Potential of Stem Cells in the Treatment of Nervous System Disorders

Masoumeh Seghatoleslam[1], Mahmoud Hosseini[2, 3, 4*]

[1]Department of Anatomy and Cell Biology, School of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.

[2]Neurocognitive Research Center, School of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.

[3]Neurogenic Inflammation Research Center, School of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.

[4]Department of Physiology, School of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.

Article Info:

Received: **18 Nov 2014** ***Accepted*****: 4 Feb 2015**

ABSTRACT

Introduction: The stem cells are undifferentiated cells that have a potential to produce many different cell types in the body. A vast amount of data indicates the potential of stem cell therapy for various neurological diseases. In the present review, the possible beneficial effects of stem cells for treatment of nervous system disorders were presented. The stem cells have been suggested for treatment of different acute and chronic nervous system disorders such as hemorrhagic as well as ischemic stroke, Parkinson's disease, Hantington's disease, amyotrophic lateral sclerosis, multiple sclerosis, and Alzheimer's disease. ***Conclusion:*** Stem cells have been frequently examined in experimental studies and may be considered as the new developing strategies to treat nervous system disorders in the near future.

Key words:

1. Stem Cells
2. Nervous System Diseases
3. Therapeutics

**** Corresponding Author:*** Mahmoud Hosseini

E-mail: *hosseinim@mums.ac.ir*

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-10]

[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.3.1.99]

توانایی سلول‌های بنیادی در درمان بیماری‌های سیستم عصبی

معصومه ثقة الاسلام[۱]، سید محمود حسینی[۲،۳،۴*]

[۱]گروه علوم تشریحی و بیولوژی سلولی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
[۲]مرکز تحقیقات علوم شناختی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
[۳]مرکز تحقیقات التهاب نوروژنیک، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
[۴]گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.

اطلاعات مقاله:
تاریخ دریافت: ۲۷ آبان ۱۳۹۳
تاریخ پذیرش: ۱۵ بهمن ۱۳۹۳

چکیده

مقدمه: سلول‌های بنیادی سلول‌های تمایزنیافته‌ای هستند که توانایی تولید انواع مختلفی از سلول‌ها را در بدن دارند. یک طیف وسیعی از اطلاعات توانایی درمان سلول بنیادی را برای انواع بیماری‌های عصبی نشان می‌دهند. در این مقالهٔ مروری اثرات مفید احتمالی سلول‌های بنیادی برای درمان بیماری‌های سیستم عصبی ارائه شدند. سلول‌های بنیادی برای درمان بیماری‌های مختلف حاد و مزمن سیستم عصبی نظیر سکتهٔ مغزی خونریزی دهنده و ایسکمیک، بیماری پارکینسون، بیماری هانتینگتون، اسکلروز جانبی آمیوتروفیک، مالتیپل اسکلروز و آلزایمر پیشنهاد شده‌اند. **نتیجه گیری:** سلول‌های بنیادی اغلب در مطالعات آزمایشگاهی بررسی شده‌اند و می‌توانند به عنوان استراتژی‌های در حال توسعه جدید برای درمان بیماری‌های سیستم عصبی در آینده نزدیک در نظر گرفته شوند.

کلید واژه‌ها:
۱. سلول‌های بنیادی
۲. بیماری‌های سیستم عصبی
۳. درمان شناسی

* **نویسنده مسئول:** سید محمود حسینی
آدرس الکترونیکی: *hosseinim@mums.ac.ir*

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-10]

[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.3.1.99]

مقدمه

سلول‌های بنیادی و بافت عصبی

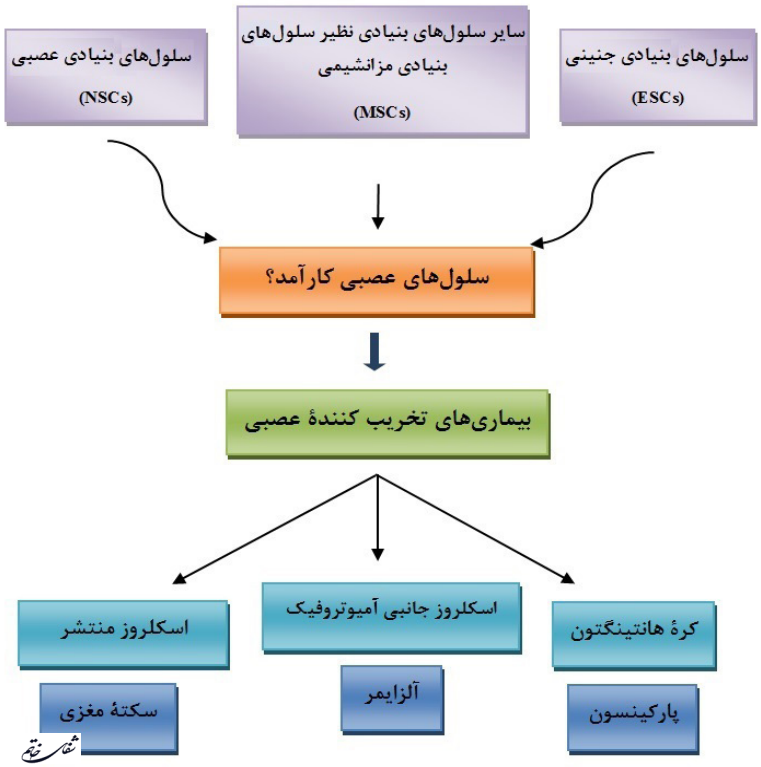
سلول‌های بنیادی سلول‌های تمایزنیافته‌ای هستند که توانایی تکثیر و تولید سلول‌های پیش ساز را در خود حفظ می‌کنند در نتیجه می‌توانند در پاسخ به تحریکات خاص به انواع سلول‌های موجود در بدن تمایز یابند. دانسته‌های ما در مورد این سلول‌ها به سرعت در حال رشد است و به تازگی چشم اندازهای جدیدی را در استراتژی‌های ترمیمی سیستم عصبی در جریان بیماری‌های حاد نظیر سکتهٔ مغزی[1] ایسکمیک و خونریزی دهنده، صدمهٔ مغزی (۴-۱) و همچنین بیماری‌های تخریب کنندهٔ عصبی مزمن[2] نظیر پارکینسون[3]، کرهٔ هانتینگتون[4]، اسکلروز جانبی آمیوتروفیک[5]، اسکلروز منتشر[6] و بیماری آلزایمر[7] (۵، ۳) پیش روی ما گذاشته است.

سلول درمانی[8] یک استراتژی جالب و مؤثر در درمان بیماری‌های عصبی است و تاکنون طی تحقیقات گوناگون، سلول‌های بنیادی جنینی (ESCs)[9]، سلول‌های بنیادی عصبی (NSCs)[10] و سلول‌های بنیادی مزانشیمی (MSCs)[11] و سایر سلول‌ها در درمان بیماری‌های عصبی به کار رفته‌اند (نمودار ۱).

سلول‌های بنیادی متنوعی در سرتاسر دورهٔ تکامل پستانداران تولید می‌شوند و چندین منبع برای این سلول‌ها وجود دارد که ممکن است در درمان بیماری‌های عصبی ذکر شده مفید باشند. سلول‌های بنیادی جنینی مشتق شده از تودهٔ سلولی درونی جنین، قبل از جایگزینی داخل رحم می‌توانند استخراج شده و کشت داده شوند (۶).

در نواحی خاصی از مغز پستانداران بالغ نظیر ناحیهٔ تحت بطنی[12] واقع در بطن‌های جانبی، لایهٔ تحت گرانولار[13] شکنج دندانه‌دار هیپوکامپ، قشر مغز، مخچه و نخاع سلول‌های بنیادی عصبی وجود دارند (۷) که توانایی خودنوسازی[14] داشته و همچنین می‌توانند در شرایط مناسب محیط کشت و در پاسخ به فاکتورهای رشد متفاوت موجود در آن به فنوتیپ‌های خاصی از نورون‌ها و سلول‌های گلیال تمایز یابند. علاوه بر این، مغز استخوان، خون بند ناف و بافت چربی نیز می‌توانند منابع در دسترس و آسانی جهت دست‌یابی به سلول‌های بنیادی باشند.

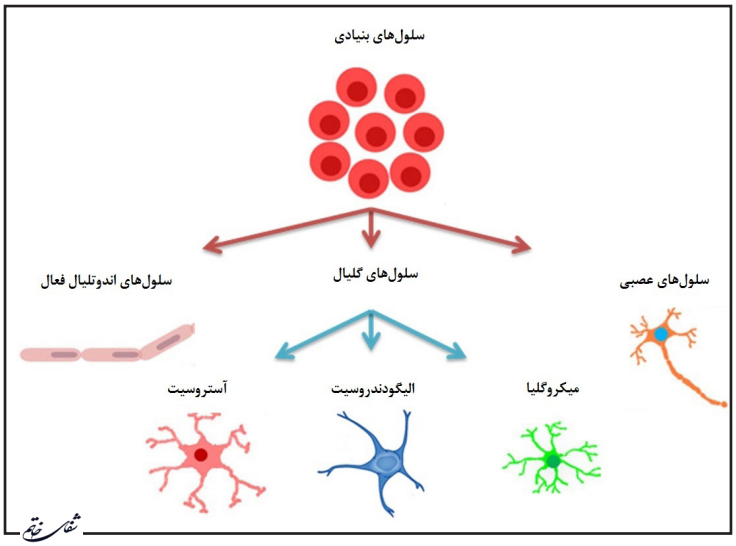
بافت چربی پستاندار بالغ که به راحتی در دسترس می‌باشد، دارای سلول‌های بنیادی بوده که مشابه سلول‌های مشتق از مغز استخوان می‌توانند به نورون‌ها، انواع سلول‌های گلیال و سلول‌های اندوتلیال فعال تمایز یابند (۸). خون بند ناف نیز شامل جمعیتی از سلول‌های بنیادی است که توانایی بالقوهٔ تبدیل شدن به رده‌های سلولی خونی و عصبی را دارا بوده (۹) و منبع سلولی در دسترس و ارزان قیمتی به حساب می‌آید (تصویر ۱).



نمـودار ۱- تولیـد و تمایـز سـلول‌های عصبـی از انـواع سـلول‌های بنیـادی و کاربـرد آن‌هـا در در بیماری‌هـای تخریـب کننـدهٔ سیسـتم عصبی.

[1] Stroke
[2] Chronic neurodegenerative disease
[3] Parkinson's disease (PD)
[4] Huntington's Chorea disease (HD)
[5] Amyotrophic lateral sclerosis (ALS)
[6] Multiple sclerosis (MS)
[7] Alzheimer disease (AD)
[8] Cell therapy
[9] Embryonic stem cells (ESCs)
[10] Neural stem cells (NSCs)
[11] Mesenchymal stem cells (MSCs)
[12] Subventricular zone
[13] Subgranular layer
[14] Self-renewal

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-10]
[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.3.1.99]



تصویر ۱- تمایز سلول‌های بنیادی به انواع سلول‌های بافت عصبی در راستای نورون زایی و سلول‌های اندوتلیال به منظور عروق زایی.

