

Cell Therapy: A Therapeutic Option for Multiple Sclerosis

Mohammad Reza Khojasteh^{1,2}, Seyed Ali Shariat Razavi^{1,2}, Aida Javadzadeh^{1,2}, Ali Gorji^{1,3}, Sajad Sahab Negah^{1,4*}

¹Department of Neuroscience, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

²Student Research Committee, Mashhad Branch, Islamic Azad University, Mashhad, Iran

³Epilepsy Research Center, Westfälische Wilhelms-Universität Münster, Münster, Germany

⁴Shefa Neuroscience Research Center, Khatam Alanbia Hospital, Tehran, Iran

Article Info:

Received: 19 Dec 2017

Accepted: 5 Apr 2018

ABSTRACT

Introduction: Multiple sclerosis (MS) is an autoimmune disease of the central nervous system (CNS) that can cause demyelination and axonal damage. There are different therapeutic approaches for MS, including administration of interferon- β , Glatiramer Acetate, Natalizumab, Fingolimod, and other immune-modulating agents. Currently approved MS treatments primarily decrease CNS inflammation. Noticeably, the unsolved challenge in the MS field is to advance neuroprotective and remyelinating approaches for the treatment of MS patients. Treatment strategies to prevent tissue damage and/or enhance remyelination and axonal regeneration are seriously needed. **Conclusion:** Recently application of stem cell therapy for MS therapy has created a lot of hopes to treat MS patients. Several studies have been shown that stem cell therapy has immunomodulatory and anti-inflammatory effects in brain tissue. In this review, we have explained the properties of different types of stem cells and their role in the treatment of MS.

Key words:

1. Multiple Sclerosis
2. Stem Cells
3. Remyelination
4. Central Nervous System

*Corresponding Author: Sajad Sahab Negah

E-mail: sahabnegahs@mums.ac.ir

سلول درمانی: یک راهکار درمانی برای مالتیپل اسکلروز

محمدرضا خجسته^{۱،۲}، سید علی شریعت رضوی^{۱،۲}، آیدا جوادزاده^{۱،۲}، علی گرجی^{۱،۳}، سجاد سحاب نگاه^{۱،۴*}^۱گروه علوم اعصاب، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران^۲کمیته تحقیقات دانشجویی، واحد مشهد، دانشگاه آزاد اسلامی، مشهد، ایران^۳مرکز تحقیقات صرع، دانشگاه مونسستر، مونسستر، آلمان^۴مرکز تحقیقات علوم اعصاب شفا، بیمارستان خاتم‌الانبیا، تهران، ایران

اطلاعات مقاله:

تاریخ پذیرش: ۱۶ فروردین ۱۳۹۷

تاریخ دریافت: ۲۸ آذر ۱۳۹۶

چکیده

مقدمه: مالتیپل اسکلروز یک بیماری خود ایمنی سیستم عصبی مرکزی است که موجب دمیلینه شدن و آسیب به آکسون می‌شود. روش‌های درمانی متفاوتی از جمله: تجویز اینترفرون β ، گلاتیرامراستات، ناتالیزوماب فینگولیمود و سایر عوامل تعدیل‌کننده سیستم ایمنی برای مالتیپل اسکلروز وجود دارد. در حال حاضر درمان پذیرفته شده برای مالتیپل اسکلروز در درجه اول کاهش التهاب سیستم عصبی مرکزی است. به طور قابل توجهی چالش حل نشده در زمینه مالتیپل اسکلروز پیشروی به سوی روش درمانی محافظت از نوروها و میلین‌سازی مجدد برای درمان بیماران مبتلا به مالتیپل اسکلروز است. راهبردهای درمانی برای جلوگیری از آسیب بافتی و یا افزایش میلین‌سازی مجدد و بازسازی آکسونی به طور جدی مورد نیاز است. **نتیجه‌گیری:** اخیراً کاربرد سلول درمانی برای درمان مالتیپل اسکلروز امید زیادی را جهت درمان بیماران مبتلا به مالتیپل اسکلروز ایجاد کرده است. چندین مطالعه نشان داده است که سلول درمانی تأثیرات ضد التهابی و تعدیل‌کننده ایمنی در بافت مغز دارد. در این مطالعه مروری ما ویژگی‌های انواع سلول‌های بنیادی و نقش آن‌ها در درمان مالتیپل اسکلروز را توضیح داده‌ایم.

کلید واژه‌ها:

۱. مالتیپل اسکلروز
۲. سلول‌های بنیادی
۳. میلین‌سازی مجدد
۴. سیستم عصبی مرکزی

* نویسنده مسئول: سجاد سحاب نگاه

آدرس الکترونیکی: sahabnegahs@mums.ac.ir

مقدمه

۱۶ را دارد، بنابراین با ممانعت از اتصال سلول‌های T به میلین منجر به افزایش محافظت عصبی می‌شود (۱۳). همچنین با مهار تولید اینترفرون گاما، باعث افزایش تولید سایتوکین‌های ضد التهابی و کاهش میزان عود در نوع RRMS می‌شود (۱۴). متأسفانه اثر طولانی‌مدت این دارو بر پیشرفت بیماری MS در بیماران مبتلا به نوع PPMS نامشخص است (۱۵).

داروی ناتالیزوماب^{۱۷} یک آنتی‌بادی مونوکلونال^{۱۸} انسانی و یک عضو از آنتاگونیست‌های اینترگرین $\alpha 4\beta 1$ می‌باشد که با اتصال به این گیرنده‌ها بر روی لنفوسیت‌ها، از اتصال لنفوسیت‌ها به مولکول چسبندگی سلول عروقی^{۲۰} (این مولکول یک جزء ضروری برای استفاده از لنفوسیت‌ها در داخل بافت است) جلوگیری می‌کند. با این عمل از عبور لنفوسیت‌ها از سد خونی-مغزی (BBB)^{۲۱} جلوگیری می‌شود. اما عوارض جانبی احتمالی استفاده طولانی‌مدت این دارو همچنان مشخص نیست (۱۶، ۱۷). داروی فینگولیمود^{۲۲} یک عضو از تعدیل‌کننده‌های گیرنده اسفنگوزین فسفات ۱ (SIP1Rs)^{۲۳} است که در لنفوسیت‌ها بیان می‌شود. هنگامی که فینگولیمود استفاده می‌شود به این گیرنده‌ها متصل شده، باعث مهار آزاد شدن لنفوسیت‌ها از بافت‌های لنفوئیدی ثانویه و همچنین کاهش عود نوع RRMS بیماری MS می‌شود (۱۸، ۱۹). داروی آلمتوزوماب^{۲۴} یک آنتی‌بادی مونوکلونال علیه CD52^{۲۵} (یک گیرنده که در لنفوسیت‌ها یافت می‌شود، عملکرد ضد اتصالی داشته و باعث حرکت آزادانه سلول می‌شود) است. زمانی که آنتی‌بادی به CD52 متصل می‌شود منجر به لیز سلولی شده، بنابراین سلول‌های CD52 مثبت کم می‌شوند. این دارو نیز باعث کاهش میزان عود نوع RRMS بیماری MS می‌شود (۲۰، ۲۱).

درمان‌های دارویی جدیدتری نیز در مراحل فاز ۱ و ۲ بالینی وجود دارند که به دلیل گسترده بودن بحث، از آوردن آن‌ها امتناع شده است. اگر چه این درمان‌ها در کاهش عود بسیار مؤثر بوده و می‌توانند برخی بهبودها را در روند پیشرفت بیماری نشان دهند، اما هنوز نیاز به درمان در بیماران مبتلا به SPMS یا PPMS برآورده نشده است. پیشرفت بیماری در این نوع بالینی به

مالتیپل اسکلروز (MS)^۱ یک بیماری خود ایمن مزمن است که میلین، الیگودندروسیت‌ها^۲ و آکسون‌ها را در سیستم عصبی مرکزی از بین می‌برد. سبب‌شناسی^۳ بیماری هنوز ناشناخته است اما عوامل ژنتیکی و محیطی می‌توانند در ایجاد این بیماری دخیل باشند (۲، ۱). در این بیماری سلول‌های میکروگلیا (ماکروفاژهای سیستم عصبی مرکزی)، سلول‌های T و ماکروفاژهای محیطی درگیر می‌باشند (۳). آزاد شدن سایتوکین‌های مختلف مانند فاکتور نکروز توموری آلفا (TNF- α)^۴ و اینترفرون گاما (IFN- γ)^۵ در نهایت منجر به از بین رفتن میلین و آکسون می‌شود (۶-۴). علائم نورولوژیکی این بیماری بسیار وابسته به محل و میزان آسیب است و به طور معمول بین سن ۲۰ تا ۳۰ سالگی شروع و همراه با افزایش سن، پیشرفت بیماری حاصل می‌شود (۷، ۱). متأسفانه کیفیت زندگی بیماران مبتلا به MS به دلیل مشکلات حرکتی، خستگی، اختلالات مثانه‌ای و روده‌ای به شدت کاهش می‌یابد. از لحاظ بالینی چهار شکل اصلی از بیماری MS وجود دارد که شامل: عود کننده-فروکش کننده (RRMS)^۶، پیشرونده اولیه (PPMS)^۷، پیشرونده ثانویه (SPMS)^۸ و پیشرونده-عود کننده (PRMS)^۹ است (۸). عود بیماری به دلیل حملات حاد التهابی و پیشرفت بیماری به دلیل مرگ سلولی و تحلیل سیستم عصبی اتفاق می‌افتد.

هر یک از انواع بیماری MS مشخصه‌های بالینی متفاوتی دارد و بیماران با روش‌های درمانی متفاوتی مدیریت می‌شوند. درمان‌های رایج مورد استفاده جهت بیماری MS، درمان‌های دارویی هستند که معمولاً مبتنی بر دو عملکرد تنظیم سیستم ایمنی و سرکوب سیستم ایمنی می‌باشند. از داروهای مختلف در این حیطه می‌توان به اینترفرون بتا (IFN- β)^{۱۰} که یک سایتوکین از خانواده اینترفرون‌ها می‌باشد اشاره نمود که شدت عود در نوع RRMS بیماری MS را با مکانیسم افزایش سایتوکین‌های ضد التهابی کاهش می‌دهد (۹-۱۱). داروی گلاتیرامر استات^{۱۱} یک پلیمر است که از اسیدهای آمینه آلانین^{۱۲}، لیزین^{۱۳}، گلوتامات^{۱۴} و تیروزین^{۱۵} تشکیل شده و توانایی رقابت با آنتی‌ژن‌های خودی جهت اتصال به MHC II

1 Multiple sclerosis

2 Oligodendrocyte

3 Etiology

4 Tumor necrosis factor

5 Interferon- γ

6 Relapsing-remitting multiple sclerosis

7 Primary progressive multiple sclerosis

8 Secondary progressive multiple sclerosis

9 Progressive-relapsing multiple sclerosis

10 Interferon- β

11 Glatiramer acetate

12 Alanine

13 Lysine

14 Glutamate

15 Tyrosine

16 Major histocompatibility complex class II

17 Natalizumab

18 Monoclonal

19 Integrin antagonists $\alpha 4\beta 1$

20 Vascular adhesion molecule

21 Blood brain barrier

22 Fingolimod

23 Sphingosine-phosphate-1-receptor

24 Alemtuzumab

25 Cluster of differentiation 52

نخاعی را می‌سازند (۲۵). در نتیجه این سلول‌ها توانایی مهاجرت زیاد و تبدیل به رده‌های گوناگونی از سلول‌های عصبی را دارند. این سلول‌ها علاوه بر سیستم عصبی مرکزی (CNS)^{۲۹} در برآمدگی^{۳۰} فولیکول مو نیز یافت می‌شوند که دسترسی به آن بسیار آسان است. به دلیل وجود ریشه مشترک سلول‌های بنیادی ستیغ عصبی اپیدرمی با سلول‌های سازنده سیستم عصبی مرکزی این سلول‌ها بیشترین شباهت را با نورون‌ها و سلول‌های گلیال دارند. به همین علت این سلول‌های بنیادی در محیط کشت حاوی فاکتورهای رشد به راحتی و بدون نیاز به دستکاری‌های ژنتیکی به نورون تمایز یافته و عملکردهای مورد انتظار یک نورون را انجام می‌دهند (۲۷، ۲۶). سلول‌های بنیادی ستیغ عصبی اپیدرمی پس از قرارگیری در ناحیه آسیب دیده نوروئروفین‌ها را ترشح می‌کنند که بقای نورون‌ها را افزایش داده و تکامل و عملکرد آن‌ها را بهبود می‌بخشند. این سلول‌ها همچنین فاکتورهای عروق‌زایی^{۳۱} را ترشح می‌نمایند که سرعت ترمیم در ناحیه آسیب دیده را افزایش می‌دهد. مهم‌ترین ویژگی درمانی این سلول‌ها که آخرین پژوهش‌ها را بر روی خود متمرکز کرده است تمایز خوب و بدون دستکاری ژنتیکی به سلول‌های شوان است که می‌توانند آکسون را احاطه کرده و میلین بسازند (۲۸).

