Stem Cell-Based Stroke Treatment

Firoozeh Alavian[1], Sorayya Ghasemi[2*]

[1]Department of Basic Sciences, Farhangian University, Tehran, Iran

[2]Cellular and Molecular Research Center, Basic Health Sciences Institute, Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, Iran

Article Info:

Received: **23 Apr 2019** ***Revised:*** **2 Sep 2019** ***Accepted*****: 24 Sep 2019**

ABSTRACT

Introduction: Self-renewable and differentiable cells or stem cells are high-potential cells for the repair of tissue damages. Therefore, this is a promising approach to treat brain tissue damage following neurological disorders, such as stroke. Animal studies have shown the beneficial effects of various stem cells, including embryonic stem cells, inducible pluripotent stem cells, neural stem cells, and mesenchymal stem cells, in stroke recovery. The healing process may be due to replacement of damaged cells, neuroprotective effects, endogenous neurogenesis, angiogenesis, modulation of inflammation, and immune responses. Currently, stem cell-based methods have attracted the attention of many scientists and practitioners due to their curative effect on stroke. ***Conclusion:*** Although numerous clinical studies indicate that stem cells have high efficacy and safety in stroke treatment, some key issues should be considered. The positioning of these cells, survival, traceability, immunity, and cell transplantation protocols, such as the rate of usage and timing, are the challenges in stem cell-based treatment. Although the stem cell therapy is a potential new approach for treatment of stroke, further studies are still needed to improve the efficacy of this therapeutic method. This review article is a summary of current knowledge and concerns of the use of stem cells in post-stroke healing.

Key words:

1. Stroke
2. Stem Cells
3. Neuroprotection
4. Therapeutics

***Corresponding Author:** Sorayya Ghasemi

E-mail: *sorayya.ghasemi@gmail.com*

درمان سکتهٔ مغزی مبتنی بر سلول‌های بنیادی

فیروزه علویان[۱]، ثریا قاسمی[۲*]

[۱]گروه علوم پایه، دانشگاه فرهنگیان، تهران، ایران

[۲]مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی، پژوهشکده علوم پایه سلامت، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، شهرکرد، ایران

اطلاعات مقاله:

دریافت: ۳ اردیبهشت ۱۳۹۸ **اصلاحیه:** ۱۱ شهریور ۱۳۹۸ **پذیرش:** ۲ مهر ۱۳۹۸

چـــــکیده

مقدمه: سلول‌های خود تجدید شونده و قابل تمایز یا سلول‌های بنیادی، سلول‌هایی با پتانسیل بالا در ترمیم آسیب‌های بافتی هستند. بنابراین این یک روش امیدبخش برای درمان آسیب‌های بافت مغزی به دنبال اختلالات عصبی از قبیل سکتهٔ مغزی است. مطالعات حیوانی نشان داده است انواع سلول‌های بنیادی؛ از جمله سلول‌های بنیادی جنینی، سلول‌های القایی پرتوان بنیادی، سلول‌های بنیادی عصبی و سلول‌های بنیادی مزانشیمی، در بهبود سکتهٔ مغزی اثرات سودمندی دارند. فرایند ترمیم ممکن است به علت جایگزینی با سلول‌های آسیب‌دیده، حفاظت نورونی، نورون‌زایی درون‌زاد، رگ‌زایی، تعدیل التهاب و پاسخ ایمنی باشد. در سال‌های اخیر، روش‌های مبتنی بر سلول‌های بنیادی به دلیل اثر درمانی آن‌ها بر روی سکتهٔ مغزی، توجه بسیاری از دانشمندان و پزشکان را جلب نموده است. ***نتیجه‌گیری:*** اگرچه مطالعات بالینی متعدد نشان دادند که سلول‌های بنیادی از بازده بالا و ایمنی در درمان سکتهٔ مغزی برخوردار هستند، برخی از مسائل کلیدی باید در نظر گرفته شوند. موقعیت‌یابی این سلول‌ها، بقا، ردیابی، ایمنی و پروتکل پیوند سلولی؛ مانند میزان استفاده و محدودهٔ زمانی، چالش‌های درمانی مبتنی بر سلول‌های بنیادی هستند. بنابراین درمان مبتنی بر سلول‌های بنیادی یک رویکرد بالقوهٔ جدید در درمان سکتهٔ مغزی است اما هنوز مطالعات بیشتری برای بهبود کارایی این روش درمانی مورد نیاز است. این مقالهٔ مروری، خلاصه‌ای از دانش و نگرانی‌های فعلی در رابطه با استفاده از سلول‌های بنیادی در بهبودی پس از سکتهٔ مغزی است.

کلید واژه‌ها:

۱. سکتهٔ مغزی
۲. سلول‌های بنیادی
۳. حفاظت عصبی
۴. درمان

* **نویسنده مسئول:** ثریا قاسمی

آدرس الکترونیکی: *sorayya.ghasemi@gmail.com*

مقدمه

سکتهٔ مغزی یکی از علل عمدهٔ مرگ و میر و ناتوانی در بزرگسالان و دومین علت مرگ در سراسر جهان است که تغییرات پاتوفیزیولوژیک فراوانی را به دنبال دارد (۱، ۲). به دنبال سکتهٔ مغزی و فعال شدن آبشارهای پیام‌رسانی[1] متعدد، تغییرات متعدد مولکولی رخ می‌دهد (۳، ۴). در حال حاضر علی‌رغم وجود اطلاعات قابل توجه در پیشگیری از سکتهٔ مغزی، انتقال داده‌های تجربی به درمان بالینی دشوار است و برای درمان نیز گزینه‌های بسیار کمی وجود دارد (۵-۸). با وجود روش‌های درمانی، توانایی این روش‌ها محدود به ترمیم جریان خون مغزی و بافت آسیب‌دیده بوده و در نهایت گسترش مرگ سلولی در ناحیهٔ ضایعه رخ می‌دهد (۹-۱۱). برای مثال، فعال‌کنندهٔ پلاسمینوژن بافتی نوترکیب (tPA)[2] تنها درمان دارویی سکتهٔ مغزی است که استفاده از آن برای بهبود سکتهٔ مغزی ایسکمی حاد تأیید شده است. اما داروی tPA تنها حدود ۴ تا ۵ ساعت پس از سکتهٔ مغزی ایسکمی حاد می‌تواند سبب بازگرداندن عملکرد مغز شود. این زمان سبب محدودیت استفاده از آن برای صرفاً تعداد کمی (۲ تا ۴ درصد) از بیماران مبتلا به سکتهٔ مغزی است (۱۲). علاوه بر این، tPA تنها می‌تواند باعث جلوگیری از ناتوانی در شش بیمار از هر ۱۰۰۰ سکتهٔ مغزی شود و چندان میزان مرگ و میر را کاهش نمی‌دهد (۱۳).