سلول‌های بنیادی جنینی سلول‌هایی هستند که توانایی تکثیر و تمایز به انواع مختلف سلول‌ها و از جمله سلول‌های عصبی را دارند اما در استفاده از آنها باید به این نکته توجه کرد که در شرایط کنترل نشده این سلول‌ها ممکن است تومور زا باشند و از طرف دیگر در نتیجه پاساژهای مختلف می‌توانند دچار تغییرات ژنتیکی و اپی ژنتیکی شوند. علاوه بر این باید توجه داشت که این سلول‌ها ممکن است بوسیله سیستم ایمنی پس زده شوند.

سلول‌های بنیادی عصبی جزء سلول‌های بنیادی بالغی هستند که چند توان بوده و قابلیت تمایز به نورون‌ها و سلول‌های گلیال را دارند و می‌توان آن‌ها را از نخاع و مغز قدامی[15] به دست آورد. این سلول‌ها در مقایسه با سلول‌های بنیادی جنینی دارای مزایایی هستند که از جمله می‌توان به عدم رد آن‌ها بوسیله سیستم ایمنی و عدم تغییرات ژنتیکی و اپی ژنتیکی اشاره کرد. بنابراین سلول‌های بنیادی جنینی می‌توانند به عنوان منبع مناسبی در سلول درمانی در بیماری‌های عصبی مطرح باشند. سایر سلول‌های بنیادی از جمله سلول‌های بنیادی مزانشیمی با اینکه در مقایسه با سلول‌های بنیادی جنینی و عصبی قابلیت تکثیر و تمایز کمتری دارند اما از آنجایی که اتولوگ هستند برای درمان تعدادی از بیماری‌های عصبی مورد توجه ویژه قرار گرفته‌اند.

این مقالهٔ مروری، به بررسی چگونگی کاربردی شدن سلول درمانی برای درمان بیماری‌های مرتبط با سیستم عصبی می‌پردازد و علاوه بر این، پیشرفت‌های اخیر در استفاده از این روش‌های درمانی در مرحلهٔ بالینی را عنوان خواهد کرد.

آیا سلول درمانی در بیماران مبتلا به پارکینسون مؤثر است؟

پارکینسون یک بیماری تحلیل برندهٔ عصبی ناتوان‌کننده و پیشرونده است که توسط جیمز پارکینسون در سال ۱۸۱۷ توصیف شد و علایم این بیماری به صورت کندی حرکت[16]، سفتی[17]، لرزش عضلانی[18] و عدم تعادل[19]، جویدن ناقص، اختلال در بلع و سخن گفتن ظاهر می‌گردد.

پاتولوژی اصلی در این بیماری، تخریب و دژنره شدن نورون‌های دوپامینرژیک مسیر جسم سیاه[20] به هسته‌های قاعده‌ای[21] مغز می‌باشد و رایج‌ترین روش درمانی این بیماری استفاده از داروهای L-Dopa و Carbidopa است (۱۰).

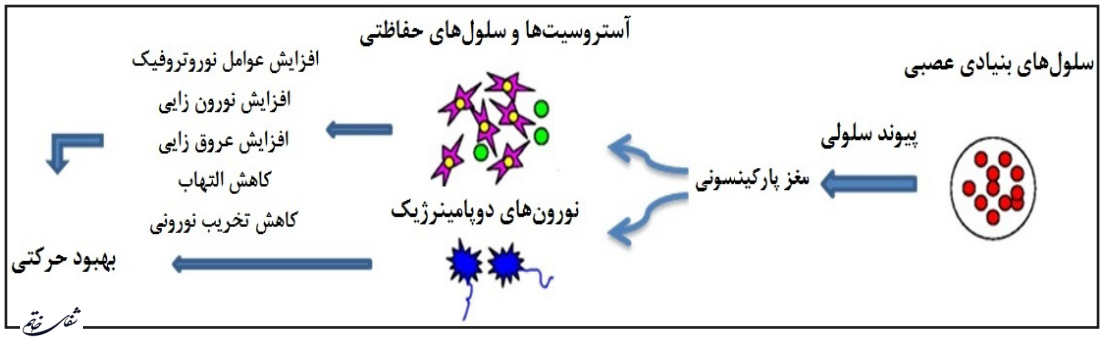
در واقع این دو ماده که سبب افزایش ساخت و رها سازی دوپامین می‌شوند در رفع کم تحرکی و سختی، به ویژه در مراحل اولیهٔ درمان مؤثر می‌باشند. اما در نهایت با پیشرفت بیماری به دلیل از بین رفتن نورون‌های دوپامینرژیک سازندهٔ دوپامین، کارآیی درمان کاهش می‌یابد. به تازگی روش جدید سلول درمانی برای درمان این بیماران مورد توجه قرار گرفته است. در این روش، درمان با پیوند سلول‌های مناسب به ناحیهٔ آسیب دیده صورت می‌گیرد (تصویر۲).

در ابتدا محققین مطالعات سلول درمانی خود را در ارتباط با این اختلال عصبی به صورت آزمایشگاهی انجام داده و از رده‌های سلولی گوناگون به صورت In vitro و In vivo بر روی مدل‌های حیوانی استفاده کردند (۱۵-۱۱) و در تمامی آن‌ها به نتایج مطلوبی دست یافتند. پس از آن، محققین مطالعات خود را به صورت بالینی ادامه دادند. مطالعات گوناگون بر روی اثر درمانی سلول‌های بنیادی مشتق شده از بافت مزانسفال جنین انسان نشان دادند که این سلول‌ها در بهبود بیماری مؤثر می‌باشند و توانایی این را دارند که در جسم مخطط[22] فرد بیمار به مدت ۱۰ سال زنده مانده و کارایی لازم را داشته باشند (۱۷، ۱۶).

این سلول‌های پیوند شده قادر بودند دوپامین ترشح کنند و کندی حرکت فرد را بهبود بخشند (۱۸) به طوریکه تعدادی از بیماران برای چندین سال داروی L-Dopa را کنار گذاشتند (۱۷). از طرف دیگر، مطالعات نشان دادند که در ۷ تا ۱۵ درصد از بیمارانی که تحت پیوند سلولی قرار گرفته بودند کندی حرکت شدت یافت (۲۰، ۱۹) که علت آن می‌تواند در نتیجهٔ

[15] Forebrain
[16] Bradykinesia
[17] Rigidity
[18] Tremor
[19] Postural instability
[20] Substantia Nigra
[21] Basal ganglia
[22] Striatum

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-10]
[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.3.1.99]



تصویـر ۲- پیونـد سـلول‌های بنیـادی در بیمـاری پارکینسـون. تولیـد نورون‌هـای دوپامینرژیـک کارآمـد و آغـاز واکنش‌هـای کمـک کننـده جهـت فراهـم آوردن محیـط مناسـب بـرای زنـده مانـدن نورون‌هـای جدیـد کـه در نهایـت منجـر بـه بهبـود حرکتـی در بیمـار می‌گـردد.

نورون زایی از هم گسسته (۲۱) و یا وجود التهاب مزمن ناشی از پاسخ ایمنی در محل پیوند باشد (۱۹)-(تصویر ۲). با توجه به این یافته‌های ضد و نقیض، استفاده از سلول‌های مزانسفالیک جنین انسان جهت درمان معمولی پارکینسون غیر محتمل به نظر می‌رسد.

به منظور برطرف نمودن این مشکل، محققین با انجام مطالعات آزمایشگاهی به این نتیجه دست یافتند که با استفاده از فناوری فرآوری سلول‌های بنیادی به صورت In vitro از منابع سلولی متنوعی از جمله: سلول‌های بنیادی جنینی، سلول‌های بنیادی عصبی و سایر سلول‌های بنیادی (مغز استخوان، بند ناف، پوست و...) می‌توان استفاده نمود تا مقدار زیادی نورون دوپامینرژیک جهت پیوند به بیماران پارکینسونی به دست آید (۲۴-۲۲).

جهت تصمیم گیری در ارتباط با کارآمد بودن و بهبود علایم بالینی بیماری پارکینسون، این سلول‌ها باید ویژگی‌های زیر را داشته باشند: ۱- سلول‌ها باید توانایی ترشح مداوم دوپامین را داشته و از لحاظ خصوصیات مولکولی، مورفولوژی و الکتروفیزیولوژی به طور کامل مشابه نورون‌های جسم سیاه باشند. ۲- سلول‌ها باید همانند مدل انسانی، در مدل پارکینسونی آزمایشگاهی توانایی بهبود اختلالات حرکتی ناشی از بیماری را داشته باشند. ۳- حداقل 10^5 عدد از نورون‌های پیوند شده در محل زنده مانده و برای مدت طولانی کارآمد باشند. ۴- این نورون‌های دوپامینرژیک پیوندی می‌بایستی بتوانند با سایر نواحی خارج از جسم مخطط ارتباط برقرار کنند.

در میان سلول‌های مزانسفالیک جنینی که پیوند زده شده‌اند فقط جمعیتی حدود ۵ تا ۱۰ درصد نورون‌های دوپامینرژیک وجود دارند و این مطلب هنوز مبهم باقی مانده است که آیا پیوند یک جمعیت خالص از نورون‌های دوپامینرژیک می‌تواند در بهبود علایم پارکینسون مؤثر باشد یا پیوند مخلوطی از این نورون‌ها و سلول‌های گلیال مؤثرتر است؟ مطالعات اخیر نشان دادند که در طی تکامل جنینی، آستروسیت‌ها نقش کلیدی در تمایز نورون‌ها داشته و این پیشنهاد می‌کند که سلول‌های گلیال در جهت گیری نهایی سلول‌های بنیادی مشتق از بافت عصبی پیوند زده شده، مهم می‌باشند (۲۶، ۲۵).

علی رغم تمامی این مطالب، باید ذکر گردد که حتی اگر با کمک تکنولوژی فرآوری سلول‌های بنیادی بتوان مقدار زیادی نورون دوپامینرژیک کاربردی تهیه نمود، جهت انجام روش سلول درمانی در بیماران پارکینسونی باید به ۳ اصل مهم توجه نمود. اول اینکه بایستی انتخاب بیمار پارکینسونی به عنوان کاندید سلول درمانی معیار مشخصی داشته باشد. واضح است در بیمارانی که پاتولوژی اصلی بیماری آن‌ها از دست رفتن نورون‌های دوپامینرژیک می‌باشد و در سیر درمان خود به داروی L-Dopa خوب جواب داده‌اند، استفاده از این سلول‌های پیوندی مؤثرتر خواهد بود و از آنجایی که علایم ناتوان کننده در پارکینسون می‌تواند یک علت پاتولوژیک غیر از نقص در سیستم نورون‌های دوپامینرژیک داشته باشد، لازم است آزمایش‌های بیشتری صورت گیرد تا بتوان به این نتیجه رسید که آیا در این موارد نیز می‌توان از پیوند نورون‌های دوپامینرژیک استفاده نمود یا نه؟

دوم اینکه میزان سودمندی سلول‌های پیوندی بایستی گسترش یابد. بر پایهٔ تصویربرداری قبل از عمل پیوند می‌توان میزان سلول‌های پیوندی و موقعیت جایگزینی آن‌ها را طوری تعیین کرد که بیشترین اثر بهبودی را در سیستم دوپامین مغز بیماران داشته باشند. یکی از مزایای استفاده از سلول‌های بنیادی، امکان اصلاح ژنتیکی کنترل شده است که می‌تواند میزان زنده ماندن، تمایز، مهاجرت و کارایی نسل جدید این سلول‌ها را افزایش دهد (۲۸، ۲۷).

