مجله دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی مشهد
سال ۶۱، شماره ۴
مهر-آبان ۹۷، صفحه ۱۱۶۲-۱۱۳۷

www.mums.ac.ir
Medical Journal of Mashhad
University of Medical Sciences
Vol. 61, No.4 P: **1137-1162**
Sep-Oct 2018

مقاله مروری

درمان با سلول‌های بنیادی در بیماری‌های سیستم عصبی مرکزی: یافته‌ها، چالش‌ها و امیدها

تاریخ دریافت: ۹۷/۰۴/۳۰- تاریخ پذیرش:۹۷/۰۶/۳۰

لیلا غلامی[۱]
الهه مهدی پور[۲*]
۱- مرکز تحقیقات نانوفناوری، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
۲- دپارتمان بیوتکنولوژی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

* دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران
تلفن: ۰۵۱۳۸۰۰۲۳۰۷

Email: mahdipoure@mums.ac.ir

خلاصه

مقدمه

گروهی از بیماری‌های عصبی انسان مانند پارکینسون، سکته، و ضایعه نخاعی در اثر از دست رفتن سلول‌های عصبی در بافت طبیعی مغز و نخاع ایجاد می‌شوند. جایگزینی سلول‌های آسیب دیده با سلول‌های سالم دریچه امیدی برای درمان و یا جلوگیری از پیشرفت این خانواده از بیماری‌های صعب العلاج عصبی ایجاد کرده است. مطالعات مختلف بر قدرت تمایز سلول‌های بنیادی و به دنبال آن جایگزینی با سلول‌های نورونی و گلیال از دست رفته در سیستم عصبی مرکزی تاکید دارند. انتخاب جمعیت مناسب سلولی، نحوه درمان، انتخاب بهترین روش انتقال سلول و نحوه پیگیری درمان از مهمترین چالش هایی است که پیرامون این رویکرد درمانی وجود دارد. در این مرور، مطالعات شاخص در حوزه سلول درمانی در سطح پایه و بالینی مورد بررسی قرار گرفته است تا زمین‌های برای استفاده موثر از این چشم انداز درمانی در بالین فراهم سازد. یقینا پیشرفت های مداوم و مشهود سلول درمانی در مطالعات پیش بالین و بالینی امیدهای تازه‌ای را در بیماران مبتلا به این بیماری‌های همه گیر در سراسر جهان ایجاد می‌کند.

کلمات کلیدی

درمان با سلول‌های بنیادی، بیماری‌های اعصاب، سکته، پارکینسون، ضایعه نخاعی

پی نوشت: این مطالعه فاقد تضاد منافع می باشد.

مقدمه

سلول‌های بنیادی، سلول‌هایی هستند که قادرند خود را باز سازی کرده و در هر تقسیم، سلول کاملا مشابه با خود را بسازند به این توان خودنوسازی گفته می‌شود. ویژگی دیگر این سلول‌ها توان تمایز آن‌ها به سلول‌های تخصصی می‌باشد که بسته به وسعت این توان سلول‌ها در گروه‌های مختلف همه توان (که توان تبدیل به یک جنین کامل و اجزای خارج جنینی از جمله جفت و بند ناف را دارند)، پرتوان (توان تبدیل به کلیه بافت‌های جنینی را دارد)، و چند توان (توان تبدیل شدن به چند رده سلولی محدود) قرار می‌گیرند (شکل ۱)(۱). این توان منحصر به فرد سلول‌های بنیادی در تبدیل شدن به بافت‌های متفاوت توجه دانشمندان و متخصصان را به خود جلب کرده است.

در عمل سلول‌های بنیادی به دو نوع کلی رویانی و بالغ تقسیم بندی می‌شوند. سلول‌های بنیادی رویانی مشتق از جنین در مراحل اولیه تکامل (مرحله بلاستوسیست[1]) می‌باشند که در این مرحله از تکامل، سلول‌ها پلوریپوتنت[2] و یا پرتوان هستند. سلول‌های پرتوان قادرند به همه سلول‌های بدن با منشا اکتودرمی، مزودرمی، و اندودرمی تمایز پیدا کنند.

این سلول‌ها اگر چه در تحقیقات موفقیت‌های زیادی در تولید سلول‌های مختلف بدن نشان داده اند اما کاربرد بالینی آن‌ها بسیار محدود می‌باشد که علت آن توان این سلول‌ها برای سرطانی شدن و تولید تومور می‌باشد(۲). در حقیقت سلول‌های پرتوان رویانی از توان تکثیر و خودنوسازی بسیار بالایی برخوردار هستند که می‌تواند یک مزیت به شمار آید چراکه این اجازه را می‌دهد تا از یک نمونه واحد در آزمایشگاه چندین گرافت سلولی تهیه گردد. از سویی همین ویژگی می‌تواند خطر ایجاد بدخیمی توسط این سلول‌ها را افزایش دهد. از طرف دیگر به دلیل اینکه برای دست یابی به این سلول‌ها لازم است تا یک جنین انسان در مرحله بلاستوسیت از بین برود، نگرش‌های متفاوتی نسبت به این گونه تحقیقات در کشورهای مختلف وجود دارد و در برخی کشور ها از جمله آلمان تحقیق بر روی سلول‌های بنیادی رویانی ممنوع می‌باشد(۳). این نگرش‌های متفاوت، ناشی از دیدگاه های مختلف مذهبی می‌باشد. در برخی ادیان از جمله مسیحیت ارتودوکس که برای جنین در مرحله تمایزی ذکر شده (بلاستوسیست) حرمت یک انسان کامل را قائل هستند، تحقیقات سلول‌های بنیادی رویانی کاملا غیر اخلاقی می‌باشد. در مذاهبی همچون اسلام، جنین تن‌ها پس از دمیده شدن روح واجد حرمت انسان کامل خواهد بود بنابراین نگرش این مذاهب به تحقیقات سلول‌های بنیادی رویانی مثبت می‌باشد.

سلول‌های بنیادی پرتوان القایی سلول‌هایی مشابه سلول‌های بنیادی رویانی هستند که به صورت مصنوعی در آزمایشگاه تولید می‌شوند. تغییر در الگو بیان ژن یک سلول تمایز یافته میتواند سلول را به حالت تمایز نیافته پرتوان برگرداند. نخستین بار دانشمند ژاپنی Shinya Yamanaka در سال ۲۰۰۶ میلادی(۴)، از طریق افزایش بیان همزمان چهار فاکتور رونویسی OCT4[3], c-MYC, KLF-4[4], SOX2[5] در سلول‌های فیبروبلاست پوست، توانست این سلول‌ها را به سلول‌های پرتوان تبدیل نماید(شکل ۲). به دلیل اینکه این سلول‌ها از منشا سلول‌های سوماتیک بدست می‌آیند فاقد مشکلات اخلاقی مربوط به جنین انسان بوده و کاربرد بسیار زیادی را در تحقیقات دارا می‌باشند. مدل سازی بیماری‌ها در شرایط آزمایشگاهی با استفاده از سلول‌های پرتوان القایی از جمله کاربرد های این سلول‌ها می‌باشد که کمک بسیار زیادی به درک مکانیسم بیماری به ویژه بیماری‌های عصبی نموده است(۵).

مدل‌های بیماری می‌توانند به منظور غربالگری داروها و بررسی موثر بودن و یا مکانیسم اثر دارو در شرایط خارج از بدن استفاده شوند. امید بسیاری وجود دارد که بتوان از سلول‌های پرتوان

[2] Pluripotent

[3] Octamer-binding transcription factor 4
[4] Kruppel-like factor 4
[5] Sex determining region Y)-box 2

القایی در درمان بیماری‌های صعب العلاج استفاده نمود به عنوان مثال می‌توان در بیماری‌های ژنتیکی، اصلاح ژنی را بر روی سلول‌های پرتوان القایی بدست آمده از بیمار انجام داد و سپس این سلول‌ها را به رده سلولی مد نظر تمایز داده و سلول‌های اصلاح شده ژنتیکی را به بدن برگرداند (شکل ۲). این تحقیقات امروزه در مدل‌های حیوانی در حال انجام می‌باشد و راه بسیاری تا راه یابی آن‌ها در سطح بالین باقی مانده است.(۵) از جمله موارد محدود کننده استفاده از سلول‌های پرتوان القایی در بالین، ایمنی مربوط به فرایند تولید این سلول‌ها است. علاوه بر پرتوان بودن این سلول‌ها که خود خطر تومورزا بودن آن‌ها را بدنبال دارد، برای تغییر بیان ژن عمدتا از وکتور های ژنی ویروسی که میتوانند عامل ایجاد سرطان در بدن باشند استفاده می‌شود. همچنین طی پروسه دست ورزی ژنتیکی تغییرات اپی ژنتیکی وسیعی در سلول‌ها اتفاق می‌افتد که می‌تواند ماهیت سلول را به شکل غیر طبیعی تغییر دهند(۶).

سلول‌های بنیادی بالغ از نظر توان تمایزی چند توان هستند یعنی فقط به تعداد محدودی از رده های سلولی تمایز می‌یابند. به دلیل اینکه این سلول‌ها از بافت‌های یک موجود جدا می‌شوند به آن‌ها سلول‌های بنیادی بافتی نیز گفته می‌شود. این سلول‌ها در تعداد بسیار اندک در درون بافت‌های مختلف بدن یافت شده و مسئول برقراری هموستاز و یا ترمیم بافت آسیب دیده در بدن می‌باشند چرا که این سلول‌ها قادرند رده های سلولی مختلف یک بافت را بسازند(۱). جدا سازی این سلول‌های بنیادی از اغلب بافت‌های بدن صورت گرفته است و سلول‌های بنیادی خونساز، پوست، و عصبی مثال‌هایی از انواع سلول‌های بنیادی بافتی می‌باشند (شکل ۱). استفاده از این سلول‌ها در بالین به دلیل توان تمایز محدود آن‌ها بیشتر مورد استقبال قرار گرفته است و تعداد زیادی کارآزمایی بالینی در مرحله ارزیابی ایمن و موثر بودن این سلول‌ها در درمان بیماری‌های مختلف و ترمیم بافت‌های آسیب دیده می‌باشند.

بنابراین سلول‌های بنیادی واجد پتانسیل بالایی در ترمیم و بازسازی آسیب های بافتی می‌باشند. این امر در حال حاضر یکی از رو به رشد ترین زمینه های علمی در جهان می‌باشد. کاربرد موفق سلول‌های بنیادی در درمان بیماری‌ها مستلزم شناخت کامل بیولوژی این سلول‌ها و درک مکانیسم ایجاد کننده بیماری می‌باشد.

بیماری‌های سیستم عصبی: در مبحث درمان با سلول‌های بنیادی، بیماری‌های اعصاب را می‌توان در سه گروه قرار داد: گروه اول بیماری‌هایی هستند که با از دست رفتن سلول‌های بخشی از مغز همراه هستند از جمله بیماری پارکینسون، آلزایمر، و مالتیپل اسکلروز. دسته دوم بیماری‌هایی هستند که در آنها سلول‌های عصبی بدنبال یک آسیب حاد از بین می‌روند که سکته، ضربه مغزی و آسیب نخاعی را میتوان در این دسته قرار داد. و نهایتا گروه سوم اختلالاتی هستند که سلول‌ها بدون اینکه از بین بروند عملکرد خود را از دست می‌دهند همانند بیماری صرع. بدون شک درک مکانیسم ایجاد بیماری برای انتخاب روش درمان موثر بسیار ضروری می‌باشد به عنوان مثال در بیماری‌هایی که با مرگ سلولی همراه هستند سلول درمانی از جمله درمان با سلول‌های بنیادی میتواند یک راهکار موثر باشد. از طرف دیگر در مواردی که آسیب ملایم است کنترل محیط به عنوان مثال کنترل التهاب میتواند موثر باشد. در این مقاله با مرور مطالعات پایه و کارآزمایی های بالینی اخیر به معرفی استفاده از سلول‌های بنیادی در اصلاح نقایص ساختاری و عملکردی و یا ترمیم آسیب های عصبی می‌پردازیم.

بیماری پارکینسون

بیماری پارکینسون بیماری تحلیلی اصلی است که با دست رفتن وسیع نورون‌های دوپامینرژیک در سیستم عصبی شناخته می شود که علت این بیماری همچنان ناشناخته است اما بر اساس مطالعات مختلف قرار گرفتن سلول ها در برنامه مرگ سلولی، عفونت ویروسی و همچنین توکسین های محیطی می‌تواند از علت ابتلا به این بیماری پیشرونده عصبی باشد(۷, ۸). لرزش عضلانی، خشکی عضلات ،عدم تعادل و کندی حرکت و اختلالات رفلاکس موضعی از شایع ترین علائم ابتلا به این بیماری است. استفاده از جایگزین های دوپامین مانند Carbidopa و L-DOPA از سال ۱۹۹۸ تا به امروز به عنوان

روش درمان کارآمد برای درمان پارکینسون مورد استفاده پزشکان است(۹).

پاتولوژی اصلی این بیماری بر اساس از دست دادن وسیع نورون های دوپامین در مسیر جسم سیاه به هسته های قاعده ای به علل ناشناخته ژنتیکی وحتی محیطی می‌باشد(۱۰). از این رو این بیماری به عنوان گزینه مناسبی جهت سلول درمانی مورد توجه قرار گرفته است. امروزه با پیشرفت علوم پایه و روش‌های نوین سلول درمانی، جهت جلوگیری از عوارض جانبی حاصل از استفاده مداوم از داروها و مشکلات دیگری که در مسیر درمان وجود دارد، سلول های بنیادی از جمله سلول های بنیادی مزانشیمی، سلول‌های رویانی و سلول‌های بنیادی عصبی به عنوان جایگزین مناسب و کاربردی جهت درمان و کنترل پارکینسون مد نظر می‌باشد.

مزایای سلول درمانی عبارتند از:۱- جایگزین مستقیم سلول‌ها در بافت میزبان. ۲- ترشح عامل نوروتروفیک در بدن میزبان که منجر به خاصیت ضد التهابی عروق زایی و تولید نورون عصبی می‌شود. در تمام مطالعات سلول درمانی منبع اصلی، زمان انتقال سلول و نحوه انتقال بهینه سلول به بیمار باید در نظر گرفته شود(۱۱).

در این میان سلول های بنیادی مزانشیمی به دلیل راحتی استخراج و قدرت تمایز بسیار مورد توجه می‌باشد. Dezawa و همکاران روش جدیدی را جهت تمایز سلول های بنیادی مزانشیمی به خانواده سلول های عصبی معرفی نمودند. بر اساس این مطالعه انتقال ژنی از طریق دومین داخل سلولی Notch و متعاقباً استفاده از فاکتورهای رشد فیبروبلاستی (فورسکولین[1] و فاکتور نوروتروفیک ، منجر به تمایز سلول های بنیادی مزانشیمی به سلول های عصبی می‌گردد. علاوه بر این قرار گرفتن سلول ها در معرض فاکتور نوروتروفیک سلول‌های گلیال باعث افزایش رشد و تمایز بیشتر سلول های مزانشیمی به رده سلول های عصبی می‌باشد(۱۲) . استفاده از انتقال سلول های مزانشیمی به صورت استنشاقی از دیگر مطالعاتی است که در حوزه سلول‌های بنیادی صورت گرفته است اما با وجود پیشرفت هایی که در زمینه استفاده از این سلول ها انجام شده هنوز داده‌های بالینی کافی حاکی از استفاده درمانی در معالجه بیماری پارکینسون گزارش نشده است. در سال ۲۰۱۴ در Danielyan و همکاران در مطالع‌های درمان با سلول‌های بنیادی را جهت بررسی موثر و ایمن بودن در مدل‌های بیماری‌های تخریب کننده نورون و آسیب مغزی حاصل از ضربه مورد بررسی قرار دادند. بر اساس نتایج به دست آمده سلول های مزانشیمی حاصل از مغز استخوان به صورت موثر از طریق استنشاقی به دو مدل موشی پارکینسون و آلزایمر منتقل شد. هفت روز بعد از تزریق، سلول های مزانشیمی تزریق شده به لب های بویایی وارد شدند. این اولین استفاده از سلول‌های مزانشیمی به صورت استنشاقی در بیماری پارکینسون و آلزایمر بود.

