The Role of Different Types of Stem Cells in Treating Neurodegenerative Diseases

Fatemeh Behdarvand[1], Mohammad Shahverdi[1], Zahra Sourani[1,2], Sayed Mostafa Modarres Mousavi[3], Sadegh Shirian[1,2*]

[1]Department of Pathology, School of Veterinary Medicine, Shahrekord University, Shahrekord, Iran
[2]Shiraz Molecular Pathology Research Center, Dr Daneshbod Pathology Lab, Shiraz, Iran
[3]Department of Nanobiotechnology, Faculty of Biological Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran

Article Info:

Received: **25 May 2022** ***Revised:*** **13 June 2022** ***Accepted*****: 18 June 2022**

ABSTRACT

Introduction: Central nervous system (CNS) lesions are created by the destruction of nerve cells and neural tissue following trauma, bleeding, and inflammation, which can lead to permanent paralysis disability, or death. Many researchers are trying to find effective approaches for the treatment of neurodegenerative disease (ND) through the application of various stem cells. Although they have recently made important advancements in treating CNS injuries, no definite cure has been found for ND. In the present study, the role of stem cells in the treatment of ND has been reviewed. An overview is provided of the types and characteristics of various stem cells as well as their advantages and disadvantages in treating ND. ***Conclusion:*** Different types of stem cells with high potential for resolving neural system problems are currently increasing the hope of using new therapies to treat ND. Despite the high cost of treatment and potential side effects, stem cell treatments face numerous challenges, and further research is needed to improve stem cell efficiency in clinical environments.

Keywords:

1. Neurodegenerative Diseases
2. Therapeutics
3. Stem Cells

***Corresponding Author:** Sadegh Shirian

Email: *Shirian85@gmail.com*

نقش سلول‌های بنیادی مختلف در درمان بیماری‌های تحلیل برندهٔ عصبی

فاطمه بهداروند[۱]، محمد شاهوردی[۱]، زهرا سورانی[۱،۲]، سید مصطفی مدرس موسوی[۳]، صادق شیریان[*۱،۲]

[۱]گروه پاتولوژی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شهرکرد، شهرکرد، ایران
[۲]مرکز تحقیقات آسیب‌شناسی مولکولی شیراز، آزمایشگاه آسیب‌شناسی دکتر دانشبد، شیراز، ایران
[۳]بخش نانوبیوتکنولوژی، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

اطلاعات مقاله:
دریافت: ۳۰ اردیبهشت ۱۴۰۱ **اصلاحیه:** ۲۳ خرداد ۱۴۰۱ **پذیرش:** ۲۸ خرداد ۱۴۰۱

چـــــکیده

مقدمه: ضایعات سیستم عصبی مرکزی با آثاری گسترده ازجمله تخریب گسترده و مرگ سلول‌های عصبی به دنبال عللی همچون ضربات، خونریزی، ادم و التهاب ایجاد می‌شوند که درنهایت منجر به عدم هماهنگی در حرکات ارادی و اندام‌ها، از دست رفتن حواس یا حتی مرگ می‌شوند. امروزه پژوهشگران تلاش‌های زیادی در جهت یافتن راهکار و شیوهٔ درمانی موثر برای درمان بیماری‌های تحلیل برندهٔ عصبی کرده‌اند که از این میان سلول‌های بنیادی توانسته‌اند جایگاه ارزشمندی را به دست بیاورند. اگرچه در سال‌های اخیر این محققین گام‌های مهمی در زمینهٔ درمان آسیب‌های سیستم عصبی پیموده‌اند ولی درمان قطعی تا به اکنون برای این بیماری‌ها یافت نشده است. در این مطالعه نقش سلول‌های بنیادی در درمان بیماری‌های تحلیل برندهٔ عصبی مورد بررسی قرارگرفته است. در این مقالهٔ مروری با بررسی تحقیقات انجام شده، در مورد انواع سلول‌های بنیادی مختلف، مزایا و معایب هرکدام در درمان بیماری‌های تحلیل برندهٔ عصبی و نحوهٔ عملکرد آن‌ها مورد بحث قرارگرفته است.
نتیجه‌گیری: در حال حاضر انواع مختلف سلول‌های بنیادی با قابلیت‌های بالا در رفع مشکلات سیستم عصبی می‌توانند امید به استفاده از روش‌های درمانی جدید برای درمان بیماری‌های تحلیل برندهٔ عصبی را به شکل چشم‌گیری افزایش دهند. هزینهٔ بالای درمان و عوارض جانبی احتمالی، چالش‌های اصلی در درمان مبتنی بر سلول‌های بنیادی است و تحقیقات بیشتری برای بهبود کارایی سلول‌های بنیادی در محیط‌های بالینی موردنیاز است.

واژه‌های کلیدی:
۱- بیماری‌های تحلیل برندهٔ عصبی
۲- درمان
۳- سلول‌های بنیادی

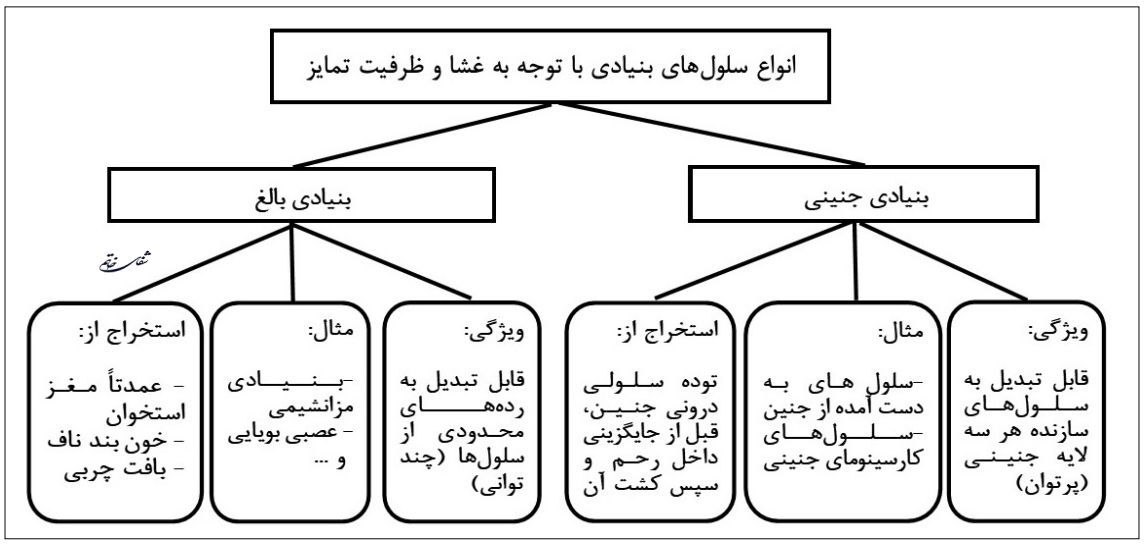
***نویسنده مسئول:** صادق شیریان
پست الکترونیک: *Shirian85@gmail.com*

مقدمه

ضایعات سیستم عصبی مرکزی، آسیب‌هایی هستند که اگرچه درمان قطعی برای آن‌ها مطرح نشده است اما با این وجود در سال‌های اخیر، دانش سلول‌های بنیادی و مهندسی بافت گام‌های مهمی را در زمینهٔ درمان آسیب‌های سیستم عصبی پیموده‌اند. (۵-۱). با بررسی مطالعات انجام شده و بیان ویژگی‌های انواع سلول‌های بنیادی به‌کار رفته در درمان بیماری‌های تحلیل برندهٔ عصبی با تأکید بر بیماری‌هایی همچون آلزایمر، اماس، پارکینسون[1] و سکتهٔ مغزی راه کارهای درمانی حاضر مورد بررسی قرارگرفته است. ضایعات سیستم عصبی مرکزی با آثاری گسترده از جمله تخریب گستردهٔ بافت، نابودی سلول‌های عصبی و تخریب زوائد عصبی به دنبال عللی همچون ضربات، خونریزی، ادم و التهاب ایجاد می‌شوند که درنهایت منجر به عدم هماهنگی در حرکات ارادی و اندام‌ها یا حتی مرگ می‌شوند (۶). مطالعات نشان داده‌اند که بیماری‌های تحلیل برندهٔ عصبی با التهابات شدید مرتبط هستند (۷). پس از آسیب اولیهٔ بافت مغز، فعال‌سازی مکانیسم‌هایی منجر به آزادسازی فاکتورهای حمایتی و نوروتروفیک مختلف می‌شوند. تأثیر این شرایط جدید بر نورون‌زایی، تکثیر و بقاء سلول‌های بنیادی نیاز به تحقیقات بیشتری دارد (۸). نورون‌زایی در مغز بالغ به‌واسطهٔ مکانیسم‌های سلولی مولکولی متنوعی تنظیم می‌شود. تغییر در پیام‌دهی[2] نوروترانسمیترها به‌عنوان عاملی بر روی نورون‌زایی مغز بالغ مطرح می‌شوند و موجب فهم چگونگی سازمان یافتن سلول‌های بنیادی و پیش‌ساز می‌شوند. کاهش و یا افزایش بیش از حد نوروترانسمیترها در مغز بالغ در بیماری‌های تخریب‌کنندهٔ مغزی، موجب تأثیر بر میزان نورون‌زایی می‌شود. مواد مورد استفاده برای تجزیه و تحلیل این پدیده‌ها اغلب داروهایی هستند که به افراد مبتلا به اختلالات عصبی، ازجمله بیماری‌های تخریب کنندهٔ عصبی مانند صرع، سکتهٔ مغزی و غیره تجویز می‌شوند (۹). تاکنون روش‌های مختلفی جهت بهبود آسیب‌های سیستم عصبی مرکزی توسط محققان ارائه شده است که از این میان می‌توان به: ۱- درمان داروئی ۲- درمان جراحی ۳- استفاده از روش‌های فیزیوتراپی و سلول درمانی اشاره کرد (۱۰). جایگزینی سلول‌های ازدست‌رفته با استفاده از سلول‌های بنیادی یکی از روش‌های جدید به‌منظور درمان ضایعات سیستم عصبی مرکزی است (۱۱). از سلول‌های بنیادی زیادی در زمینهٔ سلول درمانی در ضایعات سیستم عصبی مرکزی استفاده شده است که ازجملهٔ آن‌ها می‌توان به استفاده از سلول‌های بنیادی عصبی ازجمله سلول‌های بنیادی عصبی درونی، سلول‌های غلاف عصب بویایی و سلول‌های استرومایی مغز استخوان اشاره کرد (۱۵-۱۲).

