Roles of stem cells in the treatment of Parkinson's disease

Y. Ebrahimikia[1], Sh. Darabi[2], F. Rajaei[2]

[1] Student Research Committee, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran
[2] Cellular and Molecular Research Center, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran

Corresponding Address: Shahram Darabi, Cellular and Molecular Research Center, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran
Tel: +98-28-33336001; Email: shahram2005d@yahoo.com
Received: 15 Apr 2018; Accepted: 13 Jun 2018

Abstract

Stem cells are undifferentiated cells with the ability to divide and differentiate into distinct cell types. The source of these cells is from embryos and adults, that each cell has its own specific characteristics. For nearly decades, experimental studies have been conducted to use these types of cells to treat various diseases. Parkinson's disease is one of the most common neurodegenerative diseases, resulting in a deficiency of dopaminergic neurons. Therefore, we study the role of stem cell therapies in the treatment of Parkinson's disease. Initially, 73 relevant articles selected from valid databases such as ISC, SID, Google Scholar and PubMed and the role of each type of stem cell in the treatment of Parkinson's disease was collected**.** Stem cells can be used in experimental studies regard to the unique characteristics and using different laboratory agents for any particular type of cells. Stem cells can provide an unlimited source of dopaminergic neurons for transplantation and improve motor behavior and symptoms of Parkinson's disease. Study and comparison of different types of stem cells refer to the more effective role of neural and umbilical stem cells in treating Parkinson's disease.

Keywords: Stem cells, Parkinson's disease, Dopaminergic neurons
Citation: Ebrahimikia Y, Darabi Sh, Rajaei F. Roles of stem cells in the treatment of Parkinson's disease. J Qazvin Univ Med Sci 2018; 22(4): 83-99.

کاربرد سلول‌های بنیادی در درمان بیماری پارکینسون

یاسمن ابراهیمی کیا[۱]، دکتر شهرام دارابی[۲]، دکتر فرزاد رجایی[۲]

[۱] کمیته تحقیقات دانشجویی دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران
[۲] مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران

آدرس نویسنده مسؤول: مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی دانشگاه علوم پزشکی قزوین، تلفن ۳۳۳۳۶۰۰۱- ۰۲۸
تاریخ دریافت: ۹۷/۱/۲۶ ؛ تاریخ پذیرش: ۹۷/۳/۲۳

چکیده

سلول‌های بنیادی سلول‌های تمایز نیافته با قابلیت تقسیم و تمایز به انواع مختلف سلول‌ها می‌باشند. منبع این سلول‌ها از جنین و افراد بالغ تأمین می‌شود که هر کدام ویژگی‌های خاص خود را دارند. برای حدوداً چندین دهه مطالعه‌های تجربی به‌منظور استفاده از این نوع سلول‌ها برای درمان بیماری‌های مختلف صورت گرفته است. بیماری پارکینسون یکی از شایع‌ترین بیماری‌های مخرب عصبی است که سبب ایجاد کمبود در نورون‌های دوپامینرژیک می‌گردد. بنابراین، ما نقش درمانی سلول‌های بنیادی در درمان بیماری پارکینسون، را مورد بررسی قرار می‌دهیم. در ابتدا، ۷۲ مورد از مقاله‌های مربوطه از بانک‌های اطلاعاتی معتبرPubMed, Google Scholar, SID و ISC انتخاب و سپس گزیده اطلاعات مربوط به نقش هر نوع از سلول‌های بنیادی در درمان پارکینسون جمع‌آوری شد. سلول‌های بنیادی با توجه به ویژگی‌های منحصر به فرد و با استفاده از عوامل مختلف آزمایشگاهی برای هر نوع خاص از سلول‌ها، می‌توانند در ازمون‌های تجربی مورد استفاده قرار گیرند. سلول‌های بنیادی می‌توانند منبع نامحدودی از نورون‌های دوپامینرژیک را برای پیوند به بیمار فراهم آورند و باعث بهبود رفتارهای حرکتی و علایم بیماری گردند. بررسی و مقایسه انواع مختلف سلول‌های بنیادی در درمان بیماری پارکینسون تا حدودی به نقش مؤثرتر سلول‌های بنیادی عصبی و سلول‌های بنیادی بند ناف در درمان بیماری اشاره دارد.

کلیدواژه‌ها: سلول‌های بنیادی، بیماری پارکینسون، نورون‌های دوپامینرژیک

مقدمه:

بیماری پارکینسون (Parkinson's disease; PD) یک بیماری مخرب عصبی است که به‌دلیل تخریب نورون‌های دوپامینرژیک در جسم سیاه مغز اتفاق می‌افتد.[۱،۲] این بیماری با کاهش سطح دوپامین ناشی از تخریب سلول‌های رنگدانه‌دار عصبی در جسم سیاه در عقده‌های قاعده‌ای مغز همراه است. فیبرها یا مسیرهای عصبی از جسم سیاه به جسم مخطط می‌روند، مکانی که پیام‌رسان‌های عصبی (نوروترانسمیترها) در کنترل حرکت‌های پیچیده بدن نقش کلیدی دارند. از بین رفتن ذخایر دوپامین در این ناحیه مغز منجر به افزایش نوروترانسمیترهای تحریکی نسبت به نوروترانسمیترهای مهاری و در نتیجه عدم تعادل می‌شود که بر حرکت‌های ارادی اثر می‌گذارد.[۲] دوپامین از طریق میان‌کنش با گیرنده‌هایش عمل می‌کند. گیرنده‌های دوپامینی به دو گروه اصلی تقسیم می‌شوند که شامل خانواده D1 (D1 و D5) و خانواده D2 (D2، D4 و D3) می‌باشند. گیرنده‌های دوپامینی نوع ۳ به فراوانی در طول تکوین در مناطق نورواپی‌تلیال بیان شده و در نوروژنزیس درگیر هستند و گیرنده‌های D2 در بخش حسی- حرکتی جسم مخطط قرار دارند.[۳]

نقص در گیرنده‌های دوپامینی عامل مهمی در ایجاد اختلال کم‌توجهی- پیش‌فعالی و یا به عبارتی (Attention deficit hyperactivity disorder; ADHA)، افزایش فشارخون و اعتیاد می‌باشد. به‌جز دوپامین از عواملی که در نوروژنزیس دخالت دارند می‌توان به؛ تنش، پیری، ورزش، سطح استروژن، گیاهان دارویی و استفاده از سلول‌های بنیادی اشاره نمود. این بیماری معمولاً در سنین بالا و بعد از ۶۰ سالگی رخ می‌دهد و دومین بیماری شایع تخریب‌کننده عصبی بعد از آلزایمر می‌باشد؛ به طوری‌که از هر ۱۰۰ نفر بالای ۶۰ سال ۱ نفر مبتلا به

این بیماری است. البته این بیماری در افراد جوان‌تر هم دیده می‌شود که ۵ الی ۱۰ درصد بیماران را تشکیل می‌دهند.[۴] چهار علامت شایع بیماری پارکینسون؛ ارتعاش دست و پا در حالت استراحت (لرزش بیمار همزمان با ارتعاش دست و پا در حالت استراحت)، کُندی حرکت‌ها، سختی حرکت‌ها، خشک شدن دست و پا یا بدن و تعادل بد (تعادل ضعیف) می‌باشد. در حالی‌که دو یا بیش‌تر از این علایم در بیمار دیده شود، مخصوصاً وقتی که در یک سمت بیش‌تر از سمت دیگر پدیدار شود، تشخیص پارکینسون داده می‌شود.[۵]

در مراحل اولیه بیماری، ارتعاش اندام ملایم و معمولاً در یک طرف بدن وجود دارد و احتیاجی به درمان ندارد اما با پیشرفت بیماری فردی که دست لرزان خود را در جیب یا پشت خود پنهان می‌کند یا چیزی را برای کنترل ارتعاش مدام در دست می‌گیرد، دیگر قادر به پنهان کردن لرزش‌های شدید اندام به‌ویژه هنگامی که می‌خواهد تمرکز بیش‌تری به خود دهد نیست. تخریب عوامل محیطی و ژنتیکی مختلفی بر شیوع این بیماری مؤثر است. یکی از دلایل ایجاد بیماری نقص در میتوکندری و اتوفاژی (خودخواری) ناقص و تجمع پروتئین‌های تخریب شده در سلول است. به‌دنبال آسیب سلول‌های دوپامینرژیکی و کاهش دوپامین اختلال‌های حرکتی در بیمار ایجاد می‌شود.[۶] برای درمان پارکینسون داروهایی مثل؛ لوودوپا، آمانتادین، بی‌پریدن و سلژیلین تجویز می‌شود که موجب بهبود فعالیت‌های روزانه بیمار می‌گردد. با این حال تجویز طولانی مدت لوودوپا و دیگر اگونیست‌های گیرنده دوپامین عوارض جانبی مانند؛ نوسان‌های حرکتی، دیسکینزی و عوارض عصبی را شامل می‌شود.[۷]

در سال‌های اخیر درمان بیماری پارکینسون به‌وسیله سلول‌های بنیادی بسیار مورد توجه قرار گرفته است. سلول درمانی و ژن درمانی برای درمان بیماری‌های تخریب کننده عصبی مورد توجه است.[۸] سلول‌های بنیادی سلول‌هایی تمایز نیافته با قدرت تقسیم و تمایز به انواع سلول‌ها می‌باشند. این سلول‌ها را می‌توان با تمایز دادن به سلول‌های عصبی دوپامینرژیک و از طریق تزریق و پیوند آن‌ها به بیمار، جایگزین نورون‌های آسیب‌دیده کرد.[۷و۸] دانسته‌های ما در مورد این سلول‌ها به سرعت در حال رشد است و به تازگی چشم‌اندازهای جدیدی را در راهبردهای ترمیمی سیستم عصبی در جریان بیماری‌های ایسکمیک و خونریزی‌دهنده حاد نظیر سکته مغزی و همچنین بیماری‌های تخریب‌کننده عصبی مزمن مانند؛ اسکلروز جانبی، هانتینگتون، پارکینسون و آلزایمر پیش‌رو گذاشته است.

