Mesenchymal Stem Cells and the Prospect of its Application in the Treatment of stroke

Kobra Akhoundzadeh[1 *], Abedin Vakili[2], Manoochehr Safari[3]

[1]*Qom University of Medical Sciences, Qom, Iran.*

[2]*Department of Physiology, Physiology Research Center, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran.*

[3]*Stem Cells Research Center, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran.*

[*]***Corresponding Author:*** **Akhoundzadeh,** Qom University of Medical Sciences, Qom, Iran.

Email: mehr2057@gmail.com

Received: 23 Aug, 2015

Accepted: 11 Oct, 2015

Abstract

Despite extensive medical advances, stroke is still one of the major problems in health care system. Researchers are seeking novel therapeutic strategies for the treatment of stroke, such as cell-therapy. In this regard, mesenchymal stem cells are the most used cells in stroke cell-therapy researches. Mesenchymal stem cells are multipotent cells capable of self-renewal and differentiation, which can be derived from various tissues, such as bone marrow, skeletal muscle, adipose tissue, umbilical cord, and synovium. In this review article, after description of mesenchymal stem cells, the studies related to use of these cells in stroke as well as the challenges ahead in the field of stroke cell therapy, were mentioned.

According to existing studies, although it seems that use of mesenchymal stem cells transplantation has a bright prospect in the treatment of stroke, there are still some issues, such as apoptosis of grafted cell, neural differentiation of stem cell, likelihood of malignancy of transplanted cell, unwanted cell differentiation, and migration to ischemic region, have overshadowed its clinical application.

Keywords: Mesenchymal stem cell; Stroke; Brain ischemia; Stem cell transplantation.

مجله دانشگاه علوم پزشکی قم
دوره دهم، شماره دوم، اردیبهشت ۹۵
صفحه ۸۹ الی ۹۹

مقاله مروری
(Review Article)

سلول‌های بنیادی مزانشیمال و دورنمای کاربرد آن در درمان سکته مغزی

کبری آخوندزاده[۱*]، عابدین وکیلی[۲]، منوچهر صفری[۳]

[۱]دانشگاه علوم پزشکی قم، قم، ایران.

[۲]گروه فیزیولوژی، مرکز تحقیقات فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران.

[۳]مرکز تحقیقات سلول‌های بنیادی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران.

چکیده

زمینه و هدف: باوجود پیشرفت‌های پزشکی گسترده، سکته مغزی همچنان یکی از معضلات مهم سیستم بهداشت و درمان است. محققان درپی یافتن تدابیر درمانی جدید در درمان سکته مغزی هستند که از جمله آنها سلول‌درمانی است. در این بین، سلول‌های بنیادی مزانشیمال، بیشترین سلول‌های مورد استفاده در تحقیقات سلول درمانی سکته می‌باشند. سلول‌های بنیادی مزانشیمال، سلول‌های چندتوانی با قابلیت خودسازی و تمایز بوده که از بافت‌های مختلف از جمله مغز استخوان، عضله اسکلتی، بافت چربی، بند ناف و سینوویوم، قابل‌استخراج هستند. در مقاله مروری حاضر پس از تشریح سلول‌های بنیادی مزانشیمال، به مطالعات مربوط به استفاده از این سلول‌ها در سکته مغزی، همچنین چالش‌های پیش‌رو در زمینه سلول‌درمانی در سکته اشاره شده است.

با توجه به مطالعات موجود اگرچه به‌نظر می‌رسد استفاده از سلول بنیادی مزانشیمال در درمان سکته مغزی چشم‌انداز روشنی دارد، اما هنوز بحث‌هایی مانند آپپتوزیس سلول‌های پیوندی، تمایز عصبی سلوهای بنیادی، احتمال بدخیمی سلول‌های پیوندی، تمایز به سلول‌های ناخواسته و مهاجرت به ناحیه ایسکمی، کاربرد بالینی آنها را تحت‌الشعاع قرار داده است.

کلید واژه‌ها: سلول بنیادی مزانشیمال؛ سکته مغزی؛ ایسکمی مغزی؛ پیوند سلول بنیادی.

لطفاً به این مقاله به‌صورت زیر استناد نمایید:

Akhoundzadeh K, Vakili A, Safari M. Mesenchymal stem cells and the prospect of its application in the treatment of stroke. Qom Univ Med Sci J 2016;10(2):89-99.

*نویسنده مسئول مکاتبات:
کبری آخوندزاده، دانشگاه علوم پزشکی قم، قم، ایران؛

آدرس پست الکترونیکی:
mehr2057@gmail.com

تاریخ دریافت: ۹۴/۶/۱

تاریخ پذیرش: ۹۴/۷/۱۹

مقدمه

باوجود مطالعات بسیار در زمینه درمان بیماری‌های عصبی مهم مانند سکته ایسکمیک، آلزایمر، پارکینسون، اسکلروز جانبی آمیوتروفیک و مولتیپل‌اسکلروزیس، تنها تعداد کمی از این درمان‌ها توانسته‌اند تا حدودی علائم عصبی را تخفیف دهند (۱). به‌عنوان نمونه باوجود مطالعات بالینی و پیش‌بالینی قابل‌توجه در طی ۵۰ سال گذشته در زمینه سکته مغزی (۶-۲)، داروهای کمی برای حفاظت و بازسازی صدمات سیستم اعصاب مرکزی ناشی از سکته ایسکمی وجود دارند (۷). اگرچه در موارد شدید سکته، جراحی کاهنده فشار داخل مغز می‌تواند تا حدودی مرگ و میر را کاهش دهد، اما در حال حاضر تنها گزینه دردسترس برای کاهش اندازه ضایعه سکته ایسکمیک، استفاده از فعال‌کننده پلاسمینوژن بافتی (t-PA) می‌باشد (۸). با این وجود، تجویز فعال‌کننده پلاسمینوژن بافتی نیز تنها در عرض ۳ ساعت از شروع سکته، قابل‌تأیید است و بهترین نتایج وقتی حاصل می‌شود که تجویز آن در عرض ۹۰ دقیقه ابتدای سکته باشد (۹). مطالعات دهه اخیر قویاً نشان داده‌اند درمان پیوند سلولی احتمالاً باعث بهبود عملکرد، بعد از اختلالات سیستم عصبی مرکزی ازجمله سکته مغزی می‌شود (۱). دراین میان، با توجه به ویژگی‌های سلول‌های بنیادی مزانشیمال (MSCs)، به‌نظر می‌رسد این سلول‌ها به‌طور بالقوه یک گزینه ایده‌آل برای اهداف مهندسی بافت هستند (۱۰). در مقاله حاضر با هدف تشریح سلول‌های بنیادی مزانشیمال، استفاده از این سلول‌ها در سکته مغزی و موانع و چالش‌های پیش‌رو در کاربرد بالینی آنها، به مرور مطالعات مرتبط پرداخته شد.

