

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

Noushin Gashmardi¹, Mohammad Amin Edalatmanesh^{2*}

¹Farhangian University, Tehran, Iran

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

Article Info:

Received: 14 Jul 2016

Revised: 2 Sep 2016

Accepted: 22 Sep 2016

ABSTRACT

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

Key words:

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

*Corresponding Author: Mohammad Amin Edalatmanesh

E-mail: amin.edalatmanesh@gmail.com

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

*نوشین گشمردی^۱، محمد امین عدالت منش^۲

دانشگاه فرهنگیان، تهران، ایران

^۲گروه فیزیولوژی، دانشکده علوم، واحد شیراز، دانشگاه آزاد اسلامی، شیراز، ایران

اطلاعات مقاله:

تاریخ پذیرش: ۱ مهر ۱۳۹۵

اصلاحیه: ۱۲ شهریور ۱۳۹۵

تاریخ دریافت: ۲۴ تیر ۱۳۹۵

چکیده

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

کلید واژه‌ها:

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

* نویسنده مسئول: محمد امین عدالت منش

آدرس الکترونیکی: amin.edalatmanesh@gmail.com

مقدمه

سلول، نقص ATPase و افزایش کلسیم داخل سلولی می‌گردد.^۴ سمتی تحریکی گلوتامات: با فعال شدن بیش از حد گیرنده‌های گلوتامات به دنبال SCI مرگ سلولی اتفاق می‌افتد.^۵ آپوپتوز که در جمعیت‌هایی از نورون‌ها، اولیگودنдрوسیت‌ها، میکروگلیاهای و شاید استرووسیت‌ها بعد از SCI دیده شود^(۱۱). همچنین فعالسازی انواع پروتئازها از جمله کاسپازها، فسفولیپازها، اندونوکلئازها، متالوپروتئینازها و آپوپتوز که منجر به گسترش آسیب می‌شوند، است^(۷). نتایج این اتفاقات تشکیل جوشگاه گلیال^۶ است که مانعی فیزیکی برای رشد مجدد آکسونی می‌باشد^(۱۲).

در بیماری‌ای^۷، التهاب به عنوان یک عامل کلیدی با فعالسازی میکروگلیا و آزادسازی سایتوکین‌های پیش التهابی IL-1 β ^۸ و TNF- α ^۹ که مکانیسم درد را افزایش می‌دهند و عامل عمدۀ دردهای نوروپاتیک پس از SCI است و همچنین سایتوکین‌ها با تغییر در نفوذپذیری عروق و آسیب بر ارگان‌های مختلف باعث از دست دادن دایمی عملکرد حرکتی، حسی و اتونوم به دلیل ناتوانی در ترمیم سیستم عصبی پستانداران بالغ می‌شوند. علی‌رغم بسیاری از مطالعات تجربی، تاکنون در روند تحقیقات، هیچ درمان مؤثری که بتواند اثرات مخرب آسیب ثانویه را پس از آسیب نخاعی از بین ببرد وجود ندارد.

با توجه به اثرات فیزیکی، روانی و اقتصادی این ضایعات بر افراد و بر جامعه نیاز به درمان‌های پزشکی لازم و ضروری است. توانایی ترمیم سیستم عصبی مرکزی^{۱۰} بعد از آسیب شدیداً محدود است. ناتوانی در ترمیم و دستخوش تغییر شدن پس از آسیب می‌تواند ناشی از عدم تعادل بین فاکتورهای مهاری رشد و فاکتورهای افزایش دهنده رشد به نفع فاکتورهای مهاری باشد. در راهبردهای^{۱۱} ترمیم SCI علاوه بر جرمان سلولی، جایگزینی پارانشیم دژنره شده نخاع از طریق داربست‌های حمایت کننده رشد آکسون، تحويل موضعی مولکول‌هایی که رشد و ترمیم را افزایش می‌دهند و همچنین میلین سازی مجدد آکسون‌های ترمیم شده نیاز است. در حال حاضر سلول‌های بنیادی قابلیت‌های درمانی در ترمیم بافت‌های مختلف را نشان داده‌اند. پیوند سلول ممکن است با استفاده از ترشح مولکول‌های نوروتروفیک در محل آسیب برای افزایش ظرفیت ترمیم، فراهمی داربستی برای ترمیم آکسون‌ها و جایگزینی نورون‌ها و سلول‌های عصبی از دست رفته، ترمیم عصبی را افزایش داده و اختلال عملکرد عصبی مثلاً در آسیب نخاعی را برطرف کند^(۱۳).