مطالعات بیشتر در جهت تکرار این نتایج و کاربردی تر کردن روش سلول درمانی مورد نیاز است(۱۳). مطالعه دیگری که در توسط Salama و همکاران در سال ۲۰۱۷ صورت گرفت از سلول های بنیادی مزانشیمی به صورت استنشاقی جهت درمان مدل موشی مبتلا به پارکینسون استفاده شد. در این مطالعه سلول های مزانشیمی از سلول های تک هسته ای مغز استخوان موش استخراج شد و بعد از فرایند تغلیظ، سلول ها با نانوذرات اکسید آهن با سایز میکرومتری انکوبه شدند و بعد از انتقال به روش استنشاقی، ارزیابی عصبی رفتاری موش ها انجام شد و سپس موش ها کشته شده و انتقال سلول‌های نشان گذاری شده به نقاط مختلف مورد بررسی قرار گرفت .بر اساس نتایج این مطالعه سلول های تزریقی نقش موثری در تولید نورون‌های دوپامینرژیک داشتند بنابراین انتقال سلول به روش استنشاقی به عنوان یک روش جایگزین آسان و تکرار پذیر جهت بیماری های تخریب کننده نورون مطرح می‌باشد(۱۴).

یکی دیگر از سلول هایی که در حوزه سلول درمانی بیماری پارکینسون مورد مطالعه قرار گرفته است، سلول های بنیادی رویانی می‌باشد.

در سال ۲۰۰۰، Kawazaki و همکاران از کشت ترکیبی سلول های بنیادی رویانی میمون و سلول‌های استرومال موشی به

[1] Forskolin

روش SDIA جهت تولید سلول های نورونی با خاصیت بالقوه دوپامینرژیک استفاده نمودند. در این مطالعه روشی ابداع شد که در آن سلول های رویانی میمون در حضور سلول های استرومال موشی و در محیط فاقد سرم به سلول های نورونی دوپامینرژیک تمایز می‌یافتند این روش با نام SDIA[1] شناخته شد.بر اساس این روش جهت تمایز سلول های رویانی میمون دیگر نیازی به استفاده از جسم رویانی(۱۵) و همچنین رتینوئیک اسید(۱۶) که سبب ایجاد تراتوم و بدخیمی می‌شود وجود ندارد(۱۷). از طرف دیگر در همان سال Lee و همکاران روشی را ابداع نمودند که در این روش از سلول‌های انسانی جهت تولید نورون های مزانسفال (میان مغز) و رومبنسفالون (مغز خلفی) استفاده می‌شد(۱۸). همچنین در تایید مطالعات پیشین ،مطالعه ای در سال ۲۰۰۵ صورت گرفت که سلول‌های عصبی با فنوتیپ دوپامینرژیک با استفاده از کشت توأم سلول‌های بنیادی رویانی و سلول‌های استرومال مغز استخوان موش تولید گردیده که نتایج مطالعه بر کارآمد بودن روش درمان در مدل حیوانی پریمات مبتلا به پارکینسون از طریق انتقال داخلی سلول‌ها به صورت مستقیم به مغز مدل بیماری تاکید داشت، نکته کلیدی در این مطالعه استفاده از فاکتور رشد فیبروبلاستی ۲۰ (FGF20[2]) آزاد شده از جسم مخطط و اثر هم افزایی آن با فاکتور رشد فیبروبلاستی۲ (FGF2) بود(۱۹).

اگر چه سلول‌های عصبی تمایز یافته از منشا سلول‌های بنیادی پرتوان نشان داده اند که میتوانند موثر باشند استفاده از این سلول‌ها در بالین به دلیل آلودگی سلول‌های تمایز یافته با سلول‌های بنیادی و تمایز نیافته با مشکلات ایمنی مشابه درمان با سلول‌های بنیادی پرتوان همراه است. اخیراً در سال ۲۰۱۶ مطالعه ای صورت گرفته است که نشان می‌دهد خالص سازی سلول‌های بنیادی رویانی و سلول‌های بنیادی پرتوان القایی(iPSCs[3]) از نورون های آدرنرژیک ،حاوی مارکر های هسته ای تکرار شونده غنی از لوسین و دومین بین غشایی-۱ ،می‌تواند به عنوان ابزاری کارآمد جهت درمان ایمن بیماران مبتلا به پارکینسون مورد استفاده قرار گیرد(۲۰). این مطالعات امیدهای تازه ای را در استفاده از سلول‌های رویانی به عنوان سلول های تولید کننده نورون های آدرنرژیک ایجاد می‌کند. اگرچه مشکلات اخلاقی و تومورزایی این سلول ها هنوز از چالش‌های پیش رو در استفاده از آنهاست اما مطالعات زیادی در بررسی خاصیت تومورزایی در حال انجام است تا بتوان با استناد به این نتایج زمینه را برای کار آزمایی های بالینی هموار نمود(۲۱).

در میان سلول‌های بنیادی مورد مطالعه، از جایگزینی سلول‌های بنیادی عصبی جهت رفع نقایص آناتومی مغز و یا نقص عملکردی که به دنبال آسیب در سیستم عصبی مرکزی ایجاد می‌شود می‌توان بهره برد. قابلیت سلول های بنیادی عصبی در آزاد سازی نوروترانسمیترها، تولید فاکتورهای نوروتروفیک، محافظت از نورون های آسیب دیده و همچنین تولید رده سلولی نامیرای تقسیم پذیر از سلول‌های بنیادی عصبی از جمله مزایای استفاده از این سلول ها می‌باشد(۲۲, ۲۳). تولید رده نامیرای تقسیم پذیر از سلول های عصبی انسانی استخراج شده از مغز جنین، کشت داده شده از طریق دست ورزی ژنتیکی به کمک حامل‌های رتروویروسی امیدهای تازه ای را در استفاده از سلول های بنیادی عصبی ایجاد کرده است(۲۴). در مطالعه ای که در سال ۲۰۰۷ توسط ردمون و همکاران صورت گرفت از سلول های بنیادی جدا شده از مغز جنین جهت درمان اختلال ایجاد شده در مدل میمونی بیماری پارکینسون استفاده شد و نتایج این مطالعه به کاهش علائم رفتاری در مدل حیوانی دلالت داشت(۲۵). در سال ۲۰۰۶ مطالعه ای با استفاده از رده سلول های بنیادی عصبی نامیرا بر روی مدل موش صحرایی مبتلا به پارکینسون انجام شد در این مطالعه تزریق سلول‌های بنیادی عصبی به ناحیه مخطط مدل های موشی سبب بهبود عملکردی در مدل موش صحرایی شد(۲۲).

همچنین در کارآزمایی بالینی که در ترکیه در سال ۲۰۱۶ صورت گرفت ۲۱ بیمار ۴۲ تا ۷۹ ساله مبتلا به پارکینسون با استفاده از سلول‌های بنیادی عصبی استخراج شده از مغز جنین از

[1] Stromal Cell–Derived Inducing Activity

[2] fibroblast growth factor
[3] Induced pluripotent stem cells

طریق تزریق یک طرفه به جسم مخطط در فواصل زمانی مشخص مورد درمان قرار گرفتند نتایج حاصل از مطالعه بر بهبود چشمگیر عملکرد موتور حرکتی بدون مشاهده عارضه جانبی دلالت داشت(۲۲)

درمان آسیب نخاعی با سلول‌های بنیادی

ضایعات نخاعی در اثر نقص عملکردی طولانی مدت به دنبال از دست دادن نورون های اصلی سیستم عصبی مرکزی و به دنبال آن اختلال در سیستم پیام رسان به اندام‌های حرکتی شناخته می شود. عوامل مختلفی در عدم تولید و زایایی آکسون های طناب نخاعی دخیل می‌باشد اما شایعترین علل آن را می‌توان کاهش قابلیت رشد در نورون های سیستم عصبی، ناشی از پیام های بازدارنده نشأت گرفته از میلین های آسیب دیده و همچنین ایجاد ضایعه در سلول های گلیال در نتیجه پاسخ های التهابی دانست(۲۶). بیماران مبتلا به عارضه نخاعی معمولاً از علائمی همچون عدم توانایی در حرکت و احساس و ناتوانایی در انجام حرکات ارادی رنج می‌برند. درمان های رایج از جمله روش های بازتوانی وفیزیوتراپی جهت درمان این بیماری همچنان ناکارآمد است و رویکرد های فراوانی جهت بهبود علائم بیماری مورد نیاز است. در سال‌های اخیر استفاده از سلول‌های بنیادی یکی از امید بخش ترین روش هایی است که مسیرهای جدیدی را در درمان این بیماری ایجاد کرده است(۲۷) .سلول های بنیادی با قابلیت جایگزینی با سلول‌های عصبی، تجدید میلین سازی آکسون ها، حفاظت از سلول های گلیال، توانایی در رگ زایی، کاهش التهاب و تحریک داخلی ساخت سلول های پیش ساز عصبی در جهت ایجاد انعطاف پذیری عصبی بسیار مورد توجه می باشند(۲۸)

بر اساس نتایج حاصل از مطالعات مختلف نورون های حاصل از تمایز سلول های بنیادی رویانی علاوه بر خاصیت زایا بودن می توانند از طریق تلفیق با نورون های طناب نخاعی در موش ضایعه ایجاد شده را ترمیم بخشند. سلول های بنیادی رویانی انسانی می‌توانند مستقیما به پیش‌ساز های عصبی چند توان تبدیل شوند که این قابلیت سبب ایجاد کلون هایی با خلوص بالا از پیش سازهای الیگودندروسیت ها می‌گردد(۹, ۲۹). با توجه به توانایی این سلول‌ها در پایداری و قابلیت کشت به مدت طولانی، به عنوان گزینه مناسبی جهت درمان های بالینی مد نظر می‌باشند اما مسائل اخلاقی در استفاده از سلول‌های بنیادی رویانی امکان استفاده از این سلول ها را با مشکل مواجه کرده است. علاوه بر این مشخص نبودن سرنوشت این سلول ها به علت احتمال ایجاد بدخیمی و خطرتراتوم، کار آزمایی بالینی این سلول ها را محدود کرده است(۳۰).

سلول های بنیادی بالغ یا بافتی یکی دیگر از سلول هایی هستند که در درمان ضایعات نخاعی مورد توجه قرار دارد سلول های بنیادی بالغ فاقد منشا جنینی بوده بنابراین مشکلات اخلاقی سلول‌های بنیادی رویانی را به همراه نخواهند داشت. در به کارگیری سلول‌های بنیادی بالغ این احتمال وجود دارد که سلول های بنیادی بتوانند با سلول‌های بنیادی موجود در طناب نخاعی الحاق شده و وظایف خود را انجام دهند اما این نظریه همچنان در حال بررسی می‌باشد. Newsome و همکاران این نظریه را رد نمودند و این پدیده را تنها منحصر به سلول های کبدی دانستند بنابراین فرضیه استفاده از سلول‌های بنیادی بالغ و الحاق با سلول های میزبان به عنوان یک چارچوب درمانی هنوز پذیرفته نمی‌باشد و خطرهای احتمالی استفاده از این سلول ها از جمله تغییرکنترل نشده رفتار سلولی، عدم ایجاد عملکرد و عدم قدرت تمایز از دیگر مشکلاتی است که باید مد نظر قرار گیرد(۳۱).

سلول های بنیادی مزانشیمی استخراج شده از مغز استخوان بیمار به عنوان گزینه مناسب جهت سرعت بخشیدن به مطالعات بالینی مطرح می‌باشد. سلول های بنیادی مزانشیمی را می‌توان به صورت اتولوگ تهیه کرد و از این رو این سلول‌ها امکان دستیابی سریع‌تر به مراحل درمانی را ایجاد می‌کنند(۳۲). مطالعات مختلف پایه و بالینی تایید کننده قابلیت این سلول ها در تولید نورون ها و آکسون های عصبی، تکثیر آستروسیت ها، تشکیل مجدد غلاف میلین ، عروق زایی و حتی پیشرفت های عملکردی می‌باشند(۳۳).

بر اساس مطالعات مختلف حیوانی، زمان طلایی جهت تزریق سلول های مزانشیمی حدودا ۷ تا ۲۱ روز بعد از ایجاد ضایعه

است(۳۲)روش های نشانه‌گذاری که قابلیت ردیابی سلول‌ها را به روش‌های غیر تهاجمی ازجمله[1] MRI ایجاد می‌کند، امکان هدفمند شدن درمان های مربوط به سلول درمانی را فراهم می‌کند(۳۴). این روش ها معمولا برای بررسی و ردیابی سلول است. در مطالعاتی که در سال های ۲۰۰۵ و ۲۰۰۴ صورت گرفته است نشان داد که سلول های مزانشیمی حاصل از مغز استخوان انسانی نشانه گذاری شده در محیط برون تن توسط نانوذرات اکسید آهن قابلیت مهاجرت به محل ضایعه و همچنین امکان تشخیص توسط رزونانس مغناطیسی هسته را دارا بودند. این قابلیت امکان بررسی لانه گزینی سلول ها در محل اختصاصی و قابلیت ردیابی آن‌ها را فراهم کرده است(۳۵, ۳۶). سلول های بنیادی حاصل از مغز استخوان قابلیت انتقال به روش های مختلف از جمله تزریق موضعی، تزریق داخل وریدی و حتی تزریق نخاعی را دارا می‌باشند. بنابراین سلول‌های اتولوگ استخراج از خود بیمار می‌توانند در طول مدت درمان مورد استفاده قرار گیرد. نتایج حاصل از مطالعات حیوانی در مدل های ایجاد شده قابلیت تعمیم به موارد انسانی را داشته و مسئله قابل توجه این است که زمان استاندارد جهت تزریق سلولی، ۳ الی ۴ هفته بعد از ایجاد ضایعه می‌باشد (۳۷, ۳۸).

Sykova و همکاران در سال ۲۰۰۶ به این نتیجه رسیدند که تزریق سلول ها به نزدیکی محل ضایعه و حتی در مایع مغزی نخاعی سبب ایجاد نتایج بهتر در مدل بیماری می‌شود. علت اصلی بهبود مشاهده شده را می‌توان به کاهش سرعت از دست رفتن بافت در اطراف محل ضایعه در اثر فرایند صدمات ثانویه و همچنین از بین رفتن گلیال در ناحیه ضایعه نسبت داد که کم شدن میزان آسیب و به دنبال آن ترمیم را به همراه خواهد داشت(۳۳). یکی دیگر از قابلیت های سلول‌های بنیادی مزانشیمی تولید سایتوکاین های پیش التهابی در ناحیه طناب نخاعی از جمله اینترلوکین یک[2])، فاکتور نکروتیک تومور [3] و اینترلوکین ۶[4] می‌باشد که با خاصیت ضد التهابی خود سبب سرکوب پاسخ‌های ایمنی حاصل از ضایعه می‌شود(۳۹).

