A Review of the Breast Milk Properties with Emphasis on the Neuroprotective Potential of Human Breast-Derived Stem Cells

Mohammad Amin Edalatmanesh

Department of Biology, College of Sciences, Islamic Azad University, Shiraz, Iran

Article Info:

***Received*: 5 Oct 2020** ***Revised:* 17 Apr 2021** ***Accepted*: 20 Apr 2021**

ABSTRACT

Introduction: In recent years, the discovery of stem cells in breast milk, the fate of these cells in infants, and their potential role in regenerative medicine are taken into consideration. Due to the high plasticity and differentiation capacity of these cells as well as the possibility of their differentiation into neural-like cells, the role of these cells during infancy and the possibility of their migration along the intestinal-brain axis are extensively investigated. ***Conclusion:*** Considering the attractive properties of breast milk, the possible role of milk stem cells in the amelioration of pediatric neurological disorders in newborns, and the possibility of increasing neonatal intelligence quotient by migration to the neonatal brain, and their therapeutic potentials in regenerative medicine were reviewed.

Keywords:

1. Stem Cells
2. Neuroprotection
3. Microbiota

***Corresponding Author:** Mohammad Amin Edalatmanesh

Email: *amin.edalatmanesh@gmail.com*

مروری بر خواص شیر مادر با تأکید بر پتانسیل حفاظت عصبی سلول‌های بنیادی مشتق شده از شیر مادر انسانی

محمد امین عدالت‌منش

گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه آزاد اسلامی، شیراز، ایران

اطلاعات مقاله:
دریافت: ۱۴ مهر ۱۳۹۹ **اصلاحیه:** ۲۸ فروردین ۱۴۰۰ **پذیرش:** ۳۱ فروردین ۱۴۰۰

چـــــکیده

مقدمـه: در سال‌های اخیر، کشف سلول‌های بنیادی در شیر مادر، سرنوشت این سلول‌ها در نوزادان شیرخوار و نقش بالقوه آن‌ها در پزشکی ترمیمی مورد توجه بوده است. با توجه به انعطاف‌پذیری و ظرفیت تمایزی بالای این سلول‌ها و نیز امکان تمایز آن‌ها به سلول‌های شبه عصبی، نقش این سلول‌ها در طول شیرخوارگی و امکان مهاجرت آن‌ها در امتداد محور روده- مغز به طور گسترده‌ای بررسی شده است. ***نتیجه‌گیری:*** ارزیابی ویژگی‌های جذاب شیر مادر، نقش احتمالی سلول‌های بنیادی شیر در بهبود اختلالات عصبی نوزادی و امکان افزایش ضریب هوشی نوزادان به واسطه انتقال این سلول‌ها به مغز نوزاد و پتانسیل درمانی آن‌ها در پزشکی ترمیمی عصبی مرور شد.

واژه‌های کلیدی:

۱- سلول‌های بنیادی
۲- حفاظت عصبی
۳- میکروبیوتا

***نویسنده مسئول:** محمد امین عدالت‌منش

پست الکترونیک: *amin.edalatmanesh@gmail.com*

مقدمه

سلول‌های بنیادی[1] (SCs) سلول‌های غیر تخصصی/ تمایز نیافته با منشاء جنینی بوده که در طی فرآیند اندام‌زایی[2] به سلول‌های تخصصی تمایز می‌یابند و در بسیاری از بافت‌ها مستقر می‌شوند. SCs، سلول‌هایی با توانایی تمایزی متفاوت هستند که در طول زندگی و رشد یک موجود زنده پتانسیل نامحدود و قابل توجهی برای خودنوزایی[3]، ظرفیت تمایزی چندگانه و تعهد برای تمایز به انواع سلول‌های مختلف و تخصصی در بدن و در بافت هدف را دارا می‌باشند. به همین دلیل، استفاده از SCs در پزشکی ترمیمی به‌عنوان یک راهکار نوین پذیرفته شده است و تمامی اندام‌ها و بافت‌های بالغ به کنام سلول‌ها بنیادی و حضور سلول‌های بنیادی تمایز یافته برای حفظ عملکرد، بازسازی و ترمیم تکیه می‌کنند (۷-۱). SCs نسبت به انواع سلول‌های دیگر دو ویژگی مهم دارا هستند: اول این که تخصصی نیستند و قادر به خود نوزایی از طریق تقسیم سلولی می باشند (۸) و دومین ویژگی مهم این سلول‌ها این است که می‌توان تحت شرایط فیزیولوژیک یا آزمایشگاهی خاص آن‌ها را وادار به تمایز به سلول، بافت یا ارگانی با ویژگی‌های خاص نمود (۹). سلول‌های بنیادی مزانشیمی[4] (MSCs) برای اولین بار در سال ۱۹۶۶ توسط فریدانشتاین و همکاران از مغز استخوان[5] (BM) و در دهه ۷۰ از توده‌های سلولی در حال رشد فیبروبلاستی موش جدا شدند و یکی از برتری‌های مهم این سلول‌ها عدم بیان آنتی‌ژن‌های گروه خونی یا آنتی‌ژن‌های MHC کلاس II می‌باشد (۱۲-۱۰). در سال ۲۰۰۶ انجمن بین المللی سلول درمانی[6] (ISCT) MSCs را با حداقل سه معیار زیر تعریف نمود:

۱- MSC تحت شرایط استاندارد کشت بافت باید قابلیت چسبندگی به دیواره پلاستیکی ظروف کشت را دارا باشند.

۲- این سلول‌ها باید مارکرهای سطحی سلول‌های خاص مانند CD90، CD73 و CD105 را بیان کنند. همچنین، نسبت به بیان مارکرهای CD_{45}، CD_{34}، CD_{14}، CD_{11b}، $CD_{79\alpha}$، CD_{19} و همچنین آنتی ژن لکوسیت انسانی[7] (HLA) منفی باشند.

۳- در شرایط آزمایشگاهی یا in vitro ظرفیت تمایز به سلول‌های چربی، استخوان و غضروف را داشته باشند (۱۴، ۱۵).

توانایی احیاءکننده منحصر به فرد SCs و طیف گسترده‌ای از کاربردهای بالقوه بالینی در درمان بیماری‌های مانند سکتهٔ مغزی، آسیب نخاعی، آسیب مغزی، استئوژنز ناقص، بیماری پارکینسون[8] (PD)، بیماری هانتینگتون[9] (HD)، دژنراسیون مخچه‌ای، آنفارکتوس قلبی، التیام شکستگی، پاره شدن تاندون، درمان بیماری‌های مفصلی، درمان بیماری‌های کبدی و دیگر اختلالات ایجاد شده در بدن به خوبی نشان داده شده است (۱۶-۲۳). از نیازهای مهم و اساسی در پزشکی ترمیمی دسترسی غیرتهاجمی به SCs، ارایه روش‌های موثر و کم هزینه برای جمع‌آوری این سلول‌ها و همچنین تعیین سرنوشت نهایی تمایز آن‌ها می‌باشد (۲۵، ۲۴). امروزه موانع بسیاری در مسیر استراتژی‌های ترمیمی و بازسازی مبتنی بر سلول وجود دارد که از آن جمله می‌توان به عدم دسترسی کافی به سلول‌ها، روش‌های دردناک و تهاجمی برداشت سلول‌ها، خاصیت تومورزایی سلول های بنیادی، مرگ سلول‌های پیوند شده و رد پیوند توسط سیستم ایمنی اشاره نمود (۲۶، ۲۷).

