

Roles of Stem Cells in the Treatment of Multiple Sclerosis

Yasaman Ebrahimikia¹, Shahram Darabi^{2*}, Farzad Rajaei¹, Hojjat Allah Abbaszadeh³

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 Author)

3. Hearing Disorders Research Center; Loghman Hakim Medical Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran

(Received:2018/07/17

Accept: 2019/05/11)

Abstract

Background: Multiple sclerosis (MS) is an inflammatory disease of the central nervous system which is accompanied by demyelination of the nerves, axonal loss, and disability. The availability of multiple disease-modifying medications with regulatory approval to treat multiple sclerosis illustrates the substantial progress made in treating the disease. However, these drugs are only partially effective in preventing inflammatory tissue damage in the central nervous system and none of them directly promotes repair. The current treatments for MS largely comprise medications that are either immunomodulatory or immunosuppressive and are aimed at reducing the frequency and intensity of relapses. Recent studies have shown that cellular therapies are capable of repairing CNS neurons and can prevent inflammatory damage caused by the disease.

Materials and Methods: A comprehensive review study was performed on MS, the etiologies, and treatment methods using the keywords including Stem Cells, Multiple Sclerosis, and Oligodendrocyte in valid medical databases, mainly PubMed. Among the collected papers, articles that were most relevant to the purposes of the study were selected and studied.

Conclusion: Cell therapy is considered a promising potential treatment for multiple sclerosis, perhaps particularly for the progressive form of the disease for which there is currently no useful treatment. Stem cells can be differentiated into nerve cells, including oligodendrocytes, in the patient's body and help repair neuronal myelin. Thus, in the present article, we reviewed a variety of cellular resources and their characteristics for the treatment of MS.

Keywords: Stem cells; Multiple sclerosis; Oligodendrocyte

* Corresponding Author: Shahram Darabi
Email:shahram2005d@yahoo.com

کاربرد سلول‌های بنیادی در درمان مالتیپل اسکلروزیس

یاسمن ابراهیمی کیا^۱، شهرام دارابی^{۲*}، فرزاد رجایی^۱، حجت اله عباس زاده^۳

۱- کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی قزوین
۲- مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی، استادیار دانشگاه علوم پزشکی قزوین (مؤلف مسئول)
۳- مرکز اختلالات شنوایی، بیمارستان لقمان حکیم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۹۸/۰۲/۲۱

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۷/۰۴/۲۶

چکیده:

سابقه و هدف: مالتیپل اسکلروزیس (MS) بیماری التهابی سیستم عصبی مرکزی است که با تخریب میلین نورون‌ها، از دست دادن آکسون و ناتوانی‌های جسمی همراه است. در دسترس بودن داروهای تعدیل‌کننده بیماری با تایید قانونی برای درمان مالتیپل اسکلروزیس نشان‌دهنده پیشرفت قابل توجهی در زمینه درمان این بیماری است. با این حال، این داروها به طور محدودی توانسته‌اند در جلوگیری از آسیب‌های التهابی بافت در سیستم عصبی مرکزی موثر باشند و هیچ‌یک از آنها به طور مستقیم سبب درمان قطعی نمی‌شوند. درمان‌های معمول برای MS به طور عمده شامل داروهایی هستند که سبب تعدیل ایمنی یا سرکوب‌کننده سیستم ایمنی بدن هستند و هدف آنها کاهش تکرار و شدت عود بیماری است. مطالعه‌های اخیر نشان دادند که درمان‌های سلولی دارای توانایی تعمیر نورون‌های CNS هستند و می‌توانند از آسیب‌های التهابی ایجاد شده توسط بیماری جلوگیری کنند.

روش بررسی: تحقیق به روش مروری انجام شد و مطالعه وسیعی در مورد بیماری MS، دلیل و روش‌های درمان آن به وسیله سلول‌های بنیادی، با جست‌وجوی کلید واژه‌های *Stem cells, Multiple sclerosis, Oligodendrocyte* در پایگاه‌های اطلاعاتی معتبر پزشکی، به طور عمده PubMed انجام شد. از میان مقاله‌های جمع‌آوری شده، مقاله‌هایی که بیشترین ارتباط را با اهداف نگارش این مقاله داشتند انتخاب و بیشتر مطالعه شدند.

نتیجه‌گیری: درمان سلولی یک درمان بالقوه امیدبخش برای مالتیپل اسکلروزیس به ویژه برای آن دسته از بیمارانی است که در حال حاضر هیچ درمان مناسبی برای آنها وجود ندارد. سلول‌های بنیادی می‌توانند در بدن بیمار به سلول‌های عصبی از جمله الیگودندروسیت‌ها تمایز یابند و به بازسازی میلین‌های نورون‌ها کمک کنند. بنابراین در این مقاله به مرور بر منابع سلولی مختلف و ویژگی‌های آنها برای درمان بیماری MS می‌پردازیم.

واژگان کلیدی: سلول‌های بنیادی، مالتیپل اسکلروزیس، الیگودندروسیت

مقدمه:

(MS) بیماری خود ایمنی تخریب‌کننده غلاف میلین در دستگاه عصبی مرکزی است که عامل ایجادکننده آن هنوز ناشناخته باقی مانده است. این آسیب‌دیدگی‌ها می‌تواند در توانایی بخش‌هایی از سیستم عصبی که مسئول ارتباط با دیگر نقاط بدن هستند، اختلال ایجاد کند و سبب به وجود آمدن علائم و نشانه‌های زیاد فیزیکی همچون نبود تعادل، خستگی، تاری دید و کرختی پاها یا دست‌ها شود. مطالعه‌های فراوان اپیدمیولوژیکی و ژنتیکی بر نقش دو عامل ژنتیک و محیط در ایجاد بیماری MS تاکید دارند. این بیماری افراد را در تمام سنین تحت تاثیر قرار می‌دهد اما در میان افراد ۲۰ تا ۴۰ ساله شایع‌تر است. این بیماری در زنان شایع‌تر از مردان و همچنین در نقاطی از دنیا مثل اروپای شمالی، آمریکا و کانادا نیز از شیوع بالاتری برخوردار است. همچنین افرادی که در خانواده خود بیماری مبتلا به MS

الیگودندروسیت‌ها مسئول سنتز و نگهداری غلاف میلین در اطراف آکسون‌ها در سیستم عصبی مرکزی (CNS) هستند. در نتیجه، اختلال در عملکرد الیگودندروسیت‌ها که تحت شرایط مختلف پاتولوژیک رخ می‌دهد، سبب اختلال‌های عصبی می‌شود (۱). به نظر می‌رسد سلول‌های پیش‌ساز الیگودندروسیت (OPCs) در مغز بزرگسالان به عنوان منابع بالقوه برای تولید الیگودندروسیت‌های بالغ برای جایگزینی الیگودندروسیت‌های از دست رفته هستند. هنگامی که موانعی بر سر راه OPCs برای تکثیر، مهاجرت یا تمایزشان به وجود آید، تخریب میلین و ناهنجاری‌های عصبی مانند MS ایجاد می‌شود (۲). بیماری مالتیپل اسکلروزیس