کارآزمایی های بالینی موفق بسیاری در جهت استفاده از سلول‌های مزانشیمی به عنوان عامل درمانی در حال انجام است. به طور مثال در کارآزمایی بالینی که توسط Park و همکاران در سال ۲۰۱۲ در کره انجام شد. از سلول های مزانشیمی مغز استخوان خود بیمار برای سلول درمانی ضایعه نخاعی استفاده گردید. در این مطالعه سلول ها از طریق تزریق مستقیم به محل آسیب مورد بررسی قرار گرفتند، که نتایج حاصل از آن بهبود موتور حرکتی را در ۶ بیمار از ۱۰ بیمار گزارش می‌کند. پیگیری های درمان و تصاویر حاصل از MRI بیماران بعد از شش ماه بهبود علائم حرکتی و فعالیت های روزانه و کاهش میزان ضایعه در قسمت طناب نخاعی را در ۳ بیمار از ۶ بیمار نشان داد (۴۰). در حال حاضر ۲۹ مطالعه بر روی کاربرد بالینی سلول های مزانشیمی ثبت شده که بیشتر آنها در حال انجام بوده و در برخی به دلایل مختلف از جمله مشکلات بیماران و عدم کارآیی روش، مطالعه متوقف و یا موفقیت آمیز نبوده است. در جدول شماره ۱ کار آزمایی های بالینی انجام شده در حیطه سلول درمانی آسیب های نخاعی نشان داده شده است. https://www.clinicaltrials.gov

[1] Magnetic resonance imaging
[2] Interleukin-1
[3] Tumor necrosis factor
[4] Interleukin-6

جدول شماره ۱- مطالعات بالینی انجام شده در حوزه سلول درمانی ضایعات نخاعی

کشور مطالعه	سال/فاز مطالعه	روش تزریق	سلول	تعداد بیمار	کد مطالعه
پاکستان	I (۲۰۱۶)	داخل نخاعی	Bone Marrow-MSC	۹	NCT02482194
کره	I (۲۰۱۴)	وریدی	Adipose-MSC	۸	NCT01274975
مصر	I/II(۲۰۰۹)	وریدی	Bone Marrow-MSC	۸۰	NCT00816803
اسپانیا	I (۲۰۱۶)	وریدی	Bone Marrow-MSC	۱۰	NCT02165904
برزیل	(۲۰۱۲)	محل ضایعه	Bone Marrow-MSC	۱۴	NCT01325103
چین	III(۲۰۱۵)	محل ضایعه	Umbical cord	۳۰۰	NCT01873547
اسپانیا	II(۲۰۱۷)	داخل نخاعی	Bone Marrow-MSC	۱۰	NCT02570932
کره	I/II(۲۰۱۶)	وریدی	Adipose-MSC	۱۵	NCT01769872
اسپانیا	I(۲۰۱۵)	داخل نخاعی	Bone Marrow-MSC	۱۲	NCT01909154
چین	I (۲۰۱۴)	داخل نخاعی	Adipose-MSC	۱۵	NCT01624779
اسپانیا	II(۲۰۱۷)	داخل نخاعی	Bone Marrow-MSC	۱۰	NCT02570932

بر اساس مطالعات انجام شده، درد مرکزی یکی از عارضه های این نوع سلول درمانی است. علاوه بر این تزریق و وارد سازی سلول از طریق سوراخ گردنی و کمری در بیماران مبتلا به ضایعه نخاعی تروماتیک حاد و مزمن به پیگیری و مطالعه طولانی مدت جهت بررسی دوز مناسب جهت تزریق و زمان مناسب تزریق نیاز دارد. همچنین در طول درمان کنترل عملکرد مجاری ادراری و لوله‌های گوارشی و همچنین عملکرد دستگاه تناسلی بیماران ضرورت دارد (۳۳, ۴۱, ۴۲).

سلول های بنیادی عصبی به دلیل داشتن خاصیت منحصر به فرد خود که بخشی از ویژگی ذاتی این سلول‌ها در تمایل به سلول های عصبی از جمله نورون های عملکردی و سلول های گلیال می‌باشد، بسیار مورد توجه هستند. مطالعات اخیر نشان داد که سلول‌های بنیادی عصبی انسانی و سایر پیش ساز های عصبی بعد از تزریق می‌توانند با سلول‌های طناب عصبی تلفیق گردیده و سبب ایجاد الیگودندروسیت هایی شود که بهبود موتور حرکتی را به همراه دارد (۴۳). در مطالعه ای که در سال ۲۰۰۵ بر روی مدل موشی ضایعه نخاعی NOD-SCID[1] صورت گرفت از سلول‌های بنیادی عصبی انسانی به مدل موشی تزریق شد و علائم بهبود عملکردی التیام و تولید مجدد میلین سازی در پایانه‌های عصبی و حتی ایجاد سیناپس عصبی در تلفیق بین سلول های تزریق شده و سلول های بدن میزبان را تایید نمود(۴۴). در مطالعه دیگری که در سال ۲۰۰۷ بر روی مدل موش صحرایی بالغ صورتگرفته پیوند سلول های بنیادی عصبی استخراج شده از طناب نخاعی علاوه بر خاصیت تمایز به نورون های عصبی توانایی ترکیب با سلول‌های طناب عصبی و ایجاد سیناپس عصبی با سلول‌های میزبان را دارا بودند(۴۵)در کارآزمایی بالینی فاز یک که در سال ۲۰۱۴ در آمریکا آغاز شده از سلول های بنیادی عصبی حاصل از طناب نخاعی جهت درمان ضایعه نخاعی استفاده شده است. در این کارآزمایی ۸ بیمار به مدت ۵۴ ماه مورد بررسی قرار گرفتند که مطالعه در سال ۲۰۱۴ آغاز شده

[1] Nonobese Diabetic/Severe Combined Immunodeficiency

و دوره درمان و پیگیری تا سال ۲۰۲۲ در حال ادامه می‌باشد. در این مطالعه از تزریق سلول های پیش ساز عصبی از طریق پیوند در حین جراحی در محل ضایعه استفاده شده است. (کد کار آزمایی بالینی :NCT01772810) . در سال ۲۰۱۶ در چندین ایالت آمریکا کار آزمایی بالینی فاز دو به انجام رسید که طی آن ۳۱ بیمار مبتلا به ضایعه نخاعی توسط سلول های بنیادی استخراج شده از سیستم عصبی مرکزی مورد درمان قرار گرفتند. در این مطالعه سلول های بنیادی مستقیم به ستون فقرات گردنی جهت درمان ضایعه نخاعی تزریق می‌شدند نتایج موفقیت آمیز بود اما به دلیل تصمیمات تجاری، مطالعه پیش از موعد به پایان رسید(کد کارآزمایی بالینی: NCT02163876).

یکی از چالش‌هایی که محققین در استفاده از سلول‌های بنیادی عصبی با آن روبرو هستند توانایی و قدرت تکثیر آهسته این سلول ها و همچنین تبیین روشی جهت کنترل نحوه تمایز و در نهایت انتخاب صحیح سلول تمایز یافته می‌باشد. بهبود علائم عملکردی به دنبال تزریق سلول‌های بنیادی عصبی به ضایعه نخاعی نسبت مستقیم با تعداد سلول های تمایز یافته به الیگودندروسیت ها و میلین ها دارد. در یک مطالعه در سال ۲۰۰۵ از سلول‌های بنیادی عصبی در موش صحرایی که از ناحیه توراسیک دچار عارضه شده بود جهت سلول درمانی، استفاده شد. نشان داده شد که هرچه به کمک این روش تا حدودی بهبود عملکرد در محل آسیب اتفاق می‌افتد اما ناهنجاری های آکسون های تولید شده بعد از تزریق سلولی سبب ایجاد حساسیت بالا و درد می‌شود(۴۳). بنابراین مطالعات پیش کلینیکی فراوان جهت گسترش این روش های درمانی از مدل حیوانی به مدل انسانی مورد نیاز است.

عملکرد این دسته از سلول‌ها هموار قبل از تزریق به بیمار باید به طور دقیق مورد ارزیابی قرار گیرد.

در حال حاضر ۱۰ کارآزمایی بالینی در استفاده از این سلول‌ها به ثبت رسیده که تنها یک مورد به پایان رسیده است. این مطالعه در کانادا بر روی ۱۲ بیمار مبتلا به ضایعه نخاعی توراسیک از طریق پیوند سلول‌های بنیادی حاصل از سیستم عصبی مرکزی صورت گرفته است. این مطالعه در سال ۲۰۱۵ بعد از طی شدن فاز ۱ و ۲ به پایان رسیده است (کد کارآزمایی بالینی:NCT01321333).

سلول‌های بند ناف یکی دیگر از سلول هایی هستند که برای درمان ضایعه نخاعی مورد مطالعه قرار گرفتند. این خانواده از سلول های بنیادی توانایی تمایز به زیر شاخه های سلول‌های عصبی را داشته از این رو در فرآیند ترمیمی از طریق اثر نوتروفیک بر روی بافت های آسیب دیده اثر می‌کنند. سلول‌های بند ناف همچنین توانایی آزادسازی فاکتورهای رشد مختلفی را داشته که همگی سبب افزایش بقا، افزایش رگ زایی و خاصیت ضد التهابی در طی فرایند درمان می‌شود(۳۲, ۴۴). در مطالعه ای که در سال ۲۰۱۳ صورت گرفته است از سلول‌های بند ناف جهت درمان ضایعه نخاعی در موش صحرایی استفاده شده است. هدف این مطالعه اندازه گیری اثرگذاری سلول درمانی در سایز ضایعه، دانسیته عروق خونی و قابلیت تمایز سلول های تزریق شده به سلول های عصبی در مدل حیوانی بود. نتایج حاصل از مطالعه حاکی از اثر بخش بودن درمان در گروه های مورد مطالعه می‌باشد به نحوی که سایز ضایعه و دانسیته عروق خونی به صورت قابل ملاحظه ای در گروه های درمان نسبت به گروه کنترل تفاوت داشت.

اما سلول های تزریق شده تنها ۳ هفته طول عمر داشته و قابلیت تبدیل به رده های عصبی را دارا نبودند. بنابراین می‌توان نتیجه گرفت که این سلول‌ها با خاصیت رگ زایی خود در فاز حاد بیماری اثربخشی بهتری را نسبت به فاز نیمه حاد ایجاد می‌کنند(۴۵).

Willing و همکاران در مطالعه خود نحوه تزریق سلول ها را به محل ضایعه مورد بررسی قرار دادند. به آنها به این نتیجه رسیدند که تزریق وریدی سلول‌های بند ناف همانند تزریق داخل ضایعه ای می‌تواند اثربخش باشد. در این تحقیق از مدل موش صحرایی دارای ضایعه نخاعی استفاده گردید. سلول درمانی به دو روش تزریق داخل وریدی و تزریق در محل ضایعه در دو گروه درمان صورت گرفت. نتایج مطالعه نشان داد که بهبود علائم حرکتی در هر دو گروه مورد مطالعه بعد از تزریق مشاهده می‌شود و

تفاوت معناداری در بهبود عملکرد بین دو گروه مورد مطالعه وجود نداشت (۴۶).

در کارآزمایی بالینی آینده نگر که در سال ۲۰۱۳ انجام شد ۲۵ بیمار مبتلا به ضایعه نخاعی تروماتیک بعد از شش ماه وارد مطالعه شده و به کمک سلول‌های بند ناف و از طریق تزریق داخل وریدی مورد درمان قرار گرفتند. دوره پیگیری درمان ۱۲ ماه بعد از تزریق و هدف از مطالعه بررسی میزان ایمنی و تغییرات الکتروفیزیولوژیک جهت بررسی کارآمدی روش درمان بود. نتایج حاصل از مطالعه نشان داد که تزریق سلول ها سبب بهبود عملکرد دستگاه عصبی خودمختار و کاهش زمان بازگشت احساسات محیطی می‌شود(۴۷). در کار آزمایی بالینی دیگری که در فاز یک و دو انجام شده و در سال ۲۰۱۶ به ثبت رسیده است. سلول های بنیادی حاصل از بند ناف جهت درمان ۲۸ بیمار مبتلا به ضایعه نخاعی در هنگ‌کنگ مورداستفاده قرار گرفته است. در این مطالعه از سلول‌های بند ناف به ناحیه بالا و پایین ضایعه تزریق گردیدند. نتیجه بخش بودن درمان توسط تست های MRI و تست های حرکتی از جمله راه رفتن جهت بررسی موتور عملکرد بدن مورد ارزیابی قرار گرفت. نتایج مطالعه نشان داد که جسم سفید ایجاد شده در اثر ضایعه بعد از سلول درمانی با سلول‌های بند ناف کاهش می‌یابد و در ۲ بیمار علائم ترمیم فیبر های در حال رشد در محل ضایعه مشاهده شد. گرچه سلول درمانی بر روی موتور مغزی بیماران مورد معالجه تاثیری نداشت اما در ۱۴ نفر از بیماران بهبود اعمالی مانند راه رفتن، استقلال در زندگی روزانه، کنترل ادرار و مدفوع و تحرک طی ۶ تا ۱۲ ماه بعد از درمان مشاهده گردید(۴۸).

بطور خلاصه میتوان گفت اگر چه مطالعات مختلف نشان داده اند که سلول‌های بنیادی می‌توانند در درمان آسیب نخاعی مفید باشند مطالعات بالینی در مراحل اولیه خود هستند و در حال حاضر درمان قطعی با استفاده از سلول‌های بنیادی وجود ندارد. بسته به نوع سلول بنیادی مورد استفاده هدف درمان می‌تواند بازسازی آکسون، غلاف میلین، و حفاظت نخاع از گسترش ضایعه بدنبال آسیب باشد و به احتمال زیادکارآزمایی های بالینی در آینده بر مبنای این اهداف خواهند بود.

درمان سکته مغزی با سلول‌های بنیادی

سکته حاد سومین عامل مرگ و میر و اولین عامل ناتوانی در کشورهای مختلف جهان محسوب می‌شود که معمولاً در اثر پاره شدن عروق ریز مغزی ایجاد شده که به دنبال آن مرگ نورونی و از بین رفتن سلول های عصبی اتفاق می‌افتد. این پدیده مجموع‌های از وقایع از جمله پاسخ های شدید التهابی را در بدن به همراه دارد(۴۹). به طور کلی سکته های مغزی به دو دسته هموراژیک و ایسکمیک تقسیم بندی می‌شوند. حمله های مغزی ایسکمیک ۸۰ درصد از کل سکته های مغزی را به خود اختصاص می‌دهند(۴۹). به دنبال فاز حاد بیماری بسیاری از اقدامات پزشکی از جمله داروهای ضد لخته و استفاده از فعال کننده های پلاسمینوژن بافتی به مدت طولانی برای بیماران توصیه می‌شود اما بیشتر بیماران از نقایص مختلف حرکتی و مشکلات جسمی رنج می‌برند بنابراین نیاز مبرم برای توسعه استراتژی های درمانی جهت ترمیم نقص ایجاد شده وجود دارد از طرف دیگر ضایعه عمدتا محدود به دو نوع سلول شامل سلول های اندوتلیال و سلول‌های عصبی می‌باشد(۵۰). از این رو مغز این بیماران آمادگی زیادی جهت انجام پیوند سلولی نسبت به سایر بیماری های نورولوژیک دارد. بنابراین سلول درمانی می‌تواند مداخله جایگزین برای تغییر روش درمان باشد(۵۱).

