Stem Cells and their Applications for the Treatment of Injuries to the Central Nervous System

Zahra Nikookar, Majid Hassanpour Ezatti*

Department of Biology, Faculty of Basic Sciences, Shahed University, Tehran, Iran

Article Info:

Received: **27 Aug 2020** ***Revised:*** **26 Dec 2020** ***Accepted*****: 25 Apr 2021**

ABSTRACT

Introduction: The most common causes of brain and spinal cord injuries are accidents, falls, sports injuries, and trauma, which can lead to sensory and motor function deficits. Enormous efforts have been made to use stem cells to repair and prevent the development of complications caused by damage to the central nervous system. The main challenge in this field is to select the right stem cells to replace the lost nerve cells and prevent processes that disrupt the function of stem cells. In this review article, current information on various stem cells used in the treatment of damage to the nervous system, the possible mechanisms of their functions have been discussed. Furthermore, advantages and disadvantages of stem cell therapy are described based on the findings of basic and clinical studies. The high cost of stem cell therapy and unwanted side effects are major challenges in using stem cell therapy to repair the nervous system. Thus, more investigations are required to optimize cell therapy approaches in clinical settings. ***Conclusion:*** The existence of different types of stem cells with diverse capabilities and solving existing problems can increase the hope of using of stem cell therapy to treat damage to the nervous system.

Keywords:

1. Spinal Cord Injuries
2. Cell- and Tissue-Based Therapy
3. Stem Cells

****Corresponding Author:*** Majid Hassanpour Ezatti

Email: *Hassanpour@shahed.ac.ir*

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2024-03-29]

[DOI: 10.52547/shefa.9.3.116]

سلول‌های بنیادی و کاربرد آن‌ها برای درمان آسیب‌های سیستم عصبی مرکزی

زهرا نیکوکار، مجید حسن‌پور عزتی*

گروه زیست شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه شاهد، تهران، ایران

اطلاعات مقاله:
دریافت: ۶ شهریور ۱۳۹۹ اصلاحیه: ۶ دی ۱۳۹۹ پذیرش: ۵ اردیبهشت ۱۴۰۰

چـــــکیده

مقدمـه: تصـادف، سـقوط، آسـیب‌های ورزشـی و تروما شـایع‌ترین علـل آسـیب‌های مغـزی و نخاعی هستند که منجر به نقص در عملکردهای حسی و حرکتی می‌شوند. تلاش‌های زیادی برای استفاده از سلول‌های بنیادی برای ترمیم و جلوگیری از ایجاد عوارض ناشی از آسیب به سیستم عصبی مرکزی صورت گرفته است. چالش اصلی در این زمینه انتخاب سلول‌های بنیادی مناسب برای جایگزینی سلول‌های عصبی از دست رفته و جلوگیری از فرآیندهایی است که عملکرد سلول‌های بنیادی را مختل می‌کنند. در این مقالهٔ مروری، اطلاعات فعلی در مورد سلول‌های بنیادی مختلف مورد استفاده در درمان آسیب به سیستم عصبی، مکانیسم‌های احتمالی عملکرد آن‌ها مورد بحث قرار گرفته است. علاوه بر این، مزایا و معایب درمان با سلول‌های بنیادی بر اساس یافته‌های مطالعات پایه و بالینی شرح داده شده است. هزینه بالای درمان با سلول‌های بنیادی و عوارض جانبی ناخواسته، چالش‌های اصلی در استفاده درمانی از سلول‌های بنیادی برای ترمیم سیستم عصبی هستند. بنابراین تحقیقات بیشتری برای بهینه سازی رویکردهای سلول درمانی در محیط‌های بالینی مورد نیاز است. **نتیجه‌گیری:** وجود انواع مختلف سلول‌های بنیادی با قابلیت‌های متنوع و رفع مشکلات موجود می‌تواند امید به استفاده از سلول‌درمانی برای درمان آسیب‌های سیستم عصبی را افزایش دهد.

واژه‌های کلیدی:

۱- آسیب‌های طناب نخاعی
۲- درمان مبتنی بر سلول و بافت
۳- سلول‌های بنیادی

*نویسنده مسئول: مجید حسن‌پورعزتی

پست الکترونیک: *Hassanpour@shahed.ac.ir*

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2024-03-29]

[DOI: 10.52547/shefa.9.3.116]

مقدمه

تصادف، سقوط از ارتفاع و صدمات ورزشی شایع‌ترین علل ایجاد آسیب های نخاعی[1](SCI) هستند.آسیب‌های نخاعی می‌توانند منجر به صدمات حسی و حرکتی جبران ناپذیری در فرد آسیب دیده شوند. آزاد شدن مولکول‌های مهاری، تشکیل پینه گلیالی از عمده‌ترین پیامدهای نامطلوب بعد از آسیب‌های نخاعی هستند که مانع بازسازی آکسون در ناحیهٔ آسیب دیده می‌شوند. آسیب‌های مغزی[2](TBI) یکی دیگر از عوامل مهم منتهی به مرگ در بیماران هستند. در حال حاضر، درمان با اکسیژن با فشار پایین[3]، تحریک مغز و رفتار درمانی؛ روش‌های درمانی بالینی هستند که اثرات درمانی رضایت بخشی در پی نداشته‌اند. پیامدهای پاتوفیزیولوژیک TBI عمدتا شامل شکسته شدن سدخون-مغز[4](BBB)، التهاب عصبی گسترده، آسیب‌دیدگی آکسون ها و ضایعات عصبی می‌شود. تغییرات پاتولوژیک متعاقب آسیب مغزی شامل از بین رفتن ساختار طبیعی مغز و سلول‌های عصبی است که تاکنون درمان دارویی موثری برای آن ارائه نشده است. نتایج برخی مطالعات با بکارگیری انواع سلول‌های بنیادی پیامدهای امیدبخشی برای درمان اختلالات عصبی بعد از TBI در پی داشته است (۱). آسیب‌های اولیه و ثانویه جز اصلی‌ترین عواقب پاتوفیزیولوژیک SCI می‌باشند. آسیب‌های اولیه توسط وارد شدن نیروهایی خارجی به سیستم ایجاد می‌شوند و منجر به شکستگی یا دررفتگی ستون فقرات می‌شوند. آسیب‌های ثانویه مجموعه‌ای از واکنش‌های زنجیره‌ای متعاقب آسیب‌های اولیه هستند که چند دقیقه تا چند هفته بعد از SCI رخ می‌دهند، و شامل ادم، کاهش جریان خون، تولید رادیکال آزاد، پراکسیداسیون لیپیدها، و التهاب می‌باشند. این وقایع در نهایت منجر به آغاز آپوپتوز یا مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی در سلول های عصبی می‌شوند (۲). سلول درمانی یک راه کار عملی مؤثر برای درمان بیماری‌های عصبی به نظر می‌رسد. سلول‌های بنیادی برون زا[5] با مهاجرت به بافت مغزی آسیب‌دیده و تمایز به سلول‌های عصبی، جایگزین این سلول‌ها شده و در ترمیم این بافت شرکت می‌کنند. این سلول‌ها می‌توانند با ترشح فاکتورهای ضدالتهابی و فاکتورهای رشد، عملکرد دستگاه عصبی را بهبود بخشند. تاکنون، سلول‌های مختلفی به‌عنوان نامزدهای جایگزین برای سلول درمانی در آسیب‌های مغزی مورد استفاده واقع شده‌اندکه عمدتا شامل سلول‌های شوآن[6]، سلول‌های عصبی بویایی[7]، سلول‌های بنیادی جنینی[8]، سلول‌های بنیادی مزانشیمی[9]، سلول‌های بنیادی عصبی[10]، سلول‌های پیش‌ساز چندتوانی بزرگسالان[11]، سلول‌های بنیادی پرتوان القایی[12]، سلول‌های پیش‌ساز اندوتلیال[13] و سلول‌های کارسینومای جنینی[14] می‌شوند.لذا، در ادامه به ارائه مستنداتی در ارتباط با استفاده از برخی از این سلول‌ها در درمان آسیب‌های وارد به سیستم اعصاب می‌پردازیم.

آشنای با سلول‌های بنیادی

دو ویژگی مهم سلول‌های بنیادی، توانایی تمایز به انواع سلول‌ها و توانایی تولید سلول‌های مشابه خودشان[15] است. سلول‌های بنیادی می‌توانند سایتوکاین‌ها، فاکتورهای رشد و فاکتورهای نوروتروفیکی را ترشح کنند که سبب محافظت عصبی می‌شوند. پیشنهاد درمان با سلول‌های بنیادی به دلیل توانایی این سلول‌ها در القا رگ‌زایی ،کاهش التهاب و تحریک سلول‌های پیش‌ساز برای القا شکل‌پذیری نورونی[16]، پتانسیل برای جایگزین شدن بجای سلول‌های عصبی، تولید مجدد میلین و افزایش مولکول‌های تروفیک می‌باشد.

انواع سلول‌های بنیادی

این سلول‌ها با توجه به منشا و ظرفیت تمایز آن‌ها به دو دسته شامل: ۱-سلول‌های بنیادی جنینی و ۲- سلول‌های بنیادی بالغین[17] تقسیم می‌شوند. ۱- سلول‌های بنیادی جنینی: سلول‌های هستند که می‌توانند به سلول‌های سازنده هر سه لایه جنینی اصلی بدن تبدیل شده و به آنها سلول‌های پرتوان[18] گفته می‌شود. سلول‌های بنیادی جنینی از تودهٔ سلولی درونی جنین، قبل از جایگزینی داخل رحم استخراج شده و کشت داده می‌شوند. ۲- سلول‌های بنیادی بالغین: سلول‌های بنیادینی هستند که فقط می‌توانند به رده‌های محدودی از سلول‌ها متمایز شوند؛ به همین دلیل به آن‌ها سلول‌های چندتوانی[19] گفته می‌شود. مغزاستخوان، خون بندناف و بافت چربی از عمده‌ترین منابع تهیه این سلول‌های بنیادی می‌باشند. بافت چربی در پستانداران بالغ، دارای سلول‌های بنیادی مشابه سلول‌های مشتق از مغزاستخوان است. این سلول‌های بنیادی می‌توانند به نورون‌ها، انواع سلول‌های گلیال و سلول‌های اندوتلیال فعال تمایز یابند. خون بندناف نیز شامل سلول‌های بنیادی است که توانایی تبدیل بالقوهٔ به انواع رده‌های سلول‌های خونی و عصبی را دارا بوده و یک منبع سلولی در دسترس و ارزان قیمت به حساب می‌آید (۳).

