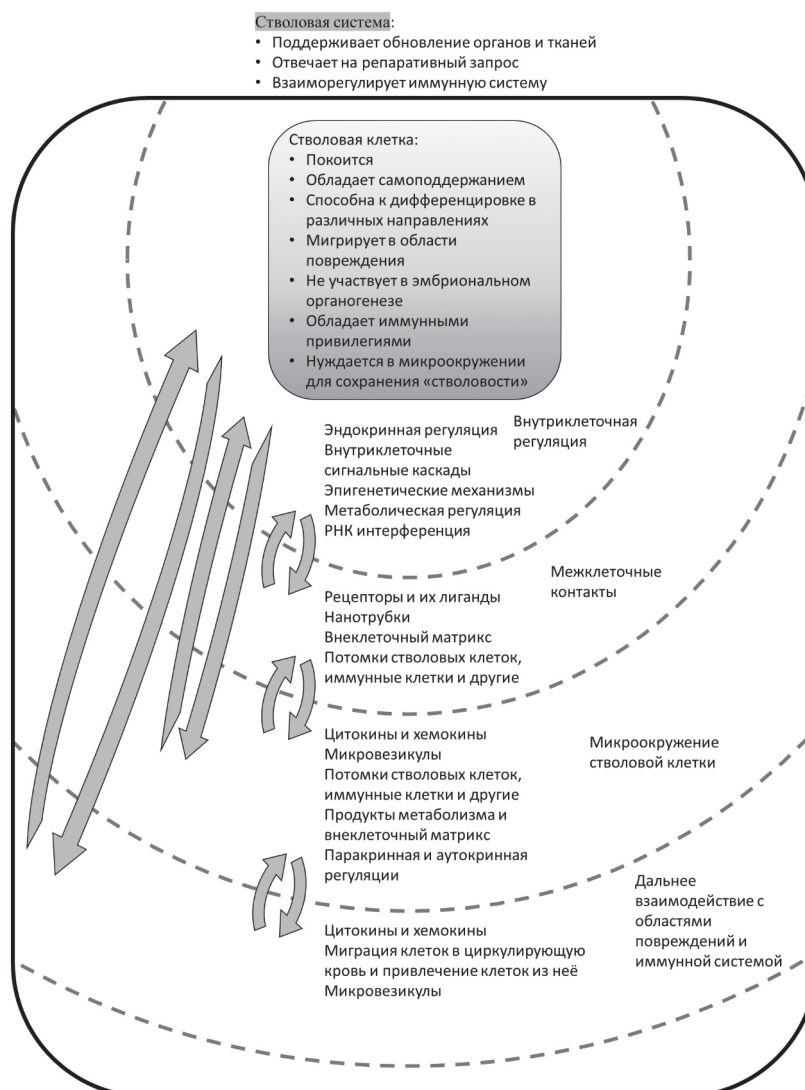


Рис. 1. Схема показывает идею обобщения стволовых клеток, их микроокружения и механизмов их регуляций в стволовую систему. Пунктирные линии разделяют области взаимодействия, подписанные в правой части. В центральных подписях указаны основные элементы, участвующие во взаимодействии, включая как клетки, так и различные неклеточные компоненты. Стрелки в левой части указывают на процессы, происходящие между выделенными областями взаимодействия

На примере стволовых клеток мышц демонстрируется их переход в состояние готовности как реакция на повреждение в другой части организма, а для VSEL — выход в периферическую кровь [69, 105]. Приведённые примеры упоминают лишь небольшую часть изученных механизмов, при этом демонстрируют существование сложной сети регуляции, связанной с функциями стволовых клеток (рис. 1). Терминологически уместно говорить о существовании стволовой системы, отвечающей за регуляцию её клеточных и иных компонент. Эта система выполняет функцию поддержки клеточного состава органов взрослого организма, реагирует репаративным ответом в случае повреждения, осуществляет взаиморегуляцию с иммунной системой (рис. 1). Термин «стволовая система»

позволит более точно отражать структуру объекта изучения, что должно благоприятно сказываться на общем представлении. Вместе с тем разделение понятий «стволовая клетка» и «ниша стволовых клеток» имеет принципиальное значение в понимании их функционирования. Схемы экспериментов, способных различать вклад индивидуальных клеток или их субпопуляций, способны предложить принципиально новый взгляд на объект изучения [49, 65, 88]. Так, например, сокращение МС предоставляет лучшее отличие от сокращения MSC. Такое различие мы выделили как ключевой момент, позволивший показать иммунные привилегии мезенхимных стволовых клеток среди общей популяции мезенхимных клеток, не обладающих иммунными привилегиями [49].

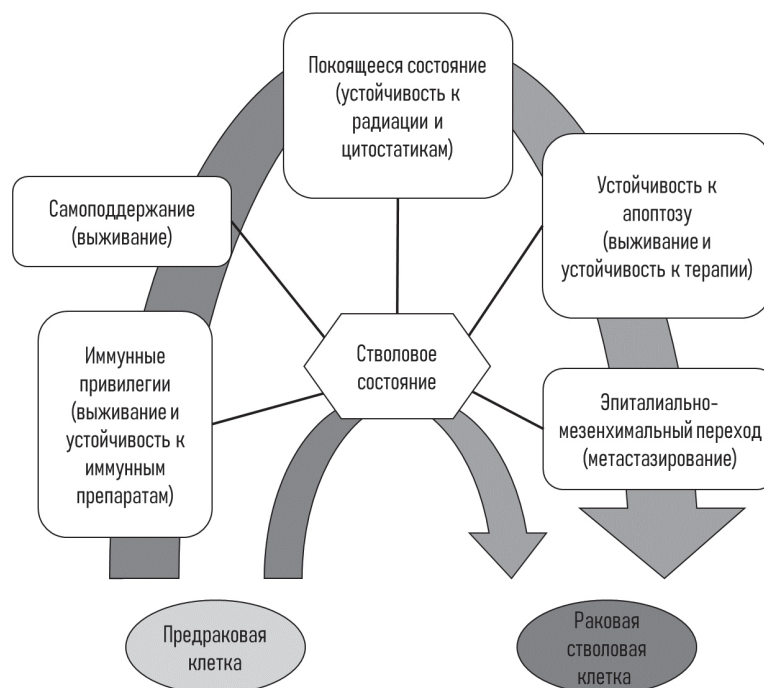


Рис. 2. Показана идея, что в ряде случаев рака, возможно, происходит получение комплекса признаков, необходимых для выживания раковой стволовой клетки через стволовое состояние нежелательно через независимые события

Обобщение признаков стволовых клеток организма и признание иммунных привилегий как основного свойства субпопуляций стволовых клеток даёт новый взгляд на процессы канцерогенеза. Известно, CSC ассоциируются с рефрактерностью к терапии, метастазированием, рецидивированием [106, 107]. В литературе демонстрируется системное сходство между CSC и нормальными стволовыми клетками, выраженное в состоянии глубокого покоя, способности к миграции и дифференцировке, устойчивости к гипоксии, самоподдержанию и экспрессии нестина [49, 57, 58, 60, 64, 66, 106]. Иммунная система способна оказывать подавляющее действие на раковые клетки и тормозить развитие рака [108, 109]. Наличие иммунных привилегий у CSC как стволовых предоставляет патологическим клеткам значимые преимущества, что демонстрируется в экспериментах [46, 110]. Как и в нашей работе с непатологическими стволовыми клетками [49], демонстрируется длительное выживание раковых стволовых клеток и сохранение их функций давать метастазы при подавлении иммунной системы [46]. Как и для непатологических стволовых клеток в исследованиях отмечается роль T-reg и состояния покоя CSC в формировании иммунных привилегий CSC [46, 47, 110, 111]. Таким образом, раковые клетки могут получить целый набор преимуществ, характерных стволовым клеткам, включая иммунные привилегии, посредством смещения в стволо-

вое состояние вместо независимого последовательного их накопления (рис. 2).

