

## Urine-Derived Stem Cells: A New Class of Stem Cells in Treatment of Neurodegenerative Disorders

Reza Khademian Raad<sup>1</sup>, Samaneh Rafiei<sup>2</sup>, Samira Malekzadeh<sup>1</sup>, Mohammad Amin Edalatmanesh<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Physiology, College of Sciences, Shiraz Branch, Islamic Azad University, Shiraz, Iran

<sup>2</sup>Department of Exercise Physiology, Marvdasht Branch, Islamic Azad University, Marvdasht, Iran

### Article Info:

Received: 4 Feb 2016

Accepted: 22 Sep 2016

## ABSTRACT

**Introduction:** In addition to the critical role of stem cells in tissue regeneration and resurrect, they used in diverse disease treatment, including defective osteogenesis, brain lesion, Parkinson's disease, heart infarction, and tendon's fragment. Recently, a population of cells derived from urine has been discovered which exhibit some biological characteristics, including clonogenicity, cell growth patterns, expansion capacity, cell surface marker expression profile, multipotent differentiation, angiogenic paracrine effects, immunomodulatory properties. These cells can differentiate into induced pluripotent stem cells. Thus, we have termed these cells "urine-derived stem cells". These stem cells can be obtained from humans and different animal species, such as monkeys, pigs, and rabbits. Availability and low cost make these cells attractive for cell therapy in neurological disorders. **Conclusion:** Researches and clinical trials showed that implantation of mesenchymal stem cells, and possibly urine stem cells, may be effective in treatment of neurodegenerative disorders, including Parkinson's disease, Huntington's disease, and Alzheimer's disease.

### Key words:

1. Stem Cells
2. Urine
3. Neurodegenerative Diseases

\***Corresponding Author:** Mohammad Amin Edalatmanesh

**E-mail:** amin.edalatmanesh@gmail.com

doi: 10.18869/acadpub.shefa.5.1.87

سلول‌های بنیادی مشتق شده از ادرار: یک رده جدید از سلول‌های بنیادی در درمان اختلالات تحلیل برنده عصبی

رضا خادمیان راد<sup>۱</sup>، سمانه رفیعی<sup>۲</sup>، سمیرا ملک زاده<sup>۱</sup>، محمد امین عدالت منش<sup>۳\*</sup>

<sup>۱</sup>گروه فیزیولوژی، دانشکده علوم، واحد شیراز، دانشگاه آزاد اسلامی، شیراز، ایران

<sup>۲</sup>گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد مرودشت، دانشگاه آزاد اسلامی، مرودشت، ایران

#### اطلاعات مقاله:

تاریخ پذیرش: ۱ مهر ۱۳۹۵

تاریخ دریافت: ۱۵ بهمن ۱۳۹۴

### چکیده

**مقدمه:** علاوه بر نقش مهم سلول‌های بنیادی در بازسازی و ترمیم بافت، آن‌ها در درمان بیماری‌های گوناگون از جمله استخوان‌سازی ناقص، آسیب مغزی، بیماری پارکینسون، انفارکتوس قلبی و پارگی تاندون کاربرد دارند. اخیراً یک جمعیت سلولی مشتق شده از ادرار کشف شده است که برخی خصوصیات زیستی از قبیل کلون زایی، الگوهای رشد سلولی، ظرفیت گسترش، پروفایل بیان نشانگر سطح سلولی، تمایز پرتوان، تأثیرات پاراکرینی رگ‌زایی، خصوصیات تنظیم کننده ایمنی را نشان می‌دهد. این سلول‌ها می‌توانند به سلول‌های بنیادی پرتوان القایی تبدیل شوند. بنابراین این سلول‌ها، "سلول‌های بنیادی مشتق شده از ادرار" نامگذاری شدند. این سلول‌های بنیادی را می‌توان از انسان‌ها و گونه‌های مختلف حیوانات از قبیل میمون‌ها، خوک‌ها و خرگوش‌ها به دست آورد. در دسترس بودن و هزینه پایین، این سلول‌ها را برای سلول درمانی در اختلالات عصبی با اهمیت ساخته است. **نتیجه‌گیری:** تحقیقات و آزمایش‌های بالینی نشان داد که پیوند سلول‌های بنیادی مزانشیمی و احتمالاً سلول‌های بنیادی ادرار ممکن است در درمان اختلالات تحلیل برنده عصبی از قبیل بیماری پارکینسون، بیماری هانتینگتون و بیماری آلزایمر مؤثر باشند.

#### کلید واژه‌ها:

۱. سلول‌های بنیادی
  ۲. ادرار
  ۳. بیماری‌های
- تحلیل برنده عصبی

\* نویسنده مسئول: محمد امین عدالت منش

آدرس الکترونیکی: amin.edalatmanesh@gmail.com

## مقدمه

روش‌های دردناک و تهاجمی برداشت سلول‌ها، خاصیت تومورزایی سلول‌های بنیادی (۱۹)، مرگ سلول‌های پیوند شده و رد پیوند توسط سیستم ایمنی اشاره نمود (۲۰). بر همین اساس یکی از نیازهای مهم و اساسی در پزشکی احیاء کننده دسترسی غیر تهاجمی به SCs، ارائه روش‌های دقیق، مؤثر و کم هزینه برای جمع‌آوری این سلول‌ها و همچنین تعیین سرنوشت نهایی تمایز آن‌ها می‌باشد (۴).

## ۱- سلول‌های بنیادی مشتق شده از ادرار (USCs)

ادرار یک مایع زیستی<sup>۱۲</sup> جالب و حاوی اطلاعات ارزشمند با دسترسی آسان و غیر تهاجمی (۲۲، ۲۱) و منبع جذاب، مناسب و نامحدود از سلول‌های زنده است که مسائل اخلاقی پیچیده‌ای ندارد و مهم‌تر از همه زمانی که به صورت اتولوگ استفاده می‌شوند، پاسخ ایمنی کاهش یافته و رد پیوند دیده نمی‌شود (۲۳). این جمعیت‌های سلولی را می‌توان از انسان و گونه‌های مختلف حیوانی مانند میمون، خوک و خرگوش به دست آورد (۲۴). امروزه ادرار به‌عنوان یک منبع نوین از SCs معرفی می‌گردد که این سلول‌های بنیادی، سلول‌های بنیادی مشتق شده از ادرار (USCs)<sup>۱۳</sup> نام گرفته‌اند (۲۵) و دارای ویژگی‌های بیولوژیکی مشابه MSCs مانند بیان ژن‌هایی از جمله SSEA4، Oct4<sup>۱۴</sup>، Nanog، SMAD2، SOX2 و فعالیت آلكالین فسفاتاز (۲۶)، کلون زایی، پتانسیل چند توانی<sup>۱۵</sup>، الگوهای رشد سلولی و ظرفیت گسترش<sup>۱۶</sup> می‌باشند (۲۷).

