مجله علوم پزشکی رازی دوره ۲۶، شماره ۸، آبان ۱۳۹۸ http://rjms.iums.ac.ir

مقاله پژوهشی

سلول درمانی به عنوان یک پتانسیل بالقوه برای درمان بیماری پارکینسون

سعید باقری محمدی: دانشجوی دکتری تخصصی فیزیولوژی پزشکی، گروه فیزیولوژی و نوروفیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
(*نویسنده مسئول). bagherimohammadi-sa@sbmu.ac.ir
مهدی نورالدینی: دانشیار و متخصص فیزیولوژی پزشکی، مرکز تحقیقات فیزیولوژی، گروه علوم سلولی کاربردی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، کاشان، ایران
بهرنگ علنی: استادیار و متخصص علوم سلولی کاربردی، گروه علوم سلولی کاربردی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، کاشان، ایران

چکیده

زمینه و هدف: درمان بیماری پارکینسون برای پزشکان، بیماران و خانواده‌ها و برای جامعه هدفی مهم می‌باشد. در مطالعات تجربی برای درمان بیماری پارکینسون عموماً از سلول‌های بنیادی استفاده شده است. سلول‌های بنیادی آندومتر انسانی نوعی از سلول‌های آماده و در دسترس هستند که برای تولید نورون‌های دوپامینرژیک استفاده می‌شوند. هدف از انجام این مطالعه بررسی اثرات درمانی کاربرد داخل بینی سلول‌های بنیادی آندومتر بر موش‌های آزمایشگاهی مدل پارکینسون می‌باشد.

روش کار: مطالعه‌ی انجام گرفته از نوع تجربی بوده است. در این تحقیق، از ۲۸ سر موش نر با محدوده‌ی وزنی ۳۰-۲۵ گرم در ۴ گروه استفاده شده است. در روزهای ۳۰، ۶۰، ۹۰ و ۱۲۰ پس از سلول درمانی، رفتار چرخشی موش‌ها مورد ارزیابی قرار گرفت. همچنین برای بررسی تمایز سلول‌های بنیادی به سلول‌های عصبی از رنگ‌آمیزی ایمونوهیستوشیمی به‌وسیله‌ی آنتی‌بادی Nestin استفاده شد.

یافته‌ها: نتایج حاکی از آن است که سلول‌های بنیادی اندومتر انسانی به کاربرده شده در داخل بینی توانستند باعث کاهش چرخش موش‌های پارکینسونی بشوند. به علاوه این سلول‌ها توانستند به سلول‌های عصبی تمایز پیدا کنند.

نتیجه‌گیری: شواهد مطالعه حاضر نشان می‌دهد که سلول‌های بنیادی اندومتر انسانی با باز کردن یک راهکار درمانی برای بیماری پارکینسون می‌توانند علائم حرکتی آن را بهبود ببخشند.

تعارض منافع: گزارش نشده است.
منبع حمایت کننده: دانشگاه علوم پزشکی کاشان

کلیدواژه‌ها
سلول‌های بنیادی آندومتر،
بیماری پارکینسون،
کاربرد داخل بینی،
سلول درمانی

تاریخ دریافت: ۹۸/۰۳/۲۰
تاریخ پذیرش: ۹۸/۰۷/۰۸

شیوه استناد به این مقاله:
Bagheri-Mohammadi S, Noureddini M, Alani B. Stem cell therapies as potential candidates in Parkinson's disease treatment. Razi J Med Sci. 2019;26(8):56-67.

*انتشار این مقاله به‌صورت دسترسی آزاد مطابق با CC BY-NC-SA 3.0 صورت گرفته است.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-06-26]
[DOR: 20.1001.1.22287043.1398.26.8.5.9]

Razi Journal of Medical Sciences.2019;26(8):56-67. http://rjms.iums.ac.ir

Original Article

Stem cell therapies as potential candidates in Parkinson's disease treatment

Saeid Bagheri-Mohammadi, PhD Student in Medical Physiology, Department of Physiology and Neurophysiology Research Center, School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran (*Corresponding author). bagherimohammadi-sa@sbmu.ac.ir

Mahdi Noureddini, Associate Professor of Medical Physiology, Physiology Research Centre, Department of Applied Cell Sciences, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, Iran

Behrang Alani, Assistant Professor of Applied Cell Sciences, Department of Applied Cell Sciences, Faculty of Medicine, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, Iran

Abstract

Background: Treatment of Parkinson's Disease (PD) has an important aim for the physicians, patients and families, and for the society. The experimental research by cell therapy for PD has commonly used stem cells as the donor source. Human Endometrial Derived Stem Cells (HEDSCs), a readily obtainable type of mesenchymal stem-like cell was used to generate Dopaminergic (DA) neurons. The aim of this study was to investigate the therapeutic effect of intranasal administration of endometrial stem cells in mouse model of PD.

Methods: In this investigation, for evaluation therapeutic efficacy of intranasal administration of HEDSCs in 6-OHDA induced mouse model of PD, 28 male mice weighting 25-30 gr were divided into 4 groups. On days 30, 60, 90, and 120 post stem cells administrated, the rotational behavior was measured. The animal received an intraperitoneal injection of apomorphine (0.5 mg/kg), and was placed in an opaque cylinder. Also, to evaluate differentiation of HEDSCs in to the neural cells in mice brain, immunohistochemistry staining by using human neural Nesti was performed.

Results: The result indicated that the intranasal administration of HEDSCs could decrease rotational behavioral compared with control group significantly post cell therapy in mouse model of PD. Besides, endometrial stem cells could differentiate into neural cells.

Conclusion: We provide evidence that HEDSCs by opening a therapeutic way to PD treatment can improve rotational behavior in treated animals.

Conflicts of interest: None

Funding: Kashan University of Medical Sciences

Keywords

Endometrial stem cell, Parkinson's disease, Intranasal delivery, Cell therapy

Received: 10/06/2019

Accepted: 30/09/2019

Cite this article as:

Bagheri-Mohammadi S, Noureddini M, Alani B. Stem cell therapies as potential candidates in Parkinson's disease treatment. Razi J Med Sci. 2019;26(8):56-67.

*This work is published under CC BY-NC-SA 3.0 licence.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-06-26]

[DOR: 20.1001.1.22287043.1398.26.8.5.9]

مقدمه

بیماری پارکینسون شایع‌ترین اختلال حرکتی در جهان و پس از بیماری آلزایمر دومین بیماری پیش‌رونده و تخریب‌گر سیستم عصبی است. شیوع بیماری پارکینسون در دوران سالمندی بیشتر است و در واقع مهم‌ترین عامل خطرزا در آن افزایش سن است (۱، ۲). با افزایش سن افراد، احتمال ابتلا به بیماری پارکینسون افزایش می‌یابد و در ۱ تا ۲ درصد افراد بالای ۶۰ سال مشاهده می‌شود (۳، ۴). نسبت مبتلایان مرد به زن در این بیماری سه به دو می‌باشد (۵).