مروری بر سلول‌های بنیادی

از سال ۱۹۷۰ لیندوال و همکارانش استراتژی سلول درمانی در بیماری‌های مخرب سیستم عصبی را مورد بحث و نتیجه‌گیری قراردادهاند (۱۷). پیوند سلول‌های بنیادی در چند دههٔ اخیر یکی از روش‌های امیدوارکننده به‌منظور ترمیم بافت آسیب‌دیدهٔ مغز محسوب می‌شود. سلول‌های بنیادی عصبی را می‌توان از مناطق مختلف سیستم عصبی جنینی و بالغ جدا کرد. این سلول‌ها توانایی تمایز به سلول‌های عصبی مختلفی مانند الیگودندروست، آستروسیت و نورون را نیز دارند (۱۹، ۱۸). به‌منظور استفاده از سلول‌های بنیادی



تصویر ۱- انواع سلول‌های بنیادی با توجه به غشاء و ظرفیت تمایز (۱۶)

[1] Parkinson's Disease; PD
[2] Signaling

برای ترمیم و جلوگیری از به وجود آمدن عوارض ناشی از آسیب به سیستم عصبی مرکزی تلاش‌های زیادی صورت گرفته است. مهم‌ترین چالش، انتخاب سلول بنیادی مناسب به‌منظور جلوگیری از فرآیندهای مخرب عملکرد سلول‌های بنیادی و جایگزینی سلول‌های عصبی از دست رفته است (۱۶). ریز محیطی که سلول‌های بنیادی در آن قرار دارند در نگهداری، وضعیت تمایزی و تکثیر سلول‌های بنیادی نقش مهمی دارد و ممکن است با حذف عوامل ریز محیطی خاصی امکان تمایز سلول‌ها فراهم شود و یا با قرار گرفتن سلول‌های بنیادی در ریز محیط خاص منجر به تکثیر سلول‌های تمایز نیافته شود. پروتئین‌های ماتریکس، فاکتورهای رشد و عصاره‌های بافتی در فراهم کردن محیطی جهت رشد سلول‌های بنیادی می‌توانند در توانایی بازسازی سلول‌ها بسیار تأثیرگذار باشند (۸). عصاره‌های بافتی مانند عصارهٔ جنین جوجه و یا هیپوفیز گاوی، در بیشتر مواقع به‌عنوان یک استراتژی جدید جهت رشد و بقاء سلولی کاربرد دارند (۲۰).

ترمیم سیستم عصبی به‌وسیله سلول درمانی

از سلول‌های مورد استفاده در ترمیم سیستم عصبی می‌توان به سلول‌های شوان[3]، سلول‌های بنیادی رویانی (ESCs)[4]، سلول‌های بنیادی عصبی[5]، سلول‌های پیش‌ساز بنیادی عصبی، سلول‌های بنیادی مزانشیمی و سلول‌های بنیادی پرتوان القایی اشاره کرد. می‌توان با تزریق موضعی به ناحیه یا تزریق سیستمیک سلول‌های بنیادی رویانی را پیوند زد، از روش‌های نوین دیگر می‌توان به استفاده از داربست‌های زیستی به‌منظور افزایش زنده‌مانی سلول و فراهم آوردن ماتریکس خارج سلولی در پیوند سلولی اشاره کرد (۲۲، ۲۱). تاکنون سلول‌های بنیادی اغلب در مطالعات آزمایشگاهی مورد بررسی قرار گرفته‌اند و به‌عنوان راهبردهای نوین در حال توسعه به‌منظور درمان بیماری‌های سیستم عصبی در آینده در نظر گرفته می‌شوند (۲۳).

انواع سلول‌های بنیادی براساس توان (چندتوان، پرتوان) و مزایا و معایب هرکدام در ترمیم ضایعات عصبی

۱) سلول‌های بنیادی پرتوان

الف: سلول‌های بنیادی جنینی/ رویانی (ESCs)

می‌توان در درمان و یا ترمیم ضایعات عصبی بیماری‌های تحلیل برندهٔ عصبی مانند پارکینسون و آلزایمر از سلول‌های بنیادی رویانی استفاده کرد (۲۴). این سلول‌ها پس از پیوندشان به نخاع و یا مغز آسیب دیده به نورون‌ها، آستروسیت‌ها و الیگودندروسیت‌ها تمایز پیدا می‌کنند و باعث ایجاد بهبودی نسبتاً محدودی در حرکات حیوانات می‌شوند. با این‌حال تهیهٔ سلول‌ها با موانع اخلاقی و قانونی متعددی روبه‌رو است و از سویی دیگر بررسی‌ها حاکی از آن‌اند که تنها بخش محدودی از این سلول‌ها پس از پیوند زنده می‌مانند که این به علت واکنش‌های سیستم ایمنی است (۲۷-۲۵). از معایب دیگر به‌کارگیری سلول‌های بنیادی رویانی احتمال تومورزایی آن‌هاست (۲۲). اگرچه در درمان جراحات سیستم عصبی محیطی توانایی سلول‌های بنیادی رویانی ناشناخته است، اما متخصصان ژنتیک بر این باورند که سلول‌های نورونی مشتق از این سلول‌های بنیادی، سلول‌های پشتیبان مناسبی برای کاشت در داربست‌های عصبی جهت ترمیم عصب محیطی می‌باشند (۳۰-۲۸). از ویژگی‌های منحصربه‌فرد سلول‌های بنیادی رویانی می‌توان به موارد ذیل اشاره کرد: نخست، قابلیت تمایز به انواع سلول‌ها و دوم، بدون هیچ‌گونه محدودیتی و بدون از دست دادن توانایی رشد و نمو، به‌طور نامتناهی تقسیم می‌شوند (۳۱). قابل ذکر است که اسیدرتینوئیک یکی از فاکتورهای مؤثر جهت تمایز این سلول‌ها به سلول‌های عصبی می‌باشد و شدت تشکیل و ویژگی نورون‌ها در طول تمایز سلول‌های بنیادی جنینی موش را تنظیم می‌کند (۳۲). سلول‌های بنیادی انسانی از شیر مادر سلول‌های غیرتخصصی با منشأ جنینی هستند که تومورزا نبودن، سهولت در دسترسی، جمع‌آوری ساده، غیرتهاجمی بودن و کم‌هزینه بودن از ویژگی‌های منحصربه‌فرد این گروه سلول‌ها به‌شمار می‌آید. همچنین، امکان ایجاد بانک سلول بنیادی برای زنانی که در دوران شیردهی هستند نیز وجود دارد. تحقیقات حاکی از آن‌اند که این گروه سلول‌ها می‌توانند به سلول‌های شبه عصبی مانند نورون‌ها و گلیال تمایز پیدا کنند که این نیز خود قدمی مهم برای تشخیص مناسب بودن این سلول‌ها به‌منظور پیوند در آسیب‌های دستگاه عصبی مرکزی می‌باشد (۳۳).

ب) سلول‌های بنیادی پرتوان القایی[6] (iPSCs) شامل سلول‌های بنیادی ستیغ عصبی و سلول‌های بنیادی استرومایی مغز استخوان

سلول‌های بنیادی پرتوان القایی ابتدا از سلول‌های پیکری و با بیان فاکتورهایی مانند c-Myc، Oct3/4،Sox2 و Klf4 تهیه شدند و از لحاظ مورفولوژی و رشد شبیه سلول‌های بنیادی رویانی هستند و همچنین نشانگرهای ژنتیکی ESC را بیان می‌کنند (۳۴). امروزه می‌توان سلول‌های بنیادی پرتوان القایی را از انواع سلول‌های بند ناف، سلول‌های استرومای مزانشیمی، سلول‌های

[3] Schwann Cell
[4] Embryonic Stem Cell
[5] Neural stem
[6] Induced pluripotent stem cells

بنیادی عصبی و سلول‌های پیش‌ساز چربی تولید کرد (۳۴). از مزایای استفادهٔ درمانی آن‌ها می‌توان به ظرفیت تکثیر بالا و پتانسیل تمایز چندگانه اشاره کرد و همچنین استفاده از iPSCs در برابر سلول‌های بنیادی رویانی با مشکل اخلاقی همراه نیست (۳۵). تحقیقات حاکی از آن‌اند که استفاده از iPSCs می‌تواند درکاهش کلی حجم سکته با تضعیف پاسخ التهابی و اثرات حفاظتی در مغز همراه باشد. عملکرد حسی- حرکتی در موش با مدل سکتهٔ مغزی MCAO با استفاده از iPSC های فیبروبلاست‌های انسانی بالغ به‌طور قابل ملاحظه‌ای بهبود یافته است (۳۶). براساس پژوهش‌های انجام شده تا به امروز و با تبدیل و تمایز سلول‌های بنیادی پرتوان القایی به نوروبلاست‌ها و سلول‌های عصبی، شاهد ایجاد رویکردهای درمانی امیدوارکننده‌ای برای استفادهٔ بهینه از سلول‌های عصبی، به‌منظور درمان سکتهٔ مغزی هستیم. اما از نگرانی در رابطه با استفاده از این سلول‌ها باید به ایمنی‌زایی سلولی اشاره کرد، زیرا که توده‌های تشکیل شده توسط سلول‌های بنیادی پرتوان القایی فیبروبلاستی جنینی B6، اغلب توسط سیستم ایمنی رد می‌شوند. همچنین، با در نظر داشتن عوامل رونویسی شناخته شده در فرایند برنامه‌ریزی مجدد ژن‌های تومور زا، تومورزایی یکی دیگر از نگرانی‌های کار با این سلول‌ها است (۳۷).