سلول های مختلفی به عنوان گزینه مناسب جهت سلول درمانی مدنظر می‌باشد. سلول‌های بنیادی رویانی، سلول های بنیادی مزانشیمی حاصل از مغز استخوان و بافت چربی، سلول های بنیادی القایی پرتوان، سلول های بنیادی عصبی /پیش ساز های عصبی که قابلیت تولید نورون های عصبی و رده‌های نامیرا را دارند، پیش ساز سلول های خون ساز/اندوتلیال و سلول‌های خونساز جدا شده از مغز استخوان به عنوان پتانسیل درمانی جهت سکته های مغزی مورد توجه هستند. در مطالعات علوم پایه در مورد سکته های مغزی ایسکمیک تزریق سلولی نتایج مختلفی را نشان داده است(۵۲, ۵۳). نتایج رضایت بخش حاصل از مطالعات علوم پایه در مطالعات بالینی فاز ۱ و ۲ استفاده شده است که تقریبا اکثریت این مطالعات بر ایمنی و تکرارپذیری استفاده از این سلول‌ها تاکید داشته اند. بیشتر مطالعات با استفاده

از سلول های بنیادی مزانشیمی و پیش ساز های سلول های عصبی صورت گرفته است و تاکنون مطالعه ای جامع جهت ارزیابی اثرات جانبی این سلول ها انجام نشده است. اما در مطالعه ای که در سال ۲۰۰۵ توسط Savitz و همکاران صورت گرفت از سلول های اندوتلیال جهت درمان سکته در بیماران مبتلا به نقص حرکتی استفاده شد که بنابر نتایج بدست آمده ۲ از هر ۵ بیمار، نقص حرکتی و اختلال در موتور مغزی در آنها شدت یافت که هنوز علت این پدیده ناشناخته می‌باشد(۵۴).

دسته دیگری از سلول های مورد مطالعه سلول های رویانی هستند که موفقیت در بازسازی و بهبود علائم مغزی به توانایی این سلول‌ها در تمایز به عوامل گلیال و سلول‌های مختلف بافت مغزی از جمله نورونها، آستروسیت ها و الیگودندروسیت ها باز می‌گردد(۵۵).

مطالعات نشان میدهد که سلول های بنیادی رویانی تزریق شده می‌توانند به محل ضایعه مهاجرت کرده و در نیمکره مغزی در مناطق آسیب‌دیده لانه گزینی کنند که به دنبال آن بهبود علائم پاتولوژیکی و نقص عملکردی در مدل حیوانی صورت می‌گیرد همچنین نتایج نشان داده اند که با انجام این سلول درمانی ارتباط از بین رفته سیناپتیک و اختلال نورولوژیک ایجاد شده به دنبال سکته ترمیم می‌یابد(۵۶) (۵۷).

سلول های بنیادی عصبی واجد پتانسیل تمایز چندگانه بوده که معمولاً در جوندگان در ناحیه زیر بطنی و هیپوکامپ مغز قرار دارند. این سلول‌ها به علت داشتن خصوصیات منحصر به فرد ذاتی در تمایز به سلول های عصبی به عنوان یکی از موضوعات جذاب مطالعاتی تبدیل شده اند. خصوصیات ذاتی این سلول‌ها در تمایز به سلول های از دست رفته مغزی جهت ترمیم نقایص فیزیولوژیکی و رفتاری، آن ها را به عنوان جایگزین مناسبی جهت درمان تبدیل کرده است(۵۸)، در مطالعات مختلف این سلول ها به صورت داخل وریدی تزریق شده که با تروپیسم ذاتی خود می‌توانند به محل ضایعه مهاجرت کرده و در آنجا خواص درمانی خود را القا نمایند(۵۹). در مطالعات مختلف اثر تمایزی این سلول‌ها در درمان ضایعه مورد بررسی قرار گرفته است. در مطالعه ای که در مدل سکته ایسکمیک در موش صحرایی انجام شده بود، نشان داده شد که سلول‌های بنیادی عصبی انسانی با توانایی ذاتی خود به ناحیه ضایعه حرکت کرده و طی فرآیند تمایزی به نورون های عملکردی تبدیل می‌شوند(۶۰). همینطور در مطالعه دیگری که در راستای همین مطالعه صورت گرفته است سلول های بنیادی عصبی جنینی در مقایسه با سلول های عصبی بالغ در مدل موش صحرایی کارآیی بیشتری را نشان دادند و با تبدیل شدن به سلول های آستروسیت و میکروگلیا سبب بهبود علائم بیماری و تغییرات فیزیولوژیکی در محل ضایعه شده‌اند(۶۱). علاوه بر این آثار مطلوب رفتاری از جمله بهبود بازسازی خرابی حسگرهای حرکتی و افزایش یادگیری های مکانی در طی ۶ تا ۱۲ هفته بعد از تزریق مشاهده گردید(۶۲).

در مطالعه ای در سال ۲۰۰۶ که بر روی مدل پریمات این بیماری صورت گرفت، بقا سلول‌های بنیادی عصبی انسانی پس از تزریق تا حدود ۱۵۰ روز نشان داده شد و علائم بهبود ضایعه در ناحیه سکته با استفاده از روش کم تهاجمی MRI مورد تایید قرار گرفت. در این مطالعه میمون ها به روش ایسکمیک دچار ضایعه شدند و بعد از یک هفته تحت سلول درمانی قرار گرفتند(۶۳). در بررسی های مختلفی که بر روی مکانیسم عملکردی سلول‌های بنیادی عصبی صورت گرفته است نشان داده شده است که کلونی های سلول های بنیادی عصبی گسترش یافته و به نورون‌هایی تبدیل می‌شوند که قابلیت الحاق عملکردی به مدارهای عصبی را دارا می‌باشند. بعد از ایجاد سکته در محیط مغز حضور فاکتورهای رشد به شدت افزایش می‌یابد و همین امر سبب تغییر در سیکل سلولی سلول های بنیادی و کاهش فاز G1و افزایش سرعت تقسیم میتوز تا ۱۲برابر حالت عادی می شود(۶۴). علاوه بر این فعال سازی مسیر پیام رسانی فسفاتیدیل اینوزیتول-۳کیناز-AKT (PI3K-AKT) سبب افزایش بقا،تکثیر و حتی تمایز و مهاجرت سلول‌ها می‌گردد(۶۵).

سکته همچنین سبب افزایش بیان ژن‌هایی که در تکامل عصبی طی دوران جنینی نقش دارند می‌گردد.که این ژنها معمولاً در خانواده فاکتور رشد تغییر دهنده بتا (TGF-β[1])، پروتئین

[1] Transforming growth factor beta

مورفوژنیک استخوان([1]BMPs) و گیرنده پروتئین مورفوژنیک استخوانی([2]BMPR) و فاکتور رشد تمایزی ([3]GDF2) قرار می‌گیرند(۶۶). نورون های تمایز یافته دارای ویژگی های اختصاصی نورون هایی هستند که طی فرآیند ایسکمیک در مغز از بین رفته اند و علاوه بر این آنها در بازسازی مدارها و بازتوانی نواحی عملکردی از دست رفته، نقش دارند(۶۷). متاسفانه یکی از مشکلاتی که در استفاده از سلول‌های بنیادی عصبی وجود دارد توانایی ضعیف این سلول ها برای الحاق ناحیه کورتکس مغز ،جایی که بیشترین فعالیت عملکردی مغز انسان در آنجا صورت می‌گیرد، می‌باشد. علاوه بر این بقای محدود نورون های تمایز یافته در مدل ها بعد از درمان و جایگزینی از دیگر مشکلات استفاده از این روش سلول درمانی است(۶۷). در جبران کاستی‌های این روش درمانی فرضیه ای وجود دارد که چنانچه بتوان میزان سلول‌های بازیافته را تا حدودی افزایش داد متعاقباً میزان فاکتورهای نوروتروفیک و فاکتورهایرگزایی نیز افزایش می‌یابد و به دنبال آن عملکرد نورولوژیک بهبود یافته و اثرات مطلوب بیشتری را از خود نشان می‌دهند(۶۸).

سلول بنیادی دیگری که در سکته مورد توجه قرار گرفته است، سلول بنیادی مزانشیمی است .سلول های بنیادی مزانشیمی با قابلیت استخراج از منابع مختلف از جمله مغز استخوان،بند ناف، ماهیچه، پوست دندان، بافت چربی و حتی جفت و مایع لزج داخل جفت[4] آن بسیار مورد توجه هستند(۶۹). در این میان سلول‌های مزانشیمی مشتق از مغز استخوان به طور گسترده مورد بررسی قرار گرفته و محققان به نتایج پیش بالینی خوبی دست یافتند. سلول های مزانشیمی استخراج شده از مغز استخوان با اصلاح عملکرد حسگر ها و افزایش سیناپس نورونی سبب ساخت و نوسازی بافت عصبی از دست رفته می‌شود، همچنین با خاصیت ضد التهابی خود می‌تواند سبب کاهش پلاسمینوژن بافتی و در نتیجه کاهش میزان آسیب در ناحیه ضایعه شود(۷۰, ۷۱). در کارآزمایی های بالینی سلول های مزانشیمی اینکه نسبت به سلول هایی که منشاء رویانی دارند با پیچیدگی های اخلاقی کمتری همراه هستند بیشتر مورد استفاده بوده و مطالعات مختلف برکاربردی بودن و ایمن بودن این سلول‌ها در درمان سکته تاکید دارد(۷۲).

در مطالع‌های که در سال ۲۰۰۴ صورت گرفت استفاده از سلول های مزانشیمی جدا شده از استرومال مغز استخوان در مدل موش صحرایی سبب افزایش تولید سلول‌های عصبی شده است. در این مطالعه ابتدا سلول ها به کمک وکتور رتروویروسی توسط پروتئین فلورسنت سبز(GFP) نشاندار شده و سپس مورد تزریق قرار گرفته و ۱۵ روز بعد از تزریق سلولی به عصب سیاتیک موش ها، میزان کارایی روش مورد بررسی قرار گرفت و نتایج تولید مجدد آکسون ها و سلول های شوانوما و مهاجرت سلول ها به محل را ضایعه نشان داد(۷۰). در مطالعه دیگری که در سال ۲۰۱۳ صورت گرفته تولید فاکتورهای نوروتروفیک توسط سلول های انتقال یافته در مدل موش صحرایی مورد بررسی قرار گرفت. ۴۸ ساعت بعد از سکته سلول ها از طریق ورید دمی تزریق شدند و ۱۴ روز بعد از تزریق عملکرد نورولوژیک آنها بررسی شد. نتایج حاصل از مطالعه نشان داد که موتور حرکتی در گروه درمان به صورت قابل توجهی بهبود پیدا کرده و میزان مرگ برنامه ریزی شده در ناحیه ایسکمیک به صورت قابل ملاحظه ای کاهش یافته است(۷۱).

همچنین در سال ۲۰۱۷ Ghazavi و همکاران برای نخستین بار اثر درمانی استفاده مستقیم از سلول های مزانشیمی استخراج شده از بافت چربی را در مدل موش صحرایی سکته ایسکمیک مورد بررسی قرار دادند. این سلول‌ها به منظور افزایش بیان ژن فاکتور رشد فیبروبلاستی-[5]۱ مورد دست ورزی ژنتیکی قرار گرفتند.در این مطالعه بعد از القای سکته سلول‌های بنیادی مهندسی شده از طریق وریدی به مدل بیماری تزریق گردیدند. حضور سلول ها در ناحیه ضایعه دو ساعت بعد از تزریق و بهبود فیزیولوژیکی و رفتاری موش ها ۲۴ ساعت بعد از سلول درمانی بررسی شد، نتایج این مطالعه

[1] Bone Morphogenetic Proteins
[2] Receptor Bone Morphogenetic Proteins
[3] Growth differentiation factor
[4] Wharton's jelly

نشـان داد کـه اسـتفاده از سـلول‌هـای بنیـادی مهندسـی شـده مـی‌توانـد خاصـیت مثبـت بیولوژیـک سـلول هـای بنیـادی جهـت تـرمیم نقـص بـافتی را افـزایش دهـد(۷۳). در مطـالع‌هـای کـه توسـط همـین تـیم در سـال ۲۰۱۷ بـه چـاپ رسـیده اسـت نشـان داده شـد کـه فـاکتور رشـد فیبروبلاسـت)مـی‌توانـد خاصـیت رگزایـی سـلول‌هـا را افـزایش دهد(۷۴).

سلول های بنیادی خون ساز از مغز استخوان به دست می‌آیند و می‌توانند به انواع سلول های خونی تبدیل شود. این سلول ها معمولا با مارکر های CD^{+34}و CD^{+133} قابلیت شناسایی دارند. این سلول‌ها یکی از گزینه‌های درمان سکته می‌باشد. در مطالع‌های که در سال ۲۰۰۵ در مدل موش صحرایی صورت گرفته است از سلول های خون سازCD^{+34} نشان دار شده توسط نانوذرات پارامغناطیسی آهن، جهت بررسی سرنوشت و نحوه لانه گزینی سلول ها در بافت مغز، استفاده شده است. به این صورت که سلول‌ها به طور مستقیم به محل ضایعه تزریق شدند و ۲۴ ساعت بعد از تزریق سلول‌های تزریق شده در نیمه کره مخالف محل تزریق از طریق تصاویر T2[1] حاصل از MRI شناسایی شدند، اما بعد از یک هفته میزان حضور این سلول ها در این ناحیه کاهش یافته و این درحالی بود که حضور سیگنال ها در نیمکره محل ضایعه تا ۱۰ روز بعد از سلول درمانی همچنان قابل اندازه گیری و تا سه هفته بعد از درمان هنوز ادامه داشت و تست های آزمایشگاهی مختلف حضور سلول را تا چهار هفته در محل ضایعه تایید نمودند(۳۶). در مطالعه دیگری که در سال ۲۰۱۰ انجام شده از سلول های خون ساز Sca-1[2] مثبت استخراج شده از مغز استخوان در مدل موشی سکته استفاده شده است. سلول های بنیادی از طریق تزریق وریدی وارد بدن موش شدند. در مرحله اول تزریق نشان داد که بهترین زمان تزریق بر پایه نتایج به دست آمده از تحقیقات وابسته به دوز بوده و بر اساس نتایج به دست آمده بهترین میزان تزریق در ۲ دوز، دوز اول در همان روز جراحی و دوز دوم بلافاصله بعد از جراحی می‌باشد. در این مطالعه پاسخ دریافتی نسبت مستقیم با دوز تزریقی داشت و موش های مورد مطالعه هیچگونه اثری از رخوت و ضعف بعد از تزریق از خود نشان ندادند. علاوه بر این تزریق سلول‌های بنیادی خون ساز $Sca\text{-}1^{+}$ می‌تواند مغز را به میزان قابل توجهی از اثرات سکته حفظ نموده و میزان مرگ و میر را کاهش و بقا را افزایش دهد(۷۵).

همچنین کاساهارا و همکاران به دنبال یک مطالعه پایه در مدل حیوانی، پتانسیل سلول های خون ساز را به دو روش تزریقی داخل شریانی و داخل وریدی مورد ارزیابی قرار دادند. بر اساس نتایج این مطالعه تزریق داخل شریانی سلول‌های خون ساز سبب افزایش فرایند التهاب و به دنبال آن از دست رفتن ساختار سیستم عروقی ریز بعد از سکته می‌شود و هیچ گونه پیشرفتی در عملکرد قشر مغز اتفاق نمی‌افتد در حالی که تزریق داخل وریدی سلول‌ها نه‌تنها التهاب را کاهش داد بلکه عملکرد قشر مغز را نیز بهبود بخشید. بنابراین بر اساس نتایج به دست آمده نه تنها جمعیت سلولی مورد استفاده بلکه روش تزریق از مهم ترین نکاتی هستند که در سلول درمانی بیماری‌های حاد ایسکمیک باید مورد توجه قرار گیرند(۷۶).

مکانیسم موثر بودن سلول های خون ساز به لانه گزینی این سلول‌ها در پاسخ به فاکتورهایی نظیر سرآمید فسفات- ۱، آدنوزین سه فسفاته و اسفنگوزین فسفات-۱ در ناحیه ضایعه و همچنین توانایی رگ زایی این سلول ها باز می‌گرددابن سلول‌ها با القای فاکتورهای رگ زایی سبب افزایش عروق در ناحیه ضایعه و به دنبال آن بهبود علائم سکته مغزی می‌شود(۷۷, ۷۸).