بیماری پارکینسون به‌تدریج ظاهر می‌شود، مشخصه نوروپاتولوژی این بیماری تخریب نورون‌های دوپامینرژیک موجود در هسته جسم سیاه مغز میانی است. ولی علائم بالینی این بیماری تقریباً به دنبال از بین رفتن حدود ۶۰ تا ۸۰ درصد از نورون‌های دوپامینرژیک جسم سیاه بروز می‌نماید (۶). سلول‌های عصبی در هسته جسم سیاه مغز میانی، ماده‌ای به نام دوپامین ترشح می‌کنند که پیام‌های عصبی را از مغز میانی به بخش دیگری از مغز به نام نئواستریاتوم از طریق مسیر نیگرواستریاتال می‌برد و این مسیر در هماهنگی حرکات بدن نقش دارد. هنگامی که سلول‌های ترشح‌کننده دوپامین در مغز میانی از بین می‌روند، سایر مراکز کنترل‌کننده حرکات بدن نامنظم کار می‌کنند و این اختلال در مراکز کنترل بدن، باعث به وجود آمدن علائم بیماری پارکینسون می‌شود (۷، ۸). این بیماری دارای علائم حرکتی و غیر حرکتی می‌باشد (۹). علائم بیماری پارکینسون در مراحل اولیه، ملایم و بیشتر اوقات در یک سمت بدن دیده می‌شوند و گاهی حتی احتیاج به درمان پزشکی ندارند.

علائم کلینیکی یا نشانه‌های عصبی این بیماری شامل مشکل در شروع حرکت، کُندی در شروع حرکت، کاهش توانایی انتقال بین الگوهای حرکتی مختلف، سختی عضلانی در بازوها، پاها و تنه، عدم پایداری وضعیتی و یک لرزش در هنگام استراحت با فرکانس حدود ۶-۵ هرتز می‌باشد (۱۰، ۱۱). علائم غیر حرکتی مانند افسردگی، اختلال خواب و اختلال در عملکرد سیستم اتونوم است (۱۲، ۱۳).

طیف وسیعی از درمان‌ها از جمله داروئی، جراحی و تحریک عمیق مغزی جهت کاهش علائم بیماری پارکینسون انجام شده است، ولی هیچ کدام نتوانسته‌اند جایگزین نورون‌های از دست رفته شده و مانع پیشرفت بیماری شوند. در سال‌های اخیر استفاده از سلول‌های بنیادی جهت درمان بیماری‌های سیستم عصبی از جمله بیماری پارکینسون در مدل‌های حیوانی افزایش یافته و امیدهای فراوانی را برای درمان آسیب‌های شبکه‌ی عصبی ایجاد نموده است. این درمان‌ها در انسان هم به‌طور محدود انجام شده است (۵، ۶). هرچند مشکلات زیادی در مورد کاربرد موفقیت‌آمیز سلول‌های بنیادی وجود دارد. به عنوان مثال، سد خونی مغزی یکی از موانع اصلی انتقال سلول‌های بنیادی به مغز بعد از کاربرد سیستمیک آن‌ها می‌باشد. پیوند یا تزریق مستقیم این سلول‌ها به داخل مغز نیز ازلحاظ استراتژی و کاربرد کلینیکی آسان نبوده و ممکن است منجر به آسیب‌های مغزی شود. لذا، یافتن روشی مناسب همراه با کارایی بالا و با حداقل آسیب مغزی برای کاربرد سلول‌های بنیادی جهت درمان بیماری‌های سیستم عصبی، در حال انجام است. ازجمله‌ی این روش‌ها کاربرد داخل بینی سلول‌های بنیادی می‌باشد که یک روش غیرتهاجمی و مؤثر برای تحویل داروها، ویروس‌های حاوی وکتورها و یا حتی فاژها به درون مغز می‌باشد. طبق مطالعات اخیر سلول‌های بنیادی قادر به تمایز به نورون‌ها در محیط کشت و بدن موجود زنده بوده و به همین دلیل استفاده از آن‌ها در درمان بیماری‌های مختلف عصبی از قبیل آلزایمر، پارکینسون، مالتیپل اسکلروزیس، آمیلوتروفیک لترال اسکلروزیس و همچنین آسیب‌های فیزیکی مغزی- نخاعی اهمیت بالایی یافته است (۷، ۸) تا از یک طرف از سلول‌های باقیمانده نگهداری کرده و مانع پیشرفت بیماری شوند و از طرف دیگر با تبدیل به سلول‌های عصبی مورد نظر منجر به بهبودی نیز بشوند (۵). مدل‌های حیوانی متعددی جهت بررسی اثرات درمانی سلول‌های بنیادی در مورد بیماری‌های عصبی از جمله بیماری پارکینسون

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-06-26]
[DOR: 20.1001.1.22287043.1398.26.8.5.9]

وجود دارد (۹). ازجمله آن‌ها، ایجاد مدل موش‌های پارکینسونی می‌باشد که با تزریق داخل مغزی شش هیدروکسی دوپامین دچار این بیماری شده‌اند (۱۱). تاکنون از منابع مختلفی از سلول‌های بنیادی یا استرومایی برای اهداف سلول درمانی سیستم عصبی از جمله بیماری پارکینسون استفاده شده است (۱۱-۱۳).

از جمله تحقیقات اخیر که نشان داده پیوند سلول‌های بنیادی جنینی و یا چند توانی تحریک شده درجات متفاوتی از موفقیت در جایگزینی نورون‌های دوپامینرژیک را ایجاد می‌کنند. هرچند مشکلات عدیده‌ی اخلاقی، تهیه و نگهداری سلول‌های بنیادی جنینی، ریسک بالای تومورزائی سلول‌های بنیادی جنینی و چند توانی تحریک شده از جمله موانع و محدودیت‌های کاربرد این سلول‌ها در درمان این بیماری‌ها می‌باشد. از طرف دیگر برخی تحقیقات کاربرد موفق سلول‌های بنیادی مزانشیمی را در درمان بیماری پارکینسون نشان داده است (۱۴). سلول‌های بنیادی مزانشیمی سلول‌های بنیادی بالغی هستند که به دودمان مزودرمی تعلق داشته و برای اولین بار به صورت سنتی در مغز استخوان یافت شده‌اند و سلول‌های مزانشیمی مغز استخوان نامیده می‌شوند. سلول‌های بنیادی مزانشیمی را می‌توان از سایر بافت‌های مزانشیمی مثل بند ناف، خون بند ناف، درمیس، بافت چربی، خون محیطی، جفت و پالپ دندان، بافت همبند، تاندون، غشای سینوویال، مایع آمنیوتیک، خون قاعدگی و بافت لیمبال جدا نمود (۱۶-۱۳). برخلاف سایر سلول‌های بنیادی مثل سلول‌های بنیادی جنینی و سلول‌های بنیادی عصبی، سلول‌های بنیادی مزانشیمی را می‌توان از خود بیمار یا از فرد دهنده سالم و از بافت‌های مزانشیمی مثل چربی، مغز استخوان و بند ناف تأمین نمود (۱۵). بنابراین سلول‌های بنیادی مزانشیمی منبع مناسبی برای پزشکی ترمیمی محسوب می‌شوند (۱۶). از جمله آن‌ها سلول‌های مزانشیمی بنیادی مشتق از اندومتر انسانی (Human Endometrial Derived Stem Cells- HEDSCs) می‌باشند که به راحتی، بدون جراحی و بیهوشی به دست آمده و بسیاری از مشکلات سلول‌های بنیادی جنینی و چند توانی تحریک شده و سایر سلول‌های مزانشیمی را ندارند . به خصوص اینکه این سلول‌ها به آسانی و به کمک یک بیوپسی ساده قابل دستیابی بوده و در سنین بالا به دلیل باقی ماندن لایه پایه همچنان می‌توان آن‌ها را برداشت نمود.

