The Role of Stem Cell Therapy in Alzheimer's Disease

Fatemeh Alipour[1], Maryam Borhani Haghighi[1, 2*], Hoda Pasand Mojdeh[3]

[1]Shefa Neuroscience Research Center, Khatam Alanbia Hospital, Tehran, Iran
[2]Department of Anatomy, School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
[3]School of Biology, College of Science, University of Tehran, Tehran, Iran

Article Info:

Received: **2 Mar 2016** ***Accepted*****: 12 May 2016**

ABSTRACT

Introduction: Alzheimer's disease (AD) is the most ordinary reason of dementia in old population. AD is a permanent and progressive brain disorder that gradually deteriorates memory and speaking skills, and eventually leads to disability to accomplish the effortless skills. In this disease, the brain cells are gradually destroyed and as a result, the patients suffer from amnesia. Definitive treatment for AD has not been found yet and enormous efforts have been made to find novel and effective therapies. The stem cells are undifferentiated cells that have a potential to differentiate into many different cell types. Several studies revealed that neurons and glial cells have successfully been differentiated from various stem cells, such as neural, embryonic, and mesenchymal stem cells. Cell therapy is a potential novel therapeutic strategies for treatment of AD. ***Conclusion:*** Successful stem cell therapy in animal models of AD points to a potential therapeutic approach in patients with AD.

Key words:

1. Alzheimer Disease
2. Stem Cells
3. Transplantation
4. Memory

***Corresponding Author:** Maryam Borhani Haghighi

E-mail: *borhanihm@gmail.com*

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

[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.4.2.87]

نقش درمانی سلول‌های بنیادی در بیماری آلزایمر

فاطمه علی پور[۱]، مریم برهانی حقیقی[۱،۲*]، هدی پسند مژده[۳]

[۱]مرکز تحقیقات علوم اعصاب شفا، بیمارستان خاتم الانبیاء، تهران، ایران
[۲]گروه آناتومی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
[۳]دانشکده زیست‌شناسی، پردیس علوم، دانشگاه تهران، تهران، ایران

اطلاعات مقاله:
تاریخ دریافت: ۱۲ اسفند ۱۳۹۴
تاریخ پذیرش: ۲۳ اردیبهشت ۱۳۹۵

چکیده

مقدمه: بیماری آلزایمر دلیل متداول‌ترین زوال عقل در جمعیت سالخورده است. آلزایمر یک اختلال دایمی و پیشروندهٔ مغز است که به‌تدریج حافظه و مهارت‌های صحبت کردن را تخریب می‌کند و در نهایت منجر به ناتوانی انجام دادن مهارت‌های آسان می‌گردد. در این بیماری سلول‌های مغز به‌تدریج تخریب شده و در نتیجه، بیماران از فراموشی رنج می‌برند. درمان قطعی برای آلزایمر هنوز یافت نشده است و تلاش‌های بسیاری برای کشف درمان‌های جدید و مؤثر انجام شده است. سلول‌های بنیادی سلول‌های تمایز نیافته‌ای هستند که دارای توانایی تمایز به بسیاری از انواع سلول‌های مختلف هستند. مطالعات متعدد نشان داد که نورون‌ها و سلول‌های گلیال به طور موفقیت‌آمیزی از سلول‌های بنیادی مختلفی از جمله: سلول‌های بنیادی عصبی، جنینی و مزانشیمی تمایز یافتند. سلول درمانی یکی از راهبردهای درمانی بالقوهٔ جدید برای درمان آلزایمر است. **نتیجه‌گیری:** درمان موفق با سلول بنیادی در مدل‌های حیوانی بیماری آلزایمر به یک رویکرد درمانی بالقوه در بیماران آلزایمری اشاره دارد.

کلید واژه‌ها:
۱. بیماری آلزایمر
۲. سلول‌های بنیادی
۳. پیوند
۴. حافظه

* **نویسنده مسئول:** مریم برهانی حقیقی
آدرس الکترونیکی: *borhanihm@gmail.com*

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

[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.4.2.87]

مقدمه

بیماری آلزایمر شایع‌ترین علت ایجاد زوال عقل[1] در سالخوردگی می‌باشد که اولین بار توسط روان‌پزشک آلمانی به نام آلویز آلزایمر در سال ۱۹۰۶ میلادی معرفی گردید (۱). در حال حاضر بیش از ۳۵ میلیون نفر در سراسر جهان به این بیماری مبتلا هستند. آلزایمر با بالا رفتن سن، بیشتر بروز می‌کند و حدود هفت درصد افراد بالای شصت و پنج سال در معرض خطر آلزایمر می‌باشند (۲، ۳).

بیماری آلزایمر با علایمی چون کاهش پیشرونده، تدریجی و غیرقابل برگشت حافظه همراه است که باعث از دست دادن حافظه، تغییرات رفتاری شامل بدبینی و توهم، از دست دادن موقعیت اجتماعی و کاهش پیشروندهٔ تکلم بدون تغییر عملکردهای حسی -حرکتی می‌گردد (۴-۶). در حال حاضر درمان این بیماری، بیشتر شامل درمان‌های علامتی، درمان اختلالات رفتاری و استفاده از داروهای کاهندهٔ سیر پیشرفت بیماری می‌باشد و متأسفانه تاکنون راهکار درمانی مؤثر و قطعی برای این بیماری ارائه نشده است (۷).

این امر بر لزوم تلاش‌های بیشتر به‌منظور یافتن راهکار درمانی مؤثر برای این بیماران تأکید دارد. در سال‌های اخیر با معرفی سلول‌های بنیادی به‌عنوان سلول‌هایی با پتانسیل تمایز به انواع دیگر سلول‌ها و قدرت تقسیم نامحدود و امکان استفاده از آن‌ها در روند سلول درمانی به‌عنوان یک راهبرد مؤثر در درمان بیماری‌های عصبی، افق گسترده‌ای را جهت استفاده از این سلول‌ها در بیماری آلزایمر پیش روی محققان گشوده است (۸). تحقیقات جهت درمان بیماری آلزایمر بر پیوند سلول‌های بنیادی جهت تحریک سلول‌های بنیادی پیش‌ساز موجود در بافت مورد نظر یا استفاده از این سلول‌ها جهت جایگزینی سلول‌های بافت آسیب دیده یا کاهش اثر تخریبی حاصل از این بیماری بر بافت مغز تمرکز دارد (۹).