روش‌های جایگزین و بالقوهٔ جدید در درمان سکتهٔ مغزی ایسکمی حاد، درمان‌های مبتنی بر سلول و استفاده از سلول‌های بنیادی (SCT)[3] است (۱۴). سلول‌های بنیادی قابلیت خودتجدید شوندگی، تکثیر و تمایز به انواع سلول‌های تخصصی را دارند (۱۵). اولین شواهد مربوط به امکان جایگزین عصبی در مغز انسان، از بیماری پارکینسون به دست آمده است؛ با این حال، اثرات این درمان هنوز به طور کامل درک نشده است و شواهد کافی در مورد اثربخشی و ایمنی درمان با سلول‌های بنیادی برای این بیماران به دلیل عدم وجود آزمایش‌های کنترل شده وجود ندارد. با این وجود، اثرات درمانی این سلول‌ها در مدل‌های حیوانی، بهبود عملکرد سکتهٔ مغزی از طریق مکانیسم‌هایی مانند اثرات تروفیک، تعدیل التهاب، محافظت عصبی، تحریک رگ‌زایی و احتمالاً جایگزینی عصبی مشخص شده است (۱۶). هرچند امروزه، آزمایش‌های بالینی درمانی سکتهٔ مغزی توسط سلول‌های بنیادی به دلیل اهمیت موضوع ایمنی، بر روی بیماران محدودی در حال انجام است ولی اثربخشی درمانی سلول‌های بنیادی برای بهبود این بیماران مسئله‌ای حیاتی برای طراحی مطلوب اقدامات اصلی فازهای بعدی خواهد بود. از طرفی، اندازه و مکان ضایعهٔ سکتهٔ مغزی بسیار ناهمگن است، لذا تظاهرات بالینی سکتهٔ مغزی نیز متنوع و انواع مختلفی از اختلالات عصبی با درجات مختلفی از شدت را شامل می‌شود (۱۷). در نتیجه، بهبود عملکرد پس از سکتهٔ مغزی، در افراد مختلف یکسان نخواهد بود. علاوه بر این، میزان بهبود نیز بسته به نوع اختلال عصبی متفاوت است (۱۸). در نتیجه، درمان با سلول‌های بنیادی می‌تواند اثرات متفاوتی بر جنبه‌های مختلف بهبود عملکرد سلول‌های عصبی پس از سکتهٔ مغزی داشته باشد. با توجه به اهمیت موضوع و فراوانی سکتهٔ مغزی در جامعه، در این مقالهٔ مروری، علاوه بر معرفی برخی از روش‌های درمانی توسط سلول‌های بنیادی و مکانیسم‌های احتمالی در بهبودی، موانع کاربرد، چالش‌های استفاده در بالین و پیشرفت‌های حاصل در رفع این محدودیت‌ها نیز مطرح می‌شود.

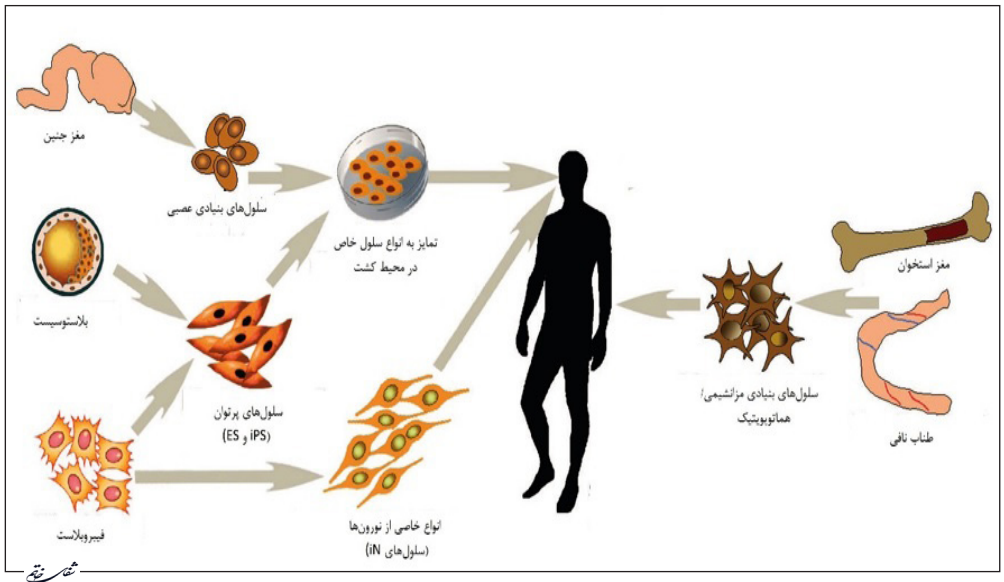
انواع سلول‌های بنیادی استفاده شده در سکتهٔ مغزی

سلول‌های بنیادی با توانایی تبدیل به عصب و انواعی از سلول‌های دیگر (تصویر ۱)، تا اندازه‌ای توانایی بازگرداندن عملکرد مغز آسیب‌دیده با سکته را دارند. برخی از منابع سلول‌های بنیادی برای پیوند در دسترس هستند. می‌توان انواع سلول‌های بنیادی را در ابعاد مختلف مانند منابع اگزوژن یا آندروژن؛ جنینی یا بالغ، عصبی یا غیر عصبی، با پتانسیل تقسیم بالا یا محدود طبقه‌بندی کرد. بیشتر تحقیقات اساسی و درمانی در زمینهٔ سکتهٔ مغزی بر روی ۴ نوع سلول بنیادی شامل سلول‌های بنیادی جنینی (ESCs)[4]، سلول‌های بنیادی عصبی (NSCs)[5]، سلول‌های بنیادی مغز استخوان (BMSC)[6] و سلول‌های بنیادی مزانشیمی (MSCs)[7] متمرکز هستند (۱۹، ۲۰).

سلول‌های بنیادی جنینی

سلول‌های ESC که از تودهٔ جنینی داخلی حاصل می‌شوند، توانایی تجدید نامحدود و پتانسیل تمایز به هر نوع سلولی را دارند. برای مثال، ESC ها می‌توانند در شرایط in vitro به دودمان عصبی تمایز یابند (۲۱، ۲۲). از این‌رو، ESCs ها به‌عنوان منابع ایده‌آلی برای پیوند سلولی در درمان ضایعات عصبی در نظر گرفته شده‌اند. پس از پیوند ESCs به قشر مغز موش صحرایی با سکتهٔ مغزی کانونی شدید، سلول‌های مشتق شده از ESC که نشانگرهایی[8] از نورون‌ها، آستروسیت‌ها، الیگودندروسیت‌ها و سلول‌های آندوتلیال بیان می‌کنند

[1] Signaling
[2] Tissue plasminogen activator
[3] Stem cell therapy
[4] Embryonic stem cell
[5] Neural stem cell
[6] Bone marrow-derived stem cells
[7] Mesenchymal stem cell
[8] Marker



تصویر ۱- منابع احتمالی سلول‌های بنیادی برای درمان سکتهٔ مغزی. (۱) سلول‌های بنیادی عصبی مغز جنین انسان، به انواع سلول‌های خاص تمایز یافته؛ (۲) تولید سلول‌های پرتوان ES و iPS ها از بلاستوسیت‌ها یا فیبروبلاست‌ها؛ (۳) انواع خاصی از نورون‌ها مستقیماً از فیبروبلاست‌ها (سلول‌های iN) تولید می‌شوند؛ و (۴) منابعی چون: خون بندناف و سلول‌های بنیادی مغز استخوان منشاء گرفته از سلول‌های بنیادی هماتوپویتیک، سلول‌های استرومای مزانشیمی و سلول‌های بنیادی مزانشیمی.

و در حفرات زخم یافت می‌شوند. اهمیت این سلول‌ها، در ترمیم ساختار و بهبود عملکرد بخش‌های آسیب‌دیده ثابت شده است (۲۳).

پیوند با داخل استریاتوم ESC موش یا سلول‌های نورونی مشتق از ESC سبب بهبود عملکرد سیستم دوپامینرژیک و پس از آن بهبود اختلالات رفتاری در موش‌های صحرایی با سکتهٔ مغزی کانونی تحت انسداد شریان مغزی میانی (MCAO)[9] شده است (۲۴). پیوند درون مغزی ESCs در موش می‌تواند عملکرد حسی و حرکتی حیوان با MCAO را بهبود بخشد و اندازهٔ ضایعهٔ سکته را کاهش دهد (۲۵).