Отдельным фактором риска, связанным с иммунными привилегиями, является возможность их использования инфекционными патогенами для укрытия от действия иммунной системы [112]. Инфицирование стволовых клеток и их ниш приводит к нарушению функций стволовой системы и выражается клинически патологиями в виде фиброзов, нарушения кроветворения, нарушений костной и хрящевой тканей, повреждения барьерных функций в сосудах мозга [112].

Наличие столь потенциально опасного механизма, как иммунные привилегии стволовых клеток, должно быть эволюционно уравновешено не менее значимыми причинами, чтобы не быть отвергнутым в процессе эволюции. Контроль над аутоиммунитетом – подходящая значимая причина. В дополнение к механизмам центрального контроля аутоиммунитета в организме представлены механизмы периферического контроля [113, 114]. Основными исполнителями периферического контроля считаются T-reg, однако отмечается также участие и других механизмов контроля иммунитета. Иммунные привилегии стволовых клеток могут быть частью таких механизмов [29] (рис. 3). Это предположение подтверждается тем, что во время воспалительного процесса MSC не просто уклоняются от действия иммунных клеток, но и активизируются, выделяя хемокины,

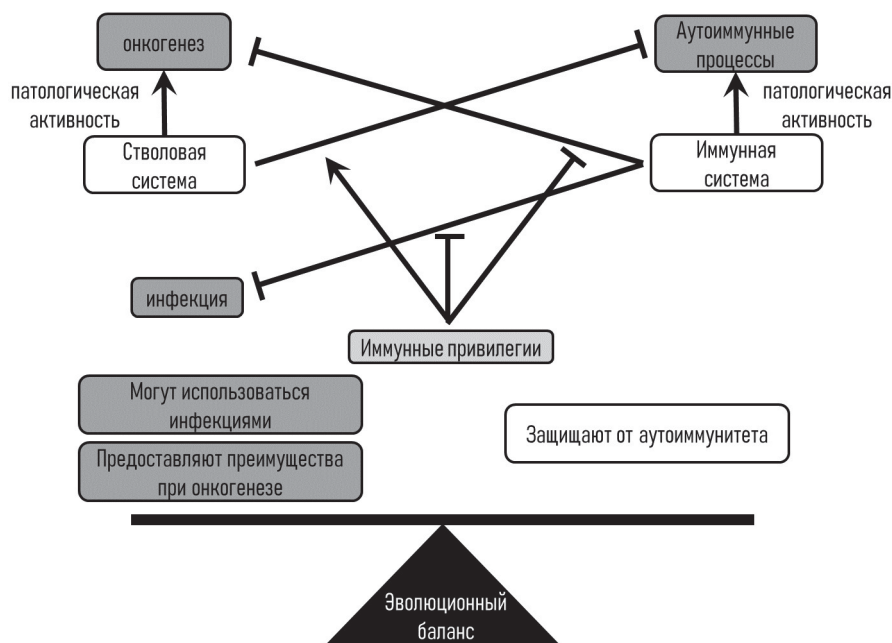


Рис. 3. Схема показывает возможную роль иммунных привилегий в регуляции стволовой и иммунной систем как результат эволюционного баланса

которые привлекают иммунные клетки [115, 116]. Вовлечение стволовых клеток в процесс периферического контроля иммунитета может быть обусловлено высокой ценностью таких клеток и необходимостью их защиты. Также периферический контроль может быть необходим в дополнение к центральному контролю, особенно для сложных долгоживущих организмов, которые могут накопить мутационные различия в геноме периферических тканей и центральной иммунной системы в течение жизни [117].

В дополнение к аутоиммунному контролю, взаимодействие стволовой системы и иммунной системы необходимо в месте повреждения [118]. Правильно оркестрированная активация восстановительных и воспалительных программ является важной биологической регуляцией [102, 119, 120]. Взаимодействие между этими функциями представляется еще более весомым для эволюционного равновесия, и оно может использовать те же механизмы, что и контроль аутоиммунитета (рис. 4).

Участие иммунной системы в регуляции стволовой системы отмечается не только в активных патологических процессах, но и в норме с участием Т-рег и макрофагов. Для Т-рег продемонстрировано существование тканевых Т-рег с профилем экспрессии и транскриптомом, сходным с таковым у стволовых клеток [120]. Показано участие Т-рег в процессах восстановления тканей, поддержания покоящегося состояния стволовых клеток и их диф-

ференцировки [39, 121, 122]. Для Т-рег резидентов стволовых ниш волосяных фолликулов показана экспрессия JAG1-сигнала, что демонстрирует участие передачи Notch-сигнала как в иммунных регуляциях, так и в регуляции стволовых клеток [123–126]. Для макрофагов показана их роль в процессах восстановления различных тканей, а их дисфункция приводит к нарушению регуляции дифференцировки стволовых клеток и фиброзу [119, 127, 128]. Макрофаги также оказывают поддержку

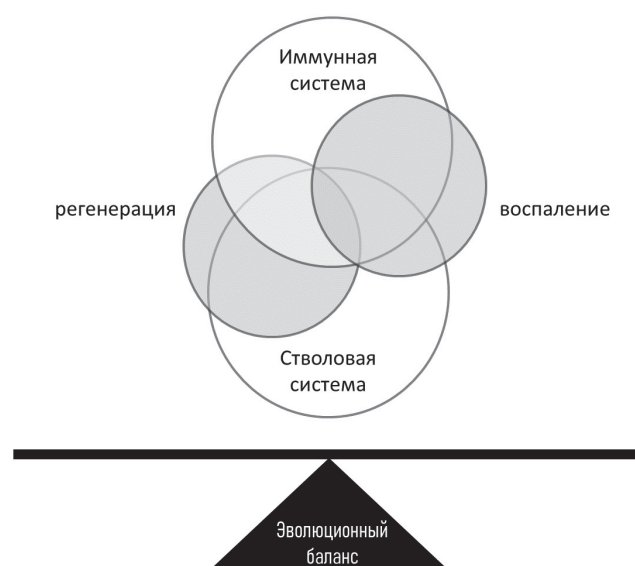


Рис. 4. Схема отображает баланс между регенерацией и воспалением как часть эволюционного баланса между механизмами стволовой и иммунной систем

MSC в борьбе с оксидативным стрессом посредством утилизации деполяризованных митохондрий [101]. Участие иммунных клеток в поддержании стволовых клеток в норме демонстрирует глубину взаимной интеграции стволовой и иммунной систем.

В свою очередь, стволовые клетки, наряду с иммуносупрессивным воздействием, способны стимулировать воспалительный ответ. Так, MSC, активированные воспалительными сигналами, выделяют хемокины, привлекающие иммунные клетки к области повреждения, где стволовые клетки способны модулировать их дальнейшую активность [115, 116]. Гормон прокальцитонин, вырабатываемый MSC, является одним из лучших и самых ранних маркеров различных групп инфекционных заболеваний [112, 129]. Уровень прокальцитонина значительно повышается задолго до повышения уровня С-реактивного белка, что используется в отделениях интенсивной терапии. MSC также экспрессируют функциональные Toll-подобные рецепторы (TLR), активирующие миграцию, дифференцировку, секрецию цитокинов и хемокинов в ответ на патоген-ассоциированные лиганды [130]. Было показано, что такие MSC в зависимости от сигналов окружения могут утрачивать способность к ингибированию Т-лимфоцитов вследствие нарушения сигнального пути Notch посредством активации TLR3 и TLR4 [131]. Более того, набор генов, специфически активируемый в стволовых клетках, предоставляет собственную защиту от вирусных инфекций [86]. Таким образом, MSC имеют сложный паттерн поведения и могут как блокировать иммунный ответ, так и активно участвовать в нём.