همچنین این نوع سلول‌ها نسبت به سلول‌های مغز استخوان جمعیت خالص‌تری دارند و با توجه به سرعت تکثیر زیاد، امکان ذخیره‌سازی آن‌ها نیز وجود دارد. بنابراین سهولت دستیابی به سلول‌های بنیادی آندومتریال، امکان استفاده از آن در خانم‌ها حتی در سنین بالا، تومورزایی پایین، داشتن جمعیت سلولی نسبتاً خالص‌تر از سلول‌های بنیادی مغز استخوان و سرعت تکثیر بیشتر، از دلایل استفاده از این نوع سلول بنیادی می‌باشد (۱۷، ۱۸). از طرف دیگر تحقیقات نشان داده که این سلول‌ها در محیط کشت تحت تأثیر فاکتورهای خاصی، قادر به تمایز به سلول‌های عصبی (۱۹) می‌باشند، یعنی سلول‌های حاوی تیروزین هیدروکسیلاز (آنزیم کلیدی در تولید دوپامین) را نیز می‌توانند تولید کنند. همچنین تزریق سلول‌های بنیادی اندومتر به داخل استریاتوم در موش‌های کوچک آزمایشگاهی مدل پارکینسونی (MPTP) نشان داده که این سلول‌ها به استریاتوم مهاجرت نموده و تبدیل به سلول‌های حاوی تیروزین هیدروکسیلاز شده و سطح دوپامین و متابولیت‌های آن را در آن ناحیه افزایش داده‌اند (۱۶). جراحی و تزریق داخل وریدی و شریانی از جمله روش‌های پیوند سلول‌های بنیادی می‌باشند که هرکدام دارای خطرات متعددی هستند (۲۰، ۲۱).

از طرف دیگر تحقیقات متعددی جهت به دست آوردن روشی مناسب با حداقل آسیب و حداکثر کارایی در طب ترمیمی در حال انجام می‌باشد. ازجمله‌ی این تحقیقات، کاربرد داخل بینی سلول‌های بنیادی مزانشیمی بوده است که نشان داده این سلول‌ها می‌توانند به داخل مغز از جمله به نواحی پیاز بویایی – هسته بویایی قدامی- اینتورینال کورتکس- لایه‌ی سلولی پورکینژ مخچه- جسم سیاه- هیپوکامپ و کورتکس مغز مهاجرت کنند. ولی توزیع این سلول‌ها در قسمت‌های محیطی از طریق مخاط بینی ناچیز گزارش شده است. میزان انتقال این سلول‌ها از بینی به مغز در بعضی مطالعات حدود یک پنجم و در برخی دیگر حدود ۶۰ تا ۸۹ درصد از کل سلول‌های رهاشده داخل بینی بوده است (۲۲، ۲۳). از جمله فواید کاربرد

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-06-26]

[DOR: 20.1001.1.22287043.1398.26.8.5.9]

داخل بینی سلول‌های بنیادی در مقایسه با انتقال سیستمیک یا روش جراحی و تزریق مستقیم داخل مغزی آن‌ها، غیر تهاجمی بودن، امکان کاربرد چند گانه، کارایی بالا، پاسخ ایمنی ناچیز و انتقال محیطی پایین آن‌ها می‌باشد. ضمناً احتمال تومورزایی آن‌ها در مقایسه با تزریق داخل مغزی بسیار پایین‌تر است (۲۳، ۲۴). تابه حال هیچ مطالعه‌ای بررسی انتقال سلول‌های بنیادی اندومتر انسانی از داخل بینی به ماده سیاه مغز و بهبود رفتار چرخشی موش‌های پارکینسونی را مورد بررسی قرار نداده است. لذا، هدف از مطالعه حاضر، بررسی اثرات درمانی سلول‌های بنیادی اندومتر رها سازی شده در داخل درمانی آن‌ها بر چرخش موش‌های کوچک آزمایشگاهی مدل پارکینسون و همچنین بررسی تمایز آن‌ها به سلول‌های عصبی می‌باشد.

روش کار

حیوانات و گروه‌بندی: مطالعه‌ی انجام گرفته از نوع تجربی بوده که در آن، تعداد ۲۸ سر موش‌های نر کوچک آزمایشگاهی با وزن ۳۰-۲۵ گرم از حیوان خانه‌ی مرکز تحقیقات دانشگاه علوم پزشکی کاشان تهیه گردید. در زمان انجام آزمایش حیوانات در مرکز پرورش حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه علوم پزشکی کاشان با شرایط نوری فصلی (۱۲ ساعت روشنایی، ۱۲ ساعت تاریکی)، در قفس‌های پلاستیکی مخصوص و دسترسی آزاد به آب و غذا نگهداری شدند. تمام آزمایش‌ها با توجه به دستورالعمل‌های جهانی نگهداری (NIH) انجام گردید.

کدهای اخلاق [IR.KAUMS.REC.1395.147] & [IR.KAUMS.REC.1395.109].

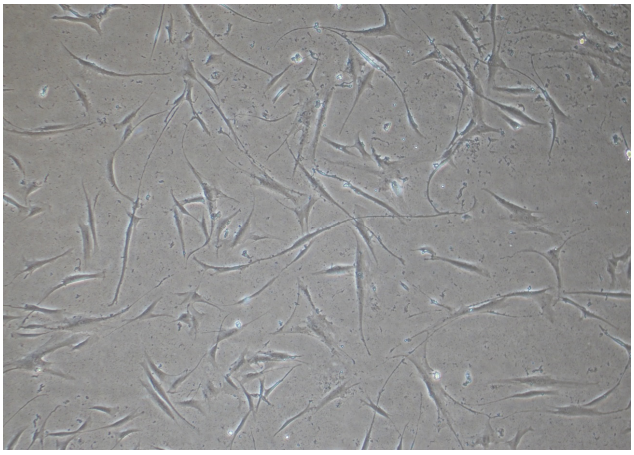
در این آزمایش حیوانات به چهار گروه هفت‌تایی به شرح زیر تقسیم شدند: یک گروه شامل موش‌های پارکینسونی که حامل سلول‌های بنیادی را از طریق کاربرد داخل بینی دریافت نموده‌اند (6-OHDA group/Vehicle)، سه گروه از موش‌های پارکینسونی که به ترتیب از طریق کاربرد داخل بینی، سلول‌های بنیادی را به تعداد 10^4, 5×10^4 and 10^5 cells μl^{-1} (6-OHDA+HEDSCs groups) دریافت نموده‌اند.