با وجود این پتانسیل‌ها، محدودیت‌های استفاده از ESCs ، شامل تغییرات بدخیمی و تشکیل تراتوم است. به دلیل مباحث اخلاقی و منابع ناکافی، مطالعه در مورد استفاده از ESCs در درمان سکتهٔ مغزی با چالش روبرو است. هرچند، پیوند سلول‌های متمایز مشتق شده از ESCs روشی امیدوارکننده برای جلوگیری از تغییرات بدخیمی ESCs در هنگام تزریق in vivo است. مشتقات عصبی ESCs سلول‌های بالقوه درمانی مناسب برای سکتهٔ مغزی هستند. بسیاری از مطالعات اثرات درمانی سلول‌های بنیادی و پیش‌ساز عصبی مشتق از (ESCs) را در مدل‌های حیوانی سکته اثبات کرده‌اند. پس از پیوند سلولی، بهبود نقایص رفتاری، کاهش اندازهٔ ضایعهٔ سکته و افزایش تمایز به سلول‌های عصبی گزارش شده است (۲۸-۲۶). شرایط کشت سلول نیز می‌توانند باعث کاهش خطر تومورزایی سلول‌های عصبی حاصل از ESC پیوند شود. به‌عنوان مثال، سلول‌های عصبی مشتق از ESC انسانی تحت شرایط بهینهٔ کشت سلولی، پس از پیوند به مغز موش‌های ایسکمی، ناهنجاری کروموزومی نشان نمی‌دهند (۳۰، ۲۹).

فرایندی کلیدی در بازسازی بافت‌های از دست‌رفته، ایجاد جریان خون کافی به بافت بازسازی شده است. بدون وجود عروق خونی مناسب که اکسیژن و مواد مغذی را فراهم می‌کنند، بافت‌های تازه تشکیل شده، قادر به زنده ماندن نخواهند بود؛ بنابراین، تحریک رگ‌زایی مکانیسم دیگری است که درمان‌های مبتنی بر سلول به واسطهٔ آن، می‌توانند نتیجهٔ نهایی درمان سکتهٔ مغزی را تحت تأثیر قرار دهد. شایان ذکر است، رگ‌زایی مجدد مکانیسمی اصلی است که BM-MNCs[10] را قادر به بهبود نتیجهٔ درمان بیماری می‌کند (۳۱). تراکم بالای رگ‌های خونی مغز منجر به کاهش احتمال عوارض سکتهٔ مغزی می‌شود (۳۳، ۳۲). بنابراین، هرگونه اقدام درمانی جهت ارتقای رگ‌زایی نقش مهمی در بهبود عملکرد بیماران سکتهٔ مغزی دارد؛ به طوری که پیوند داخل وریدی سلول‌های آندوتلیال مشتق از ESC به طور قابل توجهی منجر به افزایش رگ‌های خونی مغزی و تراکم عروقی در استریاتوم آسیب‌دیده در نتیجهٔ ایسکمی و پس از آن، کاهش حجم سکته و مرگ سلولی برنامه‌ریزی شده می‌شود. از طرفی رگ‌زایی، منجر به تسریع بهبود بیماری‌های مغز و اعصاب در موش‌های مبتلا به MCAO می‌شود (۳۴).

سلول‌های بنیادی عصبی القایی

سلول‌های بنیادی پرتوان القایی (iPSCs)[11] ابتدا از

[9] Middle cerebral artery occlusion
[10] Intra-arterial bone marrow mononuclear cells
[11] Inducible pluripotent stem cells

سلول‌های سوماتیک (پیکری) و با بیان فاکتورهایی مانند Oct3/4، Sox2، c-Myc و Klf4 تهیه شدند. این سلول‌ها ویژگی‌های ریخت‌شناختی[12] و رشد شبیه ESC ها را نشان می‌دهند و نشانگر ژنتیکی ESC را بیان می‌کنند (۳۵). پیوند زیر جلدی iPSCs به موش، منجر به ایجاد تومورهایی می‌شود که حاوی انواع بافت از هر سه لایهٔ زاینده هستند. امروزه، iPSC ها از انواع سلول‌های مختلف از جمله بندناف، سلول‌های استرومای مزانشیمی، سلول‌های بنیادی عصبی و سلول‌های پیش‌ساز چربی تولید می‌شوند (۳۵). مزایای استفادهٔ درمانی از iPSCs ظرفیت تکثیر بالا و پتانسیل تمایز چندگانه است. همچنین، در مقابل ESC، استفادهٔ بالینی از iPSC، مشکل اخلاقی خاصی ندارد (۳۶). تحقیقات نشان داده‌اند که پیوند زیر سخت‌شامه‌ای iPSC می‌تواند به طور مؤثر حجم کلی سکته را کاهش دهد. تضعیف پاسخ التهابی در مغز ایسکمی نیز ممکن است در اثرات حفاظتی و مفید iPSCs دخیل باشد. همچنین، iPSC های فیبروبلاست‌های انسانی بالغ پیوند شده به موش با مدل سکتهٔ مغزی MCAO می‌توانند به منطقهٔ آسیب‌دیدهٔ مغز برسند و عملکرد حسی -حرکتی را به طور قابل ملاحظه‌ای بهبود دهند (۳۷). مشخص شده که بخشی از iPSCs به نوروبلاست‌ها و سلول‌های عصبی تمایز می‌یابند؛ این امر بیانگر رویکرد درمانی امیدوارکننده‌ای برای استفادهٔ بهینه از سلول‌های عصبی برای درمان سکتهٔ مغزی است. در مقابل این مزایا، یک نگرانی در رابطه با برنامهٔ iPSC، ایمنی‌زایی سلولی وجود دارد چرا که ثابت شده است، توده‌های تشکیل شده توسط iPSCs از فیبروبلاست‌های جنینی B6، اغلب توسط سیستم ایمنی رد می‌شوند. همچنین، با توجه به عوامل رونویسی شناخته شده در فرایند برنامه‌ریزی مجدد ژن‌های تومورزا، خواص تومورزایی یکی دیگر از نگرانی‌های کار با iPSC ها است (۳۸).

برای بررسی اینکه آیا iPSC های پیوند شده به یکپارچگی سیناپسی در مغز میزبان کمک می‌کنند یا خیر، روش‌های مختلفی استفاده شده است. یک روش، ردگیری رتروگراد توسط فلوئوروژل در گلوبوس پالیدوس، ۹ هفته پس از تزریق iPSCs در استریاتوم است. در این آزمایش نشان داده شد که بخش کوچکی از iPSC های پیوند شده، فلوئوروژل مثبت دارند؛ به این معنی که iPSC های پیوند شده به ناحیهٔ استریاتوم، به سمت گلوبوس پالیدوس گسترش یافته‌اند (۳۹).

سلول‌های بنیادی عصبی

سلول‌های بنیادی عصبی انسان از نواحی پیاز بویایی، شکنج دندانه‌ای و ناحیهٔ ساب‌ونتریکولار منشأ می‌گیرند. مطالعات تجربی متعددی نشان می‌دهند، افزایش تکثیر NSC ها در ناحیهٔ ساب‌ونتریکولار در مدل حیوانی MCAO، حداقل برای چهار ماه پس از سکتهٔ مغزی ادامه دارد و احتمالاً، تکثیر آن‌ها توسط یک سری از سایتوکین‌ها و شیموکین‌ها مانند SDF-1، VEGF، MCP-1 از مونوسیت‌ها و پروتئین التهابی ماکروفاژ-۱ (MIP-1)[13] تحریک می‌شود. چندین مسیر پیام‌رسانی نیز در نورون‌زایی ناشی از سکتهٔ مغزی شامل Notch، رتینوئید، پروتئین مورفوژنیک استخوان (BMP)[14] و TNF-α[15] نقش دارند. NSC های درون‌زاد به طور محلی با تولید فاکتورهای نوروتروف مانند NGF و GDNF؛ عوامل التهابی؛ تولید تجمع‌های پیش آنژیوژنیک مانند netrin-4؛ لامینین و اینتگرین‌ها و عوامل ترشحی پیش‌برندهٔ پلاستیسیتهٔ سیناپسی مانند thrombospondin ها حاصل می‌شوند. با این حال، تعداد و میزان زندهٔ ماندن نورون‌ها از این سلول‌های تکثیر یافته؛ احتمالاً به دلیل تغییر محیط اطراف، با غلظت بالای سایتوکین‌های التهابی بسیار کم است (۴۳-۴۰).