¹ Spinal cord injury

² Excitotoxicity

³ Thrombosis

⁴ Oxidative stress

⁵ Scar glial

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

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

آسیب ثانویه توسط مجموعه متعددی از واکنش‌های سلولی، مولکولی و بیوشیمی میانجی‌گری می‌شود. آبشار واکنش‌ها در این مرحله شامل: ۱- تغییرات عروقی مثل اسپاسم عروق، خونریزی، ترومبوز^{۱۲}، شکسته شدن سد خونی-مغزی و ارتashاج سلول‌های التهابی است که باعث ادم، نکروز و ایسکمی می‌شود^(۹). ۲- تشکیل رادیکال آزاد و پر اکسیداسیون لیپید: SCI باعث واکنش استرس اکسیداتیو^{۱۳} سریع و شدید می‌شود که مرگ نورون‌ها و کاهش جریان خون نخاعی و در نتیجه ادم و پاسخ التهابی را به دنبال دارد^(۱۰). ۳- اختلال در تعادل یونی K^+ ، Na^+ و Ca^{2+} که باعث دپلاریزاسیون غشای

⁶ Pathogenesis

⁷ Interleukin-1 beta

⁸ Tumor necrosis factor alpha

⁹ Central nervous system

¹⁰ Strategies

منبع اتو لوگ سلولی برای درمان بیماری های مانند بیماری های قلبی و عروقی^(۲۷)، بیماری کبد^(۲۸)، بیماری های سیستم عصبی^(۲۹) و آسیب نخاع^(۳۰) مورد استفاده قرار گیرند. در شرایط آزمایشگاهی، سلول های بنیادی بالغ جدا شده و کشت شده ممکن است در شرایط مناسب تمایز یابند و به دودمان های مختلف به شیوه های کنترل شده تبدیل شوند سلول های بنیادی بالغ قابلیت های تمایزی محدود تر دارند و چند توان نامیله می شوند^(۳۱). سلول های بنیادی چند توان ذاتاً محدود به تمایز به سلول های دودمانی که از آن ها مشتق شده اند هستند. سلول های بنیادی یا سلول های مشتق شده از سلول های بنیادی، به سادگی می توانند برای جایگزینی سلول های از دست رفته مانند الیگو دوندرو سیت ها، نورون ها، نورون های حرکتی و آسترو سیت ها استفاده شوند^(۳۲). همچنین این سلول ها ممکن است از طریق ترشح فاکتور هایی که محافظت عصبی و یا افزایش دهنده ترمیم عصبی هستند مانند سایت و کین ها و فاکتور های رشد، اثر درمانی را باعث شوند (تصویر ۱).

در تحقیقات به منظور درمان آسیب نخاع، به محدودیت بازسازی خود به خودی و رشد مجدد بخش پروگریمال نخاع آسیب دیده توجه می گردد. درمان ها باید هم بر روی مکانیسم های عصبی ذاتی و هم بر ماتریکس خارج سلولی (ECM)^(۱۲) و بر سلول های غیر عصبی خارج از محل ضایعه به ویژه نوروفیل ها و میکرو گلیاهای عمل کنند. پیشرفت های اخیر در بیولوژی سلول های بنیادی، ابزار های جدیدی را در راهبردهای درمانی در آسیب و بیماری های تحلیل برنده عصبی^(۱۳) با هدف جایگزینی سلول و حمایت نوروفیک فراهم کرده است^(۳۳).

