

## TINJAUAN PUSTAKA

**Pengaruh Lingkungan Mikro terhadap Perkembangan Jaringan Tumor/Kanker:  
Peran Sel Punca Mesenkimal****Pratika Y. Hernanda****Bagian Biomedik, Laboratorium Genetika – Pusat Penelitian Biomolekuler, Fakultas  
Kedokteran Universitas Wijaya Kusuma Surabaya, Surabaya, Indonesia**

Corresponding author: yuhyi\_h@yahoo.com  
Diterima 31 Agustus 2017; Disetujui 1 April 2019  
DOI: 10.23886/ejki.7.8251.

**Abstrak**

Salah satu potensi terapi sel punca mesenkimal (SPM) adalah kemampuannya memodulasi sistem kekebalan tubuh terhadap tumor atau kanker. Studi mengenai SPM sebagai terapi penyakit sudah banyak dilakukan, namun hasil penelitiannya masih kontradiksi. Sebagai bagian dari lingkungan mikro di dalam tubuh manusia, terutama di jaringan tumor atau kanker, SPM memiliki karakteristik dapat berdiferensiasi secara multi-lineage menjadi berbagai sel. Perbedaan jenis dan sumber SPM, mekanisme angiogenesis dan transisi epitel mesenkim (TEM), serta berbagai sitokin di lingkungan mikro tumor mengakibatkan efek akhir SPM di jaringan tumor atau kanker menjadi berbeda. Oleh karena potensi dualitas, peran SPM dalam memicu atau menghambat pertumbuhan tumor sama-sama kuat. Sebaiknya penggunaan SPM ditunda terlebih dahulu untuk kasus tumor atau kanker, terutama untuk kanker yang solid, sampai bukti-bukti penelitian dapat menunjukkan keamanan SPM.

**Kata kunci:** sel punca mesenkimal, lingkungan mikro, kanker.

**The Effect of Microenvironment to Tumor Growth: Role of  
Mesenchymal Stem Cell****Abstract**

One of stem cell therapy benefits, Mesenchymal Stem Cell (MSC) therapy, is its ability to modulate immune system in tumor or cancer. Scientific studies of MSC therapy have been widely practiced, but contradictions regarding the outcome and safety of the therapy remain. As part of microenvironment, particularly in tumor or cancer tissues, MSC has characteristics that can differentiate multi-lineage into various cells. The ultimate effect of MSC is closely related to the microenvironment conditions where MSC is located, including different type and source of MSC used, mechanism of angiogenesis and epithelial mesenchymal transition, and also various cytokines in tumor microenvironment. Finally, due to the unclear advantages and benefits of MSC infused therapy in cancer patients and its potential to promote tumor growth, we call for caution for MSC therapeutic use in tumor or cancer, especially solid cancer, until evidence might show MSC safety in malignancy cases.

**Keywords:** mesenchymal stem cell, microenvironment, cancer.

## Pendahuluan

Sel punca mesenkimal (SPM) adalah sel stroma multipoten yang dapat diidentifikasi secara *invitro*. SPM memproduksi sekretom yang memiliki kemampuan sebagai imunomodulator, anti apoptosis, dan proangiogenesis, yang dapat memengaruhi perilaku sel sekitarnya.<sup>1</sup> Berdasarkan etiologinya kanker dapat disebabkan oleh berbagai hal di lingkungan makro yaitu terpapar bahan karsinogenik seperti virus, rokok, aflatoksin, polutan, dan agen biologis, serta lingkungan mikro. Termasuk lingkungan mikro adalah reaksi biokimia dan proses molekuler di tubuh manusia.<sup>2</sup>