رویکردهای مختلفی با اهداف ارتقاء نورون‌زایی[16] درون‌زاد با افزایش تسریع، بقا و تمایز NSC های آندروژن، روش‌هایی امیدوارکننده برای درمان سکتهٔ مغزی هستند؛ برای مثال، افزایش غلظت سایتوکین‌هایی همچون BDNF و VEGF در محل که در نتیجهٔ تحریک اریتروپویتین می‌توانند سبب عصب‌زایی و رگ‌زایی در مدل سکتهٔ مغزی موش شوند. تزریق مستقیم NSC ها که مهاجرت NSPC آندروژن به مناطق آسیب‌دیدهٔ مغز را افزایش می‌دهند. اسفینگوزین ۱ نیز به طور معنی‌داری باعث افزایش مهاجرت NPC های آندروژن به طرف سیستم عصبی مرکزی مجروح می‌شود (۴۵، ۴۴).

متأسفانه، ترمیم‌های درون‌زاد NSC ها برای جایگزینی بافت‌های از دست رفته کافی نیست؛ بنابراین، درمان‌های مبتنی بر سلول‌های جدید با تمرکز بر بهبود و ترمیم NSC های درون‌زاد و حمایت از سلول‌ها، ضروری به نظر می‌رسد. NPC های اگزوژن از ESC ها، iPSC ها، مغز استخوان و MSC های حاصل از بافت چربی، NSC های جنینی و سیستم عصبی جنین و بالغ حاصل می‌شوند. این سلول‌ها می‌توانند در محیط آزمایشگاهی، زمانی که توسط عوامل مختلف رشد مانند EGF، FGF و عوامل مهارکنندهٔ لوسمی تحریک می‌شوند، تکثیر یابند و به نورون، آستروسیت و الیگودندروسیت تمایز یابند. این ویژگی‌های NSC ها باعث می‌شود که آن‌ها انتخاب‌های مناسبی برای جایگزینی سلول‌های عصبی از دست رفته در اختلالات نوروژنیک مانند سکتهٔ مغزی باشند. قدرت تومورزایی NSC های جنینی کمتر از ESC ها است. علاوه بر این، NSC ها سطوح پایینی از مولکول‌های سازگار نسجی (MHCs)[17] را بیان می‌کنند، یا اصلاً این مولکول‌ها را بیان نمی‌کنند. این

[12] Morphology
[13] Macrophage inflammatory proteins
[14] Bone morphogenetic protein
[15] Tumor necrosis factor alpha
[16] Neurogenesis
[17] Major histocompatibility complex

امر، مشکلات ایمنی را کمتر می‌کند (۴۷، ۴۶). در مدل سکتهٔ مغزی MCAO، تعداد NSC های جنینی بازمانده به طور معنی‌داری بیشتر از NSC های فرد بالغ است که به دلیل کارکرد کارآمدتر آن در کاهش حجم ضایعه و بهبود عملکرد نورونی است. در واقع،NSC های جنینی ظرفیت قوی‌تری برای تکثیر در محیط آزمایشگاهی و تمایز آن به نورون در بدن موجود زنده دارند (۴۸). NSC ها می‌توانند توانایی بقا، تکثیر و مهاجرت خود را افزایش داده و عوامل نوروتروف ترشح کنند. گزارش شده است که بیان بیش از حد برخی از سایتوکین‌های محافظ عصبی مانند VEGF، نوروتروفین ۳، BDNF، FGF-2 و GDNF اثرات درمانی NSC های پیوند شده در حیوانات با سکتهٔ مغزی را تقویت می‌کنند. همچنین، HIF-1α نیز احتمالاً از طریق القاء رگزایی می‌تواند سبب تقویت اثرات مثبت NSC ها بر روی بهبود وضعیت عصبی پس از سکتهٔ مغزی شود (۵۰، ۴۹). توجه به این نکته مهم است که پیوند تعداد بیشتری از NSC ها منجر به تعداد بیشتری از سلول‌های بازمانده یا افزایش تمایز نورونی نمی‌شود. علاوه بر این، زمان و دوز مطلوب پیوند سلولی بسته به مدل‌های مختلف حیوانی، منبع سلولی و مسیر تزریق تغییر می‌کند (۵۱)؛ هرچند، مقایسهٔ نتایج تحقیقات مختلف در این زمینه دشوار است.

سلول‌های بنیادی مزانشیمی

MSC ها، ابتدا در سلول‌های استرومای مغز استخوان کشف شدند. بعدها مشخص شد که این سلول‌ها قادر به تمایز به سلول‌های تولید شده از بافت‌های مزانشیمی از جمله استئوبلاست‌ها، سلول‌های مولد غضروف و آدیپوسیت‌ها هستند. MSC ها تقریباً از تمام بافت‌های پستانداران از جمله گردش خون، خون قاعدگی، جفت، قلب، بافت چربی، عضلهٔ اسکلتی و پانکراس قابل جداسازی هستند. همچنین، این سلول‌ها قادر به تمایز به هپاتوسیت‌ها، سلول‌های تولیدکنندهٔ انسولین، کاردیومیست‌ها و سلول‌های مشابه به عصب هستند (۵۲). توانایی تکثیر و تمایز به سلول‌های عصبی در شرایط آزمایشگاهی، مهاجرت به طرف منبع ضایعات مغزی و عدم نگرانی‌های مربوط به مباحث اخلاقی، بیانگر رویکرد درمانی نویددهندهٔ MSC ها است؛ به طوری که در مطالعات تجربی پیشین، پیوند MSCs انسان یا موش نقش مهمی در بهبود عملکرد سکتهٔ مغزی داشت. تعدیل ژن با سایتوکین‌های اگزوژن مانند GDNF، BDNF، FGF-2، فاکتور رشد جفتی و آنژیوپوئیتین-۱، نقش مؤثر MSC ها را تقویت می‌کنند (۵۴، ۵۳).

با تزریق وریدی یا پیوند داخل مغزی MSC ها، این سلول‌ها می‌توانند به منطقهٔ آسیب‌دیدهٔ مغز منتقل شوند. همچنین، قابلیت مهاجرت MSC ها می‌تواند توسط کموکین‌ها افزایش یابد. در مدل‌های آزمایشگاهی حیوانی، MSC ها سبب بهبود سکتهٔ مغزی می‌شوند، هرچند گاهی کاهش حجم سکته مشاهده نشده است. تزریق داخل وریدی MSC ها نسبت به پیوند داخل مغزی بهتر است، زیرا کمتر تهاجمی است، حفاظت عصبی بیشتری ایجاد می‌کند و به راحتی می‌توان در درمان از آن استفاده کرد (۵۵).