Представленные примеры взаимной регуляции стволовой и иммунной систем не являются исчерпывающими. Например, отмечается влияние гипоксии, часто следующей за повреждением, как на подавление иммунитета, так и на поддержание стволовых клеток [95, 111, 132]. Также аденозин играет важную роль в регуляции обеих систем [133]. Причем в механизмах регуляции участвуют различные клетки, в том числе потомки стволовых клеток или дендритные клетки [88, 134]. Как видно из обзора литературы, иммунные привилегии стволовых клеток обусловлены рекрутированием Т-лимфоцитов из циркулирующей крови, их перепрограммированием, состоянием покоя и другими механизмами, которые одновременно регулируют как иммунный ответ, так и поддержание стволовых клеток. Таким образом, иммунные привилегии стволовых клеток глубоко интегрированы в регуляцию стволовой систе-

мы, которая, как уже отмечалось, регулируется различными механизмами, действующими как при межклеточном контакте, так и через системные и локальные механизмы, включающие в качестве промежуточных звеньев иммунные и другие клетки, образуя сложную систему, рассматриваемую в обзоре (рис. 1). Подробное рассмотрение механизмов заслуживает отдельного обзора, а наиболее изученные механизмы могут стать предметом отдельных обзоров.

Важным обобщением является то, что между стволовой и иммунной системами существует тесная и сложная взаимосвязь. Понимание механизмов этой связи позволит применять комплексные подходы в трансляционной медицине и в уже существующих видах терапии. Таким примером может быть использование мезенхимальных клеток и их продуктов для подавления аутоиммунных патологий [50, 103, 135]. В трансплантологии для профилактики и лечения реакций «трансплантат против хозяина» могут использоваться мезенхимальные клетки и их неклеточные продукты [115, 136]. Другим примером является стимуляция стволовых ниш и их механизмов периферической защиты от аутоиммунитета вместо общей иммуносупрессии, которая может сопровождаться инфекционными осложнениями [137]. Эксперименты на мышах с T-reg, несущими искусственный химерный антигенный рецептор против заданного МНС I, демонстрируют потенциал в борьбе с отторжением трансплантата [138]. Воспалительные процессы играют ключевую роль в запуске регенерации, однако их избыточная активность замедляет восстановление [133]. Понимание механизмов иммунной регуляции процессов регенерации может предложить инструменты для терапевтического управления иммунной системой и новые решения для регенеративной медицины [133, 139, 140]. Поскольку наличие иммунных привилегий в норме является результатом сложной координированной регуляции различных механизмов, в случае рака может потребоваться ингибирование различных сигнальных путей в зависимости от конкретного пациента для достижения большей эффективности персонализированной терапии [27, 141, 142].

Интеграция нового механизма в систему создаёт потенциальную точку поломки. Для каждого механизма существуют причины, которые перевешивают связанные с ним риски, иначе он отвергается естественным отбором. Такая глубокая интеграция стволовой системы и иммунной системы означает наличие эволюционной необходимости и сложной тонко-

настроенной регуляции. Как видно из обзора, фундаментальное значение иммунных привилегий непатологических стволовых клеток и особенно MSC трудно переоценить. Ведь MSC распространены по всему организму и демонстрируют сильный вклад в иммунную регуляцию [67, 102, 103, 115, 116]. Взаимодействие стволовых и иммунных систем играет важную роль для различных аспектов регенерации повреждений и контроля аутоиммунитета [17, 39, 66, 101, 103, 119, 122]. Иммунорегулирующие свойства MSC используются для поддерживающей трансплантационной терапии, а регенеративный потенциал MSC применяется в регенеративной медицине [66, 102, 104, 115, 136]. Также иммунные привилегии могут быть вовлечены в развитие рака и инфекционных заболеваний [46, 47, 110, 112]. Таким образом, предмет обзора затрагивает широкий круг медицинских проблем, в том числе и тех, которые не рассматриваются в данном обзоре.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ассоциация иммунных привилегий с основным свойством покоящихся стволовых клеток предлагает точку зрения на вопросы регуляции аутоиммунитета, инфекционных заболеваний, регенеративной медицины, трансплантации и онкологии. Таким образом, в ряде случаев наличие у раковых клеток стволового состояния может предоставить целый ряд преимуществ, включая защиту от иммунитета. Это понимание может оказаться важным для лечения случаев рака, осложнённых наличием CSC. Изучение взаимодействия стволовых

клеток с иммунными клетками свидетельствует о существовании сложной сети взаимного регулирования, нарушение которой может привести к раку, аутоиммунным патологиям, дисфункции тканей органов и ускоренному старению. Исходя из наличия сложной сети регуляции стволовых клеток, я предлагаю использовать термин «стволовая система», который включает в себя как регуляцию самих стволовых клеток и их микроокружения, так и механизмы их взаимодействия с иммунной системой. Термин «стволовая система» позволяет более точно отражать структуру объекта изучения, что будет благоприятно сказываться на общем представлении. Изучение механизмов регуляции стволовой и иммунной систем открывает широкие возможности для изучения, результаты которого позволят лучше понять биологию и применить полученные результаты в медицине.

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 22-25-00459; <https://rscf.ru/project/22-25-00459/>).

Благодарности. Автор благодарит Бигильдеева Алексея, заведующего лабораторией эпигенетической регуляции кроветворения НМИЦ гематологии, за критическое прочтение работы.

Конфликт интересов. Автор объявляет об отсутствии финансового или иного конфликта интересов в представленной работе.

Соблюдение этических норм. Настоящая статья не содержит описания выполненных автором исследований с участием людей или использованием животных в качестве объектов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Van Dooremaal, J. C. (1873) The development of living tissue transplanted to foreign soil [in German], *Arch. Ophthalmol.*, **19**, 358-373.
2. Niederkorn, J. Y. (2006) See no evil, hear no evil, do no evil: the lessons of immune privilege, *Nat. Immunol.*, **7**, 354-359, doi: 10.1038/NI1328.
3. Shirai, Y. (1921) On the transplantation of the rat sarcoma in adult heterogeneous animals, *Japan Med. World*, **1**, 14-15.
4. Murphy, J. B., and Sturm, E. (1923) Conditions determining the transplantability of tissues in the brain, *J. Exp. Med.*, **38**, 183-197, doi: 10.1084/jem.38.2.183.
5. Medawar, P. B. (1948) Immunity to homologous grafted skin; the fate of skin homografts, *Br. J. Exp. Pathol.*, **29**, 58-69.
6. Carson, M. J., Doose, J. M., Melchior, B., Schmid, C. D., and Ploix, C. C. (2006) CNS immune privilege: hiding in plain sight, *Immunol. Rev.*, **213**, 48-65, doi: 10.1111/j.1600-065X.2006.00441.x.
7. Negi, N., and Das, B. K. (2018) CNS: not an immunoprivileged site anymore but a virtual secondary lymphoid organ, *Int. Rev. Immunol.*, **37**, 57-68, doi: 10.1080/08830185.2017.1357719.
8. Chang, G. C., and Young, L. H. (2011) Sympathetic ophthalmia, *Semin. Ophthalmol.*, **26**, 316-320, doi: 10.3109/08820538.2011.588658.
9. Hori, J., Yamaguchi, T., Keino, H., Hamrah, P., and Maruyama, K. (2019) Immune privilege in corneal transplantation, *Prog. Retin. Eye Res.*, **72**, 100758, doi: 10.1016/j.preteyeres.2019.04.002.