سلول‌های بنیادی ستیغ عصبی مشتق از سلول‌های بنیادی پرتوان القایی

سلول‌های iPSC از سلول‌های پیکری مانند فیبروبلاست و با فعال کردن ژن‌های پرتوان حاصل می‌شوند. با استفاده از سلول‌های پیکری خود بیمار می‌توان از پس زدن پیوند جلوگیری کرد. استفاده از سلول‌های بنیادی پرتوان تحت عنوان سلول‌های بنیادی ستیغ عصبی مشتق از سلول‌های بنیادی پرتوان القایی در ترمیم عصبی بسیار مؤثراست (۳۸). به‌منظور ساخت میلین و ترمیم جراحت سیستم عصبی محیطی، سلول‌های شوان را با تمایز سلول‌های بنیادی ستیغ عصبی می‌توان فراهم ساخت و به دلیل پایین بودن نرخ زنده‌مانی سلول‌های شوان و نورون‌های بالغ در محیط کشت، سلول‌های بنیادی ستیغ عصبی منبع مناسبی برای استفاده در مهندسی بافت می‌باشند (۲۲).

سلول‌های بنیادی استرومایی مغز استخوان

از گروه سلول‌های پرتوان بوده که امروزه استفاده از این سلول‌ها جهت درمان ضایعات سیستم عصبی و آسیب‌های نخاعی و تمایز آن‌ها به سلول‌های عصبی در حیوانات، مورد مطالعه قرار گرفته است (۲۶، ۱).

قابلیت تمایز سلول‌های بنیادی استرومایی به سلول‌های شبه‌نورونی یکی از عوامل جذابیت این سلول‌ها در امر درمان است و این موضوع زمینهٔ مساعد و گسترده‌ای را در امر تحقیقات بر روی این سلول‌ها فراهم کرده است. اکثر سلول‌های استرومایی مشتق شده از مغز استخوان که به ناحیهٔ ضایعه دیده پیوند شده‌اند، به سلول‌های عصبی تحرک‌ناپذیر تمایز می‌یابند و تعداد اندکی از آن‌ها به سلول‌های عصبی تبدیل می‌شوند و این امر موجب کاهش بهبود روند حسی حرکتی می‌گردد. این امر نشان می‌دهد که یکی از روش‌های درمانی جهت جایگزینی سلول‌های ازدست‌رفته تولید سلول‌های تمایزیافته عصبی است (۳۹).

۲) سلول‌های بنیادی چندتوان

الف) سلول‌های بنیادی مزانشیمی[۷] (MSCs) شامل سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از بافت چربی و خون بند ناف انسان

گروه بزرگی از سلول‌های چندتوان محسوب می‌شوند که در بافت‌های مغز استخوان، چربی، ژلهٔ وارتون بند ناف، مایع آمنیون و به میزان متفاوت در سایر بافت‌ها یافت می‌شوند (۴۰). سلول‌های بنیادی مزانشیمی با منشأ مغز استخوان و سایر بافت‌ها در شرایط خارج از بدن (In vitro) را به‌راحتی می‌توان کشت داد و قادرند به رده‌های عصبی و گلیالی تمایز پیدا کنند (۴۱، ۲۷). در ابتدا سلول‌های بنیادی مزانشیمی MSC، از سلول‌های استرومای مغز استخوان کشف شدند. بعدها قابلیت تمایز به سلول‌های تولیدشده از بافت‌های مزانشیمی مانند استئوبلاست‌ها، سلول‌های مولد غضروف و آدیپوسیت‌ها در این سلول‌های بنیادی کشف شد. همچنین قابل ذکر است که MSC ها قادر به تمایز به هپاتوسیت‌ها، سلول‌های تولیدکنندهٔ انسولین، کاردیومیست‌ها و سلول‌های مشابه به عصب نیز هستند (۴۲). از ویژگی‌های خاص این سلول‌ها به ایمنوژنیک نبودن و یا ایجاد کمترین واکنش در بدن میزبان، توانایی تکثیر و تمایز به سلول‌های عصبی در شرایط آزمایشگاهی، مهاجرت به‌طرف محل ضایعات مغزی و عدم نگرانی‌های مربوط به مباحث اخلاقی است که بیانگر رویکرد درمانی نوید دهندهٔ سلول‌های بنیادی مزانشیمی است. تعدیل ژن‌هایی که نقش مؤثر سلول‌های بنیادی مزانشیمی را تقویت می‌کنند با سایتوکین‌های اگزوژن مانند FGF-2، BDNF، GDNF فاکتور رشد جفتی و آنژیوپوئیتین-۱می‌باشد (۴۵-۴۳). تحقیقات نشان داده‌اند که تزریق داخل وریدی این سلول‌ها نسبت به پیوند داخل مغزی به دلیل کمتر تهاجمی بودن، حفاظت عصبی بیشتر و استفادهٔ راحت‌تر در درمان بهتر بوده است (۴۶). افزایش

[7] Mesenchymal Stem Cells

رشد آکسونی و تقویت عملکرد لوکوموتور در تراکاشت حاد سلول‌های بنیادی مزانشیمی انسانی پس از آسیب نخاعی در موش‌های صحرایی گزارش‌شده است (۴۷). گرافت اصلاح‌شدهٔ این سلول‌ها در محیط‌های التهابی موجب تغییر فنوتیپ ماکروفاژها از M1 به M2، کاهش TNF-α[8] و اینترلوکین ۶[9] و افزایش اینترلوکین‌های ۴ و ۱۳ می‌شود. بنابر پژوهش‌های انجام‌شده، مطالعات پیشنهاد می‌کنند که استفاده از سلول‌های بنیادی مزانشیمی راهکار درمانی ضدالتهابی نوین و امیدبخشی در بهبود عملکرد پس از آسیب نخاعی و دیگر شرایط مرتبط با التهاب سیستم اعصاب مرکزی می‌باشد (۴۸).

سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از بافت چربی[10] (hAD-MSCs)

سلول‌های بنیادی مشتق از بافت چربی قابلیت تمایز به سلول‌های عصبی و گلیالی را دارند. کشت نوروسفر از روش‌هایی است که با استفاده از آن سلول‌های بنیادی مشتق از بافت چربی در شرایط مناسب تکثیر یافته و دسته‌های سلولی تمایز نیافته چندتوانی به نام نوروسفر ایجاد می‌کنند که توانایی تبدیل به سلول‌های بنیادی پیش‌ساز عصبی را دارند. از مزایای این روش می‌توان به موارد زیر اشاره‌کرده:

۱- به دست آوردن تعداد زیاد سلول بنیادی پیش‌ساز عصبی از تمایز یافتن سلول‌های بنیادی مشتق از بافت چربی به‌طوری‌که تعداد سلول‌های بنیادی موجود در بافت چربی ۵۰۰ برابر بیشتر از نمونهٔ مغز استخوان در حجم برابر از نمونهٔ بافت چربی و مغز استخوان است (۴۹، ۵۰). ۲- اسفرهای تولیدشده از سلول‌های بنیادی مشتق از بافت چربی در مقایسه با سلول‌های استرومای مغز استخوان بزرگ‌تر و سلول‌های عصبی حاصل از آن‌ها بیشتر است (۵۱). ۳- سلول‌های بنیادی بافت چربی به دلیل عدم بیان آنتی‌ژن‌های کلاس دو MHC امکان به‌کارگیری پیوند آلوژنیک مستقل از دارو را دارند. علاوه بر این ترشح عوامل نوروتروفیکی همچون NGF، BDNF و VEGF و عواملی همچون نوروگلین ۱ موجب بهبود رشد جوانه‌های عصبی و مهار مرگ نورونی می‌گردند (۵۵-۵۲). از دلایل ارجحیت سلول‌های مشتق از بافت چربی نسبت به سلول‌های بنیادی مغز استخوان می‌توان به موارد زیر اشاره کرد: ۱- روش تهیه: تهیهٔ نمونهٔ مغز استخوان تهاجمی و دردناک است اما با یک برش ساده پوستی و در طی عمل تقریباً سادهٔ لیپوساکشن می‌توان مقدار زیادی بافت چربی تهیه کرد (۵۶). ۲- محدودیت سن: میزان بقاء، توانایی تمایز و تعداد سلول‌های بنیادی موجود در مغز استخوان با افزایش سن کاهش می‌یابد درحالی‌که این محدودیت در بافت چربی نیست (۵۷). ۳- تمایز خودبه‌خودی: سلول‌های بنیادی مغز استخوان در پاساژهای ۵ تا ۶ به بعد دچار تمایز خودبه‌خودی می‌شوند اما تمایز خودبه‌خودی در سلول‌های بنیادی مشتق از بافت چربی نادراست (۵۸).

