www.mums.ac.ir
Medical Journal of Mashhad
University of Medical Sciences
Vol. 60, No. 3 P: 549-566
July-Aug 2017

مجله دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی مشهد
سال ۶۰، شماره ۳
مرداد – شهریور۹۶، صفحه ۵۶۶-۵۴۹

مقاله مروری

نقش باالقوه نورون زایی در درمان آلزایمر

تاریخ دریافت: ۹۶/۰۴/۰۱- تاریخ پذیرش:۹۶/۰۵/۰۱

فرزین ناصری[۱]
امیرمحمود احمدزاده[۱]
سجاد سحاب نگاه[۱،۲*]

۱-دپارتمان علوم اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
۲-مرکز تحقیقات علوم اعصاب شفا، بیمارستان خاتم الانبیاء، تهران، ایران.

* دپارتمان علوم اعصاب، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
تلفن: 09129273021
Email: sahabnegahs@mums.ac.ir

خلاصه

مقدمه

بیماری آلزایمر شایع‌ترین شکل دمانس در افراد سالخورده است. ویژگی‌های آسیب‌شناسی بافتی آن انباشت برون سلولی پروتئین آمیلوید بتا و هایپرفسفولاریزاسیون پروتئین تاو است. باور بر این است که این بیماری تحلیل برنده نورونی با اختلال عملکرد سیناپسی و مرگ نورونی پیاپی آغاز می‌شود. پژوهشگران اعتقاد دارند که نورون زایی در بزرگسالی مشاهده می‌شود؛ بنابراین جبران نورون‌های از دست رفته می‌تواند یک رویکرد درمانی برای بهبود و کنترل آلزایمر باشد. رشته در حال توسعه سلول‌های بنیادی، پتانسیل درمانی بزرگی را برای بیماری‌های مزمن نورولوژیک مانند آلزایمر به خصوص اگر با رویکردهای درمانی چند هدفی همراه باشد پیشنهاد می‌دهد. نشان داده شده است که محیط غنی اثرات مثبتی را در عملکرد شناختی بیماران از طریق چند مکانیسم از جمله تنظیم نورون زایی دارد.

نتیجه گیری

پیشرفت‌های صورت گرفته در نورون زایی، سلول بنیادی درمانی و محیط غنی در آلزایمر در این مقاله مرور شده اند و چالش‌های احتمالی استفاده از این درمان‌ها در آلزایمر بحث شده اند.

کلمات کلیدی

نورون زایی، بیماری آلزایمر، سلول‌های بنیادی عصبی، محیط غنی

پی نوشت: این مطالعه فاقد تضاد منافع می‌باشد.

مقدمه

با توجه به تغییر الگوی بیماری‌ها با پیشرفت‌های صورت گرفته در کشورهای صنعتی و افزایش میانگین طول عمر افراد، شیوع بیماری‌های تحلیل برنده نورونی به طرز نگران کننده‌ای رو به زیاد شدن است (۱). امروزه نزدیک به ۴۴ میلیون نفر در سراسر جهان به بیماری آلزایمر مبتلا هستند. تخمین زده شده است که شیوع آلزایمر و بیماری‌های دمانس مربوطه تا سال ۲۰۵۰ به بیش از ۱۳۰ میلیون مورد برسد که می‌تواند هزینه و بار بسیار نگران کننده‌ای را به جوامع تحمیل کند. هزینه مربوط به نگهداری، درمان و از کار افتادگی این بیماری در سال ۲۰۱۶ در جهان، ۸۱۸ میلیارد دلار تخمین زده شده است (۲). با توجه به گزارش‌های سازمان جهانی بهداشت درسال ۲۰۱۴، در ایران سالانه ۴۰۰۰ مرگ و میر مربوط به آلزایمر رخ می‌دهد (۳).برای مطالعه بیشتر در مورد اپیدمیولوژی آلزایمر و دمانس به گزارش-های سالیانه بنیاد آلزایمر*(Alzheimer's Association)* مراجعه کنید (۴).

بیماری آلزایمر اصلی‌ترین دلیل دمانس است که بیش از ۷۰ درصد موارد آن را تشکیل می‌دهد. این بیماری تحلیل برنده نورونی با انباشت خارج سلولی پروتئین آمیلوید بتا و انباشت بین نورونی پروتئین تاو همراه است که به کاهش تراکم سیناپسی و از بین رفتن نورون‌ها می‌انجامد که از علائم آن فراموشی گسترده، تغییر در شخصیت و ناتوانی در انجام امور روزمره است (۵).

به دلیل شناخت ناقص ما از مکانیسم ایجاد این بیماری، درمان-های موجود صرفاً درمان هایی علامتی هستند که در دراز مدت اثرات درمانی خوبی را نشان نداده‌اند (۵). در حال حاضر در دسته درمان‌های دارویی، مهار کننده‌های استیل کولین یکی از خط‌های اول درمانی هستند که اثرات مثبتی در عملکردهای شناختی بیماران دارند و همچنین احتمالاً پاتولوژی آمیلوید بتا و پروتئین تاو را نیز بهبود می‌بخشد. از این دسته داروها فقط ۴ دارو دارای تاییدیه *FDA*[1] آمریکا هستند؛ *tacrine*و*donepezil,galantamine,rivastigmine* . این داروها فقط درمانی علامتی ارائه می‌دهند و برای موارد خفیف تا متوسط این بیماری تایید می‌شوند (۶). این داروها به واسطه اثرات پروکولینرژیک خود، اثرات جانبی گوارشی زیادی را به همراه دارند که می‌توان به مواردی چون تهوع، اسهال و استفرغ اشاره کرد. ممانتین که برای درمان موارد متوسط تا پیشرفته استفاده می‌شود، به عنوان دارویی که مسیر گلوتاماترژیک را هدف قرار می‌دهد فاقد این اثرات پروکولینرژیک است (۷-۶). یکی از علامت‌هایی که در این بیماری دیده می‌شود و احتمال می‌رود که در پاتولوژی این بیماری نقش داشته باشد، اختلال در نورون زایی درون مغز است (۸). برای یافتن و استفاده از درمان‌های ریشه‌ای می‌توان افزایش نورون زایی را به عنوان یکی از نقاط هدف درمانی در نظر گرفت (۱۰-۹).

تلاش برای یافتن درمانی برای رفع علل اصلی آلزایمر پژوهشگران را به طراحی مطالعاتی بر روی واکسن‌ها و پادتن هایی علیه آمیلوید بتا واداشته است. در حال حاضر مطالعات کارآزمایی‌های بالینی متعددی با استفاده از این روش در حال انجام هستند (۶). یکی از این مطالعات بررسی *Sulanezumab* به عنوان آنالوگ انسانی آنتی بادی مونوکلونال علیه آمیلوید بتا هست که شامل دو مطالعه کارآزمایی فاز ۳ بود. این مطالعات سودمندی معناداری برای *Sulamezumab* نشان نداد (۱۱).

از رویکردهای جدیدتر برای درمان آلزایمر می‌توان به مداخلات تغذیه‌ای اشاره کرد. هرچند برخی مطالعات تاثیر مثبت رژیم غذایی مدیترانه‌ای را نشان داده است، اما اطلاعات فعلی برای تجویز این نوع درمان ناکافی است. فعالیت فیزیکی نیز در کارآزمایی‌های بالینی زیادی مورد بررسی قرار گرفته است که علیرغم تفاوت‌های زیاد در شیوه انجام آن‌ها، اثرات کلی مثبتی را در عملکرد شناختی و روزمره نشان داده است(۷).

از جدیدترین راهکارهای درمانی که در مطالعات زیادی بر روی نمونه‌های حیوانی مورد بررسی قرار گرفته و نتیجه مثبتی نیز نشان

[1]Food and Drug Administration

داده است، سلول درمانی و استفاده از سلول‌های بنیادی است که قدم بعدی برای این مطالعات، طراحی مطالعات انسانی با پیدا کردن بهترین نوع سلول بنیادی برای تزریق است (۱۰، ۱۴-۱۲). به نظر می‌رسد که مکانیسم عملکرد این سلولها مربوط به تغییرات اندوژنی است که این سلول‌ها عمدتاً از طریق افزایش ترشح فاکتورهای رشد مغزی و افزایش نورون زایی درون زا اعمال می‌کنند و به جایگزینی سلول‌های از بین رفته کمتر برمی‌گردد (۱۶-۱۵).

با توجه به کاربرد سلول‌های بنیادی در درمان بیماری‌های دستگاه اعصاب مرکزی و با توجه به نقش زمینه‌ای اختلالات نورون زایی در بیماری آلزایمر، در این مقاله به مرور مطالعات انجام شده، نقاط مداخله‌ای احتمالی در مورد نورون زایی و سلول درمانی با کمک سلول‌های بنیادی بحث خواهیم کرد (۱۷).

نورون زایی در مغز بالغین

شواهد اولیه مبنی بر ادامه یافتن نورون زایی در بالغین به دهه‌ی ۱۹۶۰ بر می‌گردد. در این سال آلتمَن[1] و همکارانش برای اولین بار ادعا کردند که تشکیل نورون‌های جدید در مغز بالغین ادامه می‌یابد (۱۸). این موضوع دهه‌ها مورد بحث و بررسی بوده است تا این که سرانجام در اواسط دهه ی ۱۹۹۰ میلادی، مشخص گردید که مغز پستانداران بالغ تعداد زیادی سلول بنیادی/ پیش ساز عصبی (NSPCs[2]) دارد. این سلول‌ها توانایی تشکیل نورون‌های جدید را در سرتاسر طول زندگی دارند (۱۹). آلتمَن در بررسی نورون زایی از [^{3}H]-thymidine استفاده کرد اما در دهه‌ی۱۹۹۰، محققان روش‌های دیگری مانند استفاده از ویروس‌های رتروویرال و یا BrdU[3] را به کار گرفتند (۲۰).

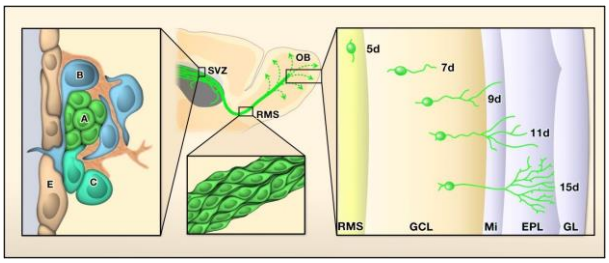
فرایند افزودن نورون‌های جدید به مدارهای نورونی پیشین، نورون زایی نام دارد. این فرآیند در تمام نواحی مغز رخ نمی‌دهد بلکه محدود به دو ناحیه ی خاص است: ناحیه‌ی اول، ناحیه‌ی تحت بطنی (SVZ[4]) است که بطن‌های طرفی را مفروش می‌کند (تصویر ۱) و ناحیه ی دوم، تحت دانه‌ای شکنج دندانه دار (DG[5]) هیپوکامپ است (تصویر ۲) -(۲۲-۲۱). در هر دو محل نوروژنیک در مغز پستانداران گروهی از سلول‌های بنیادی وجود دارند که می‌توانند به انواع سلول‌های عصبی مجزا تبدیل شوند (۲۳).