[1] Spinal cord injury
[2] Traumatic brain injury
[3] Hyperbaric Oxygen
[4] Blood brain barrier
[5] Exogenous stem cells
[6] Schwann cells
[7] Olfactory Ensheathing cells
[8] Embryonic stem cells
[9] Mesenchymal stem cells
[10] Neural Stem Cells
[11] Multipotent Adult Progenitor Cells
[12] Induced Pluripotent Stem Cells
[13] Endothelial progenitor cells
[14] Embryonal carcinoma cells
[15] Self-renewal
[16] Neuronal plasticity
[17] Adult stem cells
[18] Pluripotent
[19] Multipotent

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2024-03-29]
[DOI: 10.52547/shefa.9.3.116]

الف- سلول‌های بنیادی جنینی

۱- سلول‌های بنیادی بدست آمده از جنین

این سلول‌ها می‌توانند به آستروسیت‌ها، الیگودندروسیت‌ها، یا حتی نورون‌ها تبدیل شوند. استفاده از آن‌ها به دلیل مسائل اخلاقی محدود شده است؛ زیرا برای به دست آوردن این سلول‌ها به جنین‌های انسانی نیاز است. یکی دیگر از مشکلات استفاده از این سلول‌ها، احتمال ایجاد تغییرات بدخیم و تراتوم یا توده سلولی در بافت‌های دریافت‌کننده آن‌ها است که سبب شده در مطالعات بالینی کمتر از آن‌ها استفاده شود. از طرف دیگر، این سلول‌ها در نتیجه پاساژهای مختلف دچار تغییرات ژنتیکی و اپی‌ژنتیکی شده و در نتیجه ممکن است که توسط سیستم ایمنی پس‌زده شوند.

۲- سلول‌های کارسینومای جنینی

سلول‌های P19، دودمانی از سلول‌های کارسینومای جنینی چند استعدادی هستند که قادرند در محیط کشت حاوی سرم، رشد نموده و به هر سه رده مزودرمی، اندودرمی و اکتودرمی تمایز یابند. سلول‌های P19 در مطالعات گسترده‌ای به منظور تمایز به سلول عصبی مورد استفاده قرار گرفته‌اند. چو[20] و همکارانش نشان دادند، این سلول‌ها می‌توانند تحت تأثیر رتینوئیک اسید، به سلول‌های عصبی تمایز یابند. سلول‌های تمایز یافته از این سلول‌ها در روز هشتم بیان ژن نستین را نشان دادند، که مشخصهٔ سلول‌های عصبی است (۴). در پژوهشی که توسط مارتین[21] و همکارانش انجام گرفت، سلول‌های P19 با قرار گرفتن در معرض غلظت‌های غیرسمی DMSO، مورفولوژی شبیه به سلول‌های عصبی را نشان دادند (۵). مطالعهٔ بخشعلی‌زاده و همکاران، نشان داد داروی دپرنیل می‌تواند تمایز عصبی وابسته به دوز را در سلول‌های P19 ترانسفکت شده با GFP القا کند. همچنین نشان داده شد که سلول‌های عصبی GFP مثبت مشتق شده از سلول‌های P19 می‌توانند در سیستم عصبی جنین جوجه، مهاجرت کرده و با سلول‌های بافت میزبان تشکیل سیناپس دهند (۶). علاوه بر ترکیبات شیمیایی که برای کنترل و کاهش عوارض بیماری‌های عصبی استفاده می‌شوند، تعدادی ترکیب طبیعی نیز وجود دارند که برای درمان و کنترل بیماری‌های عصبی مورد استفاده قرار می‌گیرند. یکی از ترکیباتی که اثرات حفاظتی و آنتی‌آپوپتاتیک آن بر سلول‌های عصبی به اثبات رسیده، ژل رویال[22] می‌باشد. این ژل دارای ترکیب بنام AMP N1-oxide است. سلول‌های تیمار شده با AMP N1-oxide توانایی بیان پروتئین‌های اختصاصی سلول‌های عصبی بالغ را دارند.

این ترکیب باعث افزایش تکثیر سلول‌های پیش‌ساز عصبی شده است (۷). همچنین ترکیب از طریق افزایش میزان فسفوریلاسیون فاکتورهای نسخه برداری STAT3، تولید استروسیت‌ها از سلول‌های پیش‌ساز عصبی را امکان پذیر ساخته است. نتایج پژوهش ابراهیمی و گروهش نشان داد که ژل رویال می‌تواند سبب تمایز سلول‌های بنیادی P19 به سلول‌های عصبی شود (۸).

ب- سلول‌های پیش‌ساز چندتوان بالغین (MAPC)

این سلول‌ها اولین بار در سال ۲۰۰۲ گزارش شدند. این سلول‌ها به دلیل ویژگی خاص آن‌ها برای تمایز به سلول‌های مزانشیمی، مزودرم احشایی، نورواکتودرم و آندودرم مورد توجه قرار دارند. یک گروه این سلول‌ها،MAPCها هستند که به خاطر بیان کم پروتئین‌های سطحی MHCهای کلاس I و توانایی تمایز به سلول‌های اندوتلیال با MSCها تفاوت دارند. محققان عدد از سلول‌های MAPC[7] را ۲ و ۲۴ ساعت بعد از TBI به حیوانات تزریق کردند. نتایج مشخص کرد که MAPCها می‌توانند یادگیری فضایی، حفظ اطلاعات، بازیابی حافظه و دیسکینزی[23] را حتی پس از ۱۲۰ روز بعد از آسیب، بهبود بخشند (۹). همچنین، این سلول‌ها می‌توانند، یکپارچگی BBB را در فاز حاد TBI حفظ کنند. مکانیسم اصلی عملکرد برای این سلول‌ها، خنثی کردن پاسخ‌های التهابی با بیان بیش از حد فاکتورهای ضدالتهابی مطرح شده است. در ادامه به معرفی برخی دیگر از انواع سلول‌های بنیادی بالغین و کاربردهای آن‌ها در ارتباط با ترمیم آسیب‌های وارد به سیستم عصبی مرکزی خواهیم پرداخت.

۱- سلول‌های بنیادی مزانشیمی (MSC)

سلول های بنیادی بالغین طبق تعریف از نوع سلول های بنیادی ناهمگن چند توانی هستند که می‌توانند از مغزاستخوان و بافت‌های اطراف عروقی جدا شوند. این سلول‌ها توانایی تمایز به بافت‌های مزانشیمی و غیرمزانشیمی از جمله عصبی را دارند. جداسازی و تکثیر آسان، از مزایای استفاده از این نوع سلول‌هاست. این سلول‌ها توانایی گریز از سیستم ایمنی را دارند و پاسخ ایمنی را مهار می‌کنند. این ویژگی‌ها از نکات مهم در استفاده از سلول‌های بنیادی در ارتباط با پیوند و سلول درمانی به حساب می‌آیند. این سلول‌ها با مهار التهاب، ترشح فاکتورهای تروفیک نقش مهمی در بازسازی بافت‌های آسیب‌دیده ایفا می‌کنند. توانایی تمایزی این سلول‌ها به سلول‌های نورونی با استفاده از روش‌های مختلف مورد مطالعه واقع شده است. تاکنون از مواد مختلف شیمیایی مانند مرکاپتواتانول و

[20] Chou
[21] Martin
[22] Royal jelly
[23] Dyskinesia

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2024-03-29]
[DOI: 10.52547/shefa.9.3.116]

