ResearchGate

See discussions, stats, and author profiles for this publication at: https://www.researchgate.net/publication/330506623

Cell Therapy and Gene Therapy in Spinal Cord Injuries

Article *in* Journal of Isfahan Medical School · January 2019

DOI: 10.22122/jims.v36i501.10981

CITATIONS
0

READS
77

1 author:

Houri Edalat
Baqiatallah University of Medical Sciences
14 PUBLICATIONS **70** CITATIONS

SEE PROFILE

Some of the authors of this publication are also working on these related projects:

Differential diagnosis between COPD and Mustard Lung for an effective treatment of mustard lung View project

All content following this page was uploaded by Houri Edalat on 20 January 2019.

The user has requested enhancement of the downloaded file.

DOI: 10.22122/jims.v36i501.10981 Published by Vesnu Publications

مجله دانشکده پزشکی اصفهان سال سی و ششم/شماره‌ی ۵۰۱/هفته‌ی اول دی ۱۳۹۷

تاریخ دریافت: ۱۳۹۷/۸/۱۲ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۷/۹/۱۷ تاریخ چاپ: ۱۳۹۷/۱۰/۱

کاربردهای سلول درمانی و ژن درمانی در آسیب های نخاعی

حوری عدالت[۱]

مقاله مروری

چکیده

از سلول‌های بنیادی به دلیل تکثیر فراوان و خود بازسازی، روش امیدوار کننده‌ای در درمان آسیب‌های نخاعی به حساب می‌آید. به دلیل قابلیت‌های متعدد سلول‌های بنیادی، پیشرفت‌های فراوانی در زمینه‌ی ژن‌درمانی و به ویژه سلول‌درمانی در سه سطح آزمایشگاهی، پیش‌بالینی و بالینی تا کنون حاصل شده‌اند، اما به منظور این که این روش‌های درمانی در نهایت به سطح بالینی وارد گردند، باید یک سری موانع همچون موانع اخلاقی، تومورزایی، رد ایمنی، تمایز به سلول‌های غیر هدف و مشکلات مربوط به آزمایش‌های انسانی را پشت سر بگذارند. در این خصوص، راهبردهای بهینه‌سازی در زمینه‌ی مسیر، محل و زمان تزریق نیز صورت گرفته است. بررسی منابع نشان می‌دهد که هنوز سلول‌های بنیادی مزانشیمی نسبت به سایر انواع سلول‌های بنیادی جهت کاربردهای بالینی مزیت ویژه‌ای دارند، هر چند پیش‌بینی می‌شود در آینده‌ای نزدیک، روش تبدیل مستقیم سلول‌ها به یکدیگر، توانایی جایگزینی روش پیوند سلول‌های بنیادی مزانشیمی را داشته باشد. نظر به پاتوفیزیولوژی پیچیده‌ی آسیب‌های نخاعی، کاربرد ترکیبی از روش‌های درمانی به طور همزمان (به طور مثال سلول‌درمانی، ژن‌درمانی و پیوند همزمان چند نوع سلول در ترکیب با داربست‌های نانو) از چشم‌اندازهای مفید در درمان این بیماری محسوب می‌شود. در نهایت، به دلایل ایمنی مرتبط با روش‌های سلول‌درمانی و ژن‌درمانی آسیب‌های نخاعی واجب است که بیماران در درمان‌های تجربی خارج از آزمایش‌های بالینی رسمی شرکت ننمایند.

واژگان کلیدی: آسیب‌های نخاعی، سلول‌درمانی، ژن‌درمانی

ارجاع: عدالت حوری. **کاربردهای سلول درمانی و ژن درمانی در آسیب های نخاعی.** مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۷؛ ۳۶ (۵۰۱): ۱۳۰۷-۱۲۹۷

تاریخچه‌ی کاربرد سلول‌درمانی در آسیب‌های نخاعی

سلول بنیادی، سلولی است که دایم در حال تکثیر است و به منظور خود بازسازی به طور نامتقارن تقسیم شده است و سلول‌های دختری را ایجاد می‌کند که متعهد به تمایز هستند. در مقابل، سلول‌های پیش‌ساز (Progenitor) دارای قابلیت تکثیر و قوه‌ی تمایزی کمتری هستند. سلول‌درمانی، راهبرد امیدبخشی در درمان آسیب‌های نخاعی به حساب می‌آید (۱). نخستین کار پیشتاز در زمینه‌ی سلول‌درمانی در اواخر دهه‌ی ۱۹۷۰ توسط گروه Aguayo انجام شد که نشان دادند پیوند اعصاب محیطی باعث افزایش بازسازی آکسون‌های سیستم عصبی مرکزی می‌گردد (۲). سپس، Reier و Bregman نیز نشان دادند که پیوند نخاع جنینی از رشد مجدد آکسون‌های میزبان پشتیبانی می‌کند. از آن زمان تا کنون، راهبردهای پیوند سلول بی‌شماری منجر به بازسازی و بهبودی نسبی این بیماری شده‌اند (شکل ۱) (۴-۳).

شیوه‌های احتمالی درمان آسیب‌های نخاعی با سلول بنیادی: قابلیت‌های سلول‌های بنیادی

فهم پاتوفیزیولوژی مولکولی هر بیماری (۷-۵)، در درمان بیماری‌ها (۴) از جمله آسیب‌های نخاعی (۱۰-۸) نقش مهمی را بازی می‌کند. هر چند که شیوه‌ی انجام کار به طور کامل مشخص نیست (۱۲-۱۱)، اما درمان آسیب‌های نخاعی با سلول‌های بنیادی، اغلب از طریق شیوه‌های متعددی عمل می‌کند (شکل ۲) (۱۳).

جایگزینی نورون‌های آسیب دیده در نخاع: پس از پیوند، سلول‌های بنیادی قادر به تمایز به نورون‌ها و گلیوسیت‌ها می‌باشد و اتصالات جدیدی را با نورون‌های میزبان برقرار می‌کند و مدار عصبی را در نخاع بازسازی می‌نمایند (۱۵-۱۴).

حفاظت نورون‌های میزبان و جلوگیری از آپوپتوز: این مسأله که پیوند سلول‌های بنیادی پس از آسیب‌های نخاعی می‌تواند بیان ژن‌های مربوط به التهاب و آپوپتوز را کاهش دهد و بیان ژن‌های مرتبط با حفاظت نورونی را افزایش دهد و نورون‌های نخاع را در برابر آسیب‌های ثانویه پس از ایجاد آسیب حفاظت نماید، به اثبات رسیده است (۱۶، ۱).

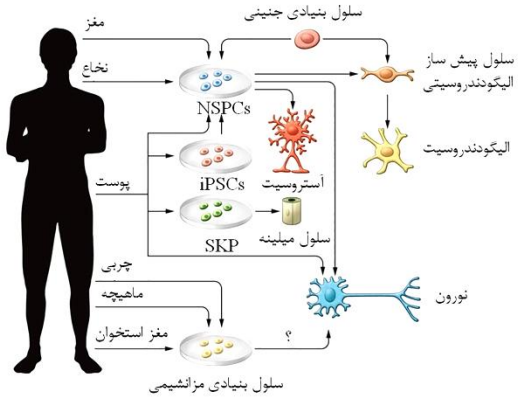
پیشبرد بازسازی آکسونی و تشکیل سیناپس‌ها: پس از پیوند، سلول‌های بنیادی با بافت‌های اطراف واکنش دهد و ماتریکس خارج سلولی و عوامل نوروتروفیک متعددی همچون

۱- دکترای تخصصی ژنتیک مولکولی، مرکز تحقیقات ژنتیک انسانی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌اله الاعظم (عج)، تهران، ایران