هدف بالقوه روش های بهینه سازی بهبود عملکردی پس از آسیب نخاعی شامل: به حداقل رساندن پیشروی آسیب ثانویه، دستکاری محیط مهاری عصبی در نخاع، جایگزینی بافت از دست رفته با سلول های پیوندی یا پیوندهای عصب محیطی، میلین سازی مجدد آکسون های برنه (بدون میلین) و به حداقل رساندن پتانسیل ترمیمی ذاتی سلول های پیش ساز آندوژن و همچنین جایگزین کردن سلول های از دست رفته می باشد^(۳۴).

انواع سلول های بنیادی در درمان آسیب های نخاعی

برخی از سلول های بنیادی از جمله سلول های پیش ساز الیگو دوندرو سیت (OPCs)^(۱۴)، سلول های بنیادی عصبی^(۱۵) و سلول های بنیادی مزانشیمی (MSCs)^(۱۶) و سلول های بنیادی خون ساز (HSCs)^(۱۷) در روش های مبتنی بر سلول بنیادی برای درمان SCI در

سلول های بنیادی و راهبرد درمانی آسیب نخاعی

سلول های بنیادی به عنوان یکی از پاسخ دهنده گان به آسیب ها به خوبی شناخته شده اند و دارای ظرفیت افزایش رگ زایی^(۱۸)، تعدیل التهاب و ترشح ترکیبات نوروفیک هستند. حتی سلول های بنیادی درون نخاع آسیب دیده، نقش فعالی در کاهش آسیب غیر مستقیم به نورون های اطراف را نشان می دهند^(۱۹). بنابراین از اهداف پیوند سلولی بعد از آسیب نخاع می توان به پر کردن حفره آسیب با ایجاد پلی بین لبه های نواحی موجود، جایگزینی سلول های مرده (نورون یا سلول میلینه شده) و ایجاد یک محیط مساعد برای ترمیم آکسون اشاره نمود^(۲۰). دیدگاه مبتنی بر سلول درمانی با استفاده از دودمان های مختلف سلول های بنیادی به عنوان بالقوه ترین درمان آسیب های نخاعی در نظر گرفته می شود^(۲۱). سلول های بنیادی از نظر فیزیولوژی به سه دسته روانی، جنینی و بالغ طبقه بندی می شوند. آن ها در منشأ، توانایی های تمایز و تکثیر و ثبات تلومرشان با هم تفاوت دارند.

سلول های بنیادی بالغ بخشی از سلول های اختصاصی بافت افراد پس از تولد می باشند که متعهد به تمایز هستند. به عبارتی سلول های بنیادی بالغ "یک مخزن" از سلول ها در مراحل مختلف تکامل را تشکیل می دهند و توانایی منحصر به فرد خود تجدیدی و تمایز به انواع زیبادی از سلول های تخصصی را دارا می باشند^(۲۲).

سلول های بنیادی بالغ علاوه بر پتانسیل ترمیمی، اثرات مفیدی از قبیل ضد آپوپتوز، ضد التهاب، کاهش ماتریکس خارج سلولی، تناوب انقباضی و ضد هیپر تروفی نیز دارند. این سلول ها نقش مهمی در بازسازی بافت و حفظ هموستاز از طریق تأمین جایگزینی سلول ها در مسیر چرخه سلولی ایفاء می کنند^(۲۳).