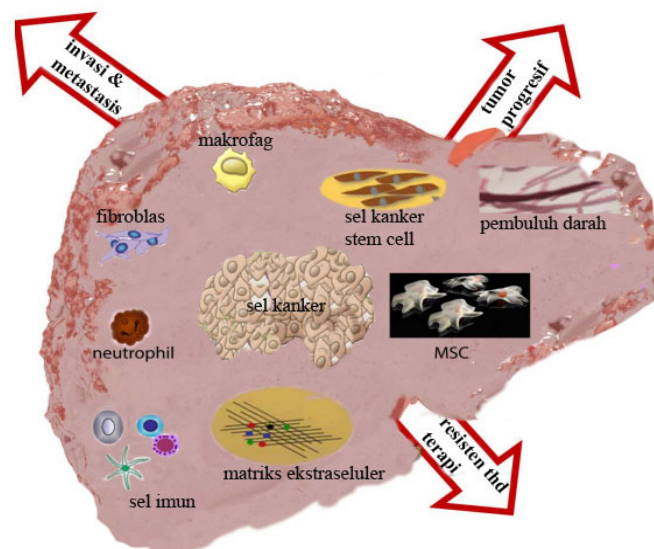
Kanker adalah pertumbuhan sel yang tidak terkendali, terus bertambah dan tidak dapat mati serta merupakan penyakit tidak menular yang diprediksi akan terus meningkat. SPM merupakan bagian dari lingkungan mikro kanker; interaksi keduanya akan memengaruhi pertumbuhan sel kanker.

Meningkatnya penggunaan SPM untuk terapi berbagai penyakit sejak tahun 2011, terutama penyakit regeneratif dan degeneratif menimbulkan

pertanyaan bagaimana peran dan keamanan SPM untuk kasus tumor atau keganasan. Makalah ini membahas pengaruh lingkungan mikro terhadap SPM di jaringan tumor atau kanker.

## Lingkungan Mikro pada Tumor/Kanker

Lingkungan mikro pada tumor/kanker (LMT) adalah lingkungan dinamis yang tersusun dari sel tumor, sel bukan tumor (stroma), faktor tropik, molekul sinyal transduksi, matriks ekstraseluler, dan sinyal mekanik.<sup>3</sup> Pada perkembangan tumor terjadi interaksi 'benih' sel tumor dengan LMT yang dianalogikan sebagai 'tanah' terhadap pertumbuhan dan perkembangan tumor.<sup>4</sup> Sel stroma di sekitar jaringan tumor merupakan faktor penting untuk invasi dan metastasis tumor. Sel stroma dapat berasal dari sumber berbeda, yaitu fibroblas, perisit, sumsum tulang, adiposit, makrofag, dan sel-sel imun.<sup>5</sup> Secara umum, berbagai sel di LMT (Gambar 1) berada dalam jaringan tumor dengan fenotipe dan fungsi biologis berbeda yang pada akhirnya memengaruhi invasi, metastasis, progresivitas, dan resistensi tumor terhadap terapi.



Gambar 1. Lingkungan Mikro Sebuah Jaringan Tumor/Kanker.

## Keberadaan Sel Punca Mesenkimal (SPM) dalam Jaringan Tumor/Kanker

SPM diidentifikasi pertama kali di dalam kompartemen stroma sumsum tulang dan memiliki karakteristik dapat berdiferensiasi secara *multi-lineage* menjadi bermacam-macam sel, seperti sel tulang, sel tulang rawan, sel jaringan lemak, sel otot, dan lain lain.<sup>10</sup> SPM juga diidentifikasi di beberapa organ, terutama di perivaskuler.<sup>6,7</sup> Identifikasi SPM dilakukan melalui rangkaian uji *in*

*vitro* dan atau *in vivo*. Uji *in vitro* SPM menunjukkan sifat melekat ke wadah kultur dan morfologi fibroblastik. Untuk menilai potensi diferensiasi sel punca dilakukan analisis *flow cytometry* terhadap penanda permukaan sel CD105, CD90, CD73 (>90%), HLA DR, HLA A, CD34 (<1%), dan uji diferensiasi *in vitro* ke lini osteogenik, adipogenik, dan kondrogenik. Identifikasi SPM *in vivo* dilakukan dengan pemeriksaan radiologi, histologi, atau molekuler. SPM dan lingkungan mikronya dapat

dianalisis secara histologi pasca-isolasi organ atau jaringan dengan teknik imunofluoresen atau imunohistokimia. Analisis SPM secara radiologi dilakukan melalui pelabelan dengan radioisotop. Teknik molekuler untuk identifikasi SPM menggunakan *polymerase chain reaction* (PCR) untuk gen spesifik penanda SPM.