ممکن است MSC ها از طریق یک سری عوامل تروفیک ترشح شده، به طور مستقیم یا غیر مستقیم باعث بهبود عملکرد بافت مغز استخوان شوند. MSC ها به طور پیوسته BDNF ترشح می‌کنند و اساساً زمانی که در مدل MCAO پیوند داده می‌شوند، این ترشح به طور قابل توجهی افزایش می‌یابد (۵۶). عوامل نوروتروفیک دیگر مانند HGF، VEGF، NGF، bFGF، FGF-2 و IGF-1 در مکانیسم‌های بهبود درون‌زاد واسطه‌گری شده توسط MSC ها دخالت دارند که ممکن است این عوامل نقش مهمی در محافظت عصبی، رگزایی، سیناپتوژنز، نورون‌زایی درون‌زاد و پاسخ التهابی و ایمنی داشته باشند. حفاظت عصبی که به وسیلهٔ این عوامل نوروتروفیک اعمال می‌شود شامل آنتی آپوپتوز، افزایش بقای نورونی، آنتی‌اکسیدان، ضد سمیت گلوتامات و فعالیت ضد التهابی است. این عوامل تا حدودی اثرات مفید MSC ها بر روی آسیب مغزی ایسکمی را بهبود می‌بخشند (۵۷). به تازگی مشخص شده که MSCs می‌توانند فعال شدن tPA را افزایش دهند و سطح PAI-1 را در ناحیهٔ مرزی سکتهٔ مغزی کاهش دهند، این امر سبب تولید آکسون و سیناپتوفیزین می‌شود و در نهایت عملکرد مغز در مدل MCAO بهبود می‌یابد (۵۸). تعدیل پاسخ‌های التهابی و ایمنی توسط MSC ها، مکانیسم اصلی حمایت از نورون‌ها در سکتهٔ مغزی ایسکمی است. به طوری که، پس از تزریق داخل وریدی MSC در مدل MCAO، بیان IL-18[18] mRNA، TLR-4[19]، مهارکنندهٔ فعال‌کنندهٔ پلاسمینوژن 1 و شاخص‌های التهاب به طور معنی‌داری کاهش یافت (۵۹).

سلول‌های بنیادی مشتق از خون و مغز استخوان

سلول‌های استرومای مغز استخوان، سلول‌های بنیادی خون بندناف رویان و سلول‌های بنیادی خون محیطی (PBSC)[20] منابعی جایگزین برای سلول‌های بنیادی هستند و استفاده از آن‌ها حداقل میزان بحث اخلاقی را به دنبال دارد. سلول‌های بنیادی خون بندناف و مغز استخوان شامل چندین نوع سلول پیش‌سازهای خونی و آندوتلیال (سلول‌های $CD34^+$) و سلول‌های غیر خونی (مزانشیال استرومایی یا $CD34^-$) هستند. تقریباً ۱۰ تا ۲۰ درصد از سلول‌های بنیادی مغز استخوان پر توان هستند و می‌توانند انواع سلول‌های مختلف مانند سلول‌های بافت خونی (گلبول‌های قرمز و گلبول‌های سفید و پلاکت‌ها) را ایجاد کنند (۶۰). سلول‌های حاصل

[18] Interleukin-18
[19] Toll-like receptor 4
[20] Peripheral blood stem cells

از مغز استخوان می‌توانند ویژگی‌های عصبی را بپذیرند؛ اما این سلول‌ها غیر عادی هستند و استدلال می‌شود که سلول‌های پیوند شده به طور خود به خودی با سلول‌های گیرنده ادغام شده و سپس فنوتیپ خود را به دست آورند. با این وجود، BMSC ها سبب بهبود عملکرد در مدل‌های تجربی سکتهٔ مغزی می‌شوند (۶۱).

تولید BMSC ها توسط فاکتور تحریک‌کنندهٔ کلونی (CSF)[21]، تحریک می‌شود و فاکتور سلول‌های بنیادی (SCF)[22] سبب تنظیم تمایز سلول‌های بنیادی $CD34^+$، گلبول‌های قرمز، اریتروپویتین، ماکروفاژها، نوتروفیل‌ها، مونوسیت‌ها و پلاکت‌ها است که نقش مثبت همگی در بهبود سکتهٔ مغزی بررسی شده است (۶۲).

چالش‌های پیش روی درمان

مهاجرت و جاگیری مناسب و هدف‌گیری

آزمایش‌های متعددی سرنوشت سلول‌های بنیادی که مستقیماً به ناحیهٔ آسیب‌دیده پیوند نمی‌شوند را بررسی کرده‌اند. تحت شرایط سکتهٔ مغزی، سلول‌های BMSC که به صورت داخل وریدی وارد بدن موش صحرایی شده‌اند، به صورت انتخابی به سمت نیمکرهٔ آسیب‌دیده مهاجرت می‌کنند. این موضوع این احتمال را مطرح می‌کند که مغز مجروح ممکن است به طور خاص این سلول‌ها را جذب کند که البته در این مورد شواهد کافی وجود ندارد، اما به نظر می‌رسد فاکتور 1α استخراج شده از سلول‌های استروما (SDF-1α) و گیرندهٔ آن (CXCR) نقش مهمی در مهاجرت MSC های داخل وریدی داشته باشند. نشان داده شده که مسیر SDF-1 / CXCR-4 به‌عنوان یک واسطهٔ التهابی پس از ایسکمی حاد مغزی عمل می‌کند. این محور نقش مهمی در تکامل CNS دارد و اثر تعدیل‌کننده بر زیرمجموعه‌های مختلف نورونی دارد؛ همچنین، تأثیرات مهمی بر مهاجرت آکسونی و آنژیوژنز در فاز حاد پس از سکتهٔ مغزی دارد (۶۳، ۶۴). از سوی دیگر، تزریق داخل وریدی سلول‌های موش صحرایی بعد از ایسکمی مغزی منجر به انباشته شدن تعداد زیادی سلول در اندام‌های داخلی مانند ریه، کبد و طحال می‌شود. تزریق داخل عروقی معمولاً با احتمال بالای تشکیل انسدادهای ریز همراه است. روش‌های بهبود کارایی سلول و رسیدن به بافت هدف شامل مرتب‌سازی سلول‌ها، تغییر محیط کشت و تغییر سطح سلول‌ها است. همچنین، غنی‌سازی NSC ها از FACS[23] برای $CD45^+$ در انتقال سلول‌ها به منطقهٔ سکتهٔ مغزی موش و بهبود رفتاری کمک می‌کند (۴۱).

واکنش ایمنی

سلول‌های بنیادی علاوه بر حفاظت از اعصاب آسیب‌دیده، بازگرداندن مدارهای مغز و جریان خون از دست رفته و تأمین خون، قادر به میانجی‌گری واکنش‌های ایمنی هستند که شامل اثر بر وضعیت فعالسازی مونوسیت‌ها، سلول‌های کشندهٔ طبیعی[24]، لنفوسیت‌های B، لنفوسیت‌های T و نوتروفیل‌ها است. با این حال، مهم است که در نظر بگیریم که در سکتهٔ مغزی، یکی از شایع‌ترین علل مرگ و میر، تحریک قوی سیستم ایمنی است و باعث می‌شود بیماران به عفونت حساس شوند؛ بنابراین، سیستم ایمنی اضافی سیستمیک توسط درمان‌های مبتنی بر سلول می‌تواند نتیجهٔ سکتهٔ مغزی را بدتر کند. خوشبختانه، هیچ‌گونه عارضهٔ جانبی بر روی سطح سایتوکین سیستمیک متعاقب پیوند سلول‌های بنیادی در مدل سکتهٔ مغزی موش مشاهده نشده است؛ با این حال، بحث عفونت و تحریک قوی سیستم ایمنی به واسطهٔ سکتهٔ مغزی، شدید و گسترده است که در هر صورت، امکان حذف کامل این اثرات وجود ندارد (۶۵).

بقای سلول‌ها

عوامل متعددی ممکن است بر بقای سلول‌ها در فاز حاد سکته اثر بگذارند؛ از جمله محدودیت فراهم بودن خون، هیپوکسی، کمبود فاکتورهای تروفیک، استرس اکسیداتیو، پاسخ‌های التهابی و غیره. اصلاح ژن با عوامل مختلف مانند Bcl-2 و PlGF به طور قابل ملاحظه‌ای بقای ESC ها و MSC ها را افزایش می‌دهد. بیان بیش از حد ژن‌های عامل رشد شامل VEGF، GDNF، BDNF و AKT1، بقاء NSC ها در مدل حیوانی سکته را افزایش می‌دهد. پیش‌شرطی‌سازی با IL-6، NSC های پیوندی را از آسیب خون‌رسانی مجدد در مدل MCAO حفاظت می‌کند. به تازگی، انتقال پروتئین شوک حرارتی Hsp70 (پپتید تات) منجر به کاهش آپوپتوز و التهاب پس از آسیب‌های هیپوکسیک -ایسکمی در محیط کشت می‌شود و به طور قابل ملاحظه‌ای باعث افزایش بقای NSC های پیوند شده به مغز موش می‌شود (۶۶، ۶۷).