شیر مادر: ترکیبات و سودمندی‌ها

تغذیهٔ نوزادان با شیر مادر تنها به گونه پستانداران محدود می‌گردد. پستانداران دارای ارگان‌های تخصصی و توسعه یافته از جمله غدد پستانی می‌باشند که برای تولید، ترشح و رساندن شیر به فرزندان تازه متولد شده اختصاص داده شده است. با توجه به عملکرد اصلی غدد پستانی که سنتز و انتقال شیر به نوزاد می‌باشد، قبل از بلوغ و بارداری در جنس ماده این غدد در حالت خاموش، متشکل از سلول‌های اپیتلیال دو لایه با پشتیبانی استروما و بافت چربی قرار دارند که در دوران بارداری تحت تاثیر ترشح هماهنگ مجموعه هورمونی، فعال می‌گردد و فرآیند ترشح شیر را تسهیل می‌کنند (۲۸)، این غدد در طول روز ۴۷۰ تا ۱۳۵۰ میلی‌لیتر شیر برای تغذیه نوزاد تولید می‌کنند (۲۹، ۲۸). Lyons و همکاران، شیر انسان را یک مایع پیچیده، زنده و فعال می‌دانند (۳۰). شیر مادر ماده زنده‌ای است که مواد ژنتیکی مانند microRNAs، SCs و مواد آلی موثر بر مکانیسم‌های تنظیم فرآیند اپی ژنتیک و رونویسی ژن را دارا می‌باشد (۳۱). شیر مادر دارای مواد مغذی و اجزای ایمنی حفاظتی است که نوزادان برای رشد و توسعه سالم به آن نیاز دارند. اجزای شیر مادر عبارتند از ایمونوگلوبولین‌ها، لاکتوفرین، لیزوزیم، الیگوساکاریدها، نوکلئوتید، فاکتورهای رشد، آنزیم‌ها، عوامل آنتی‌اکسیدان، عوامل ضدمیکروبی، تنظیم‌کننده‌های فعال پاسخ ایمنی، اصلاح الگوی استقرار باکتری‌های روده و همچنین یک منبع غنی و همواره در حال تغییر از سلول‌ها (۳۳) با ترکیب ناهمگون SCs، سلول‌های اجدادی، سلول‌های تمایز یافته، سلول‌های اپیتلیالی، لوکوسیت‌ها، گلبول‌های آغوز، لنفوسیت و فاگوسیت‌ها

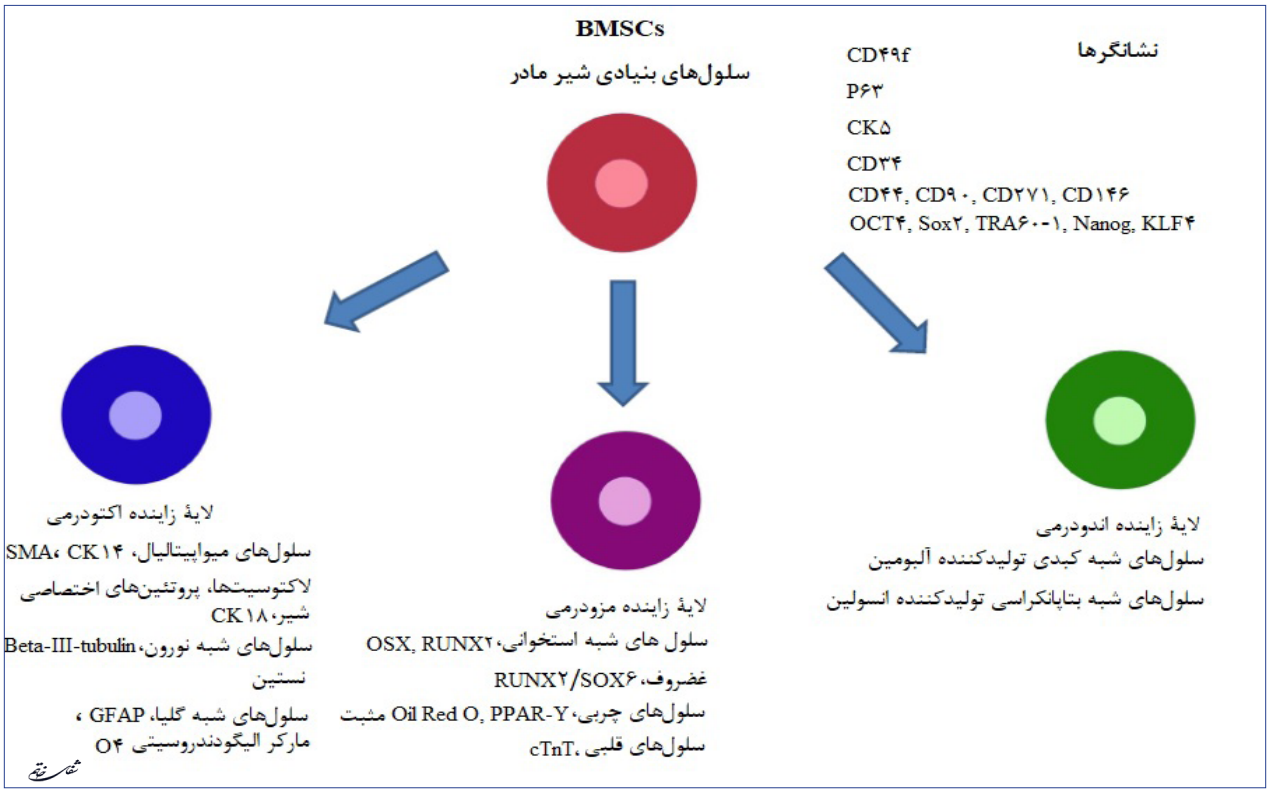
[1] Stem Cells
[2] Organogenesis
[3] Self-renewal
[4] Mesenchymal Stem Cells
[5] Bone Marrow
[6] International Society of Cellular Therapy (http://www.celltherapysociety.org)
[7] Human Leukocyte Antigen
[8] Parkinson's Disease
[9] Huntington's Disease