سلول درمانی به‌وسیله سلول‌های بنیادی یک راهبرد جالب و مؤثر در درمان بیماری‌های عصبی است و تاکنون طی تحقیق‌های مختلف، سلول‌های بنیادی عصبی (NSC)، سلول‌های بنیادی جنینی (ESC)، سلول‌های بنیادی مزانشیمی (MSC) و سایر سلول‌ها در درمان بیماری‌های عصبی به‌کار رفته‌اند.[۸و۹] پاسخ ایمنی میزبان به سلول‌های پیوند داده شده و مدولاسیون آن با درمان‌های ایمنی بدن می‌تواند بر موفقیت درمان سلول برای PD اثر بگذارد. پاسخ ایمنی می‌تواند فرایندهای مختلف مانند؛ بقا، تکثیر، تمایز و جذب سلول‌های پیوند شده را تحت تأثیر قرار دهد. قطعاً به‌علت تأثیرپذیری عملکرد، پاسخ ایمنی به پیوند باید به‌طور کامل مورد بررسی قرار گیرد تا بتواند درمان‌های مبتنی بر سلول را در آینده بهبود بخشد. با این‌حال، اطلاعات بسیار کمی در این مورد وجود دارد. درمان سلولی که در ابتدا با استفاده از بافت‌های جنینی و البته با وجود محدودیت‌هایی مرتبط با پیگیری موفقیت‌های درمان به‌صورت درازمدت انجام می‌گرفت، در حال حاضر جزء اصلی درمان‌های احیاکننده برای PD است. با این‌حال، شناسایی سلول‌های بنیادی، امکان پیش‌برد درمان‌های موفقیت‌آمیز سلولی را برای بیماری‌های عصبی افزایش می‌دهد.[۹]

❋مواد و روش‌ها:

در این مطالعه با مرور بیش از ۷۰ مقاله از بانک‌های اطلاعاتی معتبر مانند PubMed، Google Scholar، SID،

و ISC با کلیدواژه‌های Dopaminergic neurons، Parkinson's disease و Stem cells به بررسی منابع مختلف سلول‌های بنیادی برای درمان PD و معایب و مزایای آن‌ها پرداختیم. مقالاتی که به زبان غیرانگلیسی بودند از مطالعه خارج شدند.

سلول‌های بنیادی جنینی (Embryonic stem cells; ESCs)

سلول‌های بنیادی جنینی از توده داخلی بلاستوسیت (امبریوبلاست)، پیش از لانه‌گزینی در حدود روز ۴ تا ۵ پس از لقاح حاصل می‌گردد.[۱۰] این سلول‌ها دارای توانایی بالقوه برای تمایز به انواع مختلف سلول‌ها و سرعت تقسیم بسیار بالایی دارند که ممکن است منجر به تومورزایی شود.[۱۱] تحقیق‌های زیادی اثرهای بهبودبخش تزریق این نوع سلول‌ها را در درمان پارکینسون نشان داده است. برای جلوگیری از تشکیل تومور در این نوع سلول‌ها راهکارهایی در نظر گرفته شده که یکی از آن‌ها استفاده از داروی متیومایسین است.[۱۲]

یک سری آزمایش‌های in vivo (در داخل موجود زنده) با پیوند نوروبلاست‌های دوپامینرژیک استخراج شده از hESC در مدل‌های غیرانسانی پارکینسونی با تزریق سرکوب‌کننده ایمنی CyA انجام شده است که بقای پیوند، عدم تشکیل تومور و بهبود موتورهای حرکتی را نشان داده‌اند.[۱۳، ۱۴] همچنین تحلیل ترکیب‌های سلولی پیوند شده سلول‌های (Tyrosine hydroxylase; TH) و (Gamma aminobutyric acid; GABA) مثبت و مقدار کمی سروتونین مثبت را تشخیص داده‌اند. درمان به وسیله این سلول‌ها با ترکیبی از FGF2 و FGF20 موجب تولید جمعیت زیادی از نورون‌های (DA) dopaminergic از پیش‌سازهای عصبی حاصل از سلول‌های ES می‌شود.[۱۵، ۱۶]

یک راهبرد برای به‌دست آوردن جمعیتی از نورون‌های DA خالص‌سازی سلول‌های بنیادی جنینی قبل از پیوند به‌وسیله سلول‌های فعال شده فلوروسانسی (fluorescence-activated cell sorting; FACS) می‌باشد.[۱۷] چندین مطالعه نشان داده است که تولید نورون‌های DA با استفاده از اصلاح‌های ترانس ژنی سلول‌ها از طریق عوامل رونویسی مانند NURR1 (Nuclear receptor related 1 protein) LMX1 (LIM homeobox transcription factor 1, alpha) و (B-cell lymphoma-extra BCL-XL large) به‌دست می‌آید.[۱۸] در دهه‌های اخیر تحقیق‌ها برای پیوند نورون‌های DA نشان داده است که سلول‌های مشتق شده از مزانسفالون شکمی جنینی (fetal ventral mesencephalic; FVM) می‌تواند منافع بلندمدتی برای بیمار فراهم کند.[۱۹] این سلول‌ها از جنین ۱۱ تا ۱۸ هفته به‌دست می‌آید و همانند دیگر سلول‌های بنیادی جنینی خطر تومورزایی را به همراه دارد. تهیه میزان کافی این بافت برای پیوند کمی مسئله برانگیز است زیرا برای دسترسی به سلول‌های کافی برای یک بیمار به ۴ تا ۱۰ جنین سقط شده نیاز می‌باشد. از دیگر محدودیت‌های استفاده از این نوع سلول‌ها بقای ضعیف نورون‌های دوپامینرژیک پیوند داده شده است. برای افزایش تمایز و بقای آن‌ها از نوروتروفین ۳- (NT-3) یا فاکتور نوروتروفیک مشتق شده از خط سلولی گلیال (GDNF) استفاده گردیده است که درصد بقای نورون‌های +TH را افزایش می‌دهد.[۲۰، ۲۱]

گزارش شده است که کمپلکس اصلی سازگاری بافتی (MHC) که قسمت عمده‌ای از سیستم ایمنی بدن را در تمام مهره‌داران کنترل می‌کند، نقش مهمی در بقای پیوند دارد. در یک مدل تجربی نشان داده شده است که سلول‌های VM از موش‌هایی با کمبود MHC کلاس I یا کلاس II برای دوره‌های طولانی‌تری نسبت به سلول‌های VM از حیوانات نوع وحشی در مغز موش‌ها زنده ماندند. به‌عنوان یک نتیجه‌گیری، مولکول‌های MHC نقش کلیدی در روند رد پیوند دارند. بنابراین مهار دارویی سلول‌های T و مسیرهای MHC برای بقای پیوندها در گونه‌های مختلف ضروری است.[۲۲]

به‌منظور شناسایی مولکول‌های دخیل در پس زدن پیوند در بدن میزبان، میرزا و همکارانش، مشخصات سیتوکین‌های تولید شده توسط پیوند را با تفاوت‌های

ایمونولوژیکی در حیوانات بدون سرکوب ایمنی بررسی کردند. در حالی‌که در پیوندهای آلوگرافت، IL-2، IL-4، IL-lbeta و TNF-alpha رونویسی شد. در پیوند حیواناتی با گونه‌های مختلف سطح بیش‌تری از سیتوکین‌های پروتئینی التهابی در زمان‌های مختلف پس از پیوند مشاهده گردید. افزایش سطح mRNA مرتبط با IL-lbeta، IFN گاما و TNF آلفا در ۴ و ۱۴ روز پس از تزریق سلول در حیوانات با پیوند سلول از گونه‌های مختلف در مقایسه با گروه‌های آلوژنیک و سینژنیک یافت شد. این عوامل شناخته شده تأثیر منفی بر پیوند سلولی دارند. عوامل دیگری که در هنگام پیوند VM در گونه‌های مختلف در نظر گرفته می‌شوند، انواع اکسیژن واکنش‌پذیر و نیتریت‌های مشتق شده از میکروگلیاهای فعال هستند که ممکن است بر بقای سلول پس از پیوند تأثیر بگذارند. به‌عنوان مثال، ترکیبی از سرکوب ایمنی به‌وسیله رادیکال‌های آزاد مانع از مرگ سلولی اهداکننده در بدن گونه متفاوت خود می‌شود.[۲۳]