جهت بازگشت علایم پارکینسون به حالت طبیعی، تحریک رشد و جوانه زنی آکسون نورون‌های پیوندی در جسم سیاه به جسم مخطط ممکن است ضروری باشد زیرا می‌تواند مکانیسم مهارکنندهٔ رشد آکسونی در بدن میزبان را اصلاح نماید (۲۹). این مسئله که آیا استفاده از سرکوب کننده‌های ایمنی در بیماران پیوند زده شده با سلول‌های جنینی انسان ضروری است، هنوز ناشناخته مانده است. البته نتایج حاصل از استفادهٔ سرکوب کننده‌های ایمنی حداقل به مدت یک سال پس از پیوند سلول‌های جنینی آلوژنیک[23] به این بیماران نشان دادند که این روش می‌تواند مؤثر باشد ولیکن نیاز به بررسی بیشتری دارد.

سوم اینکه استراتژی درمانی طوری باید طراحی شود که از بروز اثرات معکوس جلوگیری نماید. در واقع باید مطالعات

[23] Allogenic

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-10]
[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.3.1.99]

آزمایشگاهی بیشتری انجام شود تا مکانیسم‌های پاتوفیزیولوژیکی کندی حرکت ناشی از پیوند را روشن نماید (۳۰). به علاوه باید خطر پیدایش تومور از سلول‌های بنیادی جنینی و یا بیان ژن جدیدی در طی فرایند تمایز این سلول‌ها به نورون‌های دوپامینرژیک نیز در نظر گرفته شود.

در یک مطالعهٔ آزمایشگاهی، پیوند سلول‌های بنیادی جنین موش به جسم مخطط موش صحرایی در ۲۰٪ آن‌ها منجر به پیدایش تومور گردید (۳۱). از آنجایی که خاصیت تومور زایی سلول‌های بنیادی جنینی در صورت پیوند آن‌ها به گونهٔ مشابه بیشتر است (۳۲)، می‌توان آن‌ها را در In vitro متمایز نمود و سپس به بدن فرد پیوند زد. به هر حال، جهت توسعه این روش درمانی شاید لازم باشد تا از سلول‌های بنیادی جنینی مهندسی شده با ژن‌های قابل تنظیم استفاده نمود. مطالعات حیوانی استفاده از سلول‌های بنیادی در درمان اختلالات حرکتی ناشی از آسیب مخچه را نیز نشان داده‌اند (۳۴، ۳۳).

آیا سلول درمانی در بیماران مبتلا به بیماری آلزایمر مؤثر است؟

یکی از شایع ترین علل زوال عقل[24] بیماری آلزایمر است که یک نوع اختلال عملکرد مغزی می‌باشد که در آن به تدریج توانایی‌های ذهنی بیمار تحلیل می‌رود. این بیماری علاج‌ناپذیر را اولین بار روان‌پزشک آلمانی به نام آلویز آلزایمر در سال ۱۹۰۶ میلادی معرفی کرد. در اکثر اوقات این بیماری در افراد بالای ۶۵ سال نمایان می‌گردد؛ اگرچه آلزایمر زودرس (با شیوع کمتر) ممکن است زودتر از این سن رخ دهد. در بیماری آلزایمر، ساختارهای پروتئینی رشته‌ای در جسم سلولی نورون‌ها تشکیل می‌شود که به این ساختارهای پروتئینی اجسام آمیلوئیدی گفته می‌شود (۳۵). واکنش متقابل این ساختارها با سلول‌های عصبی سبب از دست رفتن آن‌ها می‌گردد.

یکی از مهم‌ترین پروتئین‌هایی که در ایجاد آلزایمر نقش دارد، پروتئین پیش‌ساز آمیلوئید (APP)[25] است (۳۶) که سبب رسوب پلاک‌های پپتیدی آمیلوئید بتا (Aβ)[26] در سلول‌های عصبی (۳۷) از جمله نورون‌های کولینرژیک (۳۸) می‌شود که منجر به اختلال در عملکرد آن‌ها می‌گردد. داروهای مصرفی در درمان آلزایمر فقط جنبهٔ درمان کنندهٔ علامتی داشته و متداول ترین آن‌ها مهارکننده‌های کولین استراز می‌باشند (۳۹). این دارو در زمان آزاد شدن استیل کولین از محل سیناپس عصبی مانع آزاد شدن آنزیم کولین استراز شده و سبب بهبود نسبی علایم بیماری می‌گردد (۴۱، ۴۰). داروی مصرفی دیگر یک آنتاگونیست گیرندهٔ NMDA[27] به نام ممانتین[28] است (۴۰) که مانع تحریک بیش از حد این گیرنده‌ها که می‌تواند برای سلول‌های مغزی اثر سمیت داشته باشد، می‌شود.

در هر حال داروهای مصرفی در آلزایمر بر روی هر بیمار اثر متفاوتی داشته و به علاوه توانایی این را ندارند تا فرایند از بین رفتن نورون‌ها را به تأخیر بیاندازند. از طرف دیگر، مطالعات اخیر دانشمندان برای یافتن داروی مؤثرتر نیز با شکست روبرو شده است. بنابراین آن‌ها به دنبال یافتن راهی هستند تا روش درمانی جدیدی را ابداع کنند و اگرچه که تا کنون کاربرد سلول‌های بنیادی در این بیماری میسر نشده است ولیکن در مطالعات آزمایشگاهی خود به نتایج خوبی دست یافته‌اند.

به تازگی Blurton- Jones و همکاران در مطالعه‌ای نشان دادند که تزریق سلول‌های بنیادی مشتق شده از بافت عصبی به هیپوکامپ موش‌های ترانس ژنیک[29] آلزایمری و همچنین موش‌های پیر، منجر به بهبود علایم شناختی ناشی از بیماری شده است و نه تنها در سلول‌های عصبی مغز این حیوانات پلاک‌های آمیلوئیدی به وجود نیامدند بلکه میزان فاکتور رشد عصبی مشتق از مغز[30] که برای رشد سلول‌های عصبی و ایجاد سیناپس مهم است نیز افزایش یافته است (۴۲).

اگرچه عملکرد فیزیولوژی APP در مغز چندان مشخص نیست اما یافته‌های اخیر نشان می‌دهند که این ماده ممکن است در تنظیم بیولوژی سلول‌های بنیادی در نورون زایی در بدن بزرگسالان مؤثر باشد (۴۳). به این ترتیب که با افزایش سیتوکین‌های خاصی سبب تغییر در مهاجرت سلولی می‌گردد (۴۴). از طرف دیگر مشخص شده است که افزایش این پروتئین می‌تواند سبب تمایز سلول‌های بنیادی عصبی به سلول‌های گلیال گردد (۴۵). با توجه به این مطالب، به نظر می‌رسد که افزایش میزان APP در مغز نه تنها سبب کاهش سلول‌های بنیادی عصبی و افزایش احتمال بروز آلزایمر می‌گردد بلکه با افزایش تمایز سلول‌های بنیادی پیوند زده شده به سلول‌های گلیال، می‌تواند میزان مؤثر بودن سلول درمانی در بهبود علایم شناختی آلزایمر را نیز کاهش دهد. بنابراین در جهت توسعهٔ استفاده از سلول‌های بنیادی در درمان این بیماری بایستی عملکرد APP در نظر گرفته شود.

علی‌رغم تمامی این موفقیت‌ها، استفاده از سلول‌های بنیادی در درمان بیماری آلزایمر نیاز به بحث و بررسی بیشتری دارد زیرا در این اختلال، طیف وسیعی از سلول‌های عصبی در نواحی مختلفی از مغز دچار ضایعه شده و جایگزین کردن سلول‌های بنیادی کارآمد در این نواحی یک مشکل جدی است. شایان ذکر است که چنانچه این سلول‌ها بتوانند به درستی در مغز جای گیرند هنوز هم مشکلات گوناگونی در پیش روی آن‌ها وجود دارد که به عنوان مثال می‌توان به حرکت در مسیر صحیح به نواحی متعدد ضایعه دیدهٔ مغز، تولید تنوعی از نورون‌ها در نواحی مختلف مغز جهت پر کردن جای خالی نورون‌های از بین رفته و ارتباط برقرار کردن با نورون‌های مجاور به طور صحیح اشاره نمود.

آیا سلول درمانی در بیماران مبتلا به اسکلروز جانبی آمیوتروفیک مؤثر است؟

ALS[31] یا بیماری لوگهریک[32] یک بیماری نورون‌های حرکتی[33] است که موجب تخریب پیشرونده و غیر قابل ترمیم در دستگاه عصبی مرکزی (مغز و نخاع) و دستگاه عصبی محیطی می‌گردد.

[24] Dementia
[25] Amyloid precursor protein (APP)
[26] Amyloid-β peptide
[27] N-Methyl-D-aspartate (NMDA)
[28] Memantine Hydrochloride
[29] Transgenic
[30] Brain-derived neurotrophic factor
[31] Amyotrophic lateral sclerosis (ALS)
[32] Lou Gehrig's disease
[33] Motor neuron disease (MND)

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-10]
[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.3.1.99]

این بیماری شایع ترین بیماری نورون‌های حرکتی می‌باشد که هم علایم نورون محرکهٔ فوقانی و هم نشانه‌های نورون محرکهٔ تحتانی را ایجاد می‌کند (۱۵). این بیماری منجر به از دست رفتن تدریجی عملکرد عضلات (به ویژه عضلات مخطط) به علت آتروفی پیشروندهٔ آن‌ها می‌گردد و با تضعیف ماهیچه‌ها به تدریج فرد به فلج عمومی مبتلا می‌شود و معمولاً مبتلایان به این بیماری مدت زمان زیادی زنده نمی‌مانند (۴۶). علت این بیماری تاکنون نامشخص مانده است.

بیماری ALS درمان خاصی به جز درمان علامتی ندارد اما به تازگی دانشمندان در تلاش هستند تا با انجام آزمایش‌های بالینی تأثیر سلول‌های بنیادی را در بیماران مبتلا به ALS مورد بررسی قرار دهند. در سال ۲۰۰۶، Chi و همکاران در مطالعه‌ای که بر روی سلول‌های پیش ساز عصبی بر روی مدل آزمایشگاهی ALS انجام دادند به نتایج خوبی دست یافتند و مشاهده کردند که این سلول‌ها توانایی تکثیر داشته و نورون زایی را در محل ضایعه تحریک کردند (۴۷). در مطالعهٔ دیگری Corti و همکاران سلول‌های بنیادی عصبی را به داخل نخاع مدل آزمایشگاهی ALS پیوند زده و مشاهده کردند که این سلول‌ها با بافت عصبی نخاع یکپارچه شده و باعث به تأخیر انداختن سیر بیماری شدند (۴۸). از این مطالعات می‌توان نتیجه گرفت که فاکتورهای نوروتروفیک آزاد شده توسط سلول‌های پیوند زده شده از نورون‌ها در برابر ضایعات ALS محافظت می‌کنند.

از طرف دیگر، از آنجایی که یکی از نشانه‌های ALS وجود آستروسیت‌های غیرطبیعی در بافت عصبی می‌باشد، محققین بر آن شدند تا در مطالعات خود از پیش سازهای سلول‌های گلیال استفاده کنند. بنابراین آن‌ها نشان دادند که به دنبال پیوند این سلول‌ها در مدل آزمایشگاهی ALS، این سلول‌ها نه تنها زنده باقی ماندند بلکه توانستند به آستروسیت‌ها تمایز یافته و میکروگلیوزیس[34] را نیز کاهش دهند (۴۹).