سلول‌های پرتوان القایی که منتج شده از سلول‌های سوماتیک نظیر سلول های فیبروبلاست و سلول های تک هسته ای خون محیطی هستند، از طریق القای فاکتورهای رونویسی OCT4, KLF-4، SOX2، c-MYC ایجاد می‌شود. مطالعات زیادی در زمینه استفاده از این سلول‌ها در حال انجام است و نتایج مطالعات با ابهامات و ضد و نقیض های بسیاری همراه است که استفاده از این سلول‌ها را همچنان به فاز پیش بالین محدود ساخته است (۶۱, ۷۹, ۸۰). درمان با این سلول‌ها در مدل ایسمیک بیماری، حجم ناحیه ضایعه را کاهش داده و بهبود نتایج نوروپاتولوژی سبب افزایش تحریک پذیری در اندام‌های حرکتی شده است.

[1] T2 weighted image
[2] Stem cell antigen-1

اما متاسفانه در مطالعه ای که در سال ۲۰۱۰ بر روی مدل موشی سکته صورت گرفت سلول های پرتوان القایی سبب ایجاد تراتوم در مدل حیوانی شدند. تومور زایی این سلول ها به بیان بالای پروتئین متالوپروتئیناز۹ و گیرنده فاکتور رشد اندوتلیال عروقی- ۲(VEGF2[1]) باز می‌گردد(۸۱-۸۳). یکی دیگر از رویکردهای درمانی این سلول ها توانایی تمایز آنها به سلول های عصبی است. سلول‌های عصبی با منشا سلول های پرتوان القایی می‌توانند به عنوان یک منبع سلولی خودی جهت سلول درمانی به کاربرد روند. در مطالعه ای که در سال ۲۰۱۷ در مدل خوکی سکته صورت گرفته است سلول های عصبی مشتق شده از سلول های پرتوان القایی سبب بهبود عوارض بیماری در مدل حیوانی شدند. مکانیزم داخلی در این فرآیند شامل جایگزینی سلول های از دست رفته و خاصیت محافظت نورونی ناشی از این سلول ها می‌باشد. سایر تغییرات القایی ناشی از این سلول ها در مطالعه توسط تصویر برداری مغناطیسی MRI به دست آمده است. این شواهد شامل کاهش متابولیسم مغزی، کاهش میزان شدت خونریزی و همچنین کاهش یکپارچگی در جسم سفید مغز می‌شود.این بهبود بافتی تا حدودی به عدم پاسخ ایمنی، فعال سازی فرآیند نورون زایی و افزایش خاصیت حفاظت نورونی باز می‌گردد. نتایج بدست آمده بر اهمیت این دسته از سلول ها به عنوان یک منبع سلولی امیدبخش جهت انجام سلول درمانی سکته تأکید دارد(۸۴).

آخرین خانواده سلولی که به عنوان یکی از گزینه‌های سلول درمانی در سکته مطرح می‌باشد سلول‌های بنیادی خون قاعدگی است. این سلول ها با قابلیت بیان مارکرهای از جمله OCT4 و SSEA4 که بر روی سلول‌های رویانی بیان می‌شود می‌تواند در مطالعات بالینی مورد استفاده قرار گیرد. یکی از مزیت‌های استفاده از این سلول ها دسترسی آسان و غیر تهاجمی به منبع آنها است. این سلول‌ها همانند سایر سلول‌های بنیادی مزانشیمی فاقد مارکر MHC[2] class II می‌باشند که این امر علت اصلی نادیده گرفته شدن این سلول‌ها توسط دستگاه ایمنی می‌باشد. همچنین مطالعات برون تنی نشان داده اند که این سلول‌ها قادر به ترشح عوامل نوروتروفیک مانند فاکتور رشد اندوتلیال عروقی بوده و واجد توان القا رگ زایی، و توانایی تمایز به سلول‌های عصبی و در نهایت بیان مارکر های عصبی از جمله MAP2[3] و Nestinمی‌باشند. این خصوصیات سلول های بنیادی حاصل از خون قاعدگی، آنها را به عنوان یک درمان نگهدارنده برای بیماران مبتلا به سکته مغزی جهت بازتوانی و همچنین بهبود عملکرد معرفی می‌نماید(۸۵, ۸۶).

Borlongan و همکاران از این سلول ها در در مدل موشی ایسکمیک استفاده نمودند. انتقال سلول های حاصل از خون قاعدگی به دو روش داخل وریدی و داخل مغزی در این مطالعه مورد ارزیابی قرار گرفت که تزریق سلولی در مدل بیماری سبب بهبود علائم فیزیولوژیکی شد بنابراین این سلول ها حداقل در زنان می‌تواند به عنوان منبع سلولی شخصی که کاملاً با بدن میزبان همخوانی دارد طراحی گردد (۸۷).

در بخش مطالعات بالینی جهت درمان سکته مغزی هدف بررسی تغییرات عملکرد نورولوژیک و کیفیت زندگی و همچنین فراهم آوری شواهد بیشتر جهت استفاده بهینه تر و کاربردی تر از تزریق سلول بنیادی است. در مطالعه بالینی در سال ۲۰۱۶، سلول درمانی بر روی ۲۲ بیمار مبتلا به سکته ایسکمیک مورد بررسی قرار گرفته است، در این مطالعه از تزریق شریانی سلول های تک هسته ای مغز استخوان جهت درمان بیماران استفاده شد. نتایج این مطالعه نشان داد که هرچه تعداد سلول های تزریقی بالاتر باشد نتایج بهتری را در درمان به همراه خواهد داشت(۸۸).

در مطالعه بالینی دیگر از رده سلولی بنیادی نامیرای عصبی آلوژنیک CTX0E03 جهت درمان بیماران استفاده شده است. این مطالعه که به دنبال مطالعه ای بر روی مدل حیوانی صورت گرفته است بر روی مردان ۶۰ سال به بالا، با درجات بالایی از ناتوانی به مدت ۶ تا ۶۰ ماه بعد از سکته صورت گرفته است. نتایج حاصل از تزریق دوزهای مختلف سلول (۱۰،۲۰، ۵ و ۲ میلیون) در طول مدت دو سال جمع آوری شده و گزارش شد. هدف اصلی این مطالعه در ابتدا بررسی ایمن بودن استفاده از

[1] Vascular endothelial growth factor
[2] Major histocompatibility complex
[3] Microtubule associated proteins

سلول ها بود. نتایج حاصل از مطالعه نشان داد که تزریق ۲۰ میلیون سلول به بیماران هیچ گونه عارضه ای در بیماران نداشته و باعث بهبود عملکرد نورولوژیک بیماران شد(۸۹). در مطالعه بالینی که در فاز ۳ به صورت تصادفی و دوسویه کور انجام شده است. سلول های مزانشیمی مشتق شده از مغز استخوان خود بیمار مبتلا به سکته مغزی به صورت وریدی تزریق شد. هدف از مطالعه بررسی ایمن بودن و همچنین کارایی استفاده از این سلول‌ها در بیماران مبتلا بود. در این مطالعه سکته مغزی در افراد مبتلا توسط تصاویر MRI و سایر روش‌های تشخیصی تایید شد. این مطالعه هنوز در حال انجام است(۹۰). در بررسی ایمنی حاصل از سلول درمانی مطالعه ای در سال۲۰۱۶، ۱۸ بیمار مبتلا به سکته مزمن در مدت دو سال مورد بررسی قرار گرفتند. نحوه سلول درمانی به صورت انتقال سلول در حین جراحی و سلول های مورد مطالعه حاصل از مغز استخوان بود. نتایج حاصل از مطالعه بر ایمنی سلول های تزریقی و عدم مشاهده آثار جانبی تاکیدداشت(۹۱).

در مطالعه ای توسط Nagpal و همکاران صورت گرفته از سلول های بنیادی بالغ دندانی به صورت اتولوگ و تزریق داخل مغزی برای درمان ناتوانی مزمن بعد از سکته حاد استفاده شد. مرحله اول مطالعه ۲۷ بیمار مبتلا به سکته ایسکمیک در شریان های مغزی مورد سلول درمانی قرار گرفتند در مرحله دوم مطالعه، بیماران به مدت ۶ ماه جهت بررسی عوارض جانبی سلول درمانی مورد پی گیری و ارزیابی قرار گرفتند و در مرحله سوم مداخلات سلولی همراه با جراحی در دوز قابل تحمل بر روی بیماران انجام شد و تظاهرات در مدت ۹ ماه از لحاظ بازتوانی در عملکردهای خاص حرکتی و ذهنی مورد بررسی قرار گرفت. نخستین یافته بالینی از این مطالعه ایمنی تزریق داخل جمجمه ای سلول‌های بنیادی بالغ دندانی در بیماران مبتلا به سکته حاد بود، دوز قابل تحمل برای بیماران در مرحله دوم تا ۱۰ میلیون سلول در نظر گرفته شد و در نهایت میزان موثر بودن روش درمانی در فاز ۲ و ۳ همچنان در حال بررسی می‌باشد(۹۲).

بنابراین با وجود تمام تلاشها، هنوز درمان با سلول‌های بنیادی به صورت قطعی و تایید شده برای سکته مغزی وجود ندارد. محققان در سرتاسر جهان با استفاده از سلول‌های بنیادی مختلف سعی در درک عملکرد مغز و چگونگی ایجاد آسیب به دنبال سکته دارند. تعدادی مطالعات بالینی در حال انجام هستند ولی هنوز سوالات پاسخ داده نشده زیادی در ارتباط با درمان با سلول‌های بنیادی از قبیل چه نوع و چه تعداد سلول، و یا بهترین زمان انجام درمان پس از سکته باقی مانده است. مطالعات آینده با هدف پاسخ به این قبیل سوالات می‌باشند.

کاربرد سلول‌های بنیادی در درمان تومورهای مغزی

تومورهای مغزی به دو دسته تومورهای اولیه و تومورهای ثانویه تقسیم بندی می‌شود. که تومورهای اولیه از سلول‌های مغزی منشا می‌گیرند این در حالی است که تومورهای ثانویه معمولا از سلول‌های متاستاتیکی هستند که از سایر نواحی توموری محیطی خود را به مغز رسانیده اند(۹۳). سرطان‌های مغز اولیه از جمله گلیوبلاستوما مولتی فرم GBM[1] یکی از غیر قابل درمان ترین و کشنده ترین نوع سرطان های بزرگسالان است که علی‌رغم تلاش‌های گستردهای که برای درمان این بیماری صورت می گیرد درمان این بیماری همچنان با مشکل روبروست(۹۴). معمولا سرطان مغزی در اثر مهاجرت سلول های سرطانی به نقاط بسیار دورتر از توده سرطان اولیه در بافت سالم مغز ایجاد می‌شوند. که این سلول های توموری حتی بعد از درمان از جمله شیمی درمانی و رادیوتراپی سبب عود مجدد تومور در اطراف محل خارج سازی (رزکسیون) می‌شود(۹۵). از آنجا که بسیاری از روش‌های درمانی به دلیل حضور سد خونی مغزی در داخل مغز ناکارآمد می‌باشد، بیماران مبتلا به سرطان‌های مغزی در مدت کوتاهی جان خود را از دست می‌دهند. بنابراین نیاز ضروری برای پیشرفت روش‌های درمانی و تشخیصی با قابلیت بالا، سرعت و کارایی بیشتر وجود دارد(۹۴). روش استاندارد درمان گلیو بلاستوما درمان ترکیبی خارج سازی تومور به همراه شیمی درمانی توسط داروی تموزولامید و رادیوتراپی می باشد(۹۶).

[1] Glioblastoma

سلول درمانی واستفاده از سلول های بنیادی در ارتباط با درمان گلیو بلاستوما از اهمیت خاصی برخوردار است. سلول های بنیادی با تمایل ذاتی خود می‌توانند از سد خونی مغز عبور کرده و خود را به محل ضایعه برساند از این رو این سلول ها جهت انتقال عوامل درمانی استفاده می‌شوند. همچنین سلول های بنیادی با قابلیت تزریق به روش های مختلف از جمله وریدی، کاروتیدی و حتی پریتونئال را دارند(۹۷, ۹۸). در میان سلول‌های بنیادی، سلول های مزانشیمی و سلول‌های عصبی بیشتر مورد مطالعه قرار گرفته اند. استراتژی های درمان سرطان های مغز توسط سلول درمانی بسیار متنوع بوده و میتوان رویکردهای مختلفی از جمله سلول های بنیادی مهندسی شده، سلول های حامل عوامل دارویی، سلول های حامل پروتئین های ضد توموری،سلول های حامل ویروس های کشنده، و در نهایت اگزوزوم ناشی از سلول‌های بنیادی را نام برد(۹۹, ۱۰۰). در مطالعه ای که در سال ۲۰۰۷ توسط Danks و همکاران صورت گرفت از سلول‌های بنیادی عصبی و سلول‌های پیش ساز بنیادی عصبی جهت بررسی خاصیت تمایل ذاتی به ناحیه توموری در مدل موشی نوروبلاستوما استفاده شد. در این مطالعه سلول های بنیادی عصبی به عنوان ناقل جهت انتقال ژن کربوکسیل استراز خرگوشی مورد استفاده قرار گرفتند. این ژن منجر به به فعال سازی پیش داروی CPT11[1] شده و داروی SN38 را در بدن تجزیه نموده و سبب افزایش تحمل بیماران به این دارو می‌شود. این روش به عنوان یک رویکرد درمانی جهت سرطان های مغزی مد نظر می‌باشد(۹۹). در مطالعه دیگری که در سال ۲۰۰۷ توسط Dickson و همکاران صورت گرفت از سلول های بنیادی مهندسی شده جهت انتقال هدفمند اینترفرون بتا IFNb[2] در مدل موشی نوروبلاستوما استفاده شد. تزریق سلول های بنیادی به روش تزریق وریدی صورت گرفت و فرآیند انتقال ژنی به کمک آدنو ویروسها انجام شد. نتایج مطالعه بر انتقال موفق ژن به ناحیه توموری دلالت داشت(۱۰۰). مطالعه ای توسط Bagci-Onder و همکاران در سال ۲۰۱۵ در مدل ثانویه سرطان مغز که از سرطان سینه متاستاتیک نشأت گرفته بود، انجام شد. در این مطالعه جهت درمان از سلول‌های بنیادی مزانشیمی مهندسی شده با ژن TRAIL[3] استفاده شده بود. پروتئین TRAIL سبب افزایش مرگ سلولی در سرطان‌های متاستاتیک می‌شود. نتایج مطالعه بر اثر بخش بودن درمان در مدل موشی مورد مطالعه تأکید داشت(۱۰۱).