SPM dapat berkembang baik dalam kultur *in vitro*, namun karakter SPM di jaringan *in vivo* masih kurang diketahui.<sup>8</sup> Identifikasi SPM di berbagai organ/jaringan misalnya jaringan lemak, ginjal, paru, korda umbilikus, menunjukkan gambaran SPM yang mirip, namun tetap memiliki karakter unik bergantung sumbernya.<sup>7</sup> Sebagai contoh, pada populasi SPM yang diidentifikasi di jaringan hati manusia dewasa, secara fenotipe sama dengan SPM sumsum tulang, namun memiliki susunan gen spesifik berbeda dengan SPM sumsum tulang.<sup>9</sup>

### Migrasi SPM ke Jaringan Tumor

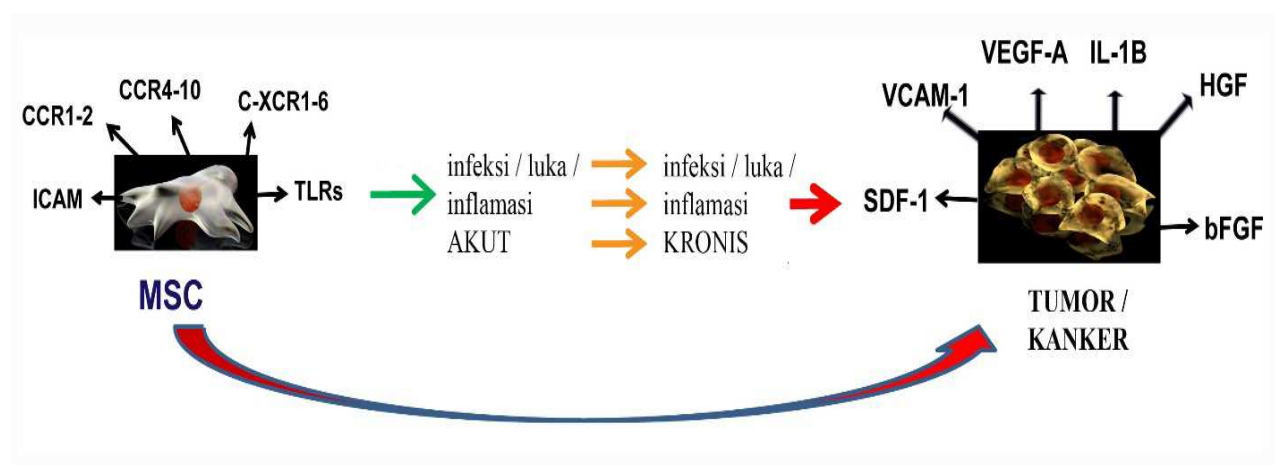
SPM merupakan bagian penting dari stroma tumor di berbagai tipe kanker.<sup>10</sup> Pada kanker hati, infiltrasi SPM ke jaringan tumor telah banyak dibuktikan melalui eksperimen *in vivo*, baik pada hewan maupun manusia.<sup>11</sup> Proses inflamasi menyebabkan migrasi SPM ke jaringan tumor. Perekrutan dan migrasi SPM melibatkan faktor intrinsik dan ekstrinsik.<sup>12</sup>

Faktor intrinsik meliputi molekul adhesi yang diekspresikan oleh SPM, seperti *integrin*, *intercellular adhesion molecule* (ICAM)-1, ICAM-2, dan *vascular cell adhesion molecule-1* (VCAM-1).<sup>13</sup> SPM juga mengekspresikan reseptor kemokin,

antara lain CCR1, CCR2, CCR4, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10, XCR, CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4, CXCR5, CXCR6, dan CX3CR.<sup>14</sup> Hubungan reseptor-ligan membuat rangsangan kemotaktik yang luar biasa sehingga menarik SPM ke jaringan tumor. Produksi ligan terkait memiliki karakteristik mirip jaringan yang mengalami inflamasi sehingga dengan reseptor yang sama, SPM dapat berakumulasi pada dua proses, yaitu proses inflamasi dan transformasi maligna.

Migrasi SPM ke jaringan tumor oleh faktor ekstrinsik disebabkan jaringan tumor memproduksi kemo-atraktan SPM dalam jumlah besar, yaitu *hepatocyte growth factor* (HGF), *stromal cell-derived factor 1* (SDF-1), *basic fibroblast growth factor* (bFGF), *vascular endothelial growth factor A* (VEGF-A), dan *vascular cell adhesion molecule 1* (VCAM-1). Studi *in vivo* menunjukkan bahwa SPM yang diinjeksikan melalui vena pada tikus model kanker hati dapat bermigrasi ke paru, limpa, dan hati, dengan konsentrasi di hati lebih tinggi. Hal tersebut membuktikan bahwa sel tumor/kanker memproduksi faktor yang bersifat kemo-atraktan bagi SPM sehingga SPM dapat berakumulasi di jaringan tumor/kanker.