دی‌متیل‌سولفوکساید و یا فاکتورهای رشد سلولی مانند فاکتور رشد اپی درمی[24] (EGF)، فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز[25] (BDNF)، فاکتور رشد فیبروبلاست پایه[26] (BFGF) و فاکتور رشد مشتق از پلاکت[27] (PDGF) برای القای تمایز در این سلول‌ها استفاده شده است. در زمینهٔ تمایز سلول‌های بنیادی مزانشیمی به سلول‌های نورونی، دو نوع القا سریع و طولانی مدت وجود دارد. سلول‌های بنیادی در روش القا سریع به مدت چند ساعت در مواجه با مواد شیمیایی قرار می‌گیرند. القا طولانی مدت را می‌توان با استفاده از فاکتورهای رشد در این سلول ایجاد کرد که منجر به تغییرات بادوام‌تری در این سلول‌ها شده و آن‌ها را در معرض استرس کمتری قرار می‌دهد. سانچز[28] و وودبری[29] نشان دادند که سلول‌های مزانشیمی می‌توانند در محیط آزمایشگاهی و با استفاده از مواد شیمیایی القاگر به سلول‌های عصبی تمایز پیدا کنند (۱۱، ۱۰). رتینوییک اسید برای مثال یکی دیگر از ترکیبات القاگری است که منجر به تولید سلول‌های عصبی از سلول‌های پیش‌ساز عصبی می‌گردد و در غیاب آن از سلول‌های بنیادی سلول های با دودمان‌های آستروسیتی حاصل می‌شوند؛ لذا رتینوییک اسید به طورگسترده به‌عنوان یک ترکیب القایی به منظور افزایش تولید سلول‌های عصبی در مطالعات صورت گرفته توسط پژوهشگران ایرانی مورد استفاده واقع شده است (۱۲). سلول‌های بنیادی مزانیشمی (MSC) می‌توانند بیان پروتئین‌های التهابی را کم و ترمیم آنوریسم داخل جمجمه[30] را تسریع کنند. پژوهشگری بنام ونگ[31] و گروهش دریافتند که MSCها علاوه بر توانایی ترشح برخی از ترکیبات موثر بر سلول‌های بنیادی می‌توانند به بافت مغزی مدل موش TBI مهاجرت کرده و به سلول‌های عصبی و آستروسیت‌ها تمایز یابند و عملکرد حرکتی را بهبود بخشند (۱۳). ژنگ[32] و همکاران از مدل موش TBI برای مطالعهٔ خواص التهابی و تعدیل کننده ایمنی[33] این سلول‌ها استفاده کردند. آن‌ها نشان دادند که عملکردهای عصبی در گروه درمانی با MSC در مقایسه با گروه کنترل، بعد از سه الی بیست و هشت روز پس از درمان به طور قابل توجهی بهبود می‌یابد. درمان با MSC در این مطالعه توانست تعداد میکروگلیا، ماکروفاژ، نوتروفیل، لنفوسیت‌های +CD3، سلول‌های آپتوتیک و سایتوکاین‌های پیش‌التهابی را در ناحیهٔ آسیب‌دیده کاهش دهد و از این طریق باعث مهار پاسخ التهابی شود (۱۴). این سلول‌ها، سلول‌های چندتوانی[34] هستند (تصویر ۱) که توانایی تمایز به رده‌های مزودرمی و القای فعالیت‌های تروفیک مربوط به سلول‌های عصبی را دارند و باعث کاهش التهاب و کاهش فعالیت میکروگلیاها در اثر سرکوب سیستم ایمنی می‌شوند. سلول‌های بنیادی داخل مغز[35] نیز با حضور MSC فعال می‌شوند، در صورتی که این MSCها از مغزاستخوان خود فرد بیمار به دست آمده باشند. لازم به ذکر است که مسائل اخلاقی یا رد پیوند در مورد این سلول‌ها مطرح نمی‌باشد و به همین دلیل، مطالعات بالینی بسیاری روی این نوع از سلول‌های بنیادی صورت گرفته شده است. پارک و همکارانش پیوند این نوع از سلول‌ها را در مدل SCI بررسی و گزارش کرده اند که ۶۰ درصد از بیمارانی با این سلول‌ها درمان شده بودند، علایم بهبود حرکتی را در اندام‌های فوقانی خود نشان دادند (۱۵). ادیبی و همکاران نشان دادند که سلول‌های بنیادی عصبی مشتق از سلول‌های استرومایی مغز استخوان، پس از پیوند مستقیم در نخاع، قادرند تخریب میلین را در ستون خلفی نخاع ترمیم کنند (۱۶). اثر درمانی تزریق سلول‌های بنیادی مغزاستخوان همچنین در موش‌های مدل TBI مورد مطالعه واقع شده است. به علاوه با MSC توانست سبب بهبود عملکرد عصبی، بهبود یادگیری و حافظه، و کاهش آپوپتوز عصبی در مقایسه با موش‌های گروه کنترل در این مطالعه شود (۱۷). مکانیسم عملکردی پیشنهاد شده برای این سلول‌ها می‌تواند از طریق اثر بر بیان VEGF و Ang-1 و القای میکروآنژیوژنز[36] باشد. علی‌رغم انتقال ساده MSC به داخل بدن، تزریق MSC با توانایی تکثیر و اثرات آنتی‌اکسیدانی تقویت شده، از طریق تحریک بیان بیش از حد ژن خاصی در شرایط برون‌تنی، یک روش درمانی موثر را فراهم آورده است. برای مثال، با انتقال داخل وریدی MSCهایی که ژن سوپراکسید دیسموتاز ۲ (SOD2) در آنها بیش از حد بیان شده بود به موش‌های دچار TBI، عملکرد عصبی آنها بهبود یافت. بیان سوپراکسید دیسموتاز نقش مهمی در کاهش تنش اکسیداتیو بازی می‌کند و می‌تواند پاسخ‌های التهابی در سیستم عصبی را کاهش داده و سبب حفظ یکپارچگی BBB شود (۱۸). با این حال، هنوز استفاده از MSC در مراحل بالینی پر از چالشی قرار دارد، زیرا این سلول‌ها پتانسیل القای رشد تومور در مغز را دارند (۱۹). در یک مطالعه، جراحان علاوه بر تزریق مستقیم MSCها به بافت آسیب‌دیده نخاعی، حدودا 10^{8}-10^{10} MSC را به صورت وریدی تزریق و اثر این درمان را در طول ۶ ماه پس از آن بر آسیب‌های نخاعی بررسی کردند. این درمان عملکرد عصبی را به طور قابل توجهی بهبود بخشیده و هیچ مدرکی دال بر بروز علائم پاتولوژیک در بیماران مشاهده نشد. با این حال، تعداد بیماران مورد مطالعه در این پژوهش اندک بود و گروه کنترل هم وجود نداشت و فواصل بین تزریق مستقیم به بافت آسیب‌دیده و تزریق

[24] Epidermal Growth Factor
[25] Brain-Derived Neurotrophic Factor
[26] Basic Fibroblast Growth Factor
[27] Platelet-Derived Growth Factor
[28] Sanchez
[29] Woodbury
[30] Intracranial aneurysms
[31] Wang
[32] Zhang
[33] Immunomodulatory
[34] Multipotent
[35] Intramedullary endogenous stem cell
[36] Microangiogenesis
[37] Homing effect

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2024-03-29]
[DOI: 10.52547/shefa.9.3.116]

داخل وریدی در بین گروه های مورد مطالعه متفاوت بود. لازم به ذکر است که فواصل بین تزریقات، یک ارتباط مهم با اثر لانه‌گزینی[37] این سلول‌ها در بافت‌ها دارد. علاوه بر این، تعداد سلول‌های تزریقی به بیماران نیز متفاوت بود (۲۰). در مطالعه دیگری، MSCها به صورت داخل وریدی[38] یا داخل کانال نخاعی[39] به ۱۰ بیمار با آسیب شدید مغزی تزریق شدند. فاکتورهای رشد عصبی و فاکتورهای نوروتروفیک مشتق از مغز در سرم خون این بیماران پس از درمان با این سلول‌ها، به طور قابل توجهی افزایش یافته و در طی ۶ ماه پیگیری، عملکرد عصبی بیماران بهبود یافت و هیچ‌گونه مرگ یا عارضه‌ای در آن‌ها مشاهده نشد. متاسفانه در این پژوهش نیز تعداد بیماران مورد بررسی کم بوده و گروه کنترل هم وجود نداشت و ارزیابی اثرات منفی نیز به صورت دقیقی انجام نشده بود (۲۱). اگرچه اثرات درمانی خوبی بعد از استفاده از این سلول‌ها در تحقیقات پایه و بالینی، به دست آمده است، ولی زنده‌مانی طولانی مدت و احتمال رد ایمنولوژیک آن‌ها، مسائل مهمی هستند که باید بیشتر مورد بررسی واقع شوند (۲۲). در حال حاضر، جایگزینی این سلول‌های بنیادی و پیوند طولانی مدت با پشتیبانی تغذیه‌ای یا تنظیم ایمنی؛ مکانیسم‌های اصلی ارتقا اثر بخشی استفاده از این سلول‌ها در بحث آسیب‌های عصبی است.

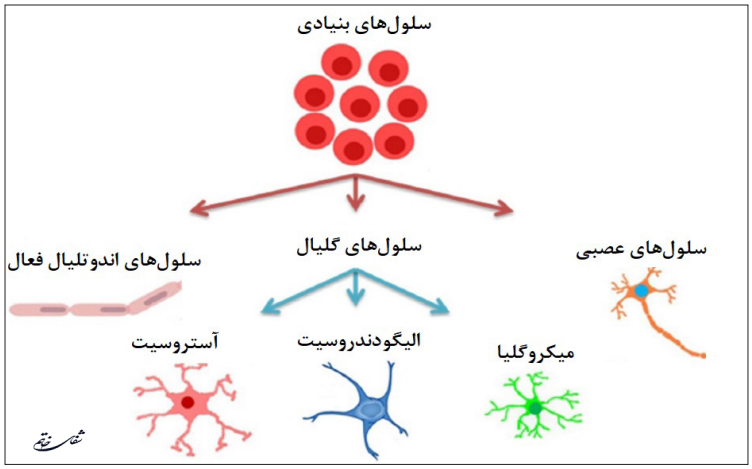
ارزیابی نشانگان زیستی سطحی اگزوزوم‌ها می‌تواند به‌عنوان ملاکی تشخیصی برای برخی بیماری‌ها استفاده شود. اگزوزوم‌ها نه تنها ایمنوژنیسیته کم و نیمهٔ عمر طولانی در گردش محیطی دارند، بلکه توانایی عبور از BBB را نیز دارند. در مقایسه با سایر سلول‌ها، MSCها می‌توانند اگزوزوم‌های زیادی تولید کنند. ژنگ[40] و همکاران اگزوزوم‌ها را از MSCها استخراج، و پس از بیان پروتئین‌های اگزوزومی، این پروتئین‌ها را از طریق رگ‌دمی به حیوانات مدل تزریق کردند (۲۳). نتایج آن‌ها نشان داد که عملکرد عصبی در گروه TBI بهبود قابل توجهی داشته و مکانیسم عملکردی این پروتئین‌های اگزوزومی می‌توانند مربوط به القای اندوژنی[41] رگزایی و نوروژنز[42] و کاهش پاسخ‌های التهابی باشد. تجویز اگزوزوم‌های کشت شده در محیط کشت سه بعدی کلاژن، اثرات بهتری در بهبود ترمیم عصبی و توانایی یادگیری فضایی نسبت به کشت دو بعدی آن‌ها در حیوانات در پی داشت (۲۴). همچنین باید به نکته اشاره کرد که پیوند اگزوزوم‌های مشتق از MSC در مقایسه با پیوند سلول‌های بنیادی اگزوژن مشکلات اخلاقی ندارد. به علاوه اجرای این روش نیازی به استفاده از روش‌های تهاجمی نداشته و بدنبال تجویز، فرایندهای ایمنوژنیسیته و تومورزایی به میزان اندک یا اصلا بروز نکردند. تاکنون مطالعهٔ بالینی در درمان TBI با استفاده از اگزوزوم‌های مشتق از MSC انجام نشده است.

۲- سلول‌های شوآن

سلول‌های شوآن جز اولین سلول‌هایی بودند که برای پیشبرد بازسازی آکسون‌های آسیب دیده در بررسی‌های پیش‌بالینی مورد استفاده واقع شدند. سلول‌های شوآن پس از پیوند در نخاع با تولید فاکتورهای نوروتروفیک[43] متعدد توانستند به بقای سلول‌های عصبی و رشد آکسون‌ها کمک کنند. تزریق سلول‌های شوآن به حفره اطراف ناحیه آسیب‌دیده در نخاع در بیماران SCI مزمن، سبب بهبود در عملکردهای حسی و حرکتی آن‌ها شد. ضمن اینکه این سلول‌ها منجر به تغییرات بدخیم یا غیرطبیعی در بافت‌های کاشته نشدند(۲۵).