سلول های بنیادی بالغ از بافت هایی همچون بافت چربی^(۱۹)، خون بند ناف^(۲۰)، جفت^(۲۱)، پوست^(۲۲)، ماهیچه قلبی^(۲۳)، پالپ دندان^(۲۴)، آندومتر^(۲۵) و مغز استخوان^(۲۶) جدا سازی می شوند. اگرچه برخی بافت ها مانند: خون، پوست، روده، دستگاه تنفسی و بیضه، همیشه باید تجدید شوند اما اکثر سلول ها و بافت ها در پستانداران بالغ گردش بسیار کم در شرایط عادی نشان می دهند؛ برخی همچون قلب قدرت ترمیم کم و برخی دیگر مانند کبد قدرت ترمیم نسبتاً خوبی دارند. این مشاهدات به عنوان وجود و عملکرد سلول های بنیادی در برخی از بافت ها با قدرت ترمیمی بالا و عدم عملکرد سلول های بنیادی در بافت های دیگر تفسیر شده است. این سلول ها می توانند به عنوان

¹¹ Angiogenic

¹² Extra cellular matrix

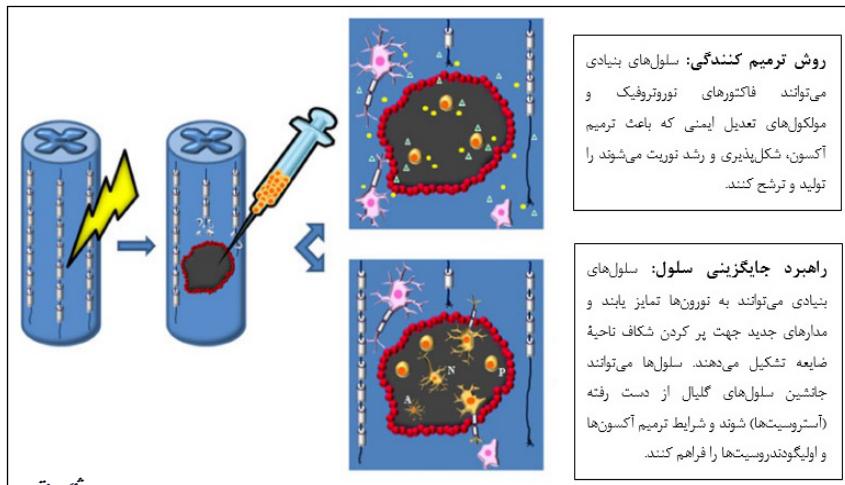
¹³ Neurodegenerative

¹⁴ Oligodendrocyte progenitor cells

¹⁵ Neural stem cells

¹⁶ Mesenchymal stem cells

¹⁷ Hematopoietic stem cells



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

و آستروسیت‌ها) هستند.^(۴۲) پیوند NSCs به محل‌های SCI منجر به یکپارچه سازی و بهبود عملکردی می‌شود اما سلول‌های پیوند شده تا حد زیادی به آستروسیت‌ها و الیگودندروسیت‌ها تمایز می‌یابند.^(۴۳) و باعث بهبود بالینی به دنبال تزریق داخل بطنی، داخل وریدی، داخل نخاعی یا داخل صفاقی به مدل‌های حیوانی دمیلینه یا دیس میلینه می‌شوند.^(۴۴) عدم استفاده در درمان SCI به دلیل موانع در مسائل اخلاقی (منشاء دستیابی به این سلول‌ها) و مسائل عملی (منابع محدود در جداسازی این سلول‌ها) است.^(۴۵)

سلول‌های بنیادی مغز استخوان

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

HSCs و MSCs توأیی تشکیل سلول‌های دودمان گلیال و عصبی در پاسخ به انواع مختلف القای ژنتیکی، شیمیایی

نظر گرفته شده است.^(۴۹)

سلول‌های پیش‌ساز اوپیگودندروسیت

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

سلول‌های بنیادی عصبی

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

¹⁸ Glial cell line- derived neurotrophic factor

¹⁹ Insulin like growth factor 1

²⁰ Human oligodendrocyte progenitor cells

²¹ Embryonic stem cell

²² Induced pluripotent stem cells

²³ Bone marrow stem cells

شناخت

عروقی، فاکتور رشد کبدی و NT-3^{۲۴} هستند که به طور قابل توجهی بهبود عملکردی و بقای نورون‌ها را افزایش می‌دهند. انسان نیز می‌تواند به طور ژنتیکی برای ترشح بیشتر تغییر یابند و در نتیجه بهبود عملکرد را افزایش دهند (۵۹).