آسیب‌شناسی بیماری آلزایمر

بیماری آلزایمر یک اختلال عصبی پیشرونده است که در این اختلال به‌تدریج، توانایی‌های ذهنی بیمار تحلیل می‌رود. در مغز افراد مبتلا بین سلول‌های عصبی، رسوبات پروتئینی خارج سلولی به نام پلاک‌های آمیلوئید تشکیل می‌گردد که سبب اختلال در ارتباط بین سلول‌های عصبی و همچنین تخریب سلول‌های عصبی به‌خصوص نورون‌های کولینرژیک می‌شود. علاوه بر پلاک‌ها، تشکیل پروتئین تائو[2] هیپرفسفوریله در سلول‌های آسیب دیده، کلافه‌های نوروفیبریلاری (NTF)[3] را تشکیل می‌دهند که آغازگر آسیب‌های بعدی و مرگ نورون‌ها می‌باشند (۱۰-۱۲). التهاب مزمن یکی از فاکتورهای اصلی در پاتوفیزیولوژی بیماری آلزایمر می‌باشد. افزایش تعداد میکروگلیاهای فعال، آستروسیت‌ها، سایتوکین‌ها و اکسیژن فعال باعث ایجاد یک پاسخ التهابی در این بیماری می‌شود (۱۳). پاتوفیزیولوژی بیماری آلزایمر شامل از دست دادن نورون‌ها و سیناپس در قشر و بخش‌هایی از مناطق تحت قشری[4] مغز است (۱۴).

درمان‌های متداول بیماری آلزایمر

رسوبات آمیلوئید بتا یکی از مشخصات پاتولوژیک بیماری آلزایمر است؛ در نتیجه کمک به تخریب این پروتئین، درمانی مؤثر برای این بیماری محسوب می‌شود. کاتپسین B[5] یک سیستئین پروتئاز است که پپتیدها و پروتئین‌هایی که توسط اندوسیتوز و یا فاگوسیتوز وارد سیستم آندولیزوزومال[6] شده را تجزیه می‌کند. بنابراین فعال‌سازی کاتپسین B می‌تواند یک استراتژی درمانی برای بیماری آلزایمر ارائه دهد (۱۵). نپریلیزین[7] یکی دیگر از آنزیم‌های تجزیه کنندهٔ آمیلوئید بتا خارج سلولی و مسئول پاکسازی آمیلوئید بتا از مغز است (۱۶). در بیماری آلزایمر مقدار استیل کولین که یکی از واسطه‌های شیمیایی مداخله‌گر در حافظه است کم می‌شود. داروهای مختلفی از جمله ریواستیگمین[8] و گالانتامین[9] برای افزایش مقدار استیل کولین پایانه‌های عصبی استفاده می‌شوند. این داروها سبب بهبود حافظه و عملکرد شناختی بیمار می‌شوند. ممانتین[10] داروی دیگری است که در موارد متوسط تا شدید بیماری آلزایمر استفاده می‌شود.

این دارو نیز سبب بهتر شدن توانایی شناختی و حافظهٔ بیمار می‌شود. مشکل عمدهٔ این داروها عوارض جانبی برای بیمار است از طرفی داروهای مصرفی در آلزایمر بر روی هر بیمار اثر متفاوتی داشته و استفاده از دارو تنها می‌تواند سیر پیشرفت بیماری را بکاهد و از شدت اختلال حافظه و مشکلات رفتاری بیمار کم کند اما روش درمانی قطعی برای این بیماری محسوب نمی‌شوند (۱۷). بنابراین تلاش دانشمندان برای یافتن روش‌های درمانی مؤثر و کارآمدتر برای این بیماری ادامه دارد. اگر چه تاکنون استفاده از سلول‌های بنیادی در این بیماری بر روی انسان صورت نگرفته است اما تحقیقات بر روی مدل‌های حیوانی نتایج امیدبخشی را برای درمان این بیماری نشان می‌دهد (۱۸-۲۰).

[1] Dementia
[2] Tau
[3] Neurofibrillary tangles
[4] Subcortical
[5] Cathepsin B
[6] Endolysosomal
[7] Neprilysin
[8] Rivastigmine
[9] Galantamine
[10] Memantine

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-10]
[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.4.2.87]

نورون‌زایی در بیماری آلزایمر

نورون‌زایی در نواحی مختلف مغز مخصوصاً ناحیهٔ تحت دانه‌ای[11]، ناحیهٔ تحت بطنی[12] و شکنج دندانه‌ای[13] هیپوکامپ سیستم عصبی مرکزی پستانداران بالغ از جمله انسان رخ می‌دهد (۲۱). مطالعه در این زمینه، فرصت‌های جدیدی برای سلول درمانی در بیماری‌های سیستم عصبی مرکزی به‌ویژه برای بیماری آلزایمر فراهم کرده است. مرگ سلولی وسیع، نقش مهاری سلول‌های گلیا در برابر رشد و پایین بودن ظرفیت رشد ذاتی سلول‌های عصبی بالغ، سه علت مهم بازسازی محدود در سیستم عصبی مرکزی هستند (۲۲).

اغلب تحقیقات صورت گرفته در مدل‌های آلزایمری آمیلوئید بتا نشان دادند که به دنبال القاء آلزایمر، میزان نورون‌زایی در هر دو ناحیهٔ تحت بطنی و شکنج دندانه‌ای به طور معنی‌داری کاهش می‌یابد (۲۳). Ziabreva و همکاران نورون‌زایی را در مغز بیماران آلزایمری بررسی کرده و نشان دادند که نورون‌زایی در ناحیهٔ تحت بطنی مغز این افراد نسبت به مغز افراد سالم کاهش می‌یابد (۲۴). پیوند سلول‌های بنیادی می‌تواند نورون‌زایی را در هر دو ناحیهٔ تحت دانه‌ای و ناحیهٔ تحت بطنی در مغز بیماران آلزایمری تحریک کند و عملکرد بافت آسیب دیده را بهبود بخشد و در نتیجه باعث بهتر شدن اختلالات شناختی در این افراد گردد. البته تحقیقات در زمینهٔ القاء نورون‌زایی در مغز بیماران آلزایمری هنوز در مرحلهٔ مقدماتی می‌باشد (۲۳).