Oligodendrocyte progenitor cells

1

نویسنده مسئول: شهرام دارابی
پست الکترونیک: shahram2005d@yahoo.com

شد و ۱۶ نفر از ۲۰ بیمار به میزان (۸۰ درصد) بهبود یافتند. به نظر می‌رسد BMSCs در مناطق آسیب دیده متمرکز شده و از طریق آثار پاراکرینی باعث کاهش روند التهاب می‌شوند (۸). بر خلاف سایر منابع سلول‌های بنیادی، نگرانی‌های اخلاقی و فعالیت‌های تومورزایی، در مورد BMSC ها وجود ندارد. آن‌ها می‌توانند به راحتی در محیط کشت، تکثیر یابند و احتمال رد پیوند در آن‌ها بسیار پایین است. BMSCs توانایی ترشح بسیاری از فاکتورهای اتوکراین یا پاراکراین را دارند که از آپوپتوز جلوگیری می‌کنند (۴). فاکتورهای نوروتروفیک و عصبی این سلول‌ها سبب افزایش پایداری و تکثیر سلول‌های نوروگلیالی می‌شود. گاما آمینوبوتیریک اسید (GABA)، انتقال‌دهنده‌ای عصبی و مهارکننده در سیستم عصبی مرکزی پستانداران است که نقش مهمی در موقعیت پیش‌سازهای عصبی و بلوغ مسیرهای نورونی طی رشد پس از تولد دارد. GABA توسط سلول‌های نورونی و گلیالی به عنوان انتقال‌دهنده عصبی ترشح می‌شود و به عنوان القا کننده و تنظیم‌کننده سیستم عصبی عمل می‌کند. نورون‌های ترشح کننده GABA به عنوان نورون‌های GABAergic نام‌گذاری می‌شوند. BMSC با تحریک توسط RA و کراتین به GNLC تمایز می‌یابند. این فرآیند به رشد عصبی سلول‌ها کمک می‌کند (۹). مطالعه‌های پیشین حاکی از آن است که پیوند BMSCs تمایز یافته نتایج درمانی بهتری نسبت به BMSCs تمایز نیافته دارد. در مدل‌های آزمایشی حیوانی، BMSCs با سرکوب تکثیر لنفوسیت T، کاهش التهاب، القای رشد و تکثیر الیگودندروسیت‌ها و بازسازی بافت، حملات ایمنی به غلاف میلین را کاهش می‌دهند (۱۰). در مدل EAE فعال، واکنش‌های غالب از طریق سلول‌های ضد التهابی Th1 و بیان سیتوکین‌های مرتبط آن‌ها متاثر می‌شود. در حیواناتی که BM-hMSCs دریافت کردند، کاهش قابل توجهی در سیتوکین‌های پروتئینی التهابی مانند IL-17، IFN- γ ، IL-12p70 و TNF- α و کاهش قابل توجهی در سیتوکین‌های ضد التهابی از جمله IL-4 و IL-5 مشاهده شد. مطالعه‌های اخیر نقش مهمی را در سلول‌های T (Th-17)12 در پاتوزن EAE توصیف کرده‌اند (۱۱) درمان با BM-MSCs ها به طور قابل توجهی باعث کاهش سطح IL-17 می‌شود که از افزایش بیش از حد استروسیته‌ها جلوگیری می‌کند. مطالعه‌های قبلی نشان می‌دهد که استروسیته‌ها می‌توانند تولید IL-17 را تحریک کنند (۱۲).

سلول بنیادی مزانشیمی مشتق از چربی (AdMSCs)^{۱۳}

استفاده بالینی از سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از مغز استخوان، روشی تهاجمی همراه با درد است و سلول‌های بنیادی به دست آمده در این روش، به نسبت اندک است. این محدودیت‌ها، به تحقیق در زمینه یافتن منبع جایگزین دیگری برای سلول‌های بنیادی مزانشیمی شد (۱۳). بافت چربی منبع فراوان و قابل دسترس MSC ها است که می‌تواند به راحتی در مقادیر کافی با یک روش حداقل تهاجمی به دست آید. AdMSC ۱۴ مشتق شده از اهداکنندگان سالمند و جوان، تکثیر و تمایز مشابهی را نشان دادند. در حالی که BMSCs مشتق از سالخوردگان، تکثیر و تمایز هسته‌تر و کم‌تری داشتند (۱۴). نتایج مطالعه‌ها نشان داده‌اند که القای سلول‌های hAdMSC در شرایط آزمایشگاهی، به تولید و ترشح عوامل نوروتروفینی منجر می‌شود؛ بنابراین با توجه به پتانسیل این سلول‌ها در تعدیل پاسخ‌های ایمنی و تحریک نورون‌ز، می‌توان از این سلول‌ها در درمان بیماری‌های مخرب عصبی بهره برد (۱۵). ADSC ها قادر به ترشح بسیاری از فاکتورهای NTF15 شناخته شده مانند فاکتور نورون‌زایی مشتق شده از مغز (BDNF)16، فاکتور رشد عصبی ۱۷ و

دارند، دارای ریسک بالاتری برای ابتلا به این بیماری نسبت به سایر افراد جامعه هستند (۳). امروزه از ترکیب‌های درمانی دارویی و درمان‌های فیزیکی گوناگون برای کاهش علائم یا حتی تلاش برای خاموش و نهفته شدن بیماری استفاده می‌شود. استفاده از داروهای استروئیدی مثل متیل پردنیزولون ۲ و پردنیزولون برای تخفیف علائم بیماری مفید هستند، هرچند هنوز درمان قطعی برای MS پیدا نشده است (۴). به تازگی، استراتژی جدیدی برای درمان MS به وسیله سلول‌های بنیادی مورد توجه قرار گرفته است. مطالعه‌ها نشان می‌دهد که سلول‌های بنیادی جنینی و سلول‌های بنیادی مشتق شده از افراد بالغ، سلول‌هایی مناسب برای ترمیم میلین محسوب می‌شوند. درمان به وسیله سلول‌های بنیادی برای درمان MS با اهداف مختلفی انجام می‌شود، از جمله: جایگزینی سلولی ۳، تنظیم کردن فاکتورهای رشد عصبی ۴، تنظیم مقادیر سیتوکین‌های التهابی و عوامل آپوپتوزی. در مطالعه‌ها و تحقیق‌های حیوانی از مدل‌های EAE5 استفاده می‌شود. EAE مدلی حیوانی برای بررسی شاخص‌های التهابی و رفتاری بیماری ام اس است. این مدل به وسیله مواجهه مستقیم حیوان با آنتی ژن‌ها یا به طور غیرمستقیم با انتقال سلول‌های T خاص میلینی القا می‌شود. در مدل EAE سلول‌های T علیه آنتی‌ژن‌های میلینی فعال شده و دمیالیناسیون را القا می‌کنند (۵). مقیاس وضعیت وسعت ناتوانی بیمارمان MS با عنوان EDSS6 مطرح می‌شود. این مقیاس با نام Kurtzke شناخته شده است که به نام متخصص مغز و اعصابی است که آن را مطرح کرد. EDSS تمرکز عمده‌ای بر توانایی راه رفتن دارد. این اندازه‌گیری، حساسیت کمتری از انواع دیگر ناتوانی‌ها در مالتیپل اسکلروزیس دارد. حدود ۳۰ دقیقه طول می‌کشد تا یک امتیاز کسب شود. پس از آن چند دقیقه مورد نیاز است تا در مقیاس EDSS رتبه‌بندی انجام شود. در این مطالعه مروری، به بررسی نقش چند نوع از سلول‌های بنیادی در درمان بیماری MS می‌پردازیم. در جدول شماره یک تعدادی از مطالعه‌های مربوط گردآوری شده است.

مواد و روش‌ها:

در این مطالعه به مرور بیش از ۵۰ مقاله مربوطه از بانک‌های اطلاعاتی معتبر مانند scopus، Pubmed، google scholar، SID، ISC و با جست‌وجوی کلید واژه‌های Stem cells، multiple sclerosis، Oligodendrocyte، بررسی کاربرد منابع مختلف سلول‌های بنیادی برای درمان بیماری MS و معایب و مزایای آن‌ها پرداختیم. مقاله‌هایی که به زبان غیر انگلیسی بودند، از مطالعه خارج شدند.