نتیجه‌گیری

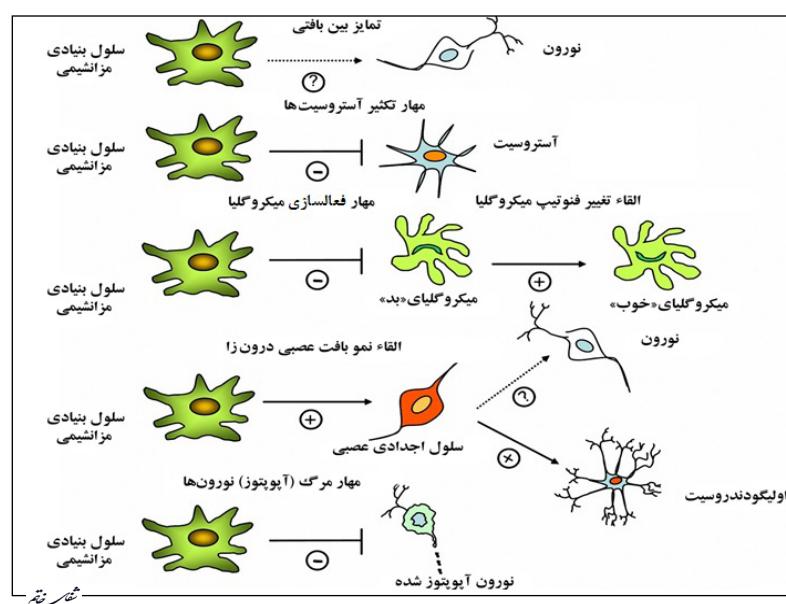
MSCs موجب ناتوانی افراد خصوصاً در سن جوانی و نیز افزایش هزینه‌های خدماتی می‌گردد. بنابراین یافتن راه‌هایی برای درمان آن نیاز می‌باشد. در درمان‌های بالینی، موانع موجود در CNS بزرگسالان؛ یعنی خطرات مرتبط با رد، تکثیر بیش از حد، جوشگاه گلیال، تعیین نوع سلول‌های محدودیت‌های میکرو محیطی و مشکلات در بقاء سلول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

و یا فیزیولوژیکی را دارند (۴۹)–(تصویر ۲).

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

این سلول‌ها ممکن است محیط مطلوب‌تری از طریق تعديل پاسخ ایمنی در نتیجه محدود کردن آسیب (۵۳)، بیان فاکتورهای رشد و سایتوبکین‌ها (۵۴)، بهبود رگسازی، فراهمی بستر رشد و یا مانع از تشکیل حفره (۵۵) را فراهم کنند. MSCs می‌توانند از بافت‌های عصبی و بالغ جدا شوند که متابع اصلی آن در بزرگسالان مغز استخوان و خون بند ناف در جنین‌ها و نوزادان می‌باشد. علاوه بر این MSCs از جفت و ماهیچه اسکلتی نیز جداسازی می‌شود (۵۶). این سلول‌ها می‌توانند به عنوان پیوندهای سلولی اتلولوگ استفاده شوند. از فواید استفاده از این سلول‌ها در پیوند، عملکرد التهابی و تعديل ایمنی آن‌ها می‌باشد (۴۷). این سلول‌ها موجب بهبود حرکت، کاهش کاسپیاز ۳ و در نتیجه آپوپتوز و مرگ سلول و همچنین کاهش TNF- α و التهاب در موس‌هایی با آسیب نخاعی می‌گردد (۵۷).