سلول‌های بنیادی مزانشیمال و مطالعات مربوط به استفاده از این سلول‌ها در درمان سکته مغزی

سلول‌های بنیادی مزانشیمال در سال ۱۹۷۴ توسط Friedenstein به‌عنوان سلول‌های استرومال مشتق از مغز استخوان شناسایی شدند (۱۱). این سلول‌ها در محیط کشت به‌صورت سلول‌های دوکی‌شکل مشاهده می‌شوند (۱۲). علاوه بر مغز استخوان، سلول‌های MSCs و شبه MSCs را می‌توان از عضله اسکلتی، بافت چربی، بند ناف، سینوویوم، سیستم گردش خون، دندان و مایع آمنیوتیک به دست آورد. همچنین از خون جنین، کبد و ریه نیز قابل‌حصول است. بنابراین، به‌نظر می‌رسد MSCs در داخل بافت پیوندی اکثر ارگان‌ها ساکن هستند. با این وجود، باید به این مسئله توجه داشت که این جمعیت‌ها از نظر عملکردی با هم یکسان نیستند (۱۳).

MSCs به‌عنوان سلول‌های چندتوانی با قابلیت خودسازی و تمایز به انواع سلول‌های مزانشیمال تمایزیافته شناخته می‌شوند (۱۴). این سلول‌ها دارای خاصیت چسبندگی به پلاستیک، بیان آنتی‌ژن‌های سطحی خاص شامل CD105، CD90 و CD73 و عدم بیان CD45، CD34، CD19، CD14، CD79α، CD11b، HLA-DR و قابلیت تمایز in vitro به چند دودمان (مانند استئوژنیک، کندروژنیک و آدیپوژنیک) می‌باشند (۱۵). به‌نظر می‌رسد در بین سلول‌های مشتق از مغز استخوان، MSCs بیشترین سلول به کار گرفته‌شده در نمونه‌های حیوانی سکته می‌باشد (۸). استفاده از سلول‌های بنیادی مزانشیمال به‌عنوان درمانی برای سکته مغزی مورد توجه محققین قرار گرفته و مطالعات پیش‌بالینی، قابلیت MSCs را به‌عنوان درمانی اثربخش و ایمن برای سکته مغزی انسان نشان داده است (۱۶). MSCs مشتق از مغز استخوان، قابلیت بالایی برای درمان سکته دارند؛ چراکه نسبتاً سهل‌الوصول بوده و می‌توانند برای پیوندهای اتولوگ، سریعاً در خارج بدن تکثیر شوند (۱۷).

MSCs مشتق از مغز استخوان، جزء سلول‌های چندتوان به شمار می‌آیند که در بدن و در محیط کشت، توانایی تمایز به تنوعی از دودمان‌ها از جمله نورون و گلیا را دارند (۲۱-۱۸). یافته‌ها نشان داده‌اند برخی از سلول‌های بنیادی مزانشیمال تزریق‌شده در مدل‌های سکته توانسته‌اند شاخص‌های عصبی مانند نستین (۲۰)، MAP2 (۲۳،۲۲)، NeuN (۲۳) و GFAP (۲۴) را بیان کنند و به نورون و گلیا تمایز یابند (۲۵). مطالعات متعدد، بهبود عملکرد را در ایسکمی مغزی موضعی درپی تجویز سیستمیک یا مستقیم MSCs نشان می‌دهند (۲۰) (۲۸-۲۶). همچنین مشخص شده است تجویز سلول‌های بنیادی مزانشیمال در مدل‌های ایسکمی مغزی می‌تواند در گسترش نوروژنزیس داخلی (۲۶)، کاهش حجم ضایعه ایسکمی (۲۹،۲۰)، عروق‌زایی (۲۷)، بهبود جریان خون مغزی و سدخونی مغزی (۳۰) و کاهش آپپتوزیس (۳۱) نقش داشته باشد.

همچنین در مدل‌های سکته، تزریق MSCs با دستکاری ژنتیکی

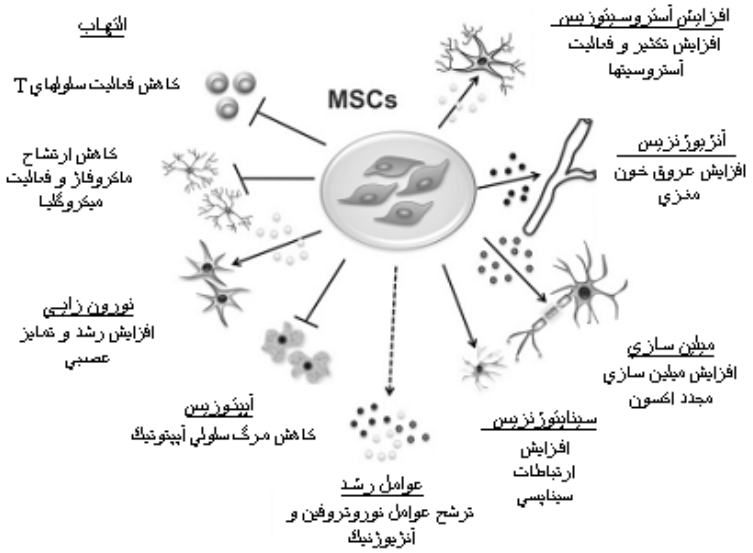
مانند MSCs انسانی اصلاح‌شده از نظر فاکتور رشد عصبی مشتق از مغز (Brain-Derived Neurotrophic Factor, BDNF) و فاکتور رشد عصبی مشتق از لاین سلولی گلیال (Glial Cell Line-Derived Neurotrophic Factor, GDNF) (۲۹)، MSCs بیان‌کننده نوروژنین ۱ (۳۲)، MSCs اصلاح‌شده از نظر FGF-2 و اصلاح‌شده از نظر فاکتور رشد هپاتوسیتی (Hepatocyte Growth Factor, HGF)، می‌تواند بهبود نتایج درمانی را به همراه داشته است.