یافته‌ها و بحث:

سلول بنیادی مزانشیمی مشتق از مغز استخوان (BMSCs)^{۱۶}

سلول‌های بنیادی مزانشیمی مغز استخوان (BMSCs) سلول‌های بنیادی پرتوانی هستند که از مغز استخوان استخراج می‌شوند و دارای ظرفیت تمایز به غضروف، استخوان و همچنین سلول‌های عصبی و گلیالی هستند. ویژگی‌های ضد التهابی، سطح ایمنولوژیکی پایین و پرتوانی BMSC ها، آن‌ها را به عنوان یک منبع سلولی مطلوب در درمان‌های پزشکی تبدیل کرده است (۶، ۷). مطالعه‌های انجام شده نشان می‌دهد که MSC های انسانی مشتق شده از مغز استخوان (BM-hMSCs) تاثیر زیادی بر روند پیشرفت بیماری MS پس از پیوند دارند. مهم‌تر از همه این که درمان با MSC ها، به میزان زیادی سلول‌های عصبی را در حیوان‌های میزبان EAE تحت تاثیر قرار می‌دهد، سبب تقویت رشد الیگودندروسیت‌ها و مهار افزایش بیش از حد استروسیته‌ها و همچنین تنظیم پاسخ سیستم ایمنی میزبان می‌شود. در مطالعه‌ای درمان چندین بیمار مبتلا به MS به وسیله سلول‌های بنیادی مغز استخوان انجام

Interferon gamma	9
interleukin-12p70	10
Tumor necrosis factor- α	11
T-helper 17	12
Adipose-derived mesenchymal stem cells	13
Human adipose-derived mesenchymal stem cells	14
Neurotrophic factors	15
Brain-derived neurotrophic factor	16
Nerve growth factor	17

Methylprednisolone	2
Cell replacement	3
Upregulation of nerve growth factors	4
Experimental autoimmune encephalomyelitis	5
Expanded Disability Status Scale	6
Bone marrow stromal cells	7
astrogliosis	8

برای درمان در موش مبتلا به MS، یافت شده اند، زیرا BM-MSc سبب افزایش بیان IL-6 می شوند (۲۴). نتایج مطالعه‌ها نشان دادند که hES-MSc به طور قابل توجهی علائم بالینی بیمار را کاهش داده و مانع از تخریب میلین‌های عصبی می‌شوند. میزان تغییر علائم بیمار EAE و بهبود آن توسط hES-MSc بسیار بیشتر از BM-MSc بوده است (۲۵). هنگام پیوند سلول‌های پیش‌ساز عصبی مشتق از hESC‌ها به بطن‌های مغز، علائم بالینی موش‌های EAE کاهش پیدا کردند. سلول‌های پیش‌ساز عصبی پیوند شده، به ماده سفید میزبان مهاجرت کردند. با این حال، تمایز آن‌ها به الیگودندروسیت‌های بالغ و بازسازی میلین، ناچیز و کم اهمیت بوده است. شواهد دیگر موجود نشان دادند که ESC‌ها آثار درمانی را در یک موش EAE مدل MS ایجاد می‌کنند. این آثار ناشی از کاهش پروتئین ضد التهابی شبه ژن / پروتئین ۶ (TSG-۶) تحریک شده توسط TNF- α در مناطق التهابی، بوده است (۲۴). تحقیق‌های پیشین نشان داده است که hESC می‌توانند از طریق مراحل تعریف شده به OPCs متمایز شوند. در مطالعه‌ای با تزریق سلول‌های پیش‌ساز عصبی مشتق از hESC به شیوه تزریق داخل نخاعی، به موش‌های مدل MS، پس از شش ماه، بهبود عصبی پایداری مشاهده شد و این بهبود بالینی همراه با التهاب عصبی خاموش، کاهش تخریب میلین و ظهور CD4+، CD25+، FOXP3+ و سلول‌های T تنظیمی بود (۲۶).

سلول‌های بنیادی عصبی (NSC) (۲۳):

بینش‌های جدید در مورد بیولوژی سلول‌های بنیادی عصبی (NSCs)، انتظاراتی را برای استفاده از آن‌ها در درمان بیماری‌های عصبی مطرح کرده است. در اصل، پیوند NSC، با هدف جایگزینی سلول‌ها در بیماری‌های سیستم عصبی مرکزی پیشنهاد شده که در نتیجه از دست رفتن یا آسیب سلول‌ها هستند (۲۴، ۲۷). با این حال، داده‌های اخیر در مورد آثار مفید آن‌ها در مدل‌های مختلف حیوانی دارای بیماری‌های نورولوژیکی نشان می‌دهد NSC‌های پیوند شده، ممکن است التهاب‌های مضر را از بین ببرند، سیستم عصبی مرکزی را از انحطاط محافظت کنند و فرآیندهای بازایی درونی را بهبود می‌بخشند. NSC‌ها نه تنها در مغز جنین، بلکه در مغز بزرگسالان نیز یافت می‌شود. این سلول‌ها در ناحیه سابونتریکولار SVZ (۲۴) بطن جانبی یافت می‌شوند. این بخش از CNS به طور معمول برای جداسازی NSC‌ها استفاده می‌شود (۲۸). خواص بی‌نظیر و ویژگی‌های مهاجرتی NSC‌ها به بازایی سلول‌های عصبی در CNS پس از التهاب کمک می‌کند. پتانسیل NSC‌ها برای تمایز به سلول‌های نورولوژیکی و الیگودندروسیت‌ها، آن‌ها را به یک منبع مناسب برای درمان MS تبدیل می‌کند (۲۹). پتانسیل تولید الیگودندروسیت در NSC‌های ناحیه SVZ در پاسخ به آسیب‌های میلین بسیار افزایش می‌یابد. در مقایسه با SVZ، سلول‌های بنیادی عصبی ناحیه 25SGZ، فقط سلول‌های نورونی تولید می‌کنند، مگر از طریق دست‌کاری ژنتیکی، منجر به تولید الیگودندروسیت شوند. مطالعه‌های حیوانی نشان داده است که NSC‌های تولید شده در SGZ هیپوکامپ بالغ نورون‌های جدیدی را ایجاد می‌کنند که در جابروس دنداندار تجمع می‌یابند، در حالی که NSC‌های تولید شده در SVZ بالغ، اینترون‌های جدیدی ایجاد می‌کنند که در بولب بویایی قرار می‌گیرند. بعضی تحقیق‌ها نشان داده است که در مقایسه با نورون‌ها، تولید سلول‌های الیگودندروسیتی در ناحیه SVZ، در طول عمر پایدار است (۳۰). در حالی که برخی گزارش‌ها نشان می‌دهد که تولید الیگودندروسیت‌ها نیز با افزایش سن، کاهش می‌یابد. NPC26‌های پیوند شده التهاب CNS را کاهش می‌دهند. سلول‌های بنیادی عصبی باعث مهار فعالیت سلول‌های T می‌شوند. اثر سرکوب کننده NPC‌ها بر سلول‌های T با مهار قابل توجهی از سیتوکین‌های ضد التهابی مانند اینترلوکین (IL)-۲، فاکتور نکروز تومور (TNF- α) و اینترفرون- γ انجام می‌شود. زمانی که NPC‌ها به صورت

فاکتور نوروتروفیک از سلول گلیال (GDNF) 18 هستند. همچنین ADSC‌ها دارای ویژگی‌های مفید دیگری مانند نبود آنتی‌ژن HLA-class II، توانایی مهاجرت از طریق بیان α 481، آنتی اکسیدانی بالا و ویژگی‌های ضد آپوپتوزی هستند (۱۴). مطالعه‌های اخیر نشان دادند که تزریق داخل وریدی MSC‌های حاصل از چربی انسان می‌تواند مسیر بیماری مدل EAE را، به ویژه در اوج شدت بیماری، از طریق تنظیم IL-17، تغییر دهد. مطالعه‌های بیشتری نشان داده‌اند که AdMSC‌های موش (mASCs) از طریق فعالیت‌های نیتریک اکسید سنتاز (iNOS) و سیکلواکسیژناز (COX-2)، تکثیر T-cell‌ها را سرکوب می‌کنند (۱۶). این یافته‌ها نشان می‌دهند که ADSC‌ها با طیف وسیعی از خواص با ارزش می‌توانند جایگزین نورون‌های دژنره شده شوند، محیطی مناسب برای نگهداری نورون‌های باقی مانده فراهم آورند و بازسازی بافت را تقویت کنند. بنابراین، ADSC‌ها می‌توانند یک منبع مناسب سلولی برای درمان MS باشند (۱۷).