تک هسته‌ای می‌باشد (۳۲-۳۵). شیر مادر همچنین، حاوی مولکول‌های بیواکتیو مانند پروتئین، چربی، کربوهیدرات، ویتامین‌ها و یک سیال پروبیوتیک بوده که علاوه بر تغذیه ایده‌آل، در نوزادی که سیستم ایمنی بدن او در بدو تولد نابالغ است، حداکثر پشتیبانی ایمونولوژیک را بر عهده دارد (۳۷-۳۶). به طور کلی تاریخچهٔ پیدایش مفهوم ماده غذایی پروبیوتیک به دکتر Ilya Mechnikov، ایمنولوژیست و میکروبیولوژیست اهل روسیه و برنده جایزه نوبل فیزیولوژی و پزشکی در سال ۱۹۰۸ بر می‌گردد (۳۸). از دیگر مزایای شیر مادر می‌توان به کاهش خطر ابتلا به بیماری‌های آلرژیک و عفونی مانند اوتیت میانی، بیماری‌های دستگاه گوارش، بیماری‌های تنفسی در مراحل ابتدایی و بهبود فرآیند رشد شناختی و جسمی خصوصا در نوزادان نارس اشاره نمود (۳۹). شیر حاوی هزاران تا میلیون‌ها سلول مادری در هر میلی‌لیتر است که نوزاد با نوشیدن شیر به این سلول ها دسترسی پیدا می‌کند (۴۰). تحقیقات اخیر نشان داده است که سلول‌های ایمنی غدد پستانی به بدن نوزادان راه پیدا کرده و منجر به فعال‌سازی و توسعه سیستم ایمنی نوزاد می‌گردند. سلول‌های ایمنی از طریق فاگوسیتوز، ترشح فاکتورهای ضد میکروبی و یا انتقال آنتی‌ژن‌های پستانی به بدن نوزاد منتقل می‌گردند و این سلول‌ها توسط گردش خون سیستمیک در سرتاسر بدن نوزاد به گردش در می‌آیند (۳۸). همچنین، اکثر سلول غیرایمنی در شیر منشاء اپیتلیالی دارند. این سلول‌ها عبارتند از سلول‌های بالغ پستان مانند لاکتوسیت‌ها[10] (سلول‌های ترشحی شیر) و سلول‌های میواپیتلیال که از مجاری و آلوئول‌های غده شیری پستانی مشتق می‌شوند (۴۱).

سلول‌های بنیادی پستان و سلول‌های بنیادی شیر مادر

اولین سرنخ‌ها برای حضور سلول‌های بنیادی بالغ در غدد پستانی توسط DeOme و همکاران در سال ۱۹۵۰ به دست آمد. سلول‌های بنیادی پستان[11] (MaSCs) جمعیت بسیار پویا از سلول‌هایی هستند که مسئول تولید غده پستانی در دوران بلوغ و گسترش آن در دوران بارداری می‌باشند (۴۲). این سلول‌ها در تعداد بسیار کم و خاموش در پستان مستقر هستند و در دوران بارداری و شیردهی تحت یک برنامه تحریک شده هورمون- محور فعال و شروع به تکثیر، تمایز و آپوپتوز می‌نمایند (۳۵). MaSCs در دو فاز اصلی رشد غدد پستانی یعنی رشد مجاری پستانی در طول دوران بلوغ و گسترش لوبولول‌ها و آلوئول‌ها در طول دوران بارداری از اهمیت بسیار بالایی برخوردار هستند (۴۲). پیشرفت‌های فناوری در تجزیه و تحلیل سلول‌ها و روش‌های تصویربرداری، منجر به کشف سلول‌های بنیادی مزانشیمی از منابع گوناگون از جمله تاندون، لیگامان پریودنتال، بافت آندومتر، خون قاعدگی، مایع سینوویال[12]، مایع آمنیوتیک و به تازگی سلول‌های بنیادی شیر مادر (BSCs) در شیر انسان گردیده است (۴۳، ۳۸). وجود سلول‌های بنیادی در شیر مادر در سال ۲۰۰۷ توسط Cregan و همکاران تشریح گردید (۴۴). یافته‌های آن‌ها نشان داد که شیر مادر حاوی مارکرهای سلول‌های بنیادی پستانداران، مارکرهای سلول‌های اپیتلیال بالغ و نستین[13] (مارکر سلول بنیادی چند توان) می‌باشد، در واقع سلول‌های نستین مثبت وجود سلول‌های بنیادی چند توان در شیر مادر را اثبات می‌کنند. همچنین، محققان تایید کرده‌اند که این سلول‌ها مزانشیمی هستند و توانایی تمایز به چربی، غضروف، استخوان و سه دودمان عصبی الیگودندروسیت‌ها، آستروسیت‌ها و نورون‌ها را دارا می‌باشند (۴۵، ۴۴). در سال ۲۰۱۰ حضور سلول‌های نستین مثبت در شرایط ex vivo توسط Fan و همکاران و کمی بعد از آن بیان CD49f (مارکر سلول‌های بنیادی پستانداران) و p63 (مارکر سلول‌های پیش ساز اپیتلیالی) توسط Thomas و همکاران در سلول‌های بنیادی شیر مادر تایید گردید (۳۶، ۲۸). BSCs دارای پتانسیل تمایزی متعددی هستند و امکان به کارگیری در پزشکی ترمیمی را دارا می‌باشند (۴۱، ۲۸). این سلول‌ها، قادر به بیان فاکتورهای رونویسی مانند OCT4، SOX2، SSEA4، NANOG، KLF4، REX1، GDF3، سیتوکراتین‌های ۵، ۱۴ و ۱۹ (CK5، CK14، CK19) و Nestin-3 هستند. MaSCs، سلول‌های بنیادی خونساز (HSCs) و سلول‌های اندوتلیالی نیز در شیر مادر حضور دارند (۴۶). انعطاف‌پذیری بسیار بالایی دارند و توانایی تمایز به سه لایه زایای جنینی در محیط کشت سلولی در آن‌ها اثبات شده است (۴۱). مهم‌تر از همه این که این سلول‌ها توموروژنیک نمی‌باشند (۴۵) هرچند، هنوز در قابلیت تمایزی گسترده این سلول‌ها تردیدهایی وجود دارد (۴۷، ۴۵) (تصویر ۱). این سلول‌ها در طول تغذیه نوزاد با شیر مادر، به فرزندان منتقل شده و پیامدهای متعددی در سلامت نوزاد، سلامت مادر و همچنین پزشکی ترمیمی در بردارند (۴۸).

[10] Lactocytes
[11] Mammary Stem Cells
[12] Synovial Fluid
[13] Nestin

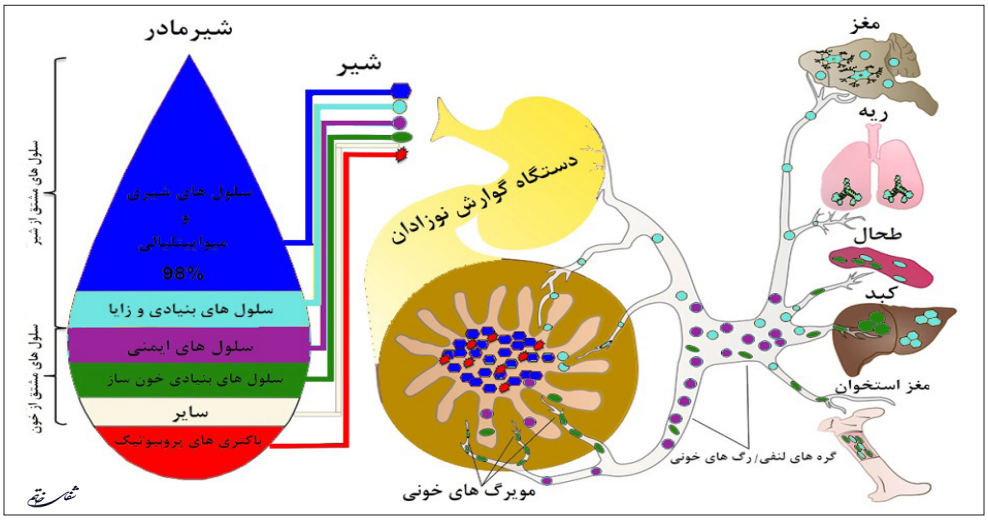


تصویر ۱- پتانسیل تمایزی سلول‌های بنیادی شیر مادر. شواهد حاکی از آن است که سلول‌های بنیادی شیر مادر (BMSCs) قادر به تمایز به سلول‌های هر سه لایه زاینده جنینی هستند و از این نظر با سلول‌های بنیادی جنینی قابل قیاس می‌باشند (۲۹).