مکانیسم‌های احتمالی عملکرد MSCs در سکته مغزی

اگرچه اطلاعات دقیقی درباره چگونگی عملکرد MSCs وجود ندارد، اما برخی مکانیسم‌های احتمالی در این مورد مطرح است. از بحث‌انگیزترین مکانیسم‌های مطرح، جایگزینی این سلول‌ها به جای سلول‌های آسیب‌دیده می‌باشد. بسیاری از مطالعات نشان داده‌اند وقتی MSCs به داخل محیط مغزی ایسکمیک پیوند می‌شود پروتئین‌های فنوتیپ عصبی مانند NeuN، GFAP و MAP_2 را بیان می‌کند. طبق نتایج به‌دست‌آمده، سلول‌های مغز استخوان پیوندی می‌توانند درپی مواجهه با محیط مغزی، سرنوشت سلول‌های عصبی را پیدا کنند و ممکن است در مغز بالغ ایسکمیک یا سالم به گلیا و آستروسیت تمایز یابند (۲۴،۲۰) (۳۵-۳۳). با این وجود، بیان شاخص‌های سلول عصبی و گلیا در سلول بنیادی، تمایز و عملکرد واقعی گلیایی و عصبی را نشان نمی‌دهد (۳۵). علاوه بر آن، میزان تمایز مشاهده‌شده در سلول‌های مزانشیمال پیوندی در مدل‌های ایسکمی مغزی، پایین است (۳۶). در مقابل، بسیاری از مطالعات بر مکانیسم‌های مربوط به تولید عوامل رشد و سیتوکین‌ها به‌وسیله MSCs بیش از جایگزینی یا ادغام MSCs به داخل بافت مغزی تأکید دارند. MSCs پیوندشده بیان BDNF، NGF (Nerve Growth Factor)، VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor)، bFGF (Basic fibroblast Growth Factor)، آنژیوپوئتین ۱ (Ang-1) و غیره را افزایش می‌دهد (۳۷،۳۵). طبق مطالعات، افزودن عصاره تهیه‌شده از مغز موش‌های ایسکمی مغزی به محیط کشت سلول‌های مزانشیمال می‌تواند تولید فاکتورهای رشد نوروتروفین و آنژیوژنیک را در این سلول‌ها القا کند. (۳۶). این فاکتورهای رشد در فرآیندهای القای عروق‌زایی، نورون‌زایی و حفاظت مغزی نقش دارند و به‌نظر می‌رسد مهم‌ترین نقش تولید این فاکتورها و سیتوکین‌ها به‌وسیله MSCs، در بهبود عملکرد بعد از ایسکمی شریان مغزی میانی باشد (۳۵). MSCs می‌توانند به‌وسیله ترشح فاکتورهای رشد مختلف به تمایز عصبی، تکثیر سلولی و تمایز سلول‌های بنیادی عصبی داخلی کمک کرده و در بهبود عملکرد بافت عصبی مشارکت داشته باشند (۳۸). سلول‌های پارانشیمی به این عوامل ترشح‌شده از MSCs پاسخ نشان می‌دهند و برای تحریک فرآیندهای بازسازی همکاری می‌کنند. این ویژگی‌های ذاتی MSCs، آنها را گزینه‌ای عالی برای درمان نوین صدمات آنسفالوپاتی HI (هایپوکسی- ایسکمی) در نوزاد انسان می‌کند (۳۹). موافق با این یافته‌ها مشخص شده است تجویز MSCs انسانی باعث کمک به بهبود عملکرد، کاهش حجم انفارکتوس و حفاظت مغزی (Neuroprotection) در موش‌های ایسکمیک می‌شود که احتمالاً این اثرات از طریق تولید IGF-1 و القای فاکتورهای نوروتروفیک شامل VEGF، EGF، bFGF در مغز میزبان اعمال می‌گردد (۴۰). پیوند MSCs به داخل مغز باعث تسریع رشد عصبی داخلی، کاهش آپپتوزیس، کاهش سطح رادیکال‌های آزاد، افزایش ارتباطات سیناپتیک نورون‌های آسیب‌دیده و تعدیل التهاب می‌شود که این تأثیرات به‌طور اولیه از طریق اعمال پاراکرین این سلول‌ها می‌باشد (۱۷). تجویز MSCs بعد از ایسکمی، تعداد سلول‌های آپپتوتیک را تا حد قابل‌ملاحظه‌ای کاهش می‌دهد که با افزایش بیان پروتئین‌های ضدآپپتوزیس Bcl_2 و Survivin همراه است (۴۱).

MSCs دارای خواص تعدیل‌کنندگی سیستم ایمنی هستند که از آن‌جمله می‌توان به سرکوب تکثیر T cell و B cell، سرکوب عملکرد NKc و تعدیل خواص ترشحی سلول‌های دندریتی و ماکروفاژها اشاره کرد (۳۹) (۴۴-۴۲). این ویژگی‌ها ممکن است در کاهش ایمونوژنسیتی MSCs بعد از پیوند آلوژنیک نقش داشته باشد. بنابراین، خواص ضدالتهابی و تعدیل‌کنندگی ایمنی MSCs می‌تواند در پیوندهای آلوژنیک کمک‌کننده باشد (۳۹). به‌نظر می‌رسد سلول‌های بنیادی مشتق از مغز استخوان (BMSCs)، نقش مکانیسم‌های ناظر را در CNS نشان می‌دهند. BMSCs می‌توانند نورون‌ها را احیا و پرولیفراسیون و بلوغ پیش‌سازهای عصبی موضعی را از طریق رهایش مولکول‌های رشد گسترش دهند.

در عین حال آنها تأثیرات ضدالتهابی و ضدتکثیری روی میکروگلیا و آستروسیت دارند که باعث ایجاد شرایط محیطی نوروپروتکتیو می‌شود (۱۲،۱). اگرچه در برخی مطالعات به نقش ضدالتهابی MSCs اشاره شده است، اما مطالعاتی نیز وجود دارد که نقش التهابی MSCs را نشان می‌دهد. به‌عنوان نمونه، مطالعه‌ای نشان داده است MSCs در شرایط خاص محیط کشت، سیتوکین‌های پیش‌التهابی مانند IL_{1B} و IL_6 را بیان می‌کنند. اگرچه التهاب به‌عنوان یک عامل مخرب پلاستیسیتی عصبی به شمار می‌آید، اما سطح خاصی از التهاب احتمالاً برای بازسازی مناسب مورد نیاز است. جالب توجه است که IL_{1B} و IL_6 بقای نورون را بعد از سمّیت تحریکی بهبود می‌بخشد. علاوه بر آن، IL_{1B} میلین‌سازی مجدد الیگودندروسیت‌ها را بعد از سمّیت تحریکی گسترش داده و رشد عصبی و بازسازی نورون را در محیط کشت عصب تحریک می‌کند، همچنین تکثیر سلول شوان را نیز افزایش می‌دهد (۳۹). در شکل خلاصه‌ای از تأثیرات حفاظتی و بازسازی احتمالی MSCs در مغز نشان داده شده است.



شکل: تأثیرات احتمالی سلول‌های بنیادی مزانشیمال در حفاظت و بازسازی عصبی (۴۵)

MSCs یک‌سری فاکتورهای رشد عصبی و عروقی را ترشح می‌کنند که باعث افزایش رشد و تمایز نورونی، القای عروق‌زایی، نورون‌زایی و رشد و فعالیت آستروسیت می‌شود. این عوامل، سیناپس‌زایی را گسترش داده که درپی آن ارتباطات سیناپسی افزایش می‌یابد. همچنین باعث بازسازی میلین اکسون و کاهش آپوپتوزیس، کاهش ارتشاح ماکروفاژی و کاهش فعالیت میکروگلیا و لمفوسیت‌های T می‌شوند (۴۵).