نحوه‌ی ایجاد مدل پارکینسون: جهت ایجاد مدل پارکینسون از تزریق درون جسم مخطط شش هیدروکسی دوپامین استفاده شد. ابتدا موش‌ها با تزریق درون صفاقی کتامین با دوز ۱۰۰ میلی‌گرم و زایلازین ۱۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن بیهوش شدند و سپس سر موش‌های کوچک آزمایشگاهی به کمک میله‌های دستگاه استرئوتاکسی ثابت گردید. مختصات دستگاه برای ایجاد ضایعه در ناحیه‌ی استریاتوم، ۲- میلی‌متر لترال به سمت راست نسبت به برگما، ۰/۵ میلی‌متر قدامی نسبت به برگما و ۳- میلی‌متر از سطح سخت شامه تنظیم شد. همچنین میله دندانی ۱ میلی‌متر زیر سطح افق قرار گرفت. برای انجام جراحی و یافتن مختصات قبل از انجام اعمال یاد شده از اطلس پاکسینوس و واتسون استفاده گردید. قبل از ثابت کردن سر حیوان در دستگاه موهای سر حیوان کاملاً تراشیده شد تا پوست سر در معرض دید کامل قرار گیرد. سپس حیوان در دستگاه فیکس گردید و بعد از ضد عفونی کردن محل جراحی با الکل ۷۰ درصد، به‌وسیله تیغ جراحی شکافی موازی باصفحه ساژیتال از محل فاصله بین چشم ها تا ناحیه فاصله بین گوش ها ایجاد گردید، اسکالپ به آرامی به عقب رانده شد تا سطح استخوان تمییز گردد. با پیدا کردن مختصات، استخوان محل تزریق توسط سوزن مخصوص با سرعت پایین به منظور جلوگیری از آسیب بافت مغز سوراخ گردید. آنگاه با نمایان شدن سطح سخت شامه، تزریق به‌وسیله سرنگ هامیلتون ۱۰ میکرولیتری صورت گرفت. برای این کار نوک سرنگ SGC به عمق ۳- میلی‌متری از سخت شامه فرستاده می‌شود. سپس ۶ میکروگرم پودر شش هیدروکسی دوپامین (سیگما) در ۴ میکرولیتر محلول نمکی ۰/۹ درصد که حاوی متا بی سولفید سدیم است به صورت یک طرفه (نیمه ی راست مغز) به جسم مخطط مغز تزریق گردید. این تزریقات با سرعت ۰/۵ میکرولیتر در دقیقه و به مدت ۸ دقیقه انجام گرفتند. ۵ دقیقه اضافه تر بعد از پایان هر تزریق نیز برای انتشار محلول به داخل بافت زمان داده شد و پس از آن سرنگ به آرامی بیرون کشیده شد.

چگونگی انتخاب نمونه و آزمون آپومورفین: در این تحقیق از موش‌های مدل پارکینسونی که رفتار چرخشی یک طرفه (چرخش های کامل بیشتر از ۳۰ بار در هر ساعت) را به دنبال تزریق داخل صفاقی

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-06-26]

[DOR: 20.1001.1.22287043.1398.26.8.5.9]



شکل ۱- سلول‌های بنیادی اندومتر انسانی در محیط شکت DMEM حاوی FBS 10% و آنتی بیوتیک. سلول های بنیادی به کاربرده شده بعد از قرار داده شدن در محیط کشت به راحتی توانستند به کف محیط کشت چسبیده و رشد کنند. مقیاس: (40x, 0.09 µm/px)

آپومورفین به میزان نیم میلی گرم بر کیلوگرم نشان می دادند، استفاده شد.

همچنین برای بررسی رفتار چرخشی موش‌های پارکینسونی، قبل و بعد از سلول درمانی، در روزهای ۳۰، ۶۰، ۹۰ و ۱۲۰ بعد از کاربرد داخل بینی سلول‌ها یا ۱۵۰ روز بعد از پارکینسونی نمودن حیوانات با تجویز داروی آپومورفین هیدروکلراید (سیگما) به صورت داخل صفاقی به میزان ۰/۵ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن صورت گرفت و حیوانات به مدت یک ساعت درون محفظه ی شفاف به اندازه ۲۸ × ۲۸ × ۵۰ قرار گرفتند. سپس در طول یک ساعت در بسته های زمانی ۱۰ دقیقه ای تعداد چرخش‌های ۳۶۰ درجه موش به سمت مقابل ناحیه تخریب شده شمارش می‌شود.

تعداد چرخش‌ها به سمت مخالف محل ضایعه به عنوان عدد مثبت و چرخش به سمت محل ضایعه به عنوان عدد منفی در نظر گرفته شد. تعداد چرخش خالص، پس از تفاضل چرخش‌ها در دو جهت محاسبه گردید.

تهیه، کشت وآماده سازی سلول‌های بنیادی اندومتریال انسانی: در این مطالعه از سلول‌های بنیادی اندومتریال نشان دارشده (Green Fluorescent Protein surface labelled) تولیدی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان استفاده شد. این سلول‌ها در محیط DMEM حاوی ۱۰ درصد FBS و (پنی‌سیلین، استرپتومایسین) در انکوباتور با دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد، ۵ درصد CO_2 و ۹۵ درصد رطوبت به مدت ۴ تا ۶ هفته کشت داده شدند. محیط کشت هر ۳ روز یک بار تعویض شده و در زیر میکروسکوپ مورد مطالعه قرار گرفت.

قابلیت زیستی سلول‌ها بر اساس بررسی هر روزه آن‌ها و مشاهده رشد سلول‌ها و چسبندگی آن‌ها به کف دیش مورد بررسی قرار می گرفت (شکل ۱).

انتقال داخل بینی سلول‌ها: عمل انتقال داخل بینی ماده حامل یا سلول‌ها توسط سرنگ هامیلتون در حالت بیهوشی (کتامین / زایلوزین) انجام شد. ابتدا ۵ میکرولیتر هیالورونیداز (hyaluronidase) (sigma Aldrich- stlouis mouse) به داخل هرکدام از سوراخ های بینی انتقال یافت تا میزان مهاجرت سلول‌ها به داخل مغز افزایش یابد. سی دقیقه بعد از تزریق هیالورونیداز ، ۲۰میکرولیتر بافر فسفات سالین (مقدار ۱۰ میکرولیتر برای هر سوراخ بینی) به تنهائی یا حاوی ۱۰۰۰۰۰ -۵۰۰۰۰ ۱۰۰۰۰ سلول به داخل سوراخ های بینی در چهار مرحله (به فاصله یک دقیقه) و هربار ۵ میکرولیتر به‌طور متناوب انتقال یافت. جهت جلوگیری از واکنش های ایمنی، سیکلوسپورین از دو روز قبل از کاربرد داخل بینی سلول‌ها به حیوانات، به صورت خوراکی داده شد و این روند تا پایان آزمایش ادامه یافت.

بررسی تمایز سلول‌های بنیادی اندومتریال انسانی به سلول‌های عصبی در جسم سیاه مغز: در هفته ی شانزدهم پس از کاربرد داخل بینی و اتمام آزمایش‌ها،

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-06-26]

[DOR: 20.1001.1.22287043.1398.26.8.5.9]

حیوان را بیهوش و به‌وسیله‌ی پرفیوژن کردن با نرمال سالین و سپس فیکس نمودن با (Neutral-buffered Formalin) NBF10% آماده نموده و سپس مغز را از جمجمه خارج کرده و در دستگاه Tissue processor قرار داده شد. بعد از آن بلوک های پارافینی تهیه و بعد از برش گیری جهت مطالعات بافت شناختی آماده گشت. پس از تهیه برش های مغزی و انجام ایمونوهیستوشیمی به‌وسیله‌ی آنتی‌بادی بر علیه human neural Nestin، تمایز سلول‌های بنیادی به سلول‌های عصبی در ناحیه‌ی جسم سیاه مغز توسط میکروسکوپ بررسی گردید (۲۶).