سلول‌های بنیادی خونساز (HSCs) (۱۹):

HSC‌ها بیشتر به دلیل روش جمع‌آوری غیر تهاجمی‌شان از خون، مورد توجه قرار گرفته‌اند. مطالعه‌های متعدد در مدل‌های انسانی و حیوانی MS نشان دادند که پیوند HSC می‌تواند موجب سرکوب این بیماری شود (۱۸). با این حال، تعداد کمی از مطالعه‌ها نشان می‌دهد که پیوند HSC بر پیشرفت MS تأثیری ندارد. ماندالفینو و همکارانش، بهبودی عصبی را در چهار بیمار مبتلا به MS پس از HSCT20 با پیگیری ۴۸-۶ ماهه گزارش کردند. در حالی که Lu و همکارانش، گزارشی مبنی بر نبود بهبود علائم بیماری، پس از پیوند HSC الوژنیک در یک زن ۳۹ ساله مبتلا به MS منتشر کرده اند (۱۹). از قدیمی‌ترین تحقیق‌های انجام شده می‌توان به مطالعه‌ای که در سال ۱۹۹۷ توسط Fassas انجام شد، اشاره کرد. این گزارش در میان مجموعه نخستین مطالعه‌هایی بود که به درمان مالتیپل اسکلروزیس توسط HSCT می‌پرداخت و نتایج آن‌ها نشان داد که HSCT می‌تواند با ایمنی نسبی و بدون ایجاد تشدید در بیماری استفاده شود (۲۰). برخی سلول‌های خونساز در مکان‌های آسیب دیده عصبی، به عنوان ماکروفاژهای اطراف عروقی و سلول‌های شبه میکروگلیایی عمل می‌کنند. ماکروفاژها قادرند نقش‌های مضر یا مفیدی در آسیب‌های CNS ایفا کنند، همچنین قادر به حذف باقی‌مانده‌های سلولی در فاز حاد آسیب هستند. هدف از HSCT در بیماری‌های خود ایمنی مانند MS، حذف لنفوسیت‌های سبب التهاب و تولید لنفوسیت‌های مقاوم به خود است. تحقیق‌ها نشان داده‌اند که بیمارانی با سن کمتر (۴۰ سال) و با سابقه ابتلا به MS کوتاه‌تر (<۵ سال)، پاسخ بهتری به درمان با HSC می‌دهند (۲۱). سمیت مرتبط با پیوند، در طول فرآیند درمان بسیار رایج است. بدون شک، میزان سمیت مشاهده شده بیشتر از درمان متعارف برای MS مهم است. با این حال، بسیاری از این عوارض جانبی، گذرا و برگشت‌پذیر بودند. همان‌طور که اکثر بیماران در مطالعه‌های پیش از این بهبود قابل ملاحظه‌ای را نشان داده‌اند، می‌توان فرض کرد که مکانیزم‌های در حال تعمیر و بازسازی عصبی در بیماران MS فعال هستند اما با التهاب‌های مداوم سرکوب می‌شوند. بهبود مستمر در نمره EDSS تا ۵۰ درصد در بیماران پس از AHSCT گزارش شده است (۲۲).

سلول‌های بنیادی جنینی (ESC) (۲۱):

ESC‌ها از توده سلولی داخلی جنین‌های مرحله بلاستوسیت به دست می‌آیند. این سلول‌ها می‌توانند به انواع سلول‌های دیگر تمایز پیدا کنند و سرعت تقسیم بسیار بالایی دارند که همین امر باعث بروز مشکلاتی از جمله امکان ایجاد تومورزایی می‌شود. سلول‌های بنیادی جنینی انسان (hESCs) یک منبع امیدوارکننده برای تولید و جایگزینی الیگودندروسیت‌های بالغ هستند (۲۳). MSCs گرفته شده از سلول‌های بنیادی جنینی انسان (hES-MSCs) به عنوان منبع سلولی کارآمدتری در مقایسه با MSC‌های استخراج شده از مغز استخوان (BM-MSCs)

TNF- α -stimulated gene/protein 6 22

Neural stem cell 23

The subventricular zone 24

The subgranular zone 25

Neural progenitor cells 26

Glial cell-derived neurotrophic factor 18

hematopoietic stem cells 19

Hematopoietic stem cell transplantation 20

Embryonic stem cell 21

پیوند کلینیکی سلول‌های پیش‌ساز عصبی و گلیال برای درمان نیازمند مطالعه‌ها و تحقیق‌های بیشتر برای دستیابی به سلول‌هایی با ایمنی کامل است، درمان بیماری به وسیله BMSC پیش از این انجام شده است. این تجربه بالینی راه را برای آزمایش پیوند BMSC در MS باز کرده است. در مطالعه‌های کلینیکی گذشته، BMSC به صورت داخل وریدی و داخل تکرال ۲۷، به بیماران مبتلا به MS که درمان‌های متعارف برای آن‌ها جواب نداده است، تزریق شد. عوارض جانبی موقت مانند سردرد و تب با درجه پایین که مربوط به تحریک ناحیه مننژیال بود، در بیماران ایجاد شد اما هیچ عارضه جانبی عمده‌ای وجود نداشت. پیگیری‌های بالینی نشان داد که وضعیت هیچ بیماری بدتر نشده است و علائم ناتوانی بیماران MS بهبود یافته است (۳۶). مطالعه‌های بیشتری لازم است تا قادر به تعریف اثربخشی عملکردهای مختلف سلولی، دوز مطلوب، مسیر تزریق سلولی و زمان‌بندی درمان باشیم. مطالعه‌های اولیه در مورد استفاده از BMSC برای بهبود پیوند سلول‌های بنیادی خون و برای جلوگیری از رد پیوند در برابر بیماری میزبان در آزمایش‌های کنترل شده، تایید نشده است (۳۷). با توجه به توانایی ذاتی NSC‌ها برای ایجاد الیگودندروسیت‌های جدید سازنده میلین در پاسخ به تخریب میلینی نورون‌ها، استفاده از این سلول‌ها یک استراتژی امیدوارکننده برای ایجاد روش‌های ترمیم میلین است. سلول‌های بنیادی عصبی نه تنها سبب افزایش سلول‌های عصبی برای جایگزینی عملکردی می‌شوند، بلکه سبب تعدیل کردن ایمنی و آثار تروفیک برای بافت در هر دو محیط *in vivo* و *in vitro*، پس از پیوند نیز می‌شوند (۳۸). سلول‌های گوناگونی داخل CNS وجود دارد که می‌تواند به عنوان NSC تعریف شود. این سلول‌ها با توجه به منطقه CNS و زمان‌بندی تکامل‌شان و حتی در مناطق کوچک مغز متفاوت هستند. در حال حاضر روش‌های جدید قادر به غنی‌سازی NSCs هستند، این آزمایش‌ها نیاز به مقدار زیادی از بافت اولیه برای تولید مواد سلولی کافی برای آزمایش‌های پروتئومیک ۲۸ دارد. در حال حاضر شایع‌ترین روش برای به دست آوردن مقادیر زیاد NSC‌ها، تکیه بر کشت سلول

