

Cellular and Molecular Mechanisms of Mesenchymal Stem Cell Transplantation in Spinal Cord Injury

Noushin Gashmardi¹, Mohammad Amin Edalatmanesh^{2*}

¹Farhangian University, Tehran, Iran

²Department of Physiology, College of Sciences, Shiraz Branch, Islamic Azad University, Shiraz, Iran

Received: 14 Jul 2016

Article Info:

Accepted: 22 Sep 2016

ABSTRACT

Introduction: Spinal cord injury (SCI) is a nervous system disorder that often results in loss of motor, sensory, and autonomic functions. There is no definite treatment for SCI. However, cell replacement therapy has shown the potential for the spinal cord repair in SCI animal models. Different types of stem cells, such as mesenchymal and neural stem cells, were utilized for cell therapy in SCI. Stem cells achieved through trophic and immunomodulatory factors. These cells can provide appropriate microenvironment for axon regeneration. **Conclusion:** Stem cell therapy in SCI lead to reduce the acute inflammatory responses and improve the motor function. Cell therapy is a promising strategy in the treatment of SCI. However, clinical trials are needed to test the efficacy and safety of this treatment.

Key words:

1. Stem Cells
2. Spinal Cord Injuries
3. Therapeutics

***Corresponding Author:** Mohammad Amin Edalatmanesh

E-mail: amin.edalatmanesh@gmail.com

مکانیسم‌های سلولی و مولکولی پیوند سلول بنیادی مزانشیمی در آسیب طناب نخاعی

نوشین گشمردی^۱، محمد امین عدالت منش^{۲*}^۱دانشگاه فرهنگیان، تهران، ایران^۲گروه فیزیولوژی، دانشکده علوم، واحد شیراز، دانشگاه آزاد اسلامی، شیراز، ایران

اطلاعات مقاله:

تاریخ پذیرش: ۱ مهر ۱۳۹۵

تاریخ دریافت: ۲۴ تیر ۱۳۹۵

چکیده

مقدمه: آسیب طناب نخاعی یک اختلال سیستم عصبی است که اغلب منجر به از دست دادن عملکردهای حرکتی، حسی و خودکار می‌شود. درمان قطعی برای آسیب طناب نخاعی وجود ندارد. با این حال جایگزینی سلول درمانی پتانسیلی برای ترمیم طناب نخاعی در مدل‌های حیوانی آسیب طناب نخاعی نشان داده است. انواع مختلفی از سلول‌های بنیادی مانند سلول‌های بنیادی مزانشیمی و عصبی برای سلول درمانی در آسیب طناب نخاعی استفاده شده‌اند. سلول‌های بنیادی از طریق فاکتورهای نوروتروفیک و تعدیل ایمنی عمل می‌کنند. این سلول‌ها می‌توانند محیط مناسبی برای ترمیم آکسون فراهم کنند. **نتیجه‌گیری:** درمان با سلول بنیادی در آسیب طناب نخاعی منجر به کاهش پاسخ‌های التهابی حاد و بهبود عملکرد حرکتی می‌شود. سلول درمانی یک راهبرد امید بخش در درمان آسیب طناب نخاعی است. با این حال کارآزمایی‌های بالینی برای آزمودن اثربخشی و ایمنی این درمان مورد نیاز است.

کلید واژه‌ها:

۱. سلول‌های بنیادی
۲. آسیب‌های طناب نخاعی
۳. درمان

* نویسنده مسئول: محمد امین عدالت منش

آدرس الکترونیکی: amin.edalatmanesh@gmail.com

مقدمه

Ca^{2+} که باعث دپلاریزاسیون غشاهای سلول، نقص ATPase و افزایش کلسیم داخل سلولی می‌گردد. ۴- سمیت تحریکی گلوتامات: با فعال شدن بیش از حد گیرنده‌های گلوتامات به دنبال SCI مرگ سلولی اتفاق می‌افتد. ۵- آپوپتوز که در جمعیت‌هایی از نورون‌ها، اولیگودندروسیت‌ها، میکروگلیاها و شاید آستروسیت‌ها بعد از SCI دیده شود (۱۱). همچنین فعالسازی انواع پروتئازها از جمله کاسپازها، فسفولیپازها، اندونوکلازها، متالوپروتئینازها و آپوپتوز که منجر به گسترش آسیب می‌شوند، است (۷). نتایج این اتفاقات تشکیل جوشگاه گلیال^۵ است که مانعی فیزیکی برای رشد مجدد آکسونی می‌باشد (۱۲).

در بیماری‌زایی^۶، التهاب به‌عنوان یک عامل کلیدی با فعالسازی میکروگلیا و آزادسازی سایتوکین‌های پیش التهابی $IL-1\beta$ و $TNF-\alpha$ که مکانیسم درد را افزایش می‌دهند و عامل عمده دردهای نوروپاتییک پس از SCI است و همچنین سایتوکین‌ها با تغییر در نفوذپذیری عروق و آسیب بر ارگان‌های مختلف باعث از دست دادن دائمی عملکرد حرکتی، حسی و اتونوم به دلیل ناتوانی در ترمیم سیستم عصبی پستانداران بالغ می‌شوند. علی‌رغم بسیاری از مطالعات تجربی، تاکنون در روند تحقیقات، هیچ درمان مؤثری که بتواند اثرات مخرب آسیب ثانویه را پس از آسیب نخاعی از بین ببرد وجود ندارد.

با توجه به اثرات فیزیکی، روانی و اقتصادی این ضایعات بر افراد و بر جامعه نیاز به درمان‌های پزشکی لازم و ضروری است. توانایی ترمیم سیستم عصبی مرکزی^۱ بعد از آسیب شدیداً محدود است. ناتوانی در ترمیم و دستخوش تغییر شدن پس از آسیب می‌تواند ناشی از عدم تعادل بین فاکتورهای مهارتی رشد و فاکتورهای افزایش دهنده رشد به نفع فاکتورهای مهارتی باشد. در راهبردهای^{۱۰} ترمیم SCI علاوه بر جبران سلولی، جایگزینی پارانشیم دژنره شده نخاع از طریق داربست‌های حمایت کننده رشد آکسون، تحویل موضعی مولکول‌هایی که رشد و ترمیم را افزایش می‌دهند و همچنین میلین‌سازی مجدد آکسون‌های ترمیم شده نیاز است. در حال حاضر سلول‌های بنیادی قابلیت‌های درمانی در ترمیم بافت‌های مختلف را نشان داده‌اند. پیوند سلول ممکن است با استفاده از ترشح مولکول‌های نوروتروفیک در محل آسیب برای افزایش ظرفیت ترمیم، فراهمی داربستی برای ترمیم آکسون‌ها و جایگزینی نورون‌ها و سلول‌های عصبی از دست رفته، ترمیم عصبی را افزایش داده و اختلال عملکرد عصبی مثلاً در آسیب نخاعی را برطرف کند (۱۳).