سلول های بنیادی اصلاح شده و یا مهندسی شده معمولا جهت آزادسازی پروتئین‌های آپوپتوتیک، پروتئین های ضد تکثیری و حتی مولکول‌های تهدید کننده سیستم ایمنی مورد استفاده قرار می‌گیرد. یکی از پروتئین‌های مربوطه TRAIL می‌باشد پروتئین TRAIL به رسپتورهای مرگ سلولی DR4/5 که به صورت گسترده در سطح سلول‌های سرطانی بیان می‌شود متصل شده و سبب افزایش آپوپتوز و یا مرگ سلولی وابسته به مسیر کاسپازها می‌شود. در مطالعه که بر روی هر دو رده سلول های مزانشیمی و سلول‌های بنیادی عصبی از طریق انتقال ژنی توسط لنتی ویروس ها صورت گرفته است، TRAIL ترشحی در مدل های موشی واجد اثر ضد توموری در فرم تهاجمی GBM بوده است. مطالعات اخیر برسمیت سلول های بنیادی مهندسی با TRAIL بر علیه GBM تأکید دارد که اثبات آن نیازمند مطالعه بیشترمی‌باشد(۱۰۲, ۱۰۳). یکی دیگر از زمینه های استفاده از سلول‌های بنیادی در تومورهای مغزی، دست ورزی ژنتیکی این سلول ها با پروتئین های ضد تکثیر است. در این مسیر سلول های بنیادی با خاصیت ضد تکثیری خود از طریق بیان سایتوکاین هایی نظیر اینترفرون بتا خاصیت ضد توموری خود را القا میکنند. در مطالعه توسط Nakamizo و همکاران در سال ۲۰۰۵ صورت گرفته است از سلول‌های بنیادی مزانشیمی انسانی حاصل از مغز استخوان جهت بررسی خاصیت ضد تکثیری بر روی مدل موشی گلیوما استفاده شد، در این مطالعه سلول های مزانشیمی ترشح کننده اینترفرون بتا بودند و به شریان های مغزی موش ها تزریق شده و نتایج مورد بررسی قرار گرفت. نتایج مطالعه تروپیسم سلول‌های بنیادی به سمت ناحیه گلیوما و به دنبال آن افزایش بقای موش‌های مورد درمان را نسبت به گروه کنترل تأیید نمود(۱۰۴).

[1] Camptothecin-11
[2] Interferon beta
[3] TNF-Related Apoptosis Inducing Ligand

یکی دیگر از کاربردهای سلول درمانی آزادسازی ملکول های تنظیم کننده سیستم ایمنی از جمله اینترلوکین ها (IL) می‌باشد. اینترلوکین ها جهت تنظیم سیستم ایمنی به کار می‌روند که با خاصیت ضد التهابی خود سبب تنظیم سیستم ایمنی و پاسخ های درمانی در بدن می‌شود. در مطالعات مختلف سلول های بنیادی عصبی مهندسی شده توسط اینترلوکین ۱۲ در گلیوبلاستوما هم در مدل موشی و هم در مدل موش صحرایی سبب کاهش سایز تومور شده است. همچنین در مطالعه ای که از سلول های مزانشیمی انسانی ترشح کننده اینترلوکین ۱۲ و اینترلوکین ۱۸ در مدل موشی GBM استفاده شده بود، نتایج نشان داد که سلول‌های بنیادی آزاد کننده اینترلوکین سبب فعال سازی سلول های کشنده طبیعی و سلول‌های لنفوسیت T مخصوص توموری می‌شود که همین امر کاهش خاصیت تکثیری تومور و افزایش بقای مدل حیوانی را به همراه داشت(۱۰۵, ۱۰۶). از نمونه‌های دیگر ایمونوتراپی به کمک سلول های بنیادی، تزریق سلول‌های بنیادی مزانشیمی به همراه سلول‌های تولید کننده اینترفرون گاما در مدل موش صحرایی مبتلا به GBM جهت بررسی اثر هم افزایی آنها بود. همانطور که از نتایج این مطالعه می‌توان استنتاج کرد، اثر هم افزایی IFNγ به همراه سلول درمانی سبب کاهش رشد سلول‌های توموری در مدل موشی به اندازه ۵۴٪ درصد شده است. این در حالی بود که تزریق سلول‌های بنیادی به تن‌هایی مانع از رشد تومور نمی‌شود و ایمنی درمانی به تن‌هایی فقط ۲۱٪ درصد ایمنی زایی ایجاد می‌کرد. مکانیسم این هم افزایی، می‌تواند به دلیل افزایش بیان MHC کلاس ۲ و ۱ بدنبال تزریق سلول های مزانشیمی وIFNγ باشد. افزایش IFNγ سبب کاهش ترشح پروستاگلاندین های و اینترلوکین ۱۰ می‌شود که هر دو نقش سرکوب کننده برای سیستم ایمنی را برعهده دارند(۱۰۷).

در برخی از مطالعات از سلول‌های بنیادی ترشح کننده توکسین های از بین برنده تومور مانند PE[1] استفاده شده است. PE باعث بلاک شدن مسیر های سنتز پروتئین از طریق غیر فعال کردن (EF-2[2]) می‌شود. اما این روش به علت آنکه سلول های بنیادی ترشح کننده توکسین می‌توانند سبب سمیت سیستماتیک و حتی ایجاد سمیت در نواحی سالم بدن شود همچنان با ابهاماتی روبرو است. علاوه بر این زمان کوتاه پنجره درمانی این رویکرد از دیگر مشکلات استفاده از این استراتژی درمانی است(۱۰۸). در مطالعه ای که در سال ۲۰۱۵ توسط Stuckey صورت گرفته بود از سلول های مزانشیمی اصلاح شده با EF-2 استفاده شده است سلول های بنیادی در این مطالعه تحت تاثیر EF-2 باعث ترشح توکسین PE می‌شوند. این توکسین مستقیم بر روی بیان گیرنده اینترلوکین ۱۳ و همچنین افزایش بیان گیرنده فاکتور رشد اندوتلیالیEGFR در مدل GBM اثر می‌گذارد. آزاد سازی IL13-PE فیوز شده از سلول های بنیادی سبب افزایش بقا مدل GBM و از بین رفتن سلول‌های توموری باقی مانده بعد از جراحی شد. این روش در مقایسه با روش الحاق شدن IL13-PE به تن‌هایی، اثرات مطلوب بیشتر و کارا تری را به همراه داشت(۱۰۹).

یکی دیگر از کاربردهای سلول های بنیادی دست ورزی شده بیان آنزیم های مبدل در ساختار سلول بنیادی است. با استفاده از این استراتژی پیش داروها تحت تاثیر آنزیم های بیان شده به دارو تبدیل شده و در درمان گلیوبلاستوما به کار می‌رود. در حال حاضر سه پیش داروی اصلی سیتوزین دآمیناز(CD[3])، فلوئوروسیتوزین (5-FC) و هرپس سیمپلکس ویروس تیمیدین کیناز (HSV-TK[4]) از مهمترین پیش داروهایی هستند که جهت درمان گلیوبلاستوما و مدولوبلاستوما استفاده می‌شود(۱۱۰, ۱۱۱). در مطالعات مختلف سلول های بنیادی مزانشیمی وعصبی با سیستم 5-FC/CD دست ورزی شده و در مدل موشی گلیوبلاستوما و مدولوبلاستوما مورد استفاده قرار گرفتند و نتایج این مطالعات بر جلوگیری از رشد تومور وافزایش بقای حیوان تاکید داشت(۱۱۰, ۱۱۲). در مطالعه دیگری از سلول‌های بنیادی مزانشیمی انسانی بیان کننده سیتوزین دآمیناز و تیمیدین کیناز به صورت توأمان استفاده شد. نتایج مطالعه نشان داد که استفاده همزمان از دو ژن سبب کارایی بالا و خاصیت ضد توموری و تخریبی بیشتر در مدل حیوانی می‌شود (۱۱۳).

[1] Pseudomonas exotoxin
[2] Elongation factor-2
[3] Cytosine deaminase
[4] Herpes Simplex Virus-1 Thymidine Kinase

در مطالعه دیگری که در سال ۲۰۱۳ توسط Martinez صورت گرفته از بیان همزمان HSV-TK و پروتئین TRAIL استفاده شده و اثرات آن در مدل موشی گلیوبلاستوما مورد بررسی قرار گرفت. نتایج درمان کاهش شدید در رشد تومور و به دنبال آن افزایش بقای مدل حیوانی را به همراه داشت. همچنین بیان HSV-TK امکان ردیابی سلول ها را با استفاده از 18F-FHBG که سوبسترای این آنزیم است از طریق تصویر برداری پوزیترون فراهم می‌آورد(۱۱۴).

دیگر از کاربردهای سلول‌های بنیادی حمل نانوذرات درمانی و یا تشخیصی است. نانو ذرات به دلیل خصوصیات بالقوه خود به عنوان یک ابزار تشخیصی و درمانی قدرتمند مد نظر می‌باشند. سلول‌های بنیادی به علت تروپیسم و یا تمایل ذاتی می‌توانند از سد خونی مغزی عبور کرده و خود را به ناحیه توموری رسانده و با توزیع هدفمند در ناحیه، خاصیت درمانی و تشخیصی خود را القا کنند. در مطالعه ای که در سال ۲۰۱۱ صورت گرفته است از نانوذرات سیلیکا حاوی داروی دوکسوروبیسین جهت درمان مدل مو شی گلیوبلاستوما استفاده شد نتایج مطالعه توزیع نانوذره در ناحیه ضایعه و عبور از سد خونی مغزی و القای اثرات درمانی از جمله کاهش حجم تومور به دنبال دارودرمانی را به اثبات رسانید(۱۱۵). در مطالعات اخیر درمان سرطان مغز از سلول های بنیادی بیشتر جهت انتقال نانوذرات استفاده می‌شود. به کار رفتن سلول‌های بنیادی عصبی به دلیل خاصیت ذاتی خود که بخشی از سیستم عصبی محسوب می‌شوند سبب می‌شود این سلول ها به صورت هدفمند در ناحیه توموری توزیع شده و بعد از آزادسازی سامانه دارویی این قابلیت را دارند که به عنوان بخشی از سلول های مغزی جایگزین شوند(۱۱۶). از مشکلات سرطان های مغز عدم تشخیص و پیگیری درمان است که استفاده از سلول‌های بنیادی حاوی سامانه های تشخیصی امکان تشخیص پیش از موعد و حتی پیگیری درمان را در مراحل مختلف سرطان مغز ایجاد می‌کند(۱۱۷). در مطالعه ای که اخیراً توسطۀ Gholami و همکاران صورت گرفته از سلول‌های بنیادی عصبی جهت انتقال سامانه دارورسانی تشخیصی درمانی کایتوزان حاوی داروی دوکسوروبیسین و نانوذرات پارامغناطیسی آهن SPIONs استفاده شده است. نتایج این مطالعه نشان داد که نانوذرات بعد از ۶ ساعت به صورت کارآمد در داخل سلول بارگیری شده و انجام تست های تشخیصی جهت بررسی سمیت و آزادسازی دارو توسط سلول‌های عصبی و همچنین انتقال کارآمد مهاجرت به سمت سلول میزبان را تایید نمود(۱۱۸).

همچنین از سلول های بنیادی می‌توان به منظور بارگیری و حمل ویروس‌های انکولیتیک استفاده کرد. این ویروس ها در حالت طبیعی و یا حتی در فرم اصلاح شده وارد سلول میزبان شده و به صورت انتخابی سبب از بین رفتن سلول های نئوپلاستیک می شوند. این در حالیست که هیچ خطری سلول‌های سالم را در بدن میزبان تهدید نمی‌کند. با تمام مزایایی که برای این روش درمانی وجود دارد اما پاکسازی ویروس از بدن به واسطه مکانیسم‌های دفاعی سبب کاهش سیستماتیک و یا اثر ناکافی این رویکرد درمانی می‌شود(۱۱۹). در مطالعه ای که توسط Martínez و همکاران صورت گرفت. از سلول‌های مزانشیمی پوشیده شده با هیالورونیک اسید جهت انتقال ویروس انکولیتیک استفاده شد. نتایج مطالعه در مدل موشی گلیوبلاستوما مورد بررسی قرار گرفته است. هیالورونیک اسید یکی از مهمترین اعضای ماتریکس خارج سلولی است و قرار دادن ویروس در ساختار سلول بنیادی پوشیده شده با هیالورونیک سبب کارایی بیشتر انتقال ویروس به محل ضایعه می‌شود. همزمان با تجزیه هیالورونیک اسید، ویروس در محل ضایعه پراکنده شده و اثر ضد توموری خود را به مدت طولانی تری القا می‌کند. هدف از این مطالعه افزایش طول مدت درمان ویروسی بود(۶۸).

استراتژی درمانی آخر در مورد سلول درمانی سرطان، وزیکول‌های خارج سلولی می باشند. وزیکول‌های خارج سلولی توسط سلول های مختلف آزاد می‌شود و می‌تواند حاوی mRNA ، miRNA، پروتئین و لیپید های مختلف باشد. بررسی های متعدد دانشمندان توانایی سلول های بنیادی را جهت انتقال عوامل درمانی و بیولوژیک به صورت پاراکرین به نقاط مختلف بدن تایید می‌کند(۱۲۰, ۱۲۱). این وزیکول های سلولی

می‌توانند ناقل انواع خاصی از miRNA باشند مانند miRNA124 یا میر miRNA145 که نقش آنتی توموری داشته و سبب کاهش رشد تومور در مدل موشی گلیوبلاستوما شده است(۱۲۲). در مطالعه که در سال ۲۰۱۵ توسط Pacioni و همکاران صورت گرفته از اگزوزوم های حاوی داروی پاکلیتاکسل ناشی از سلول‌های بنیادی مزانشیمی استفاده شده است. وزیکولها از طریق تمایل ذاتی به محل ضایعه رفته و در آنجا خاصیت درمانی خود را القا می‌کند. در این مطالعه ابتدا خاصیت وزیکول های انتقالی در محیط در برون تن مورد تایید و آزادسازی دارو در محیط توموری القا شده تعیین شد (۱۲۳). سپس در ادامه مطالعه در سال ۲۰۱۵ اگزوزوم های حاوی دارو در مدل حیوانی گلیوبلاستوما مورد ارزیابی قرار گرفت، و نتایج مطالعه اثرات ضد نئوپلاسم را در مدل بیماری تایید نمود این در حالیست که اثر مخربی بر روی نواحی اطراف تومور ناشی از داروی ضدسرطانی مشاهده نشد(۹۸).

در حال حاضر مطالعات بالینی فراوانی در حوزه استفاده از سلول‌های بنیادی جهت درمان سرطان در حال انجام است(جدول ۲) اما نگرانی اصلی در این زمینه سرنوشت نامشخص این سلول ها به واسطه درک ناکامل بیولوژی آن ها می‌باشد. سلول های بنیادی حامل عوامل درمانی به دلیل فراهم کردن فاکتورهای رشد در ناحیه توموری، خطر رشد سلول‌های بنیادی توموری (۱۲۴)و حتی ایجاد سرطان (سلول های حامل) را در بدن ایجاد می‌کنند(۱۲۵). بنابراین مشکلات و نگرانی‌ها از طریق مطالعات علوم پایه باید مد نظر قرار گیرد تا زمینه برای نسل بعدی مطالعات بالینی ایجاد شود.