ایمونوهیستوشیمی: بعد از پارافین زدایی و مرحله ی بازیابی آنتی ژن مراحل تکنیک ایمونوهیستوشیمی توسط کیت (Biopharmadx, KL5007, Link-Envision, Germany) به قرار زیر انجام پذیرفت: بلوکه کردن آنزیم های پروکسیداز با (H_2O_2)؛ به منظور کاهش رنگ های زمینه ای غیر اختصاصی به‌وسیله آنزیم های پراکسیداز بافت، نمونه ها در H_2O_2 انکوبه شدند. برای این منظور، حدود ۵ میلی لیتر H_2O_2 در ۴۵ میلی لیتر متانول حل نموده و نمونه ها به مدت ۱۰ دقیقه در این محلول در تاریکی قرار داده شدند. سپس نمونه ها سه بار و هر بار ۲ دقیقه با PBS Tween20 شستشو داده شد.

بلوکه کردن جایگاه های غیراختصاصی: به منظور جلوگیری از چسبیدن اشتباه آنتی‌بادی به جایگاه های غیراختصاصی در بافت، مرحله بلوکه کردن انجام گرفت. برای بلوکه کردن جایگاه های غیر اختصاصی از محلول Super Block موجود در کیت استفاده شد و به مدت ۷ دقیقه در محیطی مرطوب روی اسلاید ها قرار گرفتند. سپس سه بار وهر بار ۲ دقیقه با PBS Tween20 شستشو داده شد.

انکوبه کردن با آنتی‌بادی اولیه: در این مرحله نوبت به انکوبه کردن با آنتی‌بادی می رسد. آنتی‌بادی مورد استفاده به ترتیب زیر بوده است (آنتی‌بادی، نسبت، شرکت): Anti-human Nestin (dilution, 1:100; Nestin monoclonal antybody (10C2); Thermo Fisher Scientific). سپس نمونه ها یک شب در دمای ۴ درجه یا ۹۰ دقیقه در دمای اتاق با آنتی‌بادی مربوطه انکوبه شدند. پس از آن برش های باف مغز را دو بار، هر بار ۲ دقیقه با PBS Tween20 شستشو داده شد.

روش تهیه ی محلول رقیق کننده آنتی‌بادی: مقدار ۵۰۰ میلی گرم BSA را به یک میلی لیتر FBS اضافه و سپس محلول به دست آمده در ۴۹ میلی لیتر PBS حل می‌شود.

استفاده از محلول لینکر موجود در کیت: در این مرحله به میزان ۵۰ میکرولیتر از محلول لینکر موجود در کیت به نمونه ها اضافه (۲۰ دقیقه) و سپس نمونه ها سه بار و هر بار ۲ دقیقه با PBS Tween20 شستشو داده می‌شود.

انکوبه کردن با آنتی‌بادی ثانویه: در مرحله ی بعدی نوبت به انکوبه کردن با آنتی‌بادی ثانویه می رسد که از محلول Polymer موجود در کیت استفاده می‌شود. آنتی‌بادی به HRP متصل می‌باشد. آنگاه یک قطره از این آنتی‌بادی روی نمونه ها ریخته شده و به مدت ۳۰ دقیقه در دمای اتاق انکوبه می گردد و آنتی‌بادی ثانویه به آنتی‌بادی اولیه می چسبد. سپس نمونه ها دو بار و هر بار ۵ دقیقه با PBS شستشو داده می‌شود تا آنتی‌بادی ثانویه ی اضافه از بین برود.

واکنش کروموژن: در این مرحله حدود ۲۰ میکرولیتر از DAB Chromogen را با ۱۰۰۰ میکرولیتر از DAB Substrate موجود در کیت حل و روی نمونه ها ریخته می‌شود. واکنش آن با HRP رنگ قهوه ای تولید می کند که به این مرحله ظاهر سازی گفته می‌شود.

سلول‌های بنیادی تمایز یافته به سلول‌های عصبی به رنگ قهوه ای در می آیند. سپس لام ها به مدت ۱۰ ثانیه در محلول هماتوکسیلین غوطه ور می‌شود. پس از این مرحله لام ها در آب مقطر شستشو داده می‌شود تا رنگ اضافه بر داشته شود.

Mounting: با استفاده از چسب گلیسرول روی لام ها پوشانده می‌شود. بعد از چسباندن به مدت ۲۴ ساعت باید لام ها خشک شوند.

شمارش سلولی: برای شمارش سلولی و عکس برداری، از میکروسکوپ (nikon, Japan) و از نرم افزار NIS-Elements AR 4.60.00 جهت شمارش سلول‌ها استفاده گردید. برای این منظور از لام های بافتی عکس هایی با بزگ نمایی 400X تهیه گردید و با یک مساحت مشخص برای همه ی نمونه ها در ناحیه‌ی جسم سیاه مغز، شمارش سلولی توسط نرم افزار NIS-

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-06-26]

[DOR: 20.1001.1.22287043.1398.26.8.5.9]

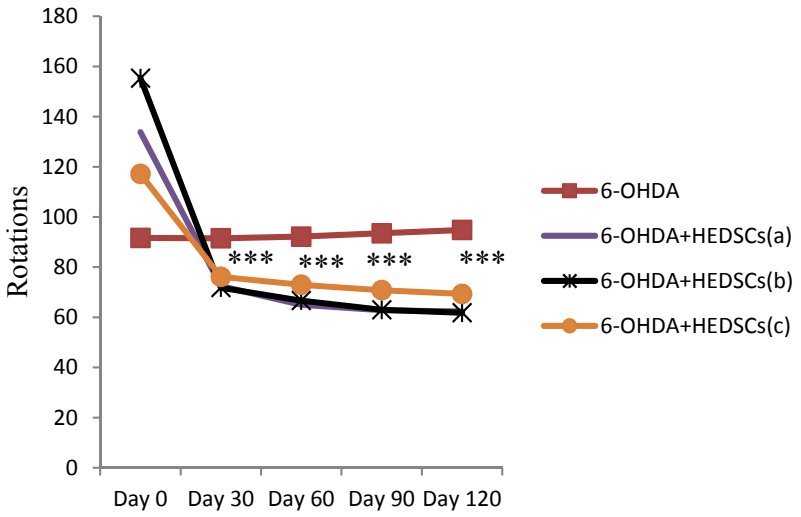
Elements AR 4.60.00 انجام گرفت.

آنالیز آماری: تمامی داده‌های آزمایش به صورت SEM ± Mean ذکرشده‌اند. در مورد نتایج حاصل از بررسی رفتار چرخش القاء شده توسط آپومورفین و شمارش سلولی از آنالیز آماری one way analysis of variance, with Tukey post hoc test استفاده شد. آنالیز آماری داده‌ها در برنامه SPSS 17.0 انجام گردید و جهت رسم نمودارها از برنامه Microsoft Excel 2010 استفاده شد.