سلول‌های بنیادی عصبی

سلول‌های بنیادی عصبی (NSC)^{۳۲} سلول‌های خود تجدید شونده‌ای هستند که پیش‌ساز نورون‌ها و نوروگلیاها در سیستم عصبی انسان‌اند. این سلول‌ها در مراکز خاصی در مغز انسان بالغ که اصطلاحاً "نیچ‌های نوروژیک" نامیده می‌شوند حضور دارند و روزانه در حدود ۷۰۰ نورون جدید به سیستم عصبی مرکزی اضافه می‌کنند (۲۹). تحقیقات جدید نشان می‌دهد که تمایز به سلول‌های دستگاه عصبی تنها عملکرد این سلول‌ها نیست بلکه سلول‌های بنیادی عصبی ساکن در ناحیه زیر بطن، عملکرد محافظتی نسبت به هومئوستاز سیستم عصبی مرکزی در هر دو شرایط فیزیولوژیک و پاتولوژیک داشته و همچنین با مسیرهای پیام‌رسانی^{۳۳} خاص خود، تأثیرات مختلفی بر روی سلول‌های مجاور، عروق و مایع مغزی نخاعی می‌گذارند (۳۲-۳۰). این سلول‌ها در شرایط پاتولوژیک تکثیر پیدا کرده و به ترمیم نواحی آسیب دیده کمک می‌کنند (۳۴، ۳۳). از طرفی مطالعات جدید نشان می‌دهد که استفاده از سلول‌های بنیادی عصبی برای درمان بیماری‌های سیستم عصبی مانند آسیب مغزی پس از ضربه و آلزایمر می‌تواند مفید باشد (۳۷-۳۵).

سختی کنترل و یا کم می‌شود و درمان‌های فعلی در این زمینه نمی‌توانند به این بیماران کمک کنند زیرا این روش‌ها معطوف به مبارزه با پاسخ‌های التهابی و کاهش آسیب به سیستم عصبی می‌باشند اما توانایی ترمیم آسیب وارد شده را ندارند. درمان موفق MS نیاز به ملاحظات متعددی همانند محافظت نورونی، تنظیم پاسخ‌های ضد التهابی و بهبود رملیناسیون دارد. سلول درمانی یک راهکار درمانی جدید است که پتانسیل بسیار بالایی در جهت درمان و یا کنترل اختلالات مختلف بدن دارد. بسته به نوع و یا محل اختلال، انتظار ما از سلول‌های بنیادی متفاوت خواهد بود به همین دلیل مهم‌ترین عامل تأثیرگذار در نتیجه سلول درمانی، انتخاب نوع سلول بنیادی مورد استفاده است. زیرا هر سلول در هر بخش از بدن عملکرد متفاوت و منحصر به فرد خود را دارد. این تفاوت به حدی است که استفاده از ۲ نوع سلول متفاوت در یک بیماری با شرایط یکسان می‌تواند نتایج کاملاً متفاوتی را نشان دهد (۲۲). این علم ممکن است یک امید جدید برای این قبیل بیماران باشد زیرا قادر به حل بسیاری از این مسائل پیچیده درمانی است. به دلیل اینکه ماهیت MS پیچیده و قابل تغییر است انتخاب سلول مناسب برای سلول درمانی یک مسئله بسیار مهم می‌باشد. در ادامه این مقاله مروری، به مکانیسم‌های سلول درمانی در MS اشاره‌ای خواهد شد و سپس در مورد انواع سلول‌هایی که می‌توانند جهت درمان MS کاندید شوند بحث خواهیم کرد؛ در انتها گذری به مطالعات پیش‌بالینی و بالینی در حوزه سلول درمانی در بیماری MS خواهیم داشت.

انواع سلول‌های بنیادی در درمان MS

با توجه به اهمیت شناخت انواع سلول‌های بنیادی، در این بخش به اختصار توضیح کوتاهی در مورد انواع سلول‌های بنیادی، نوع و نتایج استفاده از آن‌ها در درمان بیماری MS بیان خواهیم کرد.

سلول‌های بنیادی ستیغ عصبی اپیدرمی

سلول‌های بنیادی ستیغ عصبی اپیدرمی (EPI-NCSC)^{۲۶} سلول‌های بنیادی چند توان هستند که از ستیغ عصبی جنین و انحنای غلاف خارجی فولیکول مو به دست می‌آیند. ستیغ عصبی، لایه‌ای جنینی است که طی نورولاسیون^{۲۷} از چین عصبی^{۲۸} به وجود می‌آید (۲۴، ۲۳). سلول‌های این ناحیه مهاجرت می‌کنند و انواع گوناگونی از سلول‌ها همچون نوروبلاست‌های سمپاتیک، سلول‌های شوان، پرده‌های مننژ، ملانوسیت‌ها، سلول‌های ناحیه مرکزی غده آدرنال و یا گانگلیون‌های

²⁶ Epidermal neural crest stem cell

²⁷ The transformation of the neural plate into the neural tube

²⁸ Neural fold

²⁹ Central nervous system

³⁰ Bulge

³¹ Angiogenetic factors

³² Neural stem cells

³³ Signaling

فعالیت ضد التهابی این سلول‌ها است. سلول‌های مزانشیمی همچنین تکثیر سلول‌های T تنظیمی (T_{reg})^{۴۱} را افزایش، تکثیر لنفوسیت‌های T کشنده^{۴۲} و تمایز لنفوسیت‌های القاء شده با آنتی‌ژن‌های بیگانه^{۴۳} را کاهش می‌دهند. لذا این سلول‌ها نقش ویژه‌ای در بهبود واکنش‌های خود ایمنی در اختلالات سیستم عصبی مانند MS ایفاء می‌کنند (۴۷). سلول‌های مزانشیمی با ترشح فاکتورهای محافظت کننده نورو^{۴۴} و پروالینگو دندروژنیک‌ها^{۴۵} و کاهش پاسخ‌های ایمنی روند تخریب میلین سیستم عصبی را کاهش داده، از طریق ترشح پروتئین‌های تنظیم کننده نورو^{۴۶} مثل BDNF و beta NGF باعث افزایش بقا و کاهش آپوپتوز نورو^{۴۷} می‌شود (۵۲، ۵۱، ۴۷). بعضی مطالعات نشان داده‌اند که در شرایط آزمایشگاهی زمانی که این سلول‌های در تماس با سلول‌های آندوتلیال عروقی (ECs)^{۴۸} قرار گرفته و رشد کنند، می‌توانند با تعدیل تولید فاکتورهای کاتنین بتا^{۴۹} و کادهیرین^{۴۸} از سلول‌های آندوتلیال عروقی، نفوذپذیری عروق را کاهش دهند که این مسئله می‌تواند به بهبود عملکرد سد خونی-مغزی در بیماری MS کمک کند (۵۴، ۵۳). علاوه بر این سلول‌های مزانشیمی با تولید و ترشح متالوپروتئیناز-۳ ماتریکس (TIMP3)^{۴۹} که یک فاکتور مهارکننده بافتی است، باعث شروع سلسله‌ای از واکنش‌ها در سد خونی-مغزی می‌شود که ترشح، فاکتور رشد آندوتلیال عروق را کاهش داده و با تقویت اتصالات بین سلولی باعث بهبود عملکرد سد خونی-مغزی می‌شوند که خوشبختانه این عملکرد هم در محیط آزمایشگاهی و هم در محیط طبیعی بدن حیوانات به اثبات رسیده است (۵۵). فاکتور رشد کبدی (HGF)^{۵۰} یک فاکتور است که عمدتاً توسط سلول‌های مزانشیمی بدن ساخته می‌شود. اصلی‌ترین عملکرد این فاکتور در ترویج رگ‌زایی است که سلول‌های بنیادی مزانشیمی با افزایش ترشح HGF و افزایش بیان گیرنده‌های آن (C-Met) باعث توسعه سلول‌های عصبی و میلین‌سازی مجدد در مدل‌های حیوانی MS شده‌اند (۵۶). هرچند که این روش توانسته است علائم بالینی بیماری را کاهش دهد، اما یکی از اصلی‌ترین مشکلات برای استفاده از این روش درمانی نیمه عمر کوتاه HGF است (۵۷).

هرچند عمده مطالعات بر روی انواع سلول‌های بنیادی مزانشیمی متمرکز شده‌اند اما همچنان عدم شناخت

بعضی از مطالعات بالینی با تزریق سلول‌های بنیادی مزانشیمی و تحریک آن‌ها در جهت تمایز به سلول‌های بنیادی عصبی در بدن، ایده سلول درمانی جدیدی را در دنیا مطرح کرده‌اند (۳۸). آخرین مطالعات ایده کنترل و تغییر در رفتار این سلول‌ها را با تغییر محیط از حالت دوبعدی به سه‌بعدی با روش‌های مهندسی بافت مطرح می‌کند (۴۳-۳۹).

سلول‌های بنیادی مزانشیمی

سلول‌های بنیادی مزانشیمی (MSC)^{۳۴} دسته‌ای از سلول‌های بنیادی هستند که از بافت‌های گوناگونی نظیر بافت چربی، خون محیطی، بند ناف، جفت، پوست، کبد و مغز استخوان قابل استخراج می‌باشند (۴۴). با توجه به اینکه سلول‌های بنیادی مزانشیمی از کدامیک از این منابع استخراج شوند، ویژگی‌های رشد، تمایز و عملکردشان نیز متفاوت خواهد بود (۴۵). سه منبع شایع‌تر برای برداشت این سلول‌ها بافت چربی، مغز استخوان و بند ناف می‌باشد که سلول‌های این ناحیه اثرات تنظیمی و بازدارندگی روی سیستم ایمنی دارند. در نظر گرفتن ویژگی‌ها و تفاوت‌های بین انواع سلول‌های مزانشیمی برای به دست آوردن نتیجه مناسب در مطالعات الزامی است (۴۶). این سلول‌ها با کاهش احتمال بروز بیماری پیوند علیه میزبان (GVHD)^{۳۵}، GVHD های حاد را که به دیگر سرکوب کننده‌های ایمنی^{۳۶} مقاومت نشان می‌دهند، بهبود می‌بخشند (۴۷). اکثریت مطالعات بر روی سلول‌های مزانشیمی استخراج شده از مغز استخوان متمرکز شده‌اند. این سلول‌ها در تماس با فاکتورهای رشد خاص نظیر FGF^37 و $BDNF^38$ به سلول‌های عصبی و گلیال متنوعی تبدیل شده و به نواحی آسیب دیده در سیستم عصبی مرکزی مهاجرت می‌کنند (۴۸). مطالعات نشان داده است استفاده از این سلول‌ها ایمن بوده و بلافاصله پس از تزریق اعمال اثرات تنظیمی خود را بر روی سیستم ایمنی آغاز می‌کنند (۴۹). سلول‌های مزانشیمی مغز استخوان، روی لنفوسیت‌های T , B و سلول‌های دندریتیک و سلول‌های کشنده طبیعی اثر بازدارنده و تنظیمی دارند (۵۰). این سلول‌ها فنوتیپ‌های بازدارنده فعالیت سلول‌های عرضه کننده آنتی ژن (APC)^{۳۹} را القاء می‌کنند. کاهش تولید اینترفرون گاما و افزایش تولید اینترلوکین چهار^{۴۰} که در نتیجه آن تغییر فنوتیپ سلول‌های T از فرم پیش التهابی به فرم ضد التهابی اتفاق می‌افتد ناشی از