NSPCsها در ناحیه‌ی SVZ مستقر هستند و بطن‌های طرفی را مفروش می‌کنند. این سلول‌ها در مجاورت سلول‌های اپاندیمی قرار دارند. این سلول‌های غیر فعال که تقسیم آهسته‌ای نیز دارند و به عنوان سلول‌های نوع B شناخته می‌شوند، مژه‌هایی دارند که به درون بطن برجسته می‌شوند و با عروق خونی ارتباط برقرار می‌کنند (۲۶-۲۴). در زمان فعال شدن، سلول‌های نوع B، NSPCsهای نوع C را بوجود می‌آورند که از سرعت تقسیم بالایی برخوردار هستند و نوروبلاست هایی را تشکیل می‌دهند که به آن‌ها سلول‌های نوع A می‌گویند. سلول‌های نوع A از SVZ خارج می‌شوند و در طول مسیر مهاجرتی قدامی (RMS[6]) به سمت پیاز بویایی (OB[7]) مهاجرت می‌کنند (تصویر ۱). سپس در آنجا این نورون‌های نابالغ به اینترنورون‌های گرانولار گابائرژیک، اینترنورون‌های پری گلومرولار دوپامینرژیک یا نورون‌های ژوکستاگلومرولار گلوتاماترژیک تمایز می‌یابند و وارد مدارهای نورونی آن محل می‌شوند (۲۸-۲۷).

مطالعات در جوندگان نشان داده‌اند که این فرایند روزانه هزاران نوروبلاست را ایجاد می‌کند اما فقط درصد کمی از آن‌ها زنده می‌مانند و وارد مدارهای OB می‌شوند (۲۷).

---

[1] Altman
[2] Neural stem/progenitor cell
[3] Bromodeoxyuridine
[4] Subventricular zone
[5] Dentate gyrus
[6] Rostral migratory stream
[7] Olfactory bulb

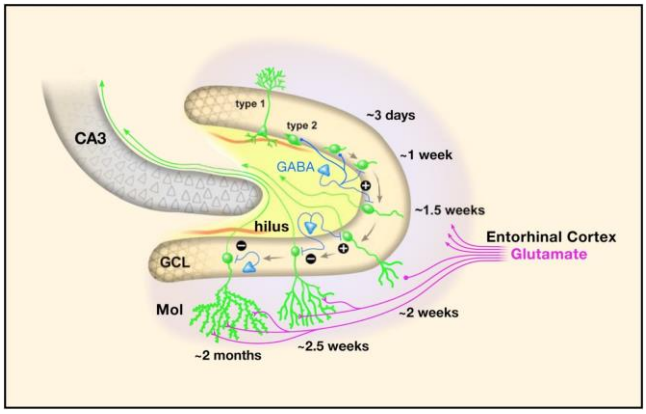


تصویر ۱. نورون زایی در ناحیه ی تحت بطنی. سلول‌های پیش ساز (A-C) در ناحیه‌ی تحت بطنی در مجاورت سلول‌های اپاندیمی (E) که بطن‌های جانبی را می‌پوشانند قرار دارند و با تیغه‌ی پایه‌ای که از عروق موضعی کشیده می‌شود در تعامل هستند. نورون‌های جدید از طریق مهاجرت‌های زنجیره‌ای به OB می‌روند و پیش از انتگراسیون به عنوان نورون‌های گرانولی در لایه ی سلولی گرانولر و نورون‌های پری گلومرولار (در تصویر نشان داده نشده اند) در لایه ی گلومرولار، دچار تکامل مورفولوژیک و فیزیولوژیک می‌شوند. مخفف‌ها: SVZ: ناحیه‌ی تحت بطنی، RMS: جریان مهاجرتی قدامی، OB: پیاز بویایی، GCL: لایه‌ی سلولی گرانولر، Mi: لایه‌ی سلولی میترال، EPL : لایه‌ی شبکه‌ای خارجی، GL: لایه‌ی گلومرولار (۲۹).

در هیپوکامپ انسان بالغ، NSPCsها در ناحیه‌ی تحت دانه‌ای [1] SGZشکنج دندانه‌دار مستقر هستند و سلول‌های عصبی گرانولار را در طی یک فرایند چند مرحله‌ای ایجاد می‌کنند (تصویر ۲). دونوع NSPCs در ناحیه‌ی SGZ شناخته شده است: نوع ۱ و نوع ۲. این سلول‌ها براساس تفاوت‌هایی ازجمله تقسیم سلولی، بیان انواع خاصی از مارکرهای مولکولی و همچنین مورفولوژی ازیکدیگر مجزا می‌شوند (۲۲). NSPCs-های نوع ۱ که نسبتاً غیر فعال هستند، یک زایده‌ی شعاعی دارند که از GCL می‌گذرد و وارد لایه‌ی مولکولی (ML[2]) می‌شود (۳۰،۳۱). این سلول‌ها می‌توانند NSPCsهای نوع ۲ را بوجود بیاورند که سلول‌هایی دارای قدرت تقسیم و غیر شعاعی هستند. سلول‌های نوع ۲، نوروبلاست‌ها را ایجاد می‌کنند که در هنگام تمایز زوایدی از آن‌ها منشعب می‌شود (۳۲). نورون‌های نابالغ پس از حدود ۳ هفته یک توده‌ی بزرگ از دندریت‌ها را وارد لایه‌ی مولکولی می‌کنند و همچنین یک آکسون را نیز وارد hilus می‌کنند که این آکسون تا سلول‌های هدف در hilus و منطقه‌ی CA3 امتداد می‌یابد (۳۵-۳۳).

[1]Subgranular zone

[2]Molecular layer



تصویر ۲. نورون زایی در شکنج دندانه‌ای هیپوکامپ. سلول‌های پیش ساز نوع ۱ و نوع ۲ در SGZ به وسیله ی مورفولوژی مجزای خود و بیان مارکر های مولکولی خاص خود شناسایی می‌شوند. نورون‌های جدید مراحل تکاملی مورفولوژیک و فیزیولوژیک متعددی را طی می‌کنند. در طی هفته‌ی سوم پس از تشکیل نورون‌های جدید، همراه با رشد خارهای دندریتی ورودی‌های تحریکی گابا (آبی) به ورودی‌های مهاری گابا و ورودی‌های تحریکی گلوتامات به نورون‌های جدید، تغییر می‌یابند. سلول‌های پیش ساز در شکنج دندانه‌ای هیپوکامپ تحت تاثیر آستروسیت‌های موضعی (در تصویر نشان داده نشده‌اند) و عروق (قرمز) هستند. مخفف ها: GCL: لایه‌ی سلولی گرانولر، ML: لایه ی مولکولی، CA[3]: شاخ آمون (۲۹).

دندریت‌ها پیام‌ها را از قشر انتورینال دریافت می‌کنند و آکسون، پیام‌ها را به اینترنورون‌های hillar، سلول‌های هرمی CA3 و سلول‌های خزه‌ای می‌فرستند (۳۴،۳۵). بر اساس یافته‌های Cameron و همکارانش، روزانه ۹۰۰۰ سلول جدید با میزان بقای ۵۰ درصد در ناحیه‌ی تحت گرانولار مغز موش بالغ تشکیل می‌شود (۳۶). در انسان، نورون‌زایی در ناحیه‌ی زایای هیپوکامپ در سراسر طول زندگی ادامه می‌یابد و روزانه هزاران نورون جدید را می‌سازد (۳۷).

فاکتورهای درون سلولی و خارج سلولی بسیاری شناخته شده‌اند که نورون‌زایی را کنترل می‌کنند (جدول ۱). از جمله‌ی این عوامل می‌توان به مسیر پیام رسانی Notch[4] (۳۸،۳۹)، مسیر پیام رسانی Wnt[5] (۴۰)، فعالیت رونویسی Sox2[6] (۴۱،۴۲) و

[3] Cornu ammonis

[4]مسیر پیام رسانی notch در تکامل و بازسازی بافتی نقش دارد و آن را تنظیم می کند

[5]مسیر پیام رسانی Wnt اعمال متعددی از جمله تحریک میتوژنیک، تعیین سرنوشت سلولی و تمایز را انجام می دهد

[6] SRY (sex determining region Y)-box 2

فرایندهای متابولیکی لیپیدها اشاره کرد (۴۳). پس از این مراحل اولیه، نورون‌های نابالغ شروع به تمایز یافتن می‌کنند. این فرایند با دقت و ظرافت زیادی تنظیم می‌شود. در هیپوکامپ، ژن‌های proneural مانند NeuroD1[1]، Prox1[2] و فاکتورهای رونویسی SoxC[3] برای وقوع تمایز لازم‌اند در حالی که ژن‌هایی مانند Cdk5[4] و Disc1[5] برای بلوغ و انتگراسیون نورون‌ها مورد نیاز هستند. جالب توجه است که فعالیت نورونی نقش مهمی در مراحل مختلف نورون زایی ایفا می‌کند. NSPCsهای غیر فعال می‌توانند توسط ورودی‌های گابائرژیک تحریکی فعال شوند (۴۴). همچنین انتگراسیون نورون‌های جدید داخل مدارهای هیپوکامپی به پاسخ گیرنده‌های NMDA به گلوتامات وابسته است (۴۵). حدود ۳ تا ۶ هفته پس از تشکیل سلول‌های جدید، این سلول‌ها وارد مدارهای DG و OB می‌شوند و می‌توانند عملکرد خود را انجام دهند (۴۶،۴۷).

در مطالعات گوناگون نشان داده شده است که عوامل گوناگون مولکولی، بیوشیمیایی و فیزیکی می‌توانند در نورون زایی موثر باشند (تصویر ۳). از جمله عوامل مولکولی می‌توان p38MAPKalpha (p38α)، BubR1[6] و گالانین را نام برد.

p38α آنزیمی‌است که توسط ژن MAPK14[7] کد می‌شود. از آنجایی که پیر شدن سلول‌های بنیادی همزمان با افزایش فعالیت مسیر سیگنالینگ p38α اتفاق می‌افتد، در مطالعه‌ای نشان داده شده است که مهار p38α می‌توان کاربرد درمانی در بیماری‌های شناختی مرتبط با پیری نظیر آلزایمر داشته باشد (۴۸).

مطالعه دیگری نشان داده است که سطح BubR1 (یک آنزیم کیناز در نقطه‌ی وارسی تقسیم میتوز است) در نورون زایی موثر است. کمبود این فاکتور همچنین باعث اختلال در بلوغ نورون‌ها و اختلال در مورفوژنز دندریت‌ها می‌شود (۴۹). از طرفی گالانین به عنوان یک ماده ی سیگنالینگ در SGZ عمل می‌کند و در نورون زایی هیپوکامپ موثر است (۵۰).