intrathecally	27
proteomics experiments	28

زیرجلدی تحت تزریق قرار گیرند، اندام‌های لنفاوی ثانویه را هدف قرار می‌دهند و با سلول‌های ایمنی برهم کنش انجام می‌دهند و به طور مداوم (به عنوان مثال، بیش از دو ماه بعد از تزریق سلول) محیط اطراف رگ را تغییر می‌دهند (۳۱). در این حین، NPC‌های زنده مانده فعال سازی سلول‌های دندریتیک میلوئید را متوقف میکنند. تحقیق‌های اخیر نشان دادند که جذب سلول‌های SVZ به محل آسیب و تخریب میلین‌ها کند بوده و پتانسیل تمایز آن‌ها به الیگودندروسیت، به دلیل برخی از عوامل مهارکننده در محیط در طول بیماری MS، محدود شده است. به تازگی جمعیت جدیدی از سلول‌ها در ناحیه سابوتریکولار (SVZ) مغز پستانداران که زنجیره Tubulin beta-4B را بیان می‌کنند، شناسایی شده است که خواص سلول‌های نورواکتودرمی اولیه دارند. زنجیره Tubulin beta-4B به طور قابل توجهی در SVZ های مجاور ماده سفید دمیلین شده در مغز MS افزایش می‌یابد. سلول‌های CNS تولید شده، سریع و به طور گسترده، به کمک تعداد کمی از سلول‌های پیوند شده در محیط *in vivo*، سبب درمان این جمعیت سلولی از طریق بازسازی زنجیره Tubulin beta-4B در SVZ می‌شوند (۳۲). با توجه به مکانیزم‌های متعددی که سلول‌های پیش‌ساز عصبی می‌توانند به وسیله آن، آثار مثبتی در MS ایجاد کنند، از جمله پتانسیل بازسازی آن‌ها، به نظر می‌رسد که کاندیدی عالی برای درمان سلولی هستند و به طور خاص، می‌توانند روی سلول‌های تشکیل دهنده میلین عمل کنند که ممکن است از ویژگی‌های دیگر سلول‌های بنیادی نباشد (۳۳).

تخریب میلین‌ها یک مشخصه پاتولوژیک از MS است که یک اختلال خودایمنی مزمن سیستم عصبی مرکزی (CNS) به حساب می‌آید. این بیماری به طور عمده جوانان در کشورهای غربی را تحت تاثیر قرار می‌دهد. مطالعه‌های جدید نشان داده است که بازسازی میلین می‌تواند به وسیله پیوند سلول‌های سازنده میلین یا سلول‌های بنیادی عصبی به ناحیه آسیب دیده انجام شود (۳۴). بازسازی میلین توسط این سلول‌ها می‌تواند از طریق یک یا چند مکانیسم انجام شود، از جمله: (۱) با تولید فاکتورهای محلول برای ایجاد ایمنی، (۲) جایگزینی مستقیم سلول با تمایز به سلول‌های عصبی و گلیال در ناحیه آسیب دیده و (۳) فعالیت غیرمستقیم با ترویج تمایز عصبی و گلیالی سلول‌های درونی. شناسایی این مکانیزم‌ها در انتخاب روش مناسب و موثر برای درمان مبتنی بر سلول کمک خواهد کرد (۳۵). هرچند

جدول ۱- مطالعه‌های موجود مربوط به استفاده از انواع سلول‌های بنیادی در درمان مالتیپل اسکلروزیس

محقق و منبع	نوع سلول بنیادی	نمونه آزمایش	مدت زمان آزمایش	نتایج
محدین بناب و همکارانش (۴۲)	سلول‌های بنیادی مزانشیمی مغز استخوان (Bone marrow stem cell)	۱۰ بیمار انسان (با میانگین نمره EDSS ۴-۳/۵)	۱۳ تا ۲۶ ماه	EDSS یک بیمار از ۵ به ۲/۵ نمره بهبود یافت. چهار بیمار هیچ تغییری در EDSS نشان ندادند. EDSS پنج بیمار از ۰/۵ تا ۲/۵ افزایش یافت. نتایج MRI پس از ۱۲ ماه: هفت بیمار بدون تفاوت، دو بیمار یک پلاک اضافی را نشان دادند و در یک بیمار تعداد پلاک‌ها کاهش یافت.
کونیک و همکارانش (۴۳)	سلول‌های بنیادی مزانشیمی مغز استخوان (Bone marrow stem cell)	۱۰ بیمار انسان (با میانگین نمره EDSS ۶/۵-۵/۵)	۳۰ ماه	دو بیمار عفونت‌های باکتریایی را ۳-۴ هفته پس از درمان نشان دادند. هیچ عوارض جانبی جدی شناسایی نشد. بهبودی نسبی در قدرت بینایی بیماران مشاهده شد. نتایج قابل توجهی بر روی بهبود دید رنگی، حجم ماکولا، ضخامت فیبر عصبی شبکیه یا میزان انتقال مغناطیسی عصب بینایی یافت نشد.
کاروزیس و همکارانش (۴۴)	سلول‌های بنیادی مزانشیمی مغز استخوان (Bone marrow stem cell)	۱۵ بیمار انسان (با میانگین نمره EDSS ۶/۷)	۲۵ ماه	میانگین نمره ALSFRS در طی ۶ ماه اول ثابت بود، در حالی که نمره EDSS میانگین از ۶/۷ (۱/۰) به ۵/۹ (۱/۶) بهبود یافت. تصویربرداری رزونانس مغناطیسی MSC‌ها را در شاخ‌های اکسیپیتال بطن‌ها نشان داد که نشانگر مهاجرت سلول‌ها بود. تجزیه و تحلیل ایمونولوژیک نشان دهنده افزایش نسبت CD25 (+) CD4(+) سلول‌های T تنظیم کننده، کاهش پاسخ‌های لنفوسیتی و بیان CD86 (+)، CD83 (+)، CD40 (+) و HLA-DR در سلول‌های دندریتی میلوئیدی، ۲۴ ساعت پس از پیوند MSC بود.