نویسنده‌ی مسؤول: حوری عدالت

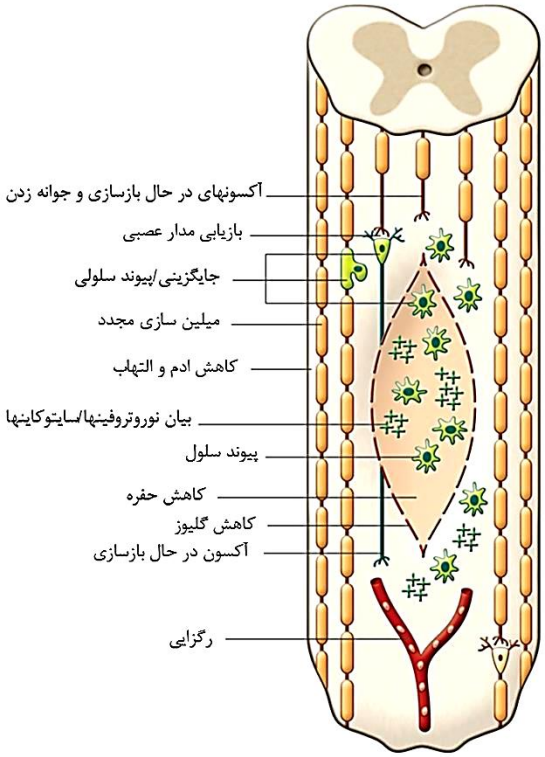
Email: h597782@yahoo.com

Brain-derived Neurotrophic ،(NGF) Nerve Growth Factor
Vasculalr Endothelial Growth Factor و (BDNF) Factor
(VEGF) را تولید می‌کنند که ریزمحیط (Microenvironment)
اطراف محل آسیب را تغییر می‌دهد و رشد آکسون‌های نورونی را
تسریع می‌نماید.



شکل ۱. منابع سلول‌های بنیادی جهت تزریق به داخل نخاع آسیب دیده شامل سلول‌های Neural stem progenitor cell (NSPC)، Induced pleuripotent stem cell (IPSC)، Skin-derived precursor (SKP)، Mesenchymal stem cell (MSC)، Embryonic stem cell (ESC) و روش تبدیل مستقیم جهت تهیه‌ی سلول‌های عصبی برای پیوند می‌باشند. NSPCها، می‌توانند از مغز و نخاع جنین و بالغ استخراج شوند و به سمت سلول‌های پیش‌ساز مثل Oligodendrocyte progenitor cell (OPC) و الیگودندروسیت‌های بالغ یا آستروسیت‌ها، یا نورون‌ها وابسته به شرایط کشت یا قرار گرفتن در معرض عامل رشد تمایز پیدا کنند. سلول‌های بنیادی جنینی به صورت پیش‌فرض به سمت سلول‌های عصبی می‌روند و در صورت ارایه‌ی شرایط ویژه، می‌توانند OPCها را تولید کنند. سلول‌های بنیادی مزانشیمی از یک سری بافت‌هایی نظیر مغز استخوان، بند ناف، بافت چربی، ماهیچه و پالپ دندان‌های شیری کودکان مشتق می‌شوند. در محیط کشت، سلول‌های بنیادی مزانشیمی خصوصیات شبیه سلول‌های عصبی را نشان می‌دهند. فیبروبلاست‌های مشتق از پوست را می‌توان با روش‌های مختلفی به سمت IPS باز برنامه‌ریزی نمود و سپس، آن‌ها را به سمت رده‌ی عصبی سوق داد. مطالعات اخیر، فیبروبلاست‌ها را بدون گذر از مرحله‌ی پرتوانی (Pleuripotency) به سمت نورون‌ها سوق داده‌اند (۴).

نورون‌های حاصل از تمایز سلول‌های بنیادی پیوند زده شده، می‌توانند به جوانه زدن آکسون بپردازند و با پل زدن، قسمت خلفی و قدامی نخاع را به محل ضایعه متصل نمایند (۱۷).



شکل ۲. شیوه‌های بالقوه‌ی دخیل در ترمیم نخاع پس از پیوند سلول بنیادی. این شکل برخی شیوه‌های بالقوه‌ی دخیل در ترمیم پس از پیوند سلول‌های بنیادی به داخل نخاع آسیب دیده را نشان می‌دهد. این شیوه‌های بالقوه، مشتمل بر موارد زیر می‌باشند: جایگزینی الیگودندروسیت‌ها یا نورون‌ها با سلول‌های پیوند زده شده (به رنگ سبز)، میلین‌سازی مجدد آکسون‌های دمیلینه شده، بازسازی مدار عصبی با یک سیناپس جدید با کمک یک نورون پیوند زده شده که به تازگی به یک آکسون تازه بازسازی شده تبدیل گشته است، افزایش حفاظت و نگهداری از سلول‌های عصبی و گلیایی میزبان، افزایش رگ‌زایی، پل زدن حفره یا کیست با سلول‌های پیوندی، کاهش التهاب یا گلیوز، تحریک سلول‌های پیش‌ساز اندوژن و ایجاد یک محیط مساعد به منظور انعطاف‌پذیری جهت تغییر و ترمیم آکسون‌ها (۴).

پیشبرد تشکیل میلین حول آکسون‌های باقی مانده و تازه تشکیل یافته:

سلول‌های بنیادی پیوندی، قادر به تمایز به الیگودندروسیت‌ها و گلیوسیت‌ها می‌باشند که تشکیل میلین و بهبود عملکردی (Functional recovery) را در بیماران مبتلا به آسیب‌های نخاعی افزایش می‌دهند (۱۸، ۱۶)

چالش‌های موجود در کاربرد بالینی پیوند سلول‌های بنیادی در درمان آسیب‌های نخاعی

مشکل‌های اخلاقی، رد ایمنی، درد، تومورزایی، تمایز به سلول‌های

ناخواسته و مشکلات مربوط به بهینه‌سازی بهترین محل، زمان و تعداد سلول‌ها برای پیوند برخی از مهم‌ترین موانع بر سر راه آزمایش‌های بالینی آسیب‌های نخاعی در انسان می‌باشند که در این بخش به طور کامل‌تری در مورد آن‌ها توضیح داده خواهد شد.

طی دو دهه‌ی گذشته، با پیشرفت تکنیک‌های مهندسی بافت، سلول و ژنتیک و با کشف شیوه‌های مولکولی درگیر در پاتوژنز آسیب‌های نخاعی، نتایج امیدوار کننده ای در برخی مطالعات بالینی و حیوانی سلول‌درمانی آسیب‌های نخاعی به دست آمده است؛ به طوری که به ویژه پس از پیوند سلول‌های بنیادی مغز استخوان، بهبودی رضایت‌بخش بوده و به طور تقریبی عکس‌العمل مضر شدیدی گزارش نشده است، اما هنوز برخی موارد هستند که می‌بایست پیش از کاربرد بالینی گسترده‌ی این سلول‌ها، حل و فصل گردند. از این رو، دستورالعمل‌های سخت‌گیرانه‌ای برای ترجمه‌ی مطالعات بر پایه‌ی سلول‌های بنیادی برای آسیب‌های نخاعی وجود دارند (۱۹). اول از همه، منابع محدود سلول‌های بنیادی عصبی و مشکلات اخلاقی مربوط به سلول‌های بنیادی جنینی، استفاده‌ی بالینی آن‌ها را بسیار با تعویق مواجه ساخته است (۲۲-۲۰). با این که سلول‌های بنیادی مزانشیمی مغز استخوان چنین مشکلاتی را ندارند، اما قبل از پیوند به ۴-۲ هفته زمان برای کشت در In-vitro نیاز دارند (۲۴-۲۳). استفاده از سلول‌های پرتوان (Pluripotent) القا شده، قادر است تا حد زیادی این مشکلات را حل و فصل کند، اما هنوز به سالیان متمادی تحقیقات حیوانی پیش از کاربرد این سلول‌ها در آزمایش‌های بالینی نیاز است (۲۶-۲۵، ۱۵).

اگر چه افراد عامه یا دولتی ناظر بر این امر، نیازی به فهم شیوه‌ی عملکرد مولکولی درمان ندارند، اما شفاف‌سازی گسترده‌ای را در زمینه‌ی امنیت و تعیین احتمال میزان سودمندی روش درمانی خواهانند. در واقع، هدف از مطالعات پیش‌بالینی نیز هدف قرار دادن این مطالبات است. مطالعات ایمنی پیش‌بالینی، تومورزایی، توزیع زیستی، مشکلات ایمنولوژیکی، درد، سمیت مرتبط با سلول‌های در حال مرگ و مشکلات مربوط به تغییرات پیش‌بینی نشده در فنوتیپ سلول‌های پیوند زده شده را مورد سنجش قرار می‌دهند (۲۷).