نقش احتمالی سلول های بنیادی شیر مادر در بدن نوزادان

با توجه به کشف SCs با خواص چند سطحی در شیر مادر و پیشرفت سریع در این زمینه که در سال‌های اخیر اتفاق افتاده است، هنوز درک کاملی از ویژگی و عملکرد این سلول‌ها در طی دوره تولید شیر در غدد پستانی برای تغذیه نوزاد در دست نمی‌باشد. در نوزاد، روزانه مقادیر زیادی از این سلول‌ها (هزاران تا میلیون‌ها سلول) طی فرآیند شیردهی نوشیده شده، از مخاط روده عبور کرده، به جریان خون وارد می‌گردند و از طریق گردش خون سیستمیک به اندام‌ها گوناگون رسیده و مستقر می‌شوند (تصویر ۲). این احتمال وجود دارد که بتوان سرنوشتی مانند آنچه در بدن نوزاد اتفاق می‌افتد، در بدن سایر افراد دریافت‌کننده برای سلول‌های بنیادی شیر مادر رقم زد.

این پدیده که به موجب آن سلول‌های مادری به همراه محتویات ژنتیکی و دیگر ترکیبات در بدن نوزادان حضور دارند و به مدت طولانی زنده می‌مانند



تصویر ۲- انتشار سلول‌های شیر مادر در سراسر بدن نوزادان، تعدادی از سلول‌های مادرزادی شیر مادر قادر به نفوذ به دیواره دستگاه گوارش نوزادان و ورود به سیستم گردش خون آن‌ها است (۲۹).

را میکروکیمریسم[14] یا میکروکیمریسم مادر- جنین می‌نامند (۴۱). شیر مادر یک منبع مهم میکروکیمریسم می‌باشد که در آن سلول‌ها از فردی به فرد دیگر انتقال می‌یابد. همچنین، این سلول‌ها با منشاء مادری تا سال‌ها در بدن فرزندان باقی می‌مانند (۴۹). شواهدی مبنی بر مهاجرت و ادغام BSCs به اندام‌های نوزاد و قدرت دوام بالای این سلول‌ها در بدن نوزادی که با شیر مادر تغذیه می‌گردد، در دسترس می‌باشد. این یافته‌های جدید و هیجان انگیز، سودمندی تغذیه نوزادان با شیر مادر و پتانسیل بالقوه آن در توسعه و تکوین نوزادان را آشکار می‌نماید. بهره‌گیری از خواص منحصر به فرد BSCs مانند توانایی انتقال از یک ارگانیسم (مادر) به ارگانیسم دیگر (نوزاد)، زنده ماندن و ادغام در بافت‌های میزبان و همچنین، کنترل سرنوشت طبیعی BSCs می‌تواند به ابزار جدیدی در درمان بیماری‌های نوزادان در پزشکی ترمیمی تبدیل گردد (۳۸). تغذیه با شیر مادر سودمندی‌های بیشمار و بیولوژیکی مادام‌العمر از جمله افزایش بقا، بهبود شرایط عصبی- شناختی و عملکرد ایمنی بدن برای نوزاد را در فراهم می‌کند که در ارتباط مستقیم با اجزاء و ترکیبات شیر مادر از جمله اسیدهای چرب، فاکتورهای رشد، فاکتورهای ایمونولوژیک، سلول‌های زنده مادری و برخی مواد ژنتیکی قرار دارد. دانش فعلی نشان می‌دهد که این مواد فعال بیولوژیکی از جمله SCs موجود در شیر مادر، می‌توانند به بافت‌های جنین به‌ویژه در دوره اولیهٔ تکوین هجوم آورده و در آن‌ها مستقر گردند. این هجوم شگفت انگیز با مکانیسم‌های گوناگون اپی‌ژنتیک قادر به بازسازی اپی‌ژنتیکی در جنین هستند (۵۰). با این تفاسیر، می‌توان از BSCs برای بازیابی و ترمیم بافت‌های آسیب‌دیده در پزشکی ترمیمی به‌ویژه در نوزادان نارس که آسیب پذیری‌هایی مانند ارگان‌های توسعه نیافته و ریسک فاکتورهای بیماری را به همراه دارند، استفاده نمود.

نقش شیر مادر در تکامل مغز و سیستم عصبی پس از تولد

مغز پستانداران در زمان تولد هنوز به طور کامل توسعه نیافته است و در نتیجه بسیاری از فرآیندهای تکوین در دوره پس از تولد هم در حال وقوع هستند. در طی این دوره سلول‌های عصبی با یکدیگر سیناپس برقرار کرده و و شبکهٔ عصبی را به وجود می‌آورند و وقوع یک رویداد آسیب زا در این دوره مهم ممکن است، تاثیرات جبران ناپذیری بر شرایط حرکتی و شناختی در طول زندگی برجای گذارد (۵۱). بدن انسان میزبان میلیون‌ها میکروارگانیسم زنده است که عملکرد سینرژیک این میکرواورگانیسم‌ها با سلول‌های ما تاثیرات بسیاری در طول زندگی و همچنین در بین نسل‌ها خواهد داشت. این میکروارگانیسم‌ها که به نام میکروبیوتا (اورگانیسم) یا میکروبیوم (اورگانیسم و ساختار ژنتیکی اشتراکی آن‌ها) شناخته می‌شوند، عملکردهای موثری بر سیستم ایمنی، سیستم اندوکرین و مسیرهای عصبی بر جای می‌گذارند. تنظیم عملکرد مغز با عملکرد روده از دیرباز شناخته شده و در دو دههٔ گذشته ماهیت دوطرفه این ارتباط نیز روشن گردیده است. بر اساس نتایج مطالعات بر روی میکروبیوم انسان شواهدی در دست می‌باشد که نشان می‌دهد ارتباط روده- مغز عمدتاً از مسیر فعل و انفعالات روده‌ای و مسیرهای سایکونوروایمونولوژیکال[15] (PNI) برقرار می‌گردد (۵۲). PNI شامل مسیرهای ایمونولوژیک (سیتوکین‌ها)، اندوکرین (محور هیپوتالاموس- هیپوفیز- آدرنال[16]/محور HPA) و نورونی (عصب واگ) می‌باشد. مسیر نورونی، ارتباط بین میکروبیوم روده و مغز را از طریق فیبرهای عصبی آوران و وابران عصب واگ فراهم می‌کند (۵۳). عصب واگ (عصب پاراسمپاتیک) باعث تنظیم فعالیت روده، حفظ هومئوستاز سیستمیک، راه اندازی فعالیت ضدالتهابی و به طور مستقیم فعالیت سیستم عصبی مرکزی (CNS) و رفتار می‌گردد و همچنین، در تعامل با محور HPA و واسطه های التهابی می‌باشد. باکتری‌های موجود در روده با سلول‌های دیواره آن در تعامل بوده و باعث تحریک تولید پپتیدهای فعال‌کننده انتهای فیبرهای آوران عصب واگ می‌گردند. سیگنال حاصل شده به CNS منتقل می‌گردد، بر روی رفتار تاثیر گذاشته و نورون‌های وابران را نیز فعال می‌کند. به طور مشابه با این عملکرد، به نظر می‌رسد که سیتوکین‌های التهابی، فیبرهای آوران عصب واگ را فعال کرده و با انتقال سیگنال‌های التهابی از واگ اطلاعات کلیدی التهاب سیستمیک به مغز ارسال گردیده و پاسخ‌های عاطفی مانند افسردگی آغاز می‌گردد. همین عملکرد منجر به آشکار شدن مفاهیم غریزه روده‌ای[17] یا غرق احساسات در حفره معده[18] می‌گردد. فعال شدن فیبرهای وابران واگ به نوبه خود سیگنال‌های التهابی را از طریق مسیر ضدالتهابی کولینرژیک به پیرامون انتقال داده که در نهایت به کاهش تولید سیتوکین‌های التهابی از جمله فاکتور نکروز دهنده تومور آلفا[19] (TNF-α) می‌انجامد (۵۲). در اولین سال تولد شاهد پیشرفت سریعی در گسترش میکروبیوم روده و تکوین CNS در نوزاد هستیم. طبق شواهد می‌توان نتیجه گرفت که میکروبیوم روده نقش کلیدی در عملکرد صحیح مغزی مانند تنظیم تکوین مغز، سیستم‌های نوروترانسمیتری، مسیرهای سیگنالینگ استاندارد، پروتئین‌های سیناپسی و رفتارهای عاطفی از جمله افسردگی، خلق و خوی