در یک آزمایش بالینی، بیماران پارکینسونی درمان با CyA را تنها برای شش ماه بعد از عمل جراحی پیوند سلول‌های VM انسان از جنین ۷ تا ۱۱ هفته به‌صورت تزریق یک‌طرفه به داخل هسته دُم‌دار (caudate)، دریافت کردند. ۱۸ ماه پس از پیوند، تصویربرداری عصبی با 6-[18F]fluoro-L-dopa از یک بیمار، افزایش سنتز DA را در هسته دُم‌دار بدون هیچ تغییری در هسته پوتامن نشان داد. هر چند درمان کوتاه مدت CyA به‌عنوان یک علت احتمالی بهبود عملکرد رفتاری بیمار رد شد؛ زیرا پاسخ ایمنی در میزبان شناسایی نشده بود.[۲۴] مطالعه‌های گوناگونی بر روی اثر درمانی سلول‌های بنیادی مشتق شده از بافت مزانسفال جنین انسان نشان دادند که این سلول‌ها در بهبود بیماری مؤثر می‌باشند و توانایی این را دارند که در جسم مخطط فرد بیمار به‌مدت ۱۰ سال زنده مانده و کارایی لازم را داشته باشند.[۲۵و۲۶] از طرف دیگر، مطالعه‌ها نشان دادند که در ۷ تا ۱۵ درصد از بیمارانی که تحت پیوند سلولی قرار گرفته بودند کُندی حرکت شدت یافت.[۲۵] علت آن می‌تواند به‌دلیل نورون‌زایی از هم گسسته و یا وجود التهاب مزمن ناشی از پاسخ ایمنی در محل پیوند باشد. از طرفی در میان سلول‌های مزانسفالیک جنینی که پیوند زده شده‌اند فقط جمعیتی حدود ۵ تا ۱۰ درصد نورون‌های دوپامینرژیک وجود دارد. به‌منظور برطرف نمودن این مشکل، محققین با انجام مطالعه‌های آزمایشگاهی به این نتیجه دست یافتند که با استفاده از فناوری فرآوری سلول‌های بنیادی به‌صورت in vitro از منابع سلولی متنوعی از جمله: سلول‌های بنیادی عصبی و سلول‌های بنیادی مزانشیمی نیز می‌توان استفاده نمود تا مقدار زیادی نورون دوپامینرژیک جهت پیوند به بیماران پارکینسونی به‌دست آید.[۲۶]

به‌طور کلی، سلول‌های بنیادی جنینی در صورت کنترل تقسیم‌های پی در پی و جلوگیری از تومورزایی آن‌ها می‌توانند در درمان پارکینسون مثمرثمر واقع شوند. البته ملاحظه‌های اخلاقی نیز باید در نظر گرفته شوند.

سلول‌های بنیادی مزانشیمی

(Mesenchymal stem cells; MSCs)

از مهم‌ترین سلول‌های بنیادی بزرگسالان که امروزه توجه اکثر محققین را به‌خود جلب کرده است می‌توان به سلول‌های بنیادی مزانشیمی اشاره کرد. سلول‌های بنیادی مزانشیمی از منابع مختلفی مانند؛ مغز استخوان، پالپ دندان، چربی، جفت، آمنیون، بند ناف، خون بند ناف و ... جدا می‌شوند.[۲۷-۲۹] اگرچه مطالعه‌های آزمایشگاهی پیوند سلولی، نتایج امیدبخشی را نشان داده است، اما سلول‌های پیوند شده میزان بقای کمی پس از پیوند دارند و پس از مدتی دچار مرگ سلولی می‌شوند. یکی از مهم‌ترین علت‌های عمر کم و مرگ سلولی سلول‌های پیوند یافته، عوامل اکسیداتیو دانسته شده است. در این زمینه گفته شده که رادیکال‌های آزاد اکسیژن ناشی از هایپوکسی سلولی و ترومایی که در طی آماده‌سازی و پیوند زدن سلول‌ها ایجاد می‌شود می‌تواند باعث پراکسیداسیون لیپیدی غشای سلول‌های پیوندی و مرگ آن‌ها در بافت میزبان گردد. این سلول‌ها فاقد نشان‌گرهای هماتوپویتیک CD34، CD45، CD14 و همچنین فاقد نشان‌گرهای اندوتلیال

CD34، CD31 و VWF (فاکتور ون- ویلبراند) هستند.[۲۷]

سلول‌های بنیادی مزانشیمی به‌علت عدم وجود MHC-II از نظر ایمونولوژیک در سطح پایین‌تری نسبت به سایر سلول‌های بنیادی بالغ می‌باشند. همچنین اکثر این سلول‌ها به راحتی استخراج شده و توانایی پیوند اتولوگ در خود بیمار را دارند. این سلول‌ها در محیط آزمایشگاه و پس از پیوند توانایی بالایی برای تمایز به سلول‌های بنیادی عصبی و دوپامینرژیکی دارند. سلول درمانی در بیماری پارکینسون با این سلول‌ها براساس سه راهبرد: الف- ترشح فاکتورهای نوروتروفیک، ب- جایگزینی سلولی و ج- اثرهای ضدالتهابی استوار است. مطالعه‌ها پس از مرگ در مدل‌های پارکینسونی که در معرض داروی MTPT (1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine) بوده‌اند، نشان داده است که میکروگلیاها در سلول فعال شده‌اند و تعدادشان افزایش یافته است.[۲۷و۲۸]

مطالعه‌ای نشان داده است که MSCs از طریق کاهش فعالیت میکروگلیاها و افزایش عوامل ضدالتهابی مانند IL-6, IL-10 (Transforming growth factor β; TGF-β) توانایی کاهش التهاب را دارد.[۲۸] عوامل التهابی ممکن است نشانه‌هایی برای MSCها برای مهاجرت به محل‌های آسیب‌دیده بافتی فراهم کنند.[۲۹] در مطالعه‌ای مشاهده شد که این سلول‌ها فاکتورهای عصبی شش‌گانه مانند BDNF, NGF, IGF-1, NT-3, bFGF و GDNF ترشح می‌کنند.[۳۰] فاکتورهای رشدی که MSCها آزاد می‌کنند ممکن است باعث جلوگیری از پیشرفت تخریب‌های نورونی گردد و حتی ممکن است باعث رشد نورون‌های جدید در مغز PD شوند.[۳۱]

سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از بند ناف
(hUC-MSCs; Human umbilical cord mesenchymal stem cells)

سلول‌های بنیادی مشتق شده از بند ناف به‌دلیل دست‌یابی غیرتهاجمی و سطح ایمونولوژیکی پایین بسیار مورد توجه هستند. شواهد اخیر نشان داده است که MSCهای بند ناف می‌توانند نه تنها عملکرد سلول‌های دندریتیک بالغ را سرکوب کنند، بلکه بخشی از سلول‌های T نظارتی مربوط به تنظیم ایمنی را نیز افزایش می‌دهند.[۳۲] تاکنون نتایج حاصل از ایجاد تومور ناشی از پیوند hUCB-MSCsها گزارش نشده است.[۳۳] در تحقیق‌های گذشته اضافه کردن Lmx1α و NTN (Neurturin) به‌وسیله آدنوویروس نوترکیب به hUCB-MSCs و سپس تزریق آن‌ها به استرایتوم مدل حیوانی پارکینسونی، افزایش بقا و تمایز نورون‌های دوپامینرژیک را نشان داده است.[۳۴]

فاکتور رشد هپاتوسیت (HGF) یک عامل رشد چندکاره است که توسط سلول‌های استروما تولید می‌شود. این فاکتور انتقال سیگنال را از طریق تیروزین فسفوریلات، گیرنده c-Met (tyrosine-protein kinase Met) خود فعال می‌کند. اگرچه در ابتدا به عنوان یک عامل رشد برای هپاتوسیت‌ها کشف شده است، اما تحقیق‌ها نشان دادند که در تمایز، تکثیر و بازسازی انواع سلول‌ها نیز دخیل است.[۲۵و۲۶] بیان HGF در بافت مغز انسان فاکتور بقا برای نورون‌های حسی و حرکتی می‌باشد. HGF می‌تواند در پاتوژنز بیماری پارکینسون دخیل باشد. hUC-MSC که توسط آدنوویروس حامل ژن HGF می‌باشد، می‌تواند نورون‌های دوپامینرژیک ناقل دوپامین و نشان‌گر تیروزین هیدروکسیلاز را بیان کند؛ علاوه بر این، سطوح دوپامین در محیط کشت این سلول‌ها به‌طور قابل توجهی افزایش می‌یابد. این یافته‌ها نشان داد که HUC-MSC زمانی که بیش از حد HGF بیان می‌کند دارای پتانسیل تمایز بیش‌تری برای نورون‌های دوپامینرژیک است.[۳۵] این نوع سلول‌ها منبع کارآمد و محبوبی برای درمان بیماری‌های مختلف تخریب‌کننده عصبی به‌حساب می‌آیند.

سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از مغز استخوان
(Human bone marrow mesenchymal stem cells; hBM-MSCs)

مغز استخوان استخوان‌های دراز بدن مانند فمور منبع غنی از سلول‌های بنیادی می‌باشد.[۳۶] در تحقیق‌های گذشته درمان موش‌های مدل PD با استفاده از BM-MSCs افزایش میزان نورون‌های DA و فاکتور (Brain-Derived Neurotrophic Factor; BDNF) و همچنین کاهش میزان TGF-β1(Transforming growth factor beta 1) و MCP-1 (Monocyte chemoattractant protein 1) را که از عوامل کنترل‌کننده واکنش‌های التهابی بدن

هستند نشان داده شده است.[۳۷] برای افزایش بقا و تمایز این سلول‌ها به نورون‌ها و سلول‌های گلیال از GDNF و دیگر فاکتورهای نوروتروفیک و سیتوکاین‌ها مانند CREB (CAMP response element binding protein) استفاده می‌شود. تزریق BM-MSCs به‌صورت داخل وریدی و به‌صورت تزریق مستقیم به استرایتوم صورت می‌گیرد، زیرا آن‌ها توانایی مهاجرت به منطقه آسیب‌دیده و درمان آن را دارند،[۳۸] البته آزمایش‌های قبلی نشان دادند که اثربخشی تزریق مستقیم نسبت به تزریق داخل وریدی مؤثرتر بوده و آزمون‌های رفتاری بازده بهتری داشتند.[۳۹]

در مطالعه‌ای به چندین موش صحرایی پارکینسونی نشان‌گذاری شده با 5-Bromo-2-deoxyuridine، سلول‌های MSC به داخل جسم سیاه (SN) در محل تزریق 6-hydroxydopamine (6-OHDA) به مغزشان پیوند داده شد. تغییرهای رفتاری در موش‌های صحرایی قبل و ۴ و ۸ هفته پس از پیوند MSC مورد بررسی قرار گرفت. بیان تیروزین هیدروکسیلاز (TH) در SN و استرایتوم و بقا و تمایز MSCها با روش‌های ایمونوهیستوشیمی و ایمونوفلورسانس ارزیابی شد. رفتار غیرعادی موش‌های صحرایی PD پس از تجویز MSCs به‌طور قابل توجهی بهبود یافته و تعداد سلول‌های TH مثبت در SN و تراکم نوری فیبرهای THمثبت در استرایتوم به‌طور قابل توجهی افزایش یافت. MSCهای پیوند شده توانستند در مغز زنده بمانند و در مغز مهاجرت کنند و به سلول‌های اختصاصی نستین و سلول‌های اختصاصی GFAP تمایز یابند.[۴۰]

گاما آمینوبوتیریک اسید (GABA)، یک انتقال‌دهنده عصبی مهارکننده در سیستم عصبی مرکزی پستانداران می‌باشد که نقش مهمی در موقعیت پیش‌سازهای عصبی و بلوغ مسیرهای نورونی در طی رشد پس از تولد دارد. GABA توسط سلول‌های نورونی و گلیالی به‌عنوان یک انتقال‌دهنده عصبی ترشح می‌شود و به‌عنوان القاکننده و تنظیم‌کننده سیستم عصبی عمل می‌کند. نورون‌های ترشح‌کننده GABA به‌عنوان نورون‌های GABAergic نام‌گذاری می‌شوند.[۴۱و۴۲] غریبانی و همکاران نشان دادند که BMSC در حضور β-merkaptoethanol (βME) و اسید رتینوئیک (RA) و سپس با القا در حضور کلرید پتاسیم به سلول‌های شبه عصبی گابانرژیک (GNLC) تمایز می‌یابند.[۴۱] در نتیجه BMSC با تحریک توسط RA و کراتین به GNLC تمایز می‌یابند. نکته قابل توجه، کاهش بازده و تعداد سلول‌های بنیادی موجود در مغز استخوان بیماران سالخورده می‌باشد که درمان بیماری را با استفاده از این نوع سلول‌ها دچار مشکل می‌کند.[۴۲]

سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از چربی
(hAD-MSCs; Human adipose mesenchymal stem cells)

یکی از مشکلات درمان بیماری‌ها به‌وسیله سلول‌های بنیادی نیاز به‌شمار زیادی از آن‌ها می‌باشد. تعداد زیادی از سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از چربی را می‌توان از طریق جراحی غیرتهاجمی لیپوساکشن به‌دست آورد.[۴۳] تاکنون گزارشی مبنی بر واکنش‌های جانبی مانند؛ تومورزایی، اختلال‌های کروموزومی یا رد ایمنی مشاهده نشده است. پیوند hASCs به‌طور قابل توجهی بیان ژن‌های TH را نسبت به بیماران درمان شده با داروی سربرولایزین که برای درمان پارکینسون استفاده می‌شود، افزایش می‌دهد.[۴۴] ADSCها می‌توانند ROS (Reactive oxygen species)های تحریک شده به‌وسیله ۶-هیدروکسی‌دوپامین (6-OHDA) را در نورون‌های مزانسفال موش بهبود بخشند.[۴۵]

ژوی و همکارانش توصیه کردند که استفاده از hASCs به همراه آدنوویروس نوترکیب حاوی نورتورین (NTN) و TH و تزریق آن به مدل‌های پارکینسونی میمون‌ها، سرعت بهبود را به طرز قابل توجهی افزایش می‌دهد.[۴۶] در بررسی سلول‌های بنیادی ستیغ عصبی بافت چربی انسانی (haNCSCs) مشاهده شد که بیان ژن‌های (octamer-binding transcription factor 4; OCT4)، (SRY-box 2; SOX2)، (Pron. nanOg; NANOG) و (Zfp-42; REX1) نسبت به بیان آن‌ها در ESCs انسانی کم‌تر است در حالی‌که (Kruppel-like factor 4; KLF4) بیش‌تر بیان

می‌گردد.[۴۷] KLF4 یک عامل کنترل‌کننده رونویسی برای ژن‌های دخیل در مرحله گذار اپی‌تلیالی- مزانشیمی می‌باشد که یکی از مراحل پیش از مهاجرت سلول‌های ستیغ عصبی به نواحی مختلف است. همچنین این فاکتور ضدتومورزایی می‌باشد.[۴۸]

ASC دارای پتانسیل تمایز چند خطی بوده و می‌تواند به سلول‌های شبه نورونی در محیط القای نوروژنیک متمایز گردد، تغییرهای مورفولوژیکی و بیان نشان‌گرهای عصبی مانند β-tubulin III را نشان دهد.[۴۷و۴۸] در مطالعه‌ای اثر پیوند داخل وریدی سلول‌های بنیادی مشتق شده از چربی بر نورون‌زایی هیپوکمپ بعد از ضایعه با 6-OHDA مورد بررسی قرار گرفت. با تزریق دوطرفه 6-OHDA در SNc موش‌های صحرایی نر نژاد ویستار مدل‌های مورد نظر تهیه گردید. تصویربرداری‌های PET افزایش سطح دوپامین در جسم مخطط را پس از پیوند hASC به موش‌های PD نشان دادند و بهبود نورون‌های دوپامینرژیک را در SN به‌وسیله ارزیابی ایمونوهیستوشیمی نورون‌های دوپامینرژیک با آنتی‌بادی ضد TH، اثبات کردند. نتایج نشان دادند که پیوند سلول‌های ADSC از طریق ورید دمی باعث حفاظت نورون‌ها در هیپوکمپ می‌شود و از مرگ نورون‌ها در اثر القای 6-OHDA جلوگیری می‌کند.[۴۹]

سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از اندومتریوم
(Human endometrium mesenchymal stem cells; hED- MSCs)

آندومتر یک منبع جذاب و جدید از سلول‌های بنیادی بالغ است که به‌راحتی قابل دسترسی هستند و ظرفیت تمایز قابل توجهی را نشان می‌دهند.[۵۰] مطالعه‌های اخیر نشان دادند که سلول‌های بنیادی در آندومتر پتانسیل تمایز بیش‌تری نسبت به سایر سلول‌های بنیادی مزانشیمی دارند و این سلول‌ها می‌توانند برای بازسازی ارگان‌های دیگر مورد استفاده قرار گیرند. در زنان استفاده از این سلول‌ها برای خودشان، نگرانی‌های پس زدن پیوند را از بین می‌برد. بافت‌های آندومتر توسط هیسترکتومی و کورتاژ و پاپ اسمیر به‌دست می‌آیند.[۵۱] سلول‌ها برای CD90، CD105، OCT4 و CD44 مثبت هستند و برای CD31، CD34 و CD133 منفی هستند.[۵۲]

درمان میمون‌های مدل PD به‌وسیله EDSCs بهبود قابل توجهی را بدست آورد و میزان (Homovanillic acid; HVA) بعد از تزریق ۷۰ درصد نسبت به گروه درمان نشده کاهش داشت.[۵۳] پس از تزریق HEDSC تمایز نیافته به استرایتوم موش و بررسی ژنی مغز آن، سلول‌های انسانی در ناحیه تزریق و همچنین در ناحیه جسم سیاه مشاهده شد که حاکی از مهاجرت آن‌ها به منطقه آسیب بود. در مقابل، هنگامی که پیوند با HEDSC تمایز یافته انجام شد، تمرکز این سلول‌ها در جسم سیاه مشاهده نگردید.[۵۴] مطالعه‌های قبلی توانایی EDSCها را در بیان CD90، PDGF-Rβ و CD146 برای تمایز به سلول‌های شبه نورونی مترشح دوپامین نشان دادند.[۵۳]

سلول‌های تمایز یافته به‌صورت فیبرهای شبه دندریتی و شبه اکسونی درمی‌آیند که آرایش و ساختمان سیناپسی را تقلید می‌کنند. به‌علاوه این سلول‌ها نشان‌گرهای سلولی عصبی مانند نستین و تیروزین هیدروکسیلاز که آنزیم محدودکننده سرعت سنتز دوپامین است را بیان می‌کنند. پیوند EDSCهای نامتمایز به موش‌های صحرایی تحت داروی MPTP نشان داد که سلول‌های پیوند شده می‌توانند به استریاتوم وارد، سپس به جسم سیاه مهاجرت کرده و به‌صورت خود به خودی در محیط in vivo تمایز و باعث افزایش غلظت دوپامین و متابولیت‌های دوپامین شوند. در نتیجه اندومتریوم یک منبع مهم سلول‌های بنیادی با ظرفیت بازسازی و تمایز چشمگیر است. پس از تزریق داخل مغزی، EDSCs می‌تواند در استرایتوم جذب، به ناحیه آسیب‌دیده مهاجرت، به سلول‌های TH مثبت تمایز پیدا کرده و از نورون‌های دوپامینرژیک درونی محافظت و غلظت دوپامین را بالا ببرند.[۵۳] عدم وجود این نوع از سلول‌ها در مردان برای استفاده از آن در درمان بیماری خودشان و جلوگیری از رد پیوند در آن‌ها از مسائل و محدودیت‌های موجود در زمینه

استفاده از این نوع سلول‌ها می‌باشد.