سلول‌های بنیادین مزانشیمی مشتق شده از خون بند ناف انسان[11] (hUCB-MSCs) و ژلهٔ وارتون بند ناف[12]

خون بند ناف منبع ارزشمندی برای سلول‌های بنیادین مزانشیمی است. سلول‌های بنیادین مزانشیمی مشتق از خون بند ناف انسان دارای عملکردهای ضدالتهابی و سرکوب ایمنی هستند (۵۹، ۶۰). سلول‌های بنیادی مشتق از بند ناف به دلایلی نظیر غیرتهاجمی بودن و سطح ایمونولوژیکی پایین بسیار مورد اقبال هستند. پژوهش‌های اخیر نشان داده است که MSC های بند ناف قادرند فعالیت سلول‌های دندریتیک بالغ را سرکوب کنند و بخشی از سلول‌های T نظارتی مرتبط با تنظیم ایمنی را نیز افزایش می‌دهند (۶۱). از مزایای WJMSCs نسبت به منابع دیگر می‌توان به موارد زیر اشاره کرد. ۱- در دسترس بودن بند ناف: بند ناف محصولی دور ریز پس از زایمان است. ۲- روش تهیه: روشی غیرتهاجمی و بدون درد است. بنابراین نگرانی‌های اخلاقی در مورد آن وجود ندارد. ۳- امنیت: تراتوم القاء نمی‌کنند. ۴- تمایز: ابتدایی‌تر از سلول‌های مزانشیمی مشتق شده از سایر بافت‌ها بوده و دارای پتانسیل تمایز زیادی به انواع سلول‌ها هستند (۶۲، ۴۱).

ب: سلول‌های بنیادی عصبی[13] (NSC)

سلول‌های بنیادی عصبی، زیر مجموعهٔ سلول‌های چندتوان هستند (۶۳). سلول‌های بنیادی عصبی قادرند به آستروسیت، الیگودندروسیت، سلول‌های شوان و نورون متمایز شوند. آن‌ها می‌توانند در واکنش به آسیب‌های عصبی تکثیر یابند. از مزایای این سلول‌ها می‌توان به توانایی تمایز به انواع سلول‌ها، توان بالای مهاجرت، دسترسی آسان به سلول‌ها، راحتی کشت آن‌ها در شرایط in vitro و ایمونوژنیسیته پایین سلول‌ها اشاره کرد (۶۵-۶۴). با اصلاحات ژنتیکی سلول‌های بنیادی عصبی به منبع فاکتورهای نوروتروفیک تبدیل می‌گردند (۶۷-۶۶). معمولاً روش کشت نوروسفر به‌عنوان روشی استاندارد برای تشخیص و جداسازی این سلول‌ها مورداستفاده قرار می‌گیرد چرا که با استفاده از این روش می‌توان خاصیت نوسازی، تکثیر و قابلیت تمایز چند توانی موجود در سلول‌های بنیادی پیش‌ساز عصبی را نشان داد (۶۸). NSCs بعد از تزریق از محل پیوند به محل آسیب‌دیده مهاجرت می‌کنند و مطالعات پیوند NSC نشان داده‌اند

[8] Tumor Necrosis Factor Alpha
[9] Interleukin-6
[10] Human Adipose Mesenchymal Stem Cells
[11] Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells
[12] Wharton's jelly Derived MSC
[13] Neural Stem Cell

که NSC های تمایز نیافته نسبت به اشکال تمایز یافته تمایل بیشتری به مهاجرت و زنده ماندن در محیط[14] ex viv دارند. NSCs تمایز نیافته با بیان گیرندهٔ SCF به بافت‌های آسیب‌دیده که SCF را بیان می‌کنند، مهاجرت کرده که این مهاجرت می‌تواند توسط بلوک c-kitمهار شود (۶۹). این سلول‌ها با تقسیم در شرایط پاتولوژیک به ترمیم مناطق آسیب‌دیده کمک می‌کنند (۷۰، ۷۱). از طرفی مطالعات جدید نشان می‌دهد که استفاده از سلول‌های بنیادی عصبی برای درمان بیماری‌های سیستم عصبی نظیر آسیب‌های مغزی پس از ضربه و آلزایمر می‌تواند مؤثر باشد (۷۳، ۷۲، ۸).

ج: سلول‌های بنیادی خون‌ساز[15] (HSC)

از ویژگی خاص این سلول‌ها می‌توان به دوره‌های فروکشی[16] طولانی‌مدت در بیماری از طریق از بین بردن حافظهٔ خود ایمنی سلول‌های ایمنی بدن و راه‌اندازی مجدد سیستم ایمنی بدن اشاره کرد (۷۴). در کنار مزیت ذکر شده از معایب این سلول‌های بنیادی خون‌ساز تغییراتی است که بر روی سلول‌های ایمنی ایجاد می‌کنند. این تغییرات می‌توانند منجر به آسیب‌های خودایمنی دیگر شوند (۷۵).

د: سلول‌های پیش‌ساز الگودندریتی[17] (OPCs)

این سلول‌ها با قابلیت مهاجرت به نواحی آسیب‌دیده، توانایی تمایز به الیگودندروسیت‌های میلین‌ساز، آستروسیت‌ها و نورون‌ها را دارا می‌باشند (۷۶). این سلول‌ها پس از تزریق، در ناحیهٔ آسیب‌دیده تجمع یافته و بیان ژن‌های پروتئین پرتئولیپید میلین[18] از طریق اتصالات مستقیمی که با آکسون برقرار می‌کنند می باشد (۷۷). از مزایای سلول‌های پیش‌ساز الیگودندریتی عدم فعالیت تومورزایی و ایمن بودن آن‌ها است(۷۶).

ه: سلول‌های پیش‌ساز اندوتلیال[19] (EPCs)

سلول‌های پیش‌ساز اندوتلیال می‌توانند با کاهش سطح مولکول ICAM-1[20] در سرم خون، میزان دیاپدز سلول‌ها و عوامل التهابی از خون به سمت مغز را با کنترل سد خونی- مغزی افزایش می‌دهند (۷۸-۷۹).

مروری بر درمان‌های صورت گرفته در بیماری‌های پارکینسون، آلزایمر، مالتیپل اسکلروز و سکتهٔ مغزی توسط سلول‌های بنیادی مورد بحث

الف) پارکینسون

کاربرد MSCs در پارکینسون

بیماری پارکینسون از اختلالات تحلیل برندهٔ عصبی شدید و پیش‌رونده در سیستم اعصاب مرکزی است. از مشخص‌ترین ویژگی‌های این بیماری کاهش سلول در چند ناحیهٔ متراکم جسم سیاه و تجمع synuclein- α متراکم شده به‌خصوص در ساقهٔ مغز، طناب نخاعی و نواحی قشری است (۸۰). اولین شواهد مربوط به امکان جایگزینی عصبی در مغز انسان، از بیماری پارکینسون به‌دست‌آمده است (۸۱). مطالعه‌ای نشان داده است که MSCs با کاهش فعالیت میکروگلیاها و افزایش عوامل ضدالتهابی مانند IL-6,IL-10(Transforming growth factor β, TGF-β)موجب کاهش التهاب می‌شود (۸۲). عوامل التهابی ممکن است نشانه‌هایی برای سلول‌های بنیادی مزانشیمی به‌منظور مهاجرت به محل‌های آسیب‌دیدهٔ بافتی فراهم کنند (۲۹). در مطالعه‌ای مشاهده شده است که این سلول‌ها فاکتورهای عصبی شش‌گانه مانند NT3, bFGF,BDNF, NGF, IGF-1 و GDNF ترشح می‌کنند که باعث جلوگیری از پیشرفت تخریب‌های نورونی می‌شوند و حتی ممکن است باعث رشد نورون‌های جدید در مغز PD شوند (۸۴-۸۳). در مطالعه‌ای به چندین موش صحرایی پارکینسونی نشان‌گذاری شده با 5-Bromo-2deoxyuridine سلول‌های بنیادی مزانشیمی به داخل جسم سیاه (SN) در محل تزریق 6hydroxydopamine (6-OHDA) به مغزشان پیوند داده شد. بیان تیروزین هیدروکسیلاز (TH) در SN، استراتوم، بقا و تمایز MSC ها با روش‌های ایمونوهیستوشیمی و ایمونوفلورسانس مورد بررسی قرار گرفت و رفتار غیرعادی موش‌های صحرایی PD پس از تجویز MSCs به‌طور قابل توجهی بهبود یافته و همچنین تعداد سلول‌های TH مثبت در SN و تراکم نوری فیبرهای TH مثبت نیز در استراتیوم به‌طور قابل‌توجهی افزایش‌یافته بود. سلول‌های بنیادی مزانشیمی پیوند زده شده توانستند در مغز زنده بمانند و مهاجرت کنند و به سلول‌های اختصاصی نستین و سلول‌های اختصاصی GFAP تمایز یابند (۸۵). درمان موش‌های مدل پارکینسون با استفاده از BM- MSCs[21] افزایش میزان نورون‌های DA و فاکتور BDNF[22] و همچنین کاهش میزان MCP-1[23]، TGF-B1[24]را که از عوامل کنترل‌کنندهٔ واکنش‌های التهابی بدن هستند نشان داد (۸۶).

کاربرد HUC- MSCs و WJ- MSCs در پارکینسون

در تحقیق‌های صورت گرفته افزودن Lmx1α و NTN (Neurturin) به وسیلهٔ آدنوویروس نوترکیب به hUCB-MSCs و سپس تزریق آن‌ها به استراتوم مدل حیوانی پارکینسونی، افزایش بقا و تمایز نورون‌های دوپامینرژیک را نشان داده است (۸۷).