10. Keino, H., Horie, S., and Sugita, S. (2018) Immune privilege and eye-derived T-regulatory cells, *J. Immunol. Res.*, **2018**, 1679197, doi: 10.1155/2018/1679197.
11. Zenclussen, A. C., Schumacher, A., Zenclussen, M. L., Wafula, P., and Volk, H. D. (2007) Immunology of pregnancy: cellular mechanisms allowing fetal survival within the maternal uterus, *Expert Rev. Mol. Med.*, **9**, 1-14, doi: 10.1017/S1462399407000294.
12. Katsh, S. (1957) *In vitro* demonstration of uterine anaphylaxis in guinea pigs sensitized with homologous testis or sperm, *Nature*, **180**, 1047-1048, doi: 10.1038/1801047a0.
13. Kaur, G., Thompson, L. A., and Dufour, J. M. (2014) Sertoli cells – immunological sentinels of spermatogenesis, *Semin. Cell Dev. Biol.*, **30**, 36-44, doi: 10.1016/j.semedb.2014.02.011.
14. Kern, S., Robertson, S. A., Mau, V. J., and Maddocks, S. (1995) Cytokine Secretion by macrophages in the rat testis, *Biol. Reprod.*, **53**, 1407-1416, doi: 10.1095/biolreprod53.6.1407.
15. O'Bryan, M. K., Gerdprasert, O., Nikolic-Paterson, D. J., Meinhardt, A., Muir, J. A., Foulds, L. M., Phillips, D. J., De Kretser, D. M., and Hedger, M. P. (2005) Cytokine profiles in the testes of rats treated with lipopolysaccharide reveal localized suppression of inflammatory responses, *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, **288**, 1744-1755, doi: 10.1152/ajpregu.00651.2004.
16. Billingham, R. E., and Silvers, W. K. (1971) A biologist's reflections on dermatology, *J. Invest. Dermatol.*, **57**, 227-240, doi: 10.1111/1523-1747.ep12261543.
17. Paus, R., Bulfone-Paus, S., and Bertolini, M. (2018) Hair follicle immune privilege revisited: the key to alopecia areata management, *J. Invest. Dermatol. Symp. Proc.*, **19**, 12-17, doi: 10.1016/j.jisp.2017.10.014.
18. Sun, Z., Zhang, M., Zhao, X. H., Liu, Z. H., Gao, Y., Samartzis, D., Wang, H. Q., and Luo, Z. J. (2013) Immune cascades in human intervertebral disc: the pros and cons, *Int. J. Clin. Exp. Pathol.*, **6**, 1009-1014.
19. Fujihara, Y., Takato, T., and Hoshi, K. (2014) Macrophage-inducing FasL on chondrocytes forms immune privilege in cartilage tissue engineering, enhancing *in vivo* regeneration, *Stem Cells*, **32**, 1208-1219, doi: 10.1002/stem.1636.
20. Sun, Z., Liu, B., and Luo, Z. J. (2020) The immune privilege of the intervertebral disc: implications for intervertebral disc degeneration treatment, *Int. J. Med. Sci.*, **17**, 685-692, doi: 10.7150/ijms.42238.
21. Joyce, J. A., and Fearon, D. T. (2015) T cell exclusion, immune privilege, and the tumor microenvironment, *Science*, **348**, 74-80, doi: 10.1126/science.aaa6204.
22. Chen, D. S., and Mellman, I. (2013) Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle, *Immunity*, **39**, 1-10, doi: 10.1016/j.immuni.2013.07.012.
23. Kalavska, K., Kucerova, L., Schmidtova, S., Chovanec, M., and Mego, M. (2020) Cancer stem cell niche and immune-active tumor microenvironment in testicular germ cell tumors, *Adv. Exp. Med. Biol.*, **1226**, 111-121, doi: 10.1007/978-3-030-36214-0_9.
24. Nguyen, P. H. D., Wasser, M., Tan, C. T., Lim, C. J., Lai, H. L. H., et al. (2022) Trajectory of immune evasion and cancer progression in hepatocellular carcinoma, *Nat. Commun.*, **13**, 1441, doi: 10.1038/S41467-022-29122-W.
25. Duan, Q., Zhang, H., Zheng, J., and Zhang, L. (2020) Turning cold into hot: firing up the tumor microenvironment, *Trends Cancer*, **6**, 605-618, doi: 10.1016/J.TRECAN.2020.02.022.
26. Lim, A. R., Rathmell, W. K., and Rathmell, J. C. (2020) The tumor microenvironment as a metabolic barrier to effector T cells and immunotherapy, *eLife*, **9**, 1-13, doi: 10.7554/ELIFE.55185.
27. Li, B., Chan, H. L., and Chen, P. (2019) Immune checkpoint inhibitors: basics and challenges, *Curr. Med. Chem.*, **26**, 3009-3025, doi: 10.2174/0929867324666170804143706.
28. Xia, L., Oyang, L., Lin, J., Tan, S., Han, Y., et al. (2021) The cancer metabolic reprogramming and immune response, *Mol. Cancer*, **20**, 28, doi: 10.1186/S12943-021-01316-8.
29. Ichiryu, N., and Fairchild, P. J. (2013) Immune privilege of stem cells, *Methods Mol. Biol.*, **1029**, 1-16, doi: 10.1007/978-1-62703-478-4_1.
30. Agudo, J. (2021) Immune privilege of skin stem cells: what do we know and what can we learn? *Exp. Dermatol.*, **30**, 522-528, doi: 10.1111/EXD.14221.
31. Ankrum, J. A., Ong, J. F., and Karp, J. M. (2014) Mesenchymal stem cells: immune evasive, not immune privileged, *Nat. Biotechnol.*, **32**, 252-260, doi: 10.1038/nbt.2816.
32. Aguila, H. L., and Weissman, I. L. (1996) Hematopoietic stem cells are not direct cytotoxic targets of natural killer cells, *Blood*, **87**, 1225-1231, doi: 10.1182/blood.V87.4.1225.bloodjournal8741225.
33. Drukker, M., Katz, G., Urbach, A., Schuldiner, M., Markel, G., Itskovitz-Eldor, J., Reubinoff, B., Mandelboim, O., and Benvenisty, N. (2002) Characterization of the expression of MHC proteins in human embryonic stem cells, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **99**, 9864-9869, doi: 10.1073/PNAS.142298299.
34. Rasmusson, I., Ringdén, O., Sundberg, B., and Le Blanc, K. (2003) Mesenchymal stem cells inhibit the formation of cytotoxic T lymphocytes, but not activated cytotoxic T lymphocytes or natural killer cells, *Transplantation*, **76**, 1208-1213, doi: 10.1097/01.TP.0000082540.43730.80.
35. Mammolenti, M., Gajavelli, S., Tsoulfas, P., and Levy, R. (2004) Absence of major histocompatibility complex class I on neural stem cells does not permit natural killer cell killing and prevents recognition by alloreactive cytotoxic T lymphocytes *in vitro*, *Stem Cells*, **22**, 1101-1110, doi: 10.1634/stemcells.22-6-1101.
36. Agudo, J., Park, E. S., Rose, S. A., Alibo, E., Sweeney, R., et al. (2018) Quiescent tissue stem cells