تومورزایی پس از پیوند سلول‌های بنیادی جنینی، معضل عمده‌ای به حساب می‌آید، اما این خطر با تمایز این سلول‌ها کاهش پیدا می‌کند. سلول‌های بنیادی جنینی، واجد خصوصیات فنوتیپی مشترک زیادی با سلول‌های توموری می‌باشند. از آن جمله می‌توان به قدرت تکثیر بالا، ناپایداری ژنتیکی و فعالیت تلومراز اشاره نمود (۲۸). این سلول‌ها، به محض پیوند به موش‌های دارای نقص ایمنی، به طور ناخواسته تراتوماهایی را تشکیل می‌دهند که متشکل از سه لایه‌ی اکتودرمی، مزودرمی و آندودرمی می‌باشد (۲۹). سلول‌های بنیادی سوماتیک به دلیل این که قدرت تکثیر و مولتی‌پوتنسی (Multipotency) کمتری را دارند، واجد قابلیت تومورزایی کمتری نیز می‌باشند. بنابراین، ضروری است که مشتقات حاصل از سلول‌های بنیادی جنینی به طور کامل عاری از سلول‌های تمایز نیافته باشند و تعهد رده‌ای را قبل از پیوند سلولی انجام داده باشند (۲۴). بدین منظور، وجود یک سیستم پی‌گیری حفاظتی (Protective)، پس از پیوند سلول در این بیماران، در آزمایش‌های بالینی الزامی است؛ بدین صورت که بیماران باید به صورت معمول و مرتبی در معرض ویزیت‌های سرپایی قرار گیرند تا هر نوع تومور تشکیل شده‌ی احتمالی به طور سریع تشخیص داده و در مراحل اولیه برداشته شود. این مطلب بسیار حایز اهمیت است؛ چرا که یک بیمار گزارش شده است که پس از پیوند سلول‌های بنیادی و پیش‌ساز عصبی مشتق از سلول‌های بنیادی عصبی، به تومور مغزی دچار گردید (۳۰). Dlouhy و همکاران توده‌ی نخاعی مشتق از اتوگرافتی را پس از پیوند سلول موکوسی بویایی گزارش کردند (۳۱) که در هر دو گزارش مورد، برداشت به موقع با جراحی از اتفاقات کشنده و جبران ناپذیر بعدی پیش‌گیری نمود.

رد ایمنی، عامل مهم دیگری است که به منظور انجام یک پیوند موفق نیاز است. در رد ایمنی، آنتی‌ژن‌های زنوژنیک یا آلوژنیک توسط سیستم ایمنی گیرنده به صورت بیگانه تشخیص داده می‌شوند. در صورتی که سیستم ایمنی سلول‌های پیوندی را تخریب کند، احتمال هر نوع تأثیر درمانی را منتفی می‌نماید. به علاوه، پاسخ التهابی مرتبط با رد سلول، می‌تواند آسیب بیشتری را به بیمار وارد نماید. یکی از روش‌های مقابله با رد پیوند، یکی بودن Human leukocyte antigen (HLA) در سلول‌های بنیادی پیوند زده شده با میزبان می‌باشد، اما تعداد رده‌های سلول بنیادی مرتبط از نظر بالینی محدود می‌باشد و این روش در حال حاضر عملی نیست. سرکوب ایمنی، می‌تواند مانع از رد سلول‌های پیوندی گردد، اما اثرات جانبی و خطرات بسیاری را همچون تهوع، اسهال، استفراغ، سمیت کلیه و کبد، کاهش تعداد گلبول‌های سفید و پلاکت‌ها و افزایش استعداد به عفونت‌ها و بدخیمی‌ها را به دنبال خواهد داشت. غلبه بر مشکل رد پیوند با افزایش تحمل در گیرنده‌ها قبل از پیوند، عقلانی به نظر می‌رسد. همچنین، این کار، با ایجاد سلول‌های بنیادی که از نظر ایمنی با گیرنده‌ها سازگار هستند، یا با ایجاد رده‌ی سلولی سلول‌های بنیادی جنینی دهنده‌ی همگانی امکان‌پذیر خواهد بود (۳۲). باید دید که «آیا این روش‌ها در آینده موفق خواهند بود یا از نظر اقتصادی به صرفه هستند یا خیر؟» (۲۷).

تمایز سلول‌های پیوندی به فنوتیپ ناخواسته، مهم‌ترین وجه مرتبط با ایمنی پیوند در این بیماران محسوب می‌شود؛ به طوری که

Hofstetter و همکاران خطر ایجاد درد را پس از تمایز اشتباه سلول‌های بنیادی عصبی پیوندی گزارش کردند؛ بدین صورت که با این که بهبود عملکردی در اندام‌های تحتانی دیده شد، اما حس درد غیر طبیعی نیز در پنجه‌های پیشین (که تحت تأثیر ضایعه نبودند) ایجاد گردید. با وجود این که سلول‌های پیوندی قابلیت تمایز به نورون‌ها و الیگودندروسیت‌ها را داشتند، مطالعات بافت‌شناسی In situ به فنوتیپ آستروسیتی تمایز پیدا کردند و در نهایت، منجر به جوانه‌زنی رشته‌های حسی در نخاع شده‌اند که مسؤول ایجاد درد می‌باشند، اما زمانی که سلول‌های بنیادی عصبی به سمت پیش‌سازهای الیگودندروسیتی پیش‌تمایز داده می‌شدند، با وجود بهبود عملکرد در اندام‌های خلفی، دردی مشاهده نمی‌شد (۳۳). این نتیجه توسط Hendricks و همکاران نیز تأیید گردید (۳۴). با وجود این که سلول‌های کمتر تمایز یافته، بهتر به عوامل محیطی پاسخ می‌دهند و قدرت مهاجرت و رشد بیشتری را از خود نشان می‌دهند، اما سلول‌های تمایز یافته‌تر خطرات مرتبط با تمایز نامناسب و ایجاد نئوپلازی را کاهش می‌دهد. از این رو، محدودسازی رده‌ای در سلول‌های بنیادی جنینی به سمت مرحله‌ی پیش‌ساز مورد نظر جهت ممانعت از تشکیل تومور و تمایزهای ناخواسته امری ضروری است، اما حتی محدودسازی رده‌ای قبل از پیوند نیز به طور ناقصی قادر است بر سیگنال‌های موجود در محیط آسیب (که واجد علامت‌های نامناسب تمایزی هستند) غلبه کند (۳۶-۳۵). به طور کلی، روش‌های (Protocols) تمایز سلول‌های بنیادی جنینی، مزانشیمی، عصبی، پرتوان القا شده و سلول‌های غلاف بویایی به جمعیت خالص سلول‌های عصبی عملکردی نیازمند بهینه‌سازی است.

مطالعات پیش‌بالینی، به ما در اتخاذ تصمیمات مناسب در خصوص تعیین بهترین محل پیوند درون نخاع، تعداد جایگاه‌های پیوند، تعداد مناسب سلول‌هی برای پیون، و زمان مناسب برای پیوند نسبت به زمان ایجاد آسیب‌های نخاعی کمک شایانی می‌نمایند. با این وجود، هر چقدر هم که این مطالعات با دقت فراوان صورت پذیرند، هنوز احتمال وقوع وقایع ناخواسته‌ی شدید در آزمایش‌های بالینی انسانی وجود خواهد داشت.