آسیب نخاعی (SCI)^۱ خطری جدی برای سلامتی و کیفیت زندگی افراد محسوب می‌شود که غالباً موجب ناتوانی و اختلال عملکردهای عمده حسی و حرکتی می‌گردد (۱). نقص‌های عملکردی به دلیل آسیب به فیبرهای آکسون، از بین رفتن نورون‌ها، فعال شدن آستروسیت‌ها و میکروگلیاها و تحلیل اولیگودندروسیت‌ها می‌باشد (۲). در طول سال‌های گذشته، روند علل عمده مرگ از بیماری‌های عفونی به بیماری‌های قلبی-عروقی، سرطان‌ها و تصادفات جاده‌ای تغییر کرده است. تصادفات رانندگی یکی از علل اصلی SCI است. امروزه در دنیا دامنه آسیب نخاعی ۱۵ تا ۴۰ مورد در هر یک میلیون گزارش شده است (۳، ۴). SCI بیشتر در سنین پانزده تا سی سالگی اتفاق می‌افتد که بیشترین درصد به مردان اختصاص دارد و مهم‌ترین دلیل آن تصادفات وسائط نقلیه موتوری است (۵). همچنین SCI اثرات مالی، روانی و عاطفی زیادی برای بیماران و جامعه می‌گذارد (۶).

پاتوفیزیولوژی SCI شامل دو مرحله آسیب اولیه و آسیب ثانویه است که توسط فرایندهای مختلف از جمله التهاب، پاسخ ایمنی، حوادث عروقی، آپوپتوز، مرگ سلولی ناشی از رادیکال‌های آزاد و سمیت تحریکی^۲ گلوتامات میانجی‌گری می‌شوند (۷). آسیب اولیه به همان ناحیه از آسیب مکانیکی محدود می‌شود و توسط ایسکمی مشخص می‌گردد. نیروهای کشش و فشردگی اولین مکانیسم آسیب هستند. فشار به قطعات استخوان و یا بافت نرم، به ساختارهای عصبی مرکزی و محیطی آسیب می‌رساند. به طور خلاصه، نخاع متورم می‌شود و فشار ورید افزایش می‌یابد و باعث ایسکمی ثانویه می‌گردد. ضربه نوروزنیک نخاعی موجب هایپوتانسیون سیستمیک می‌شود که ایسکمی را بدتر می‌کند. نهایتاً آزاد شدن مولکول‌های سمی باعث آسیب ثانویه می‌گردند (۸).

آسیب ثانویه توسط مجموعه متعددی از واکنش‌های سلولی، مولکولی و بیوشیمی میانجی‌گری می‌شود. آبشار واکنش‌ها در این مرحله شامل: ۱- تغییرات عروقی مثل اسپاسم عروق، خونریزی، ترومبوز^۳، شکسته شدن سد خونی-مغزی و ارتشاح سلول‌های التهابی است که باعث ادم، نکروز و ایسکمی می‌شود (۹). ۲- تشکیل رادیکال آزاد و پر اکسیداسیون لیپید: SCI باعث واکنش استرس اکسیداتیو^۴ سریع و شدید می‌شود که مرگ نورون‌ها و کاهش جریان خون نخاعی و در نتیجه ادم و پاسخ التهابی را به دنبال دارد (۱۰). ۳- اختلال در تعادل یونی Na^+ ، K^+ و

¹ Spinal cord injury

² Excitotoxicity

³ Thrombosis

⁴ Oxidative stress

⁵ Scar glial

⁶ Pathogenesis

⁷ Interleukin-1 beta

⁸ Tumor necrosis factor alpha

⁹ Central nervous system

¹⁰ Strategies

می‌توانند به‌عنوان منبع اتولوگ سلولی برای درمان بیماری‌هایی مانند بیماری‌های قلبی و عروقی (۲۷)، بیماری کبد (۲۸)، بیماری‌های سیستم عصبی (۲۹) و آسیب نخاع (۳۰) مورد استفاده قرار گیرند. در شرایط آزمایشگاهی، سلول‌های بنیادی بالغ جدا شده و کشت شده ممکن است در شرایط مناسب تمایز یابند و به دودمان‌های مختلف به شیوه‌ای کنترل شده تبدیل شوند سلول‌های بنیادی بالغ قابلیت‌های تمایزی محدودتر دارند و چند توان نامیده می‌شوند (۳۱). سلول‌های بنیادی چند توان ذاتا محدود به تمایز به سلول‌های دودمانی که از آن‌ها مشتق شده‌اند هستند. سلول‌های بنیادی یا سلول‌های مشتق شده از سلول‌های بنیادی، به سادگی می‌توانند برای جایگزینی سلول‌های از دست رفته مانند الیگودندروسیت‌ها، نورون‌ها، نورون‌های حرکتی و آستروسیت‌ها استفاده شوند (۳۲). همچنین این سلول‌ها ممکن است از طریق ترشح فاکتورهایی که محافظ عصبی و یا افزایش دهنده ترمیم عصبی هستند مانند سایتوکین‌ها و فاکتورهای رشد، اثر درمانی را باعث شوند (تصویر ۱).

در تحقیقات به‌منظور درمان آسیب نخاع، به محدودیت بازسازی خود به خودی و رشد مجدد بخش پروگریمال نخاع آسیب دیده توجه می‌گردد. درمان‌ها باید هم بر روی مکانیسم‌های عصبی ذاتی و هم بر ماتریکس خارج سلولی (ECM)^{۱۱} و بر سلول‌های غیر عصبی خارج از محل ضایعه به‌ویژه نوتروفیل‌ها و میکروگلیاها عمل کنند. پیشرفت‌های اخیر در بیولوژی سلول‌های بنیادی، ابزارهای جدیدی را در راهبردهای درمانی در آسیب و بیماری‌های تحلیل برنده عصبی^{۱۲} با هدف جایگزینی سلول و حمایت نوتروفیک فراهم کرده است (۳۳).

هدف بالقوه روش‌های بهینه‌سازی بهبود عملکردی پس از آسیب نخاعی شامل: به حداقل رساندن پیشروی آسیب ثانویه، دستکاری محیط مهاری عصبی در نخاع، جایگزینی بافت از دست رفته با سلول‌های پیوندی یا پیوندهای عصب محیطی، میلین‌سازی مجدد آکسون‌های برهنه (بدون میلین) و به حداکثر رساندن پتانسیل ترمیمی ذاتی سلول‌های پیش‌ساز آندوژن و همچنین جایگزین کردن سلول‌های از دست رفته می‌باشد (۳۴).