۳- سلول‌های عصبی بویایی (OEC)

سلول‌های عصبی بویایی یا به اختصار OECها توان تمایز به سلول‌های غیر بویایی را دارند و می‌توانند نامزد خوبی برای سلول‌درمانی باشند؛ گرچه نتایج ارائه شده از مطالعات بالینی تاکنون چندان امیدوارکننده نبوده است (۲۶). این سلول‌ها را از مخاط بویایی



تصویر ۱- تمایز سلول‌های بنیادی به انواع سلول‌های بافت عصبی (۳)

[37] Intravenously
[38] Intrathecally
[39] Zhang
[40] Endogenous
[41] Neurogenesis
[42] Neurotrophic factor

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2024-03-29]
[DOI: 10.52547/shefa.9.3.116]

احاطه‌کننده آکسون‌های نورون‌های بویایی بدست می‌آورند. استفاده بالینی موفقیت آمیز از این سلول‌ها توسط پژوهشگری بنام Yao و همکارانش در مقاله‌ای مروری منتشر شده از این نویسنده به بحث گذاشته شده و به موارد بهبودی قابل توجه بعد از پیوند این سلول‌ها در نخاع انسانی اشاره شده‌است (۲۷).

۴- سلول‌های مزانشیمی مشتق از بافت اندومتریال رحم (EnSC)

این سلول‌ها دارای توانایی خودتجدیدی گسترده‌ای هستند و پتانسیل تمایز به سلول‌های غضروفی، چربی، استخوان، الیگودندروسیت و نورونی را دارند. سلول‌های بنیادی آندومتر رحم، به دلیل جداسازی آسان، گسترش سریع در محیط کشت، پتانسیل تمایزی منحصر به فرد، و عدم مطرح شدن مشکلات اخلاقی برای استفاده از آن‌ها به‌عنوان عوامل درمانی اتولوگ، برتری‌هایی را نسبت به سایر منابع سلول‌های بنیادی مزانشیمی دارا هستند. این سلول‌های بنیادی با هدف جایگزینی سلول‌های عصبی از دست رفته، کاهش مرگ عصبی و افزایش عروق پس از سکته بکار گرفته شده‌اند (۲۸). نکته دیگری که می‌توان به آن اشاره کرد این است که ترکیبات ریزمولکول[44] می‌توانند مسیرهای پیام‌رسانی درون سلولی را در انواع سلول‌های بنیادی و بخصوص این نوع سلول‌های بنیادی تغییر داده و تکثیر DNA، تمایز سلولی و آپوپتوز را تحت تاثیر قرار دهند. بنابراین می‌توانند برای تسهیل تمایز، در پروتکل‌های مختلف استفاده شوند. در سال ۱۹۹۴ محققان ریز مولکول Ly294002 را به‌عنوان یک ترکیب مصنوعی از فلاونوئید کوئرستین[45] تولید کردند. این ترکیب امروزه به‌عنوان مهارکننده خاص مسیر سیگنالینگ PI3K/Akt شناخته می‌شود (۲۹). این ریزمولکول تکثیر را مهار کرده و سبب تمایز سلول‌های بنیادی مزانشیمی به عصبی می‌شود. مطالعات محسنی کوچ اصفهانی و گروهش نشان داد که ریز مولکول LY294002 می‌تواند باعث القاء تمایز سلول‌های بنیادی اندومتریال رحم به عصبی شود (۳۰).

۵- سلول‌های بنیادی عصبی (NSC)

سلول‌های بنیادی عصبی با توانایی خودنوسازی در نواحی خاصی از مغز پستانداران بالغ وجود دارند. این سلول‌ها می‌توانند در شرایط مناسب محیط کشت و در پاسخ به فاکتورهای رشد متفاوت به فنوتیپ‌های خاصی از سلول‌های عصبی، گلیال و الیگودندروسیت‌ها تمایز یابند. این سلول‌ها در مقایسه با سلول‌های بنیادی جنینی به دلیل عدم رد آن‌ها به وسیلهٔ سیستم ایمنی و عدم تغییرات ژنتیکی و اپی‌ژنتیکی برتری دارند. چون پیوند سلول‌های بنیادی انسانی به مدل‌های موشی و بررسی بقا این سلول‌ها در این شرایط به دلیل پس زدن سیستم ایمنی بدن موش ایجاد مشکلاتی می‌کند و در عمل کاری با دشواری‌های بسیاری همراه است. دانشمندان مدل موش TBI را در موش‌های دارای نقص سیستم ایمنی تولید کرده و سپس سلول‌های NSC انسانی را به این موش‌ها پیوند زدند. نتایج این پژوهش نشان داد که بدنبال تجویز این سلول‌ها به موش‌ها بعد از آسیب مغزی برای مدت طولانی (۲ ماه یا بیشتر) عملکردهای شناختی موش‌ها بهبود می‌یابد. همچنین نشان داده شد که ۲۵-۹ درصد از سلول‌های NSC پیوند شده حداقل تا ۵ ماه پس از تجویز در بدن موش‌ها زنده مانده و به سلول‌های عصبی بالغ، آستروسیت‌ها و الیگودندروسیت‌ها تمایز یافتند. این مطالعه نشان داد که پیوند NSC انسانی می‌توانند در بهبود آسیب‌های عصبی موثر باشد (۳۱). به‌عنوان یک آزمایش تکمیلی دانشمندان نشان دادند که به کمک انتقال ژن‌های موثر بر رشد به سلول های NSC، می‌توان تکثیر، تمایز و سایر عملکردهای این سلول‌ها را پس از پیوند به بدن تقویت کرد. فیلیپس[46] و همکارانش نشان دادند انتقال ژن‌های فاکتور رشد عصبی به کمک یک وکتور ویروسی به NSC و سپس تزریق NSCها به موش‌های مدل TBI، بقای سلول‌های هرمی در هیپوکامپ این موش‌ها را افزایش داده و توانایی شناختی، یادگیری و حرکتی را در آنها تقویت کرد (۳۲). در حال حاضر، NSCها از طریق روش جراحی استریوتاکسی[47] و به صورت تزریق مستقیم به داخل بطن‌های جانبی[48] مغز به حیوانات مدل تجویز می‌شوند. تزریق NSCها به درون بطن جانبی مغز، میزان بقای آن‌ها را در سیستم اعصاب افزایش می‌دهد. زمان پیوند نیز یک عامل کلیدی در اثر بخشی درمان محسوب می‌شود. مقایسه زمان تزریق NSC نشان داد که تزریق این سلول‌ها ۷-۲ روز بعد از TBI تاثیر درمانی بهتری نسبت به تزریق آن‌ها بعد از ۲ هفته داشته است. اما تزریق این سلول‌ها یک ماه بعد از TBI، تاثیر قابل توجهی در بهبود عملکرد حیوانات مورد آزمایش نداشت (۳۳). امروزه استفاده از NSC در کارآزمایی‌های بالینی، به دلیل دشواری در کشت و عدم توانایی تولید وسیع آن‌ها دچار محدودیت‌های شده است. به تازگی نیز گزارشات موفقی در ارتباط با استفاده از این سلول‌ها در درمان آسیب‌های وارده به سیستم اعصاب گزارش شده است (۳۴).

یکی از موانع مهم در تشخیص و مطالعه سلول‌های

[44] Small molecules
[45] Flavonoid quercetin
[46] Philips
[47] Stereotactic
[48] Lateral ventricle
[49] Reynolds & Weiss
[50] Neurosphere Assay

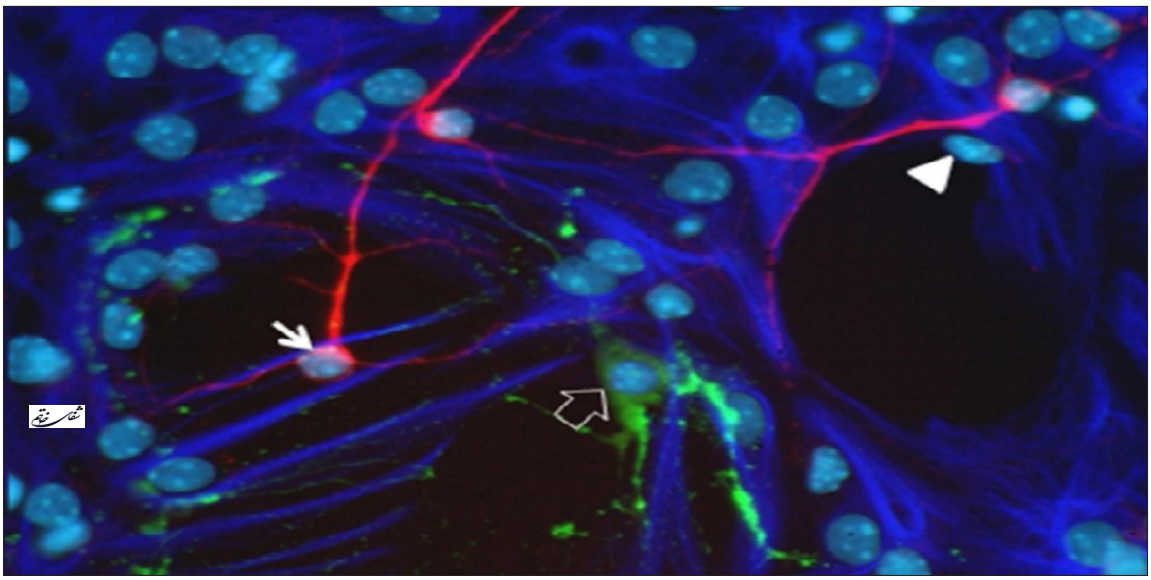
[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2024-03-29]
[DOI: 10.52547/shefa.9.3.116]

بنیادی، عدم وجود نشانگرهای اختصاصی یا ویژگی‌های ظاهری مشخص برای تفکیک و شناسایی این سلول‌ها از یکدیگر است. لذا، برای شناسایی این سلول‌ها از ویژگی‌های عملکردی آن در محیط آزمایشگاهی استفاده می‌شود. در سال ۱۹۹۲، رینولدز و وایس[۴۹] با ابداع روش ایجاد نوروسفر[۵۰](NSA) با استفاده از محیط کشت فاقد سرم، وجود سلول‌های بنیادی عصبی را در مغز موش بالغ و جنین موش‌ها نشان دادند (۳۵). سلول‌های تمایز یافته سیستم عصبی مرکزی در چنین شرایط، قادر به رشد و بقاء نبوده و از بین می‌روند، در حالی که سلول‌های بنیادی عصبی، حتی در تراکم بسیار پائین نیز وارد فاز تکثیری شده و کلونی‌های چند ظرفیتی یا نوروسفرها را ایجاد می‌کنند. با جداسازی و کشت مجدد سلول‌های حاوی یک نوروسفر، نوروسفرهای ثانویه بیشتری ایجاد می‌شوند و چنانچه این سلول‌ها در محیط کشت تمایزی قرار گیرند به انواع سلول‌های اصلی سیستم عصبی مرکزی تبدیل می‌شوند. بدین ترتیب، رینولدز و وایس نشان دادند که این سلول‌های جدا شده نیز همان ویژگی‌های اصلی سلول‌های بنیادی را دارا می‌باشند. عموما به منظور تمایز سلول‌های بنیادی عصبی دو روش به کار برده می‌شود؛ تمایز به صورت نوروسفر در غلظت پائین (این روش برای نشان دادن خصوصیت چند ظرفیتی نوروسفرها بکار برده می‌شود) و تمایز به صورت سلول‌های جدا از هم و منفرد در تراکم بالا (این روش به منظور نشان دادن درصد انواع سلول‌های ایجاد شده بکار برده می‌شود).