محدین بناب و همکارانش (۴۵)	سلول های بنیادی مزانشیمی مغز استخوان (Bone marrow stem cell)	۲۵ بیمار انسان (با میانگین نمره EDSS ۴/۰-۶/۵)	۱۲ ماه	نمره وضعیت ناتوانی (EDSS) ۲۲ بیمار از ۶/۱ (۰/۶) به ۶/۳ (۰/۴) تغییر کرد. علائم بالینی بیماران (اندازه گیری شده توسط EDSS) در ۴ فرد بهبود، در ۶ فرد بدتر و در ۱۲ بیمار هیچ تغییری نکرد. در ارزیابی MRI، ۱۵ بیمار هیچ تغییری را نشان ندادند، در حالیکه در ۶ بیمار ضایعات جدید T2 یا گادولینیوم افزایش یافت.
اسکار فرناندز و همکارانش (۴۶)	سلول های بنیادی مزانشیمی چربی (Adipose stem cell)	۳۴ بیمار انسان در مرحله پیشرفته بیماری	۱۲ ماه	میانگین EDSS از نظر آماری تغییرات قابل توجهی را در طی دوره مطالعه نشان نداد (EDSS پایه برای گروه های دارونما، گروه های دریافت کننده دوز کم سلول و دوزهای بالا به ترتیب ۷/۳۱۴ ± ۰/۲۴، ۷/۶۴ ± ۰/۲۴ و ۷/۵۰ ± ۰/۲۴ برای گروه کنترل ۷/۵۵ ± ۰/۳۵، ۰/۲۴ ± ۷/۷۵، ۰/۲۴ ± ۰/۷۶ و ۰/۴۱ ± ۰/۷۶ است). تزریق داخل وریدی AdMSCs در طول دوره پیگیری ۱۲ ماهه ایمن بود.
بولز و همکارانش (۴۷)	سلول های بنیادی مزانشیمی چربی (Adipose stem cell)	موش های ماده C57Bl/6 مدل بیمار		درمان با سلول های SVF و ASC به طور موقت، شدت بیماری را به طور مستقیم پس از تزریق افزایش داد، که نشان دهنده سیگنالینگ ایمنی شدید آن هاست. تنها موش EAE درمان شده با سلول های SVF قادر به مقابله با پاتوژن پیشرونده و موفقیت در درمان شدند. فراوانی ضایعات در نخاع پس از تزریق SVF، با کاهش سلول T کمک کننده نوع ۱، مرتبط بود. سطوح بیان واسطه های سیگنالینگ مرتبط با سلول های T-effector در هر دو سلول های SVF و ASC ها ناچیز بود.
فاساس و همکارانش (۲۰)	سلول های بنیادی خون ساز (Hematopoietic stem cells)	۱۵ بیمار انسان (با میانگین نمره EDSS ۵-۷/۵)	۲۴ ماه	تجزیه و تحلیل MRI نشان داد که درگیری ضایعات کمتر شد، اما از نظر آماری معنی دار نبود. ۲ بیمار دچار عود ۳ و ۵ ماه پس از پیوند بودند، اما نمره SNRS آن ها بالاتر از نمره نسبی باقی مانده بود.
نش و همکارانش (۴۸)	سلول های بنیادی خون ساز (Hematopoietic stem cells)	۲۶ بیمار انسان (با میانگین نمره EDSS ۵/۰-۸/۰)	۳۶ ماه	از ۲۵ بیمار، ۶ بیمار در درمان شکست خوردند، ۳ بیمار با افزایش ۰/۵ نمره EDSS، ۲ مورد کاهش ۰/۵ نمره EDSS داشتند و ۱۴ بیمار در طول آزمایش وضعیت ثابت داشتند. در ۳ بیمار، باند های اولیگوکلونال (OCB) در CSF در طی مطالعه منفی گردید.
کارراس و همکارانش (۴۹)	سلول های بنیادی خون ساز (Hematopoietic stem cells)	۱۵ بیمار انسان (با میانگین نمره EDSS ۶/۰)	۱۲ ماه	سه مورد عود در ۲ بیمار، که به عنوان علائم حساسیتی گذرا ظاهر می شوند، گزارش شد. پنج بیمار ضایعات قابل توجهی قبل از HSCT داشتند. طی ۱۲ ماه پس از تزریق HSC، حتی در بیمارانی که نمره EDSS بدتر شده بود، ضایعات افزایش نیافت.
شروف و همکارانش (۵۰)	سلول های بنیادی جنینی (Embryonic stem cell)	۲ بیمار انسان مرحله پیشرفته بیماری دارای MS و LD	۳ ماه	hESC ها از راه های مختلف برای بازسازی سلول های مجروح استفاده کردند. هر دو بیمار بهبود قابل توجهی در مهارت های عملکردی، استقامت، توانایی های شناختی و قدرت عضلانی داشتند. علاوه بر این، پیشرفت در شرایط بیماران توسط MRT و SPECT ارزیابی شد.
ناتالی پاین و همکارانش (۵۱)	سلول های بنیادی جنینی (Embryonic stem cell)	۱۰ موش C57Bl/6 مدل بیمار	۱ ماه	تکثیر و ترشح سیتوکین های پروتئین التهابی توسط اسپلنوسیت های تحریک شده با آنتی ژن در حضور سلول های بنیادی کاهش می یابد. سلول های های تزریق شده داخل وریدی هیچ تاثیر قابل توجهی بر علائم بالینی در موش های مدل مالتیپل اسکلروزیس نشان ندادند.
کارباچال و همکارانش (۵۲)	سلول های بنیادی عصبی (Embryonic stem cell)	موش مدل بیماری	چند روز	اهمیت مسیر CXCL12 CXCR4 در تنظیم جایگزینی سلول های بنیادی پیوند شده به محل آسیب بافت در MS مشاهده شد.

گاوآرا و همکارانش (۵۳)	سلول‌های بنیادی عصبی (Neural stem cell)	۱ بیمار انسان ۲۷ ساله با Marburg variant MS	۲۰ روز	بیان مارکر ها GFAP δ ، SOX2 و PAX6 در NSC بسیار پایین بود. به همین ترتیب، نشانگرهای تکثیر (Ki-67) و پیش سازهای حد واسط (NG2) نیز کاهش یافت. این فقدان مارکرهای اولین مراحل تمایز سلولی به این معنی است که حتی در مراحل اولیه بیماری، رشد سلول‌های عصبی مهار می‌شود. و پس از پیوند بیان این مارکر ها افزایش یافته است.
ژنگ و همکارانش (۵۴)	سلول‌های بنیادی عصبی (Neural stem cell)	موش ماده SJL/J مدل بیمار	۱ ماه	یک درمان موثر با ترکیب FTY720 و NSC‌های پیوند شده ارائه شد، که بهبود بالینی را از مرحله مزمن RR-EAE به SP-EAE، تسهیل می‌کند. اثرات درمانی نه تنها با کاهش تعدادی از پارامترهای مخرب پاتولوژیک EAE، از جمله التهاب، تخریب اکسون ها و عدم بازسازی میلینی همراه بود، بلکه با ارتقای کارایی بقای NSC پیوندی، تمایز OLG و نوروها و تعمیرات خسارت مزمن عصبی CNS همراه بوده است.

موجود، در رابطه با استخراج NSC‌ها از CNS انسان یا موش است، زیرا کشت NSC‌ها، ویژگی‌ها و خصوصیات آن‌ها را نسبت به نشانه‌های فضایی و زمانی درون *in vivo* تغییر می‌دهد (۵۵). بنابراین، این NSC‌ها ممکن است متفاوت از آن‌هایی که در *in vivo* یافت می‌شوند، باشند. علاوه بر این، کشت‌های *in vitro* نیاز به زمان و هزینه قابل ملاحظه‌ای برای رسیدن به NSC‌های مناسب برای تجزیه پروتئومیک، به ویژه در مورد سلول‌های انسانی، دارد. یکی از روش‌های جدید مورد بحث تحریک NSC‌های درون بدن توسط فاکتورهای رشد است که یک رویکرد جالب برای درمان MS است و نیازمند تحقیق بیشتر برای نشان دادن پتانسیل درمانی آن است (۵۶). پیوند سلول‌های بنیادی از هر منبع سلولی می‌تواند یک درمان مطمئن و موثر برای MS باشد. با این حال، از آنجا که تا کنون هیچ مطالعه کنترل شده‌ای (تصادفی یا غیر تصادفی) در مقایسه با درمان سلول‌های بنیادی وجود ندارد، پیدا کردن پاسخی مطمئن در مورد ایمنی و کارایی این نوع درمان برای بیماران مبتلا به MS، نیاز به تحقیق‌های جامع در آینده با گروه بزرگی از بیماران دارد.

تشکر و قدردانی:

با تشکر و قدردانی فراوان از استادان محترم گروه آناتومی دانشکده پزشکی به پاس راهنمایی‌ها و زحمات‌های بی پایان‌شان و همچنین دانشگاه علوم پزشکی قزوین که امکان این مطالعه را فراهم ساختند.

منابع:

- Karussis D, Karageorgiou C, Vaknin-Dembinsky A, Gowda-Kurkalli B, Gomori JM, Kassis I, et al. Safety and immunological effects of mesenchymal stem cell transplantation in patients with multiple sclerosis and amyotrophic lateral sclerosis. *Arch Neurol*. 2010 Oct;67(10):1187-94.
- Yamout B, Hourani R, Salti H, Barada W, El-Hajj T, Al-Kutoubi A, et al. Bone marrow mesenchymal stem cell transplantation in patients with multiple sclerosis: a pilot study. *J Neuroimmunol*. 2010;227(1-2):185-9.