انواع سلول‌های بنیادی در درمان آسیب‌های نخاعی

برخی از سلول‌های بنیادی از جمله سلول‌های پیش‌ساز الیگودندروسیت (OPCs)^{۱۴}، سلول‌های بنیادی عصبی^{۱۵} (NSCs) و سلول‌های بنیادی مزانشیمی (MSCs)^{۱۶} و سلول‌های بنیادی خون‌ساز (HSCs)^{۱۷} در روش‌های مبتنی بر سلول بنیادی برای درمان SCI در نظر گرفته

سلول‌های بنیادی و راهبرد درمانی آسیب نخاعی

سلول‌های بنیادی به‌عنوان یکی از پاسخ دهندگان به آسیب‌ها به خوبی شناخته شده‌اند و دارای ظرفیت افزایش رگ‌زایی^{۱۱}، تعدیل التهاب و ترشح ترکیبات نورو تروفیک هستند. حتی سلول‌های بنیادی درون نخاع آسیب دیده، نقش فعالی در کاهش آسیب غیر مستقیم به نورون‌های اطراف را نشان می‌دهند (۱۴). بنابراین از اهداف پیوند سلولی بعد از آسیب نخاع می‌توان به پر کردن حفره آسیب با ایجاد پلی بین لبه‌های نواحی موجود، جایگزینی سلول‌های مرده (نورون یا سلول میلینه شده) و ایجاد یک محیط مساعد برای ترمیم آکسون اشاره نمود (۱۵). دیدگاه مبتنی بر سلول درمانی با استفاده از دودمان‌های مختلف سلول‌های بنیادی به‌عنوان بالقوه‌ترین درمان آسیب‌های نخاعی در نظر گرفته می‌شود (۱۶). سلول‌های بنیادی از نظر فیزیولوژی به سه دسته رویانی، جنینی و بالغ طبقه‌بندی می‌شوند. آن‌ها در منشأ، توانایی‌های تمایز و تکثیر و ثبات تلومرشان با هم تفاوت دارند.

سلول‌های بنیادی بالغ بخشی از سلول‌های اختصاصی بافت افراد پس از تولد می‌باشند که متعهد به تمایز هستند. به عبارتی سلول‌های بنیادی بالغ "یک مخزن" از سلول‌ها در مراحل مختلف تکامل را تشکیل می‌دهند و توانایی منحصر به فرد خود تجدیدی و تمایز به انواع زیادی از سلول‌های تخصصی را دارا می‌باشند (۱۷).

سلول‌های بنیادی بالغ علاوه بر پتانسیل ترمیمی، اثرات مفیدی از قبیل ضد آپوپتوز، ضد التهاب، کاهش ماتریکس خارج سلولی، تناوب انقباضی و ضد هیپرتروفی نیز دارند. این سلول‌ها نقش مهمی در بازسازی بافت و حفظ هموستاز از طریق تأمین جایگزینی سلول‌ها در مسیر چرخه سلولی ایفاء می‌کنند (۱۸).

سلول‌های بنیادی بالغ از بافت‌هایی همچون بافت چربی (۱۹)، خون بند ناف (۲۰)، جفت (۲۱)، پوست (۲۲)، ماهیچه قلبی (۲۳)، پالپ دندان (۲۴)، آندومتر (۲۵) و مغز استخوان (۲۶) جداسازی می‌شوند. اگرچه برخی بافت‌ها مانند: خون، پوست، روده، دستگاه تنفسی و بیضه، همیشه باید تجدید شوند اما اکثر سلول‌ها و بافت‌ها در پستانداران بالغ گردش بسیار کم در شرایط عادی نشان می‌دهند؛ برخی همچون قلب قدرت ترمیم کم و برخی دیگر مانند کبد قدرت ترمیم نسبتاً خوبی دارند. این مشاهدات به‌عنوان وجود و عملکرد سلول‌های بنیادی در برخی از بافت‌ها با قدرت ترمیمی بالا و عدم عملکرد سلول‌های بنیادی در بافت‌های دیگر تفسیر شده است. این سلول‌ها

¹¹ Angiogenic

¹² Extra cellular matrix

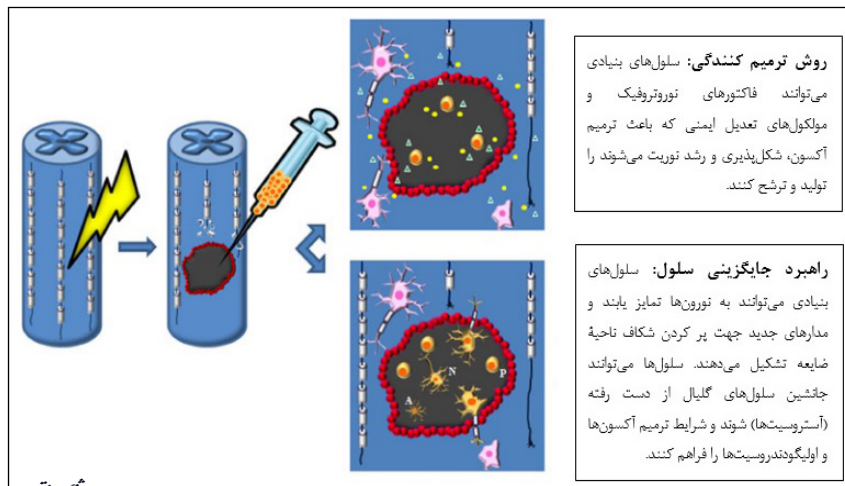
¹³ Neurodegenerative

¹⁴ Oligodendrocyte progenitor cells

¹⁵ Neural stem cells

¹⁶ Mesenchymal stem cells

¹⁷ Hematopoietic stem cells



روش ترمیم کنندگی: سلول‌های بنیادی می‌توانند فاکتورهای نوروتروفیک و مولکول‌های تعدیل ایمنی که باعث ترمیم آکسون، شکل‌پذیری و رشد نوریت می‌شوند را تولید و ترشح کنند.

راهبرد جایگزینی سلول: سلول‌های بنیادی می‌توانند به نورون‌ها تمایز یابند و مدارهای جدید جهت پر کردن شکاف ناحیه ضایعه تشکیل می‌دهند. سلول‌ها می‌توانند جانشین سلول‌های گلیال از دست رفته (آستروسیت‌ها) شوند و شرایط ترمیم آکسون‌ها و اولیگودندروسیت‌ها را فراهم کنند.