- evade immune surveillance, *Immunity*, **48**, 271-285, doi: 10.1016/j.immuni.2018.02.001.
37. Bernitz, J. M., Kim, H. S., MacArthur, B., Sieburg, H., and Moore, K. (2016) Hematopoietic stem cells count and remember self-renewal divisions, *Cell*, **167**, 1296-1309, doi: 10.1016/j.cell.2016.10.022.
38. Fürst, D., Neuchel, C., Tsamadou, C., Schrezenmeier, H., and Mytilineos, J. (2019) HLA matching in unrelated stem cell transplantation up to date, *Transfus. Med. Hemother.*, **46**, 326-336, doi: 10.1159/000502263.
39. Hirata, Y., Furuhashi, K., Ishii, H., Li, H. W., Pinho, S., Ding, L., Robson, S. C., Frenette, P. S., and Fujisaki, J. (2018) CD150 high bone marrow Tregs maintain hematopoietic stem cell quiescence and immune privilege via adenosine, *Cell Stem Cell*, **22**, 445-453, doi: 10.1016/j.stem.2018.01.017.
40. Méndez-Ferrer, S., Michurina, T. V., Ferraro, F., Mazloom, A. R., Macarthur, B. D., Lira, S. A., Scadden, D. T., Ma'ayan, A., Enikolopov, G. N., and Frenette, P. S. (2010) Mesenchymal and haematopoietic stem cells form a unique bone marrow niche, *Nature*, **466**, 829-834, doi: 10.1038/nature09262.
41. Naji, A., Eitoku, M., Favier, B., Deschaseaux, F., Rouas-Freiss, N., and Suganuma, N. (2019) Biological functions of mesenchymal stem cells and clinical implications, *Cell. Mol. Life Sci.*, **76**, 3323-3348, doi: 10.1007/S00018-019-03125-1.
42. Zangi, L., Margalit, R., Reich-Zeliger, S., Bachar-Lustig, E., Beilhack, A., Negrin, R., and Reisner, Y. (2009) Direct imaging of immune rejection and memory induction by allogeneic mesenchymal stromal cells, *Stem Cells*, **27**, 2865-2874, doi: 10.1002/stem.217.
43. Miura, Y., Yoshioka, S., Yao, H., Takaori-Kondo, A., Maekawa, T., and Ichinohe, T. (2013) Chimerism of bone marrow mesenchymal stem/stromal cells in allogeneic hematopoietic cell transplantation: is it clinically relevant? *Chimerism*, **4**, 78-83, doi: 10.4161/chim.25609.
44. Badillo, A. T., Beggs, K. J., Javazon, E. H., Tebbets, J. C., and Flake, A. W. (2007) Murine bone marrow stromal progenitor cells elicit an *in vivo* cellular and humoral alloimmune response, *Biol. Blood Marrow Transplant.*, **13**, 412-422, doi: 10.1016/j.bbmt.2006.12.447.
45. Berglund, A. K., Fortier, L. A., Antczak, D. F., and Schnabel, L. V. (2017) Immunoprivileged no more: measuring the immunogenicity of allogeneic adult mesenchymal stem cells, *Stem Cell Res. Ther.*, **8**, 288, doi: 10.1186/s13287-017-0742-8.
46. Malladi, S., MacAlinao, D. G., Jin, X., He, L., Basnet, H., Zou, Y., De Stanchina, E., and Massagué, J. (2016) Metastatic latency and immune evasion through autocrine inhibition of WNT, *Cell*, **165**, 45, doi: 10.1016/J.CELL.2016.02.025.
47. Galassi, C., Musella, M., Manduca, N., Maccafeo, E., and Sistigu, A. (2021) The immune privilege of cancer stem cells: a key to understanding tumor immune escape and therapy failure, *Cells*, **10**, 2361, doi: 10.3390/CELLS10092361.
48. Babaei, G., Aziz, S. G. G., and Jaghi, N. Z. Z. (2021) EMT, cancer stem cells and autophagy; the three main axes of metastasis, *Biomed. Pharmacother.*, **133**, 110909, doi: 10.1016/J.BIOPHA.2020.110909.
49. Karpenko, D., Kapranov, N., and Bigildeev, A. (2022) Nestin-GFP transgene labels immunoprivileged bone marrow mesenchymal stem cells in the model of ectopic foci formation, *Front. Cell Dev. Biol.*, **10**, 993056, doi: 10.3389/FCELL.2022.993056.
50. Kuroda, Y., Oguma, Y., Hall, K., and Dezawa, M. (2022) Endogenous reparative pluripotent muse cells with a unique immune privilege system: hint at a new strategy for controlling acute and chronic inflammation, *Front. Pharmacol.*, **13**, 1027961, doi: 10.3389/FPHAR.2022.1027961.
51. Yamada, Y., Wakao, S., Kushida, Y., Minatoguchi, S., Mikami, A., et al. (2018) S1P-S1PR2 axis mediates homing of muse cells into damaged heart for long-lasting tissue repair and functional recovery after acute myocardial infarction, *Circ. Res.*, **122**, 1069-1083, doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.311648.
52. Li, H., Wei, J., Liu, X., Zhang, P., and Lin, J. (2022) Muse Cells: ushering in a new era of stem cell-based therapy for stroke, *Stem Cell Res. Ther.*, **13**, 421, doi: 10.1186/S13287-022-03126-1.
53. Jiang, M. H., Cai, B., Tuo, Y., Wang, J., Zang, Z. J., et al. (2014) Characterization of nestin-positive stem leydig cells as a potential source for the treatment of testicular leydig cell dysfunction, *Cell Res.*, **24**, 1466-1485, doi: 10.1038/CR.2014.149.
54. Jaramillo-Rangel, G., Chávez-Briones, M. D. L., Ancer-Arellano, A., and Ortega-Martínez, M. (2021) Nestin-expressing cells in the lung: the bad and the good parts, *Cells*, **10**, 3413, doi: 10.3390/cells10123413.
55. Li, L., Mignone, J., Yang, M., Matic, M., Penman, S., Enikolopov, G., and Hoffman, R. M. (2003) Nestin expression in hair follicle sheath progenitor cells, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **100**, 9958-9961, doi: 10.1073/PNAS.1733025100.
56. Bhatia, B., Singhal, S., Lawrence, J. M., Khaw, P. T., and Limb, G. A. (2009) Distribution of Müller stem cells within the neural retina: evidence for the existence of a ciliary margin-like zone in the adult human eye, *Exp. Eye Res.*, **89**, 373-382, doi: 10.1016/J.EXER.2009.04.005.
57. Bernal, A., and Arranz, L. (2018) Nestin-expressing progenitor cells: function, identity and therapeutic implications, *Cell. Mol. Life Sci.*, **75**, 2177-2195, doi: 10.1007/S00018-018-2794-Z.
58. Sharma, P., Alsharif, S., Fallatah, A., and Chung, B. M. (2019) Intermediate filaments as effectors of cancer development and metastasis: a focus on keratins, vimentin, and nestin, *Cells*, **8**, 497, doi: 10.3390/CELLS8050497.
59. Szymańska-Chabowska, A., Świątkowski, F., Janowska-Polańska, B., Mazur, G., and Chabowski, M. (2021) Nestin expression as a diagnostic and prognostic