SPM juga berfungsi sebagai imunomodulator yang memungkinkan penggunaan SPM sebagai terapi imunomodulasi pada pasien setelah transplantasi organ atau penyakit akibat penolakan sistem imun.<sup>15</sup> SPM ditemukan di jaringan hati yang mengalami inflamasi masif yang membuktikan bahwa SPM direkrut sebagai respons terhadap infeksi/inflamasi secara terus menerus sampai terjadi perkembangan ke arah kanker (Gambar 2).

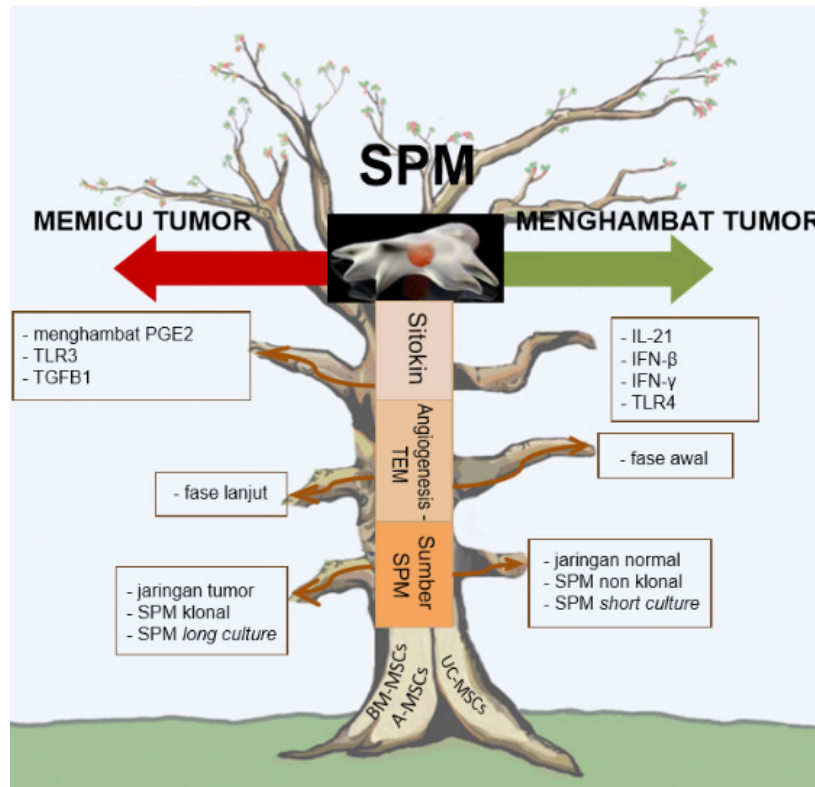


**Gambar 2. Model Migrasi SPM ke Jaringan Tumor/Kanker.** SPM mengekspresikan beberapa reseptor kemotaktik: ICAM, CCR1-2, CCR4-10, CXCR1-6, dan TLR. Jaringan tumor/kanker mengeluarkan berbagai sitokin dan *growth factors* seperti SDF-1, VCAM-1, VEGF-A, IL-1B, HGF dan bFGF. Dipostulasikan bahwa SPM secara terus menerus direkrut selama proses inflamasi akut dan kronis sampai terbentuknya tumor/kanker.<sup>25</sup>

### Peran Ganda SPM dalam Perkembangan Tumor/Kanker

Hubungan timbal balik tumor-stroma akan memengaruhi pertumbuhan dan penyebaran sel-sel kanker. Bukti akumulasi SPM di LMT, baik pada kanker primer maupun metastasis, telah

banyak dipublikasikan. SPM memiliki efek memicu pertumbuhan tumor, sebaliknya juga terdapat bukti-bukti SPM sebagai antitumor dari SPM. Gambar 3 menggambarkan peran dualistik SPM pada tumor/kanker.<sup>12</sup>