³⁴ Mesenchymal stem cells

³⁵ Graft versus host disease

³⁶ Immunosuppressive

³⁷ Fibroblast growth factor

³⁸ Brain derived growth factor

³⁹ Antigen presenting cell

⁴⁰ Interleukin 4

⁴¹ T regulatory cells

⁴² cytotoxic T lymphocyte

⁴³ Alloantigen induced lymphocyte

⁴⁴ Neuroprotective

⁴⁵ Pro-oligodendrogenetic

⁴⁶ Endothelial stem cell

⁴⁷ β -catenin

⁴⁸ Cadherin

⁴⁹ Metalloproteinase inhibitor 3

⁵⁰ Hepatocyte growth factor

تحریک رشد آکسون را در زمان آسیب به آکسون نورون‌ها دارا می‌باشند (۶۳، ۶۲). در زمان آسیب به سیستم عصبی، سلول‌های طبیعی غلاف بویایی توانایی مهاجرت به محل آسیب را ندارند اما سلول‌های غلاف بویایی که به کمک مهندسی بافت به بدن تزریق می‌شوند توانایی مهاجرت بالاتری داشته و بلافاصله پس از پیوند به ناحیه آسیب دیده مهاجرت و ترمیم نورونی را تحریک می‌کنند. سلول‌های غلاف بویایی، گیرنده‌های نوگو (Ngr)^{۵۶} را عرضه می‌کنند که میزان فاکتور مهار کننده میلین (MAI)^{۵۷} را کاهش می‌دهند. فاکتور مهار کننده میلین مانع مهاجرت سلول‌های غلاف بویایی و همچنین ترمیم کامل سیستم عصبی می‌شود (۶۴). سلول‌های غلاف بویایی فاکتورهای رشد مانند نوروگولین^{۵۸}، نوروتروفین، مولکول‌های لامینین^{۵۹}، مولکول‌های چسبندگی سلولی عصبی (N-CAM)^{۶۰}، کاده‌رین N، هدایت آکسونی^{۶۱} و اجزای اصلی سازنده غشا را تولید می‌کنند و باعث بازسازی آکسون و میلین می‌شوند؛ همچنین سلول‌های غلاف بویایی با همین مکانیسم عملکرد گلیال‌ها افزایش داده و با بازسازی و حمایت از بافت عصبی، بخشی از میلین از دست رفته را ترمیم و سرعت انتقال پیام را به حالت اولیه باز می‌گردانند. این سلول‌ها با تشکیل و نظم بخشیدن مجدد به عروق سیستم عصبی مرکزی کمک مضاعفی به ترمیم بخش‌های آسیب دیده می‌کنند. تزریق سلول‌های غلاف بویایی چه از طریق رگ خونی و چه از طریق بطن‌های مغز اثرات مثبت مشابهی نشان داده است (۶۵، ۶۶). استفاده از این سلول‌ها به‌عنوان یک راهکار درمانی همراه، در کنار درمان اصلی بیماری در جهت کاهش اثرات مخرب و کنترل بیماری پیشنهاد می‌شود.

سلول‌های بنیادی خون‌ساز

سلول‌های بنیادی خون‌ساز (HSC)^{۶۲} یکی از انواع سلول‌های بنیادی هستند که با توانایی ایجاد سلول‌های خونی و لنفی جدید در بدن شناخته می‌شوند (۶۷). این سلول‌ها بخش زیادی از مطالعات بالینی را به خود اختصاص داده‌اند به طوری که از سال ۱۹۹۵ مطالعه بر روی سلول‌های بنیادی خون‌ساز در درمان بیماری MS در کشورهای مختلف دنیا به طور جدی شروع شده است (۶۸). سلول‌های بنیادی خون‌ساز می‌توانند دوره‌های فروکشی^{۶۳} طولانی‌مدت در بیماری MS با از بین بردن حافظه خود ایمنی سلول‌های ایمنی بدن و راه‌اندازی مجدد سیستم ایمنی بدن را ایجاد می‌کنند (۶۹). اخیراً طی یک مطالعه با تزریق این سلول‌ها به

تمام مکانیسم‌ها و عملکردهای این سلول‌ها پس از تزریق به بدن، یکی از اصلی‌ترین مشکلات سلول درمانی با استفاده از سلول‌های بنیادی مزانشیمی است که توجه عمده پژوهشگران را به خود معطوف کرده است.

سلول‌های چند توان پیش‌ساز بزرگسالان

سلول‌های چند توان پیش‌ساز بزرگسالان (MAPCs)^{۵۱} دسته‌ای از سلول‌ها هستند که در سال ۲۰۰۱ از مغز استخوان بزرگسالان استخراج شده و به‌عنوان یک دسته سلول بنیادی افتراق داده شده از سلول‌های بنیادی مزانشیمی معرفی شدند (۵۸). در صورت بروز آسیب حاد در سیستم عصبی مرکزی، ماکروفاژهای مقیم سیستم عصبی مرکزی فعال شده و به سلول‌های پیش التهابی M1 تمایز می‌یابند که در سیستم عصبی مسئول تولید سائتوکین‌های پیش التهابی هستند. همانند ماکروفاژهای M1، ماکروفاژهای M2 در سیستم عصبی مرکزی وجود دارند که با اثرات ضد التهابی تعادل دستگاه ایمنی بدن را در سیستم عصبی مرکزی حفظ می‌کنند. ۳ الی ۷ روز پس از بروز آسیب، با افزایش تمایز به سمت ماکروفاژهای M1 و کاهش تمایز به سمت ماکروفاژهای M2، تعادل ایمنی بهم خورده و سطح ماکروفاژهای M1 بر M2 پیشی می‌گیرد. مطالعات اخیر بر روی بیماران دچار التهاب شدید مغزی، تأثیر بالای تزریق وریدی سلول‌های چند توان پیش‌ساز بزرگسالان را در تغییر این وضعیت نشان داده است به طوری که با چک کردن بیماران ۲۴ ساعت، ۴۸ ساعت و ۱۲۰ ساعت پس از تزریق، شاهد افزایش نسبت M2/M1 بوده و همچنین میزان آپوپتوز در ماکروفاژهای M1 به میزان قابل توجهی افزایش پیدا می‌کند (۵۹، ۶۰). هرچند تأثیر این سلول‌ها در تنظیم عملکرد سلول‌های T تنظیمی و همچنین افزایش تولید سائتوکین‌های ضد التهابی همچون اینترلوکین ۴ و اینترلوکین ۱۰ اثبات شده است، اما در مورد مکانیسم اثر دقیق این سلول‌ها همچنان ابهامات زیادی وجود دارد و به طور قطع نمی‌توان سیر اتفاقات را پس از تزریق این سلول‌ها بیان و تفسیر نمود (۵۴، ۶۱).

سلول‌های غلاف بویایی

سلول‌های غلاف بویایی (OEC)^{۵۲} سلول‌های گلیال تخصص یافته‌ای هستند که آکسون‌های حساس بویایی را در بینی احاطه کرده‌اند و در بافت پیوندی موکوز بویایی^{۵۳} در اطراف فاسیکل‌های^{۵۴} اعصاب بویایی و در دو لایه بیرونی بالاب بویایی^{۵۵} وجود دارند. این سلول‌ها همانند سلول‌های شوان دستگاه عصبی مرکزی، توانایی

⁵¹ Multipotent adult progenitor cells

⁵² Olfactory ensheathing cell

⁵³ Lamina propria mucosae

⁵⁴ Fascicle

⁵⁵ Olfactory bulb cells

⁵⁶ Nogo receptor

⁵⁷ Myelin associated inhibitors

⁵⁸ Neurogulins

⁵⁹ Laminin

⁶⁰ Neural cell adhesion molecules

⁶¹ Axon guidance

⁶² Hematopoietic stem cell

⁶³ Remission

کمبود تعداد سلول‌های پیش‌ساز الیگودندریتی نیست، بلکه عدم توانایی سلول‌های پیش‌ساز الیگودندریتی برای تکثیر و تمایز نیز مطرح است (۷۷). این سلول‌ها قابلیت مهاجرت به نواحی آسیب را دارند، در نتیجه پس از تزریق، در ناحیهٔ آکسون‌های آسیب دیده جمع شده که از طریق مولکول‌های سطحی سلول، اتصالات مستقیم با آکسون برقرار می‌کنند و سپس ژن‌های پروتئین پرتولیبید میلین^{۶۸} را بیان می‌کنند (۷۸). سرعت و کیفیت میلین‌سازی توسط سلول‌های پیش‌ساز الیگودندریتی بالا بوده و حتی مطالعات نشان داده‌اند که کیفیت میلین‌سازی OPC‌هایی که از بدن افراد بالغ استخراج می‌شود نسبت به سلول‌هایی که از بافت‌های جنین استخراج می‌شود بالاتر است (۶۴). توانایی مهاجرت این سلول‌ها با فاکتورهایی نظیر فاکتور رشد مشتق از پلاکت (PDGF)^{۶۹} و فاکتور رشد فیبروبلاست اولیه (bFGF)^{۷۰} افزایش می‌یابد. این فاکتورها توانایی اتصال و تعامل سلول‌های بنیادی با یکدیگر و با سایر سلول‌های بدن را بالا می‌برند (۷۹). از سلول‌های پیش‌ساز الیگودندریتی فعالیت تومورزایی مشاهده نشده است و استفاده از آن‌ها ایمن بوده است (۶۴). هرچند شرایط این سلول‌ها به‌عنوان یک راهکار درمانی برای بیماری MS بسیار مناسب است، اما به دلیل محدود بودن اطلاعات و مطالعات بالینی پیرامون استفاده از این سلول‌ها در بیماری‌های سیستم عصبی همچنان استفاده از آن‌ها محدود است.