سلول‌های بنیادی عصبی

(Neural stem cells; NSCs**)**

NSCs نه تنها در مغز جنین، بلکه در مغز بزرگسالان نیز یافت می‌شود. در ناحیه زیربطنی SVZ در بطن‌های طرفی و ناحیه ساب گرانولار SGZ در هیپوکامپ و همچنین در بولب‌های بویایی نیز وجود دارند.[۹] NSCها به‌طور معمول برای کشت و گسترش یافتن در محیط کشت حاوی فاکتورهای رشد متیوژنیک مانند فاکتور رشد فیبروبلاست پایه (bFGF) و فاکتور رشد اپیدرمی (EGF) قرار می‌گیرند. استخراج و گسترش NSCs از مغز برای دستیابی به تعداد کافی سلول برای درمان دشوار است. برای افزایش توان تمایز NSCs، سلول‌ها را در معرض ترکیب‌های شیمیایی مشخص مانند Poly-l-Ornithin، laminin یا matrigel قرار می‌دهند.[۵۵و۵۶]

سؤال‌های مطرح شده در مورد اثرهای نامطلوب، رد پیوند، محل بهینه پیوند و دوز مطلوب سلولی باید قبل از درمان با NSCs حل شود. NSCs جنینی با بیان بیش از حد GDNF می‌تواند باعث افزایش بقا و گسترش الیاف عصبی در مغز میانی موش مدل PD شود.[۵۷] NSCs بعد از تزریق از محل پیوند به محل تخریب شده مهاجرت می‌کند و اخیراً مطالعه‌های پیوند NSC نشان داده که NSCهای تمایز نیافته تمایل بیش‌تری به مهاجرت و زنده ماندن نسبت به NSCهای از قبل تمایز یافته در محیط ex vivo دارند. NSCs تمایز نیافته گیرنده SCF را بیان می‌کنند که به آن‌ها اجازه می‌دهد تا به بافت‌های آسیب‌دیده که SCF را بیان می‌کنند، مهاجرت کنند که این مهاجرت می‌تواند توسط بلوک c-kit مهار شود.[۵۸]

❋بحث و نتیجه‌گیری:

چندین سال است برای بازگرداندن سطح دوپامین از لوودوپا استفاده می‌شود که البته پس از چند سال باعث دیسکنزی می‌گردد و پروسه‌ای وقت‌گیر و پُرهزینه است.[۵۹] در طی سال‌های اخیر تحقیق و بررسی‌های گسترده‌ای در زمینه درمان PD با استفاده از سلول‌های بنیادی در حال انجام است. راهبردهای درمان با سلول‌های بنیادی برخی از فرصت‌های بالقوه برای درمان PD را فراهم می‌کنند که نمی‌توان با مداخله‌های دارویی یا جراحی‌های معمولی به آن دست یافت. انواع مختلف سلول‌های بنیادی برای درمان PD دارای نقاط قوت و ضعف خود هستند (جدول شماره ۱).

جدول ۱- انواع سلول‌های بنیادی، مزایا و معایب کاربرد آن‌ها در درمان پارکینسون

نوع سلول	منبع	مزایا	معایب	منابع
سلول‌های بنیادی جنینی (Embryonic stem cells)	از توده سلولی داخلی بلاستوسیست	قدرت تکثیر بسیار بالا توانایی تمایز به انواع سلول‌ها از جمله سلول‌های عصبی	تومورزا بودن احتمال پس زدن پیوند مسایل اخلاقی و مذهبی تعداد محدود سلول‌های بنیادی موجود در یک جنین	(۱۳-۱۷،۱۵،۱۱، ۲۱،۲۳و۲۵)
سلول‌های بنیادی بند ناف (Umbilical cord stem cells)	بند ناف	دسترسی، غیر تهاجمی تکثیر بالا اثرات ضدالتهابی، بهتر بیان TH بالاتر نسبت به سلول‌های بنیادی مغز استخوان	تعداد محدود سلول‌های بنیادی موجود در یک بند ناف	(۳۴-۳۲و۶۳)
سلول‌های بنیادی چربی (Adipose stem cells)	بافت چربی	دسترسی غیرتهاجمی تمایز این سلول‌ها نشان‌گرهای عصبی بیش‌تری نشان داده است عملکرد و پتانسیل تمایز بالاتر نسبت به سلول‌های بنیادی مغز استخوان	قدرت تکثیر پایین‌تر عمر سلولی کوتاه‌تر	(۴۳،۴۴،۴۶،۴۷و ۴۹)
سلول‌های بنیادی مغز استخوان (Bone marrow stem cells)	مغز استخوان	بیان فاکتورهای رشد بیش‌تر نسبت به سلول‌های بنیادی چربی سلول‌های اختصاصی ایمنی مناسب برای پیوند	کاهش تعداد این سلول‌ها در افراد سالخورده دسترسی به سلول با جراحی‌های تهاجمی	(۳۷،۳۸و۴۲-۴۰)
سلول‌های بنیادی اندومتر (Endometrium stem cells)	بافت اندومتر رحم	دسترسی، آسان پتانسیل، تمایز بالا تمایز به سلول عصبی و ترشح دوپامین	تعداد محدود سلول‌های بنیادی موجود در یک رحم	(۵۲-۵۰و۵۴)
سلول‌های بنیادی عصبی (Neural stem cells)	بافت‌های عصبی مغز	پتانسیل بالقوه برای تمایز به سلول‌های عصبی و نورون‌های دوپامینرژیک احتمال رد پیوند و تومورزایی پایین مهاجرت سلول‌ها به منطقه آسیب‌دیده	محدودیت به‌دست آوردن تعداد کافی سلول‌های بنیادی مسایل اخلاقی	(۵۶،۵۸،۶۷و۶۹)

اگرچه درمان مبتنی بر سلول‌های بنیادی تا حدودی بر روی کنترل علایم PD اثر می‌گذارد، اما ارزیابی عوامل و خطرهای احتمالی باید قبل از برنامه‌های بالینی مد نظر گرفته شود. ایمنی بالاترین نگرانی در مورد هر روش درمانی است. تا به امروز به‌دلیل محدودیت‌های مختلف پیشرفت در مطالعه سلول‌های بنیادی به ارایه یک درمان کامل بازدارنده برای بیماران پارکینسونی نشده است. مهم‌ترین مشکل برای درمان با سلول‌های بنیادی در بیماری‌های مخرب عصبی مانند PD، روش تزریق آن‌هاست. اولین حالت پیوند سلول‌های بنیادی، از طریق تزریق مستقیم آن‌ها به اجسام مخطط (corpus striatum) با استفاده از روش استریوتاکسی است. با این حال، این مسیر به علت ناراحتی، خطر چندین عوارض احتمالی و هزینه‌های بالا در انسان‌ها قابل استفاده نیست.[۶۰] در مقابل، تزریق‌های سیستمیک سلول‌های بنیادی نتایج دلگرم‌کننده‌ای را نشان نداده است که ممکن است به‌علت مشکل در عبور سلول‌ها از سد خونی مغزی (BBB) باشد. یک رویکرد برای حل این مسئله، پیوند از طریق بینی (Intra Nasal; IN) است که یک روش قابل قبول برای دور زدن BBB به‌جای تلاش برای عبور از آن می‌باشد. گذر بینی تنها اتصال مستقیم بین مغز و محیط خارجی است. این ارتباط از طریق گسترش آکسون‌ها از بولب بویایی تا بینی، امکان تماس مستقیم با محیط خارجی را فراهم می‌آورد. بر همین اساس، مسیر IN برای تحویل عوامل مختلف برای درمان بیماری‌های مختلف CNS می‌تواند مورد استفاده قرار بگیرد. به‌عنوان مثال، داروهایی که با استفاده از مسیر IN می‌توانند تحویل داده شوند شامل؛ عوامل رشد، نوروپپتیدها، ژن‌ها و مولکول‌های کوچک می‌باشند. به‌طور مشخص، مطالعه‌های حیوانی قبلی نشان‌دهنده تحویل موفقیت‌آمیز سلول‌های بنیادی مزانشیمی (MSCs) به مغز از این طریق می‌باشد. علاوه بر این، مدل‌های حیوانی بیماری پارکینسون از طریق تزریق داخل بینی L-DOPA با موفقیت درمان شده‌اند.[۶۱]