[14] Microchimerism
[15] Psychoneuroimmunologic
[16] Hypothalamic-Pituitary-Adrenal
[17] Gut Instinct
[18] Sinking Feeling in the Pit of Your Stomach
[19] Tumor Necrosis Factor-alpha

و معاشرت را بر عهده دارد. بنابراین، درک صحیح از چگونگی عملکرد محور میکروبیوم- روده- مغز در دوره شیرخوارگی بینش‌های نوینی در توسعهٔ مغزی و عصبی در اختیار قرار می‌دهد (۵۴). طبق شواهد موجود در بررسی‌های Jang و همکاران، شیر مادر دارای ترکیباتی است که به اصلاح الگوی استقرار میکروبیوم روده‌ای کمک کرده و در مراحل ابتدایی و بهبود فرآیند رشد شناختی و جسمی به خصوص در نوزادان نارس کمک شایانی می‌نماید، با این تفاسیر می‌توان به اهمیت تغذیه نوزاد با شیر مادر در اوایل تولد پی برد (۵۵). مطالعات Deoni و همکاران نشان دادند که تغذیه با شیر مادر در نوزادان پیامدهای مهمی در عملکردهای شناختی و رفتاری در کودکان را به دنبال دارد (۵۶). شیر مادر می‌تواند تغییراتی در ضخامت ماده سفید مغز، ماده خاکستری زیر قشری و لوب آهیانه‌ای[20] و همچنین، هوش کلامی[21]، رشد و توسعهٔ عصبی و بهبود عملکرد الیگودندروسیت‌ها برای فرآیند میلین سازی ایجاد نماید (۵۶). نقص در فرآیند میلین‌سازی می‌تواند اثرات زیان باری در عملکرد مغزی بر جای گذارد. میلین نقش مهمی در توسعه اکسون و تشکیل سیناپس دارد و اختلال در فرآیند میلین‌سازی می‌تواند باعث بروز اختلالاتی مانند اوتیسم، نقص توجه، بیش‌فعالی، اسکیزوفرنی، مولتیپل اسکلروزیس (MS)، لکودیستروفی[22] مادرزادی و اختلالات متابولیکی ناشی از سموم مانند میلین سازی پلی مرکزی[23] گردد (۵۷).

درمان احتمالی اختلالات عصبی در نوزادان به کمک سلول‌های بنیادی شیر مادر

در حال حاضر، چند روش درمانی موثر برای بهبود آسیب مغزی در دسترس می‌باشد. همچنین، توسعه درمان‌های جدید بی‌خطر و موثر برای پیشگیری این اختلالات عصبی به یک نیاز ضروری تبدیل گشته است (۵۸). پیوند سلول‌های بنیادی[24] (SCT) خط اول و یا درمان کمکی برای انواع بیماری‌های نوزادان مانند اختلالات متابولیک مادرزادی، نواقص ایمنی اولیه، اختلالات نوتروفیلی و بدخیمی‌های خونی مانند سرطان خون نوزادی می‌باشد. سکتهٔ مغزی، یک رویداد درجهٔ اول ایسکمیک است که در دورهٔ جنینی یا نوزادی رخ می‌دهد و شامل ایسکمی عروق مغزی یا آنفارکتوس وریدی دور بطنی[25] است. سکتهٔ مغزی در دوران پیش از تولد، معمولاً در ۶۰ درصد موارد منجر به نقایص عصبی به همراه فلج مغزی همی‌پلژیک[26] می‌گردد (۵۹). آسیب مغزی هیپوکسیک- ایسکمیک[27] (HIBD)، خونریزی داخل بطنی[28] (IVH) و انسفالوپاتی نوزادان ناشی از ایسکمی مغزی پری ناتال نیز از علل مهم مرگ‌ومیر نوزادان می‌باشد و منجر به نقایص عصبی مانند فلج مغزی و عقب ماندگی ذهنی می‌گردد (۶۰، ۵۸). در حال حاضر، تنها درمان موجود هیپوترمی است که تنها در نوزادان تازه متولد شده با آسیب مغزی متوسط و زمان کوتاه موثر است. از این رو، نیاز ضروری به پیدا کردن مکانیسم‌های زیر بنایی نوروژنز در مغز نابالغ برای کمک به توسعهٔ مداخلهٔ درمانی جایگزین که تحریک و یا پشتیبانی نوروژنز درون‌زاد را در بر داشته باشد، احساس می‌گردد. امروزه تمرکز تعداد بیشماری از مطالعات انجام شده بر توسعهٔ استراتژی محافظت و بازسازی آسیب‌های ایسکمیک در مغز نوزادان می‌باشد. به کارگیری SCs به طور بالقوه به‌عنوان یک استراتژی همراه با دیگر مداخلات درمانی برای بازسازی مناطق آسیب دیده مغز با اثرات طولانی مدت محسوب می‌گردد. مطالعات بسیاری نشان می‌دهند که پیوند MSCs ممکن است به یک ابزار امیدوارکننده برای افزایش نوروژنز درون‌زاد بدل گردد. مطالعات اخیر نشان می‌دهند که عملکرد MSCs پس از آسیب هیپوکسی ایسکمیک[29] (HI) به طور قابل توجهی حجم ضایعه را کاهش می‌دهد و باعث بهبود عملکرد رفتاری و راه اندازی فرآیند نوروژنز می‌گردد. همچنین، دیده شده است که MSCs به مرز ناحیه ایسکمیک مهاجرت کرده و در آن ناحیه تغییراتی در محیط به وجود می‌آورند که نوروژنز را القاء می‌کند. علاوه بر این، MSCs و سلول‌های بنیادی عصبی[30] (NSCs) انسانی، جوانه‌زنی اکسونی و انعطاف‌پذیری نوریت را با افزایش بیان فاکتورهای VEGF[31] و SLIT[32] بهبود می‌بخشند. MSCs پیوندی مستقیماً به نورون و الیگودندروسیت تمایز نمی‌یابند. بلکه تحریک NSCs درونزاد توسط MSCs، پاسخ اصلی برای بازگرداندن بافت آسیب دیده می‌باشد. با توجه به شواهد می‌توان این طور نتیجه گرفت که فاکتورهای مترشحه از SCs فرآیند نوروژنیک را راه‌اندازی کرده و فرآیندهای ترمیمی در مغز نوزادان با آسیب HI را افزایش می‌دهند (۵۱). MSCs در HIBD، فاکتورهای گوناگون برای تنظیم پاسخ‌های ایمنی را آزاد و از نورون‌های آسیب‌پذیر پشتیبانی می‌کنند. اثرات محافظت عصبی MSCs مربوط به آزادسازی سطوح بالایی از IL-6 می‌باشد که از طریق اثرگذاری بر آستروسیت‌ها منجر به بهبود عملکرد یادگیری و حافظه در HIBD می‌گردد (۶۰). یافته‌ها نشان می دهند که SCT ممکن است یک درمان امیدوارکننده برای درمان آسیب‌های مغزی ناشی از IVH، HI و سکتهٔ مغزی در نوزادی باشد (۵۸). درمان با MSCs مزایایی نسبت به درمان با NSCs یا سلول‌های بنیادی جنینی[33] (ESCs)