سلول‌های پیش‌ساز اندوتلیال

سلول‌های پیش‌ساز اندوتلیال (EPCs)^{۷۱} سلول‌های بنیادی استخراج شده از مغز استخوان و بند ناف هستند که در خون محیطی بدن وجود داشته و توانایی تکثیر و تمایز به سلول‌های اندوتلیالی بالغ را دارند (۸۰). بدن در راستای بهبود عملکرد سیستم عروقی خود میزان این سلول‌ها را در خون افزایش می‌دهد. در چند سال اخیر مطالعات زیادی با هدف ترمیم بافت مغزی به خصوص سد خونی-مغزی، از طریق تزریق جمعیت سلول‌های پیش‌ساز اندوتلیال به سیستم گردش خون انجام شده است (۸۱، ۸۲). سلول‌های پیش‌ساز اندوتلیال می‌توانند سطح مولکول ICAM-1^{۷۲} را در سرم خون کاهش دهد. این مولکول میزان دیپدز سلول‌ها و عوامل التهابی از خون به سمت مغز را افزایش می‌دهد که در این بین سد خونی-مغزی وظیفهٔ کنترل این عبور و مرورها را بر عهده دارد؛ در بیماری MS این عملکرد سد خونی-مغزی ضعیف و حتی در موارد عود بیماری از بین می‌رود. در نتیجه سطح مولکول ICAM-1 در مغز افزایش پیدا کرده

بیماران MS، بیان ژن‌های ایمنی قبل و پس از تزریق بررسی شده است. این بررسی با استفاده از فناوری microarray DNA-chip در ۶، ۱۲ و ۲۴ ماه پس از تزریق سلول انجام شد و نتایج مطالعات نشان دهندهٔ کاهش بیان ژن‌های CD4+ و CD8+ و کاهش میزان التهاب و پیشرفت بیماری MS بود. البته تغییرات که در بیان ژن CD8+ مشاهده شد نسبت به CD4+ بیشتر بود و دلایل آن همچنان در دست بررسی است (۷۰). در یک شیوهٔ نوین درمانی، سلول‌های بنیادی خون‌ساز که دستکاری ژنتیکی شده و دارای ژن گلیکوپروتئین میلین الیگودندروسیت (MOG)^{۶۴} با استفاده از شیوهٔ ویروس پس‌گرد^{۶۵} را به مدل حیوانی EAE^{۶۶} تزریق کرده که نتایج نشان‌دهندهٔ افزایش مقاومت در برابر بیماری و کاهش سطح سلول‌های T نوع CD4+ در داخل تیموس موش بوده (۷۱). علی‌رغم این اثرات مفید سلول‌های بنیادی خون‌ساز با تغییراتی که بر روی سلول‌های ایمنی ایجاد می‌کنند، می‌توانند باعث بروز پدیده‌های خود ایمنی دیگر شوند (۷۲). اما یکی از جدی‌ترین مسائلی که محققان در مورد سلول‌های بنیادی خون‌ساز با آن درگیر بوده‌اند، مسئلهٔ افزایش پیشرفت بیماری MS ناشی از عوارض جانبی تزریق این سلول‌ها است. متأسفانه به دلیل عدم وجود اطلاعات کامل از مکانیسم‌هایی که با تزریق سلول‌های بنیادی خون‌ساز در بدن آغاز می‌شوند، در بعضی موارد استفاده از این سلول‌ها نه تنها منجر به درمان نشده بلکه حتی باعث پیشرفت بیماری شده است (۷۳، ۶۸). این نتایج لزوم پژوهش هرچه بیشتر در مورد سلول‌های بنیادی خون‌ساز و شناخت عوامل مؤثر بر عملکرد آن‌ها را بیش از پیش نمایان می‌کند.

سلول‌های پیش‌ساز الیگودندریتی

سلول‌های پیش‌ساز الیگودندریتی (OPCs)^{۶۷} سلول‌های بنیادی هستند که در دستگاه عصبی مرکزی پستانداران شناسایی شدند. این سلول‌ها در بخش زایا ناحیهٔ ژرمینال بطن پشتی در نخاع موش صحرایی وجود داشته و نقش بسزایی در توسعهٔ دستگاه عصبی مرکزی دارند. تعدادی از این سلول‌ها پس از بلوغ دستگاه عصبی مرکزی به طور محدود در آن حضور دارند (۷۴-۷۶). این سلول‌ها به خوبی توانایی تمایز به الیگودندروسیت‌های تولید کنندهٔ میلین، آستروسیت‌ها و نورون‌ها را دارا می‌باشند (۶۴، ۷۵). در زمان آسیب سیستم عصبی مرکزی مانند بیماری MS این سلول‌ها سعی در ترمیم سیستم عصبی دارند اما متأسفانه توانایی زیادی در جهت کاهش آسیب به وجود آمده ندارند؛ علت این مسأله تنها

⁶⁴ Myelin oligodendrocyte glycoproteins

⁶⁵ Retrovirus

⁶⁶ Experimental autoimmune encephalomyelitis

⁶⁷ Oligodendrocyte precursor cells

⁶⁸ Myelin proteolipid protein

⁶⁹ Platelet derived growth factor

⁷⁰ Basic fibroblast growth factor

⁷¹ Endothelial progenitor cell

⁷² Intercellular adhesion molecule 1

بازگشت ناپذیر می‌شوند که منجر به نقص عملکرد سیستم عصبی می‌شود. مطالعات مختلف اثبات کرده‌اند که سلول‌های بنیادی در محیط آزمایشگاهی یا درون بدن می‌توانند به انواع سلول‌های سیستم عصبی از جمله نورون‌ها و سلول‌های گلیال تمایز یابند و به خوبی عملکرد آن‌ها را انجام دهند (۹۱-۸۹).

محافظت عصبی: انواع زیادی از سلول‌های بنیادی توانایی ترشح فاکتورهای محافظت‌کننده نورونی و پروتئین‌های تنظیم‌کننده نورون را دارند که به کمک آن‌ها بقای نورون‌ها افزایش می‌یابد و آسیب‌های پیش‌رونده نورون‌ها مهار می‌گردد. در بیماری MS به دنبال آسیب‌های به وجود آمده برای سلول‌های عصبی، این سلول‌ها به سمت آپوپتوز پیش می‌روند که سلول‌های بنیادی می‌توانند این مسیر را متوقف نمایند و مانع آپوپتوز سلول‌ها شوند (۸۴، ۸۳، ۶۱).

بازسازی میلین: مطالعات ثابت کرده است که تزریق سلول‌های بنیادی به بیمار مبتلا به MS می‌تواند منجر به بازسازی میلین شود. این فرایند از طرق گوناگونی از جمله ترشح گلیکوپروتئین NG2^{۷۴}، ترشح فاکتور رشد کبدی و افزایش بیان ژن گیرنده‌های آن (C-Met) اتفاق می‌افتد. همچنین سلول‌های بنیادی قابلیت تمایز به الیگودندروسیت‌ها که مسئول تولید میلین می‌باشند و در طی بیماری MS عملکردشان دچار اختلال می‌شود را دارند که در نتیجه میلین‌سازی توسط این سلول‌ها از سر گرفته می‌شود (۹۲، ۵۷، ۵۶).

ترمیم آکسون: سلول‌های بنیادی، توانایی ترشح مولکول‌های اساسی مورد نیاز برای بازسازی آکسون‌ها را دارند. از جمله اجزای اصلی غشای آکسون می‌توان به لامینین، کاده‌رین N و فاکتورهای رشد نظیر نوروگولین و نوروتروفین که ترمیم آکسون را تحریک و تسریع می‌کنند، اشاره کرد. همچنین سلول‌های بنیادی توانایی تحریک رگ‌زایی که عامل مؤثری در افزایش سرعت ترمیم آکسون‌هاست را دارند (۹۳).

مطالعات پیش‌بالینی و بالینی استفاده از سلول‌های بنیادی، در درمان بیماری MS

مطالعات پیش‌بالینی

تاکنون مطالعات زیادی در مراحل آزمایشگاهی و حیوانی انجام شده که توانایی سلول‌های بنیادی را در درمان بیماری MS نشان داده است. برای اینکه بتوان شرایط بیماری MS را در حیوانات آزمایشگاهی شبیه‌سازی کرد از روش‌های خاص و مختلفی استفاده می‌شود. به طور مثال کوپریزون^{۷۵}، به مدت ۶-۴ هفته به موش به صورت خوراکی داده می‌شود تا در سلول‌های الیگودندروسیت ایجاد آپوپتوز کند (۹۴). معروف‌ترین روشی که بسیاری از پژوهشگران از سالیان دور از آن

و باعث پیشرفت بیماری می‌شود (۸۴، ۸۳)، حتی با تست اختصاصی رگ‌زایی اثبات شده است که سلول‌های اندوتلیال اجدادی (OECs)^{۷۳} که یکی از زیر مجموعه‌های سلول‌های پیش‌ساز اندوتلیال هستند، توانسته‌اند رگ‌زایی در مغز را افزایش دهند؛ هرچند که خود سد خونی-مغزی به‌عنوان عاملی بازدارنده در این مورد مطرح شده است (۸۵). به تازگی شواهدی از تحریک بدن به نورون‌زایی توسط سلول‌های پیش‌ساز اندوتلیال با همکاری بعضی دیگر از انواع سلول‌های بنیادی نیز مشاهده گردیده است (۸۶). هرچند مدت مدیدی از این سلول‌ها تنها با اهداف رگ‌زایی و ترمیم سیستم عروقی در بیماری‌های مختلف از جمله MS استفاده می‌شد اما نتایج جدید نشان‌دهنده پتانسیل‌های بالای این سلول‌های بنیادی در جهت استفاده در ابعاد مختلف از جمله نورون‌زایی است. پیش‌بینی می‌شود این سلول‌ها تبدیل به یکی از اهداف درمانی اصلی بیماری MS در آینده تبدیل شوند.

مکانیسم‌های سلول درمانی در MS

چندین مکانیسم سلول درمانی در بیماری MS وجود دارد که در ادامه به آن اشاره خواهد شد.

کاهش التهاب: که به دو صورت بهبود عملکرد سد خونی-مغزی و سرکوب پاسخ‌های التهابی انجام می‌گیرد.

بهبود عملکرد سد خونی-مغزی: یکی از پدیده‌های شایع در بیماری MS از دست رفتن یا کاهش عملکرد صحیح سد خونی-مغزی است که به مرور زمان اتفاق می‌افتد. با کاهش حساسیت سد خونی-مغزی نسبت به ورود و خروج مواد به داخل مغز، ورود عوامل التهابی به مرور زمان افزایش پیدا می‌کند؛ در نتیجه روند تخریب میلین در سیستم عصبی مرکزی سرعت گرفته و سیر پیشرفت بیماری MS نیز افزایش پیدا می‌کند. سلول‌های بنیادی با تأثیر بر سلول‌های اندوتلیال عروقی عملکرد سد خونی-مغزی را بهبود می‌بخشد و از برخورد عوامل التهابی با سلول‌های عصبی می‌کاهند (۸۷، ۵۷).

سرکوب پاسخ‌های ایمنی: مهم‌ترین عامل از دست رفتن میلین سلول‌های عصبی، سیستم ایمنی بیمار است که با حمله به سلول‌های الیگودندروسیت، میلین نورون‌ها را از بین می‌برد. سلول‌های بنیادی بر روی انواع سلول‌های ایمنی اثرات تنظیمی اعمال می‌کنند و سایتوکین‌های التهابی را به ضد التهابی تغییر می‌دهند. در نتیجه با تنظیم پاسخ‌های ایمنی، التهاب را کاهش می‌دهند (۸۸).

جایگزینی با سلول‌های آسیب‌دیده: در بیماری MS سلول‌های عصبی به تدریج دچار آسیب‌های

⁷³ Outgrowth endothelial cells

⁷⁴ Neural/glial antigen 2

⁷⁵ Coprizon

جدول ۱- مزایا و معایب سلول‌های بنیادی مورد استفاده در درمان MS (۹۰-۸۷، ۵۷، ۵۳-۴۵، ۳۵-۲۶، ۲۱، ۱۹-۱۳).