با وجود اینکه آن‌ها می‌توانند به سرعت و به طور گستره‌ای در کشت‌های سلولی گسترش یابند و شواهدی دال بر تومورزایی این سلول‌ها در شرایط *in vivo* وجود ندارد، همچنین آن‌ها ظرفیت بالایی برای افزایش حفظ بافت، کاهش اندازه آسیب و افزایش بهبود عملکرد دارند (۵۸). این سلول‌ها قادر به تولید تعدادی از فاکتورهای رشد در *in vivo*، از جمله فاکتور رشد عصبی، فاکتور رشد نوروتروفیک مشتق از مغز، فاکتور رشد اندوتیال



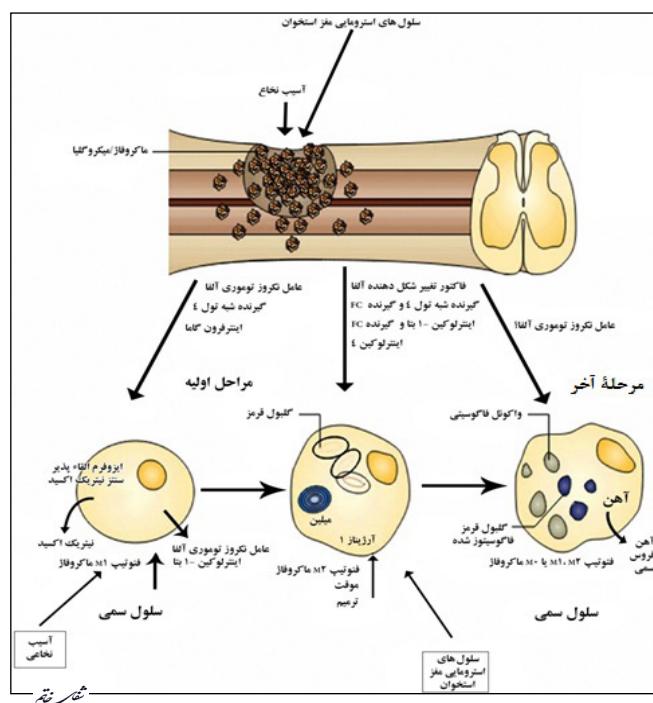
تصویر ۲- اثرات حفاظت عصبی اصلی سلول‌های بنیادی مزانشی می‌نشان می‌دهد (۵۰).

²⁴ Neurotrophic factor

Boido و همکارانش نشان دادند که پس از پیوند MSC به داخل حفره در مدل موشی SCI، کاهش قابل توجهی در حجم ضایعه و بهبود عملکردهای حسی MSCs حركتی اندام تحتانی مشاهده شد حتی اگر پیوند شده تمایز عصبی نیابت و فعالسازی آستروگلیا و میکروگلیا تغییر نکند (۷۳). در نتایج GU و همکاران نیز کاهش حجم حفره پس از SCI و افزایش ماده سفید باقی مانده پس از پیوند BMSCs به کانون آسیب نخاعی موش صحراوی مشاهده شد (۶۸). اثرات درمانی پیوند MSC بر اختلالات حسی-حرکتی در مدل حیوانات SCI توسط تعداد زیادی از مطالعات (۶۱، ۷۳) تأیید شده است.