- marker in colorectal cancer and other tumors, *Clin. Med. Insights Oncol.*, **15**, doi: 10.1177/11795549211038256.
60. Neradil, J., and Veselska, R. (2015) Nestin as a marker of cancer stem cells, *Cancer Sci.*, **106**, 803-811, doi: 10.1111/CAS.12691.
61. Ishiwata, T., Matsuda, Y., and Naito, Z. (2011) Nestin in gastrointestinal and other cancers: effects on cells and tumor angiogenesis, *World J. Gastroenterol.*, **17**, 409-418, doi: 10.3748/WJG.V17.I4.409.
62. Bhartiya, D. (2017) Pluripotent stem cells in adult tissues: struggling to be acknowledged over two decades, *Stem Cell. Rev. Rep.*, **13**, 713-724, doi: 10.1007/S12015-017-9756-Y.
63. Ratajczak, M. Z., Ratajczak, J., and Kucia, M. (2019) Very small embryonic-like stem cells (VSELs), *Circ. Res.*, **124**, 208-210, doi: 10.1161/circresaha.118.314287.
64. Ratajczak, M. Z., Ratajczak, J., Suszynska, M., Miller, D. M., Kucia, M., and Shin, D. M. (2017) A novel view of the adult stem cell compartment from the perspective of a quiescent population of very small embryonic-like stem cells, *Circ. Res.*, **120**, 166-178, doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.309362.
65. Bhartiya, D., Jha, N., Tripathi, A., and Tripathi, A. (2023) Very small embryonic-like stem cells have the potential to win the three-front war on tissue damage, cancer, and aging, *Front. Cell. Dev. Biol.*, **10**, 1061022, doi: 10.3389/FCELL.2022.1061022.
66. Dezawa, M. (2016) Muse cells provide the pluripotency of mesenchymal stem cells: direct contribution of muse cells to tissue regeneration, *Cell Transplant.*, **25**, 849-861, doi: 10.3727/096368916X690881.
67. Isern, J., García-García, A., Martín, A. M., Arranz, L., Martín-Pérez, D., Torroja, C., Sánchez-Cabo, F., and Méndez-Ferrer, S. (2014) The neural crest is a source of mesenchymal stem cells with specialized hematopoietic stem cell niche function, *eLife*, **3**, 03696, doi: 10.7554/ELIFE.03696.
68. Gleiberman, A. S., Michurina, T., Encinas, J. M., Roig, J. L., Krasnov, P., Balordi, F., Fishell, G., Rosenfeld, M. G., and Enikolopov, G. (2008) Genetic approaches identify adult pituitary stem cells, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **105**, 6332, doi: 10.1073/PNAS.0801644105.
69. Dumont, N. A., Wang, Y. X., and Rudnicki, M. A. (2015) Intrinsic and extrinsic mechanisms regulating satellite cell function, *Development*, **142**, 1572-1581, doi: 10.1242/DEV.114223.
70. Neo, W. H., Lie-A-Ling, M., Fadlullah, M. Z. H., and Lacaud, G. (2021) Contributions of embryonic HSC-independent hematopoiesis to organogenesis and the adult hematopoietic system, *Front. Cell Dev. Biol.*, **9**, 631699, doi: 10.3389/FCELL.2021.631699.
71. Shaikh, A., Bhartiya, D., Kapoor, S., and Nimkar, H. (2016) Delineating the effects of 5-fluorouracil and follicle-stimulating hormone on mouse bone marrow stem/progenitor cells, *Stem Cell Res. Ther.*, **7**, 59, doi: 10.1186/S13287-016-0311-6.
72. Anand, S., Bhartiya, D., Sriraman, K., and Mallick, A. (2016) Underlying mechanisms that restore spermatogenesis on transplanting healthy niche cells in busulphan treated mouse testis, *Stem Cell Rev. Rep.*, **12**, 682-697, doi: 10.1007/S12015-016-9685-1.
73. Ratajczak, J., Wysoczynski, M., Zuba-Surma, E., Wan, W., Kucia, M., et al. (2011) Adult murine bone marrow-derived very small embryonic-like stem cells differentiate into the hematopoietic lineage after co-culture over OP9 stromal cells, *Exp. Hematol.*, **39**, 225-237, doi: 10.1016/j.exphem.2010.10.007.
74. Sousa-Victor, P., García-Prat, L., and Muñoz-Cánoves, P. (2021) Control of satellite cell function in muscle regeneration and its disruption in ageing, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, **23**, 204-226, doi: 10.1038/s41580-021-00421-2.
75. Chen, Z., Guo, Q., Song, G., and Hou, Y. (2022) Molecular regulation of hematopoietic stem cell quiescence, *Cell. Mol. Life Sci.*, **79**, 218, doi: 10.1007/S00018-022-04200-W.
76. Cavallucci, V., Fidaleo, M., and Pani, G. (2016) Neural stem cells and nutrients: poised between quiescence and exhaustion, *Trends Endocrinol. Metab.*, **27**, 756-769, doi: 10.1016/J.TEM.2016.06.007.
77. Ance, S., Stuelsatz, P., and Feige, J. N. (2021) Muscle stem cell quiescence: controlling stemness by staying asleep, *Trends Cell Biol.*, **31**, 556-568, doi: 10.1016/J.TCB.2021.02.006.
78. Ayyaz, A., Kumar, S., Sangiorgi, B., Ghoshal, B., Gosio, J., Ouladan, S., Fink, M., Barutcu, S., Trcka, D., Shen, J., Chan, K., Wrana, J. L., and Gregorieff, A. (2019) Single-cell transcriptomes of the regenerating intestine reveal a revival stem cell, *Nature*, **569**, 121-125, doi: 10.1038/S41586-019-1154-Y.
79. Dias, I. B., Bouma, H. R., and Henning, R. H. (2021) Unraveling the big sleep: molecular aspects of stem cell dormancy and hibernation, *Front. Physiol.*, **12**, 624950, doi: 10.3389/FPHYS.2021.624950.
80. Ibrayeva, A., Bay, M., Pu, E., Jörg, D. J., Peng, L., Jun, H., Zhang, N., Aaron, D., Lin, C., Resler, G., Hidalgo, A., Jang, M. H., Simons, B. D., and Bonaguidi, M. A. (2021) Early stem cell aging in the mature brain, *Cell Stem Cell*, **28**, 955-966, doi: 10.1016/J.STEM.2021.03.018.
81. Choi, K., Park, S. H., Park, S. Y., and Yoon, S. K. (2022) The stem cell quiescence and niche signaling is disturbed in the hair follicle of the hairpoor mouse, an MUHH model mouse, *Stem Cell Res. Ther.*, **13**, 211, doi: 10.1186/S13287-022-02898-W.
82. Chakkalakal, J. V., Jones, K. M., Basson, M. A., and Brack, A. S. (2012) The aged niche disrupts muscle stem cell quiescence, *Nature*, **490**, 355-360, doi: 10.1038/nature11438.
83. Singh, S., Jakubison, B., and Keller, J. R. (2020) Protection of hematopoietic stem cells from stress-induced exhaustion and aging, *Curr. Opin. Hematol.*, **27**, 225-231, doi: 10.1097/MOH.0000000000000586.