معایب	مزایا	سلول
تمایز کم به نورون	-عدم نیاز به دستکاری‌های ژنتیکی -قابلیت مهاجرت بالا -دسترسی بسیار آسان -ترشح فاکتورهای نوروتروفیک -تحریک عروق‌زایی	سلول‌های بنیادی ستیغ عصبی اپیدرمی
نیاز به دستکاری ژنتیکی دارند	-منابع فراوان-مصونیت ایمنی نسبی در محیط‌های آلوژنیک -قابلیت تشخیص نقاط آسیب و مهاجرت بالا -اثرات ضد التهابی -اثرات تنظیمی روی سیستم ایمنی -افزایش بقای نورون‌ها	سلول‌های بنیادی مزانشیمی
دسترسی مشکل ظرفیت ترمیم محدود	-توانایی ایجاد از سلول‌های بنیادی اولیه -قابلیت ایجاد نورون و ترمیم سیستم عصبی	سلول‌های بنیادی عصبی
ایجاد یک سری حرکات غیرارادی	-قابلیت بالای ترمیم نورون -بازسازی میلین -ترشح فاکتورهای رشد نورونی -تحریک عروق‌زایی -تغییر ساختمان اسکارهای گلیال -قدرت ترمیم بافت بالا -تعدیل پاسخ‌های ایمنی	سلول‌های غلاف بویایی
امکان ایجاد واکنش‌های خودایمنی دیگر	-بازسازی سیستم ایمنی -از بین بردن حافظه خودایمنی -برطرف نمودن واکنش‌های خودایمنی	سلول‌های بنیادی خون‌ساز
تعداد محدود در بدن عدم شناخت کافی در مورد مکانیسم‌های افزایش طبیعی این سلول‌ها در بدن	-قدرت میلیون‌سازی بسیار بالا -توانایی مهاجرت -عدم تومورزایی	سلول‌های پیش‌ساز الیگودندرویتی

کارآزمایی‌های بالینی

با توجه به نتایج کارآمد مراحل آزمایشگاهی، مراحل بالینی با قدرت و امید بیشتری پیگیری شد. در طی سال‌های گذشته مطالعات کارآزمایی بالینی زیادی انجام شده است که طی آن سلول‌های بنیادی مزانشیمی یا خون‌ساز از خود بیمار دریافت و پس از کشت و تکثیر به صورت داخل وریدی تزریق شدند و در اکثر آن‌ها نتایج رضایت‌بخشی همانند بهبود علائم بالینی، افزایش کیفیت زندگی و یا حتی کاهش سرعت سیر پیشرفت بیماری مشاهده شده است (۱۰۴). همچنین افزایش قدرت تیزبینی و بهبود تأخیر در پاسخ به محرک، در بیماران پیشروندهٔ ثانویه که با MSC درمان شده بودند، مشاهده گردید (۱۰۵).

بررسی ۶۰۰ بیمار مبتلا به MS در دنیا در سال ۲۰۱۳ که با سلول‌های بنیادی خون‌ساز درمان شده‌اند نشان‌دهندهٔ نتایج قابل توجهی بودند؛ میزان التهاب نسبت به قبل از تزریق سلول‌های بنیادی خون‌ساز در حدود ۱۰۰ درصد بیماران کاهش یافته و حتی در بعضی از بیماران نیز به طور موقت از بین رفته است؛ در ۶۰ تا ۸۰ درصد بیماران ناتوانی و نرخ عود سالانه کاهش یافته، ۱۰ سال پس از درمان در ۶۵ درصد از بیماران پیشروندهٔ ثانویه و در ۴۰ درصد از بیماران پیشروندهٔ اولیه از پیشرفت بیماری جلوگیری به عمل آمد. همچنین آتروفی مغزی که عارضهٔ التهاب است در این بیماران کاهش یافته است (۱۰۴).

در ایتالیا تأثیر رژیم غذایی (BEAM/ATG)^{۷۶} بر روی ۷۴

برای شبیه‌سازی بیماری MS استفاده می‌کنند، روش آزمایشی انسفالومیلیت خود ایمن است. هرچند این روش‌ها باعث دمیلیناسیون^{۷۶} در حیوانات آزمایشگاهی می‌شود اما نمی‌توانند تمام شرایط بیماری MS را مانند التهاب ایجاد کنند. از این‌رو نمی‌توان نتایج آزمایشگاهی را کاملاً به بالین تعمیم داد (۸).

پژوهش‌های آزمایشگاهی در راستای اثبات میلیون‌سازی و ترمیم آسیب میلین‌های دستگاه عصبی مرکزی توسط سلول‌های بنیادی از قرن ۲۰ میلادی به طور جدی شروع شده و تاکنون ادامه دارد. در این مطالعات سلول‌های بنیادی مانند سلول‌های بنیادی جنینی، سلول‌های اجدادی الیگودندروسیت (opcs)^{۷۷}، سلول‌های بنیادی عصبی، سلول‌های بنیادی مزانشیمی، سلول‌های بنیادی خون‌ساز و غیره از موش، موش صحرائی و حتی انسان گرفته شده و به حیواناتی که به طور مصنوعی دچار اختلالات مشابه بیماری MS شدند، تزریق و نتایج تمامی مطالعات میلیون‌سازی مجدد را نشان می‌دهد. اخیراً در چین مطالعه بر روی سلول‌های بنیادی چند توان القایی^{۷۸} به‌عنوان یک راهکار درمانی بیماری MS انجام شده است که در این مطالعه سلول‌های القا شده طی ۱۲ روز به سلول‌های بنیادی عصبی تمایز پیدا کردند و نتایج نشان داد که میزان لنفوسیت‌های T فعال در سیستم عصبی کاهش پیدا کرده است و همچنین میلیون‌سازی در سیستم عصبی و علائم بیماری و توانایی حرکت بسیار بهبود یافته است (۹۸).

⁷⁶ Demyelination

⁷⁷ Oligodendrocyte progenitor cells

⁷⁸ Induce pluripotent stem cell

⁷⁹ BCNU (carmustine), cytarabine, etoposide, melphalan / antithymocyte globulin

جدول ۲- استفاده از سلول‌های بنیادی در مطالعات تجربی جهت تأثیر بر میلین‌سازی.

مطالعه	گونه مورد مطالعه	نوع سلول	نتایج	منابع
اسپینوزا و همکاران	موش صحرایی، دارای نقص میلین‌سازی (Myelin Deficient)	سلول‌های اجدادی الیگودندروسیت موش صحرایی	بهبود میلین‌سازی	(۹۵)
یاندوا و همکاران	موش، دارای نقص اتوزومال مغلوب در الیگودندروسیت‌ها که موجب عدم میلین‌سازی گسترده می‌شود	سلول‌های بنیادی عصبی موش (Neural Stem Cells)	بهبود میلین‌سازی	(۹۹)
لیو و همکاران	موش صحرایی، آسیب نخاع با اتیدیوم برومید	سلول‌های بنیادی رویانی موش	بهبود میلین‌سازی	(۱۰۰)
آکیاما و همکاران	موش صحرایی، آسیب نخاع با اتیدیوم برومید	سلول‌های بنیادی مزانشیما موش صحرایی	بهبود میلین‌سازی	(۹۶)
گلستر و همکاران	موش صحرایی، جهش نقص میلین‌سازی	سلول‌های بنیادی رویانی موش	بهبود میلین‌سازی	(۱۰۱)
ویندرم و همکاران	موش، دارای نقص اتوزومال مغلوب در الیگودندروسیت‌ها که موجب عدم میلین‌سازی گسترده می‌شود	سلول‌های اجدادی الیگودندروسیت انسان	بهبود میلین‌سازی	(۱۰۲)
کایرستید و همکاران	موش صحرایی، آسیب نخاع با اتیدیوم برومید	سلول‌های بنیادی رویانی انسانی	بهبود میلین‌سازی	(۱۰۳)
کوپری و همکاران	موش، آسیب جسم پینه‌ای با کوپریزون	سلول‌های اجدادی عصبی موش	بهبود میلین‌سازی	(۹۷)

منبع

دادند (۱۰۹). استپین و همکاران در سال ۲۰۱۵ شروع به پیگیری یکساله ۱۶ بیمار مالتیپل اسکلروز درمان شده با سلول‌های بنیادی چربی (ASC)^{۸۰} کردند. این بیماران که دارای نوع RRMS و SPMS بودند در طول مدت دریافت سلول‌های بنیادی هیچ‌گونه عود و افزایش ناتوانی را در خود نشان ندادند. همچنین بقای بدون پیشرفت (PFS)^{۸۱} در تمام بیماران مشاهده گردید. در انتها این مطالعه بیان کرد که تزریق نخاعی سلول‌های بنیادی چربی، یک روش تهاجمی بوده که می‌تواند برای بیمارانی با پیشرفت سریع بیماری MS همانند آن دسته از بیماران که در فازهای التهابی و یا بدخیمی هستند، مورد استفاده قرار گیرد (۱۱۰). در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۱۲ در تهران بر روی ۲۵ بیمار مبتلا به بیماری MS با میانگین نمره ناتوانی ۴ الی ۶/۵ انجام گرفت، سلول‌های بنیادی مزانشیمی همولوگ به بیماران تزریق شد و به مدت ۱۲ ماه پیگیری شدند، در این مطالعه ۳ نفر به دلایل نامشخص از مطالعه خارج شدند. نمره ناتوانی در ۴ بیمار بهبود، در ۱۲ بیمار با عدم پیشرفت، ثابت ماند و در ۶ بیمار افزایش پیدا کرد. با توجه به تأثیر عوامل مختلف دیگر در این تزریق، نتایج مطالعه نشان دادند که استفاده از سلول‌های بنیادی مزانشیمی می‌تواند حداقل در سال اول پس از تزریق روند بهبودی بیماری را افزایش دهد. البته نویسندگان مطالعه توصیه به تکرار مطالعه با حجم نمونه بالاتر و مدت پیگیری ۵ سال یا بیشتر در جهت شناخت تأثیر عوامل مختلف در سلول درمانی کردند (۱۱۱). در مطالعه دیگری که در سال ۲۰۱۴ توسط jin-feng Li و همکارانش انجام شد؛

بیمار که تحت سلول درمانی با سلول‌های بنیادی خون‌ساز قرار گرفته بودند سنجیده شد و نتایج نشان‌دهنده اثرات مفید این رژیم در توقف پیشرفت بیماری در بیمارانی که به درمان‌های معمول پاسخگو نبودند، بود (۱۰۶). مشابه این پژوهش، در سال ۲۰۰۵ بر روی ۱۹ بیمار مبتلا به MS که در مراحل انتهایی بیماری بوده و به هیچ درمانی پاسخ نمی‌دهند، انجام شد. پس از ۳۶ ماه از تزریق سلول‌های بنیادی خون‌ساز مشاهده شد که شرایط بیماران مطالعه تثبیت و یا بهبود پیدا کرد. همچنین به جز یک نفر که ۵ سال پس از سلول درمانی یک ضایعه جدید را تجربه کرد، هیچ یک از بیماران ضایعه فعال جدیدی در MRI خود نشان ندادند (۱۰۷). در فاز ۲ کارآزمایی بالینی که بر روی بیماران RRMS انجام شد تزریق سلول‌های بنیادی خون‌ساز در کنار سرکوب شدید سیستم ایمنی، بدون درمان‌های تقویتی و نگهدارنده نشان داد که در طول ۳ سال پیگیری ۹۰ درصد بیماران بدون پیشرفت و ۸۶ درصد بیماران بدون عود مجدد بودند. البته عوارض خطرناک مانند بیماری‌های خود ایمنی دیگر نیز در این مطالعه گزارش شده است (۱۰۸). سلول‌های بنیادی مزانشیمی نیز با توجه به پانسیل بالای خود، به‌عنوان یکی از مهم‌ترین کاندیدهای سلول درمانی بخش زیادی از مطالعات را به خود اختصاص داده‌اند. تزریق این سلول‌ها به داخل نخاع انجام شده است و هیچ‌گونه عوارض جانبی جدی، ناشی از تزریق آن بعد ۷ سال مشاهده نگردید. همچنین بیش از نیمی از بیماران پیشرونده بهبودی وضعیت بیماری را نشان

⁸⁰ Adipose stem cell⁸¹ Progression free survival

روش درمانی باعث افزایش تکثیر سلول‌های بنیادی عصبی در هر دو گروه مورد و شاهد و کاهش تغییرات پاتولوژیک نواحی کورتیکال و بطنی در فازهای مزمن بیماری شد. همچنین باعث بهبود تکثیر سلول‌های بنیادی، سلول‌های پیش‌ساز الیگودندروسیت و تمایز آنان به الیگودندروسیت بالغ شدند. در انتها می‌توان نتیجه گرفت که این راهکار درمانی می‌تواند به بهبود بیماری‌های مزمن سیستم عصبی کمک نماید (۱۱۳). در جدول ۳ نتایج ۸ مطالعه بالینی با استفاده از سلول‌های بنیادی خون‌ساز نشان داده شده است به طور میانگین در حدود ۵ درصد از بیماران این مطالعات متأسفانه فوت شده‌اند و فقط یک مطالعه بالینی توانسته است نتیجه ۱۰۰ درصدی از درمان خود بگیرد که یکی از مهم‌ترین دلایل این مرگ و میرها، مراجعه بیماران MS در مراحل نهایی بیماری جهت سلول درمانی است.