متغیرهای تأثیرگذار بر کارآیی درمان با MSCs

متغیرهای زیادی شامل: نوع MSCs، میزان سلول، زمان درمان، مسیر تجویز سلول و ویژگی‌های بیمار سکته‌ای؛ کارآیی درمان MSCs را در سکته تحت تأثیر قرار می‌دهد (۱۷). کارآیی پیوند MSCs در شرایط بالینی تحت تأثیر متغیرهایی از جمله ویژگی‌های سلول‌های دهنده شامل: ایمنی، تکثیر سلولی در خارج بدن و آلوژنیک یا اتوژنیک بودن، متغیرهای مربوط به بیمار (مانند سن و نوع سکته مغزی)، متغیرهای مربوط به درمان (مانند طول دوره تجویز سلول، مسیر تجویز و میزان سلول تجویزی)، همچنین روایی ابزار سنجش نتایج درمان مثل ابزار ارزیابی عصبی قرار می‌گیرد (۱). اگرچه مطالعات اولیه درمان MSCs اتولوگ در بیماران سکته‌ای، نتایج امیدوارکننده‌ای دربرداشته است، اما با توجه به تفاوت شرایط بالینی، بهترین رویکرد نیاز به بررسی بیشتری دارد (۱۷). همچنان که اشاره شد زمان سلول درمانی در پیامد درمان اثرگذار است. نشان داده شده است در بیمار با سکته قلبی، تزریق MSCs در زمان سریع‌تر مثلاً تزریق طی ۲ روز بعد از سکته در مقایسه با ۱۴ روز بعد از سکته، به‌طور معنی‌داری باعث جذب بالاتر MSCs در قلب می‌شود. در این شرایط MSCs ترجیحاً جذب ناحیه ایسکمیک شده و در آنجا می‌ماند. با توجه به این نکته به‌نظر می‌رسد بافت صدمه‌دیده احتمالاً گیرنده‌ها یا لیگاندهای اختصاصی را بیان می‌کند که باعث

تسهیل ترافیک، اتصال و ارتشاح MSCs به ناحیه صدمه می‌شود، اما در عرض مدت کوتاهی این تأثیرات نسبتاً تقلیل می‌یابد (۱۰). بهترین زمان برای تجویز سلول بعد از سکته، هنوز مشخص نیست و بستگی به نوع سلول و مکانیسم اثر آن دارد. اگر هدف درمان بهره‌گیری از مکانیسم‌های نوروپروتکتیو سلول‌های پیوندی باشد، ارائه سریع سلول‌ها ضروری است. همچنین اگر درمان با هدف تقویت مکانیسم‌های ترمیمی داخلی (مانند پلاستیسیتی، عروق‌زایی و نورون‌زایی) باشد، ارائه زودهنگام این سلول‌ها مقتضی است؛ چراکه این وقایع به‌طور غالب در عرض ۳-۲ هفته اول بعد از ایسکمی رخ می‌دهند. درصورت اهمیت حفظ بقای سلول پیوندی بهتر است پیوند دیرتر انجام شود تا پاسخ‌های التهابی فروکش کرده باشند (۴۶). طبق شواهد، محل ضایعه ایسکمیک و اندازه آن نیز در تعیین بیمار مناسب برای پیوند سلولی مهم است. به‌عنوان نمونه طبق یک مطالعه، به‌نظر می‌رسد بهبود صدمات کورتکس ممکن است پیچیده‌تر از صدمات استرایتوم باشد. اگرچه در این رابطه نیاز به مطالعات دقیق‌تری است، اما شاید یک دلیل احتمالی این است که در مدل‌های سکته، حجم ضایعه در ناحیه کورتکس، بزرگتر بوده و برای اصلاح نیز نیاز به برقراری ارتباطات داخل مغزی بسیاری می‌باشد (۴۶).

چالش‌های پیش‌رو در استفاده از سلول‌های بنیادی، در درمان سکته مغزی

- تمایز عصبی و تمایزهای ناخواسته: یکی از چالش‌های مربوط به کاربرد سلول‌های بنیادی از جمله MSCs در بیماری‌های مغزی، تمایز این سلول‌ها به عصب بوده و یکی از حوزه‌های مورد علاقه محققین نیز یافتن عوامل مؤثر بر تمایز عصبی می‌باشد. مشخص شده است سرنوشت سلول‌های بنیادی را می‌توان از طریق اضافه‌کردن فاکتورهای رشد به محیط in vivo یا in vitro دستخوش تغییر کرد (۴۸،۴۷). برای مثال افزودن فاکتور رشد مهارکننده لوکمی، تمایز آستروسیت را گسترش می‌دهد (۴۹). همچنین مشخص شده است شرایط محیط بعد از ایسکمی می‌تواند در بعضی موارد، فنوتیپ نهایی سلول بنیادی را تحت تأثیر قرار دهد. بنابراین در درمان با سلول بنیادی، تمایز سلول به سمت یک سرنوشت مشخص ممکن است تحت تأثیر شرایط محیط پیرامون تغییر کرده و احتمالاً تحت این شرایط محیطی، ارتباطات اکسونی کم شده و تمایز محدود گردد (۲۱). طبق یافته‌های مطالعه‌ای، سیگنال‌های موضعی بیش از مکانیسم‌های خودمختار سلولی، تمایز سلول‌های اپی‌تلیال عصبی اولیه و سلول‌های نامیرای پیوندشده را هدایت می‌کند که این سیگنال‌ها ممکن است تا زمان بزرگسالی در کورتکس مغزی حفظ شوند. با توجه به این نکته می‌توان ظرفیت تکامل یک سلول پیش‌ساز عصبی را مستقیماً با پیوند in vivo یا به‌وسیله دستکاری محیط کشت آن بررسی کرد. نتایج تحقیقات تجربی در زمینه پیوند، پلاستیسیتی پیش‌سازهای عصبی را نشان داده است (۵۰). طبق شواهد موجود، تماس با عوامل استرس‌زا مانند شوینده‌ها، pH بالا و سدیم کلراید با مولاریته بالا یک فنوتیپ شبه‌نورونی را در MSCs فیبروبلاستی و کراتینوسیتی القا می‌کند. تماس با عوامل احیاکننده و آنتی‌اکسیدان یا مواد شیمیایی افزایش‌دهنده سطح CAMP داخل سلولی، باعث القای مورفولوژی شبه‌نورون در MSCs و بیان پروتئین‌های اختصاصی نورونی شامل: نستین، پروتئین اسیدی فیبریلاری گلیال (GFAP)، زنجیره سنگین نوروفیلامنت (NHC) و توبولین بتا III می‌شود. با این وجود، عمل سریع این عوامل و ماهیت قابل‌برگشت آنها این سؤال را مطرح می‌کند که آیا یک تمایز سلولی واقعی در کشت اتفاق افتاده یا یک تمایز ساختگی رخ داده است (۱۳). درکنار اینها، مطالعاتی وجود دارند که تمایز بدون القای خاص را نشان می‌دهند. به‌عنوان نمونه در یک مطالعه افزایش MAP2، GFAP و تیروزین هیدروکسیلاز در MSCs بدون هیچ القای خاصی، شواهدی از افتراق MSCs را به نورون و آستروسیت نشان داده است (۵۱). اگرچه بیان نستین در MSCs یک شاخص مهم تمایز عصبی این سلول‌ها می‌باشد، اما باید توجه داشت بیان این پروتئین فیلامنت بینابینی به بافت عصبی محدود نشده، و در انواع مختلفی از سلول‌های مزودرمال بیان می‌شود. برای مثال نستین به‌عنوان یک جزء مکمل شبکه فیلامنت بینابینی، در طی تکامل عضله شکل می‌گیرد و با دسمین و ویمنتین پلیمریزه می‌شود (۵۲). همچنین نستین در جوانه اندام‌های در حال تکامل، میوبلاست‌های اسکلتی در حال بازسازی عضله، سلول‌های آندوتلیال در حال تکامل و سلول‌های آندوتلیال بالغین بیان می‌شود. بنابراین، یک سؤال مهم این است که آیا MSCs مثبت از نظر نستین یک زیرگروه اختصاصی از پیش‌سازهای عصبی و مزودرمال در مغز استخوان