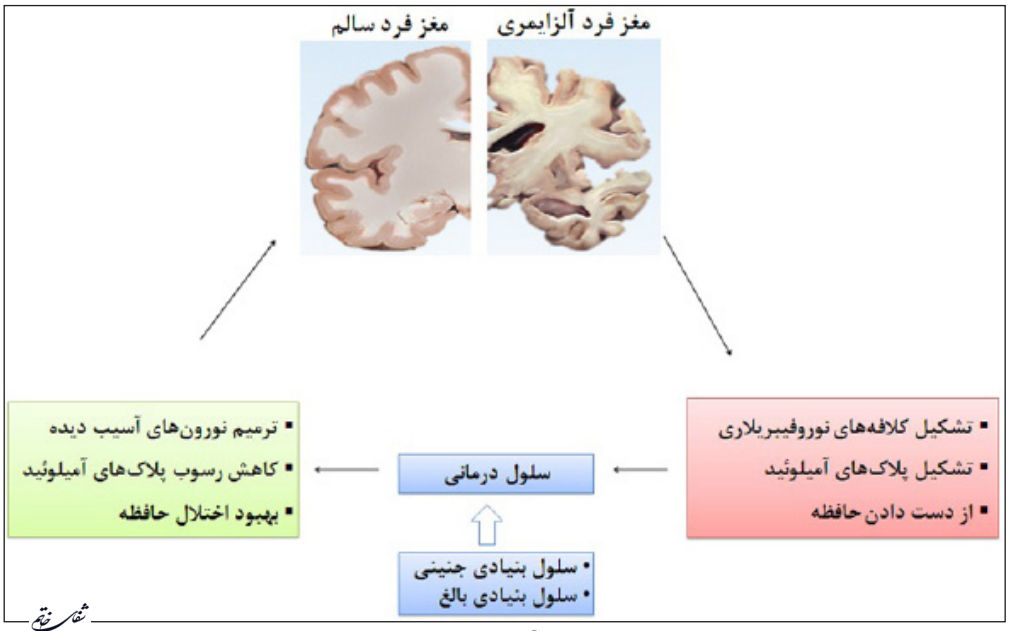
سلول‌های بنیادی

سلول‌های بنیادی، سلول‌های تخصص نیافته با قابلیت تکثیر، خودنوسازی[14] و تمایز به انواع سلول‌ها می‌باشند. این سلول‌ها به دنبال آسیب، در بازسازی و ترمیم بافت‌های مختلف بدن نقش داشته و قابلیت پیوند به بافت‌های آسیب‌دیده را دارند. این سلول‌ها تقریباً در تمامی بافت‌های بدن یافت می‌شوند. به طور کلی، دو نوع عمده از سلول‌های بنیادی، شامل سلول‌های بنیادی جنینی[15] و سلول‌های بنیادی بالغ شناخته شده است (۲۵)-(تصویر ۱).

سلول‌های بنیادی خونساز[16]، بنیادی عصبی و بنیادی مزانشیمی مثال‌هایی از سلول‌های بنیادی بالغ می‌باشند. البته از نظر پتانسیل تکثیر و تمایز، سلول‌های بنیادی مختلف، متفاوت هستند به طوری که این پتانسیل‌ها از منابع جنینی به منابع بزرگسالی کاهش می‌یابد (۷). تحقیق بر روی سلول‌های بنیادی به یافتن راه‌هایی برای استفادهٔ بالقوه از آن‌ها در درمان اختلالات عصبی متعدد منجر شده است و افقی گسترده در استراتژی سلول درمانی بیماری‌ها و آسیب‌های سیستم عصبی برای محققین فراهم کرده است (۲۷، ۲۶). به طور کلی درمان بیماری‌های عصبی توسط سلول‌های بنیادی با استفاده از روش‌های جایگزینی سلولی، حفاظت عصبی و انتقال ژن انجام می‌شود (۲۸).

سلول‌های بنیادی جنینی

سلول‌های بنیادی جنینی در مرحلهٔ بلاستوسیست به دست می‌آیند. بلاستوسیست مرحله‌ای از تکوین پیش از لانه‌گزینی در پستانداران است که معمولاً ۴ تا ۵ روز بعد از لقاح ایجاد می‌شود. در این مرحله جنین ۱۰۰ تا ۲۰۰ سلول دارد و به صورت کره‌ای توخالی است. این کره شامل یک تودهٔ سلولی برونی (تروفواکتودرم)[17] و یک تودهٔ سلولی داخلی است. تودهٔ سلولی داخلی خصوصیات سلول‌های بنیادی را دارد و قادر است سه لایه زایندهٔ جنینی را بسازد (۲۹). سلول‌های بنیادی جنینی سلول‌هایی همه توان[18] هستند. سلول‌های همه توان



تصویر ۱- خلاصه‌ای از روند استفاده از سلول‌های بنیادی در درمان بیماری آلزایمر.

[11] Subgranular zone
[12] Subventricular zone
[13] Dentate gyrus
[14] Self-renewing
[15] Embryonic stem cell
[16] Hematopoietic stem cells
[17] Trophectoderm
[18] Totipotent

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-10]
[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.4.2.87]

سلول‌های تمایزنیافته‌ای هستند که توانایی تبدیل به انواع مختلف سلول‌های موجود در بدن و همچنین سلول‌های تشکیل دهندهٔ جفت را دارا می‌باشند.

در تعدادی از مطالعات پایه، مشخص شده است که سلول‌های بنیادی جنینی می‌توانند در شرایط In vitro به سلول‌های پیش‌ساز نورونی و نورون و گلیا تمایز یابند و این ویژگی نشان دهندهٔ قابلیت این سلول‌ها در پیوند به مغز بیماران با اختلال و آسیب‌های مغزی می‌باشد. Tang و همکاران نشان دادند پیوند سلول‌های عصبی تمایز یافته از سلول‌های بنیادی جنینی سبب بهبود قدرت حافظه و کاهش زمان رسیدن به سکو[19] در تست ماز آبی موریس می‌شود (۳۰). به علت احتمال وقوع تغییرات ژنتیکی و اپی‌ژنتیکی در طی پاساژهای مختلف سلول‌های بنیادی جنینی و احتمال پس زده شدن این سلول‌ها توسط سیستم ایمنی فرد دریافت کننده (۳۱) و ملاحظات اخلاقی و احتمال تشکیل تراتوم[20] بعد از پیوند سلول‌های بنیادی جنینی، مطالعه بر روی این سلول‌ها نسبت به سایر سلول‌های بنیادی محدود شده است (۳۲). تراتوم، توموری مادرزادی با اجزای سازندهٔ شبیه بافت یا اندام است که از سه لایهٔ جنینی اکتودرم، مزودرم و اندودرم منشاء می‌گیرد (۳۳).

سلول‌های بنیادی عصبی

سال‌های بسیاری عقیده بر این بود که سیستم عصبی مرکزی در زمان بزرگسالی قابلیت نورون‌زایی ندارد؛ تا اینکه تقریباً از یک قرن پیش به موازات پیشرفت در فناوری سلول‌های بنیادی، سلول‌هایی که قابلیت تکثیر و تمایز به نورون و گلیا دارند در مناطقی از مغز و نخاع شناسایی شدند. تا به حال، نورون‌زایی و وجود سلول‌های بنیادی عصبی در ناحیهٔ تحت بطنی دیوارهٔ جانبی بطن‌های طرفی[21]، ناحیهٔ تحت گرانولی شکنج دندانه‌ای هیپوکامپ، ناحیهٔ تحت اپاندیمی در هیپوتالاموس[22] و مخچه مشخص شده است (۳۷-۳۴، ۲۱). سلول‌های پیش‌ساز عصبی را می‌توان از مغز افراد بالغ و همچنین جنین‌های سقط شدهٔ انسان جدا نمود. سلول‌های بنیادی عصبی جمعیتی از سلول‌ها هستند که قادرند در محیط In vitro در حضور فاکتورهای رشد، تکثیر پیدا کنند و نیز در حضور عوامل تمایزی مناسب، به آستروسیت، اولیگودندروسیت و نورون‌های بالغ تمایز پیدا کنند. علاوه بر این، خصوصیات تمایزی سلول‌های مذکور بعد از پیوند در نواحی خاصی از مغز مورد مطالعه قرار گرفته است (۳۸، ۳۴).