Gambar 3. Peran Dualistik SPM di Jaringan Tumor/Kanker

SPM dari sumber yang berbeda akan memberikan efek terapi yang berbeda. SPM yang diambil dari sumsum tulang dapat memicu pertumbuhan sel tumor pada payudara dan prostat melalui mekanisme angiogenesis.<sup>16</sup> Pengaruh tersebut dapat berbeda dengan SPM yang diambil dari jaringan lemak, yang dapat menghambat pertumbuhan sel tumor payudara melalui sekresi IFN- $\beta$ .<sup>17</sup> SPM yang diisolasi dari jaringan tumor dapat memiliki karakteristik berbeda dengan SPM di jaringan normal. SPM dari jaringan kanker payudara mengekspresikan faktor imunosupresi IL-4, IL-10, dan TGF- $\beta$ 1 yang lebih tinggi dibandingkan SPM dari jaringan normal.<sup>18</sup> SPM yang berasal dari kanker ovarium dapat mendukung pertumbuhan sel tumor pada tikus, dibuktikan dengan meningkatnya proporsi sel tumor positif Ki-67, namun SPM yang diambil dari jaringan normal tidak meningkatkan

proliferasi sel tumor secara signifikan.<sup>19</sup> SPM dari donor sehat dapat menghambat siklus sel serta memicu apoptosis dan nekrosis sel tumor secara *in vitro* dan *in vivo*.<sup>20</sup> Berbagai sumber SPM yang digunakan untuk penelitian membuat efek SPM masih dipertanyakan oleh karena terdapat perbedaan efek terapi/hasil. Kultur klonal (kultur yang dikembangkan dari 1 sel atau sel-sel tunggal) yang digunakan dalam penelitian SPM dapat memiliki efek terapi yang berbeda dengan kultur SPM nonklonal. SPM yang berasal dari koloni tunggal menunjukkan potensi *multilineage* secara *in vitro*, yang tidak hanya bersifat multipoten layaknya sel punca, tetapi juga progenitor.<sup>21</sup>

Hal lain yang perlu dibahas adalah masalah penuaan SPM (*SPM senescence*). SPM yang diambil dari orang lanjut usia memiliki laju proliferasi lebih rendah dengan bentuk sel yang lebih besar

serta memiliki sinyal penuaan lainnya dibandingkan SPM yang berasal dari orang muda.<sup>22</sup> Secara molekuler, peningkatan ekspresi gen tertentu pada kultur jangka panjang memiliki gambaran yang mirip dengan peningkatan ekspresi gen pada SPM dari orang lanjut usia.<sup>23</sup> SPM memiliki penampakan genom yang cukup stabil. Beberapa studi melaporkan instabilitas genomik SPM selama kultur jangka panjang.<sup>38</sup> Sejauh ini, tidak ada efek samping yang serius, termasuk munculnya tumor, yang dilaporkan dari percobaan klinis menggunakan SPM. Oleh karena itu, penggunaan SPM pada fase awal disertai *quality control*, misalnya dengan analisis *karyotyping*/kromosom perlu dilakukan sebelum digunakan pada manusia.

### **Angiogenesis dan Transisi Epitel–Mesenkim**

Peran SPM dalam memicu pertumbuhan sel tumor dikaitkan dengan kemampuannya mendorong angiogenesis, modulasi respons imun melalui mekanisme parakrin, atau mekanisme langsung melalui kontak sel.<sup>24</sup> SPM meningkatkan pertumbuhan tumor saat disuntikkan bersama sel tumor, tetapi dapat menghambat perkembangan tumor saat diberikan ke tumor yang sudah terbentuk pada hewan coba.<sup>24</sup> Dengan demikian, kehadiran SPM selama fase awal tumorigenesis dapat menyebabkan angiogenesis yang diperlukan untuk inisiasi tumor. Peningkatan kepadatan pembuluh darah terlihat saat SPM disuntikkan pada sel tumor.<sup>25</sup> SPM juga mempercepat pertumbuhan kanker hati melalui mekanisme transisi epitel ke mesenkim (TEM) yang sangat dipengaruhi oleh LMT dengan segala proses inflamasinya. Selama TEM, sel kanker kehilangan polaritas dan adhesinya sehingga menjadi lebih invasif. Hal tersebut dibuktikan dengan peningkatan ekspresi sel fibroblas terkait kanker (*cancer associated fibroblast*/CAF). Pada pasien kanker hati, induksi TEM pada SPM berhubungan dengan kesintasan tumor yang lebih pendek dan lebih buruk. Efek induksi TEM menyebabkan penggunaan SPM ditunda terlebih dulu pada kanker hati.<sup>26</sup>