ردیابی سلول و ژن

ردیابی سلول در بدن موجود، همچنان یک مسئلهٔ مهم حل نشده است. به‌عنوان مثال، پروتئین‌های فلورسنت، اکسید آهن، مواد حاوی آهن مانند Feridex، ذرات متصل به پپتید تات و ذرات پارامغناطیسی؛ امکان ردیابی سلول‌ها و مهاجرت آن‌ها را در ترکیب با MRI پس از پیوند فراهم می‌سازند. معایب مربوط به برچسب‌گذاری، اثرات سمی و حساسیت است. نشان داده شده است که مواد سوپر پارامغناطیس، مانند اکسید آهن، برای پیام‌رسانی و عملکرد سلول‌ها مضر هستند. ذرات مغناطیسی و ذرات متصل شده با پپتید تات نیاز به ساختارهای پیچیده‌ای دارند. تصویربرداری SPECT اجازهٔ

[21] Colony stimulating factors
[22] Stem cell factor
[23] Anti-human CD45 antibody for flow cytometry
[24] Natural killer cells

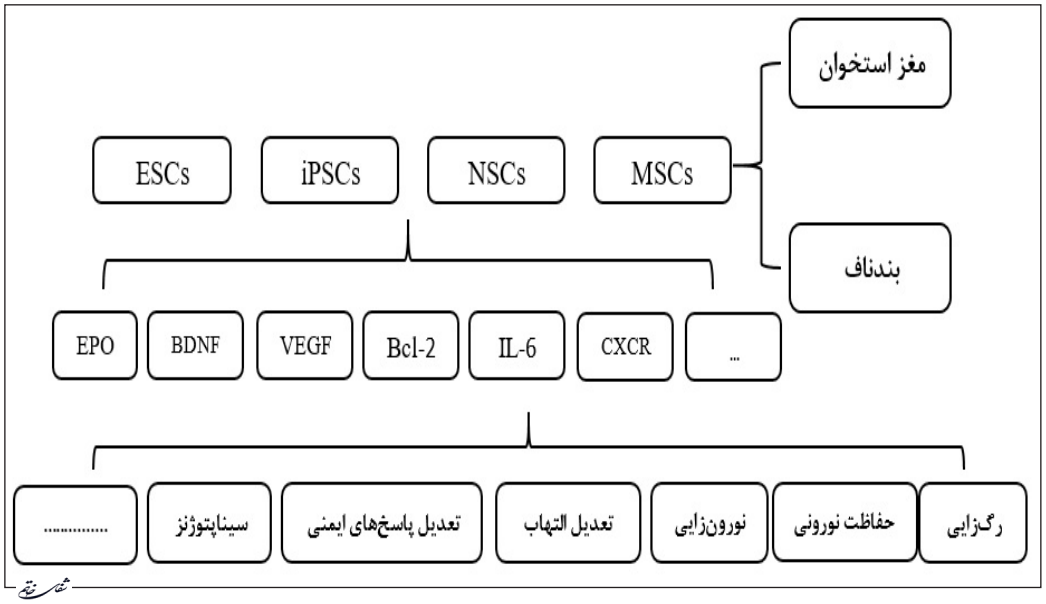
مطالعهٔ توزیع زیست‌شناختی تمام قسمت‌های بدن بر اساس برچسب سلولی In-oxine 111 را می‌دهد. همچنین، این روش دارای حساسیت بالا، زمان اسکن کوتاه و تکرار اسکن در چند روز است. معایب عمده شامل سمیت و سیگنال تست شده ممکن است از بقایای سلولی باشد تا سلول‌های زنده (۷۰-۶۸).

روش‌های هیستوپاتولوژیک سنتی تنها می‌توانند در ex vivo اعمال شوند. خوشبختانه، روش‌های تصویربرداری غیر مستقیم و قابل سنجش برای ردیابی سرنوشت سلول‌های پیوند شده و ارزیابی محیط میزبان، می‌توانند در انسان استفاده شود. این روش‌ها بینش دقیق‌تری نسبت به بهبود عملکردی -ساختاری سلول‌های بنیادی پیوند شده، با سازگاری‌های ریخت‌شناسی ارائه می‌دهند (۷۱).

نتیجه‌گیری

به طور قطع، سلول‌های بنیادی نامزدهای جذابی برای سلول درمانی طی درمان سکته هستند. اثرات مفید سلول‌های بنیادی شامل سیناپتوژنز، حفاظت عصبی، آنژیوژنز، التهاب، پاسخ‌های ایمنی و غیره است (تصویر ۲). اگرچه بیشتر مطالعات حیوانی نشان داده است که اختلال عملکرد عصبی پس از تجویز سلول‌های بنیادی مختلف به طور قابل توجهی بهبود می‌یابد، قبل از اعمال بالینی باید بسیاری از مسائل مهم دیگر؛ از جمله، منابع سلولی بهینه، دوز، زمان‌بندی و مسیریابی، نظارت بر رویدادها و عوارض جانبی و مدیریت باید تعیین شوند. درک بهتر مکانیسم‌های عملکرد سلول‌های بنیادی در درمان سکتهٔ مغزی، به حل مسائل فوق کمک می‌کند.

با توجه به پیشرفت سریع ژن‌درمانی و کاربرد گستردهٔ سلول‌های بنیادی در این زمینه، سلول‌های بنیادی همراه با ژن‌درمانی در برنامه‌های آزمایشگاهی و بالینی آینده، نقش مهمی در درمان سکتهٔ مغزی ایفا خواهند کرد. با این وجود، اثرات جانبی درمان با این سلول‌ها هنوز به طور کامل درک نشده است و شواهد کافی در مورد اثربخشی و ایمنی درمان سلول‌های بنیادی برای این بیماران به دلیل عدم وجود آزمایش‌های کنترل شده همچنان وجود ندارد. هرچند با روال رو به رشد و نتایج مؤثر این درمان‌ها، قطعاً چنین روش‌هایی در درمان‌های آیندهٔ سکته نقش چشمگیری خواهند داشت.



تصویر ۲- طرح سلسله مراتبی سلول‌های بنیادی مورد استفاده در سکتهٔ مغزی و مکانیسم‌های عمل در تولید مجدد نورونی/محافظت نورونی.

منابع

1. Alavian F, Hajizadeh S, Bigdeli MR, Javan M. Effect of intermittent normobaric hyperoxia and protein kinase C activity on blood-brain barrier permeability. Journal of Shahrekord University of Medical Sciences. 2012; 14(3): 40-50.

2. Behzad E, Zargaran A, Karimi M, Ghabaee M. P 37: Prescribing pepper for stroke treatment. Shefaye Khatam. 2017; 5(2): 68.

3. Alavian F, Hajizadeh S, Bigdeli MR, Javan M. The role of protein kinase C in ischemic tolerance induced by hyperoxia in rats with stroke. Excli Journal. 2012; 11: 188-97.

4. Alavian F, Hajizadeh S, Javan M, Mazloom R. Evaluation of ERK activity on Ischemic Tolerance-induced by Preconditioning with Intermittent Normobaric Hyperoxia in the Rat Model of Stroke. Arak Medical University Journal (AMUJ). 2017; 20(123): 41-53.

5. Alavian F, Hajizadeh S, Bigdeli MR, Bayat GR, Javan M. Evaluation of UCP 2 expression in the phenomenon of ischemic resistance induced by alternating normobaric hyperoxia in a rat model of stroke. Physiology and Pharmacology. 2012; 16(1): 54-61.