در محیط کشت است. از دیگر ویژگی‌های مفید NSC‌ها، مهاجرت این سلول‌ها حتی برای مسافت‌های طولانی و رسیدن به محل ضایعه و ترمیم میلین است. به ویژه هنگامی که ابعاد زیاد CNS انسان را در نظر داشته باشیم (۴۰). به طور کلی داده‌ها نشان می‌دهند که شاید سلول‌های بنیادی عصبی به عنوان منبعی از سلول‌های اجدادی اولیگودندروسیتی رملینه کننده می‌توانند در ترمیم نقش مهمی داشته باشند. اگرچه به نظر می‌رسد که تمایز سلول‌های اجدادی اولیگودندروسیتی به اولیگودندروسیت محدود است، ولی احتمال القای این توان توسط فاکتورهای رشد، پیشنهاد می‌کند که دست‌کاری سلول‌های اجدادی عصبی بالغ CNS می‌تواند دستاوردهای درمانی جدیدی برای بیماری‌های عصبی مانند ام اس را فراهم آورد (۴۱).

نتیجه‌گیری:

دلیل اصلی ایجاد بیماری MS هنوز ناشناخته است. با این حال، استعداد ژنتیکی همراه با تاثیر عوامل محیطی نقش مهمی در پاتوژنز این بیماری ایفا می‌کنند. آثار درمانی تعدادی از داروهای تعدیل‌کننده ایمنی و ضد التهابی برای MS مطالعه شده است. با این حال، درمان‌های فعلی قادر به توقف کامل پیشرفت بیماری و تخریب نوروها نبوده است. NSC‌های حاصل از تمایز عصبی سلول‌های ES یا جدا شده از SVZ بالغ، آثار مفیدی در یک مدل EAE از بیماری مزمن پیشرونده دارد. اگر چه خواص سرکوب‌کننده ایمنی و خواص تعدیل‌کننده ایمنی ناشی از NSC مهم هستند، نتایج نشان می‌دهند که توانایی ورود به مکان‌های التهابی نیز یک عامل کلیدی است که آثار مثبت و کارآمد NSC‌ها را ثابت می‌کند. یکی از نقاط ضعف

- Pakpoor J, Wotton CJ, Schmierer K, Giovannoni G, Goldacre MJ. Gender identity disorders and multiple sclerosis risk: A national record-linkage study. *Mult Scler*. 2016;22(13):1759-62.
- Rivera FJ, Aigner L. Adult mesenchymal stem cell therapy for myelin repair in multiple sclerosis. *Biol Res*. 2012;45(3):257-68.
- Cudrici C, Niculescu T, Niculescu F, Shin ML, Rus H. Oligodendrocyte cell death in pathogenesis of multiple sclerosis: Protection of oligodendrocytes from apoptosis by complement. *Journal of Rehabilitation Research & Development*. 2006;43(1).
- Cohen JA, Imrey PB, Planchon SM, Bermel RA, Fisher E, Fox

- RJ, et al. Pilot trial of intravenous autologous culture-expanded mesenchymal stem cell transplantation in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2017;1352458517703802.
- Darabi S, Tiraihi T, Delshad A, Sadeghizadeh M. A new multistep induction protocol for the transdifferentiation of bone marrow stromal stem cells into GABAergic neuron-like cells. *Iranian biomedical journal*. 2013;17(1):8.
- Abi Chahine N, Wehbe T, Rashed J, Hilal R, Elias N. Autologous Bone Marrow Derived Stem Cells for the Treatment of Multiple Sclerosis. *Int J Stem Cells*. 2016;9(2):207-12.
- Darabi S, Tiraihi T, Delshad A, Sadeghizadeh M, Taheri T, Hassoun HK. Creatine Enhances Transdifferentiation of Bone Marrow Stromal Cell-Derived Neural Stem Cell Into GABAergic Neuron-Like Cells Characterized With Differential Gene Expression. *Molecular neurobiology*. 2017;54(3):1978-91.
- Dulamea A. Mesenchymal stem cells in multiple sclerosis - translation to clinical trials. *J Med Life*. 2015;8(1):24-7.
- Harrington LE, Hatton RD, Mangan PR, Turner H, Murphy TL, Murphy KM, et al. Interleukin 17-producing CD4+ effector T cells develop via a lineage distinct from the T helper type 1 and 2 lineages. *Nature immunology*. 2005;6(11):1123.
- Miljkovic D, Momcilovic M, Stojanovic I, Stosic-Grujicic S, Ramic Z, Mostarica-Stojkovic M. Astrocytes stimulate interleukin-17 and interferon- γ production in vitro. *Journal of neuroscience research*. 2007;85(16):3598-606.
- Hedayatpour A, Ragerdi I, Pasbakhsh P, Kafami L, Atlasi N, Pirhajati Mahabadi V, et al. Promotion of remyelination by adipose mesenchymal stem cell transplantation in a cuprizone model of multiple sclerosis. *Cell J*. 2013;15(2):142-51.
- Tran TT, Kahn CR. Transplantation of adipose tissue and stem cells: role in metabolism and disease. *Nat Rev Endocrinol*. 2010;6(4):195-213.
- Constantin G, Marconi S, Rossi B, Angiari S, Calderan L, Anghileri E, et al. Adipose-derived mesenchymal stem cells ameliorate chronic experimental autoimmune encephalomyelitis. *Stem Cells*. 2009;27(10):2624-35.
- Strong AL, Bowles AC, Wise RM, Morand JP, Dutreil MF, Gimble JM, et al. Human Adipose Stromal/Stem Cells from Obese Donors Show Reduced Efficacy in Halting Disease Progression in the Experimental Autoimmune Encephalomyelitis Model of Multiple Sclerosis. *Stem Cells*. 2016;34(3):614-26.
- Yousefi F, Ebtekar M, Soleimani M, Soudi S, Hashemi SM. Comparison of in vivo immunomodulatory effects of intravenous and intraperitoneal administration of adipose-tissue mesenchymal stem cells in experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE). *Int Immunopharmacol*. 2013;17(3):608-16.
- Saiz A, Carreras E, Berenguer J, Yague J, Martinez C, Marin P, et al. MRI and CSF oligoclonal bands after autologous hematopoietic stem cell transplantation in MS. *Neurology*. 2001;56(8):1084-9.
- Lu JQ, Storek J, Metz L, Yong VW, Stevens AM, Nash RA, et al. Continued disease activity in a patient with multiple sclerosis after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Arch Neurol*. 2009;66(1):116-20.
- Fassas A, Anagnostopoulos A, Kazis A, Kapinas K, Sakellari I, Kimiskidis V, et al. Peripheral blood stem cell transplantation in the treatment of progressive multiple sclerosis: first results of a pilot study. *Bone marrow transplantation*. 1997;20(8):631.
- Helmy KY, Patel SA, Silverio K, Pliner L, Rameshwar P. Stem cells and regenerative medicine: accomplishments to date and future promise. *Ther Deliv*. 2010;1(5):693-705.
- Burt RK, Balabanov R, Han X, Sharrack B, Morgan A, Quigley K, et al. Association of nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation with neurological disability in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Jama*. 2015;313(3):275-84.
- Liu S, Qu Y, Stewart TJ, Howard MJ, Chakraborty S, Holekamp TF, et al. Embryonic stem cells differentiate into oligodendrocytes and myelinate in culture and after spinal cord transplantation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000;97(11):6126-31.
- Sarkar P, Rice CM, Scolding NJ. Cell Therapy for Multiple Sclerosis. *CNS Drugs*. 2017;31(6):453-69.
- Fisher-Shoval Y, Barhum Y, Sadan O, Yust-Katz S, Ben-Zur T, Lev N, et al. Transplantation of placenta-derived mesenchymal stem cells in the EAE mouse model of MS. *J Mol Neurosci*. 2012;48(1):176-84.
- Kim H, Walczak P, Kerr C, Galporthawela C, Gilad AA, Muja N, et al. Immunomodulation by transplanted human embryonic stem cell-derived oligodendroglial progenitors in experimental autoimmune encephalomyelitis. *Stem Cells*. 2012;30(12):2820-9.
- Darabi S, Tiraihi T, Ruintan A, Abbaszadeh HA, Delshad A, Taheri T. Polarized neural stem cells derived from adult bone marrow stromal cells develop a rosette-like structure. *In Vitro Cellular & Developmental Biology-Animal*. 2013;49(8):638-52.
- Rossi F, Cattaneo E. Opinion: neural stem cell therapy for neurological diseases: dreams and reality. *Nat Rev Neurosci*. 2002;3(5):401-9.
- Mirzadeh Z, Merkle FT, Soriano-Navarro M, Garcia-Verdugo JM, Alvarez-Buylla A. Neural stem cells confer unique pinwheel architecture to the ventricular surface in neurogenic regions of the adult brain. *Cell Stem Cell*. 2008;3(3):265-78.
- Dutta R, Chomyk AM, Chang A, Ribaldo MV, Deckard SA, Doud MK, et al. Hippocampal demyelination and memory dysfunction are associated with increased levels of the neuronal microRNA miR-124 and reduced AMPA receptors. *Ann Neurol*. 2013;73(5):637-45.
- Greenfield AL, Hauser SL. B Cell Therapy for Multiple Sclerosis: Entering an Era. *Ann Neurol*. 2017.
- Wu C, Chang A, Smith MC, Won R, Yin X, Staugaitis SM, et al. Beta4 tubulin identifies a primitive cell source for oligodendrocytes in the mammalian brain. *J Neurosci*. 2009;29(24):7649-57.
- Einstein O, Ben-Hur T. The changing face of neural stem cell therapy in neurologic diseases. *Arch Neurol*. 2008;65(4):452-6.
- Meng M, Liu Y, Wang W, Wei C, Liu F, Du Z, et al. Umbilical cord mesenchymal stem cell transplantation in the treatment of multiple sclerosis. *Am J Transl Res*. 2018;10(1):212-23.
- Kim SU, de Vellis J. Stem cell-based cell therapy in neurological diseases: a review. *J Neurosci Res*. 2009;87(10):2183-200.
- Bai L, Lennon DP, Eaton V, Maier K, Caplan AI, Miller SD, et al.