توانایی تمایز این سلول‌ها به استئوبلاست، غضروف، چربی (۲۵) و ظرفیت تمایز به دودمان‌های سلولی گوناگون مانند میوژنیک<sup>۱۷</sup>، یوروتلیال<sup>۱۸</sup> و اندوتلیال<sup>۱۹</sup> در آن‌ها اثبات گشته است (۲۶). همچنین این سلول‌ها دارای خواص منحصر به فردی مانند رگ‌زایی (۲۸)، پتانسیل تمایزی و ظرفیت تکثیر با (۲۹)، خواص پاراکراین (۳۰)، ظرفیت خود نوزایی و تعدیل سیستم ایمنی<sup>۲۰</sup> (۳۱)، ثبات کروموزومی و بیان بیشترین نشانگرهای<sup>۲۱</sup> سلول‌های بنیادی مزانشیمی می‌باشند (۳۲). USCs نشانگرهای سطحی SCs مانند CD<sub>44</sub>، CD<sub>29</sub>، CD<sub>73</sub> و CD<sub>90</sub> (۳۲) و MSC / پرپسیت<sup>۲۲</sup> را همواره بیان می‌کنند و نشانگرهای سلول‌های بنیادی هماتوپوئیتیک (به غیر از MHC-1)، نشانگرهای سلولی اندوتلیال (CD<sub>31</sub>) و آنتی‌ژن لکوسیت انسانی-DR (HLA-DR) را بیان نمی‌کنند (۳۱).

سلول‌های بنیادی (SCs)<sup>۱</sup> سلول‌های غیر تخصصی/ تمایز نیافته‌ای با منشاء جنینی بوده که در طی فرایند اندام‌زایی<sup>۲</sup> به سلول‌های تخصصی تمایز می‌یابند و در بسیاری از بافت‌ها مستقر می‌شوند. SCs سلول‌های پرتوان<sup>۳</sup> هستند و در طول زندگی و رشد یک موجود زنده پتانسیل نامحدود و قابل توجهی برای خود نوزایی<sup>۴</sup>، ظرفیت چند تمایزی و تعهد برای تمایز به انواع سلول‌های مختلف و تخصصی در بدن و در بافت هدف را دارا می‌باشند (۳-۱) به همین دلیل استفاده از SCs در پزشکی احیاء کننده<sup>۵</sup> به‌عنوان یک راهکار نوین پذیرفته شده است (۴). سلول‌های بنیادی مزانشیمی (MSCs)<sup>۶</sup> برای اولین بار در سال ۱۹۶۶ توسط فریدانشتاین و همکاران از مغز استخوان (BM)<sup>۷</sup> (۵، ۶) و در دهه ۷۰ از توده‌های سلولی در حال رشد فیروبلاستی موش جدا شدند (۷). دانشمندان در سال ۱۹۸۱ و در طی مطالعات حیوانی موفق به کشف سلول‌های بنیادی جنینی (ESCs)<sup>۸</sup> شدند، همچنین برای جداسازی این سلول‌ها از جنین انسان و رشد آن‌ها در شرایط آزمایشگاهی روش‌هایی ارائه نمودند (۱۰-۸). به دلیل اثبات خطر بروز ترانوم و قابلیت تومورزایی این سلول‌ها در مراحل پیوند و در شرایط *in vivo*، همچنین مشکلات و ملاحظات اخلاقی بسیاری که در کاربردهای بالینی ESCs وجود دارد، کاربردهای بالقوه بالینی این سلول‌ها به طور چشمگیری مهار شده است (۴). با توجه به پتانسیل ذاتی MSCs برای تمایز به انواع مختلف رده‌های سلولی، تمرکز بسیاری از پژوهش‌ها بر روی این سلول‌ها می‌باشد. یکی از برتری‌های مهم MSCs عدم بیان آنتی‌ژن‌های گروه خونی یا آنتی‌ژن‌های MHC کلاس II<sup>۹</sup> می‌باشد (۱۱، ۷).

کاربرد متداول بالینی SCs در موارد مختلف از جمله درمان سکته مغزی، آسیب نخاعی، آسیب مغزی، نقص استئوژنیک، بیماری پارکینسون (PD)<sup>۱۰</sup>، بیماری هانتینگتون (HD)<sup>۱۱</sup>، دژنراسیون مخچه‌ای، انفارکتوس قلبی، التیام شکستگی، پاره شدن تاندون، درمان بیماری‌های مفصلی، درمان بیماری‌های کبدی و دیگر اختلالات ایجاد شده در بدن به خوبی نشان داده شده است (۱۸-۴، ۱۲). امروزه موانع بسیاری در مسیر راهبردهای احیاء کننده و بازسازی مبتنی بر سلول وجود دارد که از آن جمله می‌توان به عدم دسترسی کافی به سلول‌ها،

<sup>1</sup> Stem cells

<sup>2</sup> Organogenesis

<sup>3</sup> Pluripotent stem cell

<sup>4</sup> Self-renewal

<sup>5</sup> Regenerative medicine

<sup>6</sup> Mesenchymal stem cells

<sup>7</sup> Bone marrow

<sup>8</sup> Embryonic stem cells

<sup>9</sup> MHC class II antigens

<sup>10</sup> Parkinson's disease

<sup>11</sup> Huntington's disease

<sup>12</sup> Biofluid

<sup>13</sup> Urine-derived stem cells

<sup>14</sup> Octamer-binding transcription factor 4

<sup>15</sup> Multipotent

<sup>16</sup> Possess expansion

<sup>17</sup> Myogenic

<sup>18</sup> Urothelial

<sup>19</sup> Endothelial

<sup>20</sup> Immunomodulatory

<sup>21</sup> Markers

<sup>22</sup> Pericyte

همچنین دارای کاریوتایپ پایدار بعد از چندین پاساژ بوده و تراژون نمی‌باشند (۲۷).

۴- قابلیت تمایز به اندوتلیال، پودوسیت‌ها<sup>۲۳</sup>، عضلات صاف و سلول‌های یوروتلیال با بهره‌وری بالایی دارند (۳۱، ۲۴).

۵- USCs را می‌توان به صورت غیر تهاجمی، ساده و کم هزینه (۲۶) با قابلیت جابجایی و حمل و نقل آسان (۳۳) به دست آورد. در جدول ۱ مقایسه سلول‌های بنیادی ادرار با سایر رده‌های سلول‌های بنیادی مزانشیمی نشان داده شده است (جدول ۱).

در مقایسه با دیگر سلول‌های بنیادی مزانشیمی، USCs دارای مزایای متعددی می‌باشند:

۱- می‌توان آن‌ها را بدون در نظر گرفتن سن، جنس (۳۳) و یا شرایط سلامتی فرد (بجز در عفونت‌های ادراری) به دست آورد و به صورت اتولوگ به کار گرفت (۳۰، ۲۶).

۲- برای جداسازی سلول‌های بنیادی خالص به فرایند هضم آنزیمی نیاز نمی‌باشد (۳۴).

۳- سلول‌ها فعالیت تلومرازی بالایی دارند به طوری که آن‌ها را قادر به تولید سلول‌های بیشتر می‌نماید (۳۵).

جدول ۱- مقایسه سلول‌های بنیادی ادرار با دیگر رده‌های سلول‌های بنیادی (۲۴).