84. Zhang, Z., Zhuang, L., and Lin, C. P. (2019) Roles of microRNAs in establishing and modulating stem cell potential, *Int. J. Mol. Sci.*, **20**, 3643, doi: 10.3390/IJMS20153643.
85. Ren, R., Ocampo, A., Liu, G. H., and Izpisua Belmonte, J. C. (2017) Regulation of stem cell aging by metabolism and epigenetics, *Cell Metab.*, **26**, 460-474, doi: 10.1016/J.CMET.2017.07.019.
86. Wu, X., Dao Thi, V. L., Huang, Y., Billerbeck, E., Saha, D., et al. (2018) Intrinsic immunity shapes viral resistance of stem cells, *Cell*, **172**, 423-438, doi: 10.1016/J.CELL.2017.11.018.
87. Fuchs, E., and Blau, H. M. (2020) Tissue stem cells: architects of their niches, *Cell Stem Cell*, **27**, 532-556, doi: 10.1016/J.STEM.2020.09.011.
88. Cancedda, R., and Mastrogiacomio, M. (2023) Transit Amplifying Cells (TACs): a still not fully understood cell population, *Front. Bioeng. Biotechnol.*, **11**, 1189225, doi: 10.3389/FBIOE.2023.1189225.
89. Chertkov, J. L., Drize, N. J., and Gurevitch, O. A. (1983) Hemopoietic stromal precursors in long-term culture of bone marrow: II. Significance of initial packing for creating a hemopoietic microenvironment and maintaining stromal precursors in the culture, *Exp. Hematol.*, **11**, 243-248.
90. Nie, Y., Han, Y.-C., and Zou, Y.-R. (2008) CXCR4 is required for the quiescence of primitive hematopoietic cells, *J. Exp. Med.*, **205**, 777-783, doi: 10.1084/jem.20072513.
91. Greenbaum, A., Hsu, Y. M. S., Day, R. B., Schuettpelz, L. G., Christopher, M. J., Borgerding, J. N., Nagasawa, T., and Link, D. C. (2013) CXCL12 in early mesenchymal progenitors is required for haematopoietic stem-cell maintenance, *Nature*, **495**, 227-230, doi: 10.1038/nature11926.
92. Boyd, A. L., Campbell, C. J. V., Hopkins, C. I., Fiebig-Comyn, A., Russell, J., Ulemek, J., Foley, R., Leber, B., Xenocostas, A., Collins, T. J., and Bhatia, M. (2014) Niche displacement of human leukemic stem cells uniquely allows their competitive replacement with healthy HSPCs, *J. Exp. Med.*, **211**, 1925-1935, doi: 10.1084/jem.20140131.
93. Lahlil, R., Scrofani, M., Barbet, R., Tancredi, C., Aries, A., and Hénon, P. (2018) VSELs maintain their pluripotency and competence to differentiate after enhanced *ex vivo* expansion, *Stem Cell Rev. Rep.*, **14**, 510-524, doi: 10.1007/S12015-018-9821-1.
94. Quarta, M., Brett, J. O., DiMarco, R., De Morree, A., Boutet, S. C., Chacon, R., Gibbons, M. C., Garcia, V. A., Su, J., Shrager, J. B., Heilshorn, S., and Rando, T. A. (2016) An artificial niche preserves the quiescence of muscle stem cells and enhances their therapeutic efficacy, *Nat. Biotechnol.*, **34**, 752-759, doi: 10.1038/nbt.3576.
95. Elashry, M. I., Kinde, M., Klymiuk, M. C., Eldaey, A., Wenisch, S., and Arnhold, S. (2022) The effect of hypoxia on myogenic differentiation and multipotency of the skeletal muscle-derived stem cells in mice, *Stem Cell Res. Ther.*, **13**, 56, doi: 10.1186/S13287-022-02730-5.
96. Kann, A. P., Hung, M., and Krauss, R. S. (2021) Cell-cell contact and signaling in the muscle stem cell niche, *Curr. Opin. Cell. Biol.*, **73**, 78-83, doi: 10.1016/J.CEB.2021.06.003.
97. Zamfirescu, A. M., Yatsenko, A. S., and Shcherbata, H. R. (2022) Notch signaling sculpts the stem cell niche, *Front. Cell. Dev. Biol.*, **10**, 1027222, doi: 10.3389/FCELL.2022.1027222.
98. Whitehead, J., Zhang, J., Harvestine, J. N., Kothambawala, A., Liu, G. Yu, and Leach, J. K. (2020) Tunneling nanotubes mediate the expression of senescence markers in mesenchymal stem/stromal cell spheroids, *Stem Cells*, **38**, 80-89, doi: 10.1002/stem.3056.
99. Jackson, M. V., Morrison, T. J., Doherty, D. F., McAuley, D. F., Matthay, M. A., Kissenpfennig, A., O'Kane, C. M., and Krasnodembskaya, A. D. (2016) Mitochondrial transfer via tunneling nanotubes is an important mechanism by which mesenchymal stem cells enhance macrophage phagocytosis in the *in vitro* and *in vivo* models of ARDS, *Stem Cells*, **34**, 2210-2223, doi: 10.1002/STEM.2372.
100. Yamazaki, S., Ema, H., Karlsson, G., Yamaguchi, T., Miyoshi, H., Shioda, S., Taketo, M. M., Karlsson, S., Iwama, A., and Nakauchi, H. (2011) Nonmyelinating schwann cells maintain hematopoietic stem cell hibernation in the bone marrow niche, *Cell*, **147**, 1146-1158, doi: 10.1016/J.CELL.2011.09.053.
101. Phinney, D. G., Di Giuseppe, M., Njah, J., Sala, E., Shiva, S., et al. (2015) Mesenchymal stem cells use extracellular vesicles to outsource mitophagy and shuttle microRNAs, *Nat. Commun.*, **6**, 8472, doi: 10.1038/ncomms9472.
102. Toh, W. S., Zhang, B. I. N., Lai, R. C., and Lim, S. K. (2018) Immune regulatory targets of mesenchymal stromal cell exosomes/small extracellular vesicles in tissue regeneration, *Cytotherapy*, **20**, 1419-1426, doi: 10.1016/J.JCYT.2018.09.008.
103. Kahmini, F. R., and Shahgaldi, S. (2021) Therapeutic potential of mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles as novel cell-free therapy for treatment of autoimmune disorders, *Exp. Mol. Pathol.*, **118**, 104566, doi: 10.1016/J.YEXMP.2020.104566.
104. Nakazaki, M., Lankford, K. L., Yamamoto, H., Mae, Y., and Kocsis, J. D. (2023) Human mesenchymal stem-derived extracellular vesicles improve body growth and motor function following severe spinal cord injury in rat, *Clin. Transl. Med.*, **13**, 1284, doi: 10.1002/CTM2.1284.
105. Ratajczak, M. Z., Liu, R., Marlicz, W., Blogowski, W., Starzynska, T., Wojakowski, W., and Zuba-Surma, E. (2011) Identification of very small embryonic/epiblast-like stem cells (VSELS) circulating in peripheral blood during organ/tissue injuries, *Methods Cell Biol.*, **103**, 31-54, doi: 10.1016/B978-0-12-385493-3.00003-6.

106. Barbato, L., Bocchetti, M., Di Biase, A., and Regad, T. (2019) Cancer stem cells and targeting strategies, *Cells*, **8**, 926, doi: 10.3390/CELLS8080926.
107. Mantovani, A., Marchesi, F., Malesci, A., Laghi, L., and Allavena, P. (2017) Tumour-associated macrophages as treatment targets in oncology, *Nat. Rev. Clin. Oncol.*, **14**, 399-416, doi: 10.1038/nrclinonc.2016.217.
108. Rollan, M. P., Cabrera, R., and Schwartz, R. A. (2022) Current knowledge of immunosuppression as a risk factor for skin cancer development, *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, **177**, 103754, doi: 10.1016/j.critrevonc.2022.103754.
109. Dugué, P. A., Rebolj, M., Garred, P., and Lynge, E. (2013) Immunosuppression and risk of cervical cancer, *Expert Rev. Anticancer Ther.*, **13**, 29-42, doi: 10.1586/ERA.12.159.
110. You, Y., Li, Y., Li, M., Lei, M., Wu, M., Qu, Y., Yuan, Y., Chen, T., and Jiang, H. (2018) Ovarian cancer stem cells promote tumour immune privilege and invasion via CCL5 and regulatory T cells, *Clin. Exp. Immunol.*, **191**, 60-73, doi: 10.1111/CEI.13044.
111. Baldominos, P., Barbera-Mourelle, A., Barreiro, O., Huang, Y., Wight, A., et al. (2022) Quiescent cancer cells resist T cell attack by forming an immunosuppressive niche, *Cell*, **185**, 1694-1708, doi: 10.1016/j.cell.2022.03.033.
112. Lebeau, G., Ah-Pine, F., Daniel, M., Bedoui, Y., Vagner, D., Frumence, E., and Gasque, P. (2022) Perivascular mesenchymal stem/stromal cells, an immune privileged niche for viruses? *Int. J. Mol. Sci.*, **23**, 8038, doi: 10.3390/IJMS23148038.
113. Theofilopoulos, A. N., Kono, D. H., and Baccala, R. (2017) The Multiple pathways to autoimmunity, *Nat. Immunol.*, **18**, 716-724, doi: 10.1038/NI.3731.
114. Legoux, F. P., Lim, J. B., Cauley, A. W., Dikiy, S., Ertelt, J., Mariani, T. J., Sparwasser, T., Way, S. S., and Moon, J. J. (2015) CD4⁺ T cell tolerance to tissue-restricted self antigens is mediated by antigen-specific regulatory T Cells rather than deletion, *Immunity*, **43**, 896-908, doi: 10.1016/J.IMMUNI.2015.10.011.
115. Sergeant, E., Buysse, M., Devos, T., and Sprangers, B. (2021) Multipotent mesenchymal stromal cells in kidney transplant recipients: the next big thing? *Blood Rev.*, **45**, 100718, doi: 10.1016/J.BLRE.2020.100718.
116. López-García, L., and Castro-Manrreza, M. E. (2021) TNF- α and IFN- γ participate in improving the immunoregulatory capacity of mesenchymal stem/stromal cells: importance of cell-cell contact and extracellular vesicles, *Int. J. Mol. Sci.*, **22**, 9531, doi: 10.3390/IJMS22179531.
117. Blokzijl, F., De Ligt, J., Jager, M., Sasselli, V., Roerink, S., et al. (2016) Tissue-specific mutation accumulation in human adult stem cells during life, *Nature*, **538**, 260-264, doi: 10.1038/nature19768.
118. Cooke, J. P. (2019) Inflammation and its role in regeneration and repair, *Circ. Res.*, **124**, 1166-1168, doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.314669.
119. Vannella, K. M., and Wynn, T. A. (2017) Mechanisms of organ injury and repair by macrophages, *Annu. Rev. Physiol.*, **79**, 593-617, doi: 10.1146/annurev-physiol-022516-034356.
120. Zhang, R., Xu, K., Shao, Y., Sun, Y., Saredy, J., et al. (2021) Tissue Treg secretomes and transcription factors shared with stem cells contribute to a Treg niche to maintain Treg-ness with 80% innate immune pathways, and functions of immunosuppression and tissue repair, *Front. Immunol.*, **11**, 632239, doi: 10.3389/FIMMU.2020.632239.
121. Cho, I., Lui, P. P., and Ali, N. (2020) Treg regulation of the epithelial stem cell lineage, *J. Immunol. Regen. Med.*, **8**, 100028, doi: 10.1016/J.REGEN.2020.100028.
122. Li, J., Tan, J., Martino, M. M., and Lui, K. O. (2018) Regulatory T-cells: potential regulator of tissue repair and regeneration, *Front. Immunol.*, **9**, 585, doi: 10.3389/FIMMU.2018.00585.
123. Liu, J., Sato, C., Cerletti, M., and Wagers, A. (2010) Notch signaling in the regulation of stem cell self-renewal and differentiation, *Curr. Top. Dev. Biol.*, **92**, 367-409, doi: 10.1016/S0070-2153(10)92012-7.
124. Ali, N., Zirak, B., Rodriguez, R. S., Pauli, M. L., Truong, H. A., et al. (2017) Regulatory T cells in skin facilitate epithelial stem cell differentiation, *Cell*, **169**, 1119-1129, doi: 10.1016/J.CELL.2017.05.002.
125. Golub, R. (2021) The Notch signaling pathway involvement in innate lymphoid cell biology, *Biomed. J.*, **44**, 133-143, doi: 10.1016/J.BJ.2020.12.004.
126. Meng, J., Jiang, Y.-Z., Zhao, S., Tao, Y., Zhang, T., et al. (2022) Tumor-derived Jagged1 promotes cancer progression through immune evasion, *Cell Rep.*, **38**, 110492, doi: 10.1016/J.CELREP.2022.110492.
127. Chazaud, B. (2020) Inflammation and skeletal muscle regeneration: leave it to the macrophages! *Trends Immunol.*, **41**, 481-492, doi: 10.1016/J.IT.2020.04.006.
128. Oishi, Y., and Manabe, I. (2018) Macrophages in inflammation, repair and regeneration, *Int. Immunol.*, **30**, 511-528, doi: 10.1093/INTIMM/DXY054.
129. Velissaris, D., Zareifopoulos, N., Lagadinou, M., Platanaki, C., Tsiotsios, K., Stavridis, E. L., Kasartzian, D. I., Pierrakos, C., and Karamouzos, V. (2021) Procalcitonin and sepsis in the emergency department: an update, *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, **25**, 466-479, doi: 10.26355/EURREV_202101_24416.
130. Lombardo, E., and Delarosa, O. (2010) Modulation of adult mesenchymal stem cells activity by toll-like receptors: implications on therapeutic potential, *Mediators Inflamm.*, **2010**, 865601, doi: 10.1155/2010/865601.
131. Raicevic, G., Rouas, R., Najjar, M., Stordeur, P., Id Boufker, H., Bron, D., Martiat, P., Goldman, M., Nevessignsky, M. T., and Lagneaux, L. (2010) Inflammation modifies the pattern and the function of Toll-like receptors expressed by human mesenchymal stromal cells, *Hum. Immunol.*, **71**, 235-244, doi: 10.1016/J.HUMIMM.2009.12.005.