### **Faktor Sitokin dalam Peran SPM**

Sitokin adalah molekul protein yang dikeluarkan oleh sel ketika diaktifkan antigen. Berbagai sitokin terlibat dalam LMT di tempat SPM berada. SPM mengekspresikan berbagai reseptor sitokin sehingga kemampuan SPM merespons sinyal sitokin memberikan efek yang bervariasi terhadap tumor. Dari analisis *microarray* protein sekresi SPM didapatkan bahwa SPM memproduksi protein faktor

sekresi yang mayoritas terkait dengan peningkatan regulasi proliferasi sel dan penghambatan jalur kematian sel pada sel kanker hati, terutama *matrix metalloproteinase* (MMP). Pada kanker hati, protein yang disekresi SPM yang berasal dari jaringan tumor hati dapat mendorong pertumbuhan tumor pada hewan coba (*xenograft*). Hasil analisis *microarray* menunjukkan peningkatan aktivitas gen yang terlibat pada proses pertumbuhan dan proliferasi sel serta penurunan aktivitas gen yang terlibat pada kematian sel.<sup>11</sup> Selain itu, mikrovessikel yang disekresi SPM terbukti dapat menghambat siklus sel dan memicu apoptosis serta nekrosis, yang pada akhirnya menghambat pertumbuhan tumor.<sup>20</sup> Walaupun mekanismenya kurang jelas, terlihat bahwa sitokin berperan penting dalam fungsi penghambatan tumor oleh SPM.

Sitokin pada umumnya terlibat dalam proses imun tubuh. SPM memiliki fungsi memodulasi sel imun, terutama dari sistem imun alami/bawaan (*innate immune system*), diantaranya sel *natural killer* (NK) dan makrofag. Sel NK adalah limfosit yang berperan sangat besar dalam *sistem imun bawaan*. Sel NK termasuk kelompok *in* *lymphoid cells* (ILC), yaitu kelompok sel limfoid yang bekerja pada sistem imun bawaan. Fungsi dan jumlah sel NK turun drastis pada kanker hati dibandingkan jaringan hati normal.<sup>27</sup> Hal tersebut menunjukkan bahwa MSC berpotensi menghambat proliferasi dan produksi sitokin sel NK melalui penghambatan produksi protein *indoleamine 2,3-dioxygenase* (IDO) dan prostaglandin E2 (PGE2).<sup>28</sup> SPM umbilikus yang direkayasa untuk mengekspresikan IL-21 dapat menghambat pertumbuhan kanker ovarium SKOV3 pada tikus,<sup>29</sup> sedangkan SPM sumsum tulang yang dimodifikasi dengan IFN- $\gamma$  dapat menginduksi apoptosis sel tumor serta menghambat pertumbuhan dan perkembangan kanker paru.<sup>29</sup> Sekresi IFN- $\beta$  dalam sel kanker payudara dapat menekan pertumbuhan tumor melalui aktivasi STAT-1.<sup>30</sup>

*Toll-like Receptor* (TLRs) berperan penting dalam imunopolarisasi SPM. SPM mengekspresikan beberapa reseptor TLR yang diatur oleh ikatan agen TLR-agonis spesifik. SPM dengan ikatan TLR4 terpolarisasi menjadi fenotipe SPM1 yang bersifat pro-inflamasi, sedangkan SPM dengan ikatan TLR3 terpolarisasi menjadi fenotipe SPM2 yang bersifat imunosupresi.<sup>31</sup> Secara klinis, pada model kanker, terapi berbasis SPM1 pada hewan coba dengan model tumor dapat menghambat pertumbuhan tumor dan metastasis, tetapi hewan coba yang diterapi SPM2

menunjukkan peningkatan pertumbuhan tumor dan metastasis.<sup>32</sup> Sel tumor dan LMT memengaruhi fungsi akhir SPM. Karena kemungkinan kedua peran tersebut dapat benar-benar terjadi, maka prediksi mengenai efek SPM pada proses kanker sampai saat ini masih sulit dilakukan. Selain perbedaan jenis dan sumber SPM yang digunakan, faktor-faktor yang memengaruhi efek akhir SPM terhadap pertumbuhan tumor/kanker akan sangat terkait dengan mekanisme angiogenesis dan TEM serta berbagai sitokin yang diproduksi pada LMT.