در استفاده از سلول‌های بنیادی در بیماران ALS و کارآمدی آن‌ها باید به این اصل توجه کرد که در نتیجهٔ پیوند این سلول‌ها عملکرد هر دو نوع نورون محرکهٔ فوقانی و تحتانی باید بهبود یابد که این نه تنها مستلزم سازماندهی مجدد ارتباطات نخاعی می‌باشد بلکه یکپارچگی در عملکرد نورون‌های پیوندی با مدارهای قشری را نیز خواهان است. در این راستا محققین در یک مطالعهٔ آزمایشگاهی نورون‌های حرکتی جنین را به بدن موش‌های صحرایی که نخاع آن‌ها فاقد نورون حرکتی بود، پیوند زدند و مشاهده کردند که این نورون‌ها به شاخ قدامی نخاع مهاجرت کرده و با عضلات اسکلتی ارتباط برقرار کردند (۵۰). به علاوه تجویز وریدی سلول‌های خون بند ناف انسان به موش‌های مدل ALS سبب تأخیر در پیشرفت بیماری آن‌ها گردید (۵۱).

این مطالعات آزمایشگاهی امیدوار کننده و همچنین مطالعهٔ اخیر Dimos و همکاران که توانستند از سلول‌های بنیادی پرتوان القایی (iPSCs)[35] موجود در بدن یک بیمار ۸۲ ساله با سابقهٔ فامیلی بیماری ALS نورون‌های حرکتی تولید کنند (۵۲) چشم انداز مثبتی در استفاده از سلول‌های بنیادی در بیماران ALS را در اختیار محققین می‌گذارد. در سال ۲۰۰۸، Mazzini و همکاران به دنبال یک مطالعهٔ بالینی اذعان داشتند که پیوند سلول‌های بنیادی مزانشیمی به داخل نخاع بیماران ALS می‌تواند در تعدادی از آن‌ها سبب کاهش پیشرفت بیماری گردد (۵۳). بنابراین این سلول‌ها جهت استفادهٔ بالینی مضر نبودند اما از آنجایی که این مطالعه روی جمعیت اندکی از بیماران صورت گرفت، بهتر بود جهت رسیدن به نتیجه گیری معتبر، این مطالعه بر روی نمونه‌های بیشتری انجام پذیرد. لذا در سال ۲۰۱۰، Mazzini و همکاران، این آزمایش را بر روی جمعیت بیشتری از بیماران ALS تکرار کردند و اگرچه به نتایج مشابهی رسیدند ولی این کاهش در پیشرفت بیماری معنی‌دار نبود (۵۴).

در هر حال قبل از اینکه سلول درمانی به عنوان یک روش درمانی قابل اجرا برای بیماران ALS معرفی شود، باید مطالعات اساسی بیشتری صورت گیرد.

آیا سلول درمانی در بیماران مبتلا به اسکلروز منتشر مؤثر است؟

اسکلروز منتشر یا فلج چندگانه[36] یک بیماری التهابی خود ایمنی است که در آن غلاف‌های میلین سلول‌های عصبی در مغز و نخاع آسیب می‌بینند (۵۴، ۴۶). این آسیب‌دیدگی در توانایی بخش‌هایی از سیستم عصبی که مسئول ارتباطات هستند، اختلال ایجاد می‌کند و باعث به وجود آمدن علایم و نشانه‌های زیادی از جمله مشکلات فیزیکی، روانی و در برخی موارد مشکلات روان‌پزشکی می‌گردد. بر عکس بیماری‌های پارکینسون، آلزایمر و ALS این اختلال بیشتر در جوانان به خصوص در زنان بروز می‌کند و از آنجایی که یک نوع بیماری ناهمگن[37] می‌باشد در طیفی از خفیف خوش خیم تا شدید فلج کننده قابل مشاهده است (۵۵). همانند سایر بیماری‌های تخریب کنندهٔ سیستم عصبی درمان این اختلال نیز تنها به صورت درمان علامتی است و دانشمندان به دنبال راهی جهت جایگزینی آن به سلول درمانی روی آوردند.

از جمله روش‌های درمانی که هم اکنون در دست بررسی است می‌توان به استفاده از آنتی بادی‌های مونوکلونال، مولکول‌های آمیژه[38] و سلول‌های بنیادی خونساز (HSCs)[39] اشاره نمود (۵۶) که هدف از استفادهٔ این سلول‌های بنیادی در بیماران MS، درمان کامل سیستم ایمنی در بدن آن‌ها می‌باشد. در سال ۲۰۰۹، Burt و همکاران در مطالعه‌ایی نشان دادند که استفاده از سلول‌های بنیادی خونساز که به خودی خود توانایی تولید میلین را ندارند در بیماران MS نوع عود کننده -بهبود یابنده[40] می‌تواند منجر به کاهش سیر بیماری و بهبود علایم عصبی گردد (۵۷).

در مطالعه‌ای، Aharonowiz و همکاران مشخص کردند پیوند

[34] Microgliosis
[35] Induced pluripotent stem cells
[36] Encephalomyelitis disseminate or multiple sclerosis (MS)
[37] Heterogeneous
[38] Chimeric
[39] Hematopoietic stem cells (HSCs)
[40] Relapse-Remitting

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-10]
[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.3.1.99]

سلول بنیادی جنینی انسان به داخل بطن‌های مغزی موش، توانایی کاهش علایم بالینی در این مدل‌های MS را داشته و با سرکوب ایمنی همزمان می‌توانند اثرات محافظت کنندهٔ عصبی از خود نشان دهند (۵۸). از دههٔ ۱۹۷۰ تاکنون استفاده از سلول شکل دهندهٔ میلین در محل‌هایی که میلین آن‌ها از دست رفته است مورد آزمایش قرار گرفته است و مشخص شده که این سلول‌ها، به خصوص آن‌هایی که محدود به یک رده[41] می‌باشند، در رشد و بازسازی میلین چندان موفق نیستند (۵۹). به این ترتیب، استفاده از سلول‌های بنیادی در درمان MS هنوز جای بحث و بررسی دارد.

آیا سلول درمانی در بیماران مبتلا به هانتینگتون مؤثر است؟

بیماری هانتینگتون[42] که در نکوداشت جورج هانتینگتون[43] چنین نام گرفته است یک اختلال تخریب کنندهٔ عصبی ژنتیکی است که با حرکات غیرارادی پرشی[44] و فراموشی پیشرونده همراه می‌باشد و بیشتر در میانسالی بروز می‌نماید (۶۰). پاتولوژی اصلی این بیماری کاهش نورون‌های متوسط با زواید خاردار[45] جسم مخطط در نتیجه جهش ژن هانتینگتون می‌باشد.

در حقیقت درمان مؤثر و کارآمدی تاکنون برای این اختلال عصبی وجود نداشته و روش‌های درمانی موجود تنها جنبهٔ علامتی و کاهش دهندهٔ شدت بعضی از نشانه‌های بیماری را دارد. از جمله درمان‌های موجود و تا حدودی مؤثر در کاهش اختلالات شناختی این بیماری می‌توان به فیزیوتراپی، کار درمانی و گفتار درمانی اشاره کرد (۶۰). در سال ۲۰۰۸ نیز استفاده از داروی تترابنازین[46] جهت درمان اختلال حرکتی این بیماری در آمریکا مورد تأیید قرار گرفت. به علاوه می‌توان در درمان اختلالات حرکتی از نورولپتیک‌ها و بنزودیازپین‌ها استفاده نمود.

همانند سایر اختلالات تخریب کنندهٔ بافت مغز، محققین با این هدف به سلول درمانی روی آوردند که با استفاده از این سلول‌ها عملکرد مغز را بهبود بخشند. پیوند بافت جسم مخطط جنینی به داخل جسم مخطط مدل‌های حیوانی هانتینگتون نشان داد که نورون‌های موجود در این پیوند بافتی با گلوبوس پالیدوس[47] بدن میزبان ارتباط برقرار کرده و از ناحیهٔ قشر مغز نیز ورودی دریافت می‌کنند (۶۱). این گونه بازسازی مدار؛ بین قشر، جسم مخطط و گلوبوس پالیدوس[48] می‌تواند در بازگشت نقایص حرکتی و شناختی در موش‌های صحرایی و میمون‌ها مؤثر واقع شود (۶۲، ۶۱).

مطالعهٔ بالینی پیوند داخل بافت جسم مخطط جنینی در بیماران هانتینگتونی، دنبال کردن راهکار سلول درمانی در انسان را حمایت کرد و در این مطالعه پیوندها بدون پاتولوژی خاصی زنده ماندند و در واقع نورون‌ها و اینترنورون‌های جسم مخطط پیوند شده از سایر بخش‌های مغز بیماران، آوران دریافت کردند (۶۳). در کل، نتایج حاصل از تمامی مطالعات بالینی یکسان نبود به طوری‌که در تعدادی از بیماران، اختلالات حرکتی و شناختی بیماری تا حدی بهبود یافت (۶۴) درحالی‌که در سایرین هیچ گونه علائم بهبودی مشاهده نشد (۶۵).

تکنولوژی استفاده از سلول‌های بنیادی در این بیماری توانسته به طور واضحی کارایی این سلول‌ها را افزایش دهد. قابل توجه است که بیشتر انواع سلول‌های بنیادی در محیط کشت به نورون‌های آزاد کنندهٔ ناقلین عصبی گابا (GABA)[49] که در جسم مخطط به مقدار فراوان یافت می‌شوند، تمایز می‌یابند. سلول‌های بنیادی جنینی موش (۶۶)، سلول‌های بنیادی مغز استخوان اتولوگ (۶۷) و سلول‌های مغز قدامی انسان (۶۸) هنگامی که به داخل جسم مخطط موش صحرایی پیوند زده شدند به نورون‌های گابائرژیک[50] تمایز یافتند.

اساس مطالعات کنونی باید بر مبنای چگونه تولید کردن و جمع آوری نورون‌های با زواید کوتاه جسم مخطط از سلول‌های بنیادی استوار شود و این مطالعات بایستی نشان دهند که این سلول‌ها در بدن میزبان زنده باقی مانده و از لحاظ آناتومیک و عملکردی با بافت میزبان یکی شده و اختلالات حرکتی و شناختی را در مدل‌های حیوانی بهبود می‌بخشند. به تازگی در مطالعه‌ای گزارش گردید که سلول‌های عصبی در لایهٔ تحت اپاندیمی[51] مجاور هستهٔ دمدار[52] در بیماران هانتینگتونی توانایی تکثیر دارند (۶۹) و این نشانگر آن است که در مغز افرادی که دچار هانتینگتون هستند نواحی وجود دارند که دارای خاصیت نورون زایی بوده که اگر نورون‌های حاصل از آن‌ها توانایی زنده ماندن طولانی مدت را نشان دهند، می‌توان از آن‌ها به عنوان سلول‌های مورد استفاده در سلول درمانی، جهت درمان این بیماری استفاده نمود.