تصویر ۱- روش ترمیم با راهبرد جایگزینی سلول. پس از آسیب، ترمیم نخاع می‌تواند با پیوند سلول‌های بنیادی پشتیبانی شود. به طور خاص، سلول‌های بنیادی می‌توانند یک فرایند ترمیم کننده‌ای با ارائه فاکتورهای نوروتروفیک (نقاط زرد) و مولکول‌های تعدیل سیستم ایمنی (مخلت‌های سبز) تحریک کنند که می‌تواند جوانه زنی آکسون را افزایش دهد (بینید نورون‌های حرکتی باقیمانده میزبان (صورتی) با مخروط‌های رشد آکسون می‌بینید). روش دیگر، سلول‌های بنیادی می‌توانند به نورون‌ها (N) تمایز یابند و به مدارهای میزبان وارد شوند، آکسون‌های خارج شده قادر به پر کردن شکاف ضایعه هستند. علاوه بر این، آن‌ها می‌توانند به صورت سلول‌های گلیا باقی بمانند و به آستروسیت تمایز یابند (A) و یا ممکن است به صورت اجداد تمایز نیافته باقی بمانند (P)-(۳۵).

شده است (۳۶).

سلول‌های پیش‌ساز اولیگودندروسیت

SCI منجر به یکپارچه سازی و بهبود عملکردی می‌شود اما سلول‌های پیوند شده تا حد زیادی به آستروسیت‌ها و الیگودندروسیت‌ها تمایز می‌یابند (۴۳) و باعث بهبود بالینی به دنبال تزریق داخل بطنی، داخل وریدی، داخل نخاعی یا داخل صفاقی به مدل‌های حیوانی دمیلینه یا دیس میلینه می‌شوند (۴۴). عدم استفاده در درمان SCI به دلیل موانع در مسائل اخلاقی (منشأ دستیابی به این سلول‌ها) و مسائل عملی (منابع محدود در جداسازی این سلول‌ها) است (۴۵).

سلول‌های بنیادی مغز استخوان

سلول‌های بنیادی مغز استخوان (BMSCs)^{۳۳} دو نوع سلول بنیادی خونساز و مزانشیمی دارد که سلول‌های بنیادی خونساز سلول‌های بنیادی چند توان هستند که همه نوع سلول‌های خونی از دودمان‌های میلوئید و لنفوئید را تولید می‌کنند. سلول‌های بنیادی مزانشیمی، سلول‌های بنیادی چند توانی هستند که می‌توانند به انواع سلول‌های مختلف از جمله استئوبلاست‌ها، غضروف‌ها و سلول‌های چربی تمایز یابند (۴۶). آن‌ها همچنین قادر به تمایز به سلول‌های دودمان‌های آندودرم و اکتودرم به ترتیب مانند سلول‌های کبدی و عصبی هستند (۴۷). اگرچه، این موارد از نظر کمی رایج نیست (۴۸).

HSCs و MSCs توانایی تشکیل سلول‌های دودمان گلیال و عصبی در پاسخ به انواع مختلف القای ژنتیکی، شیمیایی و یا فیزیولوژیکی را دارند (۴۹)-(تصویر ۲).

این سلول‌ها به‌عنوان یک درمان بالقوه برای SCI محسوب می‌شوند، بر این اساس که فاکتورهای رشد ترشح می‌کنند و نواحی دمیلینه را میلین دار می‌کنند (۳۷). OPCs می‌توانند فسفوریل‌اسیون نوروفیلانمنت را تحت تأثیر قرار دهند و بقای نورون‌های قشری را با ترشح فاکتورهای محلول مانند فاکتور نوروتروفیک مشتق از گلیال (GDNF)^{۱۸} که عملکرد عصبی مفید دارند و فاکتور رشد شبه انسولین ۱ (IGF-1)^{۱۹} را باعث شوند (۳۸). محیط‌های شرطی با hOPCs^{۲۰} باعث رشد وسیع نوریت نورون‌های قشری (۳۹) و حسی (۴۰) در شرایط آزمایشگاهی می‌شود. نامشخص بودن مسائل ایمنی مانند تشکیل تومور، موجب محدودیت کاربرد کلینیکی آن‌ها شده است (۴۱).

سلول‌های بنیادی عصبی

منابع حاوی این سلول‌ها می‌تواند با توجه به سطح تکاملی جداسازی به جنینی و بالغ تقسیم شوند. منبع جنینی سلول‌های بنیادی عصبی شامل ESC^{۲۱} و سیستم عصبی مرکزی در حال توسعه است، در حالی که منابع بالغ شامل بافت عصبی بالغ و سلول‌های بنیادی پرتوان القایی iPSCs^{۲۲} است. سلول‌های بنیادی عصبی یک نوع سلول بنیادی چند توان با توانایی تمایز به انواع سلول‌های تک توان از جمله سلول‌های بافت‌های عصبی و غیر عصبی (به‌عنوان مثال الیگودندروسیت‌ها و آستروسیت‌ها) هستند (۴۲). پیوند NSCs به محل‌های

¹⁸ Glial cell line- derived neurotrophic factor

¹⁹ Insulin like growth factor 1

²⁰ Human oligodendrocyte progenitor cells

²¹ Embryonic stem cell

²² Induced pluripotent stem cells

²³ Bone marrow stem cells

نورون‌ها را افزایش می‌دهند. MSC انسان نیز می‌توانند به طور ژنتیکی برای ترشح بیشتر تغییر یابند و در نتیجه بهبود عملکرد را افزایش دهند (۵۹).

نتیجه‌گیری

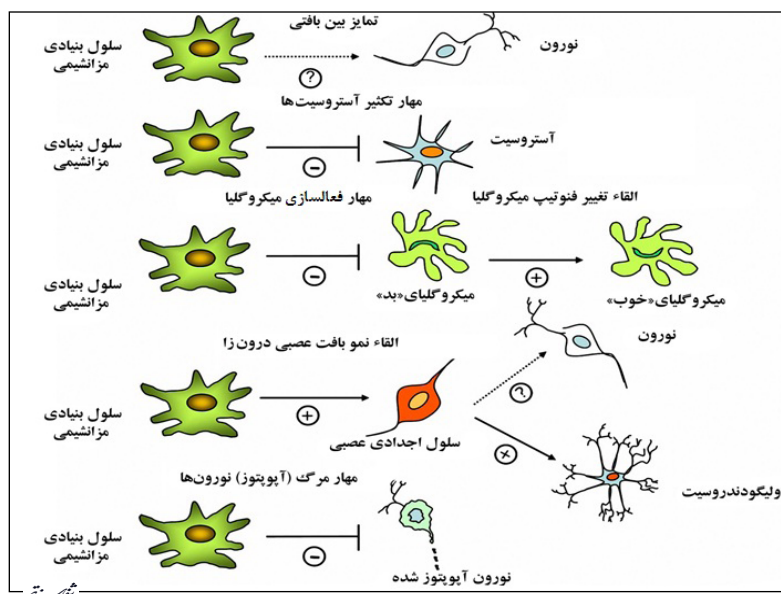
SCI موجب ناتوانی افراد خصوصاً در سن جوانی و نیز افزایش هزینه‌های خدماتی می‌گردد. بنابراین یافتن راه‌هایی برای درمان آن نیاز می‌باشد. در درمان‌های بالینی، موانع موجود در CNS بزرگسالان؛ یعنی خطرات مرتبط با رد، تکثیر بیش از حد، جوشگاه گلیال، تعیین نوع سلول عصبی، محدودیت‌های میکرو محیطی و مشکلات در بقاء سلول و یکپارچه سازی مدار عصبی در نظر گرفته شود. سلول درمانی یکی از گزینه‌های درمان محسوب می‌شود، به طوری که امروزه استفاده از سلول‌های بنیادی افزایش یافته است. سلول‌های بنیادی قدرت تقسیم و تمایز دارند و مطابق مطالعات انجام شده در ضایعات نخاعی مورد استفاده قرار گرفته‌اند (۶۰). MSCs فاقد محدودیت منابع و مسائل اخلاقی می‌باشند و توانایی MSCs در ترشح فاکتورهای مؤثر بر ترمیم بافت، کاهش آپوپتوز و کاهش التهاب موجب بهبود عملکرد آسیب نخاعی می‌شود (۶۱) از جمله این فاکتورها فاکتور نوروتروفیک (۶۲) و ترشح سایتوکین‌های ضد التهابی است (۶۳). مطالعات متعدد بر روی جوندگان نشان داده است که سلول‌های BMSCs از طریق بیان فاکتورهایی همچون نوروتروفین‌ها، جوانه‌زنی و رشد مجدد آکسونها را حداقل در مدل‌های برش عرضی نخاع امکان‌پذیر می‌سازند (۶۴). آن‌ها همچنین می‌توانند با بهبودی جریان خون عروقی منجر به ترمیم بافت آسیب دیده شوند (۶۵).