### Kesimpulan

Pemakaian SPM pada kasus tumor atau kanker, terutama tumor atau kanker solid, sebaiknya ditunda terlebih dahulu sampai terdapat bukti yang menunjukkan keamanan SPM. Hal tersebut disebabkan dualitas peran SPM pada jaringan tumor atau kanker, yaitu memicu atau menghambat pertumbuhan sel tumor yang mungkin dapat terjadi bersamaan bukti ilmiah secara *in vivo* mengenai distribusi SPM yang ditransplantasikan.

### Daftar Pustaka

1. Sobacchi C, Palagano E, Villa A, Menale C. Soluble factors on stage to direct mesenchymal stem cells fate. *Front Bioeng Biotechnol*. 2017;5:32.
2. Vineis P, Illari P, Russo F. Causality in cancer research: a journey through models in molecular epidemiology and their philosophical interpretation. *Emerg Themes Epidemiol*. 2017;14(1):7.
3. Swartz MA, Iida N, Roberts EW, Sangaletti S, Wong MH, Fiona E, et al. Tumor microenvironment complexity: emerging roles in cancer therapy. *Cancer Res*. 2012;2(10); 2473–80.
4. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011;144(5):646-74.
5. Kojima Y, Acar A, Eaton EN, Mellody KT, Scheel C, Ben-Porath I, et al. Autocrine TGF- $\beta$  and stromal cell-derived factor-1 (SDF-1) signaling drives the evolution of tumor-promoting mammary stromal myofibroblasts. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2010 Nov 16;107(46):20009-14.
6. Kolf CM, Cho E, Tuan RS. Mesenchymal stromal cells. *Biology of adult mesenchymal stem cells: regulation of niche, self-renewal and differentiation*. *Arthritis Res Ther*. 2007;9(1):204.
7. Phinney DG, Prockop DJ. Concise review: mesenchymal stem/multipotent stromal cells: the state of transdifferentiation and modes of tissue repair--current views. *Stem Cells*. 2007;25(11):2896-902.
8. Bianco P, Robey PG, Simmons PJ. Mesenchymal stem cells: revisiting history, concepts, and assays. *Cell Stem Cell*. 2008;2(4):313-9.
9. Pan Q, Fouraschen SM, Kaya FS, Verstegen MM, Pescatori M, Stubbs AP, et al. Mobilization of hepatic mesenchymal stem cells from human liver grafts. *Liver Transpl*. 2011;17(5):596-609.
10. Klopp AH, Gupta A, Spaeth E, Andreeff M, Marini III F. Concise review: dissecting a discrepancy in the literature: do mesenchymal stem cells support or suppress tumor growth? *Stem cells*. 2011;29(1):11-9.
11. Hernanda PY, Pedroza-Gonzalez A, van der Laan LJ, Bröker ME, Hoogduijn MJ, Ijzermans JN, et al. Tumor promotion through the mesenchymal stem cell compartment in human hepatocellular carcinoma. *Carcinogenesis*. 2013;34(10):2330-40.
12. Hernanda PY, Peppelenbosch MP, Pan Q. The implications of multipotent mesenchymal stromal cells in tumor biology and therapy. *The Biology and Therapeutic Application of Mesenchymal Cells*. 2016:415-25.
13. Zhang L, Ren G, Yuan Z, Zhang Y, Zhao RC, Shi Y. Immunosuppressive properties of cloned bone marrow mesenchymal stem cells. *Cell Research*. 2007;17(3):240.
14. Ringe J, Strassburg S, Neumann K, Endres M, Notter M, Burmester GR, et al. Towards in situ tissue repair: human mesenchymal stem cells express chemokine receptors CXCR1, CXCR2 and CCR2, and migrate upon stimulation with CXCL8 but not CCL2. *J Cell Biochem*. 2007;101(1):135-46.
15. Perico N, Casiraghi F, Gotti E, Introna M, Todeschini M, Cavinato RA, et al. Mesenchymal stromal cells and kidney transplantation: pretransplant infusion protects from graft dysfunction while fostering immunoregulation. *Transpl Int*. 2013;26(9):867-78.
16. Zhang T, Lee YW, Rui YF, Cheng TY, Jiang XH, Li G. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells promote growth and angiogenesis of breast and prostate tumors. *Stem Cell Res Ther*. 2013;4(3):70.
17. Takahara K, Li M, Inamoto T, Komura K, Ibuki N, Minami K, et al. Adipose-derived stromal cells inhibit prostate cancer cell proliferation inducing apoptosis. *Biochem Biophys Res Commun*. 2014;446(4):1102-7.
18. Razmkhah M, Jaberipour M, Erfani N, Habibdaghi M, Talei A-r, Ghaderi A. Adipose derived stem cells (ASCs) isolated from breast cancer tissue express IL-4, IL-10 and TGF- $\beta$ 1 and upregulate expression of regulatory molecules on T cells: do they protect breast cancer cells from the immune response? *Cell Immunol*. 2011;266(2):116-22.
19. Brune JC, Tormin A, Johansson MC, Rissler P, Brosjö O, Löfvenberg R, et al. Mesenchymal stromal cells from primary osteosarcoma are non-malignant and strikingly similar to their bone marrow counterparts. *Int J Cancer*. 2011;129(2):319-30.
20. Bruno S, Collino F, Deregibus MC, Grange C, Tetta C, Camussi G. Microvesicles derived from human bone marrow mesenchymal stem cells inhibit tumor growth. *Stem Cells Dev*. 2013;22(5):758-71.