[20] Parietal Lobe
[21] Verbal IQ
[22] Leukodystrophies
[23] Central Pontine Myelinolysis
[24] Stem Cell Transplantation
[25] Periventricular Venous Infarction
[26] Hemiplegia
[27] Hypoxic-Ischemic Brain Damage
[28] Intraventricular Hemorrhage
[29] Hypoxia–Ischemia
[30] Neural Stem Cells
[31] Vasoendothelial Growth factor
[32] Slit Guidance Ligand 1
[33] Embryonic Stem Cell

دارد که از آن جمله می‌توان به عدم بیان آنتی‌ژن‌های HLA-DR توسط MSCs، هایپوایمنوژنیسیته این سلول‌ها نسبت به NSCs و دسترسی آسان به بافت‌های حاوی MSCs اشاره نمود. هرچند، NSCs و ESCs را تنها می‌توان از بافت‌های جنینی به دست آورد که محدودیت‌های اخلاقی گسترده و عوارض نامطلوب در پیوند مانند تشکیل تومور را داراست (۵۱). مسئلهٔ مهم در به کارگیری روش SCT، زمان‌بندی دقیق زمان پیوند است. مطالعات در نوزادان دچار آسیب مغزی نشان می‌دهد که دوره پس از آسیب ثانویه که در طی آن مکانیسم‌های التهابی و تحریکی بروز می‌کند، مناسب‌ترین زمان برای SCT به‌عنوان گزینه درمانی مناسب تلقی می‌گردد. مسئله مهم دیگری که باید در نظر گرفته شود، شناسایی منبع مناسب سلول‌های بنیادی برای نوع خاص از آسیب بافتی می‌باشد (۲۲).

تعیین رده سلولی، مسیر، دوز و زمان بهینه برای SCT در آسیب‌های مغزی نوزادان

تعیین مناسب‌ترین نوع و منبع سلولی برای موفقیت بالینی درمان‌های مبتنی بر سلول و محافظت نوزادان در برابر آسیب‌های مغزی بسیار مهم است. اثر درمانی سلول‌های بنیادی مختلف از جمله سلول‌های پیش ساز اندوتلیال (ESCs)، iPSCs، NSCs و MSC در اختلالات مغزی نوزادان به صورت گسترده‌ای در منابع مختلف مورد بررسی قرار گرفته است. با این حال، انتخاب منبع سلولی از بین منابع گوناگون SCs دشوار است. نشان دادن بهترین اثر درمانی در محافظت از آسیب‌های مغزی نوزادان می‌تواند مهم‌ترین عامل برای شناسایی رده مناسب سلولی در نظر گرفته شود. منابع MSCs از نظر دسترسی و جمع‌آوری اخلاقی‌تر هستند و به دلیل عدم بیان آنتی‌ژن MHC-II دارای برتری هستند. بنابراین، پتانسیل درمانی پیوند MSCs برای اختلالات مغزی نوزادان به طور گسترده بررسی شده است. تعیین مسیر بهینه برای پیوند MSCs یک موضوع کلیدی برای موفقیت بالینی SCT می‌باشد. درحال حاضر درمان‌های مبتنی بر سلول از مسیرهایی مانند تزریق داخل وریدی (IV)، درون بطنی، درون نخاعی (IT)[34]، استنشاقی و درون صفاقی (IP) صورت می‌گیرد که روش IV و IP مناسب‌ترین روش با حداقل مداخلات تهاجمی به‌ویژه در نوزادان تازه متولد شده با آسیب‌های مغزی که نمی‌توانند تزریقات موضعی و اغلب تهاجمی را تحمل کنند، در نظر گرفته می‌شود (۶۱). دوز درمانی موثر برای پیوند MSCs در روش IP جهت تاثیرات محافظتی در آسیب‌های شدید مغزی، می‌تواند تا ۵ برابر روش داخل وریدی کاهش یابد. ولی هنوز مطالعات بیشتری برای تعیین دوز مناسب پیوند MSCs در نوزادان با آسیب‌های مغزی مورد نیاز است. نکته مهم دیگر در SCT، در نظر گرفتن زمان مناسب و بهینه در پیوند MSCs می‌باشد. تاثیرات درمانی مفید در درمان‌های مبتنی بر سلول‌های بنیادی از ساعات اولیه تا ۷ روز پس از بروز آسیب مغزی می‌باشد. مطالعات نشان می‌دهند که محدوده زمانی برای درمان با روش SCT کوتاه است و هر چه به زمان آسیب نزدیک‌تر باشد، نتایج درمانی بهتری حاصل می‌گردد (۶۳).

نتیجه‌گیری

از زمان کشف سلول‌های بنیادی شیر در سال ۲۰۰۷، اکنون می‌دانیم که سلول‌های بنیادی شیر وجود دارند و خاصیت آن‌ها بسیار فراتر از آنچه در ابتدا تصور می‌شد، گسترش یافته است. با این حال هنوز پرسش‌های متعددی در مورد استفاده از شیر به‌عنوان منبع سلول‌های بنیادی پستان و امکان تمایز در شرایط in vitro، همچنین سرنوشت این سلول‌ها در نوزاد شیرخوار و پتانسیل استفاده از آن‌ها در پزشکی ترمیمی مطرح است. مهم‌تر اینکه این سلول‌ها محدودیت‌های استفاده از سایر سلول‌ها در SCT را ندارند. بلکه ویژگی‌های بسیار جذابی مانند جمع‌آوری ساده و کم هزینه، سهولت دسترسی، غیر تهاجمی بودن، انعطاف‌پذیری بالا و غیر تورمورزا بودن را دارا هستند. همچنین، امکان ایجاد بانک سلول‌های بنیادی برای زنانی که در دوران شیردهی هستند، نیز وجود دارد تحقیقات اخیر نشان داده‌اند که این سلول‌ها می‌توانند به سلول‌های شبه عصبی مانند نورون و گلیال تمایز پیدا کنند. این امر، اولین قدم برای تشخیص مناسب بودن این سلول‌ها جهت پیوند در آسیب CNS است و عملکرد بسیار مناسبی در رشد مغز نوزاد، هموستاز بافت و بازسازی آن دارند و می‌توانند مبنای رشد سریع‌تر مغز و ضریب هوشی بالاتر در نوزادان شیرخوار باشند.