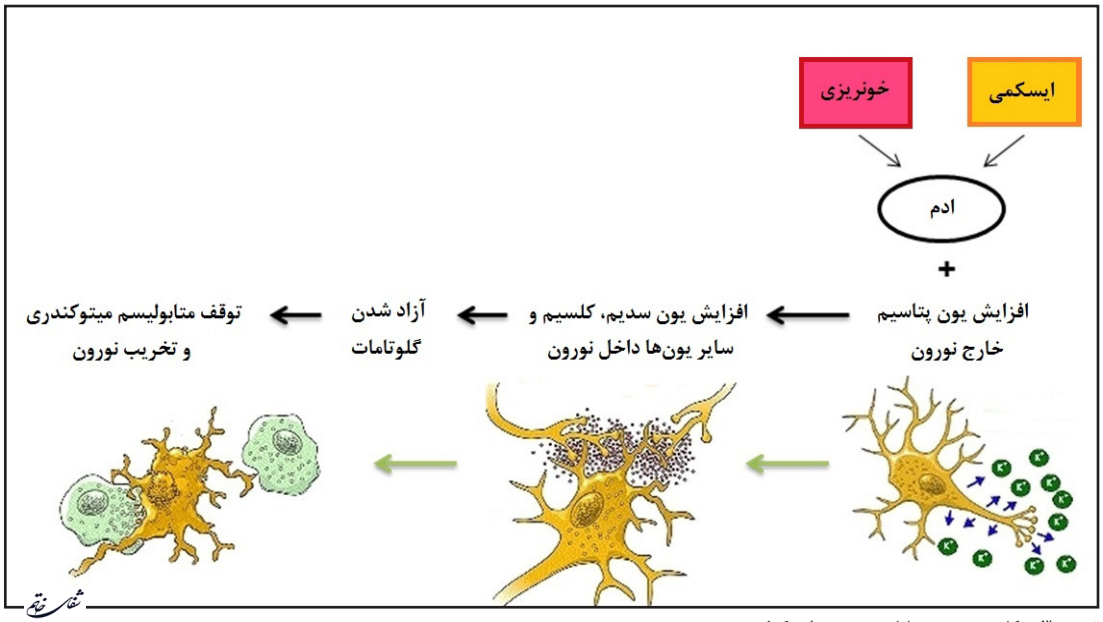
آیا سلول درمانی در سکتهٔ مغزی کاربرد دارد؟

سکتهٔ مغزی در دههٔ ۱۹۷۰ توسط سازمان بهداشت جهانی[53] به عنوان یک اختلال عصبی ناشی از حادثهٔ عروقی مغز[54] معرفی گردید که در پی آن از دست دادن سریع عملکرد مغز به دلیل اختلال در جریان خون مغز رخ می‌دهد. به بیان دیگر سکتهٔ مغزی زمانی رخ می‌دهد که جریان خون قسمتی از مغز قطع شده و یا به شدت کاهش یابد و بافت آن قسمت از مغز از اکسیژن و مواد غذایی دیگر محروم گردد. انواعی از سلول‌های مغزی (نورون‌ها و سلول‌های گلیال) برحسب حساسیت آن‌ها به کمبود اکسیژن در طی چند دقیقه تا چند ساعت شروع به نابود شدن و از بین رفتن می‌کنند (۷۰)-(تصویر۳).

در بحث سکتهٔ مغزی، دو نوع سکتهٔ مهم مطرح می‌شود. یک نوع آن در اثر کاهش خونرسانی به قسمتی از مغز ایجاد می‌گردد که خود به علت انسداد عروقی حادث شده و به ایسکمی مغزی[55] یا سکتهٔ ناشی از کمبود اکسیژن در بافت مغزی معروف است و

[41] Linage-restricted
[42] Huntington's disease
[43] George Huntington
[44] Chorea
[45] Medium spiny projection neurons
[46] Tetrabenazine
[47] Globus Pallidus
[48] Corticostriatopallidal circuitry
[49] γ-aminobutyric acid (GABA)
[50] GABAergic neurons
[51] Subependymal layer
[52] Caudate nucleus
[53] World Health Organization (WHO)
[54] Cerebrovascular accident
[55] Cerebral ischemia

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-10]
[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.3.1.99]

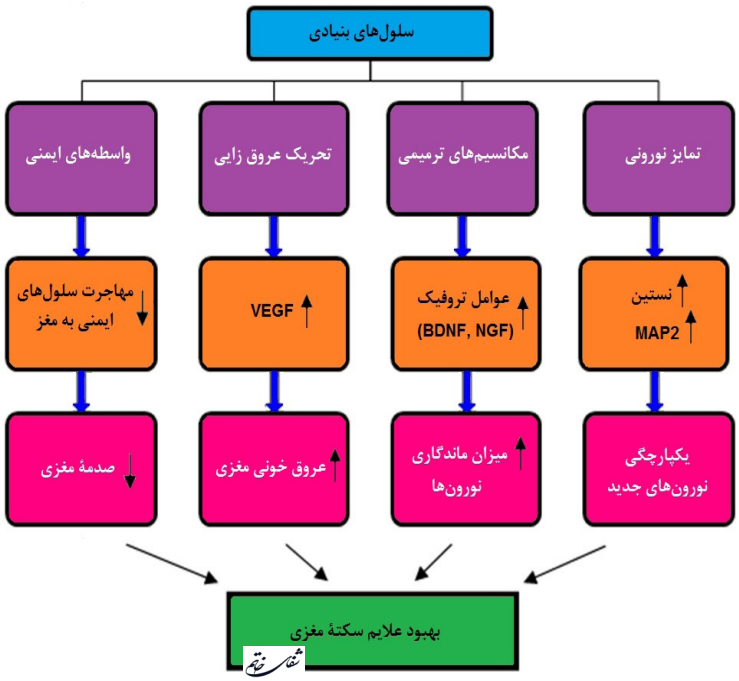


تصویر ۳- مکانیسم تخریب سلول عصبی پس از سکتهٔ مغزی.

نوع دیگر سکته در اثر وجود مقادیر زیادی خون در یک منطقه از مغز ایجاد شده و به نام خونریزی داخل مغزی[۵۶] یا سکتهٔ ناشی از خونریزی در بافت مغزی خوانده می‌شود (۷۱).

در حال حاضر درمان موجود برای این بیماری اساساً نگهدارنده است و شامل نگهداری و کنترل هموستاز بدن و درمان ادم مغزی می‌باشد اما احتمال وجود سایر درمان‌ها و بررسی آن‌ها مورد علاقهٔ محققین بوده و هست. روش‌های رو به پیشرفت جدیدی شامل پیوند سلول‌های بنیادی و یا سلول‌های پیش ساز عصبی، ممکن است نه تنها به روش‌های محافظتی عصبی کمک کنند بلکه می‌توانند به پیوند زدن این سلول‌ها به داخل مغز گیرنده منتهی گردند. به این ترتیب که به محض ورود این سلول‌ها به مغز -و به دنبال آغاز مکانیسم‌های حمایتی -این سلول‌ها به سلول‌های عصبی و یا انواع فنوتیپ سلول‌های گلیال تمایز یافته و بتوانند از لحاظ عملکردی جایگزین سلول‌های از دست رفته گردند و جریان نورونی از هم گسیخته را اصلاح کنند (نمودار ۲).

در ابتدا محققین مطالعات خود را بر روی مدل‌های حیوانی سکتهٔ



نمـودار ۲- مکانیسم‌های احتمالی منجر به بهبود سکتهٔ مغزی به دنبال تزریق سلول‌های بنیادی به ناحیهٔ آسیب دیدهٔ مغز. MAP2 (Microtubule-associated protein2) ۲) پروتئین مرتبط با میکروتوبول ۲، BDNF (Brain-derived neurotrophic factor) فاکتور نورون زایی مشتق از مغز، NGF (Nerve growth factor) فاکتور رشد عصب و VEGF (Vascular endothelial growth factor) فاکتور رشد اندوتلیال عروقی هستند.

[56] Intracerebral hemorrhage (ICH)

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-10]
[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.3.1.99]

مغزی ناشی از ایسکمی متمرکز کردند و برای اولین بار در سال ۱۹۹۸، برلونگن[57] و همکاران نشان دادند که پیوند نورون‌های مشتق شده از کارسینومای جنین انسان می‌تواند منجر به بهبود عملکردی در موش‌های صحرایی مدل ایسکمی مغزی شود (۷۲). در اولین مطالعهٔ آزمایشگاهی سلول درمانی برای سکتهٔ مغزی خونریزی دهنده، در سال ۲۰۰۳ جئونگ[58] و همکاران از سلول‌های بنیادی عصبی نوع HB1.F3 گرفته شده از مغز جنین ۱۵ هفته‌ای انسان استفاده کردند و آن‌ها را به صورت داخل وریدی به موش‌های صحرایی تزریق نمودند و به این نتیجه دست یافتند که این سلول‌ها به ناحیهٔ صدمه دیده مهاجرت کرده و در آنجا به نورون‌ها و آستروسیت‌ها تمایز یافته‌اند (۷۳). همچنین آن‌ها مشاهده کردند که به طور معنی‌داری حیوانات گروه تجربی در مقایسه با گروه کنترل دچار بهبود حرکتی -رفتاری شده بودند و در نهایت بیان کردند که این نوع سلول بنیادی می‌تواند منبع مناسبی برای بهبود اختلالات نورولوژیک ناشی از این نوع سکتهٔ مغزی باشد.

پس از آن، تحقیقات آزمایشگاهی گوناگونی با استفاده از انواع سلول‌های بنیادی بر روی این اختلال عصبی صورت گرفت که در نهایت منجر به توسعهٔ آن به حیطهٔ بالینی گردید، به طوری که در حال حاضر مطالعات بالینی سلول درمانی با استفاده از نورون‌های مشتق شده از کارسینومای جنین انسان بر روی این بیماران در فاز یک و دو در حال انجام می‌باشد (۷۴). به موازات این تحقیقات، مطالعات سلول درمانی دیگری نیز در ارتباط با سکتهٔ نوع خونریزی دهنده روی مدل‌های آزمایشگاهی صورت پذیرفت که تا حد زیادی نتایج رضایت بخشی در جایگیری سلول‌های بنیادی در محل خونریزی و بهبود اختلالات حرکتی ناشی از سکته را نشان دادند (۷۷-۷۵، ۷۳).

با این وجود، هنوز نتایج متقاعد کننده‌ای از جایگزینی سلول‌های عصبی که منجر به بهبود علایم ناشی از سکتهٔ مغزی در بیماران شود به دست نیامده است. تنها مطالعهٔ بالینی گزارش شده بر روی بیمارانی است که ناحیهٔ هسته‌های قاعده‌ای آن‌ها متأثر از سکتهٔ مغزی بوده، نورون‌های تولید شده از ردهٔ سلولی تراتوکارسینومای انسانی NT-2[59] به داخل ناحیهٔ ایسکمیک پیوند زده شده (۷۸) و در تعدادی از آن‌ها بهبود علایم بیماری همراه با افزایش فعالیت متابولیک در ناحیهٔ پیوند گزارش شد (۷۹). این یافته‌ها می‌تواند هم ناشی از عملکرد سلول‌های پیوند زده شده و هم در نتیجهٔ التهاب و یا افزایش فعالیت نورون‌های میزبان باشد. اگرچه، پس از گذشت ۲ سال از پیوند سلولی در مغز یکی از بیماران سکته‌ای، جمعیتی از سلول‌های پیوند داده شده، نشانگر عصبی را بیان کردند (۸۰).