جدول شماره۲- سلول درمانی سرطان در کار آزمایی بالینی

سرطان هدف	سلول	فاز/زمان	عامل درمانی	کد مطالعه
Recurrent high-grade glioma	NSC	I (12/2013)	Cytosine deaminase	NCT02015819
Recurrent high-grade glioma	NSC	I (01/2016)	Carboxylesterase	NCT02192359
Head and neck cancer	MSC	I (03.2014)	IL-12	NCT02079324
Recurrent ovarian cancer	MSC	I/II (03/2014)	MV-NIS	NCT02068794
Ovarian cancer	MSC	I (03/2016)	IFNb	NCT02530047
Metastatic and refractory solid tumor	MSC	I/II (01/2013)	ICOVIR5	NCT01844661
AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma	HSPC	N/L (08/2015)	rHIV7-shl-TAR-CCR5RZ	NCT02337985
Relapsed or refractory acute myeloid leukemia	HSPC	I (11/2015)	LVsh5/C46 (CAL-1)	NCT02378922
Lymphoma with HIV infection	HSPC	(I (03/2016	LV-C46/CCR5/P140K	NCT02343666

بحث و نتیجه گیری

با توجه به مطالب ذکر شده استفاده از سلول های بنیادی به عنوان درمان جایگزین امروزه در علم روز دنیا بسیار پذیرفته شده است، اما واقعیت درمان با سلول‌های بنیادی در بیماری‌های سیستم عصبی این است که به دلیل در دسترس نبودن شواهد کافی هنوز رویای جایگزینی سلول‌های عصبی از دست رفته توسط سلول‌های بنیادی به واقعیت مبدل نگردیده است. در راستای توسعه و ترجمه این دسته از درمان‌های آزمایشی لازم است تا به تعداد زیادی از سوالات باقیمانده پاسخ داده شود. در حوزه تحقیقات پایه نکات مهمی از قبیل درک مکانیسم عملکرد سلول‌های بنیادی در فرایند ترمیم و اینکه کدام جمعیت سلولی در درمان بیماری موثرتر است و یا کدام روش انتقال بهترین کارآیی و کمترین میزان خطر را به همراه دارد از مواردی هستند که باید به آن ها پرداخته شود. همچنین بکار گیری تکنولوژی های جدید از قبیل نانوذرات جهت افزایش نفوذ سلول‌های بنیادی به بافت مغز از جمله زمینه های علمی نیازمند توسعه می باشد. عدم وجود این شواهد پیش بالینی در حیطه ایمنی و کارایی سلولی سبب به نتیجه نرسیدن برخی از مطالعات بالینی در زمینه بیماری های دژنراتیو عصبی شده است. در دهه های اخیر چندین کارآزمایی بالینی به بررسی ایمنی و امکان پذیر بودن انجام سلول درمانی در بیماری‌های سیستم عصبی پرداخته

اند که اغلب آنها از نظر استاندارد های طراحی مطالعه، فاقد قدرت کافی جهت تایید موثر بودن درمان بوده اند. علاوه برآن ایمنی طولانی مدت پیوند سلول‌های بنیادی هنوز یک سوال بی پاسخ است. لذا انجام مطالعات بالینی تصادفی شده با گروه کنترل و پیگیری طولانی مدت بیماران، پیش شرط ورود سلول‌های بنیادی به لیست درمانی بیماری‌های سیستم عصبی می باشد.

Refrence

1.Learn about stem cell research and its potential to impact human health. A Closer Look at Stem Cells. Available at: URL: http://www.closerlookatstemcells.org; 2018.

2.Leventhal A, Chen G, Negro A, Boehm M. The benefits and risks of stem cell technology. Oral Dis 2012; 18:217-22.

3.Stafford N. Germany liberalises law on stem cell research. BMJ 2008; 336:851.

4.Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. Cell 2006; 126:663-76.

5.Singh VK, Kalsan M, Kumar N, Saini A, Chandra R. Induced pluripotent stem cells :applications in regenerative medicine, disease modeling, and drug discovery. Front Cell Dev Biol 2015; 3:2.

6.Martin U. Therapeutic application of pluripotent stem cells: challenges and risks. Front Med (Lausanne) 2017; 4:229.

7.Agid Y. Parkinson's disease: pathophysiology. Lancet 1991; 337:1321-4.

8.Kish SJ, Shannak K, Hornykiewicz O. Uneven pattern of dopamine loss in the striatum of patients with idiopathic Parkinson's disease. Pathophysiologic and clinical implications. N Engl J Med 1988; 318:876-80.

9.Lang AE, Lozano AM. Parkinson's disease. First of two parts. N Engl J Med 1998; 339:1044-53.

10.National Collaborating Centre for Chronic Conditions (UK). Parkinson's disease: national clinical guideline for diagnosis and management in primary and secondary care. London: Royal College of Physicians (UK); 2006.

11.Yasuhara T, Kameda M, Agari T, Date I. Regenerative medicine for Parkinson’s disease. Neurol Med Chir 2015; 55:113-23.

12.Dezawa M, Kanno H, Hoshino M, Cho H, Matsumoto N, Itokazu Y, et al. Specific induction of neuronal cells from bone marrow stromal cells and application for autologous transplantation. J Clin Invest 2004; 113:1701-10.

13.Danielyan L, Beer-Hammer S, Stolzing A, Schafer 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.

14.Salama M, Sobh M, Emam M, Abdalla A, Sabry D, El-Gamal M, et al. Effect of intranasal stem cell administration on the nigrostriatal system in a mouse model of Parkinson's disease. Exp Ther Med 2017; 13:976-82.

15Bradley A, Evans M, Kaufman MH, Robertson E. Formation of germ-line chimaeras from embryo-derived teratocarcinoma cell lines. Nature 1984; 309:255-6.

16.Bain G, Kitchens D, Yao M, Huettner JE, Gottlieb DI. Embryonic stem cells express neuronal properties in vitro. Dev Biol 1995; 168:342-57.

17.Kawasaki H, Mizuseki K, Nishikawa S, Kaneko S, Kuwana Y, Nakanishi S, et al. Induction of midbrain dopaminergic neurons from ES cells by stromal cell-derived inducing activity. Neuron 2000; 28:31-40.

18.Lee SH, Lumelsky N, Studer L, Auerbach JM, McKay RD. Efficient generation of midbrain and hindbrain neurons from mouse embryonic stem cells. Nat Biotechnol 2000; 18:675-9.

19.Takagi Y, Takahashi J, Saiki H, Morizane A, Hayashi T, Kishi Y, et al. Dopaminergic neurons generated from monkey embryonic stem cells function in a Parkinson primate model. J Clin Invest 2005; 115:102-9.

20.Samata B, Doi D, Nishimura K, Kikuchi T, Watanabe A, Sakamoto Y, et al. Purification of functional human ES and iPSC-derived midbrain dopaminergic progenitors using LRTM1. Nat Commun 2016; 7:13097.

21.Yasuhara T, Kameda M, Sasaki T, Tajiri N, Date I. Cell therapy for Parkinson’s disease. Cell Transplant 2017; 26:1551-9.

22.Yasuhara T, Matsukawa N, Hara K, Yu G, Xu L, Maki M, et al. Transplantation of human neural stem cells exerts neuroprotection in a rat model of Parkinson's disease. J Neurosci 2006; 26:12497-511.

23.Ramos-Moreno T, Lendínez JG, Pino-Barrio MJ, del Arco A, Martínez-Serrano A. Clonal human fetal ventral mesencephalic dopaminergic neuron precursors for cell therapy research. PLoS One 2013; 7:e52714.

24.Kim SU. Human neural stem cells genetically modified for brain repair in neurological disorders. Neuropathology 2004; 24:159-71.

25.Redmond DE Jr, Bjugstad KB, Teng YD, Ourednik V, Ourednik J, Wakeman DR, et al. Behavioral improvement in a primate Parkinson's model is associated with multiple homeostatic effects of human neural stem cells. Proc Natl Acad Sci U S A 2007; 104:12175-80.

26.Lindvall O, Kokaia Z. Stem cells for the treatment of neurological disorders. Nature 2006; 441:1094-6.

27.Kadoya K, Tsukada S, Lu P, Coppola G, Geschwind D, Filbin MT, et al. Combined intrinsic and extrinsic neuronal mechanisms facilitate bridging axonal regeneration one year after spinal cord injury. Neuron 2009; 64:165-72.

28.Mothe AJ, Tator CH. Advances in stem cell therapy for spinal cord injury. J Clin Invest 2012; 122:3824-34.

29.Deshpande DM, Kim YS, Martinez T, Carmen J, Dike S, Shats I, et al. Recovery from paralysis in adult rats using embryonic stem cells. Ann Neurol 2006; 60:32-44.

30.Li JY, Christophersen NS, Hall V, Soulet D, Brundin P. Critical issues of clinical human embryonic stem cell therapy for brain repair. Trends Neurosci 2008; 31:146-53.

31.Newsome PN, Johannessen I, Boyle S, Dalakas E, McAulay KA, Samuel K, et al. Human cord blood-derived cells can differentiate into hepatocytes in the mouse liver with no evidence of cellular fusion. Gastroenterology 2003; 124:1891-900.

32.Park HC, Shim YS, Ha Y, Yoon SH, Park SR, Choi BH, et al. Treatment of complete spinal cord injury patients by autologous bone marrow cell transplantation and administration of granulocyte-macrophage colony stimulating factor. Tissue Eng 2005; 11:913-22.

33.Sykova E, Homola A, Mazanec R, Lachmann H, Konradova SL, Kobylka P, et al. Autologous bone marrow transplantation in patients with subacute and chronic spinal cord injury. Cell Transplant 2006; 15:675-87.

34Dobkin BH. What matters in cellular transplantation for spinal cord injury: the cells, the rehabilitation, or the best mix? Neurorehabil Neural Repair 2010; 24:7-9.

35.Jendelova P, Herynek V, Urdzikova L, Glogarova K, Kroupova J, Andersson B, et al. Magnetic resonance tracking of transplanted bone marrow and embryonic stem cells labeled by iron oxide nanoparticles in rat brain and spinal cord. J Neurosci Res 2004; 76:232-43.

36.Jendelová P, Herynek V, Urdziková L, Glogarová K, Rahmatová Š, Fales I, et al. Magnetic resonance tracking of human CD34 progenitor cells separated by means of immunomagnetic selection and transplanted into injured rat brain. Cell Transplant 2005; 14:173-82.

37.Kishk NA, Gabr H, Hamdy S, Afifi L, Abokresha N, Mahmoud H, et al. Case control series of intrathecal autologous bone marrow mesenchymal stem cell therapy for chronic spinal cord injury. Neurorehabil Neural Repair 2010; 24:702-8.

38.Ohta M, Suzuki Y, Noda T, Ejiri Y, Dezawa M, Kataoka K, et al. Bone marrow stromal cells infused into the cerebrospinal fluid promote functional recovery of the injured rat spinal cord with reduced cavity formation. Exp Neurol 2004; 187:266-78.

39.Park CW, Kim KS, Bae S, Son HK, Myung PK, Hong HJ, et al. Cytokine secretion profiling of human mesenchymal stem cells by antibody array. Int J Stem Cells 2009; 2:59-68.

40.Park JH, Kim DY, Sung IY, Choi GH, Jeon MH, Kim KK, et al. Long-term results of spinal cord injury therapy using mesenchymal stem cells derived from bone marrow in humans. Neurosurgery 2012; 70:1238-47.

41.Abrams MB, Dominguez C, Pernold K, Reger R, Wiesenfeld-Hallin Z, Olson L, et al. Multipotent mesenchymal stromal cells attenuate chronic inflammation and injury-induced sensitivity to mechanical stimuli in experimental spinal cord injury. Restor Neurol Neurosci 2009; 27:307-21.

42.Geffner LF, Santacruz P, Izurieta M, Flor L, Maldonado B, Auad AH, et al. Administration of autologous bone marrow stem cells into spinal cord injury patients via multiple routes is safe and improves their quality of life: comprehensive case studies. Cell Transplant 2008; 17:1277-93.

43.Hofstetter CP, Holmström NA, Lilja JA, Schweinhardt P, Hao J, Spenger C, et al. Allodynia limits the usefulness of intraspinal neural stem cell grafts; directed differentiation improves outcome. Nature Neurosci 2005; 8:346-53.

44.Park DH, Lee JH, Borlongan CV, Sanberg PR, Chung YG, Cho TH. Transplantation of umbilical cord blood stem cells for treating spinal cord injury. Stem Cell Rev 2011; 7:181-94.

45.Ning G, Tang L, Wu Q, Li Y, Li Y, Zhang C, et al. Human umbilical cord blood stem cells for spinal cord injury: early transplantation results in better local angiogenesis. Regen Med 2013; 8:271-81.

46.Willing AE, Lixian J, Milliken M, Poulos S, Zigova T, Song S, et al. Intravenous versus intrastriatal cord blood administration in a rodent model of stroke. J Neurosci Res 2003; 73:296-307.

47.Yao L, He C, Zhao Y, Wang J, Tang M, Li J, et al. Human umbilical cord blood stem cell transplantation for the treatment of chronic spinal cord injury: electrophysiological changes and long-term efficacy. Neural Regen Res 2013; 8:397-403.

48.Zhu H, Poon W, Liu Y, Leung GK, Wong Y, Feng Y, et al. Phase I–II clinical trial assessing safety and efficacy of umbilical cord blood mononuclear cell transplant therapy of chronic complete spinal cord injury. Cell Transplant 2016; 25:1925-43.

49.Andres RH, Guzman R, Ducray AD, Mordasini P, Gera A, Barth A, et al. Cell replacement therapy for intracerebral hemorrhage. Neurosurg Focus 2008; 24:E16.

50.Adams HP Jr, del Zoppo G, Alberts MJ, Bhatt DL, Brass L, Furlan A, et al. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. Circulation 2007; 115:e478-534.

51.Hess DC, Borlongan CV. Cell-based therapy in ischemic stroke. Expert Rev Neurother 2008; 8:1193-201.

52.Andres RH, Guzman R, Ducray AD, Mordasini P, Gera A, Barth A, et al. Cell replacement therapy for intracerebral hemorrhage. Neurosurg Focus 2008; 24:E16.

53.Bliss T, Guzman R, Daadi M, Steinberg GK. Cell transplantation therapy for stroke. Stroke 2007; 38:817-26.

54.Savitz SI, Dinsmore J, Wu J, Henderson GV, Stieg P, Caplan LR. Neurotransplantation of fetal porcine cells in patients with basal ganglia infarcts: a preliminary safety and feasibility study. Cerebrovasc Dis 2005; 20:101-7.

55.Wichterle H, Lieberam I, Porter JA, Jessell TM. Directed differentiation of embryonic stem cells into motor neurons. Cell 2002; 110:385-97.

56.Tae-Hoon L, Yoon-Seok L. Transplantation of mouse embryonic stem cell after middle cerebral artery occlusion. Acta Cir Bras 2012; 27:333-9.

57.Nagai N, Kawao N, Okada K, Okumoto K, Teramura T, Ueshima S, et al. Systemic transplantation of embryonic stem cells accelerates brain lesion decrease and angiogenesis. Neuroreport 2010; 21:575-9.

58.Ishibashi S, Sakaguchi M, Kuroiwa T, Yamasaki M, Kanemura Y, Shizuko I, et al. Human neural stem/progenitor cells, expanded in long-term neurosphere culture, promote functional recovery after focal ischemia in Mongolian gerbils. J Neurosci Res 2004; 78:215-23.

59.Iskander A, Knight RA, Zhang ZG, Ewing JR, Shankar A, Varma NR, et al. Intravenous administration of human umbilical cord blood-derived AC133+ endothelial progenitor cells in rat stroke model reduces infarct volume: magnetic resonance imaging and histological findings. Stem Cells Transl Med 2013; 2:703-14.

60.Darsalia V, Kallur T, Kokaia Z. Survival, migration and neuronal differentiation of human fetal striatal and cortical neural stem cells grafted in stroke-damaged rat striatum. Eur J Neurosci 2007; 26:605-14.

61.Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. Cell 2006; 126:663-76.

62.Mine Y, Tatarishvili J, Oki K, Monni E, Kokaia Z, Lindvall O. Grafted human neural stem cells enhance several steps of endogenous neurogenesis and improve behavioral recovery after middle cerebral artery occlusion in rats. Neurobiol Dis 2013; 52:191-203.

63.Roitberg BZ, Mangubat E, Chen EY, Sugaya K, Thulborn KR, Kordower JH, et al. Survival and early differentiation of human neural stem cells transplanted in a nonhuman primate model of stroke. J Neurosurg 2006; 105:96-102.

64.Zhang RL, Zhang ZG, Roberts C, LeTourneau Y, Lu M, Zhang L, et al. Lengthening the G1 phase of neural progenitor cells is concurrent with an increase of symmetric neuron generating division after stroke. J Cereb Blood Flow Metab 2007; 28:602-11.