تشکر و قدردانی

از همکاری صمیمانهٔ جناب آقای رضا خادمیان‌راد و سرکار خانم سمیرا رشیدی‌پویا قدردانی می‌گردد.

منابع

1. Mohammad K, Dakik P, Medkour Y, Mitrofanova D, Titorenko VI. Quiescence Entry, Maintenance, and Exit in Adult Stem Cells. Int J Mol Sci. 2019; 20(9): 2158.

2. Ramaswamy S, Jain S, Ravindran V. Hematopoietic stem cell transplantation for auto immune rheumatic diseases. World J Transplant. 2016; 6(1): 199-205.

3. Hashemzadeh MR, Seyedi Z, Edalatmanesh MA, Rafiei S. Regulation of Gene Expression in Neural Stem Cell Differentiation and Self-Renewal. Shefaye Khatam. 2015; 3(4): 87-98.

[34] Intrathecal

4. Accomasso L, Gallina C, Turinetto V, Giachino C. Stem Cell Tracking with Nanoparticles for Regenerative Medicine Purposes: An Overview. Stem Cells Int. 2016; 2016: 7920358.

5. Adam RC, Fuchs E. The Yin and Yang of Chromatin Dynamics In Stem Cell Fate Selection. Trends Genet. 2016; 32(2)89-100.

6. Wuputra K, Ku CC, Wu DC, Lin YC, Saito S, Yokoyama KK. Prevention of tumor risk associated with the reprogramming of human pluripotent stem cells. J Exp Clin Cancer Res. 2020; 39(1): 100.

7. Aloia L, McKie MA, Huch M. Cellular plasticity in the adult liver and stomach. J Physiol. 2016; 594(17): 4815-4825.

8. Zhang Z, Zhuang L, Lin CP. Roles of MicroRNAs in Establishing and Modulating Stem Cell Potential [published correction appears in Int J Mol Sci. 2020 May 29;21(11):]. Int J Mol Sci. 2019; 20(15): 3643.

9. Li P, Gong Z, Shultz LD, Ren G. Mesenchymal stem cells: From regeneration to cancer. Pharmacol Ther. 2019; 200: 42-54.

10. Friedenstein A J, Piatetzky-Shapiro II. Petrakova KV. Osteogenesis in transplants of bone marrow cells. J Embryol Exp Morphol. 1966; 16(3): 381-90.

11. Jiang W, Xu J. Immune modulation by mesenchymal stem cells. Cell Prolif. 2020; 53(1): e12712.

12. Klein D. Vascular Wall-Resident Multipotent Stem Cells of Mesenchymal Nature within the Process of Vascular Remodeling: Cellular Basis, Clinical Relevance, and Implications for Stem Cell Therapy. Stem Cells Int. 2016; 2016: 1905846.

13. Mishra VK, Shih HH, Parveen F, Lenzen D, Ito E, Chan TF, et al. Identifying the Therapeutic Significance of Mesenchymal Stem Cells. Cells. 2020; 9(5): 1145.

14. Chen C, Hou J. Mesenchymal stem cell-based therapy in kidney transplantation. Stem Cell Res Ther. 2016; 7: 16.

15. Zhao L, Hu C, Han F, Cai F, Wang J, Chen J. Preconditioning is an effective strategy for improving the efficiency of mesenchymal stem cells in kidney transplantation. Stem Cell Res Ther. 2020; 11(1): 197.

16. Bento G, Shafigullina AK, Rizvanov AA, Sardão VA, Macedo MP, Oliveira PJ. Urine-Derived Stem Cells: Applications in Regenerative and Predictive Medicine. Cells. 2020; 9(3): 573.

17. Khademian Raad R, Rafiei S, Malekzadeh S, Edalatmanesh M A. Urine-Derived Stem Cells: A New Class of Stem Cells in Treatment of Neurodegenerative Disorders. Shefaye Khatam. 2017; 5(1): 87-97.

18. Edalatmanesh MA, Nikfarjam H, Moghadas M, Haddad-Mashadrizeh A, Robati R, Hashemzadeh MR. Histopathological and behavioral assessment of toxin-produced cerebellar lesion: a potent model for cell transplantation studies in the cerebellum. Cell J. 2014; 16(3): 325-34.

19. 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. 2011b; 33(9): 913-20.

20. Edalatmanesh MA, Matin MM, Neshati Z, Bahrami AR, Kheirabadi M Systemic transplantation of mesenchymal stem cells can reduce cognitive and motor deficits in rats with unilateral lesions of the neostriatum. Neurol Res. 2010; 32(2): 166-72.

21. Bagherpoor AJ, Bahrami AR, Matin MM, Mahdavi-Shahri N, Edalatmanesh MA. Investigating the effects of vitreous humour (crude extract) on growth and differentiation of rat mesenchymal stem cells (rMSCs) and human NTERA2 cells. Tsitol Genet. 2010; 44(6): 15-21.

22. Gashmardi N, Hosseini SE, Mehrabani D, Edalatmanesh MA, Khodabandeh Z. Impacts of Bone Marrow Stem Cells on Caspase-3 Levels after Spinal Cord Injury in Mice. Iran J Med Sci. 2017; 42(6):593-98.

23. Rezaeian L, Hosseini SE, Dianatpour M, Edalatmanesh MA, Tanideh N, Mogheiseh A, et al. Intrauterine xenotransplantation of human Wharton jelly-derived mesenchymal stem cells into the liver of rabbit fetuses: A preliminary study for in vivo expression of the human liver genes. Iran J Basic Med Sci. 2018; 21(1): 89-96.

24. Haddad-Mashadrizeh A, Bahrami AR, Matin MM, Edalatmanesh MA, Zomorodipour A, Gardaneh M, et al. Human adipose-derived mesenchymal stem cells can survive and integrate into the adult rat eye following xenotransplantation.

Xenotransplantation. 2013; 20(3): 165-176.

25. Naderi-Meshkin H, Matin MM, Heirani-Tabasi A, Mirahmadi M, Irfan-Maqsood M, Edalatmanesh MA, et al. Injectable hydrogel delivery plus preconditioning of mesenchymal stem cells: exploitation of SDF-1/CXCR4 axis toward enhancing the efficacy of stem cells' homing. Cell Biol Int. 2016; 40(7): 730-41.

26. Chen-Shuang Li, Pu Yang, Kang Ting, Tara Aghaloo, Soonchul Lee, Yulong Zhang, et al. Fibromodulin reprogrammed cells: A novel cell source for bone regeneration. Biomaterials. 2016; 83: 194-206.

27. Radwan IA, Rady D, Abbass MMS, El Moshy S, AbuBakr N, Dörfer CE, et al. Induced Pluripotent Stem Cells in Dental and Nondental Tissue Regeneration: A Review of an Unexploited Potential. Stem Cells Int. 2020; 2020: 1941629.

28. Hassiotou F, Hartmann PE. At the dawn of a new discovery: the potential of breast milk stem cells. Adv Nutr. 2014; 5(6): 770-78.

29. Ninkina N, Kukharsky MS, Hewitt MV, Lysikova EA, Skuratovska LN, Deykin AV, et al. Stem cells in human breast milk. Hum Cell. 2019; 32(3): 223-30.