در پژوهش سقا و همکاران تمایز سلول‌های بنیادی عصبی به سلول‌های بالغ سیستم عصبی، با قرار دادن این سلول‌ها به دست آمده از نوروسفرها در محیط کشت تمایزی انجام شد. به منظور تشخیص این سلول‌ها از تکنیک ایمونوسیتوشیمی[۵۱] و نشانگرهای اختصاصی آن‌ها استفاده شد (تصویر ۲). در حقیقت، به دلیل کمبود نشانگرهای خاص برای شناسایی سلول‌های بنیادی عصبی، روش ایجاد نوروسفر در محیط آزمایشگاهی روشی مطمئن برای جداسازی، مطالعه و درک زیستی از سلول‌های بنیادی عصبی جنینی و بالغ می‌باشد (۳۶). امروزه روش‌های متعددی دیگری نیز برای بررسی سلول‌های بنیادی در شرایط درون تنی و برون تنی پیشنهاد شده است (۳۷).

۶- سلول‌های بنیادی پرتوان القایی (iPSC)

دانشمندان ژاپنی با استفاده از وکتور ویروسی فاکتورهای رونویسی c-Myc, Sox2, Oct3/4 و Klf4 را به سلول سوماتیکی تمایز یافته انتقال دادند. آن‌ها سپس این سلول‌ها را به دسته‌های مشابه از سلول‌های بنیادی جنینی بازبرنامه‌ریزی[۵۲] کردند (۳۸). سلول‌های سوماتیکی از بیمار استخراج و به صورت برون‌تنی به iPSCها با برنامه‌ریزی شده آلوده شده مجددا به بدن بیمار بازگردانده شدند. مزایای این روش این بود که مشکلات اخلاقی و پس زدن سیستم ایمنی را در پی نداشت. این سلول‌ها توانایی خودنوزایی[۵۳] داشته و به انواع مختلف سلول‌ها تمایز یافته و در کاربردهای درمانی موثر بودند. به‌عنوان یک مثال دیگر کری[۵۴] و همکاران پس از استخراج فیبروبلاست‌ها از بافت سخت شامه[۵۵] بیمارانی که دچار اختلالات شناختی ناشی از آسیب شده بودند، iPSCها را با کمک وکتور ویروس سندای[۵۶] تولید کردند (۳۹). این روش دستیابی به iPSCها، درمان بیماران دچار آسیب‌های مغزی که نیاز به عمل جراحی داشتند را آسان‌تر کرد. iPSCهای



تصویر ۲- تمایز نوروسفر به سلول‌های بالغ بافت عصبی. سلول‌های عصبی به رنگ قرمز- با پیکان مشخص شده‌اند (آنتی‌بادی بر علیه B-tubulin III)، آستروسیت‌ها به رنگ آبی تیره- با نوک پیکان (آنتی‌بادی بر علیه Glial Fibrillary Acidic Protein-GFAP)، الیگودندروسیت به رنگ سبز- با پیکان توخالی (آنتی‌بادی بر علیه Myelin Basic Protein-MBP) و هسته‌ها به رنگ آبی روشن مشخص شده‌اند (۳۵).

[51] Immunocytochemistry
[52] Reprogram
[53] Self-renewal
[54] Cary
[55] Dura mater
[56] Sendai virus
[57] Gao
[58] Lyu

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2024-03-29]
[DOI: 10.52547/shefa.9.3.116]

انسانی پس از پیوند به میمون مارموست (Marmoset)در مدل آسیب نخاعی، زنده مانده و به ۳ رده سلولی عصبی تمایز یافته و موجب بازسازی آکسون و مانع از بروز آسیب‌های بافتی در مغز این میمون‌ها شدند (۴۰). گائو[57] برای برنامه‌ریزی مجدد ۴ فاکتور رشد به نام های c-Myc, Klf4, Sox2, Oct4 از رتروویروس استفاده کرد. او توانست سلول‌های گلیال را به کمک iPSC تولید کند. او همچنین دریافت چنین iPSCهایی می‌توانند تعداد زیادی NSC تولید کرده و سپس به سلول‌های عصبی و گلیال‌ها تمایز یابند و بدین ترتیب موجب ترمیم بافت آسیب‌دیده مغز شوند (۴۱). همچنین لیو[58] و همکارانش نشان دادند که iPSCهای مشتق شده از سلول‌های A2B5+ می‌توانند به طور موثری، عملکرد عصبی را بعد از پیوند در ناحیهٔ آسیب‌دیده بهبود بخشند. مکانیسم عملکردی این سلول‌ها عمدتا شامل تغییر در بیان LncRNA و mRNA است (۴۲). درمان با iPSCها عملکردهای حرکتی و شناختی را نیز در آزمایش شونده‌ها بهتر کنند. بنابراین، این سلول‌ها می‌توانند یک انتخاب مهم برای درمان بیماری هانتینگتون باشند. آن[59] و گروهش روی سلول‌های مدل بیماری هانتینگتون انسانی مطالعه کردند. آن‌ها فیبروبلاست‌ها را از بیماران استخراج و iPSC تولید کردند. نتایج کار آن‌ها نشان داد که iPSCها می‌توانند فنوتایپ بیماری را در سلول‌های مدل تغییر داده و آن‌ها را به سلول‌های عصبی در جسم مخطط متمایز کند (۴۳). اما این سلول‌ها به دلیل آنکه با ویروس باز برنامه‌ریزی شده‌اند، دارای خاصیت توموری هستند و لذا کارایی آن‌ها در باز برنامه‌ریزی سلول‌های سوماتیکی پایین است. ضمن اینکه، سلول‌های ایجاد شده از طریق باز برنامه‌ریزی، دارای پیشینه ژنتیکی و اپی‌ژنتیکی ناشناخته‌ای هستند.

۷- سلول‌های پیش ساز اندوتلیال (EPC)

این سلول‌ها دارای خواص مهاجرتی بوده و می‌توانند به سلول‌های اندوتلیال عروقی نیز تمایز یابند و در رگ‌زایی شرکت کنند. این سلول‌ها تحت تحریک فاکتورهای فیزیولوژیکی یا پاتولوژیکی می‌توانند از مغز استخوان به خون منتقل و در ترمیم سلول‌های اندوتلیال عروق خونی مغز پس از تروما مشارکت کنند. تغییر در تعداد این سلول‌ها موجود در خون محیطی، می‌تواند به‌عنوان مارکر تخریب BBB مورد استفاده قرار گیرد. به‌علاوه، تعداد این سلول‌ها به طور قابل توجهی ۲۴ ساعت بعد از TBI در خون بالا می‌رود. بویر- دای پونیو[60] و همکاران دریافتند EPC ها در شرایط خاصی می‌توانند به سلول‌های اندوتلیالی مشابه با سلول‌های اندوتلیال موجود در BBB متمایز شوند (۴۴). فعالسازی مسیر Notch باعث افزایش مهاجرت و تشکیل لومن توسط این سلول‌ها می‌شود و فعال شدن مسیر Notch در این سلول‌ها پس از تزریق به مدل حیوانی TBI، باعث ترمیم رگ‌های خونی آسیب‌دیده و بافت مغزی در این مدل شد. برخی از محققین از EPCهای نشاندار شده با GFP و Brdu به منظور ردیابی توزیع این سلول‌ها در بافت مغزی آسیب‌دیده و بررسی مهاجرت آن‌ها در بافت مغزی، استفاده کردند. آن‌ها دریافتند که این سلول‌ها می‌توانند بعد از تزریق وریدی در بافت مغزی آسیب‌دیده لانه‌گزینی کرده و موجب نوروژنز و رگ‌زایی در هیپوکامپ شوند و از این طریق عملکرد عصبی را بهبود بخشند (۴۵). بررسی EPC جدا شده از سلول‌های بافت چربی نشان داد که این سلول‌ها در ناحیه آسیب‌دیده تجمع یافته و در تشکیل مویرگ‌ها مشارکت می‌کنند. همچنین این سلول‌ها سبب کاهش تکثیر آستروسیت‌ها و کاهش التهاب می‌شوند (۴۶). از آنجایی که تعداد EPCها در خون محیطی بسیار کم است، پیوند EPC در شرایط آزمایشگاهی در عمل، روش موثرتری برای القا نوروژنز و بازسازی عصبی در مدل TBI بوده است. علاوه بر این، تجویز داروهای مانند اریتروپویتین[61] و پروژسترون[62] توانایی مهاجرت و تشکیل لومن را برای EPCهای خون محیطی افزایش داده و باعث بهبود عملکردهای عصبی شده است. با توجه به نقش

جدول ۱- نام سلول‌های بنیادی و کاربرد آن‌ها در زمینهٔ آسیب‌های وارده به سیستم عصبی بر اساس اطلاعات ارائه شده در این مقاله

نام سلول بنیادی	مورد استفاده شده
سلول‌های بنیادی مزانشیمی	درمان TBI
سلول‌های شوآن	درمان SCI
سلول‌های عصبی بویایی	درمان SCI انسانی
سلول‌های مزانشیمی مشتق از بافت اندومتریال رحم	درمان عوارض پس از سکتهٔ مغزی
سلول‌های بنیادی عصبی	درمان آسیب‌های مغزی
سلول‌های بنیادی پرتوان القایی	درمان آسیب‌های مغزی
سلول‌های پیش ساز اندوتلیال	درمان آسیب‌های مغزی

[59] An
[60] Boyer-Di Ponio
[61] Erythropoietin
[62] Progesterone

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2024-03-29]
[DOI: 10.52547/shefa.9.3.116]

مهم سلول‌های عروقی در توسعه آکسون و هموستاز، محققان پیشنهاد کردند، EPC در واسطه‌گری رگ‌زایی در مغز نقش دارد. نتایج بدست آمده از مدل‌های TBI حیوانی، تایید کردند که EPCها می‌توانند یکپارچگی ماده سفید بعد از TBI را حفظ کرده و آسیب‌های مویرگی را کاهش دهند. البته کارآیی و ایمنی این سلول‌ها نیازمند مطالعات بیشتری می‌باشد. به تازگی گزارشات موفقیت آمیزی از استفاده از این سلول‌ها در درمان آسیب‌های عصبی منتشر شده است (۴۷). جدول ۱ لیستی از سلول‌های بنیادی که در این مقاله به معرفی اثرات درمانی آن‌ها بر آسیب‌های وارد شده به سیستم اعصاب پرداخته شده است را ارائه می‌دهد.