است. در یک مطالعه مشخص گردید MSCs مثبت از نظر نستین در محیط in vitro می‌تواند به سلول‌های عضلات قلبی و اسکلتی تمایز یابد و در محیط in vivo، مدل‌های انفارکتوس و عملکرد قلبی را بهبود بخشد. با این وجود، تحقیقات وسیع‌تر برای تعیین ماهیت حقیقی MSCs بیان‌کننده نستین مورد نیاز است. در مورد GFAP نیز همین نکته وجود دارد. GFAP و نوروفیلامنت‌ها در بافت‌های پیوندی مختلف مثل الاستیک کندروسیت‌ها، فیبروز غضروف و بعضی فیبروبلاست‌ها بیان می‌شوند (۱۳). باید توجه داشت گرچه سلول‌های بنیادی پرتوان و چندتوان ممکن است قادر به تمایز به انواع سلول‌های مورد نظر در مغز باشند، اما تمایز کنترل‌نشده نامناسب این سلول‌ها ممکن است انواع سلول‌های ناخواسته را در مغز ایجاد کند. از سوی دیگر، سلول‌های عصبی کاملاً تمایزیافته ممکن است با داشتن زواید طویل، برای پیوند شکننده باشند (۸).

– **مسیر تجویز:** از دیگر چالش‌های مربوط به کاربرد سلول‌های بنیادی از جمله MSCs، شیوه تجویز این سلول‌ها است. سلول بنیادی را می‌توان هم به‌صورت سیستمیک داخل عروقی و هم به‌صورت موضعی داخل مغزی تزریق کرد. توانایی مهاجرت بسیاری از سلول‌های بنیادی، آنها را برای حرکت مؤثر به سمت ناحیه آسیب‌دیده قادر می‌سازد. سلول‌های تک‌هسته‌ای مغز استخوان غالباً به‌طور سیستمیک تزریق می‌شوند، درحالی‌که سلول‌های عصبی اکثراً به‌طور مستقیم به داخل پارانشیم مغز تزریق می‌شوند (۸). طبق یافته‌ها مسیر تجویز MSCs، فاکتور کلیدی در تعیین نتایج در مدل‌های صدمه مغزی ایسکمیک نوزدای نیست (۳۹). نتایج نشان می‌دهد باوجود تفاوت مهاجرت و توزیع سلول‌های پیوندی بعد از تجویز داخل شریانی، داخل وریدی و داخل سیسترنی، تأثیرات حفاظتی ناشی از این سلول‌ها روی نورون‌های در معرض خطر، بعد از انفارکتوس ایسکمی مشابه بوده است (۲۱). مطالعات دیگر نیز نشان داده‌اند اگرچه نتایج حاصله در دو تجویز سیستمیک و موضعی یکسان است، اما تعداد MSCs مورد نیاز برای تجویز سیستمیک بیشتر از تجویز موضعی است؛ زیرا بسیاری از MSCs در تجویز وریدی در ریه گیر می‌افتند (۵۳). اگرچه طبق یافته‌های موجود، درپی تزریق داخل استرایتوم MSCs در مدل ایسکمی، این سلول‌ها به‌خوبی پیوند شده و به سمت کورتکس ایسکمی مهاجرت می‌کنند و به سلول‌هایی با شاخص‌های عصبی مثبت تمایز می‌یابند که در نهایت، به‌طور قابل‌توجهی باعث بهبود حرکتی می‌شوند؛ با این وجود، این شکل از تزریق احتمال صدمات اضافی ناشی از جراحی پیوند را افزایش داده و منجر به کاهش بقای سلول پیوندی می‌شود. همچنین این جراحی اغلب برای بیمارانی‌که شرایط بسیار بحرانی دارند غیرعملی بوده و اجازه استفاده از دوزهای چندگانه سلول‌درمانی را در این بیماران نمی‌دهد (۵۴).

بسیاری از سلول‌های تزریقی به‌طور سیستمیک توانسته‌اند تأثیرات قابل‌توجهی را به دنبال داشته باشند؛ حتی اگر هرگز به‌طور مستقیم در مغز دیده نشوند. در مطالعاتی‌که هدف آنها به کارگیری بهترین روش تجویز سیستمیک است، تجویز داخل شریانی، ترجیح داده می‌شود؛ زیرا در این شیوه سلول‌ها کمتر در ریه به دام می‌افتند و تحویل سلول‌ها به بافت هدف افزایش می‌یابد (۸). پیوند داخل وریدی یا اینتراتکال به جهت آنکه تکنیک‌های کمتر تهاجمی و ایمن برای CNS میزبان هستند مورد توجه می‌باشند، اما گزارشهایی وجود دارد که نشان می‌دهد این شیوه‌های تجویز منجر به مهاجرت سلولی و بهبود عملکردی قابل‌توجه نسبت به پیوند سلولی مستقیم نمی‌شوند (۵۵). در کل، از بین روش‌های تزریق سلول‌های بنیادی، تزریق وریدی بیشتر مورد توجه است؛ زیرا نسبت به سایر روش‌ها مانند تزریق شریانی یا تزریق مستقیم، کمتر تهاجمی است. با این حال در این روش بسیاری از سلول‌های تزریق‌شده در ارگان‌های محیطی مانند کبد، طحال و ریه‌ها گیر می‌افتند. ازآنجایی‌که طبق مطالعات درپی تزریق وریدی MSCs در مدل‌های حیوانی سکته، بهبود عملکردی طولانی‌مدت رخ می‌دهد، در حال حاضر MSCs به‌طور وسیعی از طریق ورید تجویز می‌شوند (۵۴). مطالعات فاز I و II کارآزمایی بالینی نشان داده است تجویز وریدی سلول‌های استرومال مزانشیمال اتولوگ هم در کوتاه‌مدت و هم بلندمدت مناسب است. اگرچه در تجویز شریانی، سلول‌های تزریقی مستقیماً به داخل شریانی که بافت ایسکمی را پرفیوژن می‌کند انفوزیون می‌شود، اما تهاجمی‌تر است. بعضی نگرانی‌ها با این روش شامل احتمال انسداد عروق کوچک است که ایسکمی را بدتر کرده و باعث افزایش میزان مرگ و میر می‌شود.