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

در SCI با کمترین افت قدرت، حفظ می‌شوند و قادر به کاهش تخریب می‌باشند، کاهش مولکول‌های مهاری عصبی، افزایش بازسازی آکسون و هدایت رشد آکسون (۶۶) هستند. پس از پیوند سلول‌ها به کانون آسیب، سلول‌های بنیادی مزانشیمی تمایز نیافته به طور قابل توجهی میزان IL-۴^{۲۵} و IL-۱۲^{۲۶} را افزایش و سبب کاهش سطح بیان TNF- α IL-۶^{۲۷} می‌شوند. این تغییرات در فاكتورهای التهابی منجر به انتقال فوتیپ ماکروفاز از M۱ به M۲^{۲۸} می‌شود. با تغییر فوتیپ ماکروفاز، حفظ بیشتر آکسون‌ها، تشکیل کمتر جوشگاه بافت و افزایش ناچیز میلیون مشاهده شده است، علاوه بر این بعد از پیوند به نخاع آسیب دیده، عدم تمایز عصبی MSC در داخل بدن و عدم بیان شاخص‌های نورونی در برخی از مطالعات پیوند گزارش شده است (۶۷، ۶۸) و مهم‌تر اینکه هیچ گزارشی از عوارض جانبی در پیوندهای آلوزنیک در مقابل اتو لوگ وجود ندارد و سلول‌های بنیادی مزانشیمی آلوزنیک به خوبی توسط میزان تحمل می‌شوند و واکنش‌های حساسیت فوری یا تأخیری دیده نشده است (۶۹)- تصویر (۳).



تصویر ۳- پلاریزاسیون ماکروفاز در نخاع آسیب دیده. در زمان‌های اولیه پس از آسیب، ماکروفازهای M_1 که ماده سلولی فاگوسیستور شده دارند، به طور موقتی دپلاریزاسیون M_2 را کسب می‌کنند. در مراحل بعد از آسیب نخاعی، نسبت بیشتری از سلول‌های M_1 و M_2 را کسب می‌کنند. در حال استراحت (Sleeping) را در هنگام بیان سایتوکین های پیش التهابی به دست اورند و ایزو فرم القاء پذیر سنتز پیریک اکساید (iNOS) حفظ می شود. سلول های استرومایی مغز استخوان، سیستم اینمی را سرکوب می کنند. آنها برای کاهش پاسخ التهابی حاد به آسیب نخاعی خصوصاً فعالسازی ماکروفازهای فوتیپ M_1 و به نفع توسعه جمعیت ماکروفازهای M_2 کمک می کنند (۷۲).