نتایج حاصل از مطالعات آزمایشگاهی در سال‌های اخیر روش جدیدی از سلول درمانی را بر پایهٔ خود ترمیمی[60] پیشنهاد می‌کند. مشخص گردید که سکتهٔ مغزی می‌تواند به تولید نورون‌ها از سلول‌های بنیادی عصبی ناحیهٔ تحت بطنی (SVZ) منتهی گردد (۸۲، ۸۱). این نورون‌های نابالغ به داخل جسم مخطط صدمه دیده مهاجرت کرده و در آنجا نشانگرهای نورون‌های با زواید خاری جسم مخطط را بیان می‌کنند. بنابراین به نظر می‌رسد نورون‌های جدید بیشتر به نورون‌های آسیب دیده که در نتیجهٔ ضایعه ایسکمیک به وجود آمده‌اند، تمایز می‌یابند. البته از آنجایی که بیشتر از ۸۰٪ این نورون‌های جدید در طی هفته‌های اول بعد از سکته می‌میرند، تنها یک جمعیت کوچکی از این نورون‌ها به نورون‌های خاردار جسم مخطط متمایز می‌شوند (۸۳). در نورون زایی در بدن بزرگسالان فاکتورهای متعددی از جمله فاکتور رشد فیبروبلاستی ۲ (FGF-2)[61] (۸۴)، فاکتور رشد اپیدرمال (EGF)[62] (۸۵)، فاکتور سلول بنیادی (۸۶)، اریتروپویتین، فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز (۸۷)، مهارکننده‌های کاسپاز (۸۸) و داروهای ضد التهاب (۸۹) مؤثر هستند.

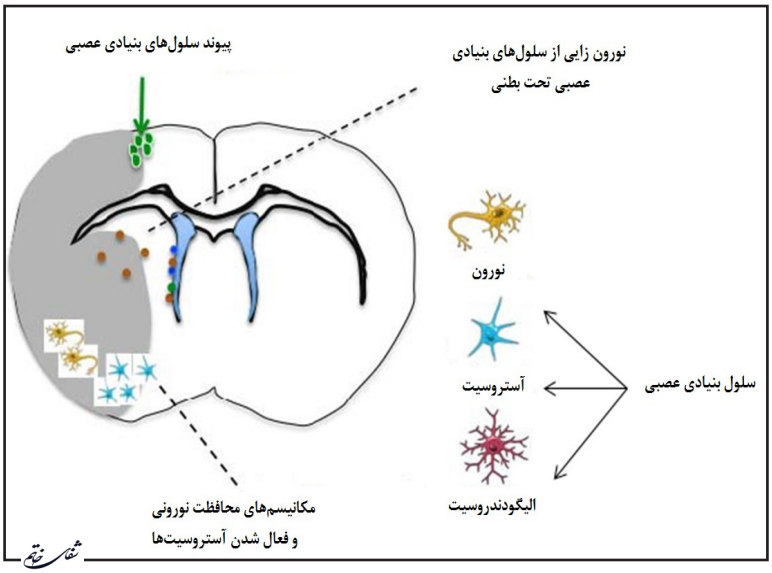
اینکه این نورون‌ها بعد از سکتهٔ مغزی کارآمد هستند یا نه، هنوز ناشناخته است. اگرچه شواهدی مبنی بر کارایی این سلول‌ها در مدل سکتهٔ مغزی ایسکمیک گلوبال وجود دارد. تزریق داخل بطنی FGF-2 و EGF منجر به بازسازی نورون‌های هرمی ناحیهٔ CA1 هیپوکامپ از سلول‌های بنیادی عصبی اطراف شاخ خلفی بطن جانبی می‌گردد (۹۰). از آنجایی که نورون‌های جدید، ارتباطاتی با نواحی مجاور برقرار کرده و منجر به بهبود نسبی اختلالات حرکتی شدند، نمی‌توان استنباط کرد که آیا این بهبود حرکتی مربوط به وجود عوامل رشد می‌باشد و یا مربوط به بازسازی نورون‌های هیپوکامپ است. لازم به ذکر است که در ارتباط با شکل گیری نورون‌های جدید در قشر مغز بیماران سکتهٔ مغزی، مدارک قابل قبولی در دست نمی‌باشد.

از آنجایی که در سکتهٔ مغزی، آتروفی و از دست رفتن طیف وسیعی از سلول‌ها حادث می‌گردد، به نظر می‌رسد که ترمیم مغز صدمه دیده دور از واقعیت باشد و بنابراین باید به این اصل توجه شود که برای جایگزینی سلول‌های عصبی پیوند شده در ناحیهٔ آسیب دیده و کارآمد بودن آن‌ها بایستی ترکیبی از این سلول‌ها و سلول‌های عصبی دارای خاصیت نورون زایی خود مغز با یکدیگر همکاری کنند و در شرایط مساعدی قرار گیرند تا نتیجه بخش باشند. مشخص شده است که سلول‌های بنیادی عصبی موجود در ناحیهٔ تحت بطنی مغز انسان توانایی نورون زایی دارند (۹۱) و این پیش سازهای عصبی در مادهٔ سفید تحت قشری مغز انسان نیز یافت می‌شوند (۹۲)-(تصویر۴).

در بحث جایگیری سلول‌های پیوندی و نورون زایی در سکتهٔ مغزی ایسکمیک، میزان خونرسانی کافی به بافت مغزی از اهمیت خاصی برخوردار است و در حقیقت نورون زایی ارتباط نزدیکی با عروق زایی همزمان، از پیش سازهای اندوتلیال دارد (۹۳). در اصل عروق زایی در مغز افراد سکته‌ای اتفاق می‌افتد اما شاید جهت زنده ماندن این نورون‌های جدید لازم باشد تا تحریک صورت گیرد. تجویز فاکتور رشد اندوتلیالی عروقی (VEGF)[63] نورون زایی و عروق زایی در ناحیه درگیر را تحریک می‌کند (۹۴). به علاوه VEGF می‌تواند راهنمای مهاجرت پیش سازهای عصبی تمایزنیافته از ناحیهٔ تحت بطنی به ناحیهٔ آسیب دیده باشد (۹۵). بنابراین شاید لازم باشد تا جهت ترمیم کارآمد بافت از دست رفتهٔ

[57] Borlongan
[58] Jeong
[59] Human NTERA2
[60] Self-repair
[61] Fibroblast growth factor 2
[62] Epidermal growth factor
[63] Vascular endothelial growth factor

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-10]
[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.3.1.99]



تصویر ۴- نورون زایی در مغز دچار سکتهٔ مغزی. تولید نورون‌های آسیب دیده از نورون‌های خود بافت عصبی و سلول‌های عصبی پیوندی به همراه فعال شدن مکانیسم‌های محافظت نورونی ناشی از آستروسیت‌های فعال موجود در محل ضایعه.

مغزی از سلول‌های بنیادی عصبی استفاده شود که روی پایه‌ای از ماتریکس خارج سلولی رشد کرده باشند و در این صورت می‌توانند در ناحیهٔ ایسکمیک منجر به تشکیل پارانشیم عروقی جدید و همچنین نورون‌ها و سلول‌های گلیال شوند (۹۶).

در هر حال، جهت توسعهٔ استراتژی جایگزینی سلول‌های عصبی به حیطهٔ بالینی به ۳ اصل باید توجه کرد:

۱. اینکه این نورون‌های به وجود آمده از سلول‌های بنیادی عصبی بتوانند به تعداد زیاد در مغز مدل سکته‌ای تولید شده، زنده مانده، به نواحی صدمه دیده مهاجرت کرده، ویژگی‌های مورفولوژی و عملکردی نورون‌های صدمه دیدهٔ آن محل را نشان داده و با سایر نورون‌های موجود در محل ارتباط برقرار کنند. این مهم را می‌توان با استفاده از روش MRI[64] که روش غیرتهاجمی قابل اطمینانی است، حاصل کرد (۹۷).

۲. در مدل‌های حیوانی بایستی بهبود اختلالات حرکتی -رفتاری معنی‌دار باشد که این خود علامتی از کارآمد بودن، جایگیری مناسب این سلول‌ها و برقراری ارتباط آن‌ها با سایر نورون‌ها می‌باشد.

۳. انتخاب صحیح بیمار سکته‌ای نیز باید مد نظر قرار گیرد. از آنجایی که در تحقیقات پیشین نورون زایی بعد از سکته در ناحیهٔ جسم مخطط مغز به اثبات رسید (۸۵، ۸۳، ۸۱)، بهتر است بیمارانی تحت درمان با سلول‌های بنیادی قرار گیرند که دچار سکتهٔ مغزی در ناحیهٔ هسته‌های قاعده‌ای شده باشند. اگرچه به تازگی محققین استراتژی ترمیم مادهٔ سفید دچار آسیب را نیز در این بیماران مطرح می‌کنند (۹۸).

نتیجه گیری

سلول درمانی به منظور درمان اختلالات تحلیل برندهٔ عصبی[65] در مراحل اولیه بوده و هنوز جای پیشرفت دارد. بسیاری از موضوعات اساسی وجود دارد که باید مورد بررسی قرار گیرد. به عنوان مثال شناخت ویژگی‌های مولکولی تکثیر سلول‌های بنیادی جهت ایجاد تغییرات ژنتیکی در ESCs و بسط دادن بهتر NSCs یکی از دغدغه‌های امروز می‌باشد. به علاوه ضروری است به این دانش دست یابیم که چطور سلول‌های بنیادی می‌توانند تنوعی از سلول‌ها را ایجاد کنند و هماهنگی عملکردی این سلول‌ها با سلول‌های بدن چگونه صورت می‌گیرد. به این منظور پیشرفت‌هایی در تکنولوژی باید صورت گیرد تا بتوان اصلاح ژنتیکی مفیدی بر روی سلول‌های بنیادی انجام داد و توانایی مهاجرت، یکپارچگی و نوسازی راه‌های عصبی را در آن‌ها افزایش داد. به علاوه پتانسیل خود ترمیمی مغز به دنبال آسیب مغزی هنوز به درستی مورد بررسی قرار نگرفته است و نیاز است تکنولوژی تا حدی پیشرفت کند که بتواند پاسخگوی اینکه نورون زایی به دنبال صدمهٔ مغزی در چه مکانی اتفاق می‌افتد و چه نوعی از سلول‌ها تولید می‌شوند، باشد.

جهت توسعهٔ استفاده از سلول‌های بنیادی در بالین همچنین باید مطالعات آزمایشگاهی بر روی مدل‌هایی از اختلالات عصبی انجام گیرد که به طور کامل علایم بیماری را همانند انسان نشان دهند. این گونه مدل‌ها مزایا و خطرات احتمالی استفاده از سلول‌های بنیادی در انسان را قبل از به کار گیری آن‌ها در بالین مشخص می‌نمایند. شایان ذکر است که دست یابی به یک روش سلول درمانی مناسب در حیطهٔ بالینی به زمان و تلاش فراوانی نیاز دارد که این خود نباید از اشتیاق ما برای رسیدن به این هدف بکاهد. در واقع این امید وجود دارد که در آیندهٔ نزدیک جامعهٔ پزشکی بتواند سلول درمانی را به عنوان یک روش درمانی مورد اطمینان به بیماران دستخوش اختلالات تحلیل برندهٔ عصبی پیشنهاد دهد.