همچنین گزارش شده است سلول‌هایی که حین جراحی‌های مغزی از ناحیهٔ تحت بطنی انسان گرفته شده‌اند، می‌توانند به‌عنوان منبعی از سلول‌های بنیادی عصبی انسانی جهت مطالعات بیولوژیکی سیستم عصبی مرکزی و یا پیوند سلولی به کار روند (۳۹). از بین رفتن توان سلول‌های پیش‌ساز در ترمیم آسیب‌های ایجاد شده به دنبال تشکیل پلاک‌های آمیلوئیدی یکی از عللی است که بیماری‌زایی[23] بخش اعظم آسیب‌های ناشی از آلزایمر را موجب می‌شود که در رأس آن‌ها اختلالات حافظه قرار دارد. به همین دلیل در صورتی که بتوان از وارد آمدن آسیب به این سلول‌ها به دنبال آلزایمر جلوگیری کرد، می‌توان تا حد زیادی به بهبود برخی جوانب شناختی آلزایمر امیدوار بود، زیرا در این صورت سلول‌های بنیادی قادر خواهند بود بخشی از آسیب‌های وارد شده را اصلاح کنند (۴۰).

تزریق این سلول‌های بنیادی عصبی به مغز، مهاجرت و تمایز آن‌ها را به همراه دارد (۴۲، ۴۱). بهبود عملکرد مغز موش‌های مسن با استفاده از سلول‌های بنیادی عصبی انسانی توسط Qu و همکاران در سال ۲۰۰۱ گزارش شده است (۴۳). پیوند نوروسفرها که تجمعات سلول‌های بنیادی عصبی تمایز نیافته می‌باشند، به قشر ناحیهٔ پرفرونتال و آهیانه‌ای مغز به طور چشمگیری اختلال حافظه در مدل موشی با زوال عقل را بهبود می‌بخشد. (۴۴). انتقال ژن BDNF انسانی به سلول‌های بنیادی عصبی و پیوند این سلول‌ها به مغز موش‌های مدل آلزایمری سبب بهبود یادگیری و حافظه در این موش‌ها گردید (۴۵).

از پیوند سلول‌های بنیادی عصبی به عنوان حاملی برای رهاسازی ترکیبات درمانی مؤثر مانند نپریلیزین، پلاسمین و کاتپسین B جهت کاهش سطح آمیلوئید بتا در موش‌های مدل آلزایمری استفاده شده‌است (۴۶). نورون‌های بینابینی[24] گابائرژیک قشری در برجستگی‌های گانگلیونی میانی (MGE)[25] جنینی تولید می‌شوند (۴۷، ۴۲). اختلالات نورون‌های بینابینی مهاری یکی از ویژگی‌های مربوط به موش آلزایمری و همچنین بیماران آلزایمری می‌باشد و نقص نورون‌های بینابینی یک نقطهٔ تقاربی برای مکانیسم اثر آمیلوئید بتا و apoE4 در این بیماری می‌باشد (۴۸، ۴۹).

برای بررسی اینکه آیا با جایگزین شدن سلول‌های از دست رفته، عملکرد و رفتار شبکهٔ نورونی به حالت اول برمی‌گردد، اجداد نورون‌های بینابینی مشتق از MGE جنینی به هیلوس[26] هیپوکامپ موش‌های مسن apoE4-K1 با یا بدون تجمع آمیلوئید بتا پیوند شده است (۵۰). در هر دو شرایط، سلول‌های پیوند شده به نورون‌های بینابینی بالغ تبدیل می‌شوند که از نظر عملکردی مدار هیپوکامپ را کامل کرده و حافظه و یادگیری را بهبود می‌بخشد. پیوند سلول‌های شبه MGE انسانی بدون بیان apoE4 یا بدون بیان بیش از حد آمیلوئید بتا یک فرصت مناسب برای بقاء و عملکرد مغز بیماران آلزایمری می‌باشد که بر این اساس درمان بیماری آلزایمر با پتانسیل سلول‌های بنیادی در آینده نقش مهمی خواهد داشت (۴۰).

Ager و همکاران نشان دادند پیوند سلول‌های بنیادی عصبی انسان به مدل موش تراریخته آلزایمری سبب بهبود قدرت شناخت و فعالیت سیناپسی شده و این پژوهشگران ادعا می‌کنند که داده‌های آن‌ها اولین شواهد بالینی است که نشان می‌دهد پیوند سلول‌های بنیادی عصبی می‌تواند به‌عنوان یک روش درمانی بی‌خطر و مؤثر برای درمان آلزایمر مورد استفاده قرار گیرد (۵۱).

[19] Escape latency
[20] Teratoma
[21] Subventricular zone of lateral wall of lateral ventricle
[22] Hypothalamic subependymal zone
[23] Pathogenesis
[24] Intermediate neurons
[25] Medial ganglionic eminence
[26] Hilus

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-10]
[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.4.2.87]

با توجه به مطالعات متعدد انجام شده هنوز مشخص نیست که آیا تأثیر این سلول‌ها بر بهبود این بیماری به دلیل تمایز و بلوغ سلول‌های پیوندی است و یا در اثر تحریک و حفظ نورون‌های کولینرژیک به واسطهٔ فاکتورها و مولکول‌های پیام‌رسان ترشح شده توسط این سلول‌ها می‌باشد (۴۰).

سلول‌های بنیادی مزانشیمی

از مهم‌ترین سلول‌های بنیادی بزرگسالان که توجه محققین را به خود جلب کرده است می‌توان به سلول‌های بنیادی مزانشیمی (MSC)[27] اشاره کرد. مغز استخوان به‌عنوان در دسترس‌ترین منبع برای استفاده از این سلول‌ها پیشنهاد می‌شود اگرچه این سلول‌ها از منابع دیگری مثل خون بند ناف، مایع آمنیوتیک، پالپ دندان و بافت چربی نیز قابل جداسازی هستند. از مغز استخوان، سلول‌های بنیادی خونساز و همچنین سلول‌های بنیادی مزانشیمی قابل استخراج می‌باشد. گزارش شده است که سلول‌های MSC مغز استخوان به واسطهٔ ترشح فاکتورهایی از جمله IL-6[28]، IL-10، TGF-β[29] قادر به اصلاح و تغییر سیستم ایمنی ذاتی و اکتسابی هستند و همچنین این سلول‌ها به‌شدت بلوغ و عملکرد سلول‌های دندریتیک مشتق از مونوسیت‌ها را مهار می‌کند (۵۲). این سلول‌ها قادرند به بافت مغز آسیب دیده مهاجرت کنند و تعداد سلول‌های استیل کولین مثبت را افزایش دهند (۵۳). در محیط In vitro، این سلول‌ها قادر به تمایز سلول‌هایی با خصوصیات سلول‌های عصبی می‌باشند.