پارامتر/نوع سلول	MSCs	USCs	ESC/iPSCs	سلول‌های سوماتیک از بافت‌های GU
منشاء اصلی	مغز استخوان و بافت‌های چربی	کلیه	-	UC و SMC به دست آمده از مثانه
خودنوزایی و توانایی گسترش	محدوده، PD-30، کمتر از پاساژ ۸	۷۰-۶۰ PD، بیشتر از پاساژ ۱۵	خیلی با PD > 200	محدوده، PD < 30، کمتر از پاساژ ۸
توانایی تمایز چند دوامتی	مولتی پوتنت، یا محدودیت بین دوامت‌های مولتی مزودرمال مانند استرویت، آدیپوسیت و کندروسیت‌ها	توانایی تمایز مولتی پوتنت به سلول‌های سه لایه جنینی	پلوری پوتنت (توانایی تمایز به همه انواع سلول‌های بدن)	-
توانایی تمایز به اندوتلیال و یوروتلیال	کبه کمتر از ۱۰٪	بالای ۶۰ تا ۸۵٪	کم	-
فعالیت تلومرازی (TA) طول تلومر	پشتیبانی نمی‌کند	بالای ۷۵٪ کلونی‌های USC فعالیت TA داشته و تلومرهای بلندی دارند	فعالیت تلومرازی داشته و تلومرهای بلندی دارند	-
روش‌های جمع‌آوری	تهاجمی	غیر تهاجمی، ساده، کم هزینه، ایمن	جمع‌آوری تهاجمی سلول‌های سوماتیک برای سلول‌های IPS	تهاجمی
جداسازی سلول‌های بنیادی	مشکل	خیلی آسان	آسان	-
تعداد سلول‌های بنیادی به دست آمده	۱۰ <sup>۶</sup> /MSC سلول استرومای مغز استخوان در اوایل تولد ۱۰ <sup>۶</sup> /MSC	۱۰۰-۱۴ کلونی USC/ادرار ۲۴ ساعته فرد بالغ	-	ناشناخته
فاکتورهای تروفیک آنژیوژنیک	بله	بله	ناشناخته	متوسط
خصوصیات تعدیل سیستم ایمنی	بله	بله	ناشناخته	متوسط
عدم پذیرش پس از پیوند in vivo	عدم واکنش رد پیوند سلول‌های آلوژنیک یا زئوژنیک (مانند BMSCs و USCs نسائی) پیوند شده در جوندگان، خرگوش و مدل‌های حیوانی مگامانان	احتمال رد پیوند	عدم رد پیوند سلول‌های اتوزن	-
تشکیل تراژوم یا پتانسیل آنکوژنیک	خیر	خیر	بله	-

شفاخته

<sup>23</sup> Podocytes

## ۱-۱ خود نوزایی USCs

می‌گردد. نتایج حاصل از مطالعات نشان می‌دهد که USCs دارای ویژگی‌های بیولوژیکی مشابه با سلول‌های بنیادی مشتق شده از بافت چربی (ASCs)<sup>۲۵</sup> بوده، بیان آنتی‌ژن‌های سطحی سلولی در USCs مشابه ASCs بوده و پتانسیل تمایز چند دودمانی<sup>۲۶</sup> را دارا می‌باشند. علاوه بر این USCs می‌تواند به سلول شبه نوروئی در مغز موش تمایز یابند (۳۲). سلول‌های بنیادی عصبی (NSCs)<sup>۲۷</sup> یا سلول‌های اجدادی عصبی و مشتقات گوناگون تهیه شده از دیگر منابع با ارزش، در درک بیماری‌های عصبی و راهبردهای امیدوار کننده برای ترمیم آسیب‌های سیستم عصبی مرکزی (CNS)<sup>۲۸</sup> از اهمیت بالایی برخوردار هستند. در پژوهش‌های قبلی نشان داده شد که می‌توان سلول‌های ادرار انسانی (HUCs)<sup>۲۹</sup> را به کمک *SOX2*، *OCT3/4*، *C-MYC* و *KLF4*<sup>۳۰</sup> معروف به فاکتورهای یاماناکا<sup>۳۱</sup> (۴۱) بجای تبدیل به سلول‌های پرتوان القایی (iPSCs)<sup>۳۲</sup> به طور مستقیم به NPCs تبدیل نمود. این سلول‌ها می‌توانند در شرایط *in vitro* گسترش یافته و به زیر رده نوروئیک‌های بالغ، سلول‌های گلیال<sup>۳۳</sup> و سلول‌های آستروسیت<sup>۳۴</sup> تمایز یابند (۴۳، ۴۲).

## ۲- بیماری‌های عصبی و درمان

در سال ۲۰۰۹ سازمان غذا و دارو (FDA)<sup>۳۵</sup> اولین کارآزمایی بالینی سلول‌های بنیادی جنینی در درمان آسیب نخاعی را تأیید کرده‌اند (۴۴). مطالعات پیشین نشان می‌دهد که ASCs ممکن است به‌عنوان یک منبع SCs امید بخش برای مهندسی بافت عصبی به کار رود. با توجه به محدودیت دسترسی به بافت چربی و ASCs و روش‌های جداسازی تهاجمی این سلول‌ها می‌توان از USCs با دسترسی ایمن، کم هزینه و کارآمد بهره‌مند گردید (۳۲). بیماری‌های تحلیل برنده عصبی (NDs)<sup>۳۶</sup> بی‌شماری مانند بیماری آلزایمر (AD)<sup>۳۷</sup>، پارکینسون، اسکروزیس آمیوتروفیک جانبی (ALS)<sup>۳۸</sup>، بیماری هانتینگتون و همچنین آسیب‌های نخاعی و آسیب‌های مغزی ناشی از تروما<sup>۳۹</sup> وجود دارند که در اثر کاهش جمعیت‌های سلولی خاص در بدن انسان به وجود می‌آیند. این عدم تعادل در هومئوستاز بافتی در افراد سالم با حضور سلول‌های بنیادی اندوژن ترمیم و سلول‌های از دست رفته جایگزین می‌گردند. با این حال در بسیاری اختلالات به دلیل حضور محدود یا فرسودگی سلول‌های بنیادی خصوصاً NSCs، این جایگزینی با اختلال مواجه می‌شود. در حال حاضر مطالعات بالینی در زمینه پیوند سلول‌های بنیادی، تأثیرات امیدوار کننده‌ای در زمینه پیوندهای کاربردی

در ادرار ۲۴ ساعته یک فرد در حدود ۱۴۰-۱۰۰ کلونی USCs وجود دارد. این سلول‌ها می‌توانند در شرایط *in vitro* به سلول‌های چند توان تمایز پیدا کنند (۳۱) (۲۴). این سلول‌ها همونوس بوده و دارای ظرفیت تکثیر بالایی می‌باشند. همچنین در مقایسه با سایر انواع MSCs دارای تلومر طولانی‌تری هستند (۳۵). بیش از ۷۵٪ USCs جمع‌آوری شده از افراد با سن متوسط، فعالیت تلومرازی (USCs-TA<sup>+</sup>) را بیان می‌کنند و طول تلومر بیشتری را نگه می‌دارند، اما USCs-TA<sup>-</sup> در ۶۰-۵۰٪ USCs به دست آمده از افراد ۵۰ سال یا مسن‌تر کاهش می‌یابد. USCs-TA<sup>+</sup> می‌توانند برای بیش از ۲۰ پاساژ با ۶۷ برابر جمعیت نگهداری شوند و نشان می‌دهد که یک سلول بنیادی مشتق شده از ادرار می‌تواند بیش از ۲۶۷ سلول در عرض ۱۴ هفته تولید کند. در مقابل، USCs-TA<sup>-</sup> فقط برای ۱۰-۸ پاساژ با ۳۴ برابر جمعیت رشد می‌کنند. در محیط کشت هر دو USCs-TA<sup>+</sup> و USCs-TA<sup>-</sup> حتی بعد از چندین پاساژ کاربوتیپ‌های طبیعی را نشان می‌دهند (۳۶). حدود ۱/۱۴×۱۰<sup>۹</sup> سلول برای استفاده کاربردی در نوسازی با تکنولوژی Cell-seeded مورد نیاز است (۳۷). دو نمونه (حدود ۴۰۰ میلی‌لیتر) از ادرار حاوی ۳۰-۲۰ کلونی USCs می‌باشد، همچنین می‌تواند سلول‌های زیادی (۱۰<sup>۹</sup>×۱/۵ USCs در p4) را در عرض ۵-۴ هفته برای استفاده سلول درمانی برای ترمیم بافت دستگاه ادراری یا ترمیم ارگان‌ها تولید کند (۳۶، ۳۱، ۲۴).

شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهد USCs از کلیه و سیستم ادراری منشأ می‌گیرند، چرا که سلول‌های به دست آمده از زنانی که کلیه پیوندی از مردان اهداء کننده دریافت کرده بودند، حامل کروموزوم Y بود (۳۱) (۲۴). به همین دلیل محققان USCs را گزینه مناسبی برای مهندسی بافت در بازسازی بافت‌ها و اندام‌های مختلف به‌ویژه در شاخه اورولوژی و زنان -زایمان می‌دانند (۳۹) (۳۸). همچنین به دلیل اثبات توانایی نوروژنیک USCs و توان تمایزی USCs به سلول‌های اجدادی عصبی (NPCs)<sup>۴۰</sup> (۲۶، ۲۴)، این سلول‌ها گزینه مناسبی برای مهندسی بافت، پزشکی ترمیمی و درمان‌های مبتنی بر سلول به حساب می‌آیند (۴۰، ۲۷).

## ۲-۱ تمایز چند توان USCs

ضربه‌ها یا سکتته مغزی اغلب منجر به شکل‌گیری حفره در بافت مغز می‌شوند. چگونگی پر کردن حفره با نوروئیک‌های عملکردی و کمبود یک منبع سلولی مناسب یک چالش بزرگ برای بازسازی نوروئی محسوب

<sup>24</sup> Neural progenitor cells

<sup>25</sup> Adipose-derived stem cells

<sup>26</sup> Multilineage

<sup>27</sup> Neural stem cells

<sup>28</sup> Central nervous system

<sup>29</sup> Human urine cells

<sup>30</sup> Kruppel-like factor 4

<sup>31</sup> Yamanaka factors

<sup>32</sup> Induced pluripotent stem cells

<sup>33</sup> Glial cells

<sup>34</sup> Astrocyte

<sup>35</sup> Food and drug administration

<sup>36</sup> Neurodegenerative diseases

<sup>37</sup> Alzheimer's disease

<sup>38</sup> Amyotrophic lateral sclerosis

<sup>39</sup> Traumatic brain injury

و  $FGF8^{48}$ ، این سلول‌ها را برای پیوند به استریاتوم<sup>۴۹</sup> و موش‌های مدل PD آماده نمود. نتایج این پژوهش نشان می‌دهد که سلول‌های بنیادی مزانشیمی بند ناف انسانی پتانسیل بالایی برای درمان بیماری پارکینسون را دارا می‌باشند (۴۸). در طی سال‌های اخیر استفاده از iPSCs به دست آمده از بیماران و سپس تمایز این سلول‌ها به انواع سلول‌های خاص به طور گسترده‌ای رایج گشته است. iPSCs را می‌توان از سلول‌های سوماتیک بیماران PD به دست آورد و در مرحله قبل از پیوند به نورون‌های دوپامینرژیک تمایز داد. راهکار دوم برای دستیابی به نورون‌های دوپامینرژیک، تبدیل مستقیم سلول‌های سوماتیک به سلول‌های پیش‌ساز عصبی القاء شده (iNPCs)<sup>۵۰</sup>، سپس تمایز آن‌ها به آستروسیت‌ها و نورون‌های دوپامینرژیک می‌باشد (۴۹).

## ۲-۲ بیماری هانتینگتون

بیماری هانتینگتون یک اختلال عصبی است که تشخیص آن بر اساس علائم حرکتی برجسته و آزمون ژنی مثبت برای گسترش تکرار تری نوکلئوتید CAG در ژن هانتینگتین (HTT)<sup>۵۱</sup> می‌باشد. شروع این بیماری در دوران میانسالی اتفاق می‌افتد و به دنبال پیشرفت بیماری و عدم درمان‌های اصلاح کننده منجر به مرگ زودرس می‌گردد (۵۰). HD منجر به از دست رفتن نورون‌های گاباژیک در استریاتوم و نواحی قشری می‌گردد. این بیماری با علائم حرکتی مانند حرکت‌های دورانی و پارکینسونیسم<sup>۵۲</sup>، نشانه‌های شناختی مانند توجه و انعطاف پذیری ذهنی و علائم روانی مانند افسردگی، بی تفاوتی، تحریک پذیری و روانپریشی توصیف می‌گردد (۵۱).

درمان‌های دارویی HD می‌توانند علائم بیماری را تا حدودی کاهش دهند اما نمی‌توانند بیماری را درمان کنند. راهکارهای سلول درمانی به‌عنوان یک درمان بالقوه برای HD مطالعه شده‌اند. هدف از درمان مبتنی بر سلول در بیماران HD، جایگزینی و یا محافظت عصبی از سلول‌های مرده یا در حال مرگ (۵۲)، پر کردن مجدد سلول‌های از دست رفته، معکوس کردن روند فنوتیپ بیماری و یا به تأخیر انداختن پیشرفت بیماری در طول زمان می‌باشد (۵۳). راهبرد سلول درمانی را می‌توان به دو گروه عمده بر اساس استفاده از بافت/سلول جنینی یا SCs تقسیم بندی نمود (۵۲). به طور کلی، منابع سلولی که در درمان مبتنی بر سلول HD گزارش شده است سلول‌های بنیادی (۵۴)، سلول‌های بافت جنینی و سلول‌های پیش‌ساز عصبی می‌باشند. مطالعات تجربی

سلول‌های بنیادی مزانشیمی در انسان بر جای گذارده است (۴۶، ۴۵).

## ۱-۲ بیماری پارکینسون

بیماری پارکینسون یک اختلال تحلیل برنده عصبی ناشی از مرگ انتخابی نورون‌های تولید کننده دوپامین مستقر در ماده سیاه<sup>۴۰</sup> است. در مرحله اولیه بیماری علائم حرکتی از جمله لرزش در هنگام استراحت، سفتی عضلانی و کندی حرکت بروز می‌کند و در مرحله بعدی و پیشرفته بیماری، اختلال شناختی نیز مشاهده می‌گردد. همان‌طور که در موارد قبل عنوان گردید، درمان‌های مبتنی بر سلول‌های بنیادی یک راهبرد امیدوار کننده خصوصاً برای بیماری‌های عصبی می‌باشند. NSCs و MSCs به منظور بررسی پتانسیل درمانی در اختلالات تحلیل برنده عصبی (به طور خاص در بیماران PD) و نوروماسکولار<sup>۴۱</sup> مورد ارزیابی قرار گرفته‌اند. MSCs به نسبت NSCs در مرحله جمع‌آوری موفق‌تر عمل کرده و همچنین در شرایط *in vitro* بیشتر گسترش می‌یابند. همچنین، پتانسیل تمایزی به سمت سلول‌های شبه عصبی و توانایی دفع سایتوکین‌ها و فاکتورهای نوروتروفیک در این سلول‌ها اثبات گردیده است. در سال ۲۰۰۵ توانایی‌های MSCs در بیماران PD ارزیابی و تأثیرات محافظتی آن‌ها بر نورون‌های دوپامینرژیک شرح داده شد به طوری که در مدل حیوانی PD بهبود عملکردی مشاهده گردید. در مدل حیوانی PD مهاجرت گسترده سلول‌های پیوندی به جایگاه آسیب قابل تشخیص بود، علاوه بر آن افزایش در بیان نشانگر نستین<sup>۴۲</sup> نیز مشاهده گردید که نشان از افزایش تمایز سلول‌های بنیادی پیوندی داشت (۴۵).