[64] Magnetic resonance imaging (MRI)
[65] Neurodegenerative disorders

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-10]
[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.3.1.99]

منابع

1. Bliss T, Guzman R, Daadi M, Steinberg GK. Cell transplantation therapy for stroke. Stroke. 2007; 38(2 Suppl): 817-26.

2. Schouten JW, Fulp CT, Royo NC, Saatman KE, Watson DJ, Snyder EY, et al. A review and rationale for the use of cellular transplantation as a therapeutic strategy for traumatic brain injury. J Neurotrauma. 2004; 21(11): 1501-38.

3. Harris DT. Cord blood stem cells: a review of potential neurological applications .Stem Cell Rev. 2008;(4)4: 269-74.

4. Seghatoleslam M, Jalali M, Nikravesh MR, Hamidi Alamdari D, Hosseini M, Fazel A. Intravenous administration of human umbilical cord blood-mononuclear cells dose-dependently relieve neurologic deficits in rat intracerebral hemorrhage model. Ann Anat. 2013; 195(1): 39-49.

5. Ormerod BK, Palmer TD, Caldwell MA. Neurodegeneration and cell replacement. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2008; 363(1489): 153-70.

6. Broderick JP, Brott T, Tomsick T, Huster G, Miller R. The risk of subarachnoid and intracerebral hemorrhages in blacks as compared with whites. N Engl J Med. 1992; 326(11): 733-6.

7. Kornblum HI. Introduction to neural stem cells. Stroke. 2007; 38(2 Suppl): 810-6.

8. Safford KM, Rice HE. Stem cell therapy for neurologic disorders: therapeutic potential of adipose-derived stem cells. Curr Drug Targets. 2005; 6(1): 57-62.

9. Sanberg PR, Willing AE, Garbuzova-Davis S, Saporta S, Liu G, Sanberg CD, et al. Umbilical cord blood-derived stem cells and brain repair. Ann N Y Acad Sci. 2005; 1049: 67-83.

10. National Collaborating Centre for Chronic Conditions (UK). Parkinson's Disease: National Clinical Guideline for Diagnosis and Management in Primary and Secondary Care. Royal college of physicians of London. 2006. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK48523/.

11. Murrell W, Wetzig A, Donnellan M, Feron F, Burne T, Meedeniya A, et al. Olfactory mucosa is a potential source for autologous stem cell therapy for Parkinson's disease. Stem Cells. 2008; 26(8): 2183-92.

12. Yasuhara T, Matsukawa N, Hara K, Yu G, Xu L, Maki M, et al. Transplantation of human neural stem cells exerts neuroprotection in a rat model of Parkinson's disease. J Neurosci. 2006; 26(48): 12497-511.

13. Park HJ, Lee PH, Bang OY, Lee G, Ahn YH. Mesenchymal stem cells therapy exerts neuroprotection in a progressive animal model of Parkinson's disease. J Neurochem. 2008; 107(1): 141-51.

14. Cai J, Yang M, Poremsky E, Kidd S, Schneider JS, Iacovitti L. Dopaminergic neurons derived from human induced pluripotent stem cells survive and integrate into 6-OHDA-lesioned rats. Stem Cells Dev. 2010; 19(7): 1017-23.

15. Hideyama T, Yamashita T, Nishimoto Y, Suzuki T, Kwak S. Novel etiological and therapeutic strategies for neurodiseases: RNA editing enzyme abnormality in sporadic amyotrophic lateral sclerosis. J Pharmacol Sci. 2010; 113(1): 9-13.

16. Kordower JH, Freeman TB, Snow BJ, Vingerhoets FJ, Mufson EJ, Sanberg PR ,et al. Neuropathological evidence of graft survival and striatal reinnervation after the transplantation of fetal mesencephalic tissue in a patient with Parkinson's disease. N Engl J Med. 1995; 332(17): 1118-24.

17. Piccini P, Brooks DJ, Bjorklund A, Gunn RN, Grasby PM, Rimoldi O, et al. Dopamine release from nigral transplants visualized in vivo in a Parkinson's patient. Nat Neurosci. 1999; 2(12): 1137-40.

18. Piccini P, Lindvall O, Bjorklund A, Brundin P, Hagell P, Ceravolo R, et al. Delayed recovery of movement-related cortical function in Parkinson's disease after striatal dopaminergic grafts. Ann Neurol. 2000; 48(5): 689-95.

19. Olanow CW, Goetz CG, Kordower JH, Stoessl AJ, Sossi V, Brin MF, et al. A double-blind controlled trial of bilateral fetal nigral transplantation in Parkinson's disease. Ann Neurol. 2003; 54(3): 403-14.

20. Hagell P, Piccini P, Bjorklund A, Brundin P, Rehncrona S, Widner H, et al. Dyskinesias following neural transplantation in Parkinson's disease. Nat Neurosci. 2002; 5(7): 627-8.

21. Ma Y, Feigin A, Dhawan V, Fukuda M, Shi Q, Greene P, et al. Dyskinesia after fetal cell transplantation for parkinsonism: a PET study. Ann Neurol. 2002; 52(5): 628-34.

22. Draper JS, Smith K, Gokhale P, Moore HD, Maltby

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-10]

[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.3.1.99]

E, Johnson J, et al. Recurrent gain of chromosomes 17q and 12 in cultured human embryonic stem cells. Nat Biotechnol. 2004; 22(1): 53-4.

23. Amit M, Carpenter MK, Inokuma MS, Chiu CP, Harris CP, Waknitz MA, et al. Clonally derived human embryonic stem cell lines maintain pluripotency and proliferative potential for prolonged periods of culture. Dev Biol. 2000; 227(2): 271-8.

24. Roy NS, Nakano T, Keyoung HM, Windrem M, Rashbaum WK, Alonso ML, et al. Telomerase immortalization of neuronally restricted progenitor cells derived from the human fetal spinal cord. Nat Biotechnol. 2004; 22(3): 297-305.

25. Song H, Stevens CF, Gage FH. Astroglia induce neurogenesis from adult neural stem cells. Nature. 2002; 417(6884): 39-44.

26. Wagner J, Akerud P, Castro DS, Holm PC, Canals JM, Snyder EY, et al. Induction of a midbrain dopaminergic phenotype in Nurr1-overexpressing neural stem cells by type 1 astrocytes. Nat Biotechnol. 1999; 17(7): 653-9.

27. Shim JW, Koh HC, Chang MY, Roh E, Choi CY, Oh YJ, et al. Enhanced in vitro midbrain dopamine neuron differentiation, dopaminergic function, neurite outgrowth, and 1-methyl-4-phenylpyridium resistance in mouse embryonic stem cells overexpressing Bcl-XL. J Neurosci. 2004; 24(4): 843-52.

28. Kim JH, Auerbach JM, Rodriguez-Gomez JA, Velasco I, Gavin D, Lumelsky N, et al. Dopamine neurons derived from embryonic stem cells function in an animal model of Parkinson's disease. Nature. 2002; 418(6893): 50-6.

29. Moon LDF, Asher RA, Rhodes KE, Fawcett JW. Regeneration of CNS axons back to their target following treatment of adult rat brain with chondroitinase ABC. Nat Neurosci. 2001; 4(5): 465-6.

30. Steece-Collier K, Collier TJ, Danielson PD, Kurlan R, Yurek DM, Sladek JR Jr. Embryonic mesencephalic grafts increase levodopa-induced forelimb hyperkinesia in parkinsonian rats. Mov Disord. 2003; 18(12): 1442-54.

31. Bjorklund LM, Sanchez-Pernaute R, Chung S, Andersson T, Chen IY, McNaught KS, et al. Embryonic stem cells develop into functional dopaminergic neurons after transplantation in a Parkinson rat model. Proc Natl Acad Sci U S A. 2002; 99(4): 2344-9.

32. Erdo F, Buhrle C, Blunk J, Hoehn M, Xia Y, Fleischmann B, et al. Host-dependent tumorigenesis of embryonic stem cell transplantation in experimental stroke. J Cereb Blood Flow Metab. 2003; 23(7): 780-5.

33. 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.

34. 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.

35. Alzheimer's Association2013 . Alzheimer's disease facts and figures. Alzheimers Dement. 2013; 9(2): 208-45.

36. Waring SC, Rosenberg RN. Genome-wide association studies in Alzheimer disease. Arch Neurol. 2008; 65(3); 329-34.

37. Selkoe DJ. Translating cell biology into therapeutic advances in Alzheimer's disease. Nature. 1999; 399(6738 Suppl): A23-31.

38. Limke TL, Rao MS. Neural stem cells in aging and disease. J Cell Mol Med. 2002; 6(4): 475-96

39. Kadir A, Andreasen N, Almkvist O, Wall A, Forsberg A, Engler H, et al. Effect of phenserine treatment on brain functional activity and amyloid in Alzheimer's disease. Ann Neurol. 2008; 63(5): 621-31.

40. Roberson ED, Mucke L. 100 years and counting: prospects for defeating Alzheimer's disease. Science. 2006; 314(5800): 781-4.

41. Mohammadpour T, Hosseini M, Naderi A, Karami R, Sadeghnia HR, Soukhtanloo M, et al. Protection against brain tissues oxidative damage as a possible mechanism for the beneficial effects of Rosa damascena hydroalcoholic extract on scopolamine induced memory impairment in rats. Nutr Neurosci. 2014.

42. Blurton-Jones M, Kitazawa M, Martinez-Coria H, Castello NA, Müller F-J, Loring JF, et al. Neural stem cells improve cognition via BDNF in a transgenic model of Alzheimer disease. Proc Natl Acad Sci USA. 2009; 106(32): 13594-9.

43. Sugaya K, Kwak YD, Ohmitsu O, Marutle A, Greig NH, Choumrina E. Practical issues in stem cell therapy for Alzheimer's disease. Curr Alzheimer Res. 2007; 4(4): 370-7.

44. Vrotsos EG, Sugaya K. MCP-1-induced migration of NT2 neuroprogenitor cells involving APP signaling.

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-10]

[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.3.1.99]

Cell Mol Neurobiol. 2009; 29(3): 373-81.

45. Marutle A, Ohmitsu M, Nilbratt M, Greig NH, Nordberg A, Sugaya K. Modulation of human neural stem cell differentiation in Alzheimer (APP23) transgenic mice by phenserine. Proc Natl Acad Sci USA. 2007; 104(30): 12506-11.

46. Glass CK, Saijo K, Winner B, Marchetto MC, Gage FH. Mechanisms underlying inflammation in neurodegeneration. Cell. 2010; 140(6): 918-34.

47. Chi L, Ke Y, Luo C, Li B, Gozal D, Kalyanaraman B, et al. Motor neuron degeneration promotes neural progenitor cell proliferation, migration, and neurogenesis in the spinal cords of amyotrophic lateral sclerosis mice. Stem Cells. 2006; 24(1): 34-43.

48. Corti S, Locatelli F, Papadimitriou D, Del Bo R, Nizzardo M, Nardini M, et al. Neural stem cells LewisX+ CXCR4+ modify disease progression in an amyotrophic lateral sclerosis model. Brain. 2007; 130(Pt 5): 1289-305.

49. Lepore AC, Rauck B, Dejea C, Pardo AC, Rao MS, Rothstein JD, et al. Focal transplantation-based astrocyte replacement is neuroprotective in a model of motor neuron disease. Nat Neurosci. 2008; 11(11): 1294-301.