مطالعات پیش بالینی وسیعی با استفاده از سلول‌های مشتق از مغز استخوان جهت درمان آسیب‌های مغزی انجام شده‌است. در سال ۲۰۰۱ محققین از این سلول‌ها به طور مستقیم در ناحیهٔ آسیب دیده استفاده کردند، آن‌ها گزارش دادند که یک ماه پس از پیوند، تعدادی از سلول‌های پیوندی خصوصیات فنوتیپی شبیه نورون‌ها و آستروسیت‌ها را از خود نشان می‌دهند و حتی باعث بهبود عملکرد نورون‌ها شده‌اند (۵۴). سلول‌های بنیادی مزانشیمی می‌توانند از طریق مسیر پیام‌رسانی Wnt، نورون‌زایی و تمایز نورون‌ها را در هیپوکامپ مدل آلزایمری افزایش دهند (۵۵). تحقیقات نشان داده است پیوند سلول‌های بنیادی مزانشیمی سبب کاهش رسوب آمیلوئید بتا می‌شوند و به بهبود حافظه و کاهش آسیب‌شناسی حاصل از آلزایمر در موش مدل آلزایمری کمک می‌کنند (۵۶). این سلول‌ها قادر به حذف پلاک‌های آمیلوئید بتا از هیپوکامپ و کاهش رسوب این ماده از طریق فعالسازی میکروگلیا آندوژن در موش مدل آلزایمری نیز می‌باشند (۵۳).

همان‌طور که گفته شد سلول‌های بنیادی مزانشیمی از منابع متفاوتی قابلیت استخراج دارند. بافت چربی به دلیل فراوانی و دسترسی آسان طی روند لیپوساکشن، منبع ایده‌آلی برای تهیهٔ سلول‌های بنیادی مزانشیمی محسوب می‌شود.

سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از بافت چربی انسان به صورت داخل وریدی به موش مدل آلزایمری تزریق شد، این سلول‌ها ۱۲ روز پس از تزریق در مغز یافت شدند. همچنین یک گزارش نشان می‌دهد که پیوند این سلول‌ها به مغز موش مدل آلزایمری سبب بهبود سطح کولینرژیک و همچنین عملکردهای شناختی و حرکتی و تنظیم فعالیت میکروگلیا در بافت مغز موش مدل آلزایمری شد (۵۷). مشخص شده که اختلال در سیستم اتوفاژی ممکن است به تجمع آمیلوئید بتا منجر شود.

سلول‌های بنیادی مزانشیمی به طور قابل‌توجهی شکل‌گیری اتولیزوزوم[30] که تلفیق لیزوزوم‌های اولیه با واکوئل‌های حاوی مواد سلولی می‌باشد، را افزایش می‌دهد و به دنبال آن پاکسازی آمیلوئید بتا از بافت مغز مدل آلزایمری بیشتر شده که ممکن است به افزایش بقاء نورون‌ها در برابر سمیت آمیلوئید بتا منجر شود. تنظیم مسیر اتوفاژی با استفاده از سلول‌های بنیادی مزانشیمی جهت ترمیم آسیب ایجاد شده در مغز افراد آلزایمری می‌تواند اثر قابل‌توجهی در استراتژی‌های درمانی این بیماری بگذارد (۵۸). Katsuda و همکاران ژن نپریلیزین را به کمک ویروس به سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از بافت چربی انتقال دادند و مشاهده کردند نپریلیزین ترشح شده توسط این سلول‌ها به‌عنوان یکی از مهمترین آنزیم‌های تجزیه کنندهٔ آمیلوئید بتا سبب کاهش آمیلوئید بتا در سلول‌های مدل آلزایمری می‌شود. این مطالعه نشان داد که ترشح نپریلیزین توسط سلول‌های مزانشیمی مشتق از بافت چربی در مقایسه با سلول‌های مزانشیمی مشتق از مغز استخوان در این روش بیشتر است (۵۹).

خون بند ناف منبعی دیگر از سلول‌های بنیادی مزانشیمی می‌باشد. سلول‌های بنیادی مزانشیمی استخراج شده از خون بند ناف انسان (hUCB-MSC)[31] به‌عنوان یک ابزار درمانی بالقوه برای پیشگیری از بیماری‌های مختلف تحلیل روندهٔ سیستم عصبی مانند بیماری آلزایمر قابل استفاده است (۶۰). شواهد اولیه نشان می‌دهد که پیوند این سلول‌ها می‌تواند باعث بهبود عملکرد عصبی شده و همچنین سبب ارتقاء تولید سایتوکین ضد التهابی شود (۶۱). Kim و همکاران نشان دادند مولکول‌های SICAM-1[32] ترشح شده توسط سلول‌های hUCB-MSC سبب کاهش تشکیل پلاک‌های آمیلوئید بتا در سلول‌های عصبی مدل آلزایمری می‌شود. GDF-15[33] مترشحه از سلول‌های hUCB-MSC تزریق شده به درون سیسترنا مگنا[34] مغز موش از طریق مایع مغزی -نخاعی سبب افزایش نورون‌زایی سلول‌های هیپوکامپ و همچنین به واسطهٔ اثر پاراکرینی GDF-15 سبب افزایش سیناپس می‌شود که از این خاصیت hUCB-MSC در استراتژی‌های درمانی بیماری آلزایمر در آینده می‌توان استفاده نمود (۶۲). Newman و همکاران نیز نشان دادند سلول‌های hUCB-MSC می‌توانند بدون نیاز به ارتباط مستقیم با بافت مغزی سبب ایجاد حمایت نورونی شوند (۶۳).

مطالعهٔ Lee و همکاران نشان داد هم‌کشتی[35] سلول‌های

[27] Mesenchymal stem cells
[28] Interleukin 6
[29] Transforming growth factor beta 1
[30] Autolysosome
[31] Human umbilical cord blood- mesenchymal stem cells
[32] Soluble intracellular adhesion molecule-1
[33] Growth differentiation factor-15
[34] Cisterna magna
[35] Coculture

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-10]
[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.4.2.87]

مزانشیمی خون بند ناف با سلول‌های عصبی استخراج شده از ناحیهٔ هیپوکامپ مغز موش مدل آلزایمری در محیط In vitro سبب کاهش آپوپتوز ناشی از القاء آلزایمر در این سلول‌های عصبی می‌شود. همچنین پیوند سلول‌های مزانشیمی خون بند ناف به بطن‌های جانبی مغز موش مدل آلزایمری سبب کاهش شاخص‌های فعال شدن سلول‌های میکروگلیال و آستروسیت و استرس اکسیداتیو در مغز موش آلزایمری می‌شود و فرایند آپوپتوز به طور خاص در ناحیهٔ هیپوکامپ مغز موش‌های مورد مطالعه پس از پیوند کاهش یافت.