6. Alavian F, Hajizadeh S, Javan M, Bigdeli MR. Effects of preconditioning with intermittent normobaric hyperoxia on TNFR 1 and TNFR 2 expression in the rat brain. Physiology and Pharmacology. 2017; 21(2): 110-9.

7. Alavian F, Ghiasvand S. Protective effects of jujube extract against permeability of blood-brain barrier, and the activity of glutathione peroxidase and catalase in stroke model. Journal of Isfahan Medical School. 2018; 36(475): 379-85.

8. Alavian F. Hypothermia and stroke: pros and cons. Shefaye Khatam. 2019; 7(2): 83-98.

9. Khorrami MB, Forouzanfar F, Sadeghnia HR, Sahab Negah S. The role of cannabinoids in ischemia stroke. Shefaye Khatam. 2017; 5(2): 179.

10. Alavian F, Ghiasvand S. Neuroprotective effects of stachys lavandulifolia hydroalcoholic extract on size of cerebral ischemia, blood-brain barrier permeability and edema volume in rat stroke model. Journal of Arak University of Medical Sciences. 2019; 21(7): 92-101.

11. Kamandi N, Akhgari N, Sahab Negah S. Effect of glycoprotein iib/iiia inhibition on acute ischemic stroke injuries. Shefaye Khatam. 2017; 5(2): 180.

12. Molina CA. Reperfusion therapies for acute ischemic stroke: current pharmacological and mechanical approaches. Stroke. 2011; 1(1): 16-9.

13. Hacke W, Donnan G, Fieschi C, Kaste M, Broderick JP, Brott T, et al. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. Lancet. 2004; 363(9411): 768-74.

14. Jeong H, Yim HW, Cho Y-s, Kim Y-I, Jeong S-N, Kim H-b, et al. Efficacy and safety of stem cell therapies for patients with stroke: a systematic review and single arm meta-analysis. International Journal of Stem Cells. 2014; 7(2): 63-9.

15. Sandu RE, Balseanu AT, Bogdan C, Slevin M, Petcu E, Popa-Wagner A. Stem cell therapies in preclinical models of stroke. Is the aged brain microenvironment refractory to cell therapy? Exp Gerontol. 2017; 94: 73-7.

16. Zhang ZG, Chopp M. Neurorestorative therapies for stroke: underlying mechanisms and translation to the clinic. Lancet Neurol. 2009; 8(5): 491-500.

17. Alavian F, Hajizadeh S, Javan M, Bigdeli MR. Evaluation of Hif1A expression in ischemic tolerance induced by intermittent normobaric hyperoxia in the rat model of stroke. Journal of Sabzevar University of Medical Sciences. 2012; 287-95.

18. Cramer SC, Koroshetz WJ, Finklestein SP. The case for modality-specific outcome measures in clinical trials of stroke recovery-promoting agents. Stroke. 2007; 38(4): 1393-5.

19. Chan HH, Wathen CA, Ni M, Zhuo S. Stem cell therapies for ischemic stroke: current animal models, clinical trials and biomaterials. RSC Adv. 2017; 7(30): 18668-80.

20. Yamaguchi S, Kuroda S, Kobayashi H, Shichinohe H, Yano S, Hida K, et al. The effects of neuronal induction on gene expression profile in bone marrow stromal cells (BMSC)-a preliminary study using microarray analysis. Brain Research. 2006; 1087(1): 15-27.

21. Zhang S-C, Wernig M, Duncan ID, Brustle O, Thomson JA. In vitro differentiation of transplantable neural precursors from human embryonic stem cells. Nature Biotechnology. 2001; 19(12): 1129-33.

22. Ying Q-L, Stavridis M, Griffiths D, Li M, Smith A. Conversion of embryonic stem cells into neuroectodermal precursors in adherent monoculture.

Nature Biotechnology. 2003; 21(2): 183-6.

23. Wei L, Cui L, Snider BJ, Rivkin M, Steven SY, Lee C-S, et al. Transplantation of embryonic stem cells overexpressing Bcl-2 promotes functional recovery after transient cerebral ischemia. Neurobiology of Disease. 2005; 19(1-2): 183-93.

24. Yanagisawa D, Qi M, Kim D-h, Kitamura Y, Inden M, Tsuchiya D, et al. Improvement of focal ischemia-induced rat dopaminergic dysfunction by striatal transplantation of mouse embryonic stem cells. Neuroscience Letters. 2006; 40791): 74-9.

25. Tae-Hoon L, Yoon-Seok L. Transplantation of mouse embryonic stem cell after middle cerebral artery occlusion. Acta Cirurgica Brasileira. 2012; 27(4): 333-9.

26. Hao L, Zou Z, Tian H, Zhang Y, Zhou H, Liu L. Stem cell-based therapies for ischemic stroke. BioMed Research International. 2014; 2014.

27. Yousuf Y, Amini-Nik S, Jeschke MG. Use of stem cells in acute and complex wounds. pancreas, kidney and skin regeneration. Pancreas, Kidney and Skin Regeneration. 2017; 195-226.

28. Dixon KJ, Theus MH, Nelersa CM, Mier J, Travieso LG, Yu T-S, et al. Endogenous neural stem/progenitor cells stabilize the cortical microenvironment after traumatic brain injury. Journal of Neurotrauma. 2015; 32(11): 753-64.

29. Daadi MM, Maag A-L, Steinberg GK. Adherent self-renewable human embryonic stem cell-derived neural stem cell line: functional engraftment in experimental stroke model. PloS One. 2008; 3(2).

30. Alizadeh A, Ghasemi S. Importance of analyzing the genomic instability in stem cell-based therapies. Journal of Isfahan Medical School. 2016; 34(383): 572-9.

31. Nakano-Doi A, Nakagomi T, Fujikawa M, Nakagomi N, Kubo S, Lu S, et al. Bone marrow mononuclear cells promote proliferation of endogenous neural stem cells through vascular niches after cerebral infarction. Stem Cells. 2010; 28(7): 1292-302.

32. Baker EW, Kinder HA, West FD. Neural stem cell therapy for stroke: A multimechanistic approach to restoring neurological function. Brain and Behavior. 2019; 9(3): e01214.

33. Kokaia Z, Llorente IL, Carmichael ST. Customized brain cells for stroke patients using pluripotent stem cells. Stroke. 2018; 49(5): 1091-8.

34. Oyamada N, Itoh H, Sone M, Yamahara K, Miyashita K, Park K, et al. Transplantation of vascular cells derived from human embryonic stem cells contributes to vascular regeneration after stroke in mice. Journal of Translational Medicine. 2008; 6(1): 54.

35. Tat PA, Sumer H, Jones KL, Upton K, Verma PJ. The efficient generation of induced pluripotent stem (iPS) cells from adult mouse adipose tissue-derived and neural stem cells. Cell Transplantation. 2010; 19(5): 525-36.

36. Shtrichman R, Germanguz I, Eldor JI. Induced pluripotent stem cells (iPSCs) derived from different cell sources and their potential for regenerative and personalized medicine. Current Molecular Medicine. 2013; 13(5): 792-805.

37. Kokaia Z, Tornero D, Lindvall O. Transplantation of reprogrammed neurons for improved recovery after stroke. Progress in Brain Research. 2017; 231: 245-63.

38. Gore A, Li Z, Fung H-L, Young JE, Agarwal S, Antosiewicz-Bourget J, et al. Somatic coding mutations in human induced pluripotent stem cells. Nature. 2011; 471(7336): 63-7.

39. Tornero D, Wattananit S, GrÃ¸nning Madsen M, Koch P, Wood J, Tatarishvili J, et al. Human induced pluripotent stem cell-derived cortical neurons integrate in stroke-injured cortex and improve functional recovery. Brain. 2013; 136(12): 3561-77.