سلول‌های بنیادی مزانشیمی معمولاً بدون مشکل‌های اخلاقی و تداخل‌های تهاجمی به‌دست می‌آیند و از طریق مقایسه نتایج حاصل از تحقیق‌های مختلف با استفاده از انواع سلول‌های مزانشیمی، سلول‌های گرفته شده از بند ناف به‌دلیل خصوصیاتی مانند غیرتومورزا بودن و ظرفیت ایمنی پایینشان نتایج بهتری داشته‌اند.[۳۴] UCMSCs می‌توانند به‌عنوان نامزدهای مناسبی برای بازسازی نورون‌های آسیب‌دیده در درمان بیماری‌های تخریب‌کننده عصبی به‌ویژه PD در نظر گرفته شوند. از سوی دیگر، انتشار دوپامین توسط UCMSCها باید تحت کنترل باشد. علاوه بر این محدودیت دسترسی به بند ناف برای درمان بیمار نیز مدنظر می‌باشد.[۶۲]

در میان آزمایش‌های بالینی قبلی، بافت hFVM برای درمان PD موفق‌ترین نتایج را به همراه داشته است. پس از پیوند بافت hfVM، بقایای نورون‌های دوپامینرژیک تزریقی در استرایتوم مغز بیماران PD با استفاده از روش‌های هیستوپاتولوژیکی و PET بررسی شده‌اند. نتایج ایجاد اتصال سیناپسی آوران و وابران میان نورون‌های پیوندی و میزبان را نشان داده است. علاوه بر این سلول‌های پیوند شده به مدت زمان طولانی (بیش از ۱۰ سال) پس از پیوند عمر داشته‌اند.[۶۳] پیوند بافت hfVM دارای برخی عوارض مانند ایجاد اجسام لویی و دیسکنزی پس از پیوند است. مسایل و ملاحظه‌های اخلاقی و ایجاد تومورهای ناشی از تکثیر زیاد این سلول‌ها را نیز باید مدنظر گرفت.[۲۱،۶۳و۶۴] یکی از مسایل مهم در زمینه درمان، استفاده از سلول‌هایی می‌باشد که بالقوه توانایی ترمیم بافت مورد نظر را که در اینجا نورون‌های عصبی است، داشته باشند. سلول‌های بنیادی عصبی به مدت زمان طولانی قابلیت زنده ماندن و تمایز به نورون دارند.[۶۵]

در بررسی‌های قبلی آمده است که پس از پیوند NSC به بیمار مبتلا به پارکینسون بیش از ۵۰ درصد از نورون‌های جدید تولید شده با مرگ سلولی مقابله کرده و حدود ۵ تا ۱۰ درصد از NSCهای پراکنده، نورون‌های

TH-i را بیان می‌کنند.[۶۶] در مغز میانی مدل PD، فشار کم اکسیژن از طریق افزایش غلظت فاکتور هیپوکسی القایی ۱ (HIF-1) به تکثیر NSCs و تحریک آن‌ها برای تبدیل شدن به نورون‌های جدید ترشح‌کننده دوپامین، سرعت می‌بخشد. این ویژگی‌ها سلول‌های بنیادی عصبی را به گزینه‌ای مناسب برای درمان PD تبدیل کرده است.[۶۷و۶۸] مطالعه در زمینه استفاده از سلول‌های بنیادی باید ادامه داشته باشد. به‌علاوه مطالعه‌هایی نیز پس از درمان باید صورت گیرد به‌عنوان مثال برخی از بیماران که پیوند دوپامینرژیک را دریافت کردند از علایمی مانند؛ افسردگی، زوال عقل، توهم‌های تصویری و اختلال‌های خواب رنج می‌برند. بنابراین، درمان سلولی برای PD نیازمند پیوند اضافی نورون‌های سروتونرژیک (نورون‌هایی با انتقال‌دهنده عصبی سروتونین) برای از بین بردن این علایم می‌باشد.[۶۹و۷۰] پیشنهاد می‌شود تحقیق‌های بیش‌تری برای پیشبرد روند درمان PD و اثرهای سلول‌های بنیادی بر روی بیماران و همچنین آزمایش‌های بالینی برای پیشرفت دانش در این عرصه حیاتی انجام شود.

با توجه به مکانیسم‌های ناشناخته پارکینسون، هنوز هیچ درمان قطعی برای این بیماری وجود ندارد. انتظارهای زیادی در زمینه درمان سلول‌های بنیادی برای دستیابی به این هدف در نظر گرفته شده است؛ زیرا بسیاری از مطالعه‌ها مبتنی بر سلول در مدل‌های حیوانی PD نتایج مثبت نشان داده‌اند.

نکته مهمی که مطرح است، پاسخ ایمنی تطبیقی میزبان است که می‌تواند منجر به رد پیوند شود. هنوز برای به‌دست آوردن اطلاعات بیش‌تر در تعیین بهترین درمان برای سرکوب ایمنی به‌منظور جلوگیری از این مسئله یک محیط بالینی مناسب مورد نیاز است. علاوه بر این، هنوز هیچ تلاشی برای تحکیم پاسخ ایمنی ذاتی که می‌تواند به‌طور چشمگیری بر بقا، ثبات و تمایز نوروبلاست‌های دوپامینرژیکی تأثیر بگذارد، انجام نشده است. با در نظر گرفتن متغیرهایی که بر این فرایند تأثیر می‌گذارند، چالش‌هایی برای تعریف یک درمان خاص ایمنی که بقای ضعیف سلول‌ها را افزایش دهد و تمایز دوپامینرژیک سلول‌های پیوند شده را تقویت کند، وجود دارد.

با توجه به این‌که اثرهای مربوط به پاسخ‌های ایمنی در سلول‌های پیوند شده، بسیار چشمگیر است، معتقدیم ایمن‌سازی می‌تواند عامل کلیدی در رسیدن به موفقیت برای درمان سلولی PD شود. برای توسعه یک درمان سلولی مفید در درمان PD، معیارهای انتخاب بیمار و انتخاب محل پیوند شامل: محل تزریق، تعداد سلول‌های پیوند شده، وضعیت تمایز و ظرفیت تکثیر سلول‌های پیوند شده، محل مورد نظر سلول‌های پیوند شده، پاسخ‌های ایمنی ناخواسته، انتقال عوامل تهدید، شکل‌گیری تومور و اثرهای طولانی مدت، باید بررسی گردند.[۷۱و۷۲] پیشرفت‌های فعلی در مطالعه‌های سلولی و نتایج تحقیق‌های درمانی مبتنی بر سلول‌های بنیادی چشم‌اندازهای جدیدی را برای درمان پارکینسون فراهم آورده است. بنابراین درمان PD با پیوند سلول‌های بنیادی یک روش درمانی امیدوارکننده است. به‌طور کلی درمان با سلول‌های بنیادی علی‌رغم چالش‌های موجود، می‌تواند روش مناسبی برای بهبود اختلال عصبی بیماری پارکینسون باشد.

❋سپاس‌گزاری:

از اساتید محترم گروه آناتومی دانشکده پزشکی به پاس راهنمایی‌ها و زحمات بی‌پایانشان و دانشگاه علوم پزشکی قزوین که امکان این مطالعه را فراهم ساختند، تشکر و قدردانی می‌نماییم.

❋مراجع:

1. Foster ER, Black KJ, Antenor-Dorsey JA, Perlmutter JS, Hershey T. Motor asymmetry and substantia nigra volume are related to spatial delayed response performance in Parkinson's disease. Brain Cogn 2008; 67(1): 1-10. doi: 10.1016/j.bandc.2007.10.002.

2. Faghihi A, Joghataie MT, Darabi S, Mehdizadeh M, Roghani M, Bakhtiari M. Evaluation of behavioral effects of trans-resveratrol in the hemi parkinsonian rat model. J Iranian Anatomical Sciences 2007; 5(19): 107-14.

3. Rangel-Barajas C, Coronel I, Florán B. Dopamine receptors and neurodegeneration. Aging Dis 2015; 6(5): 349-68. doi: 10.14336/ AD.2015.0330.

4. Zhang J, Wang X, Li J, Huang R, Yu X, Dong C, et al. The Preclinical research progress of stem cells therapy in Parkinson's disease. Biomed Res Int 2016; 2016: 5683097. doi: 10.1155/2016/5683097.

5. Jankovic J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2008; 79(4): 368-76. doi: 10.1136/jnnp.2007. 131045.

6. Shams Nooraei M, Noori-Zadeh A, Darabi S, Rajaei F, Golmohammadi Z, Abbaszadeh HA. Low level of autophagy-related gene 10 (ATG10) expression in the 6-Hydroxydopamine rat model of Parkinson's disease. Iran Biomed J 2018; 22(1): 15-21. doi: 10.22034/ibj.22.1.15.

7. Choi H, Koh SH. Understanding the role of glycogen synthase kinase-3 in L-DOPA-induced dyskinesia in Parkinson's disease. Expert Opin Drug Metab Toxicol 2018; 14(1): 83-90. doi: 10.1080/17425255.2018. 1417387.