تمامی مطالعات انجام شده در زمینه سلول درمانی هر چند دارای رژیم‌های غذایی و دارویی متفاوت و حتی محرک‌سازی متفاوت بودند؛ اما همگی نشان‌دهنده کارایی بالا و مؤثر این روش نوین درمانی برای بیماری MS، به خصوص فرم‌های مهاجم و مقاوم به درمان بوده و به احتمال زیاد بهترین شانس موجود برای درمان این بیماران می‌باشد. با توجه به گسترش اطلاعات بشر و احاطه بهتر بر مکانیسم‌های این شیوه درمانی در سال‌های اخیر، عوارض ناشی از آن کاهش یافته و شدت مرگ و میر حاصل از آن به حداقل رسیده است، هر چند همچنان در حدود ۲-۱ درصد احتمال از دست رفتن بیمار وجود دارد. با توجه به مطالعات، بیمارانی که به این روش درمانی بهترین پاسخ را می‌دهند؛ سنی کمتر از ۴۰ سال و طول مدت بیماری کمتر از ۵ سال دارند. با توجه به اینکه داروهای موجود برای درمان MS مشکلات جدی برای بیماران مانند لکونسفالوپاتی، ترمبوسایتوپنی، بیماری‌های خودایمنی اکتسابی و کلیوی ایجاد می‌کند نیاز به انجام فاز سوم کار آزمایشی بالینی برای مقایسه و انتخاب بهترین روش ممکن احساس می‌شود تا بتوان جایگاه سلول درمانی در راهبرد درمانی این بیماران را مشخص کرد.

۲۳ بیمار وارد مطالعه شدند که ۱۳ نفر از آنان همزمان با آنکه درمان ضد التهابی می‌گرفتند تحت درمان با سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق شده از بند ناف انسان (hUC-MSCs)^{۸۲} قرار گرفتند. این سلول‌ها به صورت داخل وریدی ۳ بار در طول ۶ هفته متوالی تزریق شدند و پس از طی دوره درمان، نمره ناتوانی و تعداد دفعات عود در مقایسه با گروه کنترل کاهش قابل ملاحظه‌ای داشت که نشان‌دهنده پتانسیل بالای این رده سلولی در جهت درمان بیماری MS است (۱۱۲). در مطالعه karaussis و همکاران در سال ۲۰۱۰، ۱۵ بیمار مبتلا به MS با تزریق سلول‌های بنیادی مزانشیمی به صورت داخل نخاعی و داخل وریدی مورد درمان قرار گرفتند. دستاورد اصلی این مطالعه اندازه‌گیری عوارض جانبی این نوع درمان بود به طوری که در طول ۲۵ ماه پیگیری تعداد زیادی از آنان دچار تب گذرای متعاقب تزریق و سردرد شدند، ولی عارضه جدی تری گزارش نشد. نمره ناتوانی این بیماران نیز مانند سایر مطالعات بهبود پیدا کرد و با استفاده از MRI مهاجرت سلول‌های نشاندار شده با فروماکسید را به شاخ اکسیپیتال بطن‌ها، مننژ، ساب آراکنوئید و طناب نخاعی را مشاهده کردند. از نظر ایمونولوژیک افزایش نسبت سلول‌های تنظیم کننده CD4+ و CD25+، کاهش تکثیر لنفوسیت‌ها و کاهش بیان CD40+، CD83+، CD86+ و HLA-DR بر روی سلول‌های دندریتیک میلوئید در عرض ۲۴ ساعت پس از تزریق مشاهده گردید. این مطالعه نشان داد که درمان بیماری MS با سلول‌های بنیادی مزانشیمی بی خطر بوده و حتی می‌تواند دارای خواص تنظیم کننده سیستم ایمنی باشد (۴۹).

سلول‌های بنیادی عصبی واقع در ناحیه تحت بطنی در آسیب‌های حاد مغزی فعال و شروع به بازسازی منطقه آسیب‌دیده می‌کنند؛ اما در بیماری‌های مزمن این خاصیت از دست می‌رود. راسموسن و همکاران بر این عقیده بودند که فعالسازی سلول‌های میکروگلیا باعث این اتفاق می‌شود، از این رو مطالعه‌ای را طراحی کردند که طی آن موش‌ها را به EAE مبتلا کرده و سپس آن‌ها را مورد درمان با مینوسایکلین^{۸۳} که یک مهارکننده فعالیت میکروگلیا هست قرار دادند. این

جدول ۳- مطالعات کارآزمایی بالینی با استفاده از سلول‌های بنیادی خون‌ساز در بیماران مبتلا به MS.

منابع	نوع سلول بنیادی	تعداد بیماران در مطالعه	میزان پیشرفت درمان در مدت پیگیری (درصد)	میزان مرگ و میر ناشی از درمان (درصد)
(۱۱۴)	سلول بنیادی خون‌ساز	۲۶	۷۶ درصد در ۴۰ ماه	۳/۸
(۱۱۵)	سلول بنیادی خون‌ساز	۲۱	۶۲ درصد در ۲۴ ماه	۹/۵
(۱۱۶)	سلول بنیادی خون‌ساز	۱۷۸	۶۰ درصد در ۶۰ ماه	۵/۳
(۱۱۷)	سلول بنیادی خون‌ساز	۲۱	۷۵ درصد در ۳ ماه	۹/۵
(۱۱۸)	سلول بنیادی خون‌ساز	۳۳	۶۴/۳ درصد در ۵ سال	۰
(۱۱۹)	سلول بنیادی خون‌ساز	۲۱	۴۷/۶ درصد در ۳ سال	۷/۵
(۱۰۶)	سلول بنیادی خون‌ساز	۲۱	۱۰۰ درصد در ۳۷ ماه	۰

⁸² Human umbilical cord-derived mesenchymal stem cell

⁸³ Monocrystalline

نتیجه‌گیری

با تغییر سایتوکین‌های پیش التهابی به ضد التهابی و همچنین تغییر فنوتیپ سلول‌های ایمنی التهاب را کاهش می‌دهند و حتی قادر به راه‌اندازی مجدد سیستم ایمنی، حساسیت‌زدایی و رفع کامل خودایمنی می‌باشند. با سلول‌درمانی می‌توان عملکرد سد خونی-مغزی را بهبود بخشید. از ویژگی‌های منحصر به فرد انواع این سلول‌ها قابلیت شناسایی محل‌های آسیب و مهاجرت به آن نواحی می‌باشد. مطالعات در زمینه سلول‌درمانی در MS در مراحل پیش‌کلینیکی و کلینیکی در حال انجام است و نتایج نشان می‌دهد می‌توان از سلول‌درمانی به‌عنوان روشی مؤثر بهره برد. اما مطالعات زیاد دیگری برای بررسی اثرات بلندمدت این سلول‌ها مورد نیاز است. همچنین ایمنی استفاده از انواع سلول‌های بنیادی از موضوعات مورد بحث مهمی است که نیازمند انجام مطالعات بلندمدت می‌باشد.

منابع

- Siffrin V, Vogt J, Radbruch H, Nitsch R, Zipp F. Multiple sclerosis-candidate mechanisms underlying CNS atrophy. *Trends Neurosci.* 2010; 33(4): 202-10.
- Gale CR, Martyn CN. Migrant studies in multiple sclerosis. *Prog Neurobiol.* 1995; 47(4): 425-48.
- Muraro P, Leist T, Bielekova B, McFarland H. VLA-4/CD49d downregulated on primed T lymphocytes during interferon- β therapy in multiple sclerosis. *J Neuroimmunol.* 2000; 111(1): 186-94.
- Metz I, Weigand SD, Popescu BF, Frischer JM, Parisi JE, Guo Y, et al. Pathologic heterogeneity persists in early active multiple sclerosis lesions. *Ann Neurol.* 2014; 75(5): 728-38.
- Li Y, Chu N, Hu A, Gran B, Rostami A, Zhang G-X. Increased IL-23p19 expression in multiple sclerosis lesions and its induction in microglia. *Brain.* 2006; 130(2): 490-501.
- Akassoglou K, Bauer J, Kassiotis G, Pasparakis M, Lassmann H, Kollias G, et al. Oligodendrocyte apoptosis and primary demyelination induced by local TNF/p55TNF receptor signaling in the central nervous system of transgenic mice: models for multiple sclerosis with primary oligodendroglialopathy. *Am J Pathol.* 1998; 153(3): 801-13.
- Bitsch A, Schuchardt J, Bunkowski S, Kuhlmann T, Brück W. Acute axonal injury in multiple sclerosis: correlation with demyelination and inflammation. *Brain.* 2000; 123(6): 1174-83.
- Harbison S. Cell therapy for multiple sclerosis: a new hope. *Bioscience Horizons.* 2014; 7: 1-11.
- Liu Z, Pelfrey CM, Cotleur A, Lee J-C, Rudick RA. Immunomodulatory effects of interferon beta-1a in multiple sclerosis. *J Neuroimmunol.* 2001; 112(1): 153-62.
- Guo B, Chang EY, Cheng G. The type I IFN induction pathway constrains Th17-mediated autoimmune inflammation in mice. *J Clin Invest.* 2008; 118(5): 1680-90.
- Ramgolam VS, Sha Y, Jin J, Zhang X, Markovic-Plese S. IFN- β inhibits human Th17 cell differentiation. *J Immunol.* 2009; 183(8): 5418-27.
- Fridkis-Hareli M, Teitelbaum D, Gurevich E, Pecht I, Brautbar C, Kwon OJ, et al. Direct binding of myelin basic protein and synthetic copolymer 1 to class II major histocompatibility complex molecules on living antigen-presenting cells--specificity and promiscuity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1994; 91(11): 4872-6.
- Gran B, Tranquill L, Chen M, Bielekova B, Zhou W, Dhib-Jalbut S, et al. Mechanisms of immunomodulation by glatiramer acetate. *Neurology.* 2000; 55(11): 1704-14.
- Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, Ford CC, Goldstein J, Lisak RP, et al. Extended use of glatiramer acetate (Copaxone) is well tolerated and maintains its clinical effect on multiple sclerosis relapse rate and degree of disability. Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology.* 1998; 50(3): 701-8.
- Wolinsky JS, Narayana PA, O'Connor P, Coyle PK, Ford C, Johnson K, et al. Glatiramer acetate in primary progressive multiple sclerosis: Results of a multinational, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Neurol.* 2007; 61(1): 14-24.