21. Kuznetsov SA, Krebsbach PH, Satomura K, Kerr J, Riminucci M, Benayahu D, et al. Single-colony derived strains of human marrow stromal fibroblasts form bone after transplantation in vivo. *J Bone Miner Res.* 1997;12(9):1335-47.
22. Roobrouck VD, Ulloa-Montoya F, Verfaillie CM. Self-renewal and differentiation capacity of young and aged stem cells. *Exp Cell Res.* 2008;314(9):1937-44.
23. Wagner W, Bork S, Horn P, Krunic D, Walenda T, Diehlmann A, et al. Aging and replicative senescence have related effects on human stem and progenitor cells. *PloS one.* 2009;4(6):e5846.
24. Klopp AH, Gupta A, Spaeth E, Andreeff M, Marini F, 3rd. Concise review: Dissecting a discrepancy in the literature: do mesenchymal stem cells support or suppress tumor growth? *Stem Cells.* 2011;29(1):11-9.
25. Gong P, Wang Y, Wang Y, Jin S, Luo H, Zhang J, et al. Effect of bone marrow mesenchymal stem cells on hepatocellular carcinoma in microcirculation. *Tumour Biol.* 2013;34(4):2161-8.
26. Jing Y, Han Z, Liu Y, Sun K, Zhang S, Jiang G, et al. Mesenchymal stem cells in inflammation microenvironment accelerates hepatocellular carcinoma metastasis by inducing epithelial-mesenchymal transition. *PLoS One.* 2012;7(8):e43272.
27. Pedroza-Gonzalez A, Verhoef C, Ijzermans JN, Peppelenbosch MP, Kwekkeboom J, Verheij J, et al. Activated tumor-infiltrating CD4+ regulatory T cells restrain antitumor immunity in patients with primary or metastatic liver cancer. *Hepatology.* 2013;57(1):183-94.
28. Spaggiari GM, Capobianco A, Abdelrazik H, Becchetti F, Mingari MC, Moretta L. Mesenchymal stem cells inhibit natural killer-cell proliferation, cytotoxicity, and cytokine production: role of indoleamine 2,3-dioxygenase and prostaglandin E2. *Blood.* 2008;111(3):1327-33.
29. Zhang Y, Wang J, Ren M, Li M, Chen D, Chen J, et al. Gene therapy of ovarian cancer using IL-21-secreting human umbilical cord mesenchymal stem cells in nude mice. *J Ovarian Res.* 2014;7(1):8.
30. Ryu H, Oh JE, Rhee KJ, Baik SK, Kim J, Kang SJ, et al. Adipose tissue-derived mesenchymal stem cells cultured at high density express IFN- $\beta$  and suppress the growth of MCF-7 human breast cancer cells. *Cancer letters.* 2014;352(2):220-7.
31. Waterman RS, Tomchuck SL, Henkle SL, Betancourt AM. A new mesenchymal stem cell (MSC) paradigm: polarization into a pro-inflammatory MSC1 or an immunosuppressive MSC2 phenotype. *PLoS One.* 2010;5(4):e10088.
32. Waterman RS, Henkle SL, Betancourt AM. Mesenchymal stem cell 1 (MSC1)-based therapy attenuates tumor growth whereas MSC2-treatment promotes tumor growth and metastasis. *PLoS One.* 2012;7(9):e45590.