استراتژهای بهینه‌سازی اثر درمان با سلول‌های بنیادی

۱- مسیرهای اجرا و محل تزریق

تعیین مسیر مناسب برای پیوند سلول‌های بنیادی در اثربخشی درمان نقش مهمی دارد. تزریق داخل وریدی[۶۳]، تزریق داخل کانال نخاعی[۶۴] و تزریق مستقیم درون مدولای استخوان[۶۵] روش‌هایی برای پیوند سلول‌های بنیادی به بدن هستند (۴۸). براساس گزارش‌های بدست آمده از مطالعه بر روی مدل‌های حیوانی، تزریق داخل کانال نخاعی موثرتر از تزریق داخل وریدی است. با این وجود، چسبیدن این سلول‌ها به لایه زیر عنکبوتیه[۶۶] مانعی برای رسیدن همهٔ آن‌ها به محل آسیب دیده است، لذا برای دستیابی به یک درمان موفق به تعداد زیادی از این سلول برای این تزریق نیاز است تا این سلول ها پس از تزریق بتوانند خود را به محل آسیب در مغز برسانند (۴۹). اما چون در مراحل مزمن SCI، لانه‌گزینی برای این سلول‌ها وجود ندارد، تزریق مستقیم آن‌ها به ناحیهٔ آسیب‌دیده نخاعی، حتی اگر احتمال نشت مایع مغزی- نخاعی، یا خونریزی داخلی یا آسیب‌های دیگر نیز وجود داشته باشد، می‌تواند روش موثرتری را برای رساندن این سلول‌ها به محل آسیب دیده در نخاع فراهم آورد. در تزریق درون مدولای استخوان انتخاب ناحیهٔ تزریق بسیار مهم است. ناحیهٔ پروگزیمال بالای ناحیهٔ آسیب دیده، برای بقای سلول‌های بنیادی مناسب‌تر می‌باشد (۵۰). اما تزریق حجم نامناسبی از این سلول‌ها برای درمان ضروری است زیرا این سلول ها به علت فشار بالای که ممکن است به بافت‌های سالم اطراف محل تزریق وارد کند، خطر آسیب به نواحی سالم و طبیعی مغز را در پی‌داشته و از این نظر استفاده از آن‌ها محدودیت دارد. باید به این نکته اشاره کرد که اگر چه می‌توان مقدار کافی از سلول بنیادی را در درون حفره ناحیه آسیب دیده تزریق کرد؛ اما این منطقه با بقای سلول‌های پیوندی سازگاری ندارد. البته ادعا شده است که تزریق سلول‌های بنیادی به داخل حفره محل آسیب دیده در سیستم اعصاب، برای رفع اسکار گلیال و ایجاد پلی برای بازسازی آکسون‌ها مفید بوده است (۲).

۲- زمان مناسب برای پیوند سلول‌های بنیادی

سه روز اول پس از آسیب به سیستم اعصاب را مرحله حاد[۶۷] می‌نامند. مرحله مزمن[۶۸] می‌تواند تا بیش از دوازده ماه بعد از آسیب به سیستم اعصاب ادامه پیدا کند. فاصلهٔ زمانی بین این دو مرحله، مرحلهٔ تحت حاد[۶۹] نامیده می‌شود. بهبود خودبخودی سیستم اعصاب در طول سه ماه اول پس از وارد شدن آسیب به سرعت صورت می‌گیرد و در دوازده ماه پس از آن کند شده و میزان آسیب ثابت باقی می‌ماند. بلافاصله پس از آسیب در مرحله حاد، وقایع ثانویه‌ای مانند آزاد شدن ترکیباتی چون رادیکال‌های آزاد اکسیژن، ناقل‌های عصبی تحریکی و مولکول‌های التهابی، محیطی کشنده را برای سلول‌های پیوند شده ایجاد می‌کنند. همچنین وضعیت هیپوکسیک، ناشی از کاهش خون‌رسانی به بافت آسیب دیده مشاهده می‌شود که دچار کمبود خون رسانی شده است[۷۰]، لذا این زمان برای سلول درمانی مناسب نیست. البته برخی از پژوهشگران زمان‌های مختلفی را برای تزریق سلول‌های بنیادی با هدف درمان موفقیت آمیز آسیب‌های وارد شده به سیستم اعصاب مطرح کرده‌اند (۵۱). در مرحلهٔ مزمن پس از آسیب، بافت پینه‌ای گلیال‌ها یک مانع فیزیکی در رشد مجدد آکسون به حساب می‌آید و در مقایسه با مرحلهٔ حاد یا تحت حاد، رشد آکسون‌ها در مرحلهٔ مزمن کمتر صورت می‌گیرد. گزارش‌های مبتنی بر اطلاعات بدست آمده از مدل‌های جوندگان، کاهش رشد عصبی و کاهش پروتئین‌های محرک رشد را در فاز مزمن نشان داده است؛ بنابراین زنده ماندن سلول‌های بنیادی پیوند شده در این مرحله دشوار است. در فاز تحت حاد، پاسخ التهابی کاهش می‌یابد و پینه گلیالی تشکیل نشده است. لذا تحت حاد، زنده‌مانی بهتری را پس از تزریق سلول‌ها نسبت به مرحلهٔ مزمن نشان داده است. بنابراین مرحلهٔ تحت حاد، مرحله‌ای بهینه از نظر زمانی برای درمان با سلول‌های بنیادی محسوب می‌شود (۲).

۳- تزریق چندگانه و تزریق منفرد

پارک و گروهش با استفاده از تزریق چندگانه BM MSC بهبود حرکتی را در ۶۰ درصد بیماران نشان دادند؛ در حالی که استفاده از تزریق منفرد BM MSC، نتایج امیدوار کننده‌ای نداشته و بهبود حرکتی تنها در دو مورد از شانزده بیمار اتفاق افتاد. بنابراین

[63] Intravenous
[64] Intrathecal
[65] Direct intramedullary
[66] Subarachnoid

[67] Acute
[68] Chronic
[69] Subacute
[70] Perfusion
[71] Chondroitinase

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2024-03-29]
[DOI: 10.52547/shefa.9.3.116]

تزریق چندگانه موثرتر از تزریق منفرد است (۱۵).

۴- استفاده از فاکتورهای مکمل

استفاده از مواد مکمل، برای بقای سلول‌های بنیادی مورد توجه است. به‌عنوان مثال ترکیبی از فاکتورهای تروفیک شامل: فاکتور رشد اپیدرمی (EGF)، فاکتور رشد فیبروبلاستی نوع دو (FGF2) و فاکتور رشد مشتق از پلاکت‌ها (PDGF)، بقای سلول‌های پیوند شده را تقویت می‌کنند. همچنین استفاده از فاکتور تحریک کننده کلنی گرانولوسیتی ماکروفاژ، کندروتیناز[71] و تعدیل ژن‌ها برای ترشح مولکول‌های حمایتی می‌تواند موثر باشد (۲).

روش‌های برای ارزیابی اثر درمانی

۱- بررسی عصبی و ارزیابی فعالیت‌های روزمره (ADL)

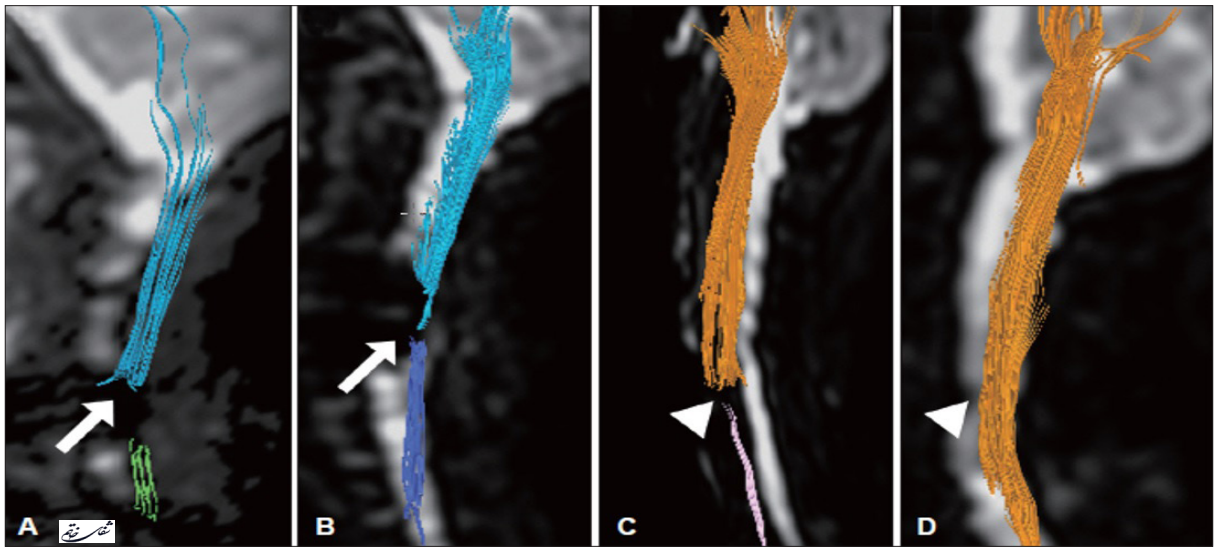
روشی پایه برای ارزیابی بهبود عصبی، به صورت شهودی است. مقیاس‌های مختلفی مانند شاخص اتصال کاتز، معیار استقلال عملکرد، شاخص چهاروجهی عملکرد و شاخص بارتل اصلاح شده، برای ارزیابی ADL در SCI وجود دارد.