در بحث عوامل بیوشیمیایی می‌توان به Myricitrin که یک مهار کننده‌ی نیتریک اکساید است و S38093 که یک آنتاگونیست histamine H3 است اشاره کرد. Myricitrin تکثیر سلولی را در SVZ و SGZ تسهیل می‌کند (۵۱).

S38093 نیز نورون زایی را در هیپوکامپ بالغین افزایش می‌دهد و می‌تواند هدفی برای درمان نقص‌های شناختی باشد (۵۲)

همچنین در مطالعه‌ای نشان داده شده است که تمرینات فیزیکی می‌توانند بقای سلول‌های تازه تولید شده در هیپوکامپ را در جوندگان افزایش دهند (۵۳).

علاوه بر موارد ذکر شده، عوامل زیاد دیگری وجود دارند که می‌توانند در نورون زایی موثر باشند (جدول ۱). به نظر می‌رسد این عوامل می‌توانند هدف درمان بیماری‌های شناختی نظیر آلزایمر باشند.

SOX2یک فاکتور رونویسی است که نقش مهمی در ثبات سلول های بنیادی عصبی دارد.

[1]neurogenic differentiation 1

[2]Prospero homeobox protein 1

[3]فاکتور های رونویسی SOX4، SOX11 و SOX12 که به عنوان خانواده ی SOXC طبقه بندی می شوند

[4]cyclin-dependent kinase 5

[5]disrupted in schizophrenia 1

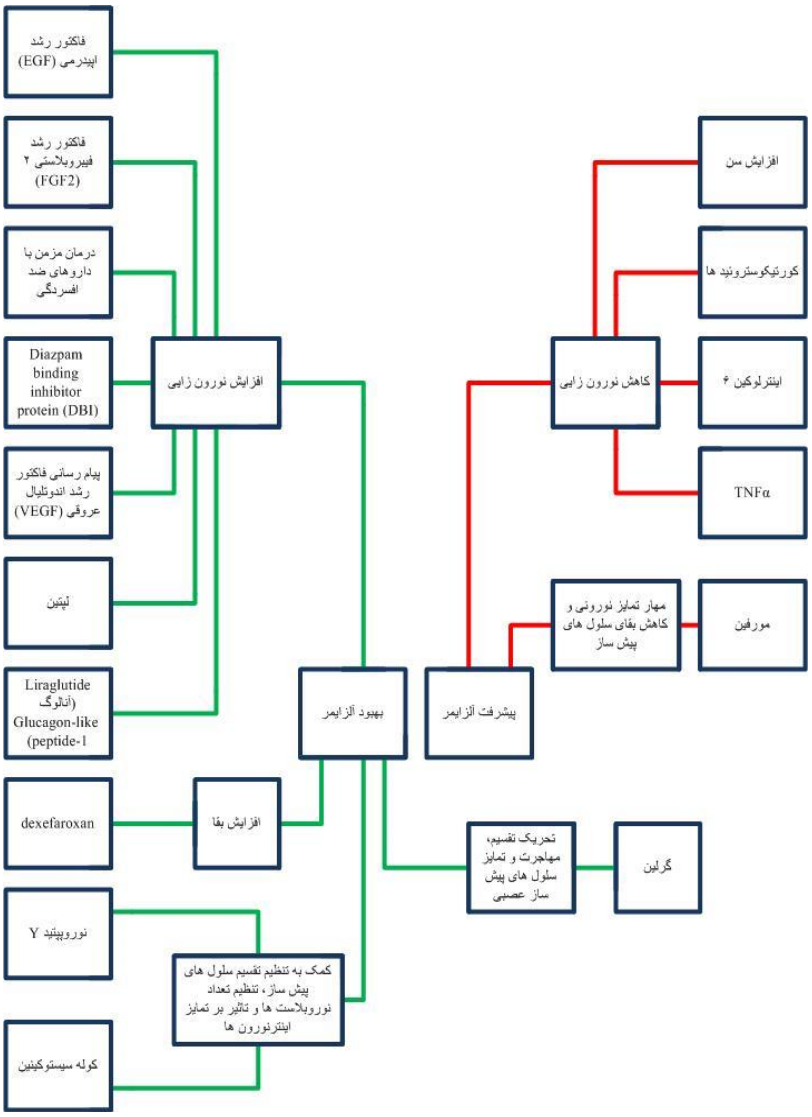
[6]budding uninhibited by benzimidazole-related 1

[7]Mitogen-activated protein kinase 14

جدول ۱. عوامل موثر در نورون زایی

عوامل موثر در نورون زایی	نتایج مطالعه	گونه مورد مطالعه	منبع
فاکتور رشد اپیدرمی (EGF[1])	افزایش تقسیم سلولی در SVZ	موش صحرایی	(۵۴)
فاکتور رشد فیبروبلاستی ۲ (FGF2[2])	افزایش تقسیم سلولی در SVZ وافزایش تعداد نورون‌های جدید در پیاز بویایی	موش صحرایی	(۵۴)
درمان مزمن با داروهای ضد افسردگی	افزایش نورون زایی در DG	موش صحرایی	(۵۵)
پروتئین مهاری متصل شونده به دیازپام (DBI)	افزایش تقسیم سلول‌های پیش ساز	موش	(۵۶)
پیام رسانی فاکتور رشد اندوتلیال عروقی(VEGF[3])	افزایش تقسیم سلولی در SVZ	موش صحرایی	(۵۷)
dexefaroxan	افزایش بقای نورون‌های اندوژن جدید	موش صحرایی	(۵۸)
افزایش سن	کاهش نورون زایی	موش صحرایی	(۱۹)
کورتیکوستروئید ها	کاهش نورون زایی	موش صحرایی	(۵۹)
استرس	کاهش تعداد سلول‌های تکثیر شونده	میمون	(۶۰)
اینترلوکین ٦	کاهش نورون زایی در شکنج دندانه ای	موش	(۶۱)
TNFα[4]	کاهش نورون زایی در شکنج دندانه ای	موش صحرایی	(۶۲)
مورفین	مهار تمایز نورونی و کاهش بقای سلول‌های پیش ساز هیپوکامپی	موش	(۶۳)
نوروپپتید Y	کمک به تنظیم تقسیم سلول‌های پیش ساز، تنظیم تعداد نوروبلاست‌ها در SVZ و RMS و تاثیر بر تمایز اینترنورون‌هایOB	موش	(۶۴)
کوله سیستوکینین	کمک به تنظیم تقسیم سلول‌های پیش ساز، تنظیم تعداد نوروبلاست‌ها در SVZ و RMS و تاثیر بر تمایز اینترنورون‌هایOB	موش	(۶۴)
لپتین	افزایش نورون زایی در هیپوکامپ بالغین	موش	(۶۵)
گرلین	تحریک تقسیم، مهاجرت و تمایز سلول‌های پیش ساز عصبی در SVZ	موش	(۶۶)
Liraglutide (آنالوگ Glucagon-like peptide-1)	افزایش نورون زایی	موش	(۶۷)

[1]Epidermal Growth Factor
[2]Fibroblast Growth Factor
[3]Vascular Endothelial Growth Factor
[4]tumor necrosis factor α



تصویر۳. نقشه مفهومی عوامل موثر بر نورون زایی. خطوط سبز نشان دهنده عوامل موثربر بهبود آلزایمر و خطوط قرمز نشان دهنده عوامل موثر بر پیشرفت آلزایمر می باشد.

اختلالات نورون زایی در بیماری آلزایمر

پلاک‌های پیری که یکی از نشانه‌های بارز آلزایمر در پاتولوژی می‌باشد به طور عمده از پپتیدهای بتا آمیلوئیدی (Ab[1]) ساخته شده‌اند که این پپتیدها ۳۸-۴۳ آمینو اسید دارند و از یک پروتئین غشایی اینتگرال به نام پروتئین پیش ساز آمیلوئید (APP[2]) ساخته می‌شوند (۶۸). شواهد زیادی از این فرضیه که APP نقش مهمی در ایجاد آلزایمر دارد را حمایت می‌کنند (۶۹). انباشت پروتئین آمیلوئید بتا در هیپوکامپ و قشر مغز، یکی از اصلی ترین علایم مربوط به بیماری آلزایمر است (۷۰). پژوهشگران نشان داده‌اند که انباشت پروتئین آمیلوئید، هم به صورت تزریق اگزوژن و هم به صورت بیان بیشتر پیش ساز آن به صورت اندوژن، می‌تواند نورون زایی را کاهش دهد. این کاهش هم در SVZو هم درSGZ مشاهده شده است. بیشتر نورون‌های تولید شده در SVZ به پیاز بویایی و قشر مغز می‌روند (۸، ۱۴). کاهش نورون زایی از طریق کاهش تقسیم سلول‌های بنیادی عصبی، کاهش شانس زنده ماندن و تمایز آن‌ها و افزایش آپوپتوز است (۷۲-۷۱).

[1] β-amyloid peptide
[2] Amyloid precursor protein

درصد زیادی از موارد ابتلا به آلزایمر به صورت تک گیر و در سنین بالا رخ می‌دهد. در حالی که پیری خطر فاکتور محیطی اصلی در فرم تک گیر است، وجود آلل 4 ε در apolipoprotein E (ApoE4) مهمترین خطر فاکتور ژنتیکی است (۷۳). فرم فامیلیال آلزایمر (FAD[1]) که یک بیماری اتوزومال غالب نادر است و در سنین پایین‌تر رخ می‌دهد به دلیل وجود جهش در ژن‌هایی است که APP و پرسینیلین‌ها (PS1[2] و PS2) را کد می‌کنند. پریسینیلین‌ها قسمت کاتالیتیک کمپلکس آسپارتیل پروتئاز گاما سکرتاز را تشکیل می‌دهند که مسئول پردازش درون غشایی انواع مختلفی از پروتئین‌های غشایی نوع یک از جمله APP هستند. شکستن APP در N-ترمینال به وسیله ی بتا سکرتاز و سپس در C-ترمینال به وسیله‌ی مجموعه ی گاما سکرتاز مسیر آمیلوئیدوژنیک را ایجاد میکند که جزء ناحیه داخل سلولی APP (AICD[3]) را همراه با Ab تولید می‌کند. در مسیر غیر آمیلوئیدوژنیک آلفا سکرتاز APP را از درون ناحیه‌ی Ab می‌شکند که در نتیجه‌ی آن یک جزء حل شونده (sAPPα) و یک جزء کربوکسی‌ترمینال چسبیده به غشا تولید می‌شود و بدینوسیله از تشکیل Ab جلوگیری می‌شود (۷۴). Yang و همکاران با استفاده از مدل حیوانی اعلام کردند که فقدان ApoE، تقسیم NPC[4]های اولیه را در DG افزایش می‌دهد که باعث از بین رفتن کل NPCهای نوع یک در گذر زمان می‌شود (۷۴). در مطالعه‌ای نشان داده شده است که NPC هایی که با وکتورهای لنتی وایرالی آلوده شده‌اند که siRNA هایی برای جلوگیری از تولید PS1 را بیان می‌کنند، افزایش چشمگیری در تمایز سلولی نشان داده‌اند که البته این تمایز به طریقی به گاما سکرتاز وابسته بود (۷۵). ارزیابی الحاق BrdU نشان داده است که بیان AICD، تقسیم و بقای سلول‌های پیش ساز هیپوکامپی را کاهش می‌دهد (۷۶). در مقابل اثر منفی AICD بر نورون‌زایی، نشان داده شده است که sAPPα از نورون‌ها محافظت می‌کند و نورون زایی را تقویت می‌کند که احتمالا به واسطه ی تواناییش در جلوگیری از فعال شدن زیاد CDK5 و هایپر فسفریله شدن تائو است (۷۷).