8. Darabi S, Tiraihi T, Delshad A, Sadeghizadeh M, Khalil W, Taheri T. In vitro non-viral murine pro-neurotrophin 3 gene transfer into rat bone marrow stromal cells. J Neurol Sci 2017; 375: 137-45. doi: 10.1016/j. jns.2017.01.058.

9. Morizane A, Takahashi J. Cell therapy for Parkinson's disease. Nihon Yakurigaku Zasshi 2016; 147(5): 264-8. doi: 10.1254/fpj. 147.264.

10. Cho MS, Hwang DY, Kim DW. Efficient derivation of functional dopaminergic neurons from human embryonic stem cells on a large scale. Nat Protoc 2008; 3(12): 1888-94. doi: 10.1038/nprot.2008.188.

11. Volarevic V, Markovic BS, Gazdic M, Volarevic A, Jovicic N, Arsenijevic N, et al. Ethical and safety issues of stem cell-based therapy. Int J Med Sci 2018; 15(1): 36-45. doi: 10.7150/ijms.21666.

12. Sanchez-Pernaute R, Studer L, Ferrari D, Perrier A, Lee H, Vinuela A, et al. Long-term survival of dopamine neurons derived from parthenogenetic primate embryonic stem cells (cyno-1) after transplantation. Stem Cells 2005; 23(7): 914-22. doi: 10.1634/stemcells. 2004-0172.

13. Brundin P, Nilsson OG, Gage FH, Björklund A. Cyclosporin A increases survival of cross-species intrastriatal grafts of embryonic dopamine-containing neurons. Exp Brain Res 1985; 60(1): 204-8.

14. Larsson LC, Frielingsdorf H, Mirza B, Hansson SJ, Anderson P, Czech KA, et al. Porcine neural xenografts in rats and mice: donor tissue development and characteristics of rejection. Exp Neurol 2001; 172(1): 100-14. doi: 10.1006/exnr.2001.7738.

15. 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(1): 102-9. doi: 10.1172/JCI200521137.

16. Itoh N, Ohta H. Roles of FGF20 in dopaminergic neurons and Parkinson's disease. Front Mol Neurosci 2013; 6: 15. doi: 10.3389/fnmol.2013.00015.

17. Hedlund E, Pruszak J, Ferree A, Vinuela A, Hong S, Isacson O, et al. Selection of

embryonic stem cell-derived enhanced green fluorescent protein-positive dopamine neurons using the tyrosine hydroxylase promoter is confounded by reporter gene expression in immature cell populations. Stem Cells 2007; 25(5): 1126-35. doi: 10. 1634/stemcells.2006-0540.

18. Hong S, Chung S, Leung K, Hwang I, Moon J, Kim KS. Functional roles of Nurr1, Pitx3, and Lmx1a in neurogenesis and phenotype specification of dopamine neurons during in vitro differentiation of embryonic stem cells. Stem Cells Dev 2014; 23(5): 477-87. doi: 10.1089/scd.2013.0406.

19. Tatard VM, Sindji L, Branton JG, Aubert-Pouessel A, Colleau J, Benoit JP, et al. Pharmacologically active microcarriers releasing glial cell line - derived neurotrophic factor: Survival and differentiation of embryonic dopaminergic neurons after grafting in hemiparkinsonian rats. Biomaterials 2007; 28(11): 1978-88. doi :10. 1016/j.biomaterials.2006.12.021.

20. Espejo M, Cutillas B, Arenas TE, Ambrosio S. Increased survival of dopaminergic neurons in striatal grafts of fetal ventral mesencephalic cells exposed to neurotrophin-3 or glial cell line-derived neurotrophic factor. Cell Transplant 2000; 9(1): 45-53.

21. Perez-Bouza A, Di Santo S, Seiler S, Meyer M, Andereggen L, Huber A, et al. Simultaneous transplantation of fetal ventral mesencephalic tissue and encapsulated genetically modified cells releasing GDNF in a hemi-parkinsonian rat model of Parkinson's disease. Cell Transplant 2017; 26(9): 1572-81. doi: 10.1177/0963689717721202.

22. Preynat-Seauve O, de Rham C, Tirefort D, Ferrari-Lacraz S, Krause KH, Villard J. Neural progenitors derived from human embryonic stem cells are targeted by allogeneic T and natural killer cells. J Cell Mol Med 2009; 13(9B): 3556-69. doi: 10. 1111/j.1582-4934.2009.00746.x.

23. Mirza B, Krook H, Andersson P, Larsson LC, Korsgren O, Widner H. Intracerebral cytokine profiles in adult rats grafted with neural tissue of different immunological disparity. Brain Res Bull 2004; 63(2): 105-18. doi: 10.1016/j.brainresbull.2004.01.009.

24. Spenger C, Haque NS, Studer L, Evtouchenko L, Wagner B, Bühler B, et al. Fetal ventral mesencephalon of human and rat origin maintained in vitro and transplanted to 6-hydroxydopamine-lesioned rats gives rise to grafts rich in dopaminergic neurons. Exp Brain Res 1996; 112(1): 47-57.

25. Kurowska Z, Englund E, Widner H, Lindvall O, Li J-Y, Brundin P. Signs of degeneration in 12–22-year old grafts of mesencephalic dopamine neurons in patients with Parkinson's disease. J Parkinsons Dis 2011; 1(1): 83-92. doi: 10.3233/JPD-2011-11004.

26. Seghatoleslam M, Hosseini M. Potential of stem cells in the treatment OF nervous system disorders. Shefaye Khatam 2015; 3(1): 99-114 . [In Persian]

27. Barachini S, Trombi L, Danti S, D'Alessandro D, Battolla B, Legitimo A, et al. Morpho-functional characterization of human mesenchymal stem cells from umbilical cord blood for potential uses in regenerative medicine. Stem Cells Dev 2009; 18(2): 293-305. doi: 10.1089/scd.2008.0017.

28. Abd Elhalem SS, Haggag NZ, El-Shinnawy NA. Bone marrow mesenchymal stem cells suppress IL-9 in adjuvant-induced arthritis. Autoimmunity 2018; 51(1): 25-34. doi: 10.1080/08916934.2018.1428956.

29. Enciso N, Ostronoff LLK, Mejias G, Leon LG, Fermin ML, Merino E, et al. Stem

cell factor supports migration in canine mesenchymal stem cells. Vet Res Commun 2018; 42(1):29-38. doi: 10.1007/s11259-017-9705-x.

30. Moradian H, Keshvari H, Fasehee H, Dinarvand R, Faghihi S. Combining NT3-overexpressing MSCs and PLGA microcarriers for brain tissue engineering: A potential tool for treatment of Parkinson's disease. Mater Sci Eng C Mater Biol Appl 2017; 76: 934-43. doi: 10.1016/j.msec.2017.02.178.

31. Morandi F, Raffaghello L, Bianchi G, Meloni F, Salis A, Millo E, et al. Immunogenicity of human mesenchymal stem cells in HLA-class I-restricted T-cell responses against viral or tumor-associated antigens. Stem Cells 2008; 26(5): 1275-87. doi: 10.1634/stemcells.2007-0878.

32. Talwadekar MD, Kale VP, Limaye LS. Placenta-derived mesenchymal stem cells possess better immunoregulatory properties compared to their cord-derived counterparts-a paired sample study. Sci Rep 2015; 5: 15784. doi: 10.1038/srep15784.

33. Kim JY, Jeon HB, Yang YS, Oh W, Chang JW. Application of human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells in disease models. World J Stem Cells 2010; 2(2): 34-8. doi: 10.4252/wjsc.v2.i2.34.

34. Yan M, Sun M, Zhou Y, Wang W, He Z, Tang D, et al. Conversion of human umbilical cord mesenchymal stem cells in Wharton's jelly to dopamine neurons mediated by the Lmx1a and neurturin in vitro: potential therapeutic application for Parkinson's disease in a rhesus monkey model. PLoS One 2013; 8(5): e64000. doi: 10.1371/journal.pone.0064000.

35. Liu XS, Li JF, Wang SS, Wang YT, Zhang YZ, Yin HL, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cells infected with adenovirus expressing HGF promote regeneration of damaged neuron cells in a Parkinson's disease model. Biomed Res Int 2014; 2014: 909657. doi: 10.1155/2014/909657.

36. Khoo ML, Tao H, Meedeniya AC, Mackay-Sim A, Ma DD. Transplantation of neuronal-primed human bone marrow mesenchymal stem cells in hemiparkinsonian rodents. PLoS One 2011; 6(5): e19025. doi: 10.1371/journal.pone.0019025.

37. Ahmed HH, Salem AM, Atta HM, Eskandar EF, Farrag AR, Ghazy MA, et al. Updates in the pathophysiological mechanisms of Parkinson's disease: Emerging role of bone marrow mesenchymal stem cells. World J Stem Cells 2016; 8(3): 106-17. doi: 10.4252/wjsc.v8.i3.106.

38. Borlongan CV, Glover LE, Tajiri N, Kaneko Y, Freeman TB. The great migration of bone marrow-derived stem cells toward the ischemic brain: therapeutic implications for stroke and other neurological disorders. Prog Neurobiol 2011; 95(2): 213-28. doi: 10.1016/j.pneurobio.2011.08.005.