مطالعات *in vitro* نشان داده‌اند که پیوند MSCs می‌تواند تکثیر، مهاجرت و تمایز NSCs اندوژن را تحریک کند. به‌علاوه اینکه MSCs می‌توانند NSCs اندوژن را وادار به تحریک غیر مستقیم آستروسیت‌ها به ترشح فاکتورهای رشد از جمله فاکتور نوروتروفیک مشتق شده از مغز (BDNF)<sup>۴۳</sup> و فاکتور رشد عصبی (NGF)<sup>۴۴</sup> کنند و حضور این دو فاکتور فرایند نورون‌زایی<sup>۴۵</sup> را گسترش می‌دهد (۴۷). بررسی‌های دیگر و مطالعات صورت گرفته در زمینه پیوند SCs در مسیر درمان PD نشان می‌دهد که MSCs جدا شده از ژله وارتن بند ناف<sup>۴۶</sup> برای تبدیل به نورون‌های دوپامینرژیک مناسب بوده و می‌توان با کشت گام به گام این سلول‌ها در شرایط *in vitro* و در محیط کشت القایی برای نورون به همراه فاکتور  $Shh^{47}$

<sup>40</sup> Substantia nigra

<sup>41</sup> Neuromuscular disorders

<sup>42</sup> Nestin

<sup>43</sup> Brain-derived neurotrophic factor

<sup>44</sup> Nerve growth factor

<sup>45</sup> Neurogenesis

<sup>46</sup> Wharton's jelly of the umbilical cord

<sup>47</sup> Sonic hedgehog

<sup>48</sup> Fibroblast growth factor 8

<sup>49</sup> Striatum

<sup>50</sup> Induced neural precursor cells

<sup>51</sup> Huntingtin

<sup>52</sup> Parkinsonism

AD همچنین منجر به کاهش عملکردهای شناختی و رفتاری مانند مهارت‌های حافظه، تفکر و زبان می‌گردد که در ارتباط با از دست دادن نورون‌های کولینرژیک می‌باشد. یکی از نشانه‌های AD تجمع پلاک‌های آمیلوئیدی<sup>۵۸</sup> در مغز می‌باشد، نکته مهم اینکه در مغز سالم این پلاک‌ها وجود ندارند (۵۷). در واقع می‌توان گفت که از نشانه‌های آسیب‌شناسی اصلی AD، رسوب خارج سلولی پلاک‌های نامحلول پپتید بتا آمیلوئید (A $\beta$ ) در غالب لایه‌های نوروفیبریلاتوری (NFT)<sup>۵۹</sup> و از دست دادن نورون‌های کولینرژیک در ناحیه بازال مغز پیشین<sup>۶۰</sup>، آمیگدال<sup>۶۱</sup>، هیپوکامپ<sup>۶۲</sup>، ناحیه قشر (۵۵) و همچنین التهاب، استرس اکسیداتیو<sup>۶۳</sup>، اختلال در نظم آهن و در نهایت مرگ سلول‌های عصبی می‌باشد (۵۸). بنابراین تنها با ردیابی پلاک A $\beta$  و فرضیه پروتئین تاو هیپرفسفریله<sup>۶۴</sup> نمی‌توان همه نشانه‌های آلزایمر را تشریح نمود (۵۶). نوع نادر AD ریشه ژنتیکی داشته و نتیجه جهش در ژن پروتئین پیش‌ساز آمیلوئیدی (APP)<sup>۶۵</sup> و پرسنیلین ۱ و ۲ (PS1,2)<sup>۶۶</sup> می‌باشد (۵۹).

یکی از اجزای مهم پژوهش در مسیر دستیابی به راهکارهای درمانی برای AD استفاده از مدل‌های حیوانی می‌باشد. بسیاری از مدل‌های حیوانی از جمله سگ، میمون رزوس، مگس سرکه، موش صحرایی و موش مطرح شده است و به طور خاص، مدل موش به دلیل بیشترین شباهت ساختاری CNS با انسان و همچنین کم هزینه بودن ایجاد مدل‌های تراریخته از محبوب‌ترین مدل‌های تحقیقاتی می‌باشد (۵۹). در مطالعه‌ای نشان داده شده است که تری متیل تین (TMT)<sup>۶۷</sup> به‌عنوان یک ترکیب نوروتوکسیک به خصوص در هیپوکامپ عمل می‌کند و تزریق آن با دژنراسیون هیپوکامپ همراه است، در نتیجه موجب اختلالات شناختی و حافظه در انسان و حیوانات می‌شود و می‌توان از TMT برای ایجاد مدل AD استفاده نمود (۶۰).

اگرچه تلاش و مطالعات بسیاری برای کاهش پیشرفت و همچنین بهبود و درمان علائم AD صورت گرفته است، تنها چهار مهار کننده کولین استراز به نام‌های دونیزیل<sup>۶۸</sup>، گالانتامین<sup>۶۹</sup>، ریواستیگمین<sup>۷۰</sup> و تاکرین و همچنین آنتاگونیست NMDAR (ممانتین)<sup>۷۱</sup> توسط FDA برای درمان AD تأیید شده است. با این حال، این داروها برای متوقف کردن یا معکوس کردن روند AD طراحی نشده‌اند اما کاهش عملکرد مغز را جبران می‌کند. به تازگی شواهدی از درمان موفق بیماری‌های

بالینی نشان می‌دهند که BDNF نقش مهمی در بیماری‌های عصبی بر عهده دارد. BDNF به‌عنوان یک عامل نوروتروفیک برای رشد و بقای سلول‌های عصبی و سلول‌های گلیا حیاتی است. بنابراین تنظیم BDNF درون زا را می‌توان کلید درمان بیماری‌های عصبی دانست. در واقع پیوند MSC در بیماران HD می‌تواند به‌عنوان یک راهکار جایگزین برای افزایش بیان BDNF اگزوزن و اندوزن در نظر گرفته شود (۵۴). ESCs و iPSCs توانایی تمایز به هر یک از سلول‌های سه لایه جنینی (اکتودرم، مزودرم و آندودرم) را دارا هستند. پیوند SCS در هر دو مدل ژنتیکی و شیمیایی HD چونندگان با موفقیت همراه بوده است و بررسی‌های انجام شده با استفاده از تجزیه و تحلیل ایمونوفلورسانس جایگزینی سلول‌های آسیب دیده را نشان داده‌اند. سلول‌های پیوند شده نه تنها زنده ماندند بلکه به نورون‌های گابارژژیک در استریاتوم موش تمایز یافتند (۵۳).