[14] Outside of the Living Body
[15] Hematopoietic Stem Cell
[16] Remission
[17] Oligodendrocyte Precursor Cells
[18] Myelin Proteolipid Protein
[19] Endothelial Progenitor Cell
[20] Intercellular Adhesion Molecule 1
[21] Bone Marrow- Derived Mesenchymal Stem Cells
[22] Brain- Derived Neurotrophic Factor
[23] Monocyte Chemoattractant Protein 1
[24] Transforming Growth Factor Beta 1

کاربرد hAD درپارکینسون

پس از پیوند hASC به مدل حیوانی موش‌های PD افزایش میزان دوپامین در اجسام مخطط توسط تصویربرداری و بهبود نورون‌های دوپامینرژیک در SN به وسیلهٔ سنجش ایمونوهیستوشیمی نورون‌های دوپامینرژیک با آنتی‌بادی ضد TH نشان داده شد. همچنین نتایج نشان دادند که پیوند سلول‌های ADSC باعث حفاظت نورون‌ها در هیپوکمپ شده و از مرگ نورون‌ها در اثر القای 6-OHDA جلوگیری می‌کنند (۸۸).

کاربرد[25] (hED- MSCs) در پارکینسون

پیوند EDSC های تمایز نیافته به موش‌های صحرایی تحت داروی MPTP نشان داد که سلول‌های پیوند شده می‌توانند جذب استراتوم شده، در ادامه به جسم سیاه رفته و به صورت خودبه‌خودی در محیط in vivo به سلول‌های TH تمایز یافته و باعث افزایش غلظت دوپامین و متابولیت‌های دوپامین شوند. پس اندومتریوم منبع مهم سلول‌های بنیادی با ظرفیت بازسازی و تمایز بالا است. نحوهٔ عملکرد سلول‌های تمایز یافته به این صورت است که این سلول‌ها به شکل فیبرهای شبه نورونی در می‌آیند که به صورت مقلد ساختمان سیناپسی عمل می‌کنند. همچنین این سلول‌ها نشانگرهای سلولی عصبی مانند نستین و تیروزین هیدروکسیلاز که آنزیم محدودکنندهٔ سرعت سنتز دوپامین است را بیان می‌کنند (۸۹). توانایی EDSC در بیان PDGF-RB , CD90 و CD146 برای تمایز به سلول‌های شبه‌نورونی مترشح دوپامین مثبت است(۸۹)

آلزایمر
کاربرد HUC-MSCs و WJ-MSCs در آلزایمر

آلزایمر بیماری تحلیل برندهٔ عصبی است که به تدریج گسترش می‌یابد و سپس مرگ سلول‌های عصبی باعث از بین رفتن توانایی‌های کلامی و شناختی در فرد می‌شود (۹۰). پیوند سلول‌های بنیادی می‌تواند نورون‌زایی را در مغز بیماران آلزایمری تحریک کند و عملکرد بافت آسیب‌دیده را بهبود بخشد و درنتیجه باعث بهتر شدن اختلالات شناختی در این افراد گردد (۹۱). رسوب آمیلوئید بتا و سمیت عصبی نقشی مهم را در بیماری آلزایمر دارد (۹۲). عمدتاً در همهٔ مطالعاتی که HUC-MSCs را به مدل‌های حیوانی پیوند داده‌اند، کاهش پلاک‌های Aβ مشاهده شد و با توجه به خاصیت ضدالتهابی سلول‌های بنیادی مزانشیمی، پیوند HUC-MSCs باعث کاهش التهاب در بیماران مبتلا به آلزایمر می‌شود. همچنین اثر WJ-MSCs در درمان آلزایمر نشان داد که پیوند WJ-MSCs رسوب Aβ، Aβ40 و Aβ42 را به‌طور مؤثری در قشر مغزی و هیپوکامپ موش‌ها کاهش می‌دهد (۹۵-۹۳). اتوفاژی به‌عنوان عامل مؤثری در تخریب پروتئین پیشرو آمیلوئید و پرسنیلین مطرح است (۹۷-۹۵). این پروتئین‌ها برای تولید Aβ لازم هستند. در مدل in vivo با تزریق HUC-MSC، کاهش در سطوح پروتئین‌های مذکور و Aβ مشاهده شد، اما با مهار اتوفاژی در مدل‌های حیوانی، این فرایند متوقف شد. هرچند در سایر تحقیقات تفاوت معنی‌داری در سطح Aβ بین گروه‌های تحت درمان و کنترل موش مشاهده نکردند و علل احتمالی آن به این شکل توجیه شد که پیوند HUC-MSCs نقشی دربیان فاکتورهای تخریب‌کننده یا تولیدکننده Aβ نداشته است و بهبود ممکن است معلول سایر مسیرهای تنظیمی مانند کاهش مارکرهای استرس اکسیداتیو نورون‌زایی باشد (۹۸-۱۰۰).

مالتیپل اسکلروز
سلول‌های بنیادی ستیغ عصبی اپیدرمی[26] (EPI-NCSC) در مالتیپل اسکلروز

به دلیل وجود ریشهٔ مشترک سلول‌های بنیادی ستیغ عصبی اپیدرمی با سلول‌های سازندهٔ سیستم عصبی مرکزی این سلول‌ها بیشترین شباهت را با نورون‌ها و سلول‌های گلیال دارند. به همین علت این سلول‌های بنیادی در محیط کشت حاوی فاکتورهای رشد به‌راحتی و بدون نیاز به دست‌کاری‌های ژنتیکی به نورون تمایزیافته و عملکردهای مورد انتظار یک نورون را انجام می‌دهند (۱۰۲-۱۰۱). بقای نورون‌ها پس از قرارگیری سلول‌های بنیادی ستیغ عصبی در ناحیهٔ آسیب‌دیده با ترشح نوروتروفین‌ها افزایش یافته و عملکرد و تکامل آن‌ها بهبود می‌یابد. همچنین فاکتورهای عروق‌زایی[27] ترشح شده باعث افزایش سرعت ترمیم در ناحیهٔ آسیب‌دیده می‌شوند. از ویژگی‌های مهم این سلول‌ها می‌توان به تمایز خوب و بدون دست‌کاری ژنتیکی اشاره کرد که می‌توانند آکسون را احاطه کنند و میلین بسازند (۱۰۳).

کاربردMSCs در مالتیپل اسکلروز

این سلول‌ها قادرند با اعمال فنوتیپ‌ها کنترل سلول‌های عرضه‌کنندهٔ آنتی‌ژن[28] (APC) را برعهده گیرند. روند فعالیت ضدالتهابی این سلول‌ها به این صورت است که با کاهش تولید اینترفرون گاما و افزایش تولید اینترلوکین چهار موجب تغییر تبدیل فنوتیپ سلول‌های T از حالت پیش‌التهابی به ضدالتهابی می‌شوند. از سایر اعمال سلول‌های مزانشیمی می‌توان به افزایش تکثیر سلول‌های T تنظیمی (Treg)، کاهش تکثیر لنفوسیت‌های T کشنده و کاهش تمایز

[25] Human Endometrium Mesenchymal Stem Cells
[26] Epidermal Neural Crest Stem Cell
[27] Angiogenetic Factors
[28] Antigen Presenting Cell

لنفوسیت‌های القاشده با آنتی‌ژن‌های بیگانه اشاره‌کرد. بر این مبنا این سلول‌ها نقش کاربردی در بهبود واکنش‌های خودایمنی در مشکلات سیستم عصبی مانند MS ایفا می‌کنند (۱۰۴). عملکرد سلول‌های مزانشیمی در کاهش روند تخریب میلین سیستم عصبی به صورت ترشح فاکتورهای محافظت‌کنندهٔ نورون[29] و پروالیگودندروژنیک‌ها است و کاهش پاسخ‌های ایمنی از طریق ترشح پروتئین‌هایی تنظیم‌کننده با قابلیت افزایش بقاء و کاهش مرگ نورون‌ها نظیر BDNF و beta NGFاست (۱۰۶-۱۰۴). فعالیت سلول‌های مزانشیمی با تولید و ترشح متالوپروتئیناز- ۳ ماتریکس (TIMP3)[30] که فاکتور مهارکنندهٔ بافتی است، آغاز می‌شود و زنجیره‌ای از واکنش‌ها در سد خونی- مغزی به‌کار می‌افتد که موجب کاهش فاکتور رشد آندوتلیال عروق و افزایش استحکام اتصالات بین سلولی گشته که نتیجهٔ آن بهبود عملکرد سد خونی- مغزی است که این عملکرد در شرایط in vitro و in vivo به اثبات رسیده است (۱۰۷). فاکتور رشد کبدی (HGF)[31] معمولاً توسط سلول‌های مزانشیمی بدن ساخته می‌شود. مهم‌ترین عملکرد این فاکتور افزایش رگ‌زایی است. بررسی انجام شده در مدل حیوانی MS نشان داد سلول‌های بنیادی مزانشیمی با افزایش ترشح HGF و افزایش بیان گیرنده‌های مربوطه (C-Met) موجب گسترش سلول‌های عصبی و میلین‌سازی مجدد می‌شوند (۱۰۸). هرچند که این روش در کاهش علائم بالینی بیماری مفید می‌باشد، اما یکی از معایب این روش نیمه‌عمر کوتاه HGF است (۱۰۹).