39. Jiaming M, Niu C. Comparing neuroprotective effects of CDNF-expressing bone marrow derived mesenchymal stem cells via differing routes of administration utilizing an in vivo model of Parkinson's disease. Neurol Sci 2015; 36(2): 281-7. doi: 10.1007/s10072-014-1929-8.

40. Chen D, Fu W, Zhuang W, Lv C, Li F, Wang X. Therapeutic effects of intranigral transplantation of mesenchymal stem cells in rat models of Parkinson's disease. J Neurosci Res 2017; 95(3): 907-17. doi: 10.1002/jnr.23879.

41. Mohammad-Gharibani P, Tiraihi T, Arabkheradmand J. In vitro transdifferentiation of

bone marrow stromal cells into GABAergic-like neurons. Iran Biomed J 2009; 13(3): 137-43.
42. Beane OS, Fonseca VC, Cooper LL, Koren G, Darling EM. Impact of aging on the regenerative properties of bone marrow ,-muscle-, and adipose-derived mesenchymal stem/stromal cells. PloS One 2014; 9(12): e115963. doi: 10.1371/journal.pone.0115963.
43. Schwerk A, Altschuler J, Roch M, Gossen M, Winter C, Berg J, et al. Adipose-derived human mesenchymal stem cells induce long-term neurogenic and anti-inflammatory effects and improve cognitive but not motor performance in a rat model of Parkinson's disease. Regen Med 2015; 10(4): 431-46. doi: 10.2217/rme.15.17.
44. Ahmed H, Salem A, Atta H, Ghazy M, Aglan H. Do adipose tissue-derived mesenchymal stem cells ameliorate Parkinson's disease in rat model? Hum Exp Toxicol 2014; 33(12): 1217-31. doi: 10.1177/ 0960327114524238.
45. Chen X, Yan L, Guo Z, Chen Z, Chen Y, Li M, et al. Adipose-derived mesenchymal stem cells promote the survival of fat grafts via crosstalk between the Nrf2 and TLR4 pathways. Cell Death Dis 2016: (9)7; e2369. doi: 10.1038/cddis.2016.261.
46. Zhou Y, Sun M, Li H, Yan M, He Z, Wang W, et al. Recovery of behavioral symptoms in hemi-parkinsonian rhesus monkeys through combined gene and stem cell therapy. Cytotherapy 2013; 15(4): 467-80. doi: 10.1016/j.jcyt.2013.01.007.
47. Heo JS, Choi Y, Kim HS, Kim HO. Comparison of molecular profiles of human mesenchymal stem cells derived from bone marrow, umbilical cord blood, placenta and adipose tissue. Int J Mol Med 2016; 37(1): 115-25. doi: 10.3892/ijmm.2015.2413.
48. Mohanty V, Shah A, Allender E, Siddiqui MR, Monick S, Ichi S, et al. Folate receptor Alpha upregulates Oct4, Sox2 and Klf4 and downregulates miR-138 and miR-let-7 in cranial neural crest cells. Stem Cells 2016; 34(11): 2721-32. doi: 10.1002/stem.2421.
49. Choi HS, Kim HJ, Oh JH, Park HG, Ra JC, Chang KA, et al. Therapeutic potentials of human adipose-derived stem cells on the mouse model of Parkinson's disease. Neurobiol Aging 2015; 36(10): 2885-92. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2015.06.022.
50. Deane JA, Gualano RC, Gargett CE. Regenerating endometrium from stem/progenitor cells: is it abnormal in endometriosis, Asherman's syndrome and infertility? Curr Opin Obstet Gynecol 2013; 25(3): 193-200. doi: 10.1097/GCO. 0b013e32836024e7.
51. Mutlu L, Hufnagel D, Taylor HS. The endometrium as a source of mesenchymal stem cells for regenerative medicine. Biol Reprod 2015; 92(6): 138. doi: 10.1095/ biolreprod.114.126771.
52. Gargett CE, Schwab KE, Deane JA. Endometrial stem/progenitor cells: the first 10 years. Hum Reprod Update 2016; 22(2): 137-63. doi: 10.1093/humupd/dmv051.
53. Wolff EF, Mutlu L, Massasa EE, Elsworth JD, Eugene Redmond D, Taylor HS. Endometrial stem cell transplantation in MPTP-exposed primates: an alternative cell source for treatment of Parkinson's disease. J Cell Mol Med 2015; 19(1): 249-56. doi: 10. 1111/jcmm.12433.
54. Wolff EF, Gao XB, Yao KV, Andrews ZB, Du H, Elsworth JD, et al. Endometrial stem cell transplantation restores dopamine production in a Parkinson's disease model. J Cell Mol Med 2011; 15(4): 747-55. doi: 10. 1111/j.1582-4934.2010.01068.x.

55. Zhang D, Yang S, Toledo EM, Gyllborg D, Salto C, Carlos Villaescusa J, et al. Niche-derived laminin-511 promotes midbrain dopaminergic neuron survival and differentiation through YAP. Sci Signal 2017; 10(493). pii: eaal4165. doi: 10.1126/scisignal. aal4165.

56. Vishwakarma SK ,Bardia A, Tiwari SK, Paspala SA, Khan AA. Current concept in neural regeneration research: NSCs isolation, characterization and transplantation in various neurodegenerative diseases and stroke: a review. J Adv Res 2014; 5(3): 277-94. doi: 10. 1016/j.jare.2013.04.005.

57.Behrstock S, Ebert A, McHugh J, Vosberg S, Moore J, Schneider B, et al. Human neural progenitors deliver glial cell line-derived neurotrophic factor to parkinsonian rodents and aged primates. Gene Ther 2006; 13(5): 379-88. doi: 10.1038/sj.gt. 3302679.

58. Bjugstad KB, Teng YD, Redmond DE Jr, Elsworth JD, Roth RH, Cornelius SK, et al. Human neural stem cells migrate along the nigrostriatal pathway in a primate model of Parkinson's disease. Exp Neurol 2008; 211(2): 362-9. doi: 10.1016/j.expneurol. 2008.01.025.

59. Johnston TH, Fox SH, McIldowie MJ, Piggott MJ, Brotchie JM. Reduction of L-DOPA-induced dyskinesia by the selective metabotropic glutamate receptor 5 antagonist 3- [(2-methyl-1, 3-thiazol-4-yl) ethynyl] pyridine in the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-lesioned macaque model

60. Leiphart JW, Valone FH 3rd. Stereotactic lesions for the treatment of psychiatric disorders. J Neurosurg 2010; 113(6): 1204-11. doi: 10.3171/2010.5.JNS091277.

61. 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(3): 976-82. doi: 10.3892/etm.2017.4073.

62. Boroujeni ME, Gardaneh M. Umbilical cord: an unlimited source of cells differentiable towards dopaminergic neurons. Neural Regen Res 2017; 12(7): 1186-92. doi: 10.4103/1673-5374.211201.

63.Ishii T, Eto K. Fetal stem cell transplantation: Past, present, and future. World J Stem Cells 2014; 6(4): 404-20. doi: 10.4252/wjsc.v6.i4.404.

64. Wang Y, Tien LT, Lapchak PA, Hoffer BJ. GDNF triggers fiber outgrowth of fetal ventral mesencephalic grafts from nigra to striatum in 6-OHDA-lesioned rats. Cell Tissue Res 1996; 286(2): 225-33.

65. Morrison SJ. Neuronal potential and lineage determination by neural stem cells. Curr Opin Cell Biol 2001; 13(6): 666-72. doi: 10.1016/S0955-0674(00)00269-6.

66. Pardal R, Lopez-Barneo J. Neural stem cells and transplantation studies in Parkinson's disease. Adv Exp Med Biol 2012; 741: 206-16. doi: 10.1007/978-1-4614-2098-9_14.

67. Ourednik J, Ourednik V, Lynch WP, Schachner M, Snyder EY. Neural stem cells display an inherent mechanism for rescuing dysfunctional neurons. Nat Biotechnol 2002; 20(11): 1103-10.

68. Xiao JJ, Yin M, Wang ZJ, Wang XP. Transplanted neural stem cells: playing a neuroprotective role by ceruloplasmin in the substantia nigra of PD model rats? Oxid Med Cell Longev 2015; 2015: 618631. doi: 10. 1155/2015/618631.

69.Miguelez C, Navailles S ,De Deurwaerdere P, Ugedo L. The acute and long-term L-DOPA effects are independent from changes in the activity of dorsal raphe

serotonergic neurons in 6-OHDA lesioned rats. Br J Pharmacol 2016; 173(13): 2135-46. doi: 10.1111/bph.13447.
70. Grosch J, Winkler J, Kohl Z. Early degeneration of both dopaminergic and serotonergic axons–a common mechanism in Parkinson's disease. Front Cell Neurosci 2016; 10: 293. doi: 10.3389/fncel.2016. 00293.
71. Zhang J, Wang X, Li J, Huang R, Yu X, Dong C, et al. The preclinical research progress of Stem cells therapy in Parkinson's disease. Biomed Res Int 2016; 2016: 5683097. doi: 10.1155/2016/5683097.
72. Lindvall O. Treatment of Parkinson's disease using cell transplantation. Philos Trans R Soc Land B Biol Sci 2015; 370(1680): 20140370. doi: 10.1098/rstb. 2014.0370.