بررسی‌هایی روی مدل‌های حیوانی آلزایمر انجام شده است. این موش‌ها دچار دستکاری‌های ژنتیکی شده‌اند. در این بررسی‌ها نشان داده شده است که جهش‌های PS1 اثر منفی روی تشکیل نورون‌های جدید دارد (۷۸). نقص در نورون زایی بالغین که با افزایش سن رخ می‌دهد می‌تواند باعث ایجاد اختلال در ساختار و عملکرد مدار انتورینال-هیپوکامپ شود. این ناحیه در آلزایمر بسیار تحت تاثیر قرار می‌گیرد (۷۹). با انجام بررسی از مغز انسان نشان داده شده است که بیان برخی پروتئین‌ها مانند DCX[5]، PSA-NCAM[6]، *NeuroD1* و TUC-4[7] در هیپوکامپ بیماران کهن سال[8]آلزایمر افزایش می‌یابد (۸۰) اما در مطالعه ی دیگری نشان داده شد که تغییری در نورون زایی بیماران میانسال[9] آلزایمر رخ نمی‌دهد (۸۱). .همچنین در مطالعه‌ای افزایش بیانBMP6 همراه با کاهش مارکرهای نورون زایی در هیپوکامپ بیماران مبتلا به آلزایمر مشاهده شد (۸۲). این اختلافات ممکن است به دلیل مراحل مختلف بیماری، تفاوت در درمان یا تفاوت در روش‌های نشان دار کردن سلول‌ها باشد (۷۴). به طور خلاصه، تحقیقاتی که روی مدل‌های transgenic آلزایمر انجام شده است، نشان می‌دهد که نورون زایی در این مدل‌ها دچار تغییراتی می‌شود. اکثریت آن‌ها اعتقاد بر این دارند که نورون زایی دچار اختلال می‌شود در حالی که برخی مطالعات افزایش تولید نورون‌های جدید را گزارش می‌دهند که این اختلافات ممکن است علل مختلفی از جمله سن، جنس، زمینه‌ی ژنتیکی و غیره داشته باشد (۷۴).

از آن جایی که با افزایش سن، نورون زایی کم می‌شود و همچنین مهارت‌های شناختی نیز کاهش می‌یابد، کاهش نورون زایی را یکی از عوامل موثر در اختلال عملکردهای شناختی

[1]familial Alzheimer's disease
[2]Presenilin
[3]amyloid precursor protein intracellular domain
[4]neural progenitor cell
[5]doublecortin
[6]polysialylated nerve cell adhesion molecule
[7]TOAD/Ulip/CRMP family protein 4
[8]senile
[9]presenile

می‌دانند (۸). یکی از راه‌های درمانی جدید برای نجات نورون زایی و درمان بیماری‌های شناختی، می‌تواند استفاده از سلول‌های بنیادی باشد (۸۳).

محیط غنی، نورون زایی و آلزایمر

"محیط غنی مجموعه‌ای پیچیده از محرک‌های اجتماعی و دیداری است"(۸۴). محیط غنی در مطالعات آزمایشگاهی به معنای قفسی بزرگتر، وجود اسباب بازی‌ها، موش‌های بیشتر و تعامل اجتماعی بین آن‌ها، وجود نقاله‌های متحرک و محرک‌های دیداری دیگر در مقایسه با شرایط عادی نگهداری حیوانات است (۸۵). از قدیم این باور وجود داشته است که داشتن زندگی‌ای "فعال"و چالش برانگیز می‌تواند از بیماری‌های شناختی جلوگیری کند و عملکرد مغز را بهبود ببخشد (۸۶-۸۸). پژوهش‌های فراوانی بر روی تاثیر محیط غنی بر روند بیماری آلزایمر و بهبود عملکردهای حافظه‌ای انجام شده است. مطالعات نیز نشان داده اند موش‌هایی که در محیط غنی قرار داشته‌اند، عملکرد بهتری در تست‌های رفتاری نشان داده اند (۸۹،۹۰). هر چند برخی از مطالعات در موش‌هایی با بیماری آلزایمر پیشرفته‌تر و شدیدتر، از تاثیر کم محیط غنی بر بهبود این بیماری گزارش داده‌اند. این امر می‌تواند نشان دهندهٔ تاثیر بیشتر محیط غنی بر بیمارهای خفیف و مراحل اولیه باشد (۹۱،۹۲). برای اثبات این فرضیه لازم است که مطالعات بیشتری با انواع غنی سازی‌های متفاوت انجام بگیرد.

تاثیر مثبت محیط غنی فقط به مدل‌های حیوانی محدود نیست. در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۱۵ توسط Then و همکاران انجام شد، نشان داده شد که افرادی که شغل‌های قبلی آن‌ها نیازمند مهارت‌های زبانی بیشتر و ارتباطات بیشتر بوده است، در سنین سالمندی عملکرد بهتری در عملکردهای شناختی داشته‌اند و سرعت زوال قوای شناختی در آن‌ها کمتر است (۹۳). همچنین در مطالعه‌ای متاآنالیز که بیش از ۷۰۰۰۰ نمونه مورد بررسی قرار گرفته بودند، نشان داده شد که با هر سال افزایش در میزان تحصیلات، شانس ابتلا به دمانس ۷ درصد کاهش می‌یابد (۹۴). در مطالعه‌ای دیگر نیز به صورت مستقل نشان داده شده است که در افرادی که به خصوص بیش از ده سال تحصیلات داشته‌اند خطر ابتلا به آلزایمر کاهش یافته است (۹۵). تحصیلات بیشتر می‌تواند به منزله چالش‌های بیشتر و استفاده و تمرین بیشتر قوای شناختی در نظر گرفته شود. داشتن زندگی‌ای چالش برانگیز و داشتن مشغولیت‌های فراوان نه تنها خطر ابتلا به بیماری‌های شناختی را کاهش می‌دهد، بلکه عملکرد روزانه این افراد را نیز بهبود می‌بخشد (۹۶).

عملکرد بهتر مشاهده شده می‌تواند به علت تغییرات بیوشیمیایی مغز، افزایش سیناپس زایی، ترشح بیشتر فاکتورهای رشد، کم شدن انباشت پروتئین آمیلوئید، تنظیم التهاب‌های میکروگلیالی و افزایش نورون زایی باشد (۱، ۸۵، ۹۰، ۹۷). در سلسله مطالعاتی که انجام شده است، نشان داده شده که هرکدام از عوامل تشکیل دهنده محیط غنی، به جز دویدن و فعالیت داوطلبانه به تنهایی افزایش نورون زایی را باعث نمی‌شوند (۳۴). محیط غنی با افزایش نورون زایی از طریق افزایش میزان زنده ماندن سلول‌های دختری، و ورزش از طریق افزایش نورون زایی و تقسیم سلولی عمل می‌کند. این افزایش شانس زنده ماندن می‌تواند به دلیل افزایش تراکم خارهای دندریتی، بازآرایی و گسترش قشر مغز و افزایش ترشح نوروتروفین‌ها باشد (۹۷). با وجود اینکه مکانیسم‌های دقیق سازوکار بهبود عملکرد شناختی به دنبال محیط غنی شناخته نشده است، مجموعه موارد ذکر شده می‌توانند در این بهبود تاثیر گذار باشند. همچنین با انجام مطالعات بیشتر، مسیرهای جدیدتری می‌توانند، پیشنهاد شوند.

با توجه به افزایش بار تحمیلی بیماری‌های شناختی بر جامعه با افزایش امید به زندگی در کشورهای پیشرفته و در حال توسعه و تغییر الگوی بیماری‌ها، سیاست‌های بهداشت عمومی مرتبط با افزایش سطح تحصیلات می‌تواند از موثر ترین روش‌ها برای کنترل و کاهش این بیماری‌ها باشد (۱). یکی از مکانیسم‌های عمل محیط غنی افزایش نورون زایی است که با توجه به مشترک بودن آن با سلول درمانی، در صورت درمان توام میتواند تاثیر مضاعفی داشته باشد.

سلول‌های بنیادی و آلزایمر

سلول درمانی و تزریق سلول‌های بنیادی یکی از روش‌های جدید برای درمان بیماری‌های مربوط به سیستم عصبی مرکزی و

بیماری‌های دژنره کننده بافت مغز است (۱۴, ۲۲). این روش در مقابل روش‌های دارویی معمول محدودیت‌های کمتری دارد و آینده خوبی را در مطالعات انجام شده نشان می‌دهد (۱۳-۱۲).

بعد از مطالعات فراوانی که در زمینهٔ سلول درمانی در بیماری‌های تحلیل برنده نورونی بر روی مدل‌های حیوانی انجام شد، کارآزمایی هایی برای سنجش امنیت و اثرات جانبی این درمان برای بیماری‌هایی از قبیل پارکینسون و اسکلروز جانبی آمیلوتروفیک (ALS[1]) طراحی و انجام شده است که توانسته‌اند امنیت و اثربخشی این نوع درمان را تایید کنند (۱۶، ۹۸-۱۰۰). این مطالعات اثرات جانبی بلند مدت را در نظر ندارند و هنوز باید مراحلی را برای انتقال به بالین طی کنند. همچنین هنوز برای بیماری آلزایمر مطالعه انسانی انجام نشده است.