سکتهٔ مغزی

کاربرد ESCs در سکتهٔ مغزی

اثرات درمانی این سلول‌ها در مدل‌های حیوانی برای بهبود عملکرد سکتهٔ مغزی از طریق مکانیسم‌هایی مانند تعدیل التهاب، تحریک عروق‌زایی، اثرات تروفیک، محافظت عصبی، و احتمالاً جایگزینی عصبی مشخص‌شده است (۸۱). درمان با استفاده از سلول‌های بنیادی رویکردی بالقوه و نوین در درمان سکتهٔ مغزی می‌باشد که نیازمند مطالعات بیشتری برای بهبود کارایی این روش درمانی است (۱۱۰). پیوند سلول‌های بنیادی رویانی یا سلول‌های نورونی مشتق از آن‌ها به داخل استریاتوم موش 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) شده است (۱۱۱). پیوند درون مغزی این سلول‌های بنیادی در موش یا کاهش در اندازهٔ ضایعهٔ سکته می‌تواند عملکرد حسی و حرکتی حیوان با MCA را بهبود بخشد (۱۱۲). از محدودیت‌ها در استفاده از ESCs می‌توان به تغییرات بدخیمی و تشکیل تراتوم اشاره کرد که به دلیل مباحث اخلاقی و منابع ناکافی، مطالعه در مورداستفاده از ESCs در درمان سکتهٔ مغزی را با چالش روبه‌رو ساخته است. بسیاری از مطالعات اثرات درمانی سلول‌های بنیادی و پیش‌ساز عصبی مشتق از سلول‌های بنیادی رویانی را در مدل‌های حیوانی سکته اثبات کرده‌اند. پس از پیوند سلولی، بهبود نقایص رفتاری، کاهش اندازهٔ ضایعه سکته و افزایش تمایز به سلول‌های عصبی گزارش‌شده است (۱۱۳-۱۱۵).

کاربرد MSCs در سکتهٔ مغزی

سلول‌های بنیادی مزانشیمی می‌توانند باعث افزایش فعال شدن tPA ها شوند و میزان PAI-1 را در ناحیهٔ مرزی سکتهٔ مغزی کاهش دهند که این نیز باعث تولید آکسون و سیناپتوفیزین می‌شود و در نهایت عملکرد مغز در مدل MCAO بهبود پیدا می‌کند (۵۸). همچنین سلول‌های بنیادی مزانشیمی باعث تعدیل پاسخ‌های التهابی و ایمنی (از مکانیسم‌های اصلی حمایت از نورون‌ها در سکتهٔ مغزی) می‌شوند. با توجه به پژوهش‌های اخیر، پس از تزریق داخل وریدی MSC در مدل MCA، میزان بیان TLR-4[32]، Mrna، IL18، مهارکننده- فعال‌کنندهٔ پلاسمینوژن ۱و شاخص‌های التهاب به‌طور معنی‌داری کاهش‌یافته است (۱۱۶). سلول‌های حاصل‌شده از سلول‌های بنیادی مغز استخوان می‌توانند ویژگی‌های عصبی را بپذیرند؛ اما این سلول‌ها غیرعادی هستند و این می‌تواند به این علت باشد که سلول‌های پیوند شده، به‌طور خودبه‌خودی با سلول‌های گیرنده ادغام شده و سپس فنوتیپ خود را به دست آورند. بااین‌حال، BMSC ها سبب بهبود عملکرد در مدل‌های تجربی سکتهٔ مغزی می‌شوند (۱۱۷).

نتیجه‌گیری

در این مقالهٔ مروری با بررسی تحقیقات انجام‌شده، اطلاعات کنونی در مورد انواع سلول‌های بنیادی مختلف، مزایا و معایب هرکدام در درمان بیماری‌های تحلیل برندهٔ عصبی و نحوهٔ عملکرد آن‌ها مورد بحث قرارگرفته است. در حال حاضر انواع مختلف سلول‌های بنیادی باقابلیت‌های بالا در رفع مشکلات سیستم عصبی می‌توانند امید به استفاده از روش‌های درمانی جدید برای درمان بیماری‌های تحلیل برندهٔ عصبی را به شکل چشم‌گیری افزایش دهد. اثرات مفید سلول‌های بنیادی شامل سیناپتوژنز، حفاظت عصبی، آنژیوژنز، پاسخ‌های ایمنی و ... است. اگرچه بیشتر مطالعات حیوانی نشان داده است که اختلال عملکرد عصبی پس از تجویز سلول‌های بنیادی مختلف

[29] Neuroprotective
[30] Metalloproteinase Inhibitor 3
[31] Hepatocyte Growth Factor
[32] Toll-like receptor 4

به‌طـور چشـمگیری بهبـود می‌یابـد توجـه بـه برخـی از مسـائل کلیـدی همچـون موقعیت‌یابـی ایـن سـلول‌ها، بقـا، ردیابـی، ایمنـی، میـزان اسـتفاده از سـلول‌ها و محـدودهٔ زمانی در فرآینـد درمـان بسـیار مؤثرنـد. بااین‌حـال انتخـاب سـلول مناسـب، هزینـهٔ بـالای درمـان و عـوارض جانبـی احتمالـی چالش‌هـای اصلـی در درمـان مبتنـی بـر سـلول‌های بنیـادی اسـت و تحقیقـات بیشـتری بـرای بهبـود کارایـی سـلول‌های بنیـادی در محیط‌هـای بالینـی موردنیـاز اسـت.

منابع

1. Ankeny DP, McTigue DM, Jakeman LB. Bone marrow transplants provide tissue protection and directional guidance for axons after contusive spinal cord injury in rats. Experimental neurology. 2004; 190(1): 17-31.

2. Ide C, Kitada M, Chakrabortty S, Taketomi M, Matsumoto N, Kikukawa S, et al. Grafting of choroid plexus ependymal cells promotes the growth of regenerating axons in the dorsal funiculus of rat spinal cord: a preliminary report. Experimental neurology. 2001; 167(2): 242-51.

3. Lee J, Kuroda S, Shichinohe H, Ikeda J, Seki T, Hida K, et al. Migration and differentiation of nuclear fluorescence-labeled bone marrow stromal cells after transplantation into cerebral infarct and spinal cord injury in mice. Neuropathology. 2003; 23(3): 169-80.

4. Sasaki M, Honmou O, Akiyama Y, Uede T, Hashi K, Kocsis JD. Transplantation of an acutely isolated bone marrow fraction repairs demyelinated adult rat spinal cord axons. Glia. 2001; 35(1): 26-34.

5. Zurita M, Vaquero J. Functional recovery in chronic paraplegia after bone marrow stromal cells transplantation. Neuroreport. 2004; 15(7): 1105-8.

6. Jones LL, Oudega M, Bunge MB, Tuszynski MH. Neurotrophic factors, cellular bridges and gene therapy for spinal cord injury. The Journal of physiology. 2001; 533(1): 83-9.

7. ramazi s, arani f, safaei a, abbasi z, heidari z, Ghasemian nafchi h, et al. The Role of Astrocytes in the Central Nervous System: Physiological and Pathophysiological Conditions. The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam. 2021; 9(2): 119-39.

8. SAHAB NS, MOHAMMAD SS, Kazemi H, MODARRES MSM, Aligholi H. Effect of injured brain extract on proliferation of neural stem cells cultured in 3-dimensional environment. 2015.

9. Hajali V, Moradi HR, Sahab Negah S. Neurotransmitters Play as a Key Role in Adult Neurogenesis. The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam. 2018; 6(4): 61-74.

10. Jabbarian M, Darvishi M, BARATI DP, Babakhani A, JAHANBAZI JAA, Roshanaei K. Differentiation of Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells into Neuron-Like Cells Affected by Extract of Ginger Officinale. 2017.

11. Webb AA, Ngan S, Fowler D. Spinal cord injury II: Prognostic indicators, standards of care, and clinical trials. The Canadian Veterinary Journal. 2010; 51(6): 598.

12. Bianco P, Riminucci M, Gronthos S, Robey PG. Bone marrow stromal stem cells: nature, biology, and potential applications. Stem cells. 2001; 19(3): 180-92.

13. Aeschbach R, Löliger J, Scott B, Murcia A, Butler J, Halliwell B, et al. Antioxidant actions of thymol, carvacrol, 6-gingerol, zingerone and hydroxytyrosol. Food and chemical toxicology. 1994; 32(1): 31-6.

14. Aktan F, Henness S, Tran VH, Duke CC, Roufogalis BD, Ammit AJ. Gingerol metabolite and a synthetic analogue Capsarol™ inhibit macrophage NF-κB-mediated iNOS gene expression and enzyme activity. Planta medica. 2006; 72(08): 727-34.

15. Ali BH, Blunden G, Tanira MO, Nemmar A. Some phytochemical, pharmacological and toxicological properties of ginger (Zingiber officinale Roscoe): a review of recent research. Food and chemical Toxicology. 2008; 46(2): 409-20.

16. Hassanpourezatti M, Nikookar Z. Stem Cells and their Applications for the Treatment of Injuries to the Central Nervous System. The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam. 2021; 9(3): 116-29.

17. Lindvall O, Björklund A. Cell replacement therapy: helping the brain to repair itself. NeuroRx. 2004; 1(4): 379.

18. Gage FH. Mammalian neural stem cells. Science. 2000; 287(5457): 1433-8.

19. Ourednik V, Ourednik J, Flax JD, Zawada WM, Hutt C, Yang C, et al. Segregation of human neural stem cells in the developing primate forebrain. Science. 2001; 293(5536): 1820-4.

20. Li R, Mather JP. Culture of pluripotent neural epithelial progenitor cells from e9 rat embryo. Methods in cell biology. 2008; 86: 227-40.

21. Jesuraj NJ, Santosa KB, Macewan MR, Moore AM, Kasukurthi R, Ray WZ, et al. Schwann cells seeded in acellular nerve grafts improve functional

recovery. Muscle & nerve. 2014; 49(2): 267-76.

22. Ghayour MB, Abdolmaleki A, Fereidoni M. Use of stem cells in the regeneration of peripheral nerve injuries: an overview. The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam. 2015; 3(1): 84-98.

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

24. Rodrigues MCO, Rodrigues AA, Glover LE, Voltarelli J, Borlongan CV. Peripheral nerve repair with cultured schwann cells: getting closer to the clinics. The Scientific World Journal. 2012.