یافته‌ها

نتایج حاصل از آزمون اپومورفین قبل و بعد از سلول درمانی: نمودار ۱ نتایج حاصل از بررسی رفتار چرخشی القاء شده توسط آپومورفین (۰/۵ میلی گرم/کیلوگرم) به صورت داخل صفاقی در گروه های پارکینسونی (6OHDA + حامل/بینی) و گروه های پارکینسونی+ سلول بنیادی (10^4, 5×10^4 and 10^5 cells μl^{-1}, intranasal) را در روزهای ۳۰، ۶۰، ۹۰ و ۱۲۰ پس از سلول درمانی نسبت به روز اول و قبل از درمان نشان می‌دهد. در این ارتباط تعداد خالص چرخش در گروه‌های پارکینسونی (6-OHDA group/Vehicle) و در گروه های پارکینسونی+ سلول بنیادی (چرخش به سمت مقابل ضایعه) بود. آنالیز آماری نشان داد که کاربرد داخل بینی سلول‌های بنیادی اندومتریال به‌طور معنی دار منجر به کاهش میزان چرخش در گروه های پارکینسونی درمان شده نسبت به گروه های پارکینسونی دریافت کننده ی حامل شده است ($p<0,001$). همچنین مشخص شد که در گروه های تزریق داخل بینی سلول‌های بنیادی، افزایش تعداد سلول‌های داخل بینی به پنجاه هزار نسبت به ده هزار تفاوت معنی داری ندارد، ولی افزایش تعداد سلول‌های داخل بینی به صد هزار نسبت به ده هزار و پنجاه هزار به‌طور معنی داری منجر به کاهش اثر درمانی می‌شود ($p<0/05$).

بررسی تمایز سلول‌های بنیادی اندومتر انسانی به سلول‌های عصبی: برای بررسی مارکر سلول‌های عصبی انسانی از تکنیک ایمونوهیستوشیمی به‌وسیله‌ی آنتی‌بادی Nestin استفاده شد (شکل ۲). سلول‌های بنیادی اندومتر انسانی که به سلول‌های عصبی تمایز پیدا کرده اند را می‌توان به‌وسیله‌ی این آنتی‌بادی شناسایی نمود که نشان دهنده ی تمایز سلول‌های بنیادی به کاربرده شده به نورون‌ها یا سلول‌های عصبی می‌باشد. در این تکنیک سلول‌های انسانی تبدیل شده به سلول‌های عصبی طبق پروتوکل کیت به کار برده

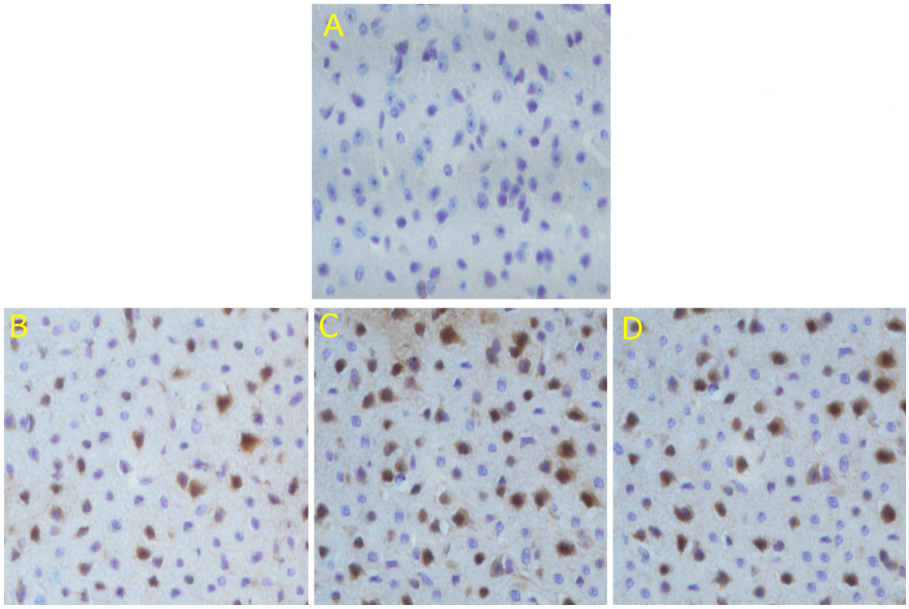


نمودار ۱- نتایج حاصل از بررسی رفتار چرخشی القاء شده توسط آپومورفین در گروه های پارکینسونی دریافت کننده ی حامل و گروه‌های پارکینسونی درمان شده با سلول‌های بنیادی اندومتریال (10^4, 5×10^4 and 10^5 cells μl^{-1}) 6-OHDA+HEDSC (a-c) را نشان می دهد. داده‌های این آزمایش به صورت Mean ± SEM ذکرشده اند. (N=7)

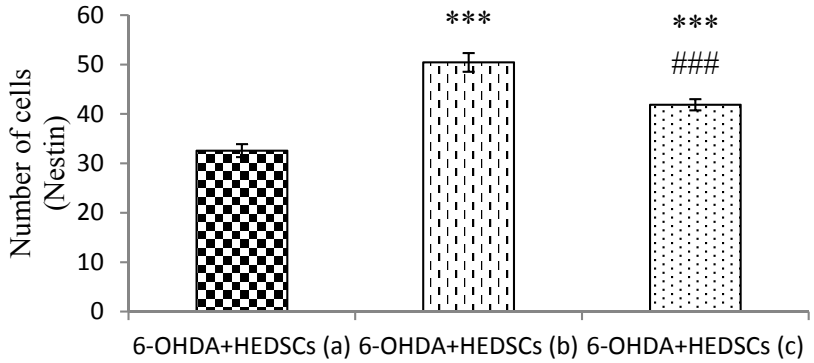
*** P<0.001 در مقایسه با گروه پارکینسونی دریافت کننده ی حامل

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-06-26]

[DOR: 20.1001.1.22287043.1398.26.8.5.9]



شکل ۲- بررسی مارکر کلی سلول های عصبی انسانی که از سلول های بنیادی اندومتر انسانی ایجاد شده اند (جسم سیاه). شکل A گروه پارکینسونی دریافت کننده ی حامل و شکل های B-D به ترتیب گروه های دریافت کننده ی سلول های بنیادی اندومتریال از طریق کاربرد داخل بینی (10^4, 5×10^4 and 10^5 cells μl^{-1}). سلول های عصبی انسانی که مارکر human neural nestin را بیان نموده اند به رنگ قهوه ای در امده اند. N=7. (40x, 0.09 µm/px)



نمودار ۲- میانگین تعداد سلول های سلوهای بنیادی اندومتر انسانی تمایز یافته به سلول های عصبی در ناحیه جسم سیاه مغز، ۱۲۰ روز بعد از کاربرد داخل مغزی و بینی (N=7). داده‌های این آزمایش به صورت Mean ± SEM و $P<0.05$ به عنوان سطح معنی‌دار در نظر گرفته شده است.
***$P<0.001$ در مقایسه با گروه (6-OHDA+HEDSCs(a)(10^4 cells μl^{-1})
###$P<0.001$ در مقایسه با گروه (6-OHDA+HEDSCs(b)(5×10^4 cells μl^{-1})

شده به رنگ قهوه ای در می آیند (DAB Chromogen reaction). مارکر neural nestin مارکر کلی سلول‌های عصبی می‌باشد.

طبق نتایج (نمودار ۲) در گروه کاربرد داخل بینی به تعداد 5×10^4 cells μl^{-1} افزایش معنی داری در تعداد سلول‌های حاوی Nestin نسبت به همه ی گروه ها وجود دارد ($p<۰/۰۰۱$) و همچنین با افزایش تعداد سلول‌ها به 10^5 cells μl^{-1} کاهش معنی داری در تعداد سلول‌ها نسبت به گروه 5×10^4 cells μl^{-1} مشاهده شد ($p<۰/۰۰۱$).