در MSCs، SCI با کمترین افت قدرت، حفظ می‌شوند و قادر به کاهش تخریب میلین، کاهش مولکول‌های

به بهبود عملکردی پس از آسیب نخاعی کمک می‌کنند. همچنین پیوند این سلول‌ها در درمان بیماری‌هایی همچون صدمات و تومورهای مغزی، بیماری هانتینگتون، بیماری آلزایمر و بیماری پارکینسون موفقیت آمیز بوده است (۵۱، ۵۲).

این سلول‌ها ممکن است محیط مطلوب تری از طریق تعدیل پاسخ ایمنی در نتیجه محدود کردن آسیب (۵۳)، بیان فاکتورهای رشد و سایتوکین‌ها (۵۴)، بهبود رگساز، فراهمی بستر رشد و یا ممانعت از تشکیل حفره (۵۵) را فراهم کنند. MSCs می‌توانند از بافت‌های عصبی و بالغ جدا شوند که منابع اصلی آن در بزرگسالان مغز استخوان و خون بند ناف در جنین‌ها و نوزادان می‌باشد. علاوه بر این MSCs از جفت و ماهیچه اسکلتی نیز جداسازی می‌شود (۵۶). این سلول‌ها می‌توانند به‌عنوان پیوندهای سلولی اتولوگ استفاده شوند. از فواید استفاده از این سلول‌ها در پیوند، عملکرد التهابی و تعدیل ایمنی آن‌ها می‌باشد (۴۷). این سلول‌ها موجب بهبود حرکت، کاهش کاسپاز ۳ و در نتیجه آپوپتوز و مرگ سلول و همچنین کاهش TNF- α و التهاب در موش‌هایی با آسیب نخاعی می‌گردند (۵۷).

با وجود اینکه آن‌ها می‌توانند به سرعت و به طور گسترده‌ای در کشت‌های سلولی گسترش یابند و شواهدی دال بر تومورزایی این سلول‌ها در شرایط *in vivo* وجود ندارد، همچنین آن‌ها ظرفیت بالایی برای افزایش حفظ بافت، کاهش اندازه آسیب و افزایش بهبود عملکرد دارند (۵۸). این سلول‌ها قادر به تولید تعدادی از فاکتورهای رشد در *in vivo*، از جمله فاکتور رشد عصبی، فاکتور رشد نوروتروفیک مشتق از مغز، فاکتور رشد اندوتلیال عروقی، فاکتور رشد کبدی و NT-3¹ هستند که به طور قابل توجهی بهبود عملکردی و بقای



تصویر ۲- اثرات حفاظت عصبی اصلی سلول‌های بنیادی مزانشیمی را نشان می‌دهد (۵۰).

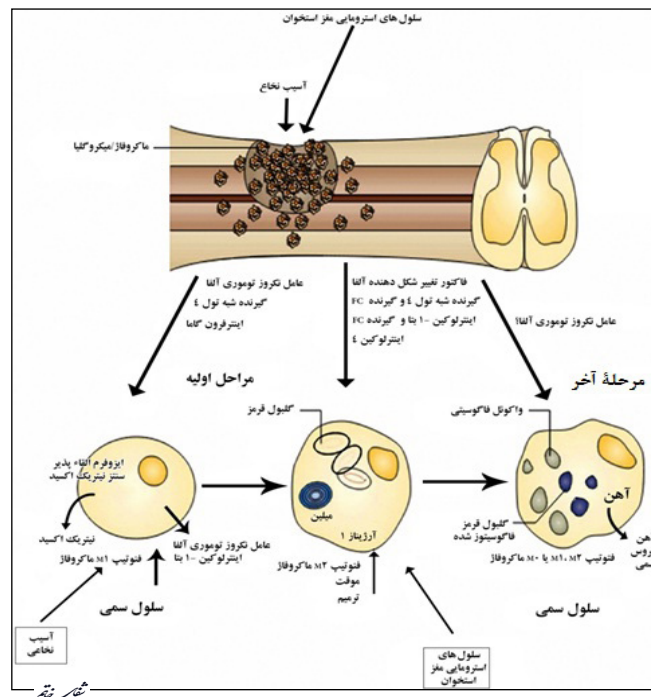
به داخل حفره در مدل موشی SCI، کاهش قابل توجهی در حجم ضایعه و بهبود عملکردهای حسی-حرکتی اندام تحتانی مشاهده شد حتی اگر MSCs پیوند شده تمایز عصبی نیابد و فعالسازی آستروگلیا و میکروگلیا تغییر نکند (۷۳). در نتایج GU و همکاران نیز کاهش حجم حفره پس از SCI و افزایش ماده سفید باقی مانده پس از پیوند BMSCs به کانون آسیب نخاعی موش صحرایی مشاهده شد (۶۸).

اثرات درمانی پیوند MSC بر اختلالات حسی-حرکتی در مدل SCI حیوانات به وضوح توسط تعداد زیادی از مطالعات (۶۱، ۷۳) تأیید شده است.