16. Polman CH, O'connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2006; 354(9): 899-910.
17. Hirsch HH, Kardas P, Kranz D, Leboeuf C. The human JC polyomavirus (JCPyV): virological background and clinical implications. *Apmis*. 2013; 121(8): 685-727.
18. Matloubian M, Lo CG, Cinamon G, Lesneski MJ, Xu Y, Brinkmann V, et al. Lymphocyte egress from thymus and peripheral lymphoid organs is dependent on S1P receptor 1. *Nature*. 2004; 427(6972): 355-60.
19. Brinkmann V, Billich A, Baumruker T, Heining P, Schmouder R, Francis G, et al. Fingolimod (FTY720): discovery and development of an oral drug to treat multiple sclerosis. *Nat Rev Drug Discov*. 2010; 9(11): 883-97.
20. Coles AJ, Cox A, Le Page E, Jones J, Trip SA, Deans J, et al. The window of therapeutic opportunity in multiple sclerosis. *J Neurol*. 2006; 253(1): 98-108.
21. Bourdette D, Yadav V. Alemtuzumab versus interferon beta-1a in early multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2009; 9(5): 341-2.
22. De Coppi P, Bartsch G, Siddiqui MM, Xu T, Santos CC, Perin L, et al. Isolation of amniotic stem cell lines with potential for therapy. *Nat Biotechnol*. 2007; 25(1): 100-6.
23. Clewes O, Sieber-Blum M. Epidermal neural crest stem cells. *neural crest stem cells. Breakthroughs and Applications*. 2012; 109.
24. Hu YF, Zhang ZJ, Sieber-Blum M. An Epidermal neural crest stem cell (epi-ncsc) molecular signature. *Stem Cells*. 2006; 24(12): 2692-702.
25. Nieuwenhuys R, Puelles L. From neural plate to neural tube. *Towards a New Neuromorphology*. 2016. p. 44-8.
26. Nobakht M, Najafzadeh N, Safari M, Rahbar Roshandel N, Delaviz H, Joghataie MT, et al. 4.Bulge cells of rat hair follicles: isolation, cultivation, morphological and biological features. *Yakhteh*. 2010; 12(1): 51-8.
27. Tomokiyo A, Hynes K, Gronthos S, Wada N, Bartold PM. Is there a role for neural crest stem cells in periodontal regeneration? *Current Oral Health Reports*. 2015; 2(4): 275-81.
28. Sakaue M, Sieber-Blum M. Human epidermal neural crest stem cells as a source of Schwann cells. *Development*. 2015; 142(18): 3188-97.
29. Spalding KL, Bergmann O, Alkass K, Bernard S, Salehpour M, Huttner HB, et al. Dynamics of hippocampal neurogenesis in adult humans. *Cell*. 2013; 153(6): 1219-27.
30. Preston M, Sherman LS. Neural stem cell niches: critical roles for the hyaluronan-based extracellular matrix in neural stem cell proliferation and differentiation. *Front Biosci (Schol Ed)*. 2011; 3: 1165-79.
31. Gattazzo F, Urciuolo A, Bonaldo P. Extracellular matrix: a dynamic microenvironment for stem cell niche. *Biochim Biophys Acta*. 2014; 1840(8): 2506-19.
32. Gage FH. Mammalian neural stem cells. *Science*. 2000; 287(5457): 1433-8.
33. Baghishani F, Sahab Negah S. The role of neurogenesis in anxiety disorders. *Shefaye Khatam*. 2017; 5(2): 98-109.
34. Sahab Negah S, Eshaghabadi A, Mohammadzadeh E. The neuroprotective role of progesterone in traumatic brain injury; reduction of inflammatory cytokines. *Shefaye Khatam*. 2015; 3(4): 139-50.
35. Sahab Negah S, Mohammad Sadeghi S, Kazemi H, Modarres Mousavi M, Aligholi H. Effect of injured brain extract on proliferation of neural stem cells cultured in 3-dimensional environment. *Shefaye Khatam*. 2015; 3(1): 49-56.
36. Pasand Mozhdeh H, Zeynali B, Aligholi H, Kashani Radgerdi I, Sahab Negah S, Hassanzadeh G. The effect of intracerebroventricular administration of streptozocin on cell proliferation in subventricular zone stem cells in a rat model of alzheimer's disease. *Shefaye Khatam*. 2015; 3(4): 80-6.
37. Jahanbazi Jahan-Abad A, Morteza-zadeh P, Sahab Negah S, Gorji A. Curcumin attenuates harmful effects of arsenic on neural stem/progenitor cells. *Avicenna J Phytomed*. 2017; 7(4): 376-88.
38. Harris VK, Faroqui R, Vyshkina T, Sadiq SA. Characterization of autologous mesenchymal stem cell-derived neural progenitors as a feasible source of stem cells for central nervous system applications in multiple sclerosis. *Stem Cells Transl Med*. 2012; 1(7): 536-47.
39. Mohammad Sadeghi S, Sahab Negah S, Khaksar Z, Kazemi H, Aligholi H. Laminin position as one of the important components of the extracellular matrix in tissue engineering of nervous system. *Shefaye Khatam*. 2014; 2(1): 69-74.

40. Khaksar Z, Sahab Negah S, Mohammad Sadeghi S. Effects of a self-assembling peptide nanofiber containing laminin motif on survival and proliferation of embryonic rat neural stem cells. *Shefaye Khatam*. 2016; 4(2): 55-64.
41. Jahanbazi Jahan-Abad A, Morteza Zadeh P, Mohammadzadeh E, Khaksar Z, Mohammad Sadeghi S, Sahab Negah S. Proliferation assay of astrocytes isolated from rat neocortex in a nanopptide scaffold. *Shefaye Khatam*. 2016; 4(4): 19-25.
42. Sahab Negah S, Khaksar Z, Aligholi H, Sadeghi SM, Mousavi SMM, Kazemi H, et al. Enhancement of neural stem cell survival, proliferation, migration, and differentiation in a novel self-assembly peptide nanofiber scaffold. *Mol Neurobiol*. 2017; 54(10): 8050-62.
43. Sahab Negah S, Aligholi H, Khaksar Z, Kazemi H, Mousavi SMM, Safahani M, et al. Survival, proliferation, and migration of human meningioma stem-like cells in a nanopptide scaffold. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*. 2016; 19(12): 1271.
44. Vizoso FJ, Eiro N, Cid S, Schneider J, Perez-Fernandez R. Mesenchymal stem cell secretome: toward cell-free therapeutic strategies in regenerative medicine. *Int J Mol Sci*. 2017; 18(9): 1852. doi: 10.3390/ijms18091852.
45. Srivatanakul P. Mesenchymal stem cells. *Bangkok Medical Journal*. 2013; 6: 71-9.
46. Ribeiro A, Laranjeira P, Mendes S, Velada I, Leite C, Andrade P, et al. Mesenchymal stem cells from umbilical cord matrix, adipose tissue and bone marrow exhibit different capability to suppress peripheral blood B, natural killer and T cells. *Stem Cell Res Ther*. 2013; 4(5): 125. doi: 10.1186/scrt336.
47. Bonab MM, Yazdanbakhsh S, Lotfi J, Alimoghaddom K, Talebian F, Hooshmand F, et al. Does mesenchymal stem cell therapy help multiple sclerosis patients? Report of a pilot study. *Iran J Immunol*. 2007; 4(1): 50-7.
48. Karussis D, Kassis I, Kurkalli BGS, Slavin S. Immunomodulation and neuroprotection with mesenchymal bone marrow stem cells (MSCs): a proposed treatment for multiple sclerosis and other neuroimmunological/neurodegenerative diseases. *J Neurol Sci*. 2008; 265(1): 131-5.
49. Karussis D, Karageorgiou C, Vaknin-Dembinsky A, Gowda-Kurkalli B, Gomori JM, Kassis I, et al. Safety and immunological effects of mesenchymal stem cell transplantation in patients with multiple sclerosis and amyotrophic lateral sclerosis. *Arch Neurol*. 2010; 67(10): 1187-94.
50. Uccelli A, Pistoia V, Moretta L. Mesenchymal stem cells: a new strategy for immunosuppression? *Trends Immunol*. 2007; 28(5): 219-6.
51. Uccelli A, Laroni A, Freedman MS. Mesenchymal stem cells for the treatment of multiple sclerosis and other neurological diseases. *Lancet Neurol*. 2011; 10(7): 649-56.
52. Ghaemi A, Abraki SB, Ghasemi S, Sajadian A, Togha M. Immunomodulatory role of mesenchymal stem cells against Multiple Sclerosis. *Shefaye Khatam*. 2014; 2(4): 60-70.
53. Pati S, Khakoo AY, Zhao J, Jimenez F, Gerber MH, Harting M, et al. Human mesenchymal stem cells inhibit vascular permeability by modulating vascular endothelial cadherin/ β -catenin signaling. *Stem Cells Dev*. 2010; 20(1): 89-101.
54. Walker PA, Shah SK, Jimenez F, Gerber MH, Xue H, Cutrone R, et al. Intravenous multipotent adult progenitor cell therapy for traumatic brain injury: preserving the blood brain barrier via an interaction with splenocytes. *Exp Neurol*. 2010; 225(2): 341-52.
55. Pati S, Gerber MH, Menge TD, Wataha KA, Zhao Y, Baumgartner JA, et al. Bone marrow derived mesenchymal stem cells inhibit inflammation and preserve vascular endothelial integrity in the lungs after hemorrhagic shock. *Plos One*. 2011; 6(9): e25171.
56. Bai L, Lennon DP, Caplan AI, DeChant A, Hecker J, Kranso J, et al. Hepatocyte growth factor mediates mesenchymal stem cell-induced recovery in multiple sclerosis models. *Nat Neurosci*. 2012; 15(6): 862-70.
57. Lutz SE, Lengfeld J, Agalliu D. Stem cell-based therapies for multiple sclerosis: recent advances in animal models and human clinical trials. *R Regen Med*. 2014; 9(2): 129-32.
58. Hof Wvt, Mal N, Raber A, Zhang M, Ting A, Deans R. Multipotent adult progenitor cells. *Stem Cells and Myocardial Regeneration*. 2007: 45-56.
59. Olson JK, Miller SD. Microglia initiate central nervous system innate and adaptive immune responses through multiple TLRs. *J Immunol*. 2004; 173(6): 3916-24.
60. Smith HS. Activated microglia in nociception. *Pain Physician*. 2009; 13(3): 295-304.
61. Walker PA, Bedi SS, Shah SK, Jimenez F, Xue

H, Hamilton JA, et al. Intravenous multipotent adult progenitor cell therapy after traumatic brain injury: modulation of the resident microglia population. *J Neuroinflammation*. 2012; 9: 228. doi: 10.1186/1742-2094-9-228.

62. Tabakow P, Jarmundowicz W, Czapiga B, Fortuna W, Miedzybrodzki R, Czyz M, et al. Transplantation of autologous olfactory ensheathing cells in complete human spinal cord injury. *Cell Transplant*. 2013; 22(9): 1591-612.

63. Feron F, Perry C, Cochrane J, Licina P, Nowitzke A, Urquhart S, et al. Autologous olfactory ensheathing cell transplantation in human spinal cord injury. *Brain*. 2005; 128(12): 2951-60.

64. Wang S, Bates J, Li X, Schanz S, Chandler-Militello D, Levine C, et al. Human iPSC-derived oligodendrocyte progenitor cells can myelinate and rescue a mouse model of congenital hypomyelination. *Cell Stem Cell*. 2013; 12(2): 252-64.

65. Roet KC, Verhaagen J. Understanding the neural repair-promoting properties of olfactory ensheathing cells. *Exp Neurol*. 2014; 261: 594-609.

66. Li J, Chen W, Li Ya, Chen Y, Ding Z, Yang D, et al. Transplantation of olfactory ensheathing cells promotes partial recovery in rats with experimental autoimmune encephalomyelitis. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015; 8(9): 11149-56.

67. Grant MB, May WS, Caballero S, Brown GA, Guthrie SM, Mames RN, et al. Adult hematopoietic stem cells provide functional hemangioblast activity during retinal neovascularization. *Nat Med*. 2002; 8(6): 607-12.

68. Shevchenko JL, Kuznetsov AN, Ionova TI, Melnichenko VY, Fedorenko DA, Kartashov AV, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning in multiple sclerosis. *Exp Hematol*. 2012; 40(11): 892-8.

69. Alexander T, Arnold R, Hiepe F, Radbruch A. Resetting the immune system with immunoablation and autologous haematopoietic stem cell transplantation in autoimmune diseases. *Clin Exp Rheumatol*. 2016; 34(4): 53-S7.

70. Alessandra de Paula AS, Malmegrim KC, Panepucci RA, Brum DS, Barreira AA, Dos Santos AC, et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation reduces abnormalities in the expression of immune genes in multiple sclerosis. *Clin Sci (Lond)*. 2015; 128(2): 111-20.

71. Chung J-Y, Figgett W, Fairfax K, Bernard C, Chan J, Toh B-H, et al. Gene therapy delivery of myelin

oligodendrocyte glycoprotein (MOG) via hematopoietic stem cell transfer induces MOG-specific B cell deletion. *J Immunol*. 2014; 192(6): 2593-601.