25. García Ro, Aguiar J, Alberti E, de la Cuétara K, Pavón N. Bone marrow stromal cells produce nerve growth factor and glial cell line-derived neurotrophic factors. Biochemical and biophysical research communications. 2004; 316(3): 753-4.

26. Jiang Y, Henderson D, Blackstad M, Chen A, Miller RF, Verfaillie CM. Neuroectodermal differentiation from mouse multipotent adult progenitor cells. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2003; 100(suppl 1): 11854-60.

27. Jiang Y, Jahagirdar BN, Reinhardt RL, Schwartz RE, Keene CD, Ortiz-Gonzalez XR, et al. Pluripotency of mesenchymal stem cells derived from adult marrow. Nature. 2002; 418(6893): 41-9.

28. Cui L, Jiang J, Wei L, Zhou X, Fraser JL, Snider BJ, et al. Transplantation of embryonic stem cells improves nerve repair and functional recovery after severe sciatic nerve axotomy in rats. Stem cells. 2008; 26(5): 1356-65.

29. Yohn DC, Miles GB, Rafuse VF, Brownstone RM. Transplanted mouse embryonic stem-cell-derived motoneurons form functional motor units and reduce muscle atrophy. Journal of Neuroscience. 2008; 28(47): 12409-18.

30. Craff MN, Zeballos JL, Johnson TS, Ranka MP, Howard R, Motarjem P, et al. Embryonic stem cell-derived motor neurons preserve muscle after peripheral nerve injury. Plastic and reconstructive surgery. 2007; 119(1): 235-45.

31. Brüstle O. Building brains: neural chimeras in the study of nervous system development and repair. Brain Pathology. 1999; 9(3): 527-45.

32. Estiri H, Fallah A, Movahedin M. Mouse Embryonic Stem Cells Differentiation to Neuron-like Cells. The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam. 2013; 1(4): 9-16.

33. Edalatmanesh MA. A Review of the Breast Milk Properties with Emphasis on the Neuroprotective Potential of Human Breast-Derived Stem Cells. The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam. 2021; 9(2): 140-50.

34. 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.

35. 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.

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

37. 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.

38. Lee Y-S, Livingston Arinzeh T. Electrospun nanofibrous materials for neural tissue engineering. Polymers. 2011; 3(1): 413-26.

39. Bodega G, Suarez I, Rubio M, Fernandez B. Ependyma: phylogenetic evolution of glial fibrillary acidic protein (GFAP) and vimentin expression in vertebrate spinal cord. Histochemistry. 1994; 102(2): 113-22.

40. Klingemann H, Matzilevich D, Marchand J. Mesenchymal stem cells-sources and clinical applications. Transfusion Medicine and Hemotherapy. 2008; 35(4): 272-7.

41. Borhani-Haghighi M, Alipour F, Eshaghabadi A. Expression of Hepatocyte Markers in Wharton's Jelly Mesenchymal Stem Cells Using Mouse Liver Cell Extract. The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam. 2017; 5(2): 1-8.

42. 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.

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

44. 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.

45. Salem HK, Thiemermann C. Mesenchymal stromal cells: current understanding and clinical status. Stem cells. 2010; 28(3): 585-96.

46. 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.

47. Nakajima H, Uchida K, Guerrero AR, Watanabe S, Sugita D, Takeura N, et al. Transplantation of mesenchymal stem cells promotes an alternative pathway of macrophage activation and functional recovery after spinal cord injury. Journal of neurotrauma. 2012; 29(8): 1614-25.

48. Javdani M, Barzegar-Bafrouei A. The Key Role of Macrophages and Monocytes in Spinal Cord Injury: Development of Novel Therapeutic Approaches. The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam. 2020; 8(4): 90-102.

49. Fraser JK, Wulur I, Alfonso Z, Hedrick MH. Fat tissue: an underappreciated source of stem cells for biotechnology. Trends in biotechnology. 2006; 24(4): 150-4.

50. Barfi E, Tirraihi T, Darabi S. Transdifferentiation of Adipose Derived Stem Cells into Neural Stem/ Progenitor Cells by Neurosphere Cultivation Assay. The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam. 2014; 2(1): 5-16.

51. Chung C-S, Fujita N, Kawahara N, Yui S, Nam E, Nishimura R. A comparison of neurosphere differentiation potential of canine bone marrow-derived mesenchymal stem cells and adipose-derived mesenchymal stem cells. Journal of Veterinary Medical Science. 2013: 12-0470.

52. Sowa Y, Imura T, Numajiri T, Nishino K, Fushiki S. Adipose-derived stem cells produce factors enhancing peripheral nerve regeneration: influence of age and anatomic site of origin. Stem cells and development. 2012; 21(11): 1852-62.

53. Carlson KB, Singh P, Feaster MM, Ramnarain A, Pavlides C, Chen ZL, et al. Mesenchymal stem cells facilitate axon sorting, myelination, and functional recovery in paralyzed mice deficient in Schwann cell-derived laminin. Glia. 2011; 59(2): 267-77.

54. Marconi S, Castiglione G, Turano E, Bissolotti G, Angiari S, Farinazzo A, et al. Human adipose-derived mesenchymal stem cells systemically injected promote peripheral nerve regeneration in the mouse model of sciatic crush. Tissue Engineering Part A. 2012; 18(11-12): 1264-72.

55. Arzanipur Y, Abdolmaleki A, Asadi A, Zahri S. Synthesis, Characterization, Evaluation of Supportive Properties, and Neuroprotective Effects of Cerium Oxide Nanoparticles as a Candidate for Neural Tissue Engineering. The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam. 2021; 9(3): 55-63.

56. Cheng K-H, Kuo T-L, Kuo K-K, Hsiao C-C. Human adipose-derived stem cells: Isolation, characterization and current application in regeneration medicine. Genomic Medicine, Biomarkers, and Health Sciences. 2011; 3(2): 53-62.

57. Huang T, He D, Kleiner G, Kuluz JT. Neuron-like differentiation of adipose-derived stem cells from infant piglets in vitro. The journal of spinal cord medicine. 2007; 30(sup1): S35-S40.

58. Wang C-Y, Yang F, He X-P, Je H-S, Zhou J-Z, Eckermann K, et al. Regulation of neuromuscular synapse development by glial cell line-derived neurotrophic factor and neurturin. Journal of Biological Chemistry. 2002; 277(12): 10614-25.

59. Greish S, Abogresha N, Abdel-Hady Z, Zakaria E, Ghaly M, Hefny M. Human umbilical cord mesenchymal stem cells as treatment of adjuvant rheumatoid arthritis in a rat model. World journal of stem cells. 2012; 4(10): 101.

60. Wang M, Yang Y, Yang D, Luo F, Liang W, Guo S, et al. The immunomodulatory activity of human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells in vitro. Immunology. 2009; 126(2): 220-32.

61. Talwadekar MD, Kale VP, Limaye LS. Placenta-derived mesenchymal stem cells possess better immunoregulatory properties compared to their cord-derived counterparts-a paired sample study. Scientific reports. 2015; 5(1): 1-12.

62. Borhani-Haghighi M, Talaei-Khozani T, Ayatollahi M, Vojdani Z. Wharton's Jelly-derived mesenchymal stem cells can differentiate into hepatocyte-like cells by HepG2 cell line extract. Iranian journal of medical sciences. 2015; 40(2): 143.

63. Gökhan Ş, Mehler MF. Basic and clinical neuroscience applications of embryonic stem cells. The Anatomical Record: An Official Publication of the American Association of Anatomists. 2001; 265(3): 142-56.

64. Alessandri G, Emanueli C, Madeddu P. Genetically engineered stem cell therapy for tissue regeneration. Annals of the New York

Academy of Sciences. 2004; 1015(1): 271-84.

65. Khaksar Z, Negah SS, Sadeghi SM. Effects of a self-assembling peptide nanofiber containing laminin motif on survival and proliferation of embryonic rat neural stem cells. Shefaye Khatam. 2016; 4(2): 55-64.

66. Heine W, Conant K, Griffin JW, Höke A. Transplanted neural stem cells promote axonal regeneration through chronically denervated peripheral nerves. Experimental neurology. 2004; 189(2): 231-40.

67. Xiong Y, Zeng Y-S, Zeng C-G, Du B-l, He L-M, Quan D-P, et al. Synaptic transmission of neural stem cells seeded in 3-dimensional PLGA scaffolds. Biomaterials. 2009; 30(22): 3711-22.

68. Yang Q, Mu J, Li Q, Li A, Zeng Z, Yang J, et al. A simple and efficient method for deriving neurospheres from bone marrow stromal cells. Biochemical and biophysical research communications. 2008; 372(4): 520-4.

69. Bjugstad KB, Teng YD, Redmond Jr DE, Elsworth JD, Roth RH, Cornelius SK, et al. Human neural stem cells migrate along the nigrostriatal pathway in a primate model of Parkinson's disease. Experimental neurology. 2008; 211(2): 362-9.

70. Baghishani F, Sahab Negah S. The role of neurogenesis in anxiety disorders. Shefaye Khatam. 2017; 5(2): 98-109.

71. Negah SS, Eshaghabadi A, Mohammadzadeh E. The neuroprotective role of progesterone in traumatic brain injury; reduction of inflammatory cytokines. Neurosci J Shefaye Khatam. 2015; 3: 139-50.

72. Pasand Mozhdeh H, Zeynali B, Aligholi H, Kashani Radgerdi I, Sahab Negah S, Hassanzadeh G. The effect of intracerebroventricular administration of streptozocin on cell proliferation in subventricular zone stem cells in a rat model of alzheimer's disease. The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam. 2015; 3(4): 80-6.

73. Jahan-Abad AJ, Morteza-Zadeh P, Negah SS, Gorji A. Curcumin attenuates harmful effects of arsenic on neural stem/progenitor cells. Avicenna journal of phytomedicine. 2017; 7(4): 376.