کاربرد بالینی درمان آسیب‌های نخاعی با سلول‌های بنیادی، هنوز با موانع بسیاری روبه‌رو می‌باشد و بیشتر آزمایش‌ها در حد مرحله‌ی I بوده و با تعداد کمی از بیماران و بدون شاهد انجام گرفته‌اند و بنابراین، ارزیابی کارایی امکان‌پذیر نبوده است. شرکت کردن تعداد کافی بیماران در آزمایش‌های بالینی، همیشه یک معضل عمده بوده است؛ چرا که شدت و سطح آسیب، سن بیمار و آسیب‌های مربوط در بیماران مختلف متفاوت بوده است. به طور معمول، برای آزمایش‌های بالینی پیوند سلول، جمعیت بیماران آسیب‌های نخاعی هدف، بیماران درجه‌ی A (ضایعه‌ی کامل و شدید) در طبقه‌بندی مجمع آمریکایی آسیب‌های نخاعی می‌باشند که از آسیب بیشتر در آن‌ها جلوگیری به عمل آید، اما این بیماران، قدرت کمی برای بهبودی دارند و تشخیص تأثیر به دلیل عدم وجود معیارهای اندازه‌گیری نتایج با حساسیت کافی، با مشکل مواجه است.

یکی از مشکلات دیگر در مطالعات بالینی، نیاز به تعداد بالای سلول برای پیوند (حدود ۲ میلیون سلول در هر بیمار) می‌باشد و نیز زمان به نسبت طولانی (بیش از شش ماه) که برای دستیابی به کارایی بالینی مورد نیاز است (۳۷).

علاوه بر موارد پیش‌گفته، عواملی همچون خلوص سلول‌ها قبل از پیوند و نوع اتولوگ یا آلوژن بودن سلول‌های پیوندی نیز نقش مهمی در نتایج آزمایش‌های بالینی آسیب‌های نخاعی ایفا می‌نمایند.

خلوص سلول‌ها قبل از پیوند: با توجه به مسأله‌ی ایمنی جمعیت پیوندی، ماهیت سلول‌های مورد پیوند نیز واجد اهمیت است. به دلایلی که در بالا گفته شد، جمعیت پیوندی می‌بایست عاری از Human embryonic Stem cell (hESC)های تمایز نیافته یا تعداد کثیری از سلول‌های تمایز نیافته باشد. برای این که راحت‌تر بتوانیم شیوه‌ی عمل بهبودی را به سلول خاصی نسبت دهیم و خطرهای مربوط به پیوند را نیز کاهش دهیم، بهتر است که از این جمعیت‌های خالص سلولی استفاده گردد.

خلوص می‌تواند با کمک دستگاه‌های شمارش/دسته‌بندی سلول‌ها صورت گیرد که مجهز به گزارش دهنده‌های مناسب نیز می‌باشند. دسته‌بندی فلورسانس فعال شده‌ی سلول‌ها (Fluorescent activated cell sorting یا FACS)، واجد این مزیت است که قادر است سلول‌های زنده و خاصی را از یک جمعیت مخلوط سلولی جداسازی نماید. FACS نیاز دارد که سلول‌ها یا با آنتی‌بادی‌های فلورسانت بر علیه پروتئین‌های اختصاصی فنوتیپ سطح سلول نشان‌دار شوند، یا این که به گونه‌ای مهندسی شوند که پروتئین فلورسانتی را تحت یک پروموتر بیان نمایند. در هر صورت، این تکنیک‌ها یک سری معایبی را دارند؛ بدین نحو که این روش، نیاز به هضم پروتئین‌های سطح سلولی دارد تا نشان آنتی‌بادی را (قبل از پیوند) حذف نماید و بیان ژن گزارشگر نیز نیازمند دستکاری ژنتیکی جمعیت شروع کننده‌ی سلولی می‌باشد. به علاوه، خلوص با کمک FACS توسط یک یا دو نشانگر که در جمعیت غیر هدف وجود ندارند، حاصل می‌گردد. این زمانی مشکل‌ساز می‌شود که منابع یک نشانگر را برای بیش از یک نوع سلول پیشنهاد داده باشند. این گونه روش‌های دسته‌بندی کدگذاری شده از طریق ایمنی، اگر چه برای کارهای تحقیقاتی مفید هستند، اما به دلیل خطر تومورزایی مربوط به استفاده از ژن‌های گزارشگر، جهت درمان‌های بالینی بر

پایه‌ی سلول بنیادی مناسب نیستند؛ چرا که مطابق با دستورالعمل‌های رایج سازمان غذا و داروی ایالات متحده نمی‌باشند. به علاوه، روش‌های دسته‌بندی منجر به کاهش محصول نهایی می‌گردد و این روش را از نظر اقتصادی و بالینی دچار مشکل می‌نماید. بنابراین، فرایند ایجاد سلول‌های مشتق از سلول‌های بنیادی جنینی و سلول بنیادی پرتوان القا شده که از نظر بالینی قابل قبول باشند، هزینه‌ی گزافی را به دنبال دارد (۳۸، ۱۳).

سلول بنیادی اتولوگ (Autologous) یا آلوژن (Autologous)؟ در بین تمامی سلول‌های بنیادی انسانی، سلول‌های بنیادی مزانشیمی بهترین کاندیدا برای درمان سلول بنیادی آلوژن به حساب می‌آیند (۳۹، ۳۰). سلول‌های بنیادی مزانشیمی انسان، تنها مولکول‌های Major histocompatibility complex (MHC) نوع I را در محیط کشت بیان می‌کنند و از آن جایی که مولکول‌های کواستیمولاتور (Costimulatory) و MHC نوع II را بیان نمی‌کنند، نمی‌توانند سلول‌های ارایه کننده‌ی آنتی‌ژن باشند و پس از پیوند در برابر سیستم ایمنی میزبان نامرئی می‌شوند. هر دو نوع پیوند اتولوگ و آلوژن سلول‌های بنیادی مزانشیمی، اثرات درمانی را در مدل‌های آزمایشگاهی آسیب‌های نخاعی نشان داده‌اند که البته از نقطه نظر درمانی، سلول‌های اتولوگ بهتر از سلول‌های آلوژن عمل کرده‌اند. مطالعات بالینی انجام شده با سلول‌های بنیادی آلوژن به دلیل مسایل امنیتی نادرند. سازگاری Human leukocyte antigen (HLA) انسانی، می‌بایست در تمام آزمایش‌های بالینی آلوژنیک مورد بررسی قرار گیرد؛ چرا که پیوند سلول‌های بنیادی با HLA ناجور با دهنده، ایمن نمی‌باشد (۴۰).

راهبردهای بهینه‌سازی اثر درمانی سلول بنیادی

مسیر ورود سلول‌ها و محل تزریق: مسیر ورود سلول‌ها و پیوند آن‌ها، می‌توانند به یکی از سه روش تزریق داخل سیاهرگی (Intravenous)، داخل صفاقی (Intrathecal) و داخل نخاعی (Intramedullary) صورت پذیرد. دو روش اول، قدرت تهاجمی کمتری از روش سوم دارند. این روش‌ها، از اثر هدایت به منزل استفاده می‌نمایند؛ بدین معنا که سلول‌های بنیادی پیوند زده شده، می‌توانند به محل آسیب حرکت کنند. مطابق با گزارش‌های ارایه شده در زمینه‌ی حیوانات، تزریق داخل صفاقی جهت چسبندگی و جذب سلول‌ها به داخل محل آسیب دیده تأثیر بیشتری را در مقایسه با تزریق داخل سیاهرگی دارد، اما تزریق داخل صفاقی به تعداد بسیار زیادی از سلول‌های بنیادی نیاز دارد که به تعداد مناسبی به نخاع آسیب دیده دست پیدا کنند و چسبندگی تحت پرده‌ی عنکبوتیه، ممکن است مشکلی را برای سلول‌هایی که به محل هدف دست پیدا می‌کنند، ایجاد کند. در مرحله‌ی مزمن آسیب‌های نخاعی که در آن فرایند بهبود زخم به اتمام رسیده است، اثر هدایت به منزل وجود نخواهد داشت. بنابراین، تزریق مستقیم به محل ضایعه، مؤثرترین روش عرضه‌ی سلول‌های بنیادی در آسیب‌های نخاعی مزمن خواهد بود، حتی اگر احتمال نشتی مایع مغزی- نخاعی، هموراژی داخل نخاعی یا آسیب‌های عصبی دیگر در فرد بیمار وجود داشته باشد.