بحث و نتیجه‌گیری

بر طبق مطالعه‌ی حاضر، سلول‌های بنیادی اندومتر به کاربرده شده از طریق کاربرد داخل بینی توانستند باعث بهبود رفتار چرخشی موش‌های پارکینسونی شوند.

سلول‌های بنیادی مزانشیمی اندومتر انسانی منابعی جدید از سلول‌های بنیادی جهت درمان بیماری‌های مربوط به سیستم عصبی از قبیل بیماری پارکینسون را ارائه نموده است. از ویژگی این سلول‌های بنیادی این

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-06-26]
[DOR: 20.1001.1.22287043.1398.26.8.5.9]

است که منابع این سلول‌ها فراوان بوده و جداسازی آن‌ها ساده و ایمن و با حداقل درد می‌باشد که می‌توان آن‌ها را فقط طی یک پروسه ی گرفتن پاپ اسمیر تهیه نمود (۲۵). لذا، سلول‌های بنیادی مزانشیمی اندومتر انسانی یک راه کار درمانی امید بخشی را برای بهبود بیماری پارکینسون ایجاد کرده است. این سلول‌ها قابلیت استفاده به عنوان منابع سلولی autologous یا allogenic را داشته و بنابراین مشکلاتی از قبیل رد پیوند را ندارند. عدم رد پیوند این سلول‌ها در مدل‌های به کاربرده شده به دلیل عبور این سلول‌ها از سد خونی مغزی و عدم واکنش های ایمونولوژیک در برابر آن‌ها می‌باشد که این ویژگی آن‌ها را به یکی از بهترین انواع سلول‌های بنیادی تبدیل نموده است. یکی از بهترین مزایای این سلول‌ها نسبت به سایر سلول‌ها، میزان بسیار پایین خاصیت ایجاد تومور در آن‌ها می‌باشد که بعد از کابرد آن‌ها درون مغز برای درمان بیماری پارکینسون این سلول‌ها باعث ایجاد gliosis درون مغز نمی‌شوند و در حیوانات مورد استفاده باعث مرگ آن‌ها نمی‌شوند (۲۶). سلول درمانی برای بیماری پارکینسون به عنوان یک راه کار درمانی مناسبی مطرح می‌باشد. اگر چه در روش‌های کاشت سلول‌های بنیادی محدودیت‌هایی وجود دارد که باعث می‌شود روش‌های کاشت سلول و روش‌های تهاجمی برای کاربرد بالینی آن راه کار مناسب را ایجاد نکند (۲۶). یکی از راه کارهای مورد تحقیق و بررسی جهت درمان بیماری‌های سیستم عصبی، روش‌های کاربرد داخل بینی سلول‌های بنیادی می‌باشد.

به منظور استفاده از سلول‌های بنیادی طی یک روش غیرتهاجمی در روش‌های اولیه، کاربرد مستقیم داخل بینی سلول‌های بنیادی باعث ورود سلول به نواحی عصبی بویایی می شده است، اما اخیراً در روش‌های جدیدتر برای این منظور از انتشار سلول‌های به کاربرده شده در نواحی پیش عصبی و کانال های لمفاتیک یا فضاهای پیش عروقی به عنوان روشی برای کاربرد سلول‌های بنیادی جهت درمان بیماری‌های سیستم عصبی نیز به عنوان یک فرضیه ی قابل اجراء مطرح شده است (۲۷).

در مورد کاربرد داخل بینی سلول‌های بنیادی، ساده بودن و کارایی بالای آن و همچنین سرعت بالایی که این روش برای استعمال سلول‌ها دارد باعث شده که تحقیقات زیادی در مورد آن جهت در مان بیماری‌های سیستم عصبی خصوصا بیماری تحلیل عصبی مثل بیماری پارکسنیون انجام گیرد. کاربرد داخل بینی برای انتقال داروها به نواحی مغزی توسط حامل های مختلفی در روش‌های به کاربرده شده امکان پذیر می‌باشد. در صورت اثبات کارایی روش کاربرد داخل بینی سلول‌های بنیادی، می‌توان به دلیل سادگی و آسان بودن این روش غیرتهاجمی از دوزهای مختلف سلولی به‌طور مکرر برای انتقال سلول‌های مورد نظر بهره برد. کاربرد داخل بینی سلول‌های بنیادی باعث می‌شود تا این سلول‌ها بتوانند به سیستم عصبی مرکزی وارد شوند و به دلیل کارایی بالای این روش دیگر نیازی به استفاده از دوز بالای سلول‌ها نمی‌باشد و همچنین در این روش انتشار سیستمیک این سلول‌ها به نواحی مختلف بدن به حداقل ممکن می رسد (۲۳).

همچنین تا به حال مطالعه ای در مورد کاربرد داخل بینی سلول‌های بنیادی اندومتر انسانی و غیر انسانی انجام نشده است، اما برای نشان دادن کارایی روش تزریق داخل بینی از سلول‌های بنیادی دیگری در درمان بیماری‌های تحلیل عصبی از جمله پارکینسون انجام شده است. این مطالعات نشان می‌دهد که می‌توان برای درمان بیماری پارکینسون از سلول‌های بنیادی استفاده نمود و همچنین می‌توان از کابرد داخل بینی این سلول‌ها به عنوان روشی غیرتهاجمی با کارایی بالا بهره برد. همچنین سلول‌های بنیادی مزانشیمی نیز یکی از بهترین منابع سلول‌های بنیادی جهت سلول درمانی می‌باشند (۳۰-۳۲).

در مورد کاربرد داخل بینی سلول‌های بنیادی اندومتریال انسانی با افزایش تعداد سلول‌ها تا پنجاه هزار سلول در هر میکرولیتر، اثرات درمانی مطلوبی مشاهده شد و میزان چرخش موش‌های پارکینسونی به‌طور معنی داری کاهش پیدا نمود، اما با افزایش تعداد سلول‌ها به مقدار صدهزار سلول میزان بهبودی بیماری کاهش و چرخش موش‌های پارکینسونی نسبت به گروه های ده هزار و پنجاه هزار سلول‌های بنیادی، افزایش یافته است. بنابراین در این تحقیق برای اولین بار نشان داده شد که اثرات سلول‌های بنیادی در درمان و بهبودی بیماری‌های تحلیل عصبی از جمله

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-06-26]

[DOR: 20.1001.1.22287043.1398.26.8.5.9]

پارکینسون وابسته بـه دوز سـلولی می‌باشـد. در مـورد تمایز سلول‌های بنیادی به سلول‌های عصـبی در گـروه کاربرد داخل بینی به تعداد 5×10^4 cells μl^{-1} افـزایش معنی داری در تعداد سلول‌های حـاوی Nestin نسـبت به همه ی گروه ها وجود دارد ($p<۰/۰۰۱$) و همچنـین با افـزایش تعـداد سـلول‌ها بـه 10^5 cells میکرولیتـر$^{-1}$ کاهش معنی داری در تعداد سلول‌ها نسـبت بـه گـروه 5×10^4 cells μl^{-1} مشاهده شـد ($p<۰/۰۰۱$). ایـن امـر نشان دهنده ی این است که اثـرات تمـایزی سـلول‌های بنیادی وابسته به تعداد آن‌ها می‌باشد و احتمـالاً همـین امر اثرات درمانی آن‌ها را نیز تحت تأثیر قرار داده است.