در نهایت، تزریق مستقیم داخل مغزی بسیار تهاجمی است و عوارضی مانند تشنج، هماتوم ساب‌دورال و تشدید نقایص حرکتی را درپی دارد (۵۶). با وجود اینکه تزریق مستقیم سلول‌های بنیادی مغز استخوان، ارائه مؤثرتر سلول‌های پیوندی را به بافت صدمه‌دیده امکان‌پذیر می‌سازد، اما شیوه‌های کمتر تهاجمی، ایده‌آل‌تر است (۵۵). با تمام آنچه بیان شد هنوز مطالعات نتوانسته‌اند مشخص کنند کدام روش تزریق بهترین است (۱۷).

- سد خونی مغزی

در تجویز سیستمیک سلول‌های بنیادی این سؤال مطرح است که آیا این سلول‌ها قادر به عبور از سد خونی مغزی هستند یا خیر؟ در حال حاضر، هنوز مشخص نشده است که آیا MSCs انفوزیون‌شده به‌طور سیستمیک می‌توانند فعالانه از عرض سد خونی مغزی عبور کنند یا نه. طبق شواهد، MSCs مشتق از مغز استخوان موش درپی تزریق وریدی در محل انفارکتوس مغزی جایگزین می‌شود (۵۷). همچنین در شرایط ضربه مغزی و آلزایمر، MSCs می‌تواند به دنبال تزریق داخل وریدی از سد خونی مغزی عبور کرده و به‌طور انتخابی به سمت بخش آسیب‌دیده مغز مهاجرت کند (۵۷،۳۵).

به‌نظر می‌رسد احتمالاً MSCs، مکانیسم‌های جایگزینی فعال شبه‌لوکوسیتی داشته باشد که تحت شرایط صدمه و التهاب، آن را قادر به تعامل با سد خونی مغزی و عبور از این سد می‌کند. MSCs هم می‌تواند به‌صورت دیاپدز بین سلولی و هم دیاپدز عرض سلولی از طریق گپ‌های مجزا یا منافذ موجود در لایه اندوتلیال که غنی از VCAM-1 است عبور کند. مشخص شده است مشابه سلول‌های ایمنی، گیرنده‌های کموکین و لیگاندهای آن در مهاجرت MSCs و عبور از اندوتلیال نقش دارند (۵۷).

- استفاده از سرکوب‌کننده‌های سیستم ایمنی

واقعیت این است که هنوز در زمینه نقش و اهمیت سرکوب‌کننده‌های سیستم ایمنی درپی پیوند آلوگرافت سلول‌های بنیادی بحث وجود دارد. به موازات افزایش احتمال استفاده از سلول‌های بنیادی در کارآزمایی‌های بالینی، بحث در مورد استفاده از داروهای سرکوب‌کننده سیستم ایمنی با توجه به عوارض جانبی جدی آنها اهمیت بیشتری می‌یابد.

براساس نتایج برخی مطالعات، سلول‌های استرومال مغز استخوان ممکن است پاسخ‌های التهابی شدیدی را تحریک کرده که منجر به پس زدن حاد سریع می‌شود (۸). همچنین طبق شواهد، MSCs ممکن است واکنش‌های سلولی و هورمونی مانند فعالیت T cell را برانگیزد که این امر قابلیت پیوند MSCs آلوژنیک را کاهش می‌دهد (۵۸،۴۳،۳۹) با این وجود، هنوز ایمونوژنیسیته MSCs به‌طور قابل‌توجهی نسبت به دیگر انواع سلولی آلوژنیک کمتر است که به دلیل خواص ضدالتهابی و تعدیل‌کنندگی ذاتی آنها و بیان کم یا عدم بیان آنتی‌ژن سازگاری نسجی کلاس ۲ می‌باشد. علاوه بر این، محل تجویز یک فاکتور مهم در تعیین ایمونوژنیسیته MSCs آلوژنیک است؛ چراکه به‌نظر می‌رسد تجویز داخل جمجمه‌ای یا داخل مغزی MSCs آلوژن، بدون خواص ایمونولوژیکی یا دارای حداقل خواص ایمونولوژیکی باشد (۳۹). این درحالی است که MSCs آلوژنیک داخل وریدی یا داخل صفاقی گاهی باعث تحریک یک پاسخ ایمنی ضد دهنده (Anti-donor Immune Response) می‌شود (۵۹). به هر حال در بعضی مدل‌های بیماری مانند انفارکتوس میوکارد و سکته مغزی، MSCs آلوژنیک و اتوژنیک باوجود القای یک پاسخ ایمنی ضدپیوند، در تحریک بازسازی مغزی تأثیر مشابه داشته‌اند (۳۹). درکل، فنوتیپ ایمنی MSCs (که به‌طور وسیعی MHCI، MHCII، CD_{40}، CD_{80}، CD_{86} توصیف می‌شوند) به‌عنوان عوامل غیرایمونولوژیک شناخته می‌شوند. بنابراین، پیوند آنها به یک میزبان آلوژنیک ممکن است بدون خطر رد پیوند و بدون نیاز به مداخلات سرکوب‌کننده سیستم ایمنی باشد (۱۷،۱۰).

- مرگ سلول پیوندی

مهم‌ترین سرنوشت سلول‌های پیوندی، مرگ سلول است (۸). اگرچه نگرانی مربوط به مرگ سلول پیوندی کمتر از مرگ سلول‌های خود بافت است، اما با این حال داشتن تعداد زیادی سلول مرده در محل پیوند ممکن است ضایعات سکته را تشدید کند (۶۰،۸). تمایز به سمت دودمان عصبی نیز احتمال مرگ سلول پیوندی را افزایش می‌دهد که اهمیت آن در نواحی غیرنوروژنیک مغز که عوامل نورتروفیک ضروری را کم دارند بیشتر است. باتوجه به اهمیت این امر، روش‌های مختلفی برای پیشگیری از شروع برنامه‌های آپپتوزیس، همچنین برای توقف آنها از طریق

ترکیبات نوروتروفیک مختلف توسعه داده شده است (۶۱،۸).

نتیجه‌گیری

با توجه به مطالعات موجود به‌نظر می‌رسد درمان پیوند سلولی احتمالاً باعث بهبود عملکرد بعد از اختلالات سیستم اعصاب مرکزی از جمله سکته مغزی می‌شود. از بین سلول‌های بنیادی؛ سلول‌های بنیادی مزانشیمال، پتانسیل قابل‌توجهی برای کاربردهای بالینی دارند که به دلیل امکان جداسازی آسان آنها، عدم تحریک قابل‌توجه پاسخ‌های ایمنی ضد پیوند، امکان پیوند آلوژنیک، قابلیت تمایز به انواع سلول‌های تخصص‌یافته، قابلیت رهایش عوامل تروفیک و تأثیرات تعدیل‌کننده ایمنی است. اگرچه مطالعات اخیر فواید بالقوه‌ای را برای درمان بیماری‌های مغزی از جمله سکته مغزی برپایه MSCs نشان داده‌اند، اما هنوز بحث‌هایی مانند آپیتوزیس سلول‌های پیوندی، تمایز عصبی سلوهای بنیادی، سرطانی‌شدن سلول‌های پیوندی، تمایز به سلول‌های ناخواسته و مهاجرت به ناحیه ایسکمی، کاربرد بالینی آنها را تحت‌الشعاع قرار داده است. بنابراین، نیاز به بررسی بیشتر ایمنی و کارایی درمان براساس MSCs و کاربرد بالینی آن می‌باشد.