موضوع بسیار مهم در درمان سلولی برای HD، مسیر تحویل MSC به مغز است که در مطالعات انجام شده راه‌های گوناگونی بررسی شده است. مسیرهای پیشنهادی برای تحویل MSCs به CNS عبارتند از: پیوند یا تزریق داخل مغزی (نیمکره‌ها یا استریاتوم)، تزریق داخل نخاعی، تزریق سیستمیک یا وریدی (IV)<sup>۵۳</sup>، تزریق داخل نخاعی به همراه IV در فضای اطراف نخاع و حتی تزریق داخل بینی<sup>۵۴</sup> که در مطالعه عدالت منش و همکاران از روش پیوند IV استفاده شده است (۵۴، ۵۳). به طور کلی در تمامی مطالعات انجام شده در مدل‌های حیوانی HD با استفاده از پیوند MSC، بهبود رفتاری و حافظه، کاهش آسیب‌های مغزی، بهبود تخریب استریاتوم و افزایش بیان فاکتورهای رشد استریاتال<sup>۵۵</sup> مشاهده گردید و اکثر محققین این نتایج را به اثر محافظت نورونی MSCs نسبت می‌دهند (۵۵).

### ۳-۲ بیماری آلزایمر

بیماری آلزایمر اولین بار توسط دکتر آلوئیس آلزایمر<sup>۵۶</sup> در سال ۱۹۰۶ تشخیص داده شد (۵۶) و به‌عنوان یک کلاس پیچیده و ناتوان کننده از بیماری‌های مغزی معرفی می‌گردد که معمولاً در افراد ۶۵ سال به بالا بروز کرده و باعث از دست رفتن پیشرونده نورون‌ها در هیپوکامپ و قشر مغز می‌گردد. در واقع سلول‌های مغزی مورد نیاز برای پردازش، ذخیره و بازیابی اطلاعات از بین می‌روند که از ویژگی‌های فرایند تحلیل عصبی<sup>۵۷</sup> می‌باشد.

<sup>53</sup> Intravenous

<sup>54</sup> Intranasal

<sup>55</sup> Striatal growth factors

<sup>56</sup> Alois alzheimer

<sup>57</sup> Neurodegeneration

<sup>58</sup> Plaques of amyloid

<sup>59</sup> Neurofibrillary tangles

<sup>60</sup> Basal forebrain

<sup>61</sup> Amygdala

<sup>62</sup> Hippocampus

<sup>63</sup> Oxidative stress

<sup>64</sup> Hyperphosphorylated Tau hypotheses

<sup>65</sup> Amyloid precursor protein

<sup>66</sup> Presenilin

<sup>67</sup> Trimethyltin

<sup>68</sup> Donepezil

<sup>69</sup> Galantamine

<sup>70</sup> Reivastigmine

<sup>71</sup> Memantine

پیش رو می‌توان به عدم دسترسی کافی به سلول‌ها، روش‌های دردناک و تهاجمی برداشت سلول‌ها، خاصیت تومورزایی سلول‌های بنیادی، مرگ سلول‌های پیوند شده و رد پیوند توسط سیستم ایمنی اشاره نمود. بنابراین، دسترسی غیر تهاجمی به سلول‌های بنیادی، ارائه روش‌های مؤثر و کم هزینه برای جمع‌آوری و همچنین تعیین سرنوشت نهایی تمایز سلول‌های بنیادی از اهمیت ویژه‌ای برخوردار می‌باشد.

امروزه مسائل اخلاقی و عملی به کارگیری برخی منابع سلول‌های بنیادی مانند سلول‌های بنیادی جنینی، استفاده بالینی آن‌ها را به طور گسترده‌ای محدود می‌کند. بنابراین، دسترسی غیر تهاجمی و آسان به یک منبع سلولی جایگزین ضروری است. همچنین، برداشت غیر تهاجمی سلول‌های بنیادی مورد بحث قرار گرفته و درمان‌های مبتنی بر سلول‌های بنیادی یک راهکار امیدوار کننده برای بیماری‌های عصبی می‌باشد. امروزه ادارار به‌عنوان یک منبع نوین از سلول‌های بنیادی معرفی می‌گردد و سلول‌های بنیادی مشتق شده از ادارار دارای ویژگی‌های بیولوژیکی مشابه سلول‌های بنیادی مزانشیمی مانند کلون‌زایی، پتانسیل پرتوانی، الگوهای رشد سلولی، ظرفیت گسترش، خواص منحصر به فردی مانند رگ‌زایی، پتانسیل تمایزی بالا، ثبات کروموزومی، تعدیل سیستم ایمنی، ظرفیت خود نوزایی بالا، خواص پاراکراین، بیان بیشترین نشانگرهای سلول‌های بنیادی مزانشیمی و ملاحظات اخلاقی بسیار کم به دلیل دفعی بودن مایع ادارار می‌باشند. از آنجا که در آسیب‌های عصبی و نخاعی احتمال بهبود بیماری و درصد موفقیت با دارو درمانی پایین است، درمان با سلول‌های بنیادی می‌تواند به‌عنوان روشی نوین در درمان این قبیل بیماری‌ها به کار رود. به دلیل اثبات توانایی نوروژنیک USCs و توان تمایزی این سلول‌ها به سلول‌های اجدادی عصبی، این سلول‌ها گزینه مناسبی برای مهندسی بافت، پزشکی احیاء کننده و درمان‌های مبتنی بر سلول به حساب می‌آیند. در این مطالعه مروری نیز با توجه به منابع و تحقیقات انجام شده و ضمن معرفی رده جدیدی از سلول‌های بنیادی یعنی سلول‌های بنیادی مشتق شده از ادارار، نشان داده شده است که پیوند سلول‌های بنیادی می‌تواند به طور چشمگیری در درمان بیماری‌های عصبی و تحلیل برنده آن مؤثر باشد.

تحلیل برنده عصبی از جمله AD با استفاده از SCs به دست آمده است که می‌توان به استفاده از MSCs، NSCs و iPSCs اشاره نمود (۶۱). علاوه بر تزریق IV، از دیگر مسیرهای مختلف پیوند MSCs می‌توان به تزریق مستقیم به بافت آسیب دیده (به‌عنوان مثال داخل مغزی)، تزریق درون بطنی یا داخل نخاعی و همچنین داخل بینی اشاره کرد (۵۵).

MSCs پس از تزریق وریدی می‌توانند به سایت‌های آسیب یا التهابی مهاجرت کنند. اثرات پاراکراین MSCs از جمله تولید فاکتورهای رشد و سایتوکین‌های ضد التهابی و همچنین تأثیرات عمیق ضد آپوپتوتیک، بازسازی نورونی، میلین سازی مجدد و تعدیل سیستم ایمنی را به شدت اعمال و القاء می‌کنند. MSCs همچنین سطوح  $\alpha\beta$  را با تحت تأثیر قرار دادن آمیلوئیدوژنز<sup>۷۲</sup> و  $\alpha\beta$  میکروگلیا<sup>۷۳</sup> کاهش می‌دهند و همچنین با کاهش بیان APP و  $\gamma$ -سکرتاز<sup>۷۴</sup> کاهش قابل توجهی در رسوب  $A\beta$  رخ می‌دهد که در نتیجه عملکردهای شناختی بهبود می‌یابند. MSCs با ترشح عوامل نوروتروفیک مانند فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGF)<sup>۷۵</sup>، BDNF، IGF-1، VEGF و فاکتور رشد فیبروبلاست-۲ (FGF-2)<sup>۷۶</sup> در بافت مغز ممکن است نورون‌زایی درون‌زا، رگ‌زایی و حفاظت عصبی را القاء کنند. همچنین MSCs پیوند شده به بطن جانبی<sup>۷۷</sup>، به هیپوکامپ و ناحیه ژيروس دندانی (DG)<sup>۷۸</sup> هیپوکامپ مهاجرت کرده و نورون‌زایی در هیپوکامپ را افزایش می‌دهند. گزارش‌هایی مبنی بر اثرات مهاری MSCs بر پروتئین تاو هم در دست می‌باشد به طوری که تزریق مستقیم MSCs به درون هیپوکامپ منجر به کاهش مقادیر پروتئین تاو فسفریله می‌گردد (۶۱).