جالب توجه است که در این مطالعه نشان داده شد که عملکرد یادگیری و حافظه پس از پیوند hUCB-MSC ها در موش‌های آلزایمری بهبود یافت (۶۰). Park و همکاران نشان دادند در مقاطع بافتی مغز موش‌های مدل آلزایمری بعد از یک بار تزریق داخل وریدی سلول‌های hUCB-MSC، سلول‌های پیوندی یافت نشد و همچنین تأثیر قابل‌توجهی در پاتولوژی بیماری آلزایمر بعد از پیوند این سلول‌ها ایجاد نشده است (۶۴). این در حالی است که Lu و همکاران سلول‌های hUCB-MSC را ۲۴ ساعت پس از ترومای مغزی به صورت داخل وریدی به جوندگان تزریق کردند و دریافتند که سلول‌ها به سمت پارانشیم مغز آسیب دیده مهاجرت کرده و فنوتیپ‌های آستروسیتی و نورونی را بیان می‌کنند و نقایص نورولوژیک و حرکتی را کاهش می‌دهند (۶۵). بنابراین روش پیوند سلولی و نوع آسیب در بافت مورد نظر می‌تواند بر میزان و کارایی استفاده از این سلول‌ها تأثیر گذار باشد.

نتیجه‌گیری

استفاده از روش سلول درمانی جهت درمان بیماری آلزایمر در مراحل ابتدایی است؛ به طوری که بیشتر مطالعات در محور به تعویق انداختن و کند کردن پیشرفت بیماری تا بازسازی سلول‌های عصبی آسیب دیده است. تاکنون مطالعات بر روی منابع مختلفی از سلول‌های بنیادی در این زمینه صورت گرفته است. سلول‌های بنیادی مزانشیمی پیوند شده در مغز مدل موش آلزایمری، به سلول‌های بالغ تبدیل شده و حافظه و یادگیری را بهبود می‌بخشند (۶۶،۶۷). تحقیقات نشان داد است، پیوند سلول‌های بنیادی عصبی، سطح فاکتور نوروتروفیک مشتق شده از مغز را افزایش می‌دهد. سلول‌های بنیادی عصبی پیوند شده همچنین می‌تواند تحت تأثیر محیط به طور چشمگیری در مهاجرت و تمایز در مغز دریافت کنندهٔ پیوند مؤثر باشد. در مقابل به نظر می‌رسد فاکتورهای رشد عصبی، حیات و تمایز سلول‌های بنیادی عصبی پیوند شده را افزایش می‌دهد. به نظر می‌رسد پیوند سلول‌های بنیادی با افزایش سطح استیل کولین به بهبود شناخت و حافظه در مدل حیوانی کمک می‌کند. پیوند سلول‌های بنیادی عصبی همچنین به‌عنوان روشی برای انتقال عوامل درمانی مانند نپریلیزین، آنزیم پایین آورنده انسولین، پلاسمین و کاتپسین B مورد استفاده قرار می‌گیرد تا سطح آمیلوئید بتا را در مدل موش آلزایمری کاهش دهد (۴۶).

با ظهور تکنولوژی سلول‌های بنیادی و توانایی تبدیل سلول‌های بنیادی به انواع مختلف نورون‌های سیستم عصبی مرکزی و سلول‌های گلیا، برخی موفقیت‌ها در زمینهٔ درمان با سلول بنیادی در مدل‌های حیوانی آلزایمر انجام شده است. با توجه به امیدبخش بودن مطالعات پیش‌کلینیکی، بسیاری از مراحل قبل از درمان با سلول‌های بنیادی به طور موفقیت‌آمیزی می‌تواند برای درمان بیماری آلزایمر و اختلالات وابسته به آن استفاده شود. بر طبق مطالعات تصور می‌شود که با مهندسی پیوند نورون‌های بینابینی به طور ژنتیکی، فاکتورهای نوروتروفیکی ترشح می‌شود. این سلول‌ها از نظر تئوری، قابلیت مهاجرت منحصر به فرد خود و همچنین توانایی ادغام و تعدیل به شبکهٔ میزبان را حفظ می‌کنند. در مقابل، با ترشح گابا یا آبشار مهاری توسط مهندسی سلول‌های بنیادی عصبی، می‌توان عملکرد مهاری شبکه‌های مغزی را تقویت کرد (۴۰).

اگرچه پژوهشگران با ابزارهای قوی در صدد تست درمان با سلول‌های بنیادی می‌باشند، اما هنوز مطالب زیادی باید در رابطه با ویژگی‌های منحصر به فرد و شرایط کشت این سلول‌ها تحصیل شود زیرا با وجود تمامی نتایج امیدوارکنندهٔ حاصل از مطالعات، استفاده از سلول‌های بنیادی در درمان بیماری آلزایمر نیاز به تحقیقات بیشتری دارد زیرا در این بیماری سلول‌های عصبی در نواحی مختلفی از مغز دچار آسیب شده و مکانیسم‌های دقیق این بیماری هنوز به طور کامل مشخص نشده است.

منابع

1. Tiraboschi P, Hansen L, Thal L, Corey-Bloom J. The importance of neuritic plaques and tangles to the development and evolution of AD. Neurology. 2004; 62(11): 1984-9.

2. Hirtz D, Thurman D, Gwinn-Hardy K, Mohamed M, Chaudhuri A, Zalutsky R. How common are the "common" neurologic disorders? Neurology. 2007; 68(5): 326-37.

3. Hebert LE, Scherr PA, Bienias JL, Bennett DA, Evans DA. Alzheimer disease in the US population: prevalence estimates using the 2000 census. Archives of neurology. 2003; 60(8): 1119-22.

4. Selkoe DJ. Alzheimer's disease: genes, proteins, and therapy. Physiol Rev. 2001; 81(2): 741-66.

5. Alipour F, Oryan S, Sharifzadeh M, Karimzadeh F, Kafami L, Irannejad H, et al. The neuroprotective effect of a triazine derivative in an Alzheimer's rat model. Acta Med Iran. 2015; 53(1): 8-16.

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

[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.4.2.87]

6. Alipour F, Karimzadeh F, Hasanzadeh G. P59: triazine improved hippocampal injuries in animal model of Alzheimer's disease. Shefaye Khatam. 2015; 2(S3): 109.

7. Koch P, Kokaia Z, Lindvall O, Brüstle O. Emerging concepts in neural stem cell research: autologous repair and cell-based disease modelling. Lancet Neurol. 2009; 8(9): 819-29.