سلول درمانی از طریق کاربرد داخل بینی سـلول‌های بنیادی مزانشیمی اندومتر انسانی برای درمـان بیمـاری پارکینسـون یکـی از کارآمـدترین، سـاده تـرین و غیرتهـاجمی تـرین روش‌هـای درمـانی می‌باشـد. سلول‌های بنیادی مزانشیمی اندومتر انسانی با توجه به روش‌های ساده ی تهیه ی آن‌ها واثرات درمـانی آن‌هـا در بهبـودی بیمـاری پارکینسـون می‌تواننـد یکـی از بهتـرین انـواع سـلول‌های بنیـادی جهـت درمـان بیماری‌های تحلیل سیستم عصبی از جمله پارکینسون مطرح شوند.

تقدیر و تشکر

کلیـه ی نویسـندگان ایـن مقالـه از دانشـگاه علـوم پزشکی کاشان و معاونت تحقیقات و فناوری به خـاطر تامین هزینه های این تحقیـق تشـکر و قـدردانی مـی گردد (شماره ها ی طرح: 9593, 95144).

References

1. Pakkenberg B, Møller A, Gundersen H, Dam AM, Pakkenberg H. The absolute number of nerve cells in substantia nigra in normal subjects and in patients with Parkinson's disease estimated with an unbiased stereological method. J Neurol Neurosurg Psychiatry; 1991.54(1):30-3.

2. Mohammadi R, Fallahmohammadi Z, Aghajani K. Pre-treatment effects of hydroalcoholic extraction of Eriobotrya japonica on GDNF levels in the brain stem of parkinsonian rats after 6 weeks of voluntary exercise. Razi J Med Sci; 2015.21(128):1-7.

3. Mostafavian Z, Gohardehi F, Shakerian S, Nojomi M, Kiaee A, Gholamipour A, et al. Quality of life in patients with Parkinson's disease: Assessing with the Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39). Razi J Med Sci; 2012.19(94):33-9.

4. Levy G, Tang MX, Louis ED, Cote LJ, Alfaro B, Mejia H, et al. The association of incident dementia with mortality in PD. Neurology; 2002.59(11):1708-13.

5. Lindvall O, Kokaia Z. Stem cells for the treatment of neurological disorders. Nature; 2006.441(7097):1094.

6. Barker RA, Barrett J, Mason SL, Björklund A. Fetal dopaminergic transplantation trials and the future of neural grafting in Parkinson's disease. Lancet Neurol; 2013.12(1):84-91.

7. John GR, Shankar SL, Shafit-Zagardo B, Massimi A, Lee SC, Raine CS, et al. Multiple sclerosis: re-expression of a developmental pathway that restricts oligodendrocyte maturation. Nature Med; 2002.8(10):1115.

8. Kim C, Lee HC, Sung J-J. Amyotrophic lateral sclerosis-cell based therapy and novel therapeutic development. Experim neurobiol; 2014.23(3):207-14.

9. Dauer W, Przedborski S. Parkinson's disease: mechanisms and models. Neuron; 2003.39(6):889-909.

10. Blesa J, Phani S, Jackson-Lewis V, Przedborski S. Classic and new animal models of Parkinson's disease. BioMed Res Int; 2012.2012.

11. Nam H, Lee KH, Nam D-H, Joo KM. Adult human neural stem cell therapeutics: Current developmental status and prospect. World J Stem Cells; 2015.7(1):126.

12. Ikegame Y, Yamashita K, Nakashima S, Nomura Y, Yonezawa S, Asano Y, et al. Fate of graft cells: what should be clarified for development of mesenchymal stem cell therapy for ischemic stroke? Front Cell Neurosci; 2014.8:322.

13. Kitada M, Dezawa M. Parkinson's disease and mesenchymal stem cells: potential for cell-based therapy. Parkinson's Dis; 2012.2012.

14. Sundberg M, Isacson O. Advances in stem-cell–generated transplantation therapy for Parkinson's disease. Expert Opin Biol Ther; 2014.14(4):437-53.

15. Ghobadi F, Mehrabani D, Mehrabani G. Regenerative potential of endometrial stem cells: a mini review. World J Plastic Surg; 2015.4(1):3.

16. Wolff EF, Mutlu L, Massasa EE, Elsworth JD, Eugene Redmond Jr D, Taylor HS. Endometrial stem cell transplantation in MPTP-exposed primates: an alternative cell source for treatment of P arkinson's disease. J Cell Mol Med; 2015.19(1):249-56.

17. Verdi J, Tan A, Shoae-Hassani A, Seifalian AM. Endometrial stem cells in regenerative medicine. J Biol Engin; 2014.8(1):20.

18. Shoae-Hassani A, Sharif S, Seifalian AM, Mortazavi-Tabatabaei SA, Rezaie S, Verdi J. Endometrial stem cell differentiation into smooth

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-06-26]

[DOR: 20.1001.1.22287043.1398.26.8.5.9]

muscle cell: a novel approach for bladder tissue engineering in women. BJU Int; 2013.112(6):854-63.
19. Noureddini M, Verdi J, Mortazavi-Tabatabaei SA, Sharif S, Azimi A, Keyhanvar P, et al. Human endometrial stem cell neurogenesis in response to NGF and bFGF. Cell Biol Int; 2012.36(10):961-6.
20. Kozłowska H, Jabłonka J, Janowski M, Jurga M, Kossut M, Domańska-Janik K. Transplantation of a novel human cord blood-derived neural-like stem cell line in a rat model of cortical infarct. Stem cells Develop; 2007.16(3):481-8.
21. Yang B, Migliati E, Parsha K, Schaar K, Xi X, Aronowski J, et al. Intra-arterial delivery is not superior to intravenous delivery of autologous bone marrow mononuclear cells in acute ischemic stroke. Stroke; 2013.44(12):3463-72.
22. Fransson M, Piras E, Wang H, Burman J, Duprez I, Harris RA, et al. Intranasal delivery of central nervous system-retargeted human mesenchymal stromal cells prolongs treatment efficacy of experimental autoimmune encephalomyelitis. Immunology; 2014.142(3):431-41.
23. Danielyan L, Beer-Hammer S, Stolzing A, Schäfer R, Siegel G, Fabian C, et al. Intranasal delivery of bone marrow-derived mesenchymal stem cells, macrophages, and microglia to the brain in mouse models of Alzheimer's and Parkinson's disease. Cell transplantation. 2014;23(1_suppl):123-39.
24. Vahidinia Z, Alipour N, Atlasi MA, Naderian H, Beyer C, Azami Tameh A. Gonadal steroids block the calpain-1-dependent intrinsic pathway of apoptosis in an experimental rat stroke model. Neurol Res; 2017.39(1):54-64.
25. Lee S, Choi E, Cha MJ, Hwang KC. Cell adhesion and long-term survival of transplanted mesenchymal stem cells: a prerequisite for cell therapy. Oxid Med Cell Longev; 2015.2015.
26. 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.
27. Dhanda DS, Frey W, Leopold D, Kompella UB. Approaches for drug deposition in the human olfactory epithelium. Drug Deliv Technol;. 2005.5(4):64-72.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-06-26]

[DOR: 20.1001.1.22287043.1398.26.8.5.9]