74. Alexander T, Arnold R, Hiepe F, Radbruch A. Resetting the immune system with immunoablation and autologous haematopoietic stem cell transplantation in autoimmune diseases. Clin Exp Rheumatol. 2016; 34(4 Suppl 98): 53-7.

75. Simonsen CS, Hansen G, Piehl F, Edland A. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy occurring after autologous haematopoietic stem cell transplantation for multiple sclerosis. Multiple Sclerosis Journal-Experimental, Translational and Clinical. 2016; 2: 2055217316658304.

76. Wang S, Bates J, Li X, Schanz S, Chandler-Militello D, Levine C, et al. Human iPSC-derived oligodendrocyte progenitor cells can myelinate and rescue a mouse model of congenital hypomyelination. Cell stem cell. 2013; 12(2): 252-64.

77. Greenberg ML, Weinger JG, Matheu MP, Carbajal KS, Parker I, Macklin WB, et al. Two-photon imaging of remyelination of spinal cord axons by engrafted neural precursor cells in a viral model of multiple sclerosis. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2014; 111(22): E2349-E55.

78. Bogoslovsky T, Spatz M, Chaudhry A, Maric D, Luby M, Frank J, et al. Circulating CD133+ CD34+ progenitor cells inversely correlate with soluble ICAM-1 in early ischemic stroke patients. Journal of Translational Medicine. 2011; 9(1): 1-7.

79. Paczkowska E, Gołąb-Janowska M, Bajer-Czajkowska A, Machalińska A, Ustianowski P, Rybicka M, et al. Increased circulating endothelial progenitor cells in patients with haemorrhagic and ischaemic stroke: the role of endothelin-1. Journal of the Neurological Sciences. 2013; 325(1-2): 90-9.

80. Vazifehkhah S, Karimzadeh F. Parkinson Disease: from Pathophysiology to the Animal Models. The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam. 2016; 4(3): 91-102.

81. Zhang ZG, Chopp M. Neurorestorative therapies for stroke: underlying mechanisms and translation to the clinic. The lancet neurology. 2009; 8(5): 491-500.

82. Abd-Elhalem SS, Haggag NZ, El-Shinnawy NA. Bone marrow mesenchymal stem cells suppress IL-9 in adjuvant-induced arthritis. Autoimmunity. 2018; 51(1): 25-34.

83. Moradian H, Keshvari H, Fasehee H, Dinarvand R, Faghihi S. Combining NT3-overexpressing MSCs and PLGA microcarriers for brain tissue engineering: a potential tool for treatment of Parkinson's disease. Materials Science and Engineering: C. 2017; 76: 934-43.

84. Arbab AS, Frenkel V, Pandit SD, Anderson SA, Yocum GT, Bur M, et al. Magnetic resonance imaging and confocal microscopy studies of magnetically labeled endothelial progenitor cells trafficking to sites of tumor angiogenesis. Stem Cells. 2006; 24(3): 671-8.

85. Alfonso J, Agüero F, Sanchez DO, Flugge G, Fuchs E, Frasch AC, et al. Gene expression analysis in the hippocampal formation of tree shrews chronically treated with cortisol. Journal of neuroscience research. 2004; 78(5): 702-10.

86. Ahmed HH, Salem AM, Atta HM, Eskandar EF, Farrag ARH, Ghazy MA, et al. Updates in the pathophysiological mechanisms of Parkinson's disease: emerging role of bone marrow mesenchymal stem cells. World journal of stem cells. 2016; 8(3): 106.

87. Yan M, Sun M, Zhou Y, Wang W, He Z, Tang D, et al. Conversion of human umbilical cord mesenchymal stem cells in Wharton's jelly to dopamine neurons mediated by the Lmx1a and neurturin in vitro: potential therapeutic application for Parkinson's disease in a rhesus monkey model. PloS one. 2013; 8(5): e64000.

88. Choi HS, Kim HJ, Oh J-H, Park H-G, Ra JC, Chang K-A, et al. Therapeutic potentials of human adipose-derived stem cells on the mouse model of Parkinson's disease. Neurobiology of Aging. 2015; 36(10): 2885-92.

89. Wolff EF, Mutlu L, Massasa EE, Elsworth JD, Eugene Redmond Jr D, Taylor HS. Endometrial stem cell transplantation in MPTP-exposed primates: an alternative cell source for treatment of P arkinson's disease. Journal of cellular and molecular medicine. 2015; 19(1): 249-56.

90. Mayeux R, Stern Y. Epidemiology of Alzheimer disease. Cold Spring Harbor perspectives in medicine. 2012; 2(8): a006239.

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

92. Babaei Abraki S, Chavoshi-Nezhad S. Alzheimer's Disease: The Effect of Nrf2 Signaling Pathway on Cell Death Caused by Oxidative Stress. The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam. 2015; 3(1): 145-56.

93. Calderon-Garcidueñas AL, Duyckaerts C. Alzheimer disease. Handbook of clinical neurology. 2018; 145: 325-37.

94. Lee NK, Yang J, Chang EH, Park SE, Lee J, Choi SJ, et al. Intra-arterially delivered mesenchymal stem cells are not detected in the brain parenchyma in an Alzheimer's disease mouse model. PLoS One. 2016; 11(5): e0155912.

95. Xie Z-H, Liu Z, Zhang X-R, Yang H, Wei L-F, Wang Y, et al. Wharton's Jelly-derived mesenchymal stem cells alleviate memory deficits and reduce amyloid-β deposition in an APP/PS1 transgenic mouse model. Clinical and experimental medicine. 2016; 16(1): 89-98.

96. Li W, Li K, Gao J, Yang Z. Autophagy is required for human umbilical cord mesenchymal stem cells to improve spatial working memory in APP/PS1 transgenic mouse model. Stem Cell Research & Therapy. 2018; 9(1): 1-16.

97. Yang H, Xie ZH, Wei LF, Yang HN, Yang SN, Zhu ZY, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cell-derived neuron-like cells rescue memory deficits and reduce amyloid-beta deposition in an AβPP/PS1 transgenic mouse model. Stem cell research & therapy. 2013; 4(4): 1-14.

98. Heneka MT, Carson MJ, El Khoury J, Landreth GE, Brosseron F, Feinstein DL, et al. Neuroinflammation in Alzheimer's disease. The Lancet Neurology. 2015; 14(4): 388-405.

99. Yang H, Yang H, Xie Z, Wei L, Bi J. Systemic transplantation of human umbilical cord derived mesenchymal stem cells-educated T regulatory cells improved the impaired cognition in AβPPswe/PS1dE9 transgenic mice. PloS one. 2013; 8(7): e69129.

100. Cui Y, Ma S, Zhang C, Cao W, Liu M, Li D, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cells transplantation improves cognitive function in Alzheimer's disease mice by decreasing oxidative stress and promoting hippocampal neurogenesis. Behavioural Brain Research. 2017; 320: 291-301.

101. Nobakht M, Najafzadeh N, Safari M, Rahbar Roshandel N, Delaviz H, Joghataie MT, et al. Bulge cells of rat hair follicles: isolation, cultivation, morphological and biological features. Yakhteh. 2010: 51-8.

102. Tomokiyo A, Hynes K, Gronthos S, Wada N, Bartold PM. Is There a Role for Neural Crest Stem Cells in Periodontal Regeneration? Current Oral Health Reports. 2015; 2(4): 275-81.

103. Sakaue M, Sieber-Blum M. Human epidermal neural crest stem cells as a source of Schwann cells. Development. 2015; 142(18): 3188-97.

104. Karussis D, Karageorgiou C, Vaknin-Dembinsky A, Gowda-Kurkalli B, Gomori JM, Kassis I, et al. Safety and immunological effects of mesenchymal stem cell transplantation in patients with multiple sclerosis and amyotrophic lateral sclerosis. Archives of neurology. 2010; 67(10): 1187-94.

105. Uccelli A, Laroni A, Freedman MS. Mesenchymal stem cells for the treatment of multiple sclerosis and other neurological diseases. The Lancet Neurology. 2011; 10(7): 649-56.

106. Ghaemi A, Babaei Abraki S, Ghasemi S, Sajadian A, Togha M. Immunomodulatory Role of Mesenchymal Stem Cells against Multiple Sclerosis. The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam. 2014; 2(4): 60-70.

107. Pati S, Gerber MH, Menge TD, Wataha KA, Zhao Y, Baumgartner JA, et al. Bone marrow derived mesenchymal stem cells inhibit inflammation and

preserve vascular endothelial integrity in the lungs after hemorrhagic shock. PloS one. 2011; 6(9): e25171.

108. Bai L, Lennon DP, Caplan AI, DeChant A, Hecker J, Kranso J, et al. Hepatocyte growth factor mediates mesenchymal stem cell-induced recovery in multiple sclerosis models. Nature neuroscience. 2012; 15(6): 862-70.

109. Lutz SE, Lengfeld J, Agalliu D. Stem cell-based therapies for multiple sclerosis: recent advances in animal models and human clinical trials. Regenerative medicine. 2014; 9(2): 129-32.

110. Alavian F, Ghasemi S. Stem Cell-Based Stroke Treatment. The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam. 2019; 8(1): 99-110.

111. 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; 407(1): 74-9.

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

113. Hao L, Zou Z, Tian H, Zhang Y, Zhou H, Liu L. Stem cell-based therapies for ischemic stroke. BioMed research international. 2014; 2014.

114. Yousuf Y, Amini-Nik S, Jeschke MG. Use of Stem Cells in Acute and Complex Wounds. Pancreas, Kidney and Skin Regeneration: Springer; 2017. p. 195-226.

115. 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.

116. 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): 1-16.

117. 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.