132. Wu, Q., You, L., Nepovimova, E., Heger, Z., Wu, W., Kuca, K., and Adam, V. (2022) Hypoxia-inducible factors: master regulators of hypoxic tumor immune escape, *J. Hematol. Oncol.*, **15**, 77, doi: 10.1186/S13045-022-01292-6.
133. Newman, H., Shih, Y. V., and Varghese, S. (2021) Resolution of inflammation in bone regeneration: from understandings to therapeutic applications, *Biomaterials*, **277**, 121114, doi: 10.1016/j.biomaterials.2021.121114.
134. Song, X., Zhang, Y., Zhang, L., Song, W., and Shi, L. (2018) Hypoxia enhances indoleamine 2,3-dioxygenase production in dendritic cells, *Oncotarget*, **9**, 11572-11580, doi: 10.18632/ONCOTARGET.24098.
135. Matheakakis, A., Batsali, A., Papadaki, H. A., and Pontikoglou, C. G. (2021) Therapeutic implications of mesenchymal stromal cells and their extracellular vesicles in autoimmune diseases: from biology to clinical applications, *Int. J. Mol. Sci.*, **22**, 10132, doi: 10.3390/IJMS221810132.
136. Petinati, N., Kapranov, N., Davydova, Y., Bigildeev, A., Pshenichnikova, O., Karpenko, D., Drize, N., Kuzmina, L., Parovichnikova, E., and Savchenko, V. (2020) Immunophenotypic characteristics of multipotent mesenchymal stromal cells that affect the efficacy of their use in the prevention of acute graft vs host disease, *World J. Stem Cells*, **12**, 1377-1395, doi: 10.4252/WJSC.V12.I11.1377.
137. Ara, T., and Hashimoto, D. (2021) Novel insights into the mechanism of GVHD-induced tissue damage, *Front. Immunol.*, **12**, 713631, doi: 10.3389/fimmu.2021.713631.
138. Proics, E., David, M., Mojibian, M., Speck, M., Lounnas-Mourey, N., et al. (2023) Preclinical assessment of antigen-specific chimeric antigen receptor regulatory t cells for use in solid organ transplantation, *Gene Ther.*, **30**, 309-322, doi: 10.1038/S41434-022-00358-X.
139. Alanazi, R. F., Alhwity, B. S., Almahlawi, R. M., Alatawi, B. D., Albalawi, S. A., Albalawi, R. A., Albalawi, A. A., Abdel-Maksoud, M. S., and Elsherbiny, N. (2023) Multilineage differentiating stress enduring (Muse) cells: a new era of stem cell-based therapy, *Cells*, **12**, 1676, doi: 10.3390/cells12131676.
140. Kushioka, J., Chow, S. K. H., Toya, M., Tsubosaka, M., Shen, H., Gao, Q., Li, X., Zhang, N., and Goodman, S. B. (2023) Bone regeneration in inflammation with aging and cell-based immunomodulatory therapy, *Inflamm. Regen.*, **43**, 29, doi: 10.1186/S41232-023-00279-1.
141. Akhbariyoon, H., Azizpour, Y., Esfahani, M. F., Firoozabad, M. S. M., Rad, M. R., Esfahani, K. S., Khoshavi, N., Karimi, N., Shirinisaz, A., Abedi, F., Rad, M. R., and Sharifi, P. (2021) Immune checkpoint inhibition for the treatment of cancers: an update and critical review of ongoing clinical trials, *Clin. Immunol.*, **232**, 108873, doi: 10.1016/J.CLIM.2021.108873.
142. Kong, X. (2020) Discovery of new immune checkpoints: family grows up, *Adv. Exp. Med. Biol.*, **1248**, 61-82, doi: 10.1007/978-981-15-3266-5_4.

IMMUNE PRIVILEGES AS A RESULT OF MUTUAL REGULATION OF THE IMMUNE AND STEM SYSTEMS

Review

D. V. Karpenko

Laboratory of Epigenetic regulation of hematopoiesis, National Medical Research Center for Hematology, 125167 Moscow, Russia; e-mail: d_@list.ru

The immune privileges of cancer stem cells are a well-known and widely studied problem, as the presence of such cells in tumors is associated with refractoriness, recurrence, and metastasis. Accumulating evidence also suggests the presence of immune privileges for non-pathologic stem cells in addition to their other defense mechanisms against damaging factors. This similarity between pathologic and normal stem cells raises the question of why stem cells have such a potentially damaging property. The regulation of vital processes of autoimmunity control and regeneration by interactions between immune cells, stem cells and their microenvironment are reviewed as determinants of stem cell immune privilege formation. A deep mutual integration in the regulation of stem and immune cells is noted. Based on the diversity and complexity of the mutual regulation of stem cells, their microenvironment and the immune system, I propose to use the term “stem system”.

Keywords: autoimmunity, regeneration, stem cell, cancer stem cell, stem system, immune privileges, nestin