40. Wang X, Mao X, Xie L, Greenberg DA, Jin K. Involvement of notch1 signaling in neurogenesis in the subventricular zone of normal and ischemic rat brain in vivo. Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism. 2009; 29(10): 1644-54.

41. Guzman R, De Los Angeles A, Cheshier S, Choi R, Hoang S, Liauw J, et al. Intracarotid injection of fluorescence activated cell-sorted CD49d-positive neural stem cells improves targeted cell delivery and behavior after stroke in a mouse stroke model. Stroke. 2008; 39(4): 1300-6.

42. Sarmah D, Kaur H, Saraf J, Pravalika K, Goswami A, Kalia K, et al. Getting closer to an effective intervention of ischemic stroke: the big promise of stem cell. Translational Stroke Research. 2017; 1-19.

43. Kirschen GW, Sailor KA, Ge S. Structural plasticity induced by adult neurogenesis. The Rewiring Brain. 2017; 27-48.

44. Hermann DM, Peruzzotti-Jametti L, Schlechter J, Bernstock JD, Doeppner TR, Pluchino S. Neural precursor cells in the ischemic brainâ€“integration, cellular crosstalk, and consequences for stroke recovery. Frontiers in Cellular Neuroscience. 2014; 8: 1-9.

45. Chen J, Venkat P, Zacharek A, Chopp M. Neurorestorative therapy for stroke. Frontiers in Human Neuroscience. 2014; 8: 1-12.

46. Lindvall O, Kokaia Z. Stem cell research in stroke: how far from the clinic? Stroke. 2011; 42(80).

47. Poulatsidou K-N, Lagoudaki R, Touloumi O, Kesidou E, Boziki M, Ravanidis S, et al. Immunophenotype of mouse cerebral hemispheres-derived neural precursor cells. Neuroscience Letters. 2016; 611: 33-9.

48. Koliatsos VE, Yan J, Johe KK. Survival, differentiation and structural integration of human neural stem cells grafted into the adult rat spinal cord. Google Patents. 2015.

49. Koh S-H, Park H-H. Neurogenesis in stroke recovery. Translational Stroke Research. 2017; 8(1): 3-13.

50. Chen X, Zhou B, Yan T, Wu H, Feng J, Chen H, et al. Peroxynitrite enhances self-renewal, proliferation and neuronal differentiation of neural stem/progenitor cells through activating hif-1î± and wnt/ï²-catenin signaling pathway. Free Radical Biology and Medicine. 2018; 117: 158-67.

51. Darsalia V, Allison SJ, Cusulin C, Monni E, Kuzdas D, Therése K, et al. Cell number and timing of transplantation determine survival of human neural stem cell grafts in stroke-damaged rat brain. Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism. 2011; 31(1): 235-42.

52. Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, Jaiswal RK, Douglas R, Mosca JD, et al. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. Science. 1999; 284(5411): 143-7.

53. Shen Y, Venkat P, Chopp M, Chen J. Mesenchymal stromal cell therapy of stroke. Cellular and Molecular Approaches to Regeneration and Repair. 2018; 217-37.

54. Kurozumi K, Nakamura K, Tamiya T, Kawano Y, Ishii K, Kobune M, et al. Mesenchymal stem cells that produce neurotrophic factors reduce ischemic damage in the rat middle cerebral artery occlusion model. Molecular Therapy. 2005; 11(1): 96-104.

55. Toyoshima A, Yasuhara T, Kameda M, Morimoto J, Takeuchi H, Wang F, et al. Intra-arterial transplantation of allogeneic mesenchymal stem cells mounts neuroprotective effects in a transient ischemic stroke model in rats: analyses of therapeutic time window and its mechanisms. PloS One. 2015; 10(6): e0127302.

56. Kurozumi K, Nakamura K, Tamiya T, Kawano Y, Kobune M, Hirai S, et al. BDNF gene-modified mesenchymal stem cells promote functional recovery and reduce infarct size in the rat middle cerebral artery occlusion model. Molecular Therapy. 2004; 9(2): 189-97.

57. Baraniak PR, McDevitt TC. Stem cell paracrine actions and tissue regeneration. Regenerative Medicine. 2010; 5(1):121-43.

58. Shen LH, Xin H, Li Y, Zhang RL, Cui Y, Zhang L, et al. Endogenous tissue plasminogen activator mediates bone marrow stromal cell-induced neurite remodeling after stroke in mice. Stroke. 2011; 42(2): 459-64.

59. Leu S, Lin Y-C, Yuen C-M, Yen C-H, Kao Y-H, Sun C-K, et al. Adipose-derived mesenchymal stem cells markedly attenuate brain infarct size and improve neurological function in rats. Journal of Translational Medicine. 2010; 8(1): 63.

60. Heo JS, Choi Y, Kim H-S, Kim HO. Comparison of molecular profiles of human mesenchymal stem cells derived from bone marrow, umbilical cord blood, placenta and adipose tissue. International Journal of Molecular Medicine. 2016; 37(1): 115-25.

61. Shichinohe H, Ishihara T, Takahashi K, Tanaka Y, Miyamoto M, Yamauchi T, et al. Bone marrow stromal cells rescue ischemic brain by trophic effects and phenotypic change toward neural cells. Neurorehabilitation and Neural Repair. 2015; 29(1): 80-9.

62. Jin K, Mao XO, Sun Y, Xie L, Greenberg DA. Stem cell factor stimulates neurogenesis in vitro and in vivo. The Journal of Clinical Investigation. 2004; 110(3): 311-9.

63. Chen J, Li Y, Wang L, Zhang Z, Lu D, Lu M, et al. Therapeutic benefit of intravenous administration of bone marrow stromal cells after cerebral ischemia in rats. Stroke. 2011; 32(4): 1005-11.

64. Deng S, Zhang S, Sun K, Wang R, Wang J, Lin Y. Fundamental concepts and features of mesenchymal s tem cells: proliferation, differentiation, migration and immunomodulatory characteristics. Mesenchymal Stem Cells and Craniofacial Regeneration. 2016; 3-32.

65. Scheibe F, Ladhoff J, Huck J, Grohmann M, Blazej K, Oersal A, et al. Immune effects of mesenchymal stromal cells in experimental stroke. Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism. 2012; 32(8): 1578-88.

66. Doeppner TR, Ewert TAS, TöNGES L, Herz J, Zechariah A, ElAli A, et al. Transduction of neural precursor cells with tat-heat shock protein 70 chaperone: therapeutic potential against ischemic stroke after intras triatal and systemic transplantation. Stem Cells. 2012; 30(6): 1297-310.

67. Jin K, Mao X, Xie L, Galvan V, Lai B, Wang Y, et al. Transplantation of human neural precursor cells in

Matrigel scaffolding improves outcome from focal cerebral ischemia after delayed postischemic treatment in rats. Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism. 2010; 30(3): 534-44.

68. Khalil MM, Tremoleda JL, Bayomy TB, Gsell W. Molecular SPECT imaging: an overview. International Journal of Molecular Imaging. 2011; 2011.

69. Hicks A, Jolkkonen J. Challenges and possibilities of intravascular cell therapy in stroke. Acta Neurobiol Exp (Wars). 2009; 69(1): 1-11.

70. Arbab AS, Thiffault C, Navia B, Victor SJ, Hong K, Zhang L, et al. Tracking of In-111-labeled human umbilical tissue-derived cells (hUTC) in a rat model of cerebral ischemia using SPECT imaging. BMC Medical Imaging. 2012; 12(1): 33.

71. Gervois P, Wolfs E, Ratajczak J, Dillen Y, Vangansewinkel T, Hilkens P, et al. Stem cellâ€-based therapies for ischemic stroke: preclinical results and the potential of imagingâ€-assisted evaluation of donor cell fate and mechanisms of brain regeneration. Medicinal Research Reviews. 2016; 36(6): 1080-126.