در مورد تزریق داخل نخاعی، تعیین محل تزریق پیوند سلول‌های بنیادی واجد اهمیت است. نخاع مجاور (Proximal) در بالای محل آسیب دیده محل مناسبی برای بقای سلول‌های بنیادی است، اما به دلیل فشار بافتی و آسیب به نخاع طبیعی، واجد محدودیت است. از طرف دیگر، مقدار کافی سلول‌های بنیادی مزانشیمی می‌توانند داخل خود حفره‌ی آسیب تزریق شوند، اما این ناحیه به دلیل کاهش جریان رگی، دشمن بقای این سلول‌ها به حساب می‌آید، اما در هر صورت، تزریق به حفره‌ای که در اثر له شدگی نخاع ایجاد شده است، در بهبودی زخم‌های گلیایی و نوعی پل زدن برای ترمیم آکسون‌ها کمک می‌نماید. بنابراین، برای دستیابی به مزایای تزریق در هر دو محل، تزریق را در هر دوی جایگاه‌های نخاع مجاور ناحیه‌ی طبیعی و ناحیه‌ی آسیب دیده انجام می‌دهند. گاهی علاوه بر تزریق داخل نخاعی، سلول‌های بنیادی تحت سخت شامه (Subdural) را نیز تزریق می‌کنند که با فرض اثر هدایت به منزلی به سمت نخاع، یعنی جایی که قبلش توسط تزریق داخل نخاعی مشخص گردیده است، مهاجرت کنند و تعداد سلول‌ها را به این طریق افزایش دهند (۱۳).

زمان پیوند سلول‌های بنیادی: مرحله‌ی حاد را به عنوان ۳ روز اول پس از آسیب‌های نخاعی و مرحله‌ی مزمن را نیز تا بیش از ۱۲ ماه پس از آن در نظر می‌گیرند. مرحله‌ی تحت حاد را نیز بین این مرحله در نظر می‌گیرند. بهبودی عصبی خودبه‌خودی، خیلی سریع و در طی سه ماه اول صورت می‌گیرد و پس از حدود ۱۲ ماه وارد مرحله‌ی پلاتو یا یکنواختی می‌گردد.

بلافاصله پس از آسیب‌های نخاعی در مرحله‌ی حاد، آبشارهای آسیب ثانویه‌ی متعددی که در اثر رادیکال‌های آزاد اکسیژن (Reactive oxygen species یا ROS)، ترانسمیترهای هیجانی و مولکول‌های التهابی ایجاد می‌گردد، محیط سمی را برای پیوند سلول‌های بنیادی ایجاد می‌کند. به علاوه، هیپوکسی که در اثر کاهش جریان‌دهی خون ایجاد می‌گردد نیز دشمن سلول‌های پیوندی محسوب می‌گردد.

در مورد مرحله‌ی مزمن، بافت زخم گلیایی به عنوان یک سد فیزیکی عمل می‌کند و با رشد مجدد آکسون‌ها مقابله می‌کند و گزارش‌ها حاکی از این هستند که رشد آکسونی کمتری در مرحله‌ی مزمن در مقایسه با حاد و تحت حاد اتفاق می‌افتد. پروتئین‌های

تحریک کننده‌ی رشد القا شده با آسیب نیز در مرحله‌ی مزمن کاهش پیدا می‌کنند. پس احتمال زنده ماندن سلول‌های پیوندی در مرحله‌ی مزمن بسیار کم است. در عوض، در مرحله‌ی تحت حاد، پاسخ ایمنی کاهش یافته و زخم گلیایی نیز هنوز تشکیل نشده است. در مرحله‌ی تحت حاد، میزان بقای سلول‌های بنیادی پیوندی حتی از مرحله‌ی حاد نیز بیشتر است. بنابراین، به نظر می‌رسد مرحله‌ی تحت حاد بهترین زمان برای انجام پیوند سلولی باشد (۱۳).

تبدیل مستقیم به سلول‌های عصبی

چنانچه گفته شد، این روش بسیار جذابی برای درمان بسیاری از بیماری‌ها، به ویژه آسیب‌های نخاعی به حساب می‌آید (۴۲-۴۱). به طور مثال، سلول‌های خون‌ساز (Hematopoietic) را به طور مستقیم از فیبروبلاست‌های پوستی انسان بدون ایجاد پرتوانی و از طریق بیان خارجی عوامل رونویسی هماتوپوئیتیک تولید کرده‌اند (۴۳). فیبروبلاست‌های جنینی موش را نیز به طور مستقیم با به کارگیری روش باز- برنامه‌ریزی به کاردیومیوسیت‌ها بدل کرده‌اند (۱۳). مطالعات متعددی تبدیل مستقیم سلول‌های کبد و پوست انسان و موش را به سمت نورون‌ها (که در اصطلاح سلول‌های عصبی القا شده نامیده می‌شوند) نشان داده‌اند و این کار را توسط بیان ترکیبی عوامل رونویسی اختصاصی رده‌ی عصبی به انجام رسانده‌اند (۴۶-۴۴). به نظر می‌رسد که عوامل باز- برنامه‌ریزی، باعث تغییر یافتن سرنوشت رده‌ها می‌گردند تا این که فنوتیپ‌های هیبرید را القا نمایند؛ هر چند که سلول‌های عصبی القا شده، هنوز مقدار کمی از حافظه‌ی اپی‌ژنتیک سلول‌های دهنده‌ی خود را نگه داشته‌اند (۴۴). تبدیل سلول‌های بالغ به همدیگر که متعلق به رده‌های مختلف جنینی هستند، توسط فرایند تراتمایزی (Transdifferentiation) القا شده صورت می‌گیرد؛ بدون این که نیازی به ایجاد پرتوانی بوده باشد. این روش، ابزار جدیدی را برای تغییر سرنوشت سلول‌های بالغ در اختیار دانشمندان قرار می‌دهد (۴۷).

Lujan و همکاران به تازگی نشان داده اند که فیبروبلاست‌های جنین موشی، می‌توانند به طور مستقیم به سلول‌های پیش‌ساز عصبی خود بازسازی شونده تبدیل شوند که قادر به تولید تعداد بسیار زیادی از سلول‌های نورون و گلیا می‌باشند (۴۸). مرحله‌ی بعد این است که تعیین کنیم «آیا چنین سلول‌های پیش‌ساز عصبی القا شده‌ای (iNPC یا Iinduced neural progenitor cell) را می‌توان از فیبروبلاست‌های انسان بالغ تولید نمود یا خیر؟» و این که «آیا این سلول‌ها واجد ایمنی لازم می‌باشند؟». این پیشرفت‌های اخیر در زیست‌شناسی سلول‌های بنیادی بیان می‌کند که پرتوانی بیش از این پیش‌نیازی برای باز- برنامه‌ریزی سلول بنیادی نخواهد بود. این روش جایگزین برای باز- برنامه‌ریزی سلولی درمان‌های جایگزینی سلول‌های اتولوگ از مشکلات مرتبط با کاربرد سلول‌های بنیادی پرتوانی همچون تومورزایی جلوگیری خواهد کرد، اما هنوز، تحقیقات بسیاری به منظور فهم و مشخص شدن کامل فرایند تبدیل مستقیم مورد نیاز است.