۲- مطالعات الکتروفیزیولوژیکی (EP)

مطالعات EP مانند اندازه‌گیری پتانسیل برانگیختگی حسی و حرکتی، می‌تواند برای شناسایی تاثیر درمان با سلول‌های بنیادی استفاده شود. ارزیابی‌های الکتروفیزیولوژیک کارآزمایی‌های پیش‌بالینی و بالینی، به‌عنوان سنجشی برای بهبود عصبی بعد از سلول درمانی استفاده شده‌اند. بیماران با بهبود حرکتی، تغییرات EP را نشان دادند در حالیکه تغییر در یافته‌های EP در برخی بیماران بدون بهبود عصبی نیز مشاهده شد. بنابراین تغییر در یافته‌های EP یک شرط لازم برای بهبود حرکتی است، اما شرط کافی نمی‌شود (۲).

۳- مطالعه تصویربرداری تشخیصی

مطالعات تصویربرداری قبل و بعد از سلول درمانی نخاع انجام می‌شوند تا تغییرات ناشی از درمان ارزیابی شوند (تصویر ۳). همانطور که در تصویر شماره ۳ ملاحظه می‌شود، بدنبال ۶ ماه درمان محل آسیب دیده یک عصب نخاعی توسط تجویز سلول‌های بنیادی مزانشیمی، ترمیم آکسون‌های موجود در بافت سفید نخاع در تصویر برداری به (MRI) کاملا قابل مشاهده است. اگرچه این تغییرات در بیماران بهبود یافته بدنبال تجویز سلول‌های بنیادی نیز ممکن است بصورت خودبخودی رخ داده و مشاهده شود. تصویربرداری به روش نقش تصویربرداری



تصویر ۳- نمایش چهار مرحله زمانی پشت سرهم پس از تجویز سلول‌های بنیادی به محل آسیب دیده یک عصب. آکسون‌های قطع شده عصب توسط تصویربرداری ام آر ای و به روشی ملقب به تصویرگیری تنسور پخش (Diffusion tensor imaging) با رنگ‌های مختلف در هر مرحله نشان داده شده اند. قسمت (A) نمایشی از محل آسیب دیده یک عصب (فلش سفید رنگ) بلافاصله بعد از ایجاد آسیب به آکسون‌های موجود در عصب (سمت نزدیک به جسم سلولی در بالا و سمت دور از جسم سلولی آکسون در سمت پایین هر تصویر نشان داده شده است). قسمت (B) محل آسیب دیده آکسون‌های عصب (فلش سفید رنگ) را ۶ ماه پس از درمان با سلول‌های بنیادی نشان می‌دهد که انتهای آکسون در حال رشد به سمت بخش قطع شده دور از جسم سلولی است. قسمت (C) تشکیل مخروط انتهای (مثلث سفید رنگ) در انتهای بریده شده آکسون‌ها در سمت جسم سلولی نورون‌ها و تخریب والرین در بخش دور از جسم سلولی آکسون را نشان می‌دهد. قسمت (D) محل آسیب دیده آکسون (مثلث سفید رنگ) بدنبال درمان با سلول‌های بنیادی کاملا ترمیم شده است (۲).

که به اختصار به آن (DTI) گفته می‌شود، نوعی تصویر برداری برای ارزیابی نخاع است که با استفاده از روش تشدید مغناطیسی (MRI) صورت می‌گیرد. در این روش بافت‌ها بدنبال تصویر برداری از نظر تراکم و نظم آکسون‌ها بین ۱ تا صفر یا برحسب رنگ مشخص می‌شوند. بافت‌های سالم با شماره یک و دارای آکسون سالم و زرد رنگ و بافت‌های آسیب دیده با عدد صفر و رنگ آبی تا مشکی مشخص می‌شوند و هدف از این ارزیابی تعیین میزان بهبود ضایعات نخاعی بدنبال اعمال کارآزمایی‌های بالینی یا سلول درمانی است. این روش برای پیش‌بینی بهبود عصبی در بیماران مبتلا به SCI مفید است. در کارآزمایی بالینی، ظاهر

[71] Contrast agent
[72] Positron Emission Tomography
[73] Single-Photon Emission Computed Tomography

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2024-03-29]
[DOI: 10.52547/shefa.9.3.116]

شدن فیبرهایی در DTI که قبل از درمان با سلول‌های بنیادی وجود نداشتند؛ می‌توانند نشانه‌ای از بازسازی آکسون در درمان با سلول‌های بنیادی باشد (۲).

۴- تکنیک نشاندارکردن در تصویربرداری

نکته مهم در تحقیقات سلول‌های بنیادی، نظارت بر وضعیت سلول‌های پیوند شده (تعیین بقا، مهاجرت، و محل دقیق سلول‌های پیوند شده) است. بر این اساس، تکنیک‌های برچسب‌زدن سلولی برای استفاده درون‌تنی با استفاده از نشانگرهای زیستی یا مواد حاجب[۷۲] مورد استفاده قرارمی‌گیرند. به‌عنوان مثال استفاده از ذرات اکسید آهن سوپرمغناطیسی (SPIO) و ردیابی با MRI و استفاده از رادیونوکلئوتیدها و ردیابی با PET[۷۳] یا SPCT[۷۴] مورد توجه بسیاری هستند (۵۲).

نتیجه‌گیری

نوروتروما که در اثر صدمه دیدن دستگاه عصبی مرکزی ایجاد می‌شود، به دلیل نداشتن درمان قطعی، زندگی فرد را تا آخر عمر تحت تاثیر قرار می‌دهد. درمان‌های موجود عمدتا از ایجاد آسیب بیشتر جلوگیری می‌کنند ولی متاسفانه درمان قطعی برای بازگرداندن عملکرد ناحیهٔ آسیب دیده به حالت اولیه‌اش را ندارد. روش‌های نوین درمان، مانند سلول درمانی می‌توانند در ترمیم ناحیهٔ آسیب دیده به بیماران ترومایی کمک کنند. استفاده از ظرفیت سلول‌های بنیادی در سلول درمانی می‌توانند آینده‌ای روشن را در درمان آسیب‌های عصبی نوید بخش باشند. بر اساس مطالعات انجام شده درمان با سلول‌های بنیادی مختلف در مراحل تحقیقاتی و پیش‌بالینی نتایج امیدوارکننده‌ای داشته، اما هنوز نتوانسته به صورت موفق در فازهای بالینی استفاده شوند. برای دستیابی به موفقیت‌های بیشتر در این زمینه لازم است تا تحقیقات برای یافتن منابعی ارزان و دردسترس از این سلول‌ها با عوارض کمتر، ادامه یابد و روش‌های القای تمایز و انتقال سلول‌ها به بیمار بهینه شوند. همچنین پایش‌های مداوم برای ارزیابی عملکرد سلول‌ها پس از پیوند صورت گیرد و تکنیک‌های جدیدتری برای این منظور توسعه یابد. استفاده از تکنیک‌های آماری هنگام بررسی نتایج، برای ارزیابی دقیق و کاهش عوامل به ظاهر دخیل اما غیر حقیقی، یکی از عوامل موثر برای اثبات اثربخشی درمان می‌باشد.

منابع

1. Zhou Y, Shao A, Xu W, Wu H, Deng Y. Advance of Stem Cell Treatment for Traumatic Brain Injury. Front Cell Neurosci 2019; 13(301).

2. Oh SK, Jeon SR. Current Concept of Stem Cell Therapy for Spinal Cord Injury: A Review. Korean J Neurotrauma. 2016; 12(2): 40-6.

3. Seghatoleslam M, Hosseini M. Potential of Stem Cells in the Treatment of Nervous System Disorders. Neurosci. J. Shefaye Khatam. 2015; 3(1): 99-114.

4. Chou DK, Henion TR, Jungalwala FB. Regulation of expression of sulfoglucuronyl carbohydrate (HNK-1), Amphoterin and RAGE in retinoic acid-differentiated P19 embryonal carcinoma cells. J Neurochem. 2003; 86(4): 917-31.

5. Martin GR, Evans MJ. Multiple differentiation of clonal teratocarcinoma stem cells following embryoid body formation in vitro. Cell. 1975; 6(4): 467-74.

6. Bakhshalizadeh S, Esmaeili F, Houshmand F, Shirzad H, Saedi M. Effects of selegiline, a monoamine oxidase B inhibitor, on differentiation of P19 embryonal carcinoma stem cells, into neuron-like cells. In Vitro Cell Dev Biol Anim. 2011; 47(8): 550-7.

7. Hattori N, Nomoto H, Mishima S, Inagaki S, Goto M, Sako M, et al. Identification of AMP N1-oxide in royal jelly as a component neurotrophic toward cultured rat pheochromocytoma PC12 cells. Biosci Biotechnol Biochem. 2006; 70(4): 897-906.

8. Ebrahimie M, Asgharzadih S, Shirzad H, Ebrahimie N, Hoseini M, kakolake MK, et al. An Evaluation of the Influence of Royal Jelly on Differentiation of Stem Cells into Neuronal Cells Invitro. J Babol Univ Med Sci. 2016; 18: 38-44.

9. Bedi SS, Walker PA, Shah SK, Jimenez F, Thomas CP, Smith P, et al. Autologous bone marrow mononuclear cells therapy attenuates activated microglial/macrophage response and improves spatial learning after traumatic brain injury. J Trauma Acute Care Surg. 2013; 75(3): 410-6.

10. Sanchez-Ramos J, Song S, Cardozo-Pelaez F, Hazzi C, Stedeford T, Willing A, et al. Adult Bone Marrow Stromal Cells Differentiate into Neural Cells in Vitro. Exp Neurol. 2000; 164(2): 247-56.

11. Woodbury D, Schwarz EJ, Prockop DJ, Black IB. Adult rat and human bone marrow stromal cells differentiate into neurons. J Neurosci Res. 2000; 61(4): 364-70.

12. Nemati SH, Zare Mehrjerdi N, Baharvand H. Differentiation of human bone marrow mesenchymal stem cells to neural- like cells in vitro. Tehran Univ Med J (TUMJ) 2009; 67(8).