8. Wray S, Fox NC. Stem cell therapy for Alzheimer's disease: hope or hype? Lancet Neurol. 2015. pii: S1474-4422(15)00382-8. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00382-8.

9. Abdel-Salam OM. Stem cell therapy for Alzheimer's disease. CNS Neurol Disord Drug Targets. 2011; 10(4): 459-85.

10. Haass C, Selkoe DJ. Soluble protein oligomers in neurodegeneration: lessons from the Alzheimer's amyloid β-peptide. Nat Rev Mol Cell Biol. 2007; 8(2): 101-12.

11. Mohammadzadeh E, Alipour F, Khallaghi B. Evaluation of spatial memory impairment after intracerebroventricular streptozocin injection in adult rats. Shefaye Khatam. 2014; 2(1): 40-45.

12. Alipour F, Mohammadzadeh E, Khallaghi B. Evaluation of apoptosis in rat hippocampal tissue in an experimental model of Alzheimer's disease. Shefaye Khatam. 2014; 2(2): 13-20.

13. Münch G, Schinzel R, Loske C, Wong A, Durany N, Li J, et al. Alzheimer's disease–synergistic effects of glucose deficit, oxidative stress and advanced glycation endproducts. J Neural Transm (Vienna). 1998; 105(4-5): 439-61.

14. Wenk GL. Neuropathologic changes in Alzheimer's disease: potential targets for treatment. J Clin Psychiatry. 2006; 67: 3-7.

15. Mueller-Steiner S, Zhou Y, Arai H, Roberson ED, Sun B, Chen J, et al. Antiamyloidogenic and neuroprotective functions of cathepsin B: implications for Alzheimer's disease. Neuron. 2006; 51(6): 703-14.

16. Marr RA, Rockenstein E, Mukherjee A, Kindy MS, Hersh LB, Gage FH, et al. Neprilysin gene transfer reduces human amyloid pathology in transgenic mice. J Neurosci. 2003; 23(6): 1992-6.

17. Massoud F, Léger GC. Pharmacological treatment of Alzheimer disease. Can J Psychiatry. 2011; 56(10): 579-88.

18. Banerjee P, Sahoo A, Anand S, Bir A, Chakrabarti S. The oral Iron chelator, deferasirox, reverses the age-dependent alterations in Iron and amyloid-β homeostasis in rat brain: implications in the therapy of Alzheimer's disease. J Alzheimers Dis. 2015; 49(3): 681-93.

19. Mury FB, da Silva WC, Barbosa NR, Mendes CT, Bonini JS, Sarkis JES, et al. Lithium activates brain phospholipase A2 and improves memory in rats: implications for Alzheimer's disease. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2015; 11: 1-12.

20. Rodriguez-Perdigon M, Solas M, Moreno-Aliaga MJ, Ramirez MJ. Lipoic acid improves neuronal insulin signalling and rescues cognitive function regulating VGlut1 expression in high-fat-fed rats: Implications for Alzheimer's disease. Biochim Biophys Acta. 2016; 1862(4): 511-7.

21. Alvarez-Buylla A, Temple S. Stem cells in the developing and adult nervous system. J Neurobiol. 1998; 36(2): 105-10.

22. Purves D, Augustine G, Fitzpatrick D, Hall W, Lamantia A, Mcnamara J, et al. Epilepsy: the effect of pathological activity on neural circuitry. Purves D, Augustine G, Fitzpatrick D, Hall W, Lamantia A, Mcnamara J, et al. Neuroscience. 3th ed. Sinauer Associates, Inc. 2004; p. 600-1.

23. Lazarov O, Marr RA. Neurogenesis and Alzheimer's disease: at the crossroads. Exp Neurol. 2010; 223(2): 267-81.

24. Ziabreva I, Perry E, Perry R, Minger SL, Ekonomou A, Przyborski S, et al. Altered neurogenesis in Alzheimer's disease. J Psychosom Res. 2006; 61(3): 311-6.

25. Lindvall O, Kokaia Z, Martinez-Serrano A. Stem cell therapy for human neurodegenerative disorders–how to make it work. Nat Med. Nat Med. 2004; 10: 42-50.

26. Yee JZ, Oh K-W, Kim SH. Stem cell therapy for neurodegenerative diseases. Hanyang Medical Reviews. 2015; 35(4): 229-35.

27. Aligholi H, Hassanzadeh G, Rezayat M, Azari H, Ejtemaei Mehr S, Akbari M, et al. O36: three-dimensional transplantation of adult neural stem cells in an acute brain injury model. Shefaye Khatam. 2015; 2(S3): 36-36.

28. Burgess A, Aubert I, Hynynen K. Delivery of stem cells to the brain: potential for treatment of neurodegenerative disease. J Ther Ultrasound. 2015; 3: O17. doi: 10.1186/2050-5736-3-S1-O17.

29. Bishop AE, Buttery LD, Polak JM. Embryonic stem

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

[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.4.2.87]

cells. J Pathol. 2002; 197(4): 424-9.

30. Tang J, Xu H, Fan X, Li D, Rancourt D, Zhou G, et al. Embryonic stem cell-derived neural precursor cells improve memory dysfunction in Aβ (1–40) injured rats. Neurosci Res. 2008; 62(2): 86-96.

31. Maroof AM, Keros S, Tyson JA, Ying S-W, Ganat YM, Merkle FT, et al. Directed differentiation and functional maturation of cortical interneurons from human embryonic stem cells. Cell stem cell. 2013; 12(5): 559-72.

32. Hentze H, Soong PL, Wang ST, Phillips BW, Putti TC, Dunn NR. Teratoma formation by human embryonic stem cells: evaluation of essential parameters for future safety studies. Stem Cell Res. 2009; 2(3): 198-210.

33. Thomson JA, Itskovitz-Eldor J, Shapiro SS, Waknitz MA, Swiergiel JJ, Marshall VS, et al. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. science. 1998; 282(5391): 1145-7.

34. Temple S. The development of neural stem cells. Nature. 2001; 414(6859): 112-7.

35. Eriksson PS, Perfilieva E, Björk-Eriksson T, Alborn A-M, Nordborg C, Peterson DA, et al. Neurogenesis in the adult human hippocampus. Nat Med. 1998; 4(11): 1313-7.

36. Galli R, Gritti A, Bonfanti L, Vescovi AL. Neural stem cells an overview. Circ Res. 2003; 92(6): 598-608.

37. Reynolds BA, Weiss S. Generation of neurons and astrocytes from isolated cells of the adult mammalian central nervous system. Science. 1992; 255(5052): 1707-10.

38. Anderson DJ. Stem cells and pattern formation in the nervous system: the possible versus the actual. Neuron. 2001; 30(1): 19-35.