### نتیجه‌گیری

امروزه کاربرد بالقوه سلول‌های بنیادی انسان به‌عنوان یک مرز در پزشکی مطرح شده است که مباحث عمده آن در بازسازی بافت‌ها، ارگان‌ها و پزشکی ترمیمی می‌باشد. همچنین، پزشکی ترمیمی می‌تواند برای روش بالقوه و هیجان انگیز درمان‌های مبتنی بر سلول در شرایط *in vivo* و *in vitro* برای بسیاری از بیماری‌ها مورد استفاده قرار گیرد. در مسیر درمان‌های مبتنی بر سلول و کاربرد سلول‌های بنیادی، ردیابی دقیق و شناسایی یک منبع سلولی ایده آل برای بازسازی بافت یک چالش بزرگ محسوب می‌گردد و از دیگر موانع مهم

<sup>72</sup> Amyloidogenesis

<sup>73</sup> Microglia

<sup>74</sup>  $\gamma$ -Secretase

<sup>75</sup> Vascular endothelial growth factor

<sup>76</sup> Fibroblast growth factor

<sup>77</sup> Lateral ventricle

<sup>78</sup> Dentate gyrus



## منابع

- Ramaswamy S, Jain S, Ravindran V. Hematopoietic stem cell transplantation for auto immune rheumatic diseases. *World J Transplant.* 2016; 6(1): 199-205.
- Łyczkowska-Piotrowska J, Radzikowska E, Walecka I, Maciejewski R. The use of stem cells in some rheumatic diseases. *Pol Merkur Lekarski.* 2016; 40(235): 56-60.
- Hashemzadeh M R, 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.
- Accomasso L, Gallina C, Turinnetto V, Giachino C. Stem cell tracking with nanoparticles for regenerative medicine purposes: an overview. *Stem Cells Int.* 2016; 2016: 7920358. doi: 10.1155/2016/7920358.
- Fu L, Liu Y, Zhang D, Xie J, Guan H, Shang T. Beneficial effect of human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells on an endotoxin-induced rat model of preeclampsia. *Exp Ther Med.* 2015; 10(5): 1851-6.
- Friedenstein AJ, Piatetzky-Shapiro II, Petrakova KV. Osteogenesis in transplants of bone marrow cells. *J Embryol Exp Morphol.* 1966; 16(3): 381-90.
- Tao H, Han Z, Han ZC, Li Z. Proangiogenic features of mesenchymal stem cells and their therapeutic applications. *Stem Cells Int.* 2016; 2016: 1314709. doi: 10.1155/2016/1314709.
- Tran C, Damaser MS. Stem cells as drug delivery methods: application of stem cell secretome for regeneration. *Adv Drug Deliv Rev.* 2015; 82: 1-11.
- Evans MJ, Kaufman MH. Establishment in culture of pluripotential cells from mouse embryos. *Nature.* 1981; 292(5819): 154-6.
- Martin GR. Isolation of a pluripotent cell line from early mouse embryos cultured in medium conditioned by teratocarcinoma stem cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1981; 78(12): 7634-8.
- Klein D. Vascular wall-resident multipotent stem cells of mesenchymal nature within the process of vascular remodeling: cellular basis, clinical relevance, and implications for stem cell therapy. *Stem Cells Int.* 2016; 2016: 1905846. doi: 10.1155/2016/1905846.
- Cheng H, Liu X, Hua R, Dai G, Wang X, Gao J, An Y. Clinical observation of umbilical cord mesenchymal stem cell transplantation in treatment for sequelae of thoracolumbar spinal cord injury. *J Transl Med.* 2014; 12: 253. doi: 10.1186/s12967-014-0253-7.
- Hung SC, Chen NJ, Hsieh SL, Li H, Ma HL, Lo WH. Isolation and characterization of size-sieved stem cells from human bone marrow. *Stem Cells.* 2002; 20: 249-58.
- Bagherpoor AJ, Bahrami AR, Matin MM, Mahdavi-Shahri N, Edalatmanesh MA. Investigating the effects of vitreous humour (crude extract) on growth and differentiation of rat mesenchymal stem cells (rMSCs) and human NTERA2 cells. *Tsitol Genet.* 2010; 44(6): 15-21.
- Edalatmanesh MA, Bahrami AR, Hosseini E, Hosseini M, Khatamsaz S. Bone marrow derived mesenchymal stem cell transplantation in cerebellar degeneration: a behavioral study. *Behav Brain Res.* 2011; 225(1): 63-70.
- 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.
- 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.
- 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.
- Li CS, Yang P, Ting K, Aghaloo T, Lee S, Zhang Y, et al. Fibromodulin reprogrammed cells: A novel cell source for bone regeneration. *Biomaterials.* 2016; 83: 194-206.
- Hartman ME, Dai DF, Laflamme MA. Human pluripotent stem cells: prospects and challenges as a source of cardiomyocytes for in vitro modeling and cell-based cardiac repair. *Adv Drug Deliv Rev.* 2016; 96: 3-17.
- Arcolino FO, Zia S, Held K, Papadimitriou E, Theunis K, Bussolati B, et al. Urine of preterm neonates as a novel source of kidney progenitor cells. *J Am Soc Nephrol.* 2016; 27(9): 2762-70.