- Human bone marrow-derived mesenchymal stem cells induce Th2-polarized immune response and promote endogenous repair in animal models of multiple sclerosis. *Glia*. 2009;57(11):1192-203.
- Ratajczak MZ. A novel view of the adult bone marrow stem cell hierarchy and stem cell trafficking. *Leukemia*. 2015;29(4):776-82.
- Brundin L, Brismar H, Danilov AI, Olsson T, Johansson CB. Neural stem cells: a potential source for remyelination in neuroinflammatory disease. *Brain Pathol*. 2003;13(3):322-8.
- Naghdi P, Tiraihi T, Ganji F, Darabi S, Taheri T, Kazemi H. Survival, proliferation and differentiation enhancement of neural stem cells cultured in three-dimensional polyethylene glycol-RGD hydrogel with tenascin. *Journal of tissue engineering and regenerative medicine*. 2016;10(3):199-208.
- Fukushima K, Yamazaki K, Miyamoto N, Sawada K. Functional Characterization of Acetylcholine Receptors Expressed in Human Neurons Differentiated from Hippocampal Neural Stem/Progenitor Cells. *J Biomol Screen*. 2016;21(10):1065-74.
- Khezri S, Javan M, Goudarzvand M, Semnani S, Baharvand H. Dibutyl Cyclic AMP inhibits the progression of experimental autoimmune encephalomyelitis and potentiates recruitment of endogenous neural stem cells. *Journal of Molecular Neuroscience*. 2013;51(2):298-306.
- Mohyeddin Bonab M, Yazdanbakhsh S, Lotfi J, Alimoghaddom K, Talebian F, Hooshmand F, et al. Does mesenchymal stem cell therapy help multiple sclerosis patients? Report of a pilot study. *Iranian Journal of Immunology*. 2007;4(1):50-7.
- Connick P, Kolappan M, Crawley C, Webber DJ, Patani R, Michell AW, et al. Autologous mesenchymal stem cells for the treatment of secondary progressive multiple sclerosis: an open-label phase 2a proof-of-concept study. *The Lancet Neurology*. 2012;11(2):150-6.
- Karussis D, Karageorgiou C, Vaknin-Dembinsky A, Gowda-Kurkalli B, Gomori JM, Kassir I, et al. Safety and immunological effects of mesenchymal stem cell transplantation in patients with multiple sclerosis and amyotrophic lateral sclerosis. *Archives of neurology*. 2010;67(10):1187-94.
- Mohyeddin Bonab M, Ali Sahraian M, Aghsaie A, Ahmadi Karvigh S, Massoud Hosseini S, Nikbin B, et al. Autologous mesenchymal stem cell therapy in progressive multiple sclerosis: an open label study. *Current stem cell research & therapy*. 2012;7(6):407-14.
- Fernández O, Izquierdo G, Fernández V, Leyva L, Reyes V, Guerrero M, et al. Adipose-derived mesenchymal stem cells (AdMSC) for the treatment of secondary-progressive multiple sclerosis: A triple blinded, placebo controlled, randomized phase I/II safety and feasibility study. *PloS one*. 2018;13(5):e0195891.
- Bowles AC, Wise RM, Gerstein BY, Thomas RC, Ogelman R, Manayan RC, et al. Adipose stromal vascular fraction attenuates TH 1 cell-mediated pathology in a model of multiple sclerosis. *Journal of neuroinflammation*. 2018;15(1):77.
- Nash RA, Bowen JD, McSweeney PA, Pavletic SZ, Maravilla KR, Park M-s, et al. High-dose immunosuppressive therapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation for severe multiple sclerosis. *Blood*. 2003;102(7):2364-72.
- Carreras E, Saiz A, Marín P, Martínez C, Rovira M, Villamor N, et al. CD34+ selected autologous peripheral blood stem cell transplantation for multiple sclerosis: report of toxicity and treatment results at one year of follow-up in 15 patients. *haematologica*. 2003;88(3):306-14.
- Shroff G. Transplantation of human embryonic stem cells in patients with multiple sclerosis and Lyme disease. *The American journal of case reports*. 2016;17:944.
- Payne NL, Sun G, Herszfeld D, Tat-Goh PA, Verma PJ, Parkinson HC, et al. Comparative study on the therapeutic potential of neurally differentiated stem cells in a mouse model of multiple sclerosis. *PLoS One*. 2012;7(4):e35093.
- Carbajal KS, Weinger JG, Whitman LM, Schaumburg CS, Lane TE. Surgical transplantation of mouse neural stem cells into the spinal cords of mice infected with neurotropic mouse hepatitis virus. *Journal of visualized experiments: JoVE*. 2011(53).
- Oreja-Guevara C, Gómez-Pinedo U, García-López J, Sánchez-Sánchez R, Valverde-Moyano R, Rabano-Gutierrez A, et al. Inhibition of neurogenesis in a case of Marburg variant multiple sclerosis. *Multiple sclerosis and related disorders*. 2017;18:71-6.
- Zhang Y, Li X, Ciric B, Ma C-G, Gran B, Rostami A, et al. Effect of fingolimod on neural stem cells: a novel mechanism and broadened application for neural repair. *Molecular Therapy*. 2017;25(2):401-15.
- Reekmans KP, Praet J, De Vocht N, Tambuyzer BR, Bergwerf I, Daans J, et al. Clinical potential of intravenous neural stem cell delivery for treatment of neuroinflammatory disease in mice? *Cell Transplant*. 2011;20(6):851-69.
- Giannakopoulou A, Grigoriadis N, Polyzoidou E, Touloumi O, Michaloudi E, Papadopoulos GC. Inflammatory changes induced by transplanted neural precursor cells in a multiple sclerosis model. *Neuroreport*. 2011 Jan 26;22(2):68-72.