به دلیل قابلیت‌های تقسیمی بالای سلول‌های بنیادی جنینی، تزریق این سلول‌ها با خطر سرطانی شدن و ایجاد تراتوما همراه است (۱۰۱). گلیال‌ها و نورون‌های تمایز یافته نیز به دلیل فقدان قدرت تقسیم اثرات مثبت کمتری را نشان می‌دهند و قابلیت مهاجرت به قسمت‌های آسیب دیده را ندارند. به همین دلیل سلول‌های بنیادی جنینی باید ابتدا در محیط آزمایشگاهی(۷۲،۱۰۲،۱۰۳) به سلول‌های بنیادی عصبی و سلول‌های پیش ساز عصبی تمایز بیابند و سپس تزریق شوند (۱۲). سلول‌های بنیادی عصبی، سلول‌های بنیادی چند توانی هستند که قابلیت تمایز به نورون‌ها، الیگودندروسیت و آستروسیت را دارند (۱۰۶-۱۰۴). سلول‌های پیش ساز عصبی از تمایز این سلول‌ها به دست می‌آیند و تک توان هستند (۱۰۷). این سلول‌ها به تعداد زیاد در ناحیه SVZ و شکنج دندانه‌ای (DG) یافت می‌شوند. SVZ باقیمانده‌ای از ناحیه نورواپیتلیوم زایای جنینی است که به عنوان لایه‌ای با حفظ قابلیت تقسیمی فعال در دیواره جانبی بطن‌های طرفی قرار دارد. سلول‌های SVZ هر ۱۲-۲۸ روز یک بار تمام سلول‌های خود را با تقسیم جدید می‌کنند. روزانه ۳۰۰۰۰ هزار سلول پیش ساز جدید در این ناحیه به وجود می‌آید و به پیاز بویایی می‌رود (۱۰۸).

در ابتدا تصور بر این بود که تزریق سلول‌های بنیادی در درمان آلزایمر برای جبران آسیب‌های بیماری از طریق جایگزینی سلول‌های از دست رفته است، اما مکانیسم عملکرد این سلول‌ها و پیشرفت‌های مشاهده شده بسیار پیچیده تر است. سلول‌های تزریق شده می‌بایست ابتدا به محل آسیب مهاجرت کنند و سپس به سلول مورد نظر تمایز بیابند و با سلول‌های حاضر ارتباطات و سیناپس‌های لازم را برقرار کنند تا اثر خود را بتوانند داشته باشند (۱۰۹).بهبود عملکرد در فعالیت‌های مربوط به هیپوکامپ و تقویت حافظه به دنبال تزریق سلول‌های بنیادی عصبی در مدل‌های موشی مشاهده شده است (۱۵, ۱۰۱, ۱۱۲-۱۱۰). نکته قابل توجه در این مطالعات این است که بهبود عملکرد شناختی به دنبال تغییر در پاتولوژی و انباشت آمیلوئید بتا و یا پروتئین تاو نیست، بلکه به دنبال افزایش نورون زایی درون مغز، تنظیم عملکرد میکروگلیالی، تنظیم التهاب و افزایش تراکم سیناپسی است به نظر می‌رسد که این تغییرات عمدتا به علت افزایش ترشح نوروتروفین‌ها و فاکتورهای رشد است و این فاکتورها نقش بزرگی در درمان این بیماری‌ها را بازی می‌کنند (۱۱۴،۱۱۳،۱۰۹،۱۰۳،۱۰۰،۱۵).

افزایش نورون زایی می‌تواند همچنین به دلیل اثر تنظیم کننده التهاب عصبی احتمالی به وجود آمده باشد (۱۱۵). همچنین جراحتی که به دلیل تزریق این سلول‌ها به وجود می‌آید نیز می‌تواند به افزایش نورون زایی بیانجامد (۱۱۶). به دنبال تزریق این سلول‌ها، موش‌ها همچنین عملکرد بهتری را در تست‌های رفتاری نشان دادند که نشان دهنده کند شدن سیر بیماری آلزایمر و بهبود علائم آن است (۱۲).

برای یافتن مناسب ترین نوع سلول جهت تزریق به بیماران، مطالعات پیش بالینی زیادی بر روی مدل‌های حیوانی انجام گرفته است (جدول۲).

[1] Amyotrophic lateral sclerosis

جدول ۲. مروری بر مطالعات سلول درمانی در درمان آلزایمر

	سال مطالعه	پژوهشگر	بیماری	نوع سلول و محل تزریق	نتایج به دست آمده
۱	۲۰۰۶	*Qinghua Wang* و همکاران (۱۰۱)	آلزایمر مدل موشی (تخریب هسته‌های قاعده‌ای ماینرت)	نوروسفرهای مشتق شده از سلول-های بنیادی جنینی در یک گروه، و سلول‌های بنیادی جنینی در گروه کنترل در ناحیه ارتباطی قشر پیشانی و ناحیه حسی اولیه *(S1)*	بهبود حافظه و بهبود اثرات کمبود کولینرژیک در گروه اول، ایجاد تراتوما در موش‌های دریافت کننده مستقیم سلول‌های بنیادی جنینی
۲	۲۰۰۹	*Jong Kil Lee* و همکاران(۱۱۰)	موش‌های تراژنی پیش ساز آمیلوید و پری سنیلین ۱	سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق شده از مغز استخوان	کاهش انباشت آمیلوید بتا و بهبود عملکرد شناختی از طریق بهبود عملکرد میکروگلیالی و تنظیم واکنش‌های التهابی/ایمنی
۳	۲۰۰۹	*Mathew Blurton-Jones* و همکاران(۱۵)	موش‌های مدل آلزایمری تراریخته سه گانه(آمیلوید بتا، پری سنیلین و پروتئین تاو)	سلول‌های بنیادی عصبی داخل هیپوکامپ	علیرغم تغییر نیافتن در پاتولوژی تاو یا آمیلوید بتا، عملکرد شناختی بهبود یافت. پیشنهاد شده است که این تغییر به علت افزایش تراکم سیناپسی هیپوکامپی به دنبال ترشح بیشتر فاکتورهای رشد مغزی
٤	۲۰۱۳	*Ofra Ben-Menachem-Zidon (1)*	آلزایمر موشی *mice*	سلول‌های پیش ساز عصبی داخل هیپوکامپی	افزایش سلول‌های اندوژن هیپوکامپی و بهبود عملکرد حافظه مرتبط با هیپوکامپ
۵	۲۰۱۳	*Shuang-Qing Chen(2)*	آلزایمر موشی	سلول‌های پیش ساز عصبی داخل هیپوکامپی	بهبود عملکرد در تست‌های رفتاری و افزایش تعداد نورون‌های هیپوکامپی
6	۲۰۱۴	*Wei Zhang* و همکاران(۱۱۷)	موش‌های مدل آلزایمر تراریخته دو گانه	سلول‌های بنیادی عصبی داخل هیپوکامپ	بهبود عملکرد شناختی به دنبال تقویت بلند مدت*(LTP)* و افزایش بیان پروتئین‌های مرتبط با عملکرد شناختی مانند *N-methyl-D-aspartate (NMDA) 2B unit, synaptophysin (SYP), protein kinase C ζ subtypes (PKCζ), tyrosine receptor kinase B (TrkB), and brain-derived neurotrophic factor (BDNF)*
۷	۲۰۱۵	*Qi Zhang* و همکاران(۱۱۴)	موش مدل آلزایمری	سلول بنیادی عصبی	بهبود عملکرد شناختی و کاهش آسیب التهابی آلزایمر
۸	۲۰۱۵	RahassonR.Ager و همکاران(۱۱۳)	موش‌های مدل آلزایمری تراریخته سه گانه و موش‌های تراریخته دوگانه	سلول‌های بنیادی اعصاب مرکزی انسانی *HuCNS-SC* داخل هیپوکامپی	بهبود در عملکردهای مربوط به هیپوکامپی در هر دو گونه بدون تغییر در انباشت آمیلوید بتا یا وضعیت تاو. تغییرات مشاهده شده احتمالا به علت افزایش سیناپس زایی اندوژن به دنبال تنظیم ترشحات فاکتورهای رشدی مغزی *(BDNF)* است.
۹	۲۰۱۶	Guo-hong Cui و همکاران(۱۱۸)	موش صحرایی مدل آلزایمری و *in vitro*	تزریق سلول‌های بنیادی عصبی به همراه پپتیدهای خود طراحی شده *(Designer Self-Assemble peptide)*	هنگام تزریق هر دو این‌ها با هم، اثرات مثبت مشاهده شده مانند کاهش انباشت آمیلوید، بهبود عملکرد شناختی و کاهش آپوپتوز در مقایسه با تزریق هر کدام به تنهایی بیشتر است
۱۰	۲۰۱۷	Samuel E.Marsh و همکاران(۱۱۹)	مدل آلزایمری *immune-deficient (Rag-5xfAD)*	سلول‌های بنیادی اعصاب مرکزی انسانی *HuCNS-SC* داخل هیپوکامپی	بهبود عملکرد شناختی در تزریق سلول‌های بنیادی عصبی انسانی در کوتاه مدت قبلا نشان داده شده است. برای کنترل تاثیرات دراز مدت به مدت ۴ ماهه تزریقات سلول‌های عصبی بررسی شده اند که در طولانی مدت

۱۱	۲۰۱۷	Feixiang Wang و همکاران(۱۲۰)	سلول‌های نوروبلاستومای انسانی آلزایمری شده	سلول‌های بنیادی پالپ دندانی به صورت *in vitro*	بازسازی نورون‌های آسیب دیده و کاهش آپوپتوز
۱۲	۲۰۱۷	YuangBo Cui و همکاران(۱۲۱)	موش تراریخته مدل آلزلیمری	سلول‌های بنیادی مزانشیمی بند نافی انسانی	بهبود عملکرد شناختی به دنبال افزایش نورون زایی در هیپوکامپ، کاهش استرس اکسیداتیو و افزایش شکل پذیری سیناپس ها

علاوه بر سلول‌های بنیادی عصبی، سلول‌های بنیادی مزانشیمی نیز در این مطالعات مورد بررسی قرار گرفته اند. تزریق این سلول‌ها نیز با بهبود عملکرد شناختی، افزایش نورون زایی و افزایش سیناپس زایی همراه بوده است. نکته قابل توجه این است که برخلاف سلول‌های بنیادی عصبی، سلول‌های بنیادی مزانشیمی بر پاتولوژی این بیماری موثر بوده است و سطح آمیلوید بتا انباشتی را کاهش داده است (۱۱۰, ۱۲۳-۱۲۱). علیرغم اینکه تزریق درون بطن جانبی این نوع سلول نتایج بسیار مثبتی را نشان داده است، جست و جو برای یافتن بهترین مکان برای تزریق این نوع سلول‌ها ادامه دارد (۱۲۴).

برای استفاده از سلول درمانی در بالین، لازم است که مطالعات نقشه پیشرفتی مشخص را طی کنند و ۴ ویژگی را نشان دهند. اولین مساله مهم این است که ملزومات را برای این نوع درمان و خطرات احتمالی آن را در نظر بگیریم. سپس باید بهترین نوع سلول انتقالی برای هر بیماری را پیدا کنیم و در مطالعات آزمایشگاهی و حیوانی اثرات مثبت آن را نشان دهیم. همچنین لازم است تا مکانیسم زمینه‌ای این اثرات مثبت را شناسایی کنیم تا بتوانیم در بالین بر نحوه پیشرفت آن نظارت داشته باشیم و با تغییراتی، این اثرات مثبت را به حداکثر برسانیم. همچنین باید در نظر داشته باشیم که حیوانات ممکن است در برخی از خصوصیتها نتوانند کاملا خصوصیتهای انسان را نشان دهند و ممکن است اثرات متفاوتی را در مدل‌های انسانی شاهد باشیم (۱۲۵).