بنابراین درمان با سلولها یک راهبرد امیدوار کننده در زمینه درمان SCI است. با این حال، روشهای درمان با سلولها یک منبع همیشه در حال تغییر است. به نظر می رسد که پیوند همزمان سلولهای مختلف همراه با فاکتورهای دیگر مانند آنزیمها و فاکتورهای رشد ممکن است نتایج بهتری در SCI داشته باشد.

مهارى عصبى، افزایش بازسازی آکسون و هدایت رشد آکسون (۶۶) هستند. پس از پیوند سلولها به کانون آسیب، سلولهای بنیادی مزانشیمی تمایز نیافته به طور قابل توجهی میزان $IL-4$ و $IL-13$ را افزایش و سبب کاهش سطح بیان $TNF-\alpha$ و $IL-6$ می شوند. این تغییرات در فاکتورهای التهابی منجر به انتقال فنوتیپ ماکروفاژ از M_1 به M_2 می شود. با تغییر فنوتیپ ماکروفاژ، حفظ بیشتر آکسونها، تشکیل کمتر جوشگاه بافت و افزایش ناچیز میلین مشاهده شده است، علاوه بر این بعد از پیوند به نخاع آسیب دیده، عدم تمایز عصبی MSC در داخل بدن و عدم بیان شاخصهای نورونی در برخی از مطالعات پیوند گزارش شده است (۶۷، ۶۸) و مهم تر اینکه هیچ گزارشی از عوارض جانبی در پیوندهای آلونژیک در مقابل اتولوگ وجود ندارد و سلولهای بنیادی مزانشیمی آلونژیک به خوبی توسط میزبان تحمل می شوند و واکنشهای حساسیت فوری یا تأخیری دیده نشده است (۶۹)-(تصویر ۳).

Boido و همکارانش نشان دادند که پس از پیوند MSC



تصویر ۳- پلاریزاسیون ماکروفاژ در نخاع آسیب دیده. در زمانهای اولیه پس از آسیب، ماکروفاژها اکثراً حالت پلاریزه M_1 را پیدا می کنند. تعداد کمی از ماکروفاژها، احتمالاً ماکروفاژهای M_1 که ماده سلولی فاگوسیتوز شده دارند، به طور موقتی دیپلاریزاسیون M_2 را کسب می کنند. در مراحل بعد از آسیب نخاعی، نسبت بیشتری از سلولها M_1 و تعداد کمی از سلولها M_2 هستند. این احتمال وجود دارد که برخی از این سلولها حالت M_0 (در حال استراحت) را در هنگام بیان ساینوتوکینهای پیش التهابی به دست آورند و ایزوفرم القاء پذیر سنتز نیتریک اکساید (iNOS) حفظ نمی شود. سلولهای استرومایی مغز استخوان، سیستم ایمنی را سرکوب می کنند (۷۰، ۷۱). که ممکن است به توانایی آنها برای کاهش پاسخ التهابی حاد به آسیب نخاعی خصوصاً فعالسازی ماکروفاژهای فنوتیپ M_1 و به نفع توسعه جمعیت ماکروفاژهای M_2 کمک کنند (۷۲).

25 Interleukin
26 Classically- activated macrophages
27 Alternatively-activated macrophages

1. Yip PK, Malaspina A. Spinal cord trauma and the molecular point of no return. *Mol Neurodegener.* 2012; 7: 6. doi: 10.1186/1750-1326-7-6.
2. Chen SW, Xie YF. Glial implications in transplantation therapy of spinal cord injury. *Chin J Traumatol.* 2009; 12(1): 55-61.
3. Furlan JC, Sakakibara BM, Miller WC, Krassioukov AV. Global incidence and prevalence of traumatic spinal cord injury. *Can J Neurol Sci.* 2013; 40(4): 456-64.
4. Lee B, Cripps R, Fitzharris M, Wing P. The global map for traumatic spinal cord injury epidemiology: update 2011, global incidence rate. *Spinal Cord.* 2014; 52(2): 110-6.
5. Singh A, Tetreault L, Kalsi-Ryan S, Nouri A, Fehlings MG. Global prevalence and incidence of traumatic spinal cord injury. *Clin Epidemiol.* 2014; 6: 309-31.
6. La Spada A, Ranum LP. Molecular genetic advances in neurological disease: special review issue. *Hum Mol Genet.* 2010; 19(R1): R1-R3.
7. Khalatbary AR, Ahmadvand H. Anti-inflammatory effect of the epigallocatechin gallate following spinal cord trauma in rat. *Iran Biomed J.* 2011; 15(1-2): 31-7.
8. McDonald JW, Sadowsky C. Spinal-cord injury. *Lancet.* 2002; 359(9304): 417-25.
9. Bareyre FM, Schwab ME. Inflammation, degeneration and regeneration in the injured spinal cord: insights from DNA microarrays. *Trends Neurosci.* 2003; 26(10): 555-63.
10. Toborek M, Malecki A, Garrido R, Mattson MP, Hennig B, Young B. Arachidonic acid-induced oxidative injury to cultured spinal cord neurons. *J Neurochem.* 1999; 73(2): 684-92.
11. Beattie MS, Farooqui AA, Bresnahan JC. Review of current evidence for apoptosis after spinal cord injury. *J Neurotrauma.* 2000; 17(10): 915-25.
12. Krishna V, Andrews H, Varma A, Mintzer J, Kindy MS, Guest J. Spinal cord injury: how can we improve the classification and quantification of its severity and prognosis? *J Neurotrauma.* 2014; 31(3): 215-27.
13. Pearse D, Bunge M. Designing cell-and gene-based regeneration strategies to repair the injured spinal cord. *J Neurotrauma.* 2006; 23(3-4): 437-52.
14. Sabelström H, Stenudd M, Réu P, Dias DO, Elfineh M, Zdunek S, et al. Resident neural stem cells restrict tissue damage and neuronal loss after spinal cord injury in mice. *Science.* 2013; 342(6158): 637-40.
15. Marques SA, Almeida FM, Fernandes AM, dos Santos Souza C, Cadilhe DV, Rehen SK, et al. Predifferentiated embryonic stem cells promote functional recovery after spinal cord compressive injury. *Brain Res.* 2010; 1349: 115-28.
16. Reier PJ. Cellular transplantation strategies for spinal cord injury and translational neurobiology. *NeuroRx.* 2004; 1(4): 424-51.
17. Wagers AJ, Weissman IL. Plasticity of adult stem cells. *Cell.* 2004; 116(5): 639-48.
18. Li L, Jiang J. Stem cell niches and endogenous electric fields in tissue repair. *Front Med.* 2011; 5(1): 40-4.
19. Barfi E, Tirrahi T, Darabi S. Transdifferentiation of adipose derived stem cells into neural stem/progenitor cells by neurosphere cultivation assay. *Shefaye Khatam.* 2014; 2(1): 5-16.
20. Secunda R, Vennila R, Mohanashankar A, Rajasundari M, Jeswanth S, Surendran R. Isolation, expansion and characterisation of mesenchymal stem cells from human bone marrow, adipose tissue, umbilical cord blood and matrix: a comparative study. *Cytotechnology.* 2015; 67(5): 793-807.
21. Ilic N. Manufacturing and use of human placenta-derived mesenchymal stromal cells for phase I clinical trials: establishment and evaluation of a protocol. *Vojnosanit pregl.* 2014; 71(7): 651-9.
22. Park J-R, Kim E, Yang J, Lee H, Hong S-H, Woo H-M, et al. Isolation of human dermis derived mesenchymal stem cells using explants culture method: expansion and phenotypical characterization. *Cell Tissue Bank.* 2015; 16(2): 209-18.
23. Smith AJ, Lewis FC, Aquila I, Waring CD, Nocera A, Agosti V, et al. Isolation and characterization of resident endogenous c-Kit⁺ cardiac stem cells from the adult mouse and rat heart. *Nat Protoc.* 2014; 9(7): 1662-81.
24. Ducret M, Fabre H, Degoult O, Atzeni G, McGuckin C, Forraz N, et al. A standardized procedure to obtain mesenchymal stem/stromal cells from minimally manipulated dental pulp and Wharton's jelly samples. *Bull Group Int Rech Sci Stomatol Odontol.* 2016; 53(1): e37-e41.
25. Meng X, Ichim TE, Zhong J, Rogers A, Yin Z, Jackson J, et al. Endometrial regenerative cells: a novel stem cell population. *J Transl Med.* 2007; 5: 57.