72. Simonsen CS, Hansen G, Piehl F, Edland A. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy occurring after autologous haematopoietic stem cell transplantation for multiple sclerosis. *Mult Scler J Exp Transl Clin*. 2016; 2: doi: 10.1177/2055217316658304.

73. Abrahamsson SV, Angelini DF, Dubinsky AN, Morel E, Oh U, Jones JL, et al. Non-myeloablative autologous haematopoietic stem cell transplantation expands regulatory cells and depletes IL-17 producing mucosal-associated invariant T cells in multiple sclerosis. *Brain*. 2013; 136(9): 2888-903.

74. Kondo T, Raff M. Oligodendrocyte precursor cells reprogrammed to become multipotential CNS stem cells. *Science*. 2000; 289(5485): 1754-7.

75. Noll E, Miller RH. Oligodendrocyte precursors originate at the ventral ventricular zone dorsal to the ventral midline region in the embryonic rat spinal cord. *Development*. 1993;118(2): 563-73.

76. 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.

77. Wolswijk G. Oligodendrocyte precursor cells in the demyelinated multiple sclerosis spinal cord. *Brain*. 2002; 125(2): 338-49.

78. Greenberg ML, Weinger JG, Matheu MP, Carbajal KS, Parker I, Macklin WB, et al. Two-photon imaging of remyelination of spinal cord axons by engrafted neural precursor cells in a viral model of multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014; 111(22): E2349-E55.

79. Milner R, Anderson HJ, Rippon RF, McKay JS, Franklin RJ, Marchionni MA, et al. Contrasting effects of mitogenic growth factors on oligodendrocyte precursor cell migration. *Glia*. 1997; 19(1): 85-90.

80. Murohara T, Ikeda H, Duan J, Shintani S, Sasaki K-i, Eguchi H, et al. Transplanted cord blood-derived endothelial precursor cells augment postnatal neovascularization. *J Clin Invest*. 2000; 105(11): 1527-36.

81. Bogoslovsky T, Chaudhry A, Latour L, Maric D, Luby M, Spatz M, et al. Endothelial progenitor cells correlate with lesion volume and growth in acute stroke. *Neurology*. 2010; 75(23): 2059-62.

82. Kaneko Y, Tajiri N, Shinozuka K, E Glover L, L Weinbren N, Cortes L, et al. Cell therapy for stroke:

emphasis on optimizing safety and efficacy profile of endothelial progenitor cells. *Curr Pharm Des.* 2012; 18(25): 3731-4.

83. Bogoslovsky T, Spatz M, Chaudhry A, Maric D, Luby M, Frank J, et al. Circulating CD133+ CD34+ progenitor cells inversely correlate with soluble ICAM-1 in early ischemic stroke patients. *J Transl Med.* 2011; 9(1): 145. doi: 10.1186/1479-5876-9-145.

84. Paczkowska E, Gołab-Janowska M, Bajer-Czajkowska A, Machalińska A, Ustianowski P, Rybicka M, et al. Increased circulating endothelial progenitor cells in patients with haemorrhagic and ischaemic stroke: the role of endothelin-1. *J Neurol Sci.* 2013; 325(1): 90-9.

85. Navarro-Sobrinho M, Hernández-Guillamon M, Fernandez-Cadenas I, Ribó M, Romero IA, Couraud P-O, et al. The angiogenic gene profile of circulating endothelial progenitor cells from ischemic stroke patients. *Vasc Cell.* 2013; 5(1): 3. doi: 10.1186/2045-824X-5-3.

86. Shen Q, Goderie SK, Jin L, Karanth N, Sun Y, Abramova N, et al. Endothelial cells stimulate self-renewal and expand neurogenesis of neural stem cells. *Science.* 2004; 304(5675): 1338-40.

87. Placone AL, Quiñones-Hinojosa A, Searson PC. The role of astrocytes in the progression of brain cancer: complicating the picture of the tumor microenvironment. *Tumour Biol.* 2016; 37(1): 61-9.

88. Aggarwal S, Pittenger MF. Human mesenchymal stem cells modulate allogeneic immune cell responses. *Blood.* 2005; 105(4): 1815-22.

89. Rivera FJ, Couillard-Despres S, Pedre X, Ploetz S, Caioni M, Lois C, et al. Mesenchymal stem cells instruct oligodendrogenic fate decision on adult neural stem cells. *Stem Cells.* 2006; 24(10): 2209-19.

90. Lindvall O, Kokaia Z. Prospects of stem cell therapy for replacing dopamine neurons in Parkinson's disease. *Trends Pharmacol Sci.* 2009; 30(5): 260-7.

91. Nori S, Okada Y, Yasuda A, Tsuji O, Takahashi Y, Kobayashi Y, et al. Grafted human-induced pluripotent stem-cell-derived neurospheres promote motor functional recovery after spinal cord injury in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011; 108(40): 16825-30.

92. Bai L, Hecker J, Kerstetter A, Miller RH. Myelin repair and functional recovery mediated by neural cell transplantation in a mouse model of multiple sclerosis. *Neurosci Bull.* 2013; 29(2): 239-50.

93. Lu P, Jones L, Snyder E, Tuszynski M. Neural stem cells constitutively secrete neurotrophic factors and

promote extensive host axonal growth after spinal cord injury. *Exp Neurol.* 2003; 181(2): 115-29.

94. Sieber-Blum M. Neural crest stem cells: breakthroughs and applications: World Scientific. Newcastle University, UK. 2012. p. 168.

95. Espinosa de los Monteros A, Zhao P, Huang C, Pan T, Chang R, Nazarian R, et al. Transplantation of CG4 oligodendrocyte progenitor cells in the myelin-deficient rat brain results in myelination of axons and enhanced oligodendroglial markers. *J Neurosci Res.* 1997; 50(5): 872-87.

96. Akiyama Y RC, Kocsis JD. Remyelination of rat spinal cord by implantation of identified bone marrow stromal cells. *J Neurosci.* 2002; 22(15): 6623-30.

97. Copray S, Balasubramaniyan V, Levenga J, de Bruijn J, Liem R, Boddeke E. Olig2 overexpression induces the in vitro differentiation of neural stem cells into mature oligodendrocytes. *Stem Cells.* 2006; 24(4): 1001-10.

98. Zhang C, Cao J, Li X, Xu H, Wang W, Wang L, et al. Treatment of multiple sclerosis by transplantation of neural stem cells derived from induced pluripotent stem cells. *Sci China Life Sci.* 2016; 59(9): 950-7.

99. Yandava BD, Billingham LL, Snyder EY. "Global" cell replacement is feasible via neural stem cell transplantation: evidence from the dysmyelinated shiverer mouse brain. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1999; 96(12): 7029-34.

100. Liu S, Qu Y, Stewart TJ, Howard MJ, Chakraborty S, Holekamp TF, et al. Embryonic stem cells differentiate into oligodendrocytes and myelinate in culture and after spinal cord transplantation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000; 97(11): 6126-31.

101. Glaser T, Perez-Bouza A, Klein K, Brüstle O. Generation of purified oligodendrocyte progenitors from embryonic stem cells. *FASEB J.* 2005; 19(1): 112-4.

102. Windrem MS, Nunes MC, Rashbaum WK, Schwartz TH, Goodman RA, McKhann G, et al. Fetal and adult human oligodendrocyte progenitor cell isolates myelinate the congenitally dysmyelinated brain. *Nat Med.* 2004; 10(1): 93-7.

103. Keirstead HS, Nistor G, Bernal G, Totoiu M, Cloutier F, Sharp K, et al. Human embryonic stem cell-derived oligodendrocyte progenitor cell transplants remyelinate and restore locomotion after spinal cord injury. *J Neurosci.* 2005; 25(19): 4694-705.

104. Karussis D, Petrou P, Kassis I. Clinical experience with stem cells and other cell therapies in

- neurological diseases. *J Neurol Sci* 2013; 324(1-2): 1-9.
105. Connick P, Kolappan M, Crawley C, Webber DJ, Patani R, Michell AW, et al. Autologous mesenchymal stem cells for the treatment of secondary progressive multiple sclerosis: an open-label phase 2a proof-of-concept study. *Lancet Neurol*. 2012; 11(2): 150-6.
106. Mancardi GL, Sormani MP, Di Gioia M, Vuolo L, Gualandi F, Amato MP, et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation with an intermediate intensity conditioning regimen in multiple sclerosis: the Italian multi-centre experience. *Mult Scler*. 2012; 18(6): 835-42.
107. Saccardi R, Mancardi GL, Solari A, Bosi A, Bruzzi P, Di Bartolomeo P, et al. Autologous HSCT for severe progressive multiple sclerosis in a multicenter trial: impact on disease activity and quality of life. *Blood*. 2005; 105(6): 2601-7.
108. Nash RA, Hutton GJ, Racke MK, Popat U, Devine SM, Griffith LM, et al. High-dose immunosuppressive therapy and autologous hematopoietic cell transplantation for relapsing-remitting multiple sclerosis (HALT-MS): a 3-year interim report. *JAMA Neurol*. 2015; 72(2): 159-69.
109. Harris VK, Vyshkina T, Sadiq SA. Clinical safety of intrathecal administration of mesenchymal stromal cell-derived neural progenitors in multiple sclerosis. *Cytotherapy*. 2016; 18(12): 1476-82.
110. Stepień A, Dąbrowska NL, Maciągowska M, Macoch RP, Zolocińska A, Mazur S, et al. Clinical application of autologous adipose stem cells in patients with multiple sclerosis: preliminary results. *Mediators Inflamm*. 2016; 2016.
111. Mohyeddin Bonab M, Ali Sahraian M, Aghsaie A, Ahmadi Karvigh S, Massoud Hosseinian S, Nikbin B, et al. Autologous mesenchymal stem cell therapy in progressive multiple sclerosis: an open label study. *Curr Stem Cell Res Ther*. 2012; 7(6): 407-14.
112. Li J-F, Zhang D-J, Geng T, Chen L, Huang H, Yin H-L, et al. The potential of human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells as a novel cellular therapy for multiple sclerosis. *Cell Transplant*. 2014; 23(1): S113-S22.
113. Rasmussen S, Imitola J, Ayuso-Sacido A, Wang Y, Starossom SC, Kivisäkk P, et al. Reversible neural stem cell niche dysfunction in a model of multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2011; 69(5): 878-91.
114. Nash RA, Bowen JD, McSweeney PA, Pavletic SZ, Maravilla KR, Park M-s, et al. High-dose immunosuppressive therapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation for severe multiple sclerosis. *Blood*. 2003; 102(7): 2364-72.
115. Burt RK, Cohen BA, Russell E, Spero K, Joshi A, Oyama Y, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for progressive multiple sclerosis: failure of a total body irradiation-based conditioning regimen to prevent disease progression in patients with high disability scores. *Blood*. 2003; 102(7): 2373-8.
116. Saccardi R, Kozak T, Bocelli-Tyndall C, Fassas A, Kazis A, Havrdova E, et al. Autologous stem cell transplantation for progressive multiple sclerosis: update of the european group for blood and marrow transplantation autoimmune diseases working party database. *Mult Scler*. 2006; 12(6): 814-23.
117. Ni XS, Ouyang J, Zhu WH, Wang C, Chen B. Autologous hematopoietic stem cell transplantation for progressive multiple sclerosis: report of efficacy and safety at three yr of follow up in 21 patients. *Clin Transplant*. 2006; 20(4): 485-9.
118. Krasulová E, Trněný M, Kozák T, Vacková B, Pohlreich D, Kemlink D, et al. High-dose immunoblation with autologous haematopoietic stem cell transplantation in aggressive multiple sclerosis: a single centre 10-year experience. *Mult Scler*. 2010; 16(6): 685-93.
119. Hamerschlak N, Rodrigues M, Moraes D, Oliveira M, Stracieri A, Pieroni F, et al. Brazilian experience with two conditioning regimens in patients with multiple sclerosis: BEAM/horse ATG and CY/rabbit ATG. *Bone Marrow Transplant*. 2010; 45(2): 239-48.