به دلیل آسیب گسترده چند نوع مسیر نورونی در بیماری آلزایمر در مقایسه با پارکینسون، مطالعات بالینی این بیماری با چالش-های بیشتری رو به رو است. با نتایج مثبتی که سلول‌های بنیادی مزانشیمی نشان داده اند، هنوز تصمیمی برای انتخاب نوع سلول اتخاذ نشده است. همچنین با کشف سلول‌های بنیادی القایی چند توانی(*IPSC*[1]) ، این نوع سلول‌ها نیز میتوانند به عنوان سلول-های انتخابی جهت تزریق انتخاب شوند و در مطالعات مورد بررسی قرار بگیرند. همچنین مدل‌های حیوانی این بیماری با مدل‌های انسانی تفاوت هایی دارد که میتواند نوع پاسخ بیماران را متفاوت کند. از جمله این تفاوت‌ها فقدان مرگ و میر وسیع نورونی در مدل‌های تراریخته‌ای و غیر تراریخته‌ای است. همچنین بدن بیمار ممکن است به سلول‌های تزریقی واکنش ایمنی نشان دهد که با توسعه *IPSC*ها و نظارت دقیق میتوانیم امید داشته باشیم که این مشکل را حل کنیم (۶). برای شبیه سازی بهتر شرایط تزریق در برخی از مطالعات جدید تر از سلول‌های بنیادی انسانی استفاده شده است (۱۱۳).

نتیجه گیری

یکی از تغییراتی که در بیماری آلزایمر دیده می‌شود و می‌تواند به عنوان یک هدف درمانی قرار بگیرد، اختلالات نورون زایی است. برای درمان و اصلاح این اختلال می‌توان از موارد زیادی اقدام کرد. یکی از اقدامات احتمالی درمانی دستکاری بیوشیمیایی در بعضی فاکتور ها، ملکول‌ها و مسیرهای پیام دهی است. با توجه به آسانی نسبی و موثر بودن محیط غنی در مطالعات بالینی، در دستور قرار دادن این اقدامات نیز می‌تواند هم از طریق تنظیم نورون زایی و هم از طریق مکانیسم‌های دیگر مفید باشد.

سلول درمانی و تزریق سلول‌های بنیادی نیز از روش‌های جدید و در حال پیشرفت برای درمان بیماری‌های دژنره کننده است که در مطالعات پیش بالینی و بر روی مدل‌های حیوانی نتایج امیدوار کننده‌ای را نشان داده است. چالش باقیمانده در راستای کاربرد بالینی این درمان، پیدا کردن بهترین نوع سلول برای تزریق، اثرات جانبی و طولانی مدت احتمالی این سلول‌ها و واکنش‌های

[1]Induced Pluripotent Stem Cells

ایمنی فرد دریافت کننده هستند. لازم است تا در مطالعات بیشتری از انواع مختلف سلول‌های بنیادی به ویژه *IPSC*ها و در محل‌های گوناگون استفاده شود تا مطالعات انسانی گسترده تری را داشته باشیم.

References

1. Xu H, Gelyana E, Rajsombath M, Yang T, Li S, Selkoe D. Environmental enrichment potently prevents microglia-mediated neuroinflammation by human amyloid β-protein oligomers. J Neurosci 2016; 36:9041-56.
2. Prince MJ. World alzheimer report 2015: the global impact of dementia: an analysis of prevalence, incidence, cost and trends. London: Alzheimer's Disease International; 2015.
3. Live longer live better. World Life Expectancy. Available at: URL: http://www.worldlifeexpectancy.com; 2014.
4. Alzheimer's Association Leadership Teams. Alzheimer's association annual report. Chicago: Alzheimer's Association. Available at: URL: https://www.alz.org/annual_report/downloads/annual-report.pdf; 2017.
5. Kent BA, Mistlberger RE. Sleep and hippocampal neurogenesis: implications for Alzheimer's disease. Front Neuroendocrinol 2017; 45:35-52.
6. Ager RR, LaFerla FM. Stem cell therapy for alzheimer's disease. New York: Reviews in Cell Biology and Molecular Medicine; 2016.
7. Borisovskaya A, Pascualy M, Borson S. Cognitive and neuropsychiatric impairments in Alzheimer's disease: current treatment strategies. Curr Psychiatry Rep 2014; 16:470.
8. Anderson SA, Marín O, Horn C, Jennings K, Rubenstein J. Distinct corticalmigrations from the medial and lateral ganglionic eminences. Development 2001; 128:353-63.
9. Sahab Negah S, Mohammad Sadeghi S, Kazemi H, Modarres Mousavi M, Aligholi H. Effect of injured brain extract on proliferation of neural stem cells cultured in 3-dimensional environment. Neurosci J Shefaye Khatam 2015; 3:49-56.
10. Baghishani F, Sahab NS. The Role of neurogenesis in anxiety disorders. Neurosci J Shefaye Khatam 2017; 5:98-109 (Persian).
11. Doody RS, Thomas RG, Farlow M, Iwatsubo T, Vellas B, Joffe S, et al. Phase 3 trials of solanezumab for mild-to-moderate Alzheimer's disease. N Engl J Med 2014; 370:311-21.
12. Tang J, Xu H, Fan X, Li D, Rancourt D, Zhou G, et al. Embryonic stem cell-derived neural precursor cells improve memory dysfunction in Aβ (1–40) injured rats. Neurosci Res 2008; 62:86-96.
13. Björklund A, Lindvall O. Cell replacement therapies for central nervous system disorders. Nat Neurosci 2000; 3:537-44.
14. Mohammad SS, Sahab NS, Khaksar Z, Kazemi H, Aligholi H. Laminin position as one of the important components of the extracellular matrix in tissue engineering of nervous system. Neurosci J Shefaye Khatam 2014; 2:69-74.
15. Blurton-Jones M, Kitazawa M, Martinez-Coria H, Castello NA, Müller FJ, Loring JF, et al. Neural stem cells improve cognition via BDNF in a transgenic model of Alzheimer disease. Proc Natl Acad Sci U S A 2009; 106:13594-9.
16. 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.
17. Mozhdeh HP, Zeynali B, Aligholi H, Radgerdi IK, Negah SS, 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. Neurosci J Shefaye Khatam 2015; 3:80-6.
18. Altman J, Das GD. Autoradiographic and histologicalevidence of postnatal hippocampal neurogenesis in rats. J Comp Neurol 1965; 124:319-35.
19. Kuhn HG, Dickinson-Anson H, Gage FH. Neurogenesis in the dentate gyrus of the adult rat: age-related decrease of neuronal progenitor proliferation. J Neurosci 1996; 16:2027-33.
20. Taupin P, Gage FH. Adult neurogenesis and neural stem cells of the central nervous system in mammals. J Neurosci Res 2002; 69:745-9.
21. Alvarez-Buylla A, Lim DA. For the long run: maintaining germinal niches in the adult brain. Neuron 2004; 41:683-6.
22. 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. Neurosci J Shefaye Khatam 2016; 4:55-64.
23. Gage FH. Mammalian neural stem cells. Science 2000; 287:1433-8.
24. Doetsch F, Caille I, Lim DA, García-Verdugo JM, Alvarez-Buylla A. Subventricular zone astrocytes are neural stem cells in the adult mammalian brain. Cell 1999; 97:703-16.
25. Mirzadeh Z, Merkle FT, Soriano-Navarro M, Garcia-Verdugo JM, Alvarez-Buylla A. Neural stem cells confer unique pinwheel architecture to the ventricular surface in neurogenic regionsof the adult brain. Cell Stem Cell 2008; 3:265-78.