39. Ayuso-Sacido A, Roy NS, Schwartz TH, Greenfield JP, Boockvar JA. Long-term expansion of adult human brain subventricular zone precursors. Neurosurgery. 2008; 62(1): 223-9.

40. Tong LM, Fong H, Huang Y. Stem cell therapy for Alzheimer's disease and related disorders: current status and future perspectives. Exp Mol Med. 2015; 47(3): e151. doi: 10.1038/emm.2014.124.

41. Azari H, Sharififar S, Rahman M, Ansari S, Reynolds BA. Establishing embryonic mouse neural stem cell culture using the neurosphere assay. J Vis Exp. 2011; (47). pii: 2457. doi: 10.3791/2457.

42. Reubinoff BE, Itsykson P, Turetsky T, Pera MF, Reinhartz E, Itzik A, et al. Neural progenitors from human embryonic stem cells. Nat Biotechnol. 2001; 19(12): 1134-40.

43. Qu T, Brannen C, Kim H, Sugaya K. Human neural stem cells improve cognitive function of aged brain. Neuroreport. 2001; 12(6): 1127-32.

44. Wang Q, Matsumoto Y, Shindo T, Miyake K, Shindo A, Kawanishi M, et al. Neural stem cells transplantation in cortex in a mouse model of Alzheimer's disease. J Med Invest. 2006; 53(1-2): 61-9.

45. Zhao Z, Hu H, Feng G. Learning and memory amelioration of transplantation of the neural stem cells modified with human brain-derived neurotrophic factor gene on Alzheimer disease model rat. Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi. 2005; 19(5): 331-4.

46. Kim SU, Lee HJ, Kim YB. Neural stem cell-based treatment for neurodegenerative diseases. Neuropathology. 2013; 33(5): 491-504.

47. Tricoire L, Pelkey KA, Erkkila BE, Jeffries BW, Yuan X, McBain CJ. A blueprint for the spatiotemporal origins of mouse hippocampal interneuron diversity. J Neurosci. 2011; 31(30): 10948-70.

48. Huang Y, Mucke L. Alzheimer mechanisms and therapeutic strategies. Cell. 2012; 148(6): 1204-22.

49. Palop JJ, Mucke L. Amyloid-[beta]-induced neuronal dysfunction in Alzheimer's disease: from synapses toward neural networks. Nat Neurosci. 2010; 13(7): 812-8.

50. Tong LM, Djukic B, Arnold C, Gillespie AK, Yoon SY, Wang MM, et al. Inhibitory interneuron progenitor transplantation restores normal learning and memory in ApoE4 knock-in mice without or with Aβ accumulation. J Neurosci. 2014; 34(29): 9506-15.

51. Ager RR, Davis JL, Agazaryan A, Benavente F, Poon WW, LaFerla FM, et al. Human neural stem cells improve cognition and promote synaptic growth in two complementary transgenic models of Alzheimer's disease and neuronal loss. Hippocampus. 2015; 25(7): 813-26.

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

53. Salem AM, Ahmed HH, Atta HM, Ghazy MA, Aglan HA. Potential of bone marrow mesenchymal stem cells in management of Alzheimer's disease in female rats. Cell Biol Int. 2014; 38(12): 1367-83.

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

[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.4.2.87]

54. Camberlain G, Fox J, Ashton B, Middleton J. Mesenchymal stem cells: their phenotype, differentiation capacity, immunological features, and potential for homing. Stem Cells. 2007; 25(11): 2739-49.

55. Oh SH, Kim HN, Park H-J, Shin JY, Lee PH. Mesenchymal stem cells increase hippocampal neurogenesis and neuronal differentiation by enhancing the wnt signaling pathway in an Alzheimer's disease model. Cell Transplant. 2015; 24(6): 1097-109.

56. Choi SS, Lee S-R, Kim SU, Lee HJ. Alzheimer's disease and stem cell therapy. Exp Neurobiol. 2014; 23(1): 45-52.

57. Park D, Yang G, Bae DK, Lee SH, Yang YH, Kyung J, et al. Human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells improve cognitive function and physical activity in ageing mice. J Neurosci Res. 2013; 91(5): 660-70.

58. Shin JY, Park HJ, Kim HN, Oh SH, Bae J-S, Ha H-J, et al. Mesenchymal stem cells enhance autophagy and increase β-amyloid clearance in Alzheimer disease models. Autophagy. 2014; 10(1): 32-44.

59. Katsuda T, Tsuchiya R, Kosaka N, Yoshioka Y, Takagaki K, Oki K, et al. Human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells secrete functional neprilysin-bound exosomes. Sci Rep. 2013; 3: 1197. doi: 10.1038/srep01197.

60. Lee HJ, Lee JK, Lee H, Shin J-w, Carter JE, Sakamoto T, et al. The therapeutic potential of human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells in Alzheimer's disease. Neurosci Lett. 2010; 481(1): 30-5.

61. Liu W-S, Chen C-T, Foo N-H, Huang H-R, Wang J-J, Chen S-H, et al. Human umbilical cord blood cells protect against hypothalamic apoptosis and systemic inflammation response during heatstroke in rats. Pediatr Neonatol. 2009; 50(5): 208-16.

62. Kim DH, Lee D, Chang EH, Kim JH, Hwang JW, Kim J-Y, et al. GDF-15 secreted from human umbilical cord blood mesenchymal stem cells delivered through the cerebrospinal fluid promotes hippocampal neurogenesis and synaptic activity in an Alzheimer's disease model. Stem Cells Dev. 2015; 24(20): 2378-90.

63. Newman MB, Willing AE, Manresa JJ, Davis-Sanberg C, Sanberg PR. Stroke-induced migration of human umbilical cord blood cells: time course and cytokines. Stem Cells Dev. 2005; 14(5): 576-86.

64. Park SE, Lee NK, Lee J, Hwang JW, Choi SJ, Hwang H, et al. Distribution of human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells in the Alzheimer's disease transgenic mouse after a single intravenous injection. Neuroreport. 2016; 27(4): 235-41. doi: 10.1097/WNR.0000000000000526.

65. Lu D, Sanberg PR, Mahmood A, Li Y, Wang L, Sanchez-Ramos J, et al. Intravenous administration of human umbilical cord blood reduces neurological deficit in the rat after traumatic brain injury. Cell Transplant. 2002; 11(3): 275-81.

66. Lee HJ, Kim KS, Kim EJ, Choi HB, Lee KH, Park IH, et al. Brain transplantation of immortalized human neural stem cells promotes functional recovery in mouse intracerebral hemorrhage stroke model. Stem cells. 2007; 25(5): 1204-12.

67. Yamasaki TR, Blurton-Jones M, Morrissette DA, Kitazawa M, Oddo S, LaFerla FM. Neural stem cells improve memory in an inducible mouse model of neuronal loss. J Neurosci 2007; 27(44): 11925-33.

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

[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.4.2.87]