65.Vojtek AB, Taylor J, DeRuiter SL, Yu JY, Figueroa C, Kwok RP, et al. Akt regulates basic helix-loop-helix transcription factor-coactivator complex formation and activity during neuronal differentiation. Mol Cell Biol 2003; 23:4417-27.

66.Liu XS, Zhang ZG, Zhang RL, Gregg S, Morris DC, Wang Y, et al. Stroke induces gene profile changes associated with neurogenesis and angiogenesis in adult subventricular zone progenitor cells. J Cereb Blood Flow Metab 2007; 27:564-74.

67.Arvidsson A, Collin T, Kirik D, Kokaia Z, Lindvall O. Neuronal replacement from endogenous precursors in the adult brain after stroke. Nat Med 2002; 8:963-70.

68.Martínez-Garza DM, Cantú-Rodríguez OG, Jaime-Pérez JC, Gutiérrez-Aguirre CH, Góngora-Rivera JF, Gómez-Almaguer D. Current state and perspectives of stem cell therapy for stroke. Med Univ 2016; 18:169-80.

69.Honmou O, Onodera R, Sasaki M, Waxman SG, Kocsis JD. Mesenchymal stem cells: therapeutic outlook for stroke. Trends Mol Med 2012; 18:292-7.

70.Tohill M, Mantovani C, Wiberg M, Terenghi G. Rat bone marrow mesenchymal stem cells express glial markers and stimulate nerve regeneration. Neurosci Lett 2004; 362:200-3.

71.Huang W, Mo X, Qin C, Zheng J, Liang Z, Zhang C. Transplantation of differentiated bone marrow stromal cells promotes motor functional recovery in rats with stroke. Neurol Res 2013; 35:320-8.

72.Bang OY, Lee JS, Lee PH, Lee G. Autologous mesenchymal stem cell transplantation in stroke patients. Ann Neurol 2005; 57:874-82.

73.Ghazavi H, Hoseini SJ, Ebrahimzadeh-Bideskan A, Mashkani B, Mehri S, Ghorbani A, et al. Fibroblast growth factor type 1 (FGF1)-overexpressed adipose-derived mesenchaymal stem cells (AD-MSC(FGF1)) induce neuroprotection and functional recovery in a rat stroke model. Stem Cell Rev 2017; 13:670-85.

74.Hoseini SJ, Ghazavi H, Forouzanfar F, Mashkani B, Ghorbani A, Mahdipour E, et al. Fibroblast growth factor 1-transfected adipose-derived mesenchymal stem cells promote angiogenic proliferation. DNA Cell Biol 2017; 36:401-12.

75.Felfly H, Muotri A, Yao H, Haddad GG. Hematopoietic stem cell transplantation protects mice from lethal stroke. Exp Neurol 2010; 225:284-93.

76.Kasahara Y, Yamahara K, Soma T, Stern DM, Nakagomi T, Matsuyama T, et al. Transplantation of hematopoietic stem cells: intra-arterial versus intravenous administration impacts stroke outcomes in a murine model. Transl Res 2016; 176:69-80.

77.Mocco J, Afzal A, Ansari S, Wolfe A, Caldwell K, Connolly ES, et al. SDF1-A facilitates Lin−/Sca1+ cell homing following murine experimental cerebral ischemia. PLoS One 2014; 9:e85615.

78.Mahdipour E, Charnock JC, Mace KA. Hoxa3 promotes the differentiation of hematopoietic progenitor cells into proangiogenic Gr-1+CD11b+ myeloid cells. Blood 2011; 117:815-26.

79.Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M, Narita M, Ichisaka T, Tomoda K, et al. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. Cell 2007; 131:861-72.

80.Abe K, Yamashita T, Takizawa S, Kuroda S, Kinouchi H, Kawahara N. Stem cell therapy for cerebral ischemia: from basic science to clinical applications. J Cereb Blood Flow Metab 2012; 32:1317-31.

81.Kawai H, Yamashita T, Ohta Y, Deguchi K, Nagotani S, Zhang X, et al. Tridermal tumorigenesis of induced pluripotent stem cells transplanted in ischemic brain. J Cereb Blood Flow Metab 2010; 30:1487-93.

82.Miura K, Okada Y, Aoi T, Okada A, Takahashi K, Okita K, et al. Variation in the safety of induced pluripotent stem cell lines. Nat Biotechnol 2009; 27:743-5.

83.Yamashita T, Kawai H, Tian F, Ohta Y, Abe K. Tumorigenic development of induced pluripotent stem cells in ischemic mouse brain. Cell Transplant 2011; 20:883-91.

84.Baker EW, Platt SR, Lau VW, Grace HE, Holmes SP, Wang L, et al. Induced pluripotent stem cell-derived neural stem cell therapy enhances recovery in an ischemic stroke pig model. Sci Rep 2017; 7:10075.

85.Rodrigues MC, Dmitriev D, Rodrigues A Jr, Glover LE, Sanberg PR, Allickson JG, et al. Menstrual blood transplantation for ischemic stroke: therapeutic mechanisms and practical issues. Interv Med Appl Sci 2012; 4:59-68.

86.Sanberg PR, Eve DJ, Willing AE, Garbuzova-Davis S, Tan J, Sanberg CD, et al. The treatment of neurodegenerative disorders using umbilical cord blood and menstrual blood-derived stem cells. Cell Transplant 2011; 20:85-94.

87.Borlongan CV, Kaneko Y, Maki M, Yu SJ, Ali M, Allickson JG, et al. Menstrual blood cells display stem cell-like phenotypic markers and exert neuroprotection following transplantation in experimental stroke. Stem Cells Dev 2010; 19:439-52.

88.Moniche F, Rosado-de-Castro PH, Escudero I, Zapata E, de la Torre Laviana FJ, Mendez-Otero R, et al. Increasing dose of autologous bone marrow mononuclear cells transplantation is related to stroke outcome: results from a pooled analysis of two clinical trials. Stem Cells Int 2016; 2016:8657173.

89.Kalladka D, Sinden J, Pollock K, Haig C, McLean J, Smith W, et al. Human neural stem cells in patients with chronic ischaemic stroke (PISCES): a phase 1, first-in-man study. Lancet 2016; 388:787-96.

90.Honmou O. Phase III clinical trial using autologous mesenchymal stem cells for stroke patients. Nihon Rinsho 2016; 74:649-54.

91.Steinberg GK, Kondziolka D, Wechsler LR, Lunsford LD, Coburn ML, Billigen JB, et al. Clinical outcomes of transplanted modified bone marrow–derived mesenchymal stem cells in stroke: a phase 1/2a study. Stroke 2016; 47:1817-24.

92.Nagpal A, Kremer KL, Hamilton-Bruce MA, Kaidonis X, Milton AG, Levi C, et al. TOOTH (The Open study Of dental pulp stem cell Therapy in Humans): study protocol for evaluating safety and feasibility of autologous human adult dental pulp stem cell therapy in patients with chronic disability after stroke. Int J Stroke 2016; 11:575-85.

93.Ohgaki H, Kleihues P. The definition of primary and secondary glioblastoma. Clin Cancer Res 2013; 19:764-72.

94.Black PM, Loeffler JS. Cancer of the nervous system. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.

95.Sanai N, Alvarez-Buylla A, Berger MS. Neural stem cells and the origin of gliomas. N Engl J Med 2005; 353:811-22.

96.Stupp R, Hegi ME, Mason WP, van den Bent MJ, Taphoorn MJ, Janzer RC, et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. Lancet Oncol 2009; 10:459-66.

97.Teng J, Hejazi S, Badr CE, Tannous BA. Systemic anticancer neural stem cells in combination with a cardiac glycoside for glioblastoma therapy. Stem Cells 2014; 32:2021-32.

98.Pacioni S, D'Alessandris QG, Giannetti S, Morgante L, Cocce V, Bonomi A, et al. Human mesenchymal stromal cells inhibit tumor growth in orthotopic glioblastoma xenografts. Stem Cell Res Ther 2017; 8:53.

99.Danks MK, Yoon KJ, Bush RA, Remack JS, Wierdl M, Tsurkan L, et al. Tumor-targeted enzyme/prodrug therapy mediates long-term disease-free survival of mice bearing disseminated neuroblastoma. Cancer Res 2007; 67:22-5.

100.Dickson PV, Hamner JB, Burger RA, Garcia E, Ouma AA, Kim SU, et al. Intravascular administration of tumor tropic neural progenitor cells permits targeted delivery of interferon-β and restricts tumor growth in a murine model of disseminated neuroblastoma. J Pediatr Surg 2007; 42:48-53.

101.Bagci-Onder T, Du W, Figueiredo JL, Martinez-Quintanilla J, Shah K. Targeting breast to brain metastatic tumours with death receptor ligand expressing therapeutic stem cells. Brain 2015; 138:1710-21.

102.Sasportas LS, Kasmieh R, Wakimoto H, Hingtgen S, van de Water JA, Mohapatra G, et al. Assessment of therapeutic efficacy and fate of engineered human mesenchymal stem cells for cancer therapy. Proc Natl Acad Sci U S A 2009; 106:4822-7.

103.Shah K, Tung CH, Breakefield XO, Weissleder R. In vivo imaging of S-TRAIL-mediated tumor regression and apoptosis. Mol Ther 2005; 11:926-31.

104.Nakamizo A, Marini F, Amano T, Khan A, Studeny M, Gumin J, et al. Human bone marrow-derived mesenchymal stem cells in the treatment of gliomas. Cancer Res 2005; 65:3307-18.

105.Hong X, Miller C, Savant-Bhonsale S, Kalkanis SN. Antitumor treatment using interleukin- 12-secreting marrow stromal cells in an invasive glioma model. Neurosurgery 2009; 64:1139-46.

106.Xu G, Jiang XD, Xu Y, Zhang J, Huang FH, Chen ZZ, et al. Adenoviral-mediated interleukin-18 expression in mesenchymal stem cells effectively suppresses the growth of glioma in rats. Cell Biol Int 2009; 33:466-74.

107.Strojby S, Eberstal S, Svensson A, Fritzell S, Bexell D, Siesjo P, et al. Intratumorally implanted mesenchymal stromal cells potentiate peripheral immunotherapy against malignant rat gliomas. J Neuroimmunol 2014; 274:240-3.

108.Wang Y, Jiang T. Understanding high grade glioma: molecular mechanism, therapy and comprehensive management. Cancer Lett 2013; 331:139-46.

109Stuckey DW, Hingtgen SD, Karakas N, Rich BE, Shah K. Engineering toxin-resistant therapeutic stem cells to treat brain tumors. Stem Cells 2015; 33:589-600.

110.Altaner C, Altanerova V, Cihova M, Ondicova K, Rychly B, Baciak L, et al. Complete regression of glioblastoma by mesenchymal stem cells mediated prodrug gene therapy simulating clinical therapeutic scenario. Int J Cancer 2014; 134:1458-65.

111.Kim SK, Kim SU, Park IH, Bang JH, Aboody KS, Wang KC, et al. Human neural stem cells target experimental intracranial medulloblastoma and deliver a therapeutic gene leading to tumor regression. Clin Cancer Res 2006; 12:5550-6.

112.Zhao Y, Lam DH, Yang J, Lin J, Tham CK, Ng WH, et al. Targeted suicide gene therapy for glioma using human embryonic stem cell-derived neural stem cells genetically modified by baculoviral vectors. Gene Ther 2012; 19:189-200.

113.Lee JY, Lee DH, Kim HA, Choi SA, Lee HJ, Park CK, et al. Double suicide gene therapy using human neural stem cells against glioblastoma: double safety measures. J Neurooncol 2014; 116:49-57.

114.Martinez-Quintanilla J, Bhere D, Heidari P, He D, Mahmood U, Shah K. Therapeutic efficacy and fate of bimodal engineered stem cells in malignant brain tumors. Stem Cells 2013; 31:1706-14.

115.Li L, Guan Y, Liu H, Hao N, Liu T, Meng X, et al. Silica nanorattle-doxorubicin-anchored mesenchymal stem cells for tumor-tropic therapy. ACS Nano 2011; 5:7462-70.

116.Mooney R, Weng Y, Tirughana-Sambandan R, Valenzuela V, Aramburo S, Garcia E, et al. Neural stem cells improve intracranial nanoparticle retention and tumor-selective distribution. Future Oncol 2014; 10:401-15.

117.Rachakatla RS, Balivada S, Seo GM, Myers CB, Wang H, Samarakoon TN, et al. Attenuation of mouse melanoma by A/C magnetic field after delivery of bi-magnetic nanoparticles by neural progenitor cells. ACS Nano 2010; 4:7093-104.

118.Gholami L, Tafaghodi M, Abbasi B, Daroudi M, Kazemi Oskuee R. Preparation of superparamagnetic iron oxide/doxorubicin loaded chitosan nanoparticles as a promising glioblastoma theranostic tool. J Cell Physiol 2017; 234:1547-59.

119.Chiocca EA, Aghi M, Fulci G. Viral therapy for glioblastoma. Cancer J 2003; 9:167-79.

120.Nawaz M, Fatima F, Vallabhaneni KC, Penfornis P, Valadi H, Ekstrom K, et al. Extracellular vesicles: evolving factors in stem cell biology. Stem Cells Int 2016; 2016:1073140.

121Bruno S, Collino F, Iavello A, Camussi G. Effects of mesenchymal stromal cell-derived extracellular vesicles on tumor growth. Front Immunol 2014; 5:382.

122.Lee HK, Finniss S, Cazacu S, Bucris E, Ziv-Av A, Xiang C, et al. Mesenchymal stem cells deliver synthetic microRNA mimics to glioma cells and glioma stem cells and inhibit their cell migration and self-renewal. Oncotarget 2013; 4:346-61.

123.Pacioni S, D'Alessandris QG, Giannetti S, Morgante L, De Pascalis I ,Coccè V, et al. Mesenchymal stromal cells loaded with paclitaxel induce cytotoxic damage in glioblastoma brain xenografts. Stem Cell Res Ther 2015; 6:194.

124.Yang T, Zhang X, Wang M, Zhang J, Huang F, Cai J, et al. Activation of mesenchymal stem cells by macrophages prompts human gastric cancer growth through NF-κB pathway. PLoS One 2014; 9:e97569.

125.Karnoub AE, Dash AB, Vo AP, Sullivan A, Brooks MW, Bell GW, et al. Mesenchymal stem cells within tumour stroma promote breast cancer metastasis. Nature 2007; 449:557-63.

Original Article

Stem cell therapy and the Central nervous system diseases: findings, obstacles, and future

Received: 21/07/2018 - Accepted: 21/09/2018

Leila Gholami[1]
Elahe Mahdipour [2]*

[1]Nanotechnology Research Center, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.
[2]Department of Medical Biotechnology, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.

* Department of Medical Biotechnology, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.

Tel: 05138002307
Email: mahdipoure@mums.ac.ir

Abstract
Some neurological diseases such as parkinson, stroke, and spinal injury are as a result of cellular loss in the otherwise normal nervous system. Replacing damaged cells with healthy ones has opened a new hope window to treat or prevent the further disease progression. Different studies have shown that stem cells can differentiate and replace the lost neurons and glial cells in the central nervous system. However, the right cell type selection, treatment procedure, the best cell delivery method, and the treatment follow-up are among the major challenges faced this therapeutic vision. In this review, we have got through significant basic and clinical studies for neurological disease cell therapy to provide a basis for future applications of this therapeutic approach in clinics. Indeed, continuous and noticeable progress in cell therapy through the basic and clinical investigations will offer new hopes to people suffer from these diseases across the globe.

Key words:
Stem cell therapy, neurological disease, stroke, Parkinson, Spinal injury
Acknowledgement: There is no conflict of interest.