26. Tavazoie M, Van der Veken L, Silva-Vargas V, Louissaint M, Colonna L, Zaidi B, et al. A specialized vascular niche for adult neural stem cells. Cell Stem Cell 2008; 3:279-88.
27. Carleton A, Petreanu LT, Lansford R, Alvarez-Buylla A, Lledo PM. Becoming a new neuron in the adult olfactory bulb. Nat Neurosci 2003; 6:507-18.
28. Brill MS, Ninkovic J, Winpenny E, Hodge RD, Ozen I, Yang R, et al. Adult generation of glutamatergic olfactorybulb interneurons. Nat Neurosci 2009; 12:1524-33.
29. Zhao C, deng W, Gage FH. Mechhanisms and Functional Implications of Adult Neurogenesis. Cell.132(4):645-60
30. Bonaguidi MA, Wheeler MA, Shapiro JS, Stadel RP, Sun GJ, Ming GL, et al. In vivo clonal analysis reveals self-renewing and multipotent adult neural stem cell characteristics. Cell 2011; 145:1142-55.
31. Encinas JM, Michurina TV, Peunova N, Park JH, Tordo J, Peterson DA, et al. Division-coupled astrocytic differentiation and age-related depletion of neural stem cells in the adult hippocampus. Cell Stem Cell 2011; 8:566-79.
32. Kempermann G, Jessberger S, Steiner B, Kronenberg G. Milestones of neuronal development in the adult hippocampus. Trends Neurosci 2004; 27:447-52.
33. Toni N, Laplagne DA, Zhao C, Lombardi G, Ribak CE, Gage FH, et al. Neurons born in the adult dentate gyrus form functional synapses with target cells. Nat Neurosci 2008; 11:901-7.
34. Toni N, Teng EM, Bushong EA, Aimone JB, Zhao C, Consiglio A, et al. Synapse formation on neurons born in the adult hippocampus. Nat Neurosci 2007; 10:727-34.
35. van Praag H, Schinder AF, Christie BR, Toni N, Palmer TD, Gage FH. Functional neurogenesis in the adult hippocampus. Nature 2002; 415:1030-4.
36. Cameron HA, Mckay RD. Adult neurogenesis produces a large pool of new granule cells in thedentate gyrus. J Comp Neurol 2001; 435:406-17.
37. Knoth R, Singec I, Ditter M, Pantazis G, Capetian P, Meyer RP, et al. Murine features of neurogenesis in the human hippocampus across the lifespan from 0 to 100 years. PloS One 2010; 5:e8809.
38. Lugert S, Basak O, Knuckles P, Haussler U, Fabel K, Götz M, et al. Quiescent and active hippocampal neural stem cells with distinct morphologies respond selectively to physiological and pathological stimuli and aging. Cell Stem Cell 2010; 6:445-56.
39. Ables JL, DeCarolis NA, Johnson MA, Rivera PD, Gao Z, Cooper DC, et al. Notch1 is required for maintenance of the reservoir of adult hippocampal stem cells. J Neurosci 2010; 30:10484-92.
40. Lie DC, Colamarino SA, SongHJ, Désiré L, Mira H, Consiglio A, et al. Wnt signalling regulates adult hippocampal neurogenesis. Nature 2005; 437:1370-5.
41. Favaro R, Valotta M, Ferri AL, Latorre E, Mariani J, Giachino C, et al. Hippocampal development and neural stem cell maintenance require Sox2-dependent regulation of Shh. Nat Neurosci 2009; 12:1248-56.
42. Suh H, Consiglio A, Ray J, Sawai T, D'Amour KA, Gage FH. In vivo fate analysis reveals the multipotent and self-renewal capacities of Sox2+ neural stem cellsin the adult hippocampus. Cell Stem Cell 2007; 1:515-28.
43. Knobloch M, Braun SM, Zurkirchen L, von Schoultz C, Zamboni N, Arauzo-Bravo MJ, et al. Metabolic control of adult neural stem cell activity by Fasn-dependent lipogenesis. Nature 2013; 493:226-30.
44. Song J, Zhong C, Bonaguidi MA, Sun GJ, Hsu D, Gu Y, et al. Neuronal circuitry mechanism regulating adult quiescent neural stem-cell fate decision. Nature 2012; 489:150-4.
45. Tashiro A, Sandler VM, Toni N, Zhao C, Gage FH. NMDA-receptor-mediated, cell-specific integration of new neurons in adult dentate gyrus. Nature 2006; 442:929-33.
46. Ge S, Yang CH, Hsu KS, Ming GL, Song H. A critical period for enhanced synaptic plasticity in newly generated neurons of the adult brain. Neuron 2007; 54:559-66.
47. Laplagne DA, Espósito MS, Piatti VC, Morgenstern NA, Zhao C, van Praag H, et al. Functional convergence of neurons generated in the developing and adult hippocampus. PLoS Biol 2006; 4:e409.
48. Cortez I, Bulavin DV, Wu P ,McGrath EL, Cunningham KA, Wakamiya M, et al. Aged dominant negative p38α MAPK mice are resistant to age-dependent decline in adult-neurogenesis and context discrimination fear conditioning. Behav Brain Res 2017; 322:212-22.
49. Yang Z, Jun H, Choi CI, Yoo KH, Cho CH, Hussaini SM, et al. Age-related decline in BubR1 impairs adult hippocampal neurogenesis. Aging Cell 2017; 16:598-601.
50. Khan D, Khan M, Runesson J, Zaben M, Gray WP. GalR3 mediates galanin proliferative effects on postnatalhippocampal precursors. Neuropeptides 2017; 63:14-7.
51. Meyer E, Mori MA, Campos AC, Andreatini R, Guimarães FS, Milani H, et al. Myricitrin induces antidepressant-like effects and facilitates adult neurogenesis in mice. Behav Brain Res 2017; 316:59-65.
52. Guilloux JP, Samuels BA, Mendez-David I, Hu A, Levinstein M, Faye C, et al. S 38093, a histamine H3 antagonist/inverse agonist, promotes hippocampal neurogenesis and improves context discrimination task in aged mice. Sci Rep 2017; 7:42946.

53. DiFeo G, Shors TJ. Mental and physical skill training increases neurogenesis via cell survival in the adolescent hippocampus. Brain Res 2017; 1654:95-101.
54. Kuhn HG, Winkler J, Kempermann G, Thal LJ, Gage FH. Epidermal growth factor and fibroblast growth factor-2 have different effects on neural progenitors in the adult rat brain. J Neurosci 1997; 17:5820-9.
55. Malberg JE, Eisch AJ, Nestler EJ, Duman RS. Chronic antidepressant treatment increases neurogenesis in adult rat hippocampus. J Neurosci 2000; 20:9104-10.
56. Alfonso J, Le Magueresse C, Zuccotti A, Khodosevich K, Monyer H. Diazepam binding inhibitor promotes progenitor proliferation in the postnatal SVZ by reducing GABA signaling. Cell Stem Cell 2012; 10:76-87.
57. Jin K, Zhu Y, Sun Y, Mao XO, Xie L, Greenberg DA. Vascular endothelial growth factor (VEGF) stimulates neurogenesis in vitro and in vivo. Proc Natl Acad Sci 2002; 99:11946-50.
58. Rizk P, Salazar J, Raisman-Vozari R, Marien M, Ruberg M, Colpaert F, et al. The alpha2-adrenoceptor antagonist dexefaroxan enhances hippocampal neurogenesis by increasing the survival and differentiation of new granule cells. Neuropsychopharmacology 2006; 31:1146-57.
59. Cameron H, Gould E. Adult neurogenesis is regulated by adrenal steroids in the dentate gyrus. Neuroscience 1994; 61:203-9.
60. Gould E, Tanapat P, McEwen BS, Flügge G, Fuchs E. Proliferation of granule cell precursors in the dentate gyrus of adult monkeys is diminished by stress. Proc Natl Acad Sci U S A 1998; 95:3168-71.
61. Vallières L, Campbell IL, Gage FH, Sawchenko PE. Reduced hippocampal neurogenesis in adult transgenic mice with chronic astrocytic production of interleukin-6. J Neurosci 2002; 22:486-92.
62. Monje ML, Toda H, Palmer TD. Inflammatory blockade restores adult hippocampal neurogenesis. Science 2003; 302:1760-5.
63. Meneghini V, Cuccurazzu B, Bortolotto V, Ramazzotti V, Ubezio F, Tzschentke TM, et al. The noradrenergic component in tapentadol action counteracts μ-opioid receptor–mediated adverse effects on adult neurogenesis. Mol Pharmacol 2014; 85:658-70.
64. Stanić D, Paratcha G, Ledda F, Herzog H, Kopin AS, Hökfelt T. Peptidergic influences on proliferation, migration, and placement of neural progenitors in the adult mouse forebrain. Proc Natl Acad Sci U S A 2008; 105:3610-5.
65. Garza JC, Guo M, Zhang W, Lu XY. Leptin increases adult hippocampal neurogenesis in vivo and in vitro. J Biol Chem 2008; 283:18238-47.
66. Li E, Kim Y, Kim S, Sato T, Kojima M, Park S. Ghrelin stimulates proliferation, migration and differentiation of neural progenitors from the subventricular zone in the adult mice. Exp Neurol 2014; 252:75-84.
67. Parthsarathy V, Hölscher C. Chronic treatment with the GLP1 analogue liraglutide increases cell proliferation and differentiation into neurons in an AD mouse model. PloS One 2013; 8:e58784.
68. Selkoe DJ. Alzheimer's disease: genes, proteins, and therapy. Physiol Rev 2001; 81:741-66.
69. Hardy J, Selkoe DJ. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. Science 2002; 297:353-6.
70. Price DL, Sisodia SS. Mutant genes in familial Alzheimer's disease and transgenic models. Annu Rev Neurosci 1998; 21:479-505.
71. Haughey NJ, Liu D, Nath A, Borchard AC, Mattson MP. Disruption of neurogenesis in the subventricular zone of adult mice, and in human cortical neuronal precursor cells in culture, by amyloid β-peptide. Neuromolecular Med 2002; 1:125-35.
72. Jahan-Abad AJ, Alizadeh L, Negah SS, Barati P, Ghadiri MK, Meuth SG, et al. Apoptosis following cortical spreading depression in juvenile rats. Mol Neurobiol 2017; 17:1-15.
73. Bu G. Apolipoprotein E and its receptors in Alzheimer's disease: pathways, pathogenesis and therapy. Nat Rev Neurosci 2009; 10:333-44.
74. Mu Y, Gage FH. Adult hippocampal neurogenesis and its role in Alzheimer's disease. Mol Neurodegener 2011; 6:85.
75. Gadadhar A, Marr R, Lazarov O. Presenilin-1 regulates neural progenitor cell differentiation in the adult brain. J Neurosci 2011; 31:2615-23.
76. Ghosal K, Stathopoulos A, Pimplikar SW. APP intracellular domain impairs adult neurogenesis in transgenic mice by inducing neuroinflammation. PloS One 2010; 5:e11866.
77. Han P, Dou F, Li F, Zhang X, Zhang YW, Zheng H, et al. Suppression of cyclin-dependent kinase 5 activation by amyloid precursor protein: a novel excitoprotective mechanism involving modulation of tau phosphorylation. J Neurosci 2005; 25:11542-52.
78. Wang R, Dineley KT, Sweatt JD, Zheng H. Presenilin 1 familial Alzheimer's disease mutation leads to defective associative learning and impaired adult neurogenesis. Neuroscience 2004; 126:305-12.