جهت‌گیری‌های جدید درمان‌های بر پایه‌ی سلول‌های بنیادی برای آسیب‌های نخاعی

سلول‌درمانی ترکیبی با ژن‌درمانی: راهبرد پایه‌ای که در ژن‌درمانی مورد استفاده قرار می‌گیرد، انتقال ژن‌های خاص واجد اثر درمانی به محل آسیب و ایجاد ریز محیط مناسب برای ترمیم نخاع می‌باشد. سلول‌های بنیادی تغییر یافته‌ی ژنتیکی، نه تنها قادرند تا سلول‌های عصبی آسیب دیده را جایگزین نمایند، بلکه می‌توانند عوامل نوروتروفیک خاصی را ترشح نمایند تا چرخه‌ی عصبی را در نخاع بازسازی نمایند (۴۹). ممکن است با پیداکردن ویژگی‌های ژنتیکی برخی حیوانات همچون ماهی قزل‌آلا که قادر به بازسازی کامل نخاع خود پس از ایجاد آسیب هستند، بتوان پس از آسیب‌های نخاعی ژن‌های مورد نیاز ترمیم عصبی را به کمک ویروس‌ها، به محل ضایعه انتقال داد و بازسازی آکسون و بهبود عملکردی را افزایش داد، اما در هر صورت، ویروس‌هایی که جهت انتقال برخی ژن‌ها مورد استفاده قرار می‌گیرند، اغلب در مجاورت پروموترهای ژن‌ها ادغام (Integrate) می‌شوند و موجب تغییر الگوی بیانی ژن‌های اندوژن نزدیک و در نتیجه، تشکیل تومور می‌گردند. بنابراین، سلول‌های بنیادی می‌توانند به عنوان بهترین گزینه برای انتقال اطلاعات ژنتیکی مورد استفاده قرار بگیرند (۵۰). ایمنی این سلول‌های بنیادی مهندسی ژنتیک شده، می‌بایست قبل از این که بتواند در بررسی‌های بالینی به کار رود، تحت مطالعات حیوانی گسترده‌ای قرار بگیرد (۵۳-۵۱).

درمان با سلول‌های بنیادی ترکیبی با داربست‌های (Scaffolds) مهندسی شده‌ی بافتی: داربست‌های مهندسی شده‌ی بافتی، با سازگاری بافتی مناسب، به عنوان پلی می‌توانند نقص ایجاد شده در اثر حفره و بافت‌های زخم گلیایی را پر کنند و بازسازی آکسون‌ها را با بهبود ریزمحیط آن‌ها به پیش ببرند. ترکیب کامل سلول‌های بنیادی و مواد مهندسی شده‌ی بافتی به راحتی حاصل نمی‌شود. به منظور ساخت داربست‌های ایده‌آلی که از آن‌ها سلول‌های بنیادی پیوند زده شده بتوانند به داخل بافت نخاع میزبان مهاجرت کنند و سلول‌های عصبی و آکسون‌ها بتوانند از بافت میزبان به داخل داربست رشد نمایند، تحقیقات فراوانی را طلب می‌نماید (۵۵-۵۴).

استفاده‌ی ترکیبی از انواع متفاوتی از سلول‌های بنیادی: مطالعات متعددی ترکیب پیوند چند نوع سلول بنیادی متفاوت را مؤثرتر از پیوند یک نوع سلول در ترمیم نخاع پس از آسیب‌های نخاعی می‌دانند.

جدول ۱. خلاصه‌ای از مزایا و معایب انواع سلول بنیادی بالقوه برای آسیب‌های نخاعی

	iNPC	iPSC	MSC		HSC/BM-MNC	SKP	NSPC		ESC	
			مشتق از مغز استخوان	سایر منابع			بالغ	جنینی		
دسترسی	بله	بله	بله	بله	بله	بله	خیر	بله	بله	بله
سهولت استخراج	بله	خیر	بله	بله	بله	بله	خیر	خیر	خیر	خیر
دهنده‌های اتولوگ	بله	بله	بله	بله	بله	بله	خیر	خیر	خیر	خیر
جنبه‌های اخلاقی	خیر	خیر	خیر	خیر	خیر	خیر	خیر	بله	بله	بله
قدرت تمایز	عصبی	پرتوان	غیر نورونی و به طور بالقوه نورونی		غیر نورونی و به طور بالقوه نورونی	تنها غیر نورونی و میلین محیطی	عصبی	عصبی	پرتوان	
توموزایی	ناشناخته	بله	خیر	ناشناخته	خیر	ناشناخته	خیر	برخی	بله	
گرایش به محل آسیب	ناشناخته	ناشناخته	بله	بله	بله	ناشناخته	بله	بله	ناشناخته	
کارایی مطالعات پیش‌بالینی	ناشناخته	بله، برای پیش‌کلون‌ها	نامتجانس	بله، در بسیاری موارد	بله، تعدادی	بله، اما تعداد کم	بله، در بسیاری	نامتناجس	بله، در برخی مطالعات	
ایمنی در آزمایش‌های انسانی	آزمایش نشده	آزمایش نشده	بله	بله	بله	آزمایش نشده	آزمایش نشده	شرکت سلول‌های بنیادی	بله، برای آزمایش‌های بالینی OPC مشتق از ESC	

iNPC: Incuced neural precursor cell; iPSC: Induced pleuripotent stem cell; MSC: Mesenchymal stem cell; HSC/BM-MNC: Hematopoietic stem cell/Bone marrow-Mononucleated cell; SKP: Skin-derived precursor; NSPC: Neural stem progenitor cell; ESC: Embryonic stem cell

امکان دارد که انواع متفاوت سلول‌ها، انواع مختلفی از عوامل نوروتروفیک را ترشح کنند و بازسازی آکسون را در ناحیه‌ی آسیب دیده به پیش ببرند. هنوز تا پیدا کردن یک ترکیب بهینه از انواع سلول‌های بنیادی، میزان و تراکم هر یک از آن‌ها، مسیر طولانی پیش روی محققان است (۵۶).

آژانس‌های حفاظتی

در آمریکا، طراحی آزمایش‌های بالینی به منظور تعیین ایمنی و اثرگذاری درمان با سلول بنیادی توسط سازمان غذا و داروی ایالات متحده تنظیم می‌گردد. سازمان غذا و دارو، دستورالعمل‌های شفافی را به منظور درمان با سلول بنیادی مقرر کرده است که از فارماکولوژی و تاکسیکولوژی گرفته تا تولید محصولات بر پایه‌ی سلول و بافت، پیوند آلوژنیک و زنوژنیک و روش‌های جراحی را شامل می‌شود. پیوندهای سلول‌های بنیادی، می‌بایست از نظر استریل بودن، خلوص، قابلیت، ماهیت، پایداری، ایمنی و کارایی به طور کامل مشخص باشند.

به دلایل پیش‌گفته، در پانل‌های همگانی این مسأله بسیار اهمیت دارد که بیماران در درمان‌های تجربی خارج از آزمایش‌های بالینی رسمی شرکت نکنند (۳۷).

جدول ۱، خلاصه‌ای از تمامی موانع و نیز موارد پر اهمیت در سلول‌درمانی را که تا کنون برای انواع سلول‌های مختلف در سطوح مختلف آزمایشگاهی، پیش‌بالینی و بالینی به دست آمده است، ارایه می‌دهد (۱۳).

نتیجه‌گیری

سلول بنیادی، به دلیل تکثیر فراوان و خود بازسازی، روش امیدوار کننده‌ای در درمان آسیب‌های نخاعی به حساب می‌آید. سلول‌های بنیادی، می‌توانند به یکی از چهار روش جایگزینی اعصاب آسیب دیده، حفاظت عصبی با ترشح عوامل، افزایش ترمیم آکسون‌ها و تشکیل سیناپس و افزایش سنتز میلین، محیط انعطاف‌پذیری را جهت بهبود عملکردی در آسیب‌های نخاعی ایجاد نمایند. پیشرفت‌های فراوانی در زمینه‌ی سلول‌درمانی در سه سطح آزمایشگاهی، پیش‌بالینی

و بالینی تا کنون حاصل شده‌اند، اما برای این که یک روش درمانی در نهایت به سطح بالینی وارد گردد، باید یک سری موانع بدین شرح از سر راه برداشته شوند: تومورزایی، به ویژه برای سلول‌های بنیادی پرتوان (اعم از جنینی و القا شده)، عدم دسترسی به ویژه برای سلول‌های بنیادی عصبی، رد ایمنی برای سلول‌های بنیادی جنینی و عصبی که هم پیوند خارجی و هم بافت آسیب دیده‌ی داخلی را تخریب می‌نماید، تمایز به سلول‌های غیر هدف و ایجاد مشکلاتی مانند درد و ... به ویژه برای انواع سلول‌های بنیادی پرتوان، تعداد بالای سلول پیوندی و مشکلات اقتصادی مربوط به خلوص سلول‌های پیوندی که باید عاری از هر گونه سلول پرتوان باشند. دسته‌ی دوم موانع در سطح آزمایش‌های بالینی در بیماران است که شامل تعداد کم بیماران، یکسان نبودن شرایط بیماری در همه‌ی آن‌ها در یک روش درمانی، عدم وجود شاهد و استفاده از بیماران در سطح A در طبقه‌بندی American Spinal Injury Association (ASIA) است که بهبودی نامحسوسی را نشان می‌دهند و دیگری، زمان طولانی مورد نیاز برای ارزیابی کارایی بالینی بیماران می‌باشد.