50. Nogradi A, Vrbova G. Improved motor function of denervated rat hindlimb muscles induced by embryonic spinal cord grafts. Eur J Neurosci. 1996; 8(10): 2198-203.

51. Garbuzova-Davis S, Willing AE, Zigova T, Saporta S, Justen EB, Lane JC, et al. Intravenous administration of human umbilical cord blood cells in a mouse model of amyotrophic lateral sclerosis: distribution, migration, and differentiation. J Hematother Stem Cell Res. 2003; 12(3): 255-70.

52. Dimos JT, Rodolfa KT, Niakan KK, Weisenthal LM, Mitsumoto H, Chung W, et al. Induced pluripotent stem cells generated from patients with ALS can be differentiated into motor neurons. Science. 2008; 321(5893): 1218-21.

53. Mazzini L, Mareschi K, Ferrero I, Vassallo E, Oliveri G, Nasuelli N, et al. Stem cell treatment in Amyotrophic Lateral Sclerosis. J Neurol Sci. 2008; 265(1-2): 78-83.

54. Mazzini L, Ferrero I, Luparello V, Rustichelli D, Gunetti M, Mareschi K, et al. Mesenchymal stem cell transplantation in amyotrophic lateral sclerosis: A Phase I clinical trial. Exp Neurol. 2010; 223(1): 229-37.

55. Weiner HL. The challenge of multiple sclerosis: how do we cure a chronic heterogeneous disease? Ann Neurol. 2009; 65(3): 239-48.

56. Harrison DM, Calabresi PA. Promising treatments of tomorrow for multiple sclerosis. Ann Indian Acad Neurol. 2009; 12(4): 283-90.

57. Burt RK, Loh Y, Cohen B, Stefoski D, Balabanov R, Katsamakis G, et al. Autologous non-myeloablative haemopoietic stem cell transplantation in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase I/II study. Lancet Neurol. 2009; 8(3): 244-53.

58. Aharonowiz M, Einstein O, Fainstein N, Lassmann H, Reubinoff B, Ben-Hur T. Neuroprotective effect of transplanted human embryonic stem cell-derived neural precursors in an animal model of multiple sclerosis. PLoS ONE. 2008; 3(9): e3145.

59. Pluchino S, Zanotti L, Brini E, Ferrari S, Martino G. Regeneration and repair in multiple sclerosis: the role of cell transplantation. Neurosci Lett. 2009; 456(3): 101-6.

60. Walker FO. Huntington's disease. Lancet. 2007; 369(9557): 218-28.

61. Dunnett SB, Nathwani F, Bjorklund A. The integration and function of striatal grafts. Prog Brain Res. 2000; 127: 345-80.

62. Kendall AL, Rayment FD, Torres EM, Baker HF, Ridley RM, Dunnett SB. Functional integration of striatal allografts in a primate model of Huntington's disease. Nat Med. 1998; 4(6): 727-9.

63. Freeman TB, Cicchetti F, Hauser RA, Deacon TW, Li XJ, Hersch SM, et al. Transplanted fetal striatum in Huntington's disease: phenotypic development and lack of pathology. Proc Natl Acad Sci USA. 2000; 97(25): 13877-82.

64. Bachoud-Levi AC, Remy P, Nguyen JP, Brugieres P, Lefaucheur JP, Bourdet C, et al. Motor and cognitive improvements in patients with Huntington's disease after neural transplantation. Lancet. 2000; 356(9246): 1975-9.

65. Hauser RA, Furtado S, Cimino CR, Delgado H, Eichler S, Schwartz S, et al. Bilateral human fetal striatal transplantation in Huntington's disease. Neurology. 2002; 58(5): 687-95.

66. Dinsmore J, Ratliff J, Deacon T, Pakzaban P, Jacoby D, Galpern W, et al. Embryonic stem cells differentiated in vitro as a novel source of cells for transplantation. Cell Transplant. 1996; 5(2): 131-43.

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-10]

[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.3.1.99]

67. Lescaudron L, Unni D, Dunbar GL. Autologous adult bone marrow stem cell transplantation in an animal model of huntington's disease: behavioral and morphological outcomes. Int J Neurosci. 2003; 113(7): 945-56.

68. Fricker RA, Carpenter MK, Winkler C, Greco C, Gates MA, Bjorklund A. Site-specific migration and neuronal differentiation of human neural progenitor cells after transplantation in the adult rat brain. J Neurosci. 1999; 19(14): 5990-6005.

69. Curtis MA, Penney EB, Pearson AG, van Roon-Mom WM, Butterworth NJ, Dragunow M, et al. Increased cell proliferation and neurogenesis in the adult human Huntington's disease brain. Proc Natl Acad Sci USA. 2003; 100(15): 9023-7.

70. Donnan GA, Fisher M, Macleod M, Davis SM. Stroke. Lancet. 2008; 371(9624): 1612-23.

71. Sims NR, Muyderman H. Mitochondria, oxidative metabolism and cell death in stroke. Biochim Biophys Acta. 2010; 1802(1): 80-91.

72. Borlongan CV, Tajima Y, Trojanowski JQ, Lee VM, Sanberg PR. Transplantation of cryopreserved human embryonal carcinoma-derived neurons (NT2N cells) promotes functional recovery in ischemic rats. Exp Neurol. 1998; 149(2): 310-21.

73. Jeong SW, Chu K, Jung KH, Kim SU, Kim M, Roh JK. Human neural stem cell transplantation promotes functional recovery in rats with experimental intracerebral hemorrhage. Stroke. 2003; 34(9): 2258-63.

74. Becker DP, Verity MA, Povlishock J, Cheung M. Brain cellular injury and recovery--horizons for improving medical therapies in stroke and trauma. West J Med. 1988; 148(6): 670-84.

75. 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.

76. Nan Z, Grande A, Sanberg CD, Sanberg PR, Low WC. Infusion of human umbilical cord blood ameliorates neurologic deficits in rats with hemorrhagic brain injury. Ann N Y Acad Sci. 2005; 1049: 84-96.

77. Seghatoleslam M, Jalali M, Nikravesh MR, Hosseini M, Hamidi Alamdari D, Fazel A. Therapeutic benefit of intravenous administration of human umbilical cord blood-mononuclear cells following intracerebral hemorrhage in rat. Iran J Basic Med Sci. 2012; 15(3): 860-72.

78. Kondziolka D, Wechsler L, Goldstein S, Meltzer C, Thulborn KR, Gebel J, et al. Transplantation of cultured human neuronal cells for patients with stroke. Neurology. 2000; 55(4): 565-9.

79. Meltzer CC, Kondziolka D, Villemagne VL, Wechsler L, Goldstein S, Thulborn KR, et al. Serial [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography after human neuronal implantation for stroke. Neurosurgery. 2001; 49(3): 586-91.

80. Nelson PT, Kondziolka D, Wechsler L, Goldstein S, Gebel J, DeCesare S, et al. Clonal human (hNT) neuron grafts for stroke therapy: neuropathology in a patient 27 months after implantation. Am J Pathol. 2002; 160(4): 1201-6.

81. Parent JM, Vexler ZS, Gong C, Derugin N, Ferriero DM. Rat forebrain neurogenesis and striatal neuron replacement after focal stroke. Ann Neurol. 2002; 52(6): 802-13.

82. Jin K, Sun Y, Xie L, Peel A, Mao XO, Batteur S, et al. Directed migration of neuronal precursors into the ischemic cerebral cortex and striatum. Mol Cell Neurosci. 2003; 24(1): 171-89.

83. Arvidsson A, Collin T, Kirik D, Kokaia Z, Lindvall O. Neuronal replacement from endogenous precursors in the adult brain after stroke. Nat Med. 2002; 8(9): 963-70.

84. Jin K, Mao XO, Sun Y, Xie L, Greenberg DA. Stem cell factor stimulates neurogenesis in vitro and in vivo. J Clin Invest. 2002; 110(3): 311-9.

85. Teramoto T, Qiu J, Plumier JC, Moskowitz MA. EGF amplifies the replacement of parvalbumin-expressing striatal interneurons after ischemia. J Clin Invest. 2003; 111(8): 1125-32.

86. Shingo T, Sorokan ST, Shimazaki T, Weiss S. Erythropoietin regulates the in vitro and in vivo production of neuronal progenitors by mammalian forebrain neural stem cells. J Neurosci. 2001; 21(24): 9733-43.

87. Gustafsson E, Andsberg G, Darsalia V, Mohapel P, Mandel RJ, Kirik D, et al. Anterograde delivery of brain-derived neurotrophic factor to striatum via nigral transduction of recombinant adeno-associated virus increases neuronal death but promotes neurogenic response following stroke. Eur J Neurosci. 2003; 17(12): 2667-78.

88. Ekdahl CT, Mohapel P, Weber E, Bahr B, Blomgren K, Lindvall O. Caspase-mediated death of newly formed

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-10]

[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.3.1.99]

neurons in the adult rat dentate gyrus following status epilepticus. Eur J Neurosci. 2002; 16(8): 1463-71.

89. Ekdahl CT, Claasen J-H, Bonde S, Kokaia Z, Lindvall O. Inflammation is detrimental for neurogenesis in adult brain. Proc Natl Acad Sci USA. 2003; 100(23): 13632-7.

90. Nakatomi H, Kuriu T, Okabe S, Yamamoto S, Hatano O, Kawahara N, et al. Regeneration of hippocampal pyramidal neurons after ischemic brain injury by recruitment of endogenous neural progenitors. Cell. 2002; 110(4): 429-41.

91. Sanai N, Tramontin AD, Quinones-Hinojosa A, Barbaro NM, Gupta N, Kunwar S, et al. Unique astrocyte ribbon in adult human brain contains neural stem cells but lacks chain migration. Nature. 2004; 427(6976): 740-4.

92. Nunes MC, Roy NS, Keyoung HM, Goodman RR, McKhann G 2nd, Jiang L, et al. Identification and isolation of multipotential neural progenitor cells from the subcortical white matter of the adult human brain. Nat Med. 2003; 9(4): 439-47.

93. Palmer TD, Willhoite AR, Gage FH. Vascular niche for adult hippocampal neurogenesis. J Comp Neurol. 2000; 425(4): 479-94.

94. Sun Y, Jin K, Xie L, Childs J, Mao XO, Logvinova A, et al. VEGF-induced neuroprotection, neurogenesis, and angiogenesis after focal cerebral ischemia. J Clin Invest. 2003; 111(12): 1843-51.

95. Zhang H, Vutskits L, Pepper MS, Kiss JZ. VEGF is a chemoattractant for FGF-2-stimulated neural progenitors. J Cell Biol. 2003; 163(6): 1375-84.

96. Park KI, Teng YD, Snyder EY. The injured brain interacts reciprocally with neural stem cells supported by scaffolds to reconstitute lost tissue. Nat Biotech. 2002; 20(11): 1111-7.

97. Hoehn M, Kustermann E, Blunk J, Wiedermann D, Trapp T, Wecker S, et al. Monitoring of implanted stem cell migration in vivo: a highly resolved in vivo magnetic resonance imaging investigation of experimental stroke in rat. Proc Natl Acad Sci USA. 2002; 99(25): 16267-72.

98. Pluchino S, Quattrini A, Brambilla E, Gritti A, Salani G, Dina G, et al. Injection of adult neurospheres induces recovery in a chronic model of multiple sclerosis. Nature. 2003; 422(6933): 688-94.

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-10]

[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.3.1.99]