22. Cantley LG, Colangelo CM, Stone KL, Chung L, Belcher J, Abbott T, et al. Development of a targeted urine proteome assay for kidney diseases. *Proteomics Clin Appl.* 2016; 10(1): 58-74.
23. Si-Tayeb K, Idriss S, Champon B, Caillaud A, Pichelin M, Arnaud L, et al. Urine-sample-derived human induced pluripotent stem cells as a model to study PCSK9-mediated autosomal dominant hypercholesterolemia. *Dis Model Mech.* 2016; 9(1): 81-90.
24. Zhang D, Wei G, Li P, Zhou X, Zhang Y. Urine-derived stem cells: a novel and versatile progenitor source for cell-based therapy and regenerative medicine. *Genes Dis.* 2014; 1(1): 8-17.
25. Guan J, Zhang J, Li H, Zhu Z, Guo S, Niu X, et al. Human urine derived stem cells in combination with  $\beta$ -TCP can be applied for bone regeneration. *PLoS ONE.* 2015; 10(5): e0125253.
26. Kang HS, Choi SH, Kim BS, Choi JY, Park GB, Kwon TG, et al. Advanced properties of urine derived stem cells compared to adipose tissue derived stem cells in terms of cell proliferation, immune modulation and multi differentiation. *J Korean Med Sci.* 2015; 30(12): 1764-76.
27. Bharadwaj S, Liu G, Shi Y, Market C, Andersson KE, Atala A, et al. Characterization of urine-derived stem cells obtained from upper urinary tract for use in cell-based urological tissue engineering. *Tissue Eng Part A.* 2011; 17(15-16): 2123-2132.
28. Dong X, Zhang T, Liu Q, Zhu J, Zhao J, Li J, et al. Beneficial effects of urine-derived stem cells on fibrosis and apoptosis of myocardial, glomerular and bladder cells. *Mol Cell Endocrinol.* 2016; 427: 21-32.
29. Oliveira-Arcolin F, Tort-Piella A, Papadimitrio E, Bussolati B, Antonie DJ, Murray P, et al. Human urine as a noninvasive source of kidney cells. *Stem Cells Int.* 2015; 2015: 1-7.
30. Qin D, Long T, Deng J, Zhang Y. Urine-derived stem cells for potential use in bladder repair. *Stem Cell Res Ther.* 2014; 5(3): 69. doi: 10.1186/scrt458.
31. Guan JJ, Niu X, Gong FX, Hu B, Guo SC, Lou YL, et al. Biological characteristics of human-urine-derived stem cells: potential for cell-based therapy in neurology. *Tissue Eng Part A.* 2014; 20(13-14): 1794-806.
32. Raab S, Klingenstein M, Liebau S, Linta L. A comparative view on human somatic cell sources for ipsc generation. *Stem Cells Int.* 2014; 2014: 768391. doi: 10.1155/2014/768391.
33. Zhou S, Zhang K, Atala A, Khoury O, Murphy SV, Zhao W, et al. Stem cell therapy for treatment of stress urinary incontinence: the current status and challenges. *Stem Cells Int.* 2016; 2016: 1-7.
34. Bharadwaj S, Liu G, Shi Y, Wu R, Yang B, He T, et al. Multipotential differentiation of human urine-derived stem cells: potential for therapeutic applications in urology. *Stem Cells.* 2013; 31(9): 1840-56.
35. Lang R, Liu G, Shi Y, Bharadwaj S, Leng X, Zhou X, et al. Self-renewal and differentiation capacity of urine-derived stem cells after urine preservation for 24 hours. *PLoS One.* 2013; 8(1): e53980.
36. Atala A, Bauer SB, Soker S, Yoo JJ, Retik AB. Tissue-engineered autologous bladders for patients needing cystoplasty. *Lancet.* 2006; 367(9518): 1241-6.
37. Lee JN, Chun SY, Lee HJ, Jang YJ, Choi SH, Kim DH, et al. Human urine-derived stem cells seeded surface modified composite scaffold grafts for bladder reconstruction in a rat model. *J Korean Med Sci.* 2015; 30(12): 1754-63.
38. Aicher WK, Hart ML, Stallkamp J, Klünder M, Ederer M, Sawodny O, et al. Towards a treatment of stress urinary incontinence: application of mesenchymal stromal cells for regeneration of the sphincter muscle. *J Clin Med.* 2014; 3(1): 197-215.
39. Moschidou D, Corcelli M, Hau KL, Ekwalla VJ, Behmoaras JV, De-Coppi P, et al. Human chorionic stem cells: podocyte differentiation and potential for the treatment of alport syndrome. *Stem Cells Dev.* 2016; 25(5): 395-404.
40. Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell.* 2006; 126(4): 663-76.
41. Wang L, Li X, Huang W, Zhou T, Wang H, Lin A, et al. TGF $\beta$  signaling regulates the choice between pluripotent and neural fates during reprogramming of human urine derived cells. *Sci Rep.* 2016; 6: doi:10.1038/srep22484.
42. Wang L, Huang W, Su H, Xue Y, Su Z, et al. Generation of integration-free neural progenitor cells from cells in human urine. *Nat Methods.* 2013; 10(1): 84-9.
43. Alper J. Geron gets green light for human trial of ES cell-derived product. *Nat Biotech.* 2009; 27, 213. doi:10.1038/nbt0309-213a.
44. Holvoet B, De-Waele L, Quattrocchi M, Gheysens

- O, Sampaolesi M, Verfaillie CM, et al. Increased understanding of stem cell behavior in neurodegenerative and neuromuscular disorders by use of noninvasive cell imaging. *Stem Cells Int.* 2016; 2016: 1-20.
45. Haiyan H, Rensong Y, Guoqin J, Xueli Z, Huaying X, Yanwu X. Effect of astragaloside iv on neural stem cell transplantation in alzheimer's disease rat models. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2016; 2016: 1-8.
46. Shen Y, Huang J, Liu L, Xu X, Han Ch, Zhang G, et al. A compendium of preparation and application of stem cells in parkinson's disease: current status and future prospects. *Front Aging Neurosci.* 2016; 8: 117.
47. Fu YS, Cheng YC, Lin MY, Cheng H, Chu PM, Chou, SC, et al. Conversion of human umbilical cord mesenchymal stem cells in wharton's jelly to dopaminergic neurons in vitro: potential therapeutic application for Parkinsonism. *Stem Cells.* 2006; 24(1): 115-24.
48. Kang J, Tang B, Guo J. The progress of induced pluripotent stem cells as models of parkinson's disease. *Stem Cells Int.* 2016; 2016: 1-6.
49. Soylyu-Kucharz R, Baldo B, Petersén Å. Metabolic and behavioral effects of mutant huntingtin deletion in sim1 neurons in the BACHD mouse model of Huntington's disease. *Sci Rep.* 2016; 6: 28322. doi: 10.1038/srep28322.
50. Pagano G, Niccolini F, Politis M. Current status of PET imaging in Huntington's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2016; 43: 1171-82.
51. Im W, Kim M. Cell therapy strategies vs. paracrine effect in huntington's disease. *J Mov Disord.* 2014; 7(1): 1-6.
52. Chen Y, Carter RL, Cho IK, Chan AWS. Cell-based therapies for Huntington's disease. *Drug Discov Today.* 2014; 19(7): 980-4.
53. Edalatmanesh MA, Matin MM, Neshati Z, Bahrami AR, 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.
54. Kerkis I, Haddad MS, Valverde CW, Glosman S. Neural and mesenchymal stem cells in animal models of Huntington's disease: past experiences and future challenges. *Stem Cell Res Ther.* 2015; 6: 232. doi: 10.1186/s13287-015-0248-1.
55. Zhang W, Jiao B, Zhou M, Zhou T, Shen L. Modeling Alzheimer's disease with induced pluripotent stem cells: current challenges and future concerns. *Stem Cells Int.* 2016; 2016: 7828049. doi: 10.1155/2016/7828049.
56. Sarkar A, Irwin M, Singh A, Riccetti M, Singh A. Alzheimer's disease: the silver tsunami of the 21st century. *Neural Regen Res.* 2016; 11(5): 693-7.
57. Hughes RE, Nikolic K, Ramsay RR. One for all? hitting multiple alzheimer's disease targets with one drug. *Front Neurosci.* 2016; 10: 177. doi: 10.3389/fnins.2016.00177.
58. Hollands C, Bartolotti N, Lazarov O. Alzheimer's disease and hippocampal adult neurogenesis; exploring shared mechanisms. *Front Neurosci.* 2016; 10: 178. doi: 10.3389/fnins.2016.00178.
59. Javaid FZ, Brenton J, Guo L, Cordeiro MF. Visual and ocular manifestations of alzheimer's disease and their use as biomarkers for diagnosis and progression. *Front Neurol.* 2016; 7: 55. doi: 10.3389/fneur.2016.00055.
60. Golestani S, Edalatmanesh MA, Hosseini M. The effects of sodium valproate on learning and memory processes in trimethyltin model of alzheimer's disease. *Shefaye Khatam.* 2014; 2(3): 19-26.
61. Amemori T, Jendelova P, Ruzicka J, Machova Urdzikova L, Sykova E. Alzheimer's disease: mechanism and approach to cell therapy. *Int J Mol Sci.* 2015; 16(11): 26417-51.