30. Lyons KE, Ryan CA, Dempsey EM, Ross RP, Stanton C. Breast Milk, a Source of Beneficial Microbes and Associated Benefits for Infant Health. Nutrients. 2020; 12(4): 1039.

31. Demmelmair H, Jiménez E, Collado MC, Salminen S, McGuire MK. Maternal and Perinatal Factors Associated with the Human Milk Microbiome. Curr Dev Nutr. 2020; 4(4): nzaa027.

32. Zuurveld M, van Witzenburg NP, Garssen J, Folkerts G, Stahl B, Van't Land B, et al. Immunomodulation by Human Milk Oligosaccharides: The Potential Role in Prevention of Allergic Diseases. Front Immunol. 2020; 11: 801.

33. Wigger AJ, Hepworth AR, Lai CT, Chetwynd E, Stuebe AM, Blancafort P, et al. Gene expression in breastmilk cells is associated with maternal and infant characteristics. Sci Rep. 2015; 5: 12933.

34. Gila-Diaz A, Arribas SM, Algara A, Martín-Cabrejas MA, López de Pablo ÁL, Sáenz de Pipaón M, et al. A Review of Bioactive Factors in Human Breastmilk: A Focus on Prematurity. Nutrients. 2019; 11(6): 1307.

35. Witkowska-Zimny M, Kaminska-El-Hassan E. Cells of human breast milk. Cell Mol Biol Lett. 2017; 22: 11.

36. Fan Y, Chong YS, Choolani MA, Cregan MD, Chan JK. Unravelling the mystery of stem/progenitor cells in human breast milk. PLoS One. 2010; 5(12): e14421.

37. Maternal, Perinatal, and Pediatric Nutrition. Curr Dev Nutr. 2018; 2(11): nzy040.

38. Erick M. Breast milk is conditionally perfect. Med Hypotheses. 2018; 111: 82-89.

39. Alsaweed M, Lai CT, Hartmann PE, Geddes DT, Kakulas F. Human Milk Cells and Lipids Conserve Numerous Known and Novel miRNAs, Some of Which Are Differentially Expressed during Lactation. PLoS One. 2016; 11(4): e0152610.

40. Rodríguez JM, Fernández L, Verhasselt V. The Gut-Breast Axis: Programming Health for Life. Nutrients. 2021; 13(2): 606.

41. Hassiotou F, Beltran A, Chetwynd E, Stuebe AM, Twigger AJ, Metzger P, et al. Breastmilk is a novel source of stem cells with multilineage differentiation potential. Stem Cells. 2012; 30(10): 2164-74.

42. Tiede B, Kang Y. From milk to malignancy: the role of mammary stem cells in development, pregnancy and breast cancer. Cell Res. 2011; 21(2): 245-257.

43. Castro-Manrreza ME, Montesinos JJ. Immunoregulation by mesenchymal stem cells: aspects and clinical applications. J Immunol Res. 2015; 2015: 394917.

44. Cregan MD, Fan Y, Appelbee A, Brown ML, Klopcic B, Koppen J, et al. Identification of nestin-positive putative mammary stem cells in human breastmilk. Cell Tissue Res. 2007; 329(1):129-36.

45. Briere CE, McGrath JM, Jensen T, Matson A, Finck C. Breast Milk Stem Cells: Current Science and Implications for Preterm Infants. Adv Neonatal Care. 2016; 16(6): 410-419.

46. Plaza-Díaz J, Fontana L, Gil A. Human Milk Oligosaccharides and Immune System Development. Nutrients. 2018; 10(8): 1038.

47. Patki S, Kadam S, Chandra V, Bhonde R. Human breast milk is a rich source of multipotent mesenchymal stem cells. Hum Cell. 2010; 23(2): 35-40.

48. Kaimala S, Bisana S, Kumar S. Mammary gland stem cells: more puzzles than explanations. J Biosci. 2012; 37(2): 349-358.

49. Choudhary RK. Mammary stem cells: expansion and animal productivity. J Anim Sci Biotechnol. 2014; 5(1): 36.

50. Ballard O, Morrow AL. Human milk composition: nutrients and bioactive factors. Pediatr Clin North Am. 2013; 60(1): 49-74.

51. Donega V, van Velthoven CT, Nijboer CH, Kavelaars A, Heijnen CJ. The endogenous regenerative capacity of the damaged newborn brain: boosting neurogenesis with mesenchymal stem cell treatment. J Cereb Blood Flow Metab. 2013; 33(5): 625-634.

52. Yang I, Corwin EJ, Brennan PA, Jordan S, Murphy JR, Dunlop A. The Infant Microbiome: Implications for Infant Health and Neurocognitive Development. Nurs Res. 2016; 65(1): 76-88.

53. Kim H, Sitarik AR, Woodcroft K, Johnson CC, Zoratti E. Birth Mode, Breastfeeding, Pet Exposure, and Antibiotic Use: Associations With the Gut Microbiome and Sensitization in Children. Curr Allergy Asthma Rep. 2019; 19(4): 22.

54. Moore RE, Townsend SD. Temporal development of the infant gut microbiome. Open Biol. 2019; 9(9): 190128.

55. Jang HL, Cho JY, Kim MJ, Kim EJ, Park EY, Park SA, et al. The Experience of Human Milk Banking for 8 Years: Korean Perspective. J Korean Med Sci. 2016; 31(11): 1775-783.

56. Deoni SC, Dean DC 3rd, Piryatinsky I, O'Muircheartaigh J, Waskiewicz N, Lehman K, et al. Breastfeeding and early white matter development: A cross-sectional study. Neuroimage. 2013; 82: 77-86.

57. Spader HS, Ellermeier A, O'Muircheartaigh J, Dean DC 3rd, Dirks H, Boxerman JL, et al. Advances in myelin imaging with potential clinical application to pediatric imaging. Neurosurg Focus. 2013; 34(4): E9.

58. Ahn SY, Chang YS, Park WS. Stem Cells for Neonatal Brain Disorders. Neonatology. 2016; 109(4): 377-383.

59. Yoshimoto M, Koenig JM. Stem Cells: Potential Therapy for Neonatal Injury?. Clin Perinatol. 2015; 42(3): 597-612.

60. Gu Y, He M, Zhou X, Liu J, Hou N, Bin T, et al. Endogenous IL-6 of mesenchymal stem cell improves behavioral outcome of hypoxic-ischemic brain damage neonatal rats by supressing apoptosis in astrocyte. Sci Rep. 2016; 6: 18587.

61. Yazdanfar S K, Edalatmanesh M A. Systemic transplantation of valproic acid primed human adipose stem cells on amelioration of motor deficits in animal model of cerebellar degeneration. SJKU. 2018; 23 (4) : 77-90.

62. Edalatmanesh MA, Matin MM, Neshati Z, Bahrami AR, Kheirabadi M. Systemic transplantation of mesenchymal stem cells can reduce cognitive and motor deficits in rats with unilateral lesions of the neostriatum. Neurol Res. 2010; 32(2): 166-172.

63. Gashmardi N, Edalatmanesh MA. Cellular and Molecular Mechanisms Involved in Neuroinflammation after Acute Traumatic Spinal Cord Injury. Shefaye Khatam. 2019; 7 (4) : 89-105.