13. Wang S, Kan Q, Sun Y, Han R, Zhang G, Peng T, et al. Caveolin-1 regulates neural differentiation of rat bone mesenchymal stem cells into neurons by modulating Notch signaling. Int J Dev Neurosci. 2013; 31(1): 30-5.

14. Zhang R, Liu Y, Yan K, Chen L, Chen XR, Li P,

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2024-03-29]

[DOI: 10.52547/shefa.9.3.116]

et al. Anti-inflammatory and immunomodulatory mechanisms of mesenchymal stem cell transplantation in experimental traumatic brain injury. J Neuroinflammation. 2013; 10: 106.

15. Park JH, Kim DY, Sung IY, Choi GH, Jeon MH, Kim KK, et al. Long-term results of spinal cord injury therapy using mesenchymal stem cells derived from bone marrow in humans. Neurosurgery. 2012; 70(5): 1238-47; discussion 47.

16. Adib S, Tirahi T, Taheri T. Remyelination of Demyelinated Rat Spinal Cord Model by Transplanting Neural Stem Cells. Pathobiology Research. 2012; 15(2): 23-34.

17. Guo S, Zhen Y, Wang A. Transplantation of bone mesenchymal stem cells promotes angiogenesis and improves neurological function after traumatic brain injury in mouse. Neuropsychiatr Dis Treat. 2017; 13: 2757-65.

18. Shi X, Bai Y, Zhang G, Liu Y, Xiao H, Liu X, et al. Effects of over-expression of SOD2 in bone marrow-derived mesenchymal stem cells on traumatic brain injury. Cell Tissue Res. 2018; 372(1): 67-75.

19. Djouad F, Plence P, Bony C, Tropel P, Apparailly F, Sany J, et al. Immunosuppressive effect of mesenchymal stem cells favors tumor growth in allogeneic animals. Blood. 2003; 102(10): 3837-44.

20. Zhang ZX, Guan LX, Zhang K, Zhang Q, Dai LJ. A combined procedure to deliver autologous mesenchymal stromal cells to patients with traumatic brain injury. Cytotherapy. 2008; 10(2): 134-9.

21. Wang Z, Luo Y, Chen L, Liang W. Safety of neural stem cell transplantation in patients with severe traumatic brain injury. Exp Ther Med. 2017; 13(6): 3613-8.

22. Gold EM, Su D, López-Velázquez L, Haus DL, Perez H, Lacuesta GA, et al. Functional assessment of long-term deficits in rodent models of traumatic brain injury. Regen Med. 2013; 8(4): 483-516.

23. Zhang Y, Chopp M, Meng Y, Katakowski M, Xin H, Mahmood A, et al. Effect of exosomes derived from multipluripotent mesenchymal stromal cells on functional recovery and neurovascular plasticity in rats after traumatic brain injury. J Neurosurg. 2015; 122(4): 856-67.

24. Zhang Y, Chopp M, Zhang ZG, Katakowski M, Xin H, Qu C, et al. Systemic administration of cell-free exosomes generated by human bone marrow derived mesenchymal stem cells cultured under 2D and 3D conditions improves functional recovery in rats after traumatic brain injury. Neurochem Int. 2017; 111: 69-81.

25. Saberi H, Firouzi M, Habibi Z, Moshayedi P, Aghayan HR, Arjmand B, et al. Safety of intramedullary Schwann cell transplantation for postrehabilitation spinal cord injuries: 2-year follow-up of 33 cases. J Neurosurg Spine. 2011; 15(5): 515-25.

26. Anna Z, Katarzyna JW, Joanna C, Barczewska M, Joanna W, Wojciech M. Therapeutic Potential of Olfactory Ensheathing Cells and Mesenchymal Stem Cells in Spinal Cord Injuries. Stem cells international. 2017; 2017: 3978595.

27. Yao R, Murtaza M, Velasquez JT, Todorovic M, Rayfield A, Ekberg J, et al. Olfactory Ensheathing Cells for Spinal Cord Injury:Sniffing Out the Issues. Cell Transplantation. 2018; 27(6): 879-89.

28. Mutlu L, Hufnagel D, Taylor HS. The endometrium as a source of mesenchymal stem cells for regenerative medicine. Biol Reprod. 2015 Jun;92(6):138. doi: 10.1095/biolreprod.114.126771.

29. Vlahos CJ, Matter WF, Hui KY, Brown RF. A specific inhibitor of phosphatidylinositol 3-kinase, 2-(4-morpholinyl)-8-phenyl-4H-1-benzopyran-4-one (LY294002). J Biol Chem. 1994; 269(7): 5241-8.

30. Mohseni kouchesfahani H, Ebrahimi Barough S, Ai j, Anbar H. Endometrial stem cells differentiation into neural cells by LY294002 small molecule. Koomesh. 2016; 18(1): 62-70.

31. Haus DL, López-Velázquez L, Gold EM, Cunningham KM, Perez H, Anderson AJ, et al. Transplantation of human neural stem cells restores cognition in an immunodeficient rodent model of traumatic brain injury. Exp Neurol. 2016; 281: 1-16.

32. Philips MF, Mattiasson G, Wieloch T, Björklund A, Johansson BB, Tomasevic G, et al. Neuroprotective and behavioral efficacy of nerve growth factor-transfected hippocampal progenitor cell transplants after experimental traumatic brain injury. J Neurosurg. 2001; 94(5): 765-74.

33. Zhang C, Saatman KE, Royo NC, Soltesz KM, Millard M, Schouten JW, et al. Delayed transplantation of human neurons following brain injury in rats: a long-term graft survival and behavior study. J Neurotrauma. 2005; 22(12): 1456-74.

34. Clervius H, Baig M, Mahavadi A, Gajavelli S. Human neural stem cell transplants to address multiple pathologies associated with traumatic brain injury. Neural Regen Res. 2019 Oct;14(10):1699-1700. doi: 10.4103/1673-5374.255620.

35. Reynolds BA, Weiss S. Generation of neurons

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2024-03-29]

[DOI: 10.52547/shefa.9.3.116]

and astrocytes from isolated cells of the adult mammalian central nervous system. Science (New York, NY). 1992; 255(5052): 1707-10.

36. Golmohammadi MG, Sagha M, Azari H, Najafzadeh N. Isolation of Neural Stem and Progenitor Cells from the Adult Mouse Brain Using the Neurosphere Assay. J Ardabil Univ Med Sci. 2011; 11(3): 246-58.

37. Biswas S, Chung SH, Jiang P, Dehghan S, Deng W. Development of glial restricted human neural stem cells for oligodendrocyte differentiation in vitro and in vivo. Sci Rep. 2019 Jun 21;9(1):9013.

38. 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.

39. Cary WA, Hori CN, Pham MT, Nacey CA, McGee JL, Hamou M, et al. Efficient Generation of Induced Pluripotent Stem and Neural Progenitor Cells From Acutely Harvested Dura Mater Obtained During Ventriculoperitoneal Shunt Surgery. World Neurosurg. 2015; 84(5): 1256-66.

40. Kobayashi Y, Okada Y, Itakura G, Iwai H, Nishimura S, Yasuda A, et al. Pre-evaluated safe human iPSC-derived neural stem cells promote functional recovery after spinal cord injury in common marmoset without tumorigenicity. PloS one. 2012; 7(12): e52787.

41. Gao X, Wang X, Xiong W, Chen J. In vivo reprogramming reactive glia into iPSCs to produce new neurons in the cortex following traumatic brain injury. Sci Rep. 2016; 6: 22490.

42. Lyu Q, Zhang ZB, Fu SJ, Xiong LL, Liu J, Wang TH. Microarray Expression Profile of lncRNAs and mRNAs in Rats with Traumatic Brain Injury after A2B5+ Cell Transplantation. Cell Transplant. 2017; 26(10): 1622-35.

43. An MC, Zhang N, Scott G, Montoro D, Wittkop T, Mooney S, et al. Genetic correction of Huntington's disease phenotypes in induced pluripotent stem cells. Cell stem cell. 2012; 11(2): 253-63.

44. Ponio JB-D, El-Ayoubi F, Glacial F, Ganeshamoorthy K, Driancourt C, Godet M, et al. Instruction of Circulating Endothelial Progenitors In Vitro towards Specialized Blood-Brain Barrier and Arterial Phenotypes. PloS One. 2014; 9(1): e84179.

45. Guo X-b, Deng X, Wei Y. Homing of Cultured Endothelial Progenitor Cells and Their Effect on Traumatic Brain Injury in Rat Model. Sci rep. 2017; 7(1): 4164.

46. Xue S, Zhang H-t, Zhang P, Luo J, Chen Z-z, Jang X-d, et al. Functional endothelial progenitor cells derived from adipose tissue show beneficial effect on cell therapy of traumatic brain injury. Neurosci Lett. 2010; 473(3): 186-91.

47. Kamei N, Atesok K, Ochi M. The Use of Endothelial Progenitor Cells for the Regeneration of Musculoskeletal and Neural Tissues. Stem Cells Int. 2017;2017:1960804. doi: 10.1155/2017/1960804. Epub 2017 Mar 28. PMID: 28458693; PMCID: PMC5387841.

48. Levi AD, Okonkwo DO, Park P, Jenkins AL 3rd, Kurpad SN, Parr AM, Ganju A, Aarabi B, Kim D, Casha S, Fehlings MG, Harrop JS, Anderson KD, Gage A, Hsieh J, Huhn S, Curt A, Guzman R. Emerging Safety of Intramedullary Transplantation of Human Neural Stem Cells in Chronic Cervical and Thoracic Spinal Cord Injury. Neurosurgery. 2018 Apr 1;82(4):562-75.

49. Silvestro S, Bramanti P, Trubiani O, Mazzon E. Stem Cells Therapy for Spinal Cord Injury: An Overview of Clinical Trials. Int J Mol Sci. 2020 Jan 19;21(2): 659.

50. Gao L, Peng Y, Xu W, He P, Li T, Lu X, Chen G. Progress in Stem Cell Therapy for Spinal Cord Injury. Stem Cells Int. 2020 Nov 5; 2020: 2853650.

51. Shao A, Tu S, Lu J. et al. Crosstalk between stem cell and spinal cord injury: pathophysiology and treatment strategies. Stem Cell Res Ther 2019; 10: 238.

52. Bulte JWM, Kraitchman DL. Iron oxide MR contrast agents for molecular and cellular imaging. NMR Biomed. 2004; 17(7): 484-99

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2024-03-29]

[DOI: 10.52547/shefa.9.3.116]