26. Hass R, Kasper C, Böhm S, Jacobs R. Different populations and sources of human mesenchymal stem cells (MSC): a comparison of adult and neonatal tissue-derived MSC. *Cell Commun Signal*. 2011; 9: 12. doi: 10.1186/1478-811X-9-12.
27. Gaetani R, Ledda M, Barile L, Chimenti I, De Carlo F, Forte E, et al. Differentiation of human adult cardiac stem cells exposed to extremely low frequency electromagnetic fields. *Cardiovasc Res*. 2009; 82(3): 411-20.
28. Ochiya T, Yamamoto Y, Banas A. Commitment of stem cells into functional hepatocytes. *Differentiation*. 2010; 79(2): 65-73.
29. Seghatoleslam M, Hosseini M. Potential of stem cells in the treatment of nervous system disorders. *Shefaye Khatam*. 2015; 3(1): 99-114.
30. Parr AM, Tator CH, Keating A. Bone marrow-derived mesenchymal stromal cells for the repair of central nervous system injury. *Bone Marrow Transplant*. 2007; 40(7): 609-19.
31. Verma A, Verma N. Induced pluripotent stem cells and promises of neuroregenerative medicine. *Neurol India*. 2011; 59(4): 555-7.
32. Edalatmanesh MA, Matin MM, Neshati Z, Bahrami A-R, Kheirabadi M. Systemic transplantation of mesenchymal stem cells can reduce cognitive and motor deficits in rats with unilateral lesions of the neostriatum. *Neurol Res*. 2010; 32(2): 166-72.
33. Edalatmanesh MA, Nikfarjam H, Moghadas M, Haddad-Mashadrizeh A, Robati R, Hashemzadeh MR. Histopathological and behavioral assessment of toxin-produced cerebellar lesion: a potent model for cell transplantation studies in the cerebellum. *Cell J*. 2014; 16(3): 325-34.
34. Okano H, Ogawa Y, Nakamura M, Kaneko S, Iwanami A, Toyama Y. Transplantation of neural stem cells into the spinal cord after injury. *Semin Cell Dev Biol*. 2003; 14(3): 191-8.
35. Garbossa D, Boido M, Fontanella M, Fronda C, Ducati A, Vercelli A. Recent therapeutic strategies for spinal cord injury treatment: possible role of stem cells. *Neurosurg Rev*. 2012; 35(3): 293-311.
36. Thomson JA, Itskovitz-Eldor J, Shapiro SS, Waknitz MA, Swiergiel JJ, Marshall VS, et al. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science*. 1998; 282(5391): 1145-7.
37. Sharp J, Frame J, Siegenthaler M, Nistor G, Keirstead HS. Human embryonic stem cell-derived oligodendrocyte progenitor cell transplants improve recovery after cervical spinal cord injury. *Stem Cells*. 2010; 28(1): 152-63.
38. Wilkins A, Majed H, Layfield R, Compston A, Chandran S. Oligodendrocytes promote neuronal survival and axonal length by distinct intracellular mechanisms: a novel role for oligodendrocyte-derived glial cell line-derived neurotrophic factor. *J Neurosci*. 2003; 23(12): 4967-74.s
39. Faulkner J, Keirstead HS. Human embryonic stem cell-derived oligodendrocyte progenitors for the treatment of spinal cord injury. *Transpl Immunol*. 2005; 15(2): 131-42.
40. Zhang YW, Denham J, Thies RS. Oligodendrocyte progenitor cells derived from human embryonic stem cells express neurotrophic factors. *Stem Cells Dev*. 2006; 15(6): 943-52.
41. Li N, Leung G. Oligodendrocyte precursor cells in spinal cord injury: A review and update. *Biomed Res Int*. 2015; 2015: 235195. doi: 10.1155/2015/235195.
42. Hashemzadeh MR, Seyedi Z, Edalatmanesh MA, Rafiei S. Regulation of gene expression in neural stem cell differentiation and self-renewal. *Shefaye Khatam*. 2015; 3(4): 87-98.
43. Hooshmand MJ, Sontag CJ, Uchida N, Tamaki S, Anderson AJ, Cummings BJ. Analysis of host-mediated repair mechanisms after human CNS-stem cell transplantation for spinal cord injury: correlation of engraftment with recovery. *PLoS One*. 2009; 4(6): e5871. doi: 10.1371/journal.pone.0005871.
44. Ben-Hur T, Einstein O, Mizrahi-Kol R, Ben-Menachem O, Reinhartz E, Karussis D, et al. Transplanted multipotential neural precursor cells migrate into the inflamed white matter in response to experimental autoimmune encephalomyelitis. *Glia*. 2003; 41(1): 73-80.
45. Vawda R, Wilcox J, Fehlings M. Current stem cell treatments for spinal cord injury. *Indian J orthop*. 2012; 46(1): 10-18.
46. Sandner B, Prang P, Rivera FJ, Aigner L, Blesch A, Weidner N. Neural stem cells for spinal cord repair. *Cell Tissue Res*. 2012; 349(1): 349-62.
47. King C, Patel SA, Rameshwar P. The role of human postnatal bone marrow-derived mesenchymal stem cells and their importance in growth, spinal cord injury and other neurodegenerative disorders. *Springer*. 2012. p. 1273-87.
48. Haddad-Mashadrizeh A, Matin MM, Bahrami

AR, Edalatmanesh MA, Naderi-Meshkin H, Mousavi S, et al. Cytotoxicity and biocompatibility evaluation of chitosan-beta glycerol phosphate-hydroxyethyl cellulose hydrogel on adult rat liver for cell-based therapeutic applications. *IJBET*. 2013; 12(3): 228-39.