²⁵ Interleukin

²⁶ Classically- activated macrophages

²⁷ Alternatively-activated macrophages

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

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

- AR, Edalatmanesh MA, Naderi-Meshkin H, Mousavi S, et al. Cytotoxicity and biocompatibility evaluation of chitosan-beta glycerol phosphate-hydroxyethyl cellulose hydrogel on adult rat liver for cell-based therapeutic applications. *IJBET*. 2013; 12(3): 228-39.
49. Barzilay R, Melamed E, Offen D. Introducing transcription factors to multipotent mesenchymal stem cells: making transdifferentiation possible. *Stem Cells*. 2009; 27(10): 2509-15.
50. Uccelli A, Benvenuto F, Laroni A, Giunti D. Neuroprotective features of mesenchymal stem cells. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2011; 24(1): 59-64.
51. Edalatmanesh MA, Bahrami AR, Hosseini E, Hosseini M, Khatamsaz S. Neuroprotective effects of mesenchymal stem cell transplantation in animal model of cerebellar degeneration. *Neurol Res*. 2011; 33(9): 913-20.
52. Hosseini M, Moghadas M, Edalatmanesh MA, Hashemzadeh MR. Xenotransplantation of human adipose derived mesenchymal stem cells in a rodent model of Huntington's disease: motor and non-motor outcomes. *Neurol Res*. 2015; 37(4): 309-19.
53. Noël D, Djouad F, Bouffi C, Mrugala D, Jorgensen C. Multipotent mesenchymal stromal cells and immune tolerance. *Leuk Lymphoma*. 2007; 48(7): 1283-9.
54. Song S, Kamath S, Mosquera D, Zigova T, Sanberg P, Vesely D, et al. Expression of brain natriuretic peptide by human bone marrow stromal cells. *Exp Neurol*. 2004; 185(1): 191-7.
55. Hofstetter C, Schwarz E, Hess D, Widenfalk J, El Manira A, Prockop DJ, et al. Marrow stromal cells form guiding strands in the injured spinal cord and promote recovery. *Proc Natl Acad Sci U.S.A*. 2002; 99(4): 2199-204.
56. Gnechi M, Danieli P, Cervio E. Mesenchymal stem cell therapy for heart disease. *Vascul Pharmacol*. 2012; 57(1): 48-55.
57. Gashmardi N, Mehrabani D, Khodabandeh Z, Hosseini SM. Effect of bone marrow-derived mesenchymal stem cells on changes of serum levels of tnf- α and locomotor function after spinal cord injury in mice. *J Med Sci*. 2016; 16(1-2): 16-24.
58. Bhanot Y, Rao S, Ghosh D, Balaraju S, KV SK. Autologous mesenchymal stem cells in chronic spinal cord injury. *Br J Neurosurg*. 2011; 25(4): 516-22.
59. Shang A-J, Hong S-Q, Wang H-Y, Yang Y, Wang Z-F, Xu B-N, et al. NT-3-secreting human umbilical cord mesenchymal stromal cell transplantation for the treatment of acute spinal cord injury in rats. *Brain Res*. 2011; 1391: 102-13.
60. Novikova LN, Brohlin M, Kingham PJ, Novikov LN, Wiberg M. Neuroprotective and growth-promoting effects of bone marrow stromal cells after cervical spinal cord injury in adult rats. *Cyotherapy*. 2011; 13(7): 873-87.
61. Muheremu A, Peng J, Ao Q. Stem cell based therapies for spinal cord injury. *Tissue Cell*. 2016; 48(4): 328-33.
62. Osaka M, Honmou O, Murakami T, Nonaka T, Houkin K, Hamada H, et al. Intravenous administration of mesenchymal stem cells derived from bone marrow after contusive spinal cord injury improves functional outcome. *Brain Res*. 2010; 1343: 226-35.
63. Quertainmont R, Cantinieaux D, Botman O, Sid S, Schoenen J, Franzen R. Mesenchymal stem cell graft improves recovery after spinal cord injury in adult rats through neurotrophic and pro-angiogenic actions. *PloS One*. 2012; 7(6): e39500. doi: 10.1371/journal.pone.0039500.
64. Chen X, Katakowski M, Li Y, Lu D, Wang L, Zhang L, et al. Human bone marrow stromal cell cultures conditioned by traumatic brain tissue extracts: growth factor production. *J Neurosci Res*. 2002; 69(5): 687-91.
65. Mahmood A, Lu D, Wang L, Chopp M. Intracerebral transplantation of marrow stromal cells cultured with neurotrophic factors promotes functional recovery in adult rats subjected to traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2002; 19(12): 1609-17.
66. Malgieri A, Kantzari E, Patrizi MP, Gambardella S. Bone marrow and umbilical cord blood human mesenchymal stem cells: state of the art. *Int J Clin Exp Med*. 2010; 3(4): 248-69.
67. Mothe A, Bozkurt G, Catapano J, Zabojova J, Wang X, Keating A, et al. Intrathecal transplantation of stem cells by lumbar puncture for thoracic spinal cord injury in the rat. *Spinal Cord*. 2011; 49(9): 967-73.
68. Gu W, Zhang F, Xue Q, Ma Z, Lu P, Yu B. Transplantation of bone marrow mesenchymal stem cells reduces lesion volume and induces axonal regrowth of injured spinal cord. *Neuropathology*. 2010; 30(3): 205-17.
69. Carrade DD, Affolter VK, Outerbridge CA, Watson JL, Galuppo LD, Buerchler S, et al. Intradermal injections of equine allogeneic umbilical cord-derived mesenchymal stem cells are well tolerated and do not elicit immediate or delayed hypersensitivity reactions.

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

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

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

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

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

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