References:

1. 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(7):1317-31.

2. Vakili A, Zahedi Khorasani M. Post-ischemic treatment of pentoxifyline reduces cortical not striatal infarct volume in transient model of focal cerebral ischemia in rat. Brain Res 2007;1144:186-91.

3. Vakili A, Kataoka H, Plesnila N. Role of arginine vasopressin V1 and V2 receptors for brain damage after transient focal cerebral ischemia. J Cereb Blood Flow Metab 2005;25(8):1012-9.

4. Vakili A, Einali MR, Bandegi AR. Protective effect of crocin against cerebral ischemia in a dose-dependent manner in a rat model of ischemic stroke. J Stroke Cerebrovasc Dis 2014;23(1):106-13.

5. Vakili A, Sharifat S, Akhavan MM, Bandegi AR. Effect of lavender oil (Lavandula angustifolia) on cerebral edema and its possible mechanisms in an experimental model of stroke. Brain Res 2014;1548:56-62.

6. Ghahari L, Safari M, Soleymani M, Joghataee MT, Mehdizadeh M. Investigation of G-CSF used alone an in combination with mild hypothermia in a rat model of focal cerebral ischemia. Proceedings of the 6th National & First International Congress of Iran Stroke; 2013. Iran: Tabriz University Medical Sciences. [Text in Persian]

7. Savitz SI, Fisher M. Future of neuroprotection for acute stroke: In the aftermath of the SAINT trials. Ann Neurol 2007;61(5):396-402.

8. Burns TC, Verfaillie CM, Low WC. Stem cells for ischemic brain injury: A critical review. J Comp Neurol 2009;515:125-44.

9. Atlantis T. Association of outcome with early stroke treatment: Pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. Lancet 2004;363(9411):768-74.

10. Chamberlain G, Fox J, Ashton B, Middleton J. Concise Review: Mesenchymal Stem Cells: Their Phenotype, Differentiation Capacity, Immunological Features, and Potential for Homing. Stem Cells 2007;25(11):2739-49.

11. Friedenstein AJ, Chailakhyan RK, Latsinik NV, Panasyuk AF, Keiliss-Borok IV. Stromal cells responsible for transferring the microenvironment of the hemopoietic tissues: cloning in vitro and retransplantation in vivo. Transplantation 1974;17(4):331-40.

12. Uccelli A, Benvenuto F, Laroni A, Giunti D. Neuroprotective features of mesenchymal stem cells. Best Pract Res Clin Haematol 2011;24(1):59-64.

13. Phinney DG, Prockop DJ. Concise review: Mesenchymal stem/multipotent stromal cells: The state of transdifferentiation and modes of tissue repair—current views. Stem Cells 2007;25(11):2896-902.

14. da Silva Meirelles L, Caplan AI, Nardi NB. In search of the in vivo identity of mesenchymal stem cells. Stem Cells 2008;26(9):2287-99.

15. Dominici M, Le Blanc K, Mueller I, Slaper-Cortenbach I, Marini F, Krause D, et al. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The international society for cellular therapy position statement. Cytotherapy 2006;8(4):315-7.

16. Bang OY, Lee JS, Lee PH, Lee G. Autologous mesenchymal stem cell transplantation in stroke patients. Ann Neurol 2005;57(6):874-82.

17. Dharmasaroja P. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells for the treatment of ischemic stroke .J Clin Neurosci 2009;16(1):12-20.

18. Kim S, Honmou O, Kato K, Nonaka T, Houkin K, Hamada H, et al. Neural differentiation potential of peripheral blood-and bone-marrow-derived precursor cells. Brain Res 2006;1123(1):27-33.

19. Zhao LR, Duan WM, Reyes M, Verfaillie CM, Low WC. Immunohistochemical identification of multipotent adult progenitor cells from human bone marrow after transplantation into the rat brain. Brain Res Brain Res Protoc 2003;11(1):38-45.

20. Koh SH, Kim KS ,Choi MR, Jung KH, Park KS, Chai YG, et al. Implantation of human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells as a neuroprotective therapy for ischemic stroke in rats. Brain Res 2008;1229:233-48.

21. Onteniente B. The multiple aspects of stroke and stem cell therapy. Curr Mol Med 2013;13(5):821-31.

22. Shichinohe H, Kuroda S, Yano S, Ohnishi T, Tamagami H, Hida K, et al. Improved expression of γ-aminobutyric acid receptor in mice with cerebral infarct and transplanted bone marrow stromal cells: An autoradiographic and histologic analysis. J Nucl Med 2006;47(3):486-91.

23. Yano S, Kuroda S, Shichinohe H, Hida K, Iwasaki Y. Do bone marrow stromal cells proliferate after transplantation into mice cerebral infarct?—a double labeling study. Brain Res 2005;1065(1-2):60-7.

24. Kang SK, Lee DH, Bae YC, Kim HK, Baik SY, Jung JS. Improvement of neurological deficits by intracerebral transplantation of human adipose tissue-derived stromal cells after cerebral ischemia in rats. Exp Neurol 2003;183(2):355-66.

25. Shyu WC, Chen CP, Lin SZ, Lee YJ, Li H. Efficient tracking of non-iron-labeled mesenchymal stem cells with serial MRI in chronic stroke rats. Stroke 2007;38(2):367-74.

26. Bao X ,Wei J, Feng M, Lu S, Li G, Dou W, et al. Transplantation of human bone marrow-derived mesenchymal stem cells promotes behavioral recovery and endogenous neurogenesis after cerebral ischemia in rats. Brain Res 2011;1367:103-13.

27. Shen LH, Li Y, Chen J, Zhang J, Vanguri P, Borneman J, et al. Intracarotid transplantation of bone marrow stromal cells increases axon-myelin remodeling after stroke. Neuroscience 2006;137(2):393-9.

28. Akhoudzadeh K, Vakili A, Safari M, Sameni H, Vafai A, Rashidipour A, et al. The effect of combination of mesenchymal stem cells with thyroid hormone (T3) and exercise on brain ischemic injury in an experimental model of stroke in mice. Proceeding of the 1st International & 22nd Iranian Congress of physiology and pharmacology. 2015; Kashan, Iran. Kashan: Kashan Univ Med Sci. [Text in Persian]

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

30. Borlongan CV, Lind JG, Dillon-Carter O, Yu G, Hadman M, Cheng C, et al. Bone marrow grafts restore cerebral blood flow and blood brain barrier in stroke rats. Brain Res 2004;1010(1-2):108-16.