79. Baulac S, LaVoie MJ, Kimberly WT, Strahle J, Wolfe MS, Selkoe DJ, et al. Functional γ-secretase complex assembly in Golgi/trans-Golgi network: interactions among presenilin, nicastrin, Aph1, Pen-2, and γ-secretase substrates. Neurobiol Dis 2003; 14:194-204.
80. Jin K, Peel AL, Mao XO, Xie L, Cottrell BA, Henshall DC, et al. Increased hippocampalneurogenesis in Alzheimer's disease. Proc Natl Acad Sci U S A 2004; 101:343-7.
81. Boekhoorn K, Joels M, Lucassen PJ. Increased proliferation reflects glial and vascular-associated changes, but not neurogenesis in the presenile Alzheimer hippocampus. Neurobiol Dis 2006; 24:1-14.
82. Crews L, Adame A, Patrick C, DeLaney A, Pham E, Rockenstein E, et al. Increased BMP6 levels in the brains of Alzheimer's disease patients and APP transgenic mice are accompanied by impaired neurogenesis. J Neurosci 2010; 30:12252-62.
83. Bali P, K Lahiri D, Banik A, Nehru B, Anand A. Potential for stem cells therapy in Alzheimer's disease: do neurotrophic factors play critical role? Curr Alzheimer Res 2017; 14:208-20.
84. Rosenzweig MR, Bennett EL, Hebert M, Morimoto H. Social grouping cannot account for cerebral effects of enriched environments. Brain Res 1978; 153:563-76.
85. Van Praag H, Kempermann G, Gage FH. Neural consequences of enviromental enrichment. Nat Rev Neurosci 2000; 1:191-8.
86. Rosenzweig M. Development and evolution of brain size. Massachusetts: Academic Press; 1979.
87. Laurin D, Verreault R, Lindsay J, MacPherson K, Rockwood K. Physical activity and risk of cognitive impairment and dementia in elderly persons. Arch Neurol 2001; 58:498-504.
88. Pate RR, Pratt M, Blair SN, Haskell WL, Macera CA, Bouchard C, et al. Physical activity and public health: a recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention andthe American College of Sports Medicine. JAMA 1995; 273:402-7.
89. Arendash GW, Garcia MF, Costa DA, Cracchiolo JR, Wefes IM, Potter H. Environmental enrichment improves cognition in aged Alzheimer's transgenic mice despite stable β-amyloid deposition. Neuroreport 2004; 15:1751-4.
90. Lazarov O, Robinson J, Tang YP, Hairston IS, Korade-Mirnics Z, Lee VM, et al. Environmental enrichment reduces Aβ levels and amyloid deposition in transgenic mice. Cell 2005; 120:701-13.
91. Cotel MC, Jawhar S ,Christensen DZ, Bayer TA, Wirths O. Environmental enrichment fails to rescue working memory deficits, neuron loss, and neurogenesis in APP/PS1KI mice. Neurobiol Aging 2012; 33:96-107.
92. Blázquez G, Cañete T, Tobeña A, Giménez-Llort L, Fernández-Teruel A. Cognitive and emotional profiles of aged Alzheimer's disease (3× TgAD) mice: effects of environmental enrichment and sexual dimorphism. Behav Brain Res 2014; 268:185-201.
93. Then FS, Luck T, Luppa M, König HH, Angermeyer MC, Riedel-Heller SG. Differential effects of enriched environment at work on cognitive decline in old age. Neurology 2015; 84:2169-76.
94. Xu W, Tan L, Wang HF, Tan MS, Tan L, Li JQ, et al. Education and risk of dementia: dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. Mol Neurobiol 2016; 53:3113-23.
95. Then FS, Luck T, Angermeyer MC, Riedel-Heller SG. Education as protector against dementia, but what exactly do we mean by education? Age Ageing 2016; 45:523-8.
96. Festini SB, McDonough IM, Park DC. The busier the better: greater busyness is associated with better cognition. Front Aging Neurosci 2016; 8:98.
97. Olson AK, Eadie BD, Ernst C, Christie BR. Environmental enrichment and voluntary exercise massively increaseneurogenesis in the adult hippocampus via dissociable pathways. Hippocampus 2006; 16:250-60.
98. Lige L, Zengmin T. Transplantation of neural precursor cells in the treatment of parkinson disease: an efficacy and safety analysis. Turk Neurosurg 2016; 26:378-83.
99. Syková E, Rychmach P, Drahorádová I, Konrádová Š, Růžičková K, Voříšek I, et al. Transplantation of mesenchymal stromal cells in patients with amyotrophic lateral sclerosis: results of Phase I/IIa clinical trial. Cell Transplant 2017; 26:647-58.
100. Negah SS, Khaksar Z, Mohammad Sadeghi S, Erfanimajd N, Modarres Mousavi M, Aligholi H, et al. Effect of nettle root extract on histometrical parameters of cerebral and cerebellar cortices in rat following administration of testosterone. Neurosci J Shefaye Khatam 2015; 3:71-8.
101. Wang Q, Matsumoto Y, Shindo T, Miyake K, Shindo A, Kawanishi M, et al. Neural stem cells transplantation in cortex in a mouse model of Alzheimer's disease. J Med Invest 2006; 53:61-9.
102. Jahanbazi JA, Morteza ZP, Mohammadzadeh E, Khaksar Z, Mohammad SS, Sahab NS. Proliferation assay of astrocytes isolated from rat neocortex in a nanopeptide scaffold. Neurosci J Shefaye Khatam 2016; 4:19-25.
103. Negah SS, Khaksar Z, Kazemi H, Aligholi H, Safahani M, Modarres Mousavi M, et al. The role of dopamine receptors during brain development. Neurosci J Shefaye Khatam 2014; 2:65-76.
104. McKay R. Stem cells in the central nervous system. Science 1997; 276:66-71.

105. Sahab Negah S, Khaksar Z, Aligholi H, Mohammad Sadeghi S, Modarres Mousavi SM, Kazemi H, et al. Enhancement of neural stem cell survival, proliferation, migration, and differentiation in a novel self-assembly peptide nanofibber scaffold. Mol Neurobiol 2016; 54:8050-62.
106. Negah SS, Aligholi H, Khaksar Z, Kazemi H, Mousavi SM, Safahani M, et al. Survival, proliferation, and migration of human meningioma stem-like cells in a nanopeptide scaffold. Iran J Basic Med Sci 2016; 19:1271-8.
107. Reubinoff BE, Itsykson P, Turetsky T, Pera MF, Reinhartz E, Itzik A, et al. Neural progenitors from human embryonic stem cells. Nat Biotechnol 2001; 19:1134-40.
108. Paspala SA, Murthy TK, Mahaboob VS, Habeeb MA. Pluripotent stem cells-a review of the current status in neural regeneration. Neurol India 2011; 59:558-65.
109. Marsh SE, Blurton-Jones M. Neural stem cell therapy for neurodegenerative disorders: The role of neurotrophic support. Neurochem Int 2017; 106:94-100.
110. Lee JK, Jin HK, Endo S, Schuchman EH, Carter JE, Bae JS. Intracerebral transplantation of bone marrow-derived mesenchymal stem cells reduces amyloid-beta deposition and rescues memory deficits inAlzheimer's disease mice by modulation of immune responses. Stem Cells 2010; 28:329-43.
111. Ben-Menachem-Zidon O, Ben-Menahem Y, Ben-Hur T, Yirmiya R. Intra-hippocampal transplantation of neural precursor cells with transgenic over-expression of IL-1receptor antagonist rescues memory and neurogenesis impairments in an Alzheimer’s disease model. Neuropsychopharmacology 2014; 39:411-24.
112. Chen SQ, Cai Q, Shen YY, Wang PY, Li MH, Teng GY. Neural stem cell transplantation improves spatial learning and memory via neuronal regeneration in amyloid-β precursor protein/presenilin 1/tau triple transgenic mice. Am J Alzheimers Dis Other Demen 2014; 29:142-9.
113. Ager RR, Davis JL, Agazaryan A, Benavente F, Poon WW, LaFerla FM, et al. Human neural stem cells improve cognition and promote synaptic growth in two complementary transgenic models of Alzheimer's disease and neuronal loss. Hippocampus 2015; 25:813-26.
114. Zhang Q, Wu HH, Wang Y, Gu GJ, Zhang W, Xia R. Neural stem cell transplantation decreases neuroinflammation in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. J Neurochem 2016; 136:815-25.
115. Jin K, Xie L, Mao X, Greenberg MB, Moore A, Peng B, et al. Effect of human neural precursor cell transplantation on endogenous neurogenesis after focal cerebral ischemia in the rat. Brain Res 2011; 1374:56-62.
116. Song S, Kong X, Sava V, Cao C, Acosta S, Borlongan C, et al. Transient microneedle insertion into hippocampus triggers neurogenesis and decreases amyloid burden in a mouse model of alzheimer’s disease. Cell Transplant 2016; 25:1853-61.
117. Zhang W, Wang PJ, Sha HY, Ni J, Li MH, Gu GJ. Neural stem cell transplants improve cognitive function without altering amyloid pathology in an APP/PS1 double transgenic model of Alzheimer’s disease. Mol Neurobiol 2014; 50:423-37.
118. Cui GH, Shao SJ, Yang JJ, Liu JR, Guo HD. Designer self-assemble peptides maximize the therapeutic benefits of neural stem cell transplantation for Alzheimer’s disease via enhancing neuron differentiation and paracrine action. Mol Neurobiol 2016; 53:1108-23.
119. Marsh SE, Yeung ST, Torres M, Lau L, Davis JL, Monuki ES, et al. HuCNS-SC human NSCs fail to differentiate, formectopic clusters, and provide no cognitive benefits in a transgenic model of alzheimer's disease. Stem Cell Reports 2017; 8:235-48.
120. Wang F, Jia Y, Liu J, Zhai J, Cao N, Yue W, et al. Dental pulp stem cells promote regeneration of damaged neuron cells on the cellular model of Alzheimer's disease. Cell Biol Int 2017; 41:639-50.
121. Cui B, Li E, Yang B, Wang B. Human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cell transplantation for the treatment of spinal cord injury. Exp Ther Med 2014; 7:1233-6.
122. Garcia KO, Ornellas FL, Matsumoto PK, Patti CL, Mello LE, Frussa-Filho R, et al. Therapeutic effects of the transplantation of VEGF overexpressing bone marrow mesenchymal stem cells in the hippocampusof murine model of Alzheimer’s disease. Front Aging Neurosci 2014; 6:30.
123. Danielyan L, Beer-Hammer S, Stolzing A, Schäfer R, Siegel G, Fabian C, et al. Intranasal delivery of bone marrow-derived mesenchymal stem cells, macrophages, and microglia to the brain in mouse models of Alzheimer’s and Parkinson’s disease. Cell Transplant 2014; 23:S123-39.
124. Matchynski-Franks JJ, Pappas C, Rossignol J, Reinke T, Fink K, Crane A, et al. Mesenchymal stem cells as treatment for behavioral deficits and neuropathology in the 5xFAD mouse model of Alzheimer’s disease. Cell Transplant 2016; 25:687-703.
125. Lindvall O, Kokaia Z. Stem cells in human neurodegenerative disorders--time for clinical translation? J Clin Invest 2010; 120:29-40.

Review Article

Potential roles of Neurogenesis in Alzheimer's disease

Received:22/06/2017 - Accepted: 23/07/2017

Farzin Neseri[1]
Amir Mahmoud Ahmad-Zadeh[1]
Sajad Sahab Negah[1,2]*

1-Department of Neuroscience, Mashhad University of Medical Science, Mashhad, Iran.
2-Shefa Neuroscience Research Center, Khatam Alanbia Hospital, Tehran, Iran.

* Neuroscience Department, Mashhad University of Medical Sciences (MUMS), Mashhad, Iran

Tel: 09129273021
Email: sahabnegahs@mums.ac.ir

Abstract

Introduction: Alzheimer's disease (AD) is the most common form of dementia among the elderly. Its pathohistological characteristics are the accumulation of extracellular β-amyloid protein and hyperphosphorylation of tau protein. This neurodegenerative disorder is assumed to start with synaptic dysfunction and chronic loss of neuronal cells. Researchers believe that neurogenesis appears in adulthood; therefore, replacement of the lost neurons can represent a therapeutic approach for the management and improvement of AD. The developing field of stem cell biology offers great therapeutic potential for chronic neurological conditions such as AD, particularly if joined with a multitargeted therapeutic approach. It has been shown that enriched environment positively affects patients' cognitive behaviors through various mechanisms, including modulation of neurogenesis.

Conclusion: The current advancements in neurogenesis, stem cells therapies, and environmental enrichment in AD are reviewed in this article, and the potential barriers to the use of these treatments for AD patients are discussed.

Keywords: Neurogenesis, Alzheimer's disease, Neural stem cells, Enriched environment

Acknowledgement: *There is no conflict of interest.*