49. Barzilay R, Melamed E, Offen D. Introducing transcription factors to multipotent mesenchymal stem cells: making transdifferentiation possible. *Stem Cells*. 2009; 27(10): 2509-15.

50. Uccelli A, Benvenuto F, Laroni A, Giunti D. Neuroprotective features of mesenchymal stem cells. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2011; 24(1): 59-64.

51. Edalatmanesh MA, Bahrami AR, Hosseini E, Hosseini M, Khatamsaz S. Neuroprotective effects of mesenchymal stem cell transplantation in animal model of cerebellar degeneration. *Neurol Res*. 2011; 33(9): 913-20.

52. Hosseini M, Moghadas M, Edalatmanesh MA, Hashemzadeh MR. Xenotransplantation of human adipose derived mesenchymal stem cells in a rodent model of Huntington's disease: motor and non-motor outcomes. *Neurol Res*. 2015; 37(4): 309-19.

53. Noël D, Djouad F, Bouffi C, Mrugala D, Jorgensen C. Multipotent mesenchymal stromal cells and immune tolerance. *Leuk Lymphoma*. 2007; 48(7): 1283-9.

54. Song S, Kamath S, Mosquera D, Zigova T, Sanberg P, Vesely D, et al. Expression of brain natriuretic peptide by human bone marrow stromal cells. *Exp Neurol*. 2004; 185(1): 191-7.

55. Hofstetter C, Schwarz E, Hess D, Widenfalk J, El Manira A, Prockop DJ, et al. Marrow stromal cells form guiding strands in the injured spinal cord and promote recovery. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 2002; 99(4): 2199-204.

56. Gnechi M, Danieli P, Cervio E. Mesenchymal stem cell therapy for heart disease. *Vascul Pharmacol*. 2012; 57(1): 48-55.

57. Gashmardi N, Mehrabani D, Khodabandeh Z, Hosseini SM. Effect of bone marrow-derived mesenchymal stem cells on changes of serum levels of $\text{tnf-}\alpha$ and locomotor function after spinal cord injury in mice. *J Med Sci*. 2016; 16(1-2): 16-24.

58. Bhanot Y, Rao S, Ghosh D, Balaraju S, KV SK. Autologous mesenchymal stem cells in chronic spinal cord injury. *Br J Neurosurg*. 2011; 25(4): 516-22.

59. Shang A-J, Hong S-Q, Wang H-Y, Yang Y, Wang Z-F, Xu B-N, et al. NT-3-secreting human umbilical

cord mesenchymal stromal cell transplantation for the treatment of acute spinal cord injury in rats. *Brain Res*. 2011; 1391: 102-13.

60. Novikova LN, Brohlin M, Kingham PJ, Novikov LN, Wiberg M. Neuroprotective and growth-promoting effects of bone marrow stromal cells after cervical spinal cord injury in adult rats. *Cytotherapy*. 2011; 13(7): 873-87.

61. Muheremu A, Peng J, Ao Q. Stem cell based therapies for spinal cord injury. *Tissue Cell*. 2016; 48(4): 328-33.

62. Osaka M, Honmou O, Murakami T, Nonaka T, Houkin K, Hamada H, et al. Intravenous administration of mesenchymal stem cells derived from bone marrow after contusive spinal cord injury improves functional outcome. *Brain Res*. 2010; 1343: 226-35.

63. Quertainmont R, Cantinieaux D, Botman O, Sid S, Schoenen J, Franzen R. Mesenchymal stem cell graft improves recovery after spinal cord injury in adult rats through neurotrophic and pro-angiogenic actions. *PloS One*. 2012; 7(6): e39500. doi: 10.1371/journal.pone.0039500.

64. Chen X, Katakowski M, Li Y, Lu D, Wang L, Zhang L, et al. Human bone marrow stromal cell cultures conditioned by traumatic brain tissue extracts: growth factor production. *J Neurosci Res*. 2002; 69(5): 687-91.

65. Mahmood A, Lu D, Wang L, Chopp M. Intracerebral transplantation of marrow stromal cells cultured with neurotrophic factors promotes functional recovery in adult rats subjected to traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2002; 19(12): 1609-17.

66. Malgieri A, Kantzari E, Patrizi MP, Gambardella S. Bone marrow and umbilical cord blood human mesenchymal stem cells: state of the art. *Int J Clin Exp Med*. 2010; 3(4): 248-69.

67. Mothe A, Bozkurt G, Catapano J, Zabojava J, Wang X, Keating A, et al. Intrathecal transplantation of stem cells by lumbar puncture for thoracic spinal cord injury in the rat. *Spinal Cord*. 2011; 49(9): 967-73.

68. Gu W, Zhang F, Xue Q, Ma Z, Lu P, Yu B. Transplantation of bone marrow mesenchymal stem cells reduces lesion volume and induces axonal regrowth of injured spinal cord. *Neuropathology*. 2010; 30(3): 205-17.

69. Carrade DD, Affolter VK, Outerbridge CA, Watson JL, Galuppo LD, Buerchler S, et al. Intradermal injections of equine allogeneic umbilical cord-derived mesenchymal stem cells are well tolerated and do not elicit immediate or delayed hypersensitivity reactions.

Cytherapy. 2011; 13(10): 1180-92.

70. Nakajima H, Uchida K, Guerrero AR, Watanabe S, Sugita D, Takeura N, et al. Transplantation of mesenchymal stem cells promotes an alternative pathway of macrophage activation and functional recovery after spinal cord injury. *J Neurotrauma*. 2012; 29(8): 1614-25.

71. Abrams MB, Dominguez C, Pernold K, Reger R, Wiesenfeld-Hallin Z, Olson L, et al. Multipotent mesenchymal stromal cells attenuate chronic inflammation and injury-induced sensitivity to

mechanical stimuli in experimental spinal cord injury. *Restor Neurol Neurosci*. 2009; 27(4): 307-21.

72. Zhang LX, Yin YM, Zhang ZQ, Deng LX. Grafted bone marrow stromal cells a contributor to glial repair after spinal cord injury. *Neuroscientist*. 2015; 21(3): 277-89.

73. Boido M, Garbossa D, Fontanella M, Ducati A, Vercelli A. Mesenchymal stem cell transplantation reduces glial cyst and improves functional outcome after spinal cord compression. *World Neurosurgery*. 2014; 81(1): 183-90.