به نظر می‌رسد که با توجه به پیشینه‌ی بسیار طولانی کاربرد و ایمن بودن سلول های مغز استخوان، بتوان سلول‌های بنیادی مزانشیمی از نوع اتولوگ را به عنوان بهترین کاندیدا در روش سلول‌درمانی آسیب‌های نخاعی به حساب آورد. در صورت پیشرفت‌های لازم در زمینه‌ی روش نوین تبدیل مستقیم سلول‌های سوماتیک به سلول‌های عصبی، می‌توان آن را در آینده به عنوان ایده‌آل‌ترین روش جهت سلول‌درمانی آسیب‌های نخاعی به کار گرفت. با توجه به منابع، بهترین زمان برای تزریق، مرحله‌ی تحت حاد و بهترین مسیر تزریق، تزریق اینتراتکال می‌باشند که بهترین اثر درمانی را روی بیماری دارند. در نهایت، جهت‌گیری‌های جدید درمان با سلول‌های بنیادی، به سمت درمان‌های ترکیبی مانند ترکیب با ژن‌درمانی، داربست‌ها و مواد زیستی و ترکیبی متفاوت از انواع سلول بنیادی، در حال پیشرفت است.

تشکر و قدردانی

نویسنده‌ی این مقاله از جناب آقای دکتر سید جواد مولی بابت آموزه‌های ارزشمند ایشان در ابعاد و زمان‌های مختلف کمال تشکر و قدردانی را ابراز می‌نماید. همچنین، از همکاران در آزمایشگاه ژنتیک دانشگاه تربیت مدرس که قسمتی از آزمایش‌های سلول‌درمانی و ژن‌درمانی پایه‌ای در آن جا به انجام رسید، سپاسگزاری می‌گردد.

References

1. Oh SK, Jeon SR. Current concept of stem cell therapy for spinal cord injury: A review. Korean J Neurotrauma 2016; 12(2): 40-6.
2. Richardson PM, McGuinness UM, Aguayo AJ. Peripheral nerve autografts to the rat spinal cord: Studies with axonal tracing methods. Brain Res 1982; 237(1): 147-62.
3. Bregman BS, Reier PJ. Neural tissue transplants rescue axotomized rubrospinal cells from retrograde death. J Comp Neurol 1986; 244(1): 86-95.
4. Siahmard Z, Alaei H, Reisi P, Pilehvarian A. Evaluation of the effects of red grape juice on Alzheimer's disease in rats. J Isfahan Med Sch 2012; 29(167): 2383-90. [In Persian].
5. Ghorbani Alvanegh A, Tavallaei M, Edalat H. Evaluating the epigenetic effects of the miR17/92 cluster in noninvasive screening of genetically-based respiratory diseases. J Mil Med 2018; 20(1): 116-26. [In Persian].
6. Alvanegh AG, Edalat H, Fallah P, Tavallaei M. Decreased expression of miR-20a and miR-92a in the serum from sulfur mustard-exposed patients during the chronic phase of resulting illness. Inhal Toxicol 2015; 27(13): 682-8.
7. Ansari MH, Irani S, Edalat H, Amin R, Mohammadi RA. Deregulation of miR-93 and miR-143 in human esophageal cancer. Tumour Biol 2016; 37(3): 3097-103.
8. Aasdi A, Erfanian Omidvar A. Restoring the stepping-like movement in spinal rat by electrical micro-stimulation of motor primitive blocks. J Isfahan Med Sch 2013; 31(250): 1324-38. [In Persian].
9. Esfandiary E. The effects of traditional wooden toothbrush on improvement of constipation in patients with spinal cord injury. J Isfahan Med Sch 2014; 31(263): 1994-6. [In Persian].
10. Esrafilian A, Karimi MT, Amiri P, Sadigh MJ. Walking performance of subjects with spinal cord injury using the new MTK reciprocal gait orthosis. J Isfahan Med Sch 2012; 30(185): 465-76. [In Persian].
11. Mousavi SA, Kooshki M, Mehrabi Kooshki A. Physical and mental illness in capable in compare to disable veterans with spinal cord injury. J Isfahan Med Sch 2011; 29(145): 831-9. [In Persian].
12. Kajouri A, Mojtahedi H, Salamat MR, Marandi SM, Siavash M. Comparison of bone mineral density of athletes and non-athletes in spinal cord injured veterans. J Isfahan Med Sch 2012; 30(176): 40-50. [In Persian].
13. Mothe AJ, Tator CH. Advances in stem cell therapy for spinal cord injury. J Clin Invest 2012; 122(11): 3824-34.
14. Muheremu A, Peng J, Ao Q. Stem cell based therapies for spinal cord injury. Tissue Cell 2016; 48(4): 328-33.
15. Deng J, Zhang Y, Xie Y, Zhang L, Tang P. Cell Transplantation for Spinal Cord Injury:

Tumorigenicity of Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Neural Stem/Progenitor Cells. Stem Cells Int 2018; 2018: 5653787.
16. Lee-Kubli CA, Lu P. Induced pluripotent stem cell-derived neural stem cell therapies for spinal cord injury. Neural Regen Res 2015; 10(1): 10-6.
17. Zhang F. Structure-function evaluation of stem cell therapies for spinal cord injury. Curr Stem Cell Res Ther 2018; 13(3): 202-14.
18. Alsanie WF, Niclis JC, Petratos S. Human embryonic stem cell-derived oligodendrocytes: Protocols and perspectives. Stem Cells Dev 2013; 22(18): 2459-76.
19. Thomas KE, Moon LD. Will stem cell therapies be safe and effective for treating spinal cord injuries? Br Med Bull 2011; 98: 127-42.
20. Kim SU, Lee HJ, Kim YB. Neural stem cell-based treatment for neurodegenerative diseases. Neuropathology 2013; 33(5): 491-504.
21. Zhu Y, Uezono N, Yasui T, Nakashima K. Neural stem cell therapy aiming at better functional recovery after spinal cord injury. Dev Dyn 2018; 247(1): 75-84.
22. Lo B, Parham L. Ethical issues in stem cell research. Endocr Rev 2009; 30(3): 204-13.
23. Schimke MM, Marozin S, Lepperdinger G. Patient-specific age: The other side of the coin in advanced mesenchymal stem cell therapy. Front Physiol 2015; 6: 362.
24. Martinez AM, Goulart CO, Ramalho BS, Oliveira JT, Almeida FM. Neurotrauma and mesenchymal stem cells treatment: From experimental studies to clinical trials. World J Stem Cells 2014; 6(2): 179-94.
25. Doulames VM, Plant GW. Induced pluripotent stem cell therapies for cervical spinal cord injury. Int J Mol Sci 2016; 17(4): 530.
26. Nagoshi N, Okano H. Applications of induced pluripotent stem cell technologies in spinal cord injury. J Neurochem 2017; 141(6): 848-60.
27. Chhabra HS, Sarda K. Clinical translation of stem cell based interventions for spinal cord injury - Are we there yet? Adv Drug Deliv Rev 2017; 120: 41-9.
28. Angelos MG, Kaufman DS. Pluripotent stem cell applications for regenerative medicine. Curr Opin Organ Transplant 2015; 20(6): 663-70.
29. Bulic-Jakus F, Katusic BA, Juric-Lekic G, Vlahovic M, Sincic N. Teratoma: From spontaneous tumors to the pluripotency/malignancy assay. Wiley Interdiscip Rev Dev Biol 2016; 5(2): 186-209.
30. Ng TK, Fortino VR, Pelaez D, Cheung HS. Progress of mesenchymal stem cell therapy for neural and retinal diseases. World J Stem Cells 2014; 6(2): 111-9.
31. Dlouhy BJ, Awe O, Rao RC, Kirby PA, Hitchon PW. Autograft-derived spinal cord mass following olfactory mucosal cell transplantation in a spinal cord injury patient: Case report. J Neurosurg Spine 2014; 21(4): 618-22.
32. Jin X, Lin T, Xu Y. Stem cell therapy and immunological rejection in animal models. Curr Mol Pharmacol 2016; 9(4): 284-8.
33. Hofstetter CP, Holmstrom NA, Lilja JA, Schweinhardt P, Hao J, Spenger C, et al. Allodynia limits the usefulness of intraspinal neural stem cell grafts; directed differentiation improves outcome. Nat Neurosci 2005; 8(3): 346-53.
34. Hendricks WA, Pak ES, Owensby JP, Menta KJ, Glazova M, Moretto J, et al. Predifferentiated embryonic stem cells prevent chronic pain behaviors and restore sensory function following spinal cord injury in mice. Mol Med 2006; 12(1-3): 34-46.
35. Shihabuddin LS, Horner PJ, Ray J, Gage FH. Adult spinal cord stem cells generate neurons after transplantation in the adult dentate gyrus. J Neurosci 2000; 20(23): 8727-35.
36. Song H, Stevens CF, Gage FH. Astroglia induce neurogenesis from adult neural stem cells. Nature 2002; 417(6884): 39-44.
37. Wyatt LA, Keirstead HS. Stem cell-based treatments for spinal cord injury. Prog Brain Res 2012; 201: 233-52.
38. Reeves A, Keirstead HS. Stem cell based strategies for spinal cord injury repair. Adv Exp Med Biol 2012; 760: 16-24.
39. Oliveri RS, Bello S, Biering-Sorensen F. Mesenchymal stem cells improve locomotor recovery in traumatic spinal cord injury: systematic review with meta-analyses of rat models. Neurobiol Dis 2014; 62: 338-53.
40. Volarevic V, Erceg S, Bhattacharya SS, Stojkovic P, Horner P, Stojkovic M. Stem cell-based therapy for spinal cord injury. Cell Transplant 2013; 22(8): 1309-23.
41. Janowska J, Gargas J, Ziemka-Nalecz M, Zalewska T, Buzanska L, Sypecka J. Directed glial differentiation and transdifferentiation for neural tissue regeneration. Exp Neurol 2018. [Epub ahead of print].
42. Pesaresi M, Sebastian-Perez R, Cosma MP. Dedifferentiation, transdifferentiation and cell fusion: In vivo reprogramming strategies for regenerative medicine. FEBS J 2018. [Epub ahead of print].
43. Szabo E, Rampalli S, Risueno RM, Schnerch A, Mitchell R, Fiebig-Comyn A, et al. Direct conversion of human fibroblasts to multilineage blood progenitors. Nature 2010; 468(7323): 521-6.
44. Marro S, Pang ZP, Yang N, Tsai MC, Qu K, Chang HY, et al. Direct lineage conversion of terminally differentiated hepatocytes to functional neurons. Cell Stem Cell 2011; 9(4): 374-82.
45. Son EY, Ichida JK, Wainger BJ, Toma JS, Rafuse VF, Woolf CJ, et al. Conversion of mouse and human fibroblasts into functional spinal motor neurons. Cell Stem Cell 2011; 9(3): 205-18.
46. Vierbuchen T, Ostermeier A, Pang ZP, Kokubu Y, Sudhof TC, Wernig M. Direct conversion of fibroblasts to functional neurons by defined factors. Nature 2010; 463(7284): 1035-41.
47. Masip M, Veiga A, Izpisua Belmonte JC, Simon C. Reprogramming with defined factors: from induced pluripotency to induced transdifferentiation. Mol Hum Reprod 2010; 16(11): 856-68.
48. Lujan E, Chanda S, Ahlenius H, Sudhof TC, Wernig M. Direct conversion of mouse fibroblasts to self-renewing, tripotent neural precursor cells. Proc Natl Acad Sci U S A 2012; 109(7): 2527-32.
49. Elliott D, I, Tam R, Sefton MV, Shoichet MS. Cell and biomolecule delivery for tissue repair and regeneration in the central nervous system. J Control Release 2014; 190: 219-27.
50. Mojadadi MSh, Golmohammadi R, Khanahmad H,

Gholami O. Evaluating the effect of IL-27-transfected mesenchymal stem cells on certain histological and immunological parameters in a mouse model of experimental autoimmune encephalomyelitis. J Isfahan Med Sch 2013; 31(249): 1270-84. [In Persian].

51. Edalat H, Hajebrahimi Z, Movahedin M, Tavallaei M, Amiri S, Mowla SJ. p75NTR suppression in rat bone marrow stromal stem cells significantly reduced their rate of apoptosis during neural differentiation. Neurosci Lett 2011; 498(1): 15-9.

52. Edalat H, Hajebrahimi Z, Pirhajati V, Movahedin M, Tavallaei M, Soroush MR, et al. Transplanting p75-suppressed bone marrow stromal cells promotes functional behavior in a rat model of spinal cord injury. Iran Biomed J 2013; 17(3): 140-5.

53. Edalat H, Hajebrahimi Z, Pirhajati V, Tavallaei M, Movahedin M, Mowla SJ. Exogenous expression of Nt-3 and TrkC genes in bone marrow stromal cells elevated the survival rate of the cells in the course of neural differentiation. Cell Mol Neurobiol 2017; 37(7): 1187-94.

54. Eve DJ. Disease and stem cell-based analysis of the 2014 ASNTR meeting. Cell Med 2015; 7(3): 133-42.

55. Fan L, Liu C, Chen X, Zou Y, Zhou Z, Lin C, et al. Directing induced pluripotent stem cell derived neural stem cell fate with a three-dimensional biomimetic hydrogel for spinal cord injury repair. ACS Appl Mater Interfaces 2018; 10(21): 17742-55.

56. Ruff CA, Wilcox JT, Fehlings MG. Cell-based transplantation strategies to promote plasticity following spinal cord injury. Exp Neurol 2012; 235(1): 78-90.

DOI: *10.22122/jims.v36i501.10981* *Published by Vesnu Publications*

Journal of Isfahan Medical School **Vol. 36, No. 501, 1st Week, January 2019**

Received: 03.11.2018 Accepted: 09.12.2018 Published: 22.12.2018

Cell Therapy and Gene Therapy in Spinal Cord Injuries

Houri Edalat[1]

Review Article

Abstract

Stem cells are counts as a promising tool for treating spinal cord injury (SCI), due to their high proliferation and self-renewal capacities. Many advances in the field of gene therapy and in particular cell therapy of SCI have been made at three levels of experimental, pre-clinical, and clinical practice, owing to the multiple capabilities of stem cells. But, in order to find a therapeutic approach to ultimately reach the clinical level, a number of barriers, such as ethical, tumorigenicity, immune rejection, differentiation to non-intended cells, and clinical-trial-associated problems must be resolved. Many strategies for optimization of the route, location, and time of cell administration have also been developed in this field. Literature reveals that mesenchymal stem cells (MSCs) have the most prominent benefit for clinical applications, compared with other types of stem cells. However, it appears that the recent method of in-vitro trans-differentiation of somatic cells has the potential to substitute the current beneficial MSC transplantation method, in the near future. According to the complex pathophysiology of SCI, the combination therapies (that is simultaneous application of different treatment approaches such as cell therapy, gene therapy, simultaneous application of several types of cells in combination with nanomaterial scaffolds, and ...) are considered to be more useful in SCI treatments rather than single therapies. Finally, it should be noted that due to the safety problems attributed to cell and gene therapy application, patients are not recommended to participate in experimental treatments other than formal clinical trials.

Keywords: Spinal cord injuries, Cell therapy, Gene therapy

Citation: Edalat H. **Cell Therapy and Gene Therapy Applications in Spinal Cord Injury.** J Isfahan Med Sch 2019; 36(501): 1297-307.

1- PhD in Molecular Genetics, Human Genetics Research Center, Baqiatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran
Corresponding Author: Houri Edalat, Email: h597782@yahoo.com

View publication stats