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

32. Kim SS, Yoo SW, Park TS, Ahn SC, Jeong HS, Kim JW, et al. Neural induction with neurogenin1 increases the therapeutic effects of mesenchymal stem cells in the ischemic brain. Stem Cells 2008;26(9):2217-28.

33. Chen J, Li Y, Wang L, Lu M, Zhang X, Chopp M. Therapeutic benefit of intracerebral transplantation of bone marrow stromal cells after cerebral ischemia in rats. J Neurol Sci 2001;189(1-2):49-57.

34. Zhao LR, Duan WM, Reyes M, Keene CD, Verfaillie CM, Low WC. Human bone marrow stem cells exhibit neural phenotypes and ameliorate neurological deficits after grafting into the ischemic brain of rats. Exp Neurol 2002;174(1):11-20.

35. Huang B, Tabata Y, Gao JQ. Mesenchymal stem cells as therapeutic agents and potential targeted gene delivery vehicle for brain diseases. J Control Release 2012;162(2):464-73.

36. Chen X, Li Y, Wang L, Katakowski M, Zhang L, Chen J, et al. Ischemic rat brain extracts induce human marrow stromal cell growth factor production. Neuropathology 2002;22(4):275-9.

37. Honmou O, Onodera R, Sasaki M, Waxman SG, Kocsis JD. Mesenchymal stem cells: therapeutic outlook for stroke. Trends Mol Med 2012;18(5):292-7.

38. Munoz JR, Stoutenger BR, Robinson AP, Spees JL, Prockop DJ. Human stem/progenitor cells from bone marrow promote neurogenesis of endogenous neural stem cells in the hippocampus of mice. Proc Natl Acad Sci U S A 2005;102(50):18171-6.

39. van Velthoven CT, Kavelaars A, Heijnen CJ. Mesenchymal stem cells as a treatment for neonatal ischemic brain damage. Pediatr Res 2012;71(4 Pt 2):474-81.

40. Wakabayashi K, Nagai A, Sheikh AM, Shiota Y, Narantuya D, Watanabe T, et al. Transplantation of human mesenchymal stem cells promotes functional improvement and increased expression of neurotrophic factors in a rat focal cerebral ischemia model. J Neurosci Res 2010;88(5):1017-25.

41. Okazaki T, Magaki T, Takeda M, Kajiwara Y, Hanaya R, Sugiyama K, et al. Intravenous administration of bone marrow stromal cells increases survivin and Bcl-2 protein expression and improves sensorimotor function following ischemia in rats. Neurosci Lett 2008;430(2):109-14. 43.

42. Krampera M, Glennie S, Dyson J, Scott D, Laylor R, Simpson E, et al. Bone marrow mesenchymal stem cells inhibit the response of naive and memory antigen-specific T cells to their cognate peptide. Blood 2003;101(9):3722-9.

43. English K, Mahon BP. Allogeneic mesenchymal stem cells: Agents of immune modulation. J Cell Biochem 2011;112(8):1963-8.

44. Le Blanc K. Immunomodulatory effects of fetal and adult mesenchymal stem cells. Cytotherapy 2003;5(6):485-9.

45. Castillo-Melendez M, Yawno T, Jenkin G, Miller SL. Stem cell therapy to protect and repair the developing brain: A review of mechanisms of action of cord blood and amnion epithelial derived cells. Front Neurosci 2013;7:194.

46. Bliss T, Guzman R, Daadi M, Steinberg GK. Cell transplantation therapy for stroke. Stroke 2007;38(2 Suppl):817-26.

47. Safari M, Nobakht M, Roshandel NR, Ghazi F, Joghataee M. Retinoic acid stimulate differentiation of hippocampal stem cells into opsin expressing cells in vitro. Pak J Biol Sci 2009;12(17):1200-5.

48. Safari M, Nobakht M, Rahbar N, Ghazi F, Goghataee MT, Bakhshayesh M. Effects of retinoic acid and astrosyte as a feeder layer in differentiation of hippocampal stem cell. Ann Mil Health Sci Res 2005;(3):501-6.

49. Nakanishi M, Niidome T, Matsuda S, Akaike A, Kihara T, Sugimoto H. Microglia-derived interleukin-6 and leukaemia inhibitory factor promote astrocytic differentiation of neural stem/progenitor cells. Eur J Neurosci 2007;25(3):649-58.

50. Johe KK, Hazel TG, Muller T, Dugich-Djordjevic MM, McKay R. Single factors direct the differentiation of stem cells from the fetal and adult central nervous system. Genes Dev 1996;10(24):3129-40.

51. Tondreau T, Lagneaux L, Dejeneffe M, Massy M, Mortier C, Delforge A, et al. Bone marrow–derived mesenchymal stem cells already express specific neural proteins before any differentiation. Differentiation 2004;72(7):319-26.

52. Vaittinen S, Lukka R, Sahlgren C, Hurme T, Rantanen J, Lendahl U, et al. The expression of intermediate filament protein nestin as related to vimentin and desmin in regenerating skeletal muscle. J Neuropathol Exp Neurol 2001;60(6):588-97.

53. Prockop DJ. Repair of tissues by adult stem/progenitor cells (MSCs): Controversies, myths, and changing paradigms. Mol Ther 2009;17(6):939-46.

54. Lim JY, Jeong CH, Jun JA, Kim SM, Ryu CH, Hou Y, et al. Therapeutic effects of human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells after intrathecal administration by lumbar puncture in a rat model of cerebral ischemia. Stem Cell Res Ther 2011;2(5):38.

55. Vaquero J, Zurita M. Bone marrow stromal cells for spinal cord repair, A challenge for contemporary neurobiology. Histol Histopathol 2009;24(1):107-16.

56. Stone LL, Grande A, Low WC. Neural repair and neuroprotection with stem cells in ischemic. Brain Sci 2013;3(2):599-614.

57. Liu L, Eckert MA, Riazifar H, Kang DK, Agalliu D, Zhao W. From blood to the brain: Can systemically transplanted mesenchymal stem cells cross the blood-brain barrier? Stem Cells Int 2013;2013:435093.

58. Griffin MD, Ritter T, Mahon BP. Immunological aspects of allogeneic mesenchymal stem cell therapies. Hum Gene Ther 2010;21(12):1641-55.

59. Zangi L, Margalit R, Reich-Zeliger S, Bachar-Lustig E, Beilhack A, Negrin R, et al. Direct imaging of immune rejection and memory induction by allogeneic mesenchymal stromal cells. Stem Cells 2009;27(11):2865-74.

60. Modo M, Stroemer RP, Tang E, Patel S, Hodges H. Effects of implantation site of dead stem cells in rats with stroke damage. Stem Cells 2009;27(11):2865-74.

61. Sortwell C. Strategies for the augmentation of grafted dopamine neuron survival. Front Biosci 2003;8:s5:22-32.