



Stem Cell-Based Therapies for Parkinson's Disease: Promises and Potentials

Reyhaneh Tamimi

Ph.D. Candidate in Tissue Engineering,
Amirkabir University of Technology (Tehran
Polytechnic), Tehran, Iran.

Pardis Yousefi Talouki *

Ph.D. in Biomedical Engineering, Department of
Biomedical Engineering, Islamic Azad
University, Qaemshahr Branch, Qaemshahr, Iran.

Abstract

Parkinson's disease (PD) is a progressive neurodegenerative disorder characterized by the degeneration of dopaminergic neurons in the substantia nigra, leading to motor and non-motor symptoms. This review aimed to summarize the molecular pathogenesis of PD and evaluate current treatments while exploring the therapeutic potential of stem cell-based approaches. A systematic literature search was conducted using PubMed/Medline, Science Direct, Scopus, Google Scholar, and Web of Science databases (up to 2022), with 250 articles initially identified based on keywords including Parkinson's disease, cell-based therapies, mesenchymal stem cells, and induced pluripotent stem cells; original research articles were selected for qualitative analysis after full-text screening. The study employed a narrative review design to synthesize evidence on PD pathophysiology, existing therapies, and emerging stem cell interventions, with data extracted and analyzed through thematic evaluation of peer-reviewed studies. Results indicated that while current treatments alleviate symptoms by restoring dopaminergic activity, they fail to modify disease progression, whereas stem cell-based strategies, particularly patient-specific induced pluripotent stem cells, demonstrated potential for neuronal replacement and disease modeling despite challenges such as tumorigenesis and immune rejection. In conclusion, stem cell therapies represent a promising avenue for PD treatment, though ethical and technical barriers must be addressed before clinical translation, underscoring the need for further research to optimize safety and efficacy.

Keywords: Parkinson's disease, cell-based therapies, mesenchymal stem cells, induced pluripotent stem cells

Received: 06/April/2025

Accepted: 07/June/2025

eISSN: -----

ISSN: -----

روش‌های درمانی مبتنی بر سلول‌های بنیادی برای بیماری پارکینسون؛ امیدها و پتانسیل‌ها

ریحانه تمیمی

دانشجوی دکتری مهندسی پزشکی بافت، دانشگاه صنعتی امیرکبیر، تهران، ایران.

پروفسور یوسفی تلوکی *

دکتری مهندسی پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد قائم‌شهر، قائم‌شهر، ایران.

چکیده

بیماری پارکینسون (PD)، یک اختلال نورودژنراتیو پیش‌رونده است که با تخریب نورون‌های دوپامینرژیک در ماده‌ی سیاه مغز همراه بوده و منجر به بروز علائم حرکتی و غیرحرکتی می‌شود. این مطالعه‌ی مروری، با هدف بررسی پاتوژنز مولکولی بیماری پارکینسون، ارزیابی درمان‌های موجود و بررسی پتانسیل درمانی روش‌های مبتنی بر سلول‌های بنیادی انجام شده است. جستجوی سیستماتیک در پایگاه‌های داده PubMed/Medline، Scopus، Science Direct، Google Scholar و Web of Science تا سال ۲۰۲۲ انجام شد که منجر به شناسایی ۲۵۰ مقاله با استفاده از کلیدواژه‌های بیماری پارکینسون، درمان‌های سلولی، سلول‌های بنیادی مزانشیمی و سلول‌های بنیادی پرتوان القایی گردید. پس از غربالگری، مقالات پژوهشی اصلی برای تحلیل کیفی، انتخاب شدند. این مطالعه با طراحی مرور روایی، به بررسی شواهد موجود درخصوص پاتوفیزیولوژی بیماری پارکینسون، درمان‌های فعلی و مداخلات نوظهور سلول‌های بنیادی پرداخته و داده‌ها از طریق ارزیابی موضوعی مقالات مورد بررسی قرار گرفتند. یافته‌ها، نشان داد که اگرچه درمان‌های فعلی با بازایی فعالیت دوپامینرژیک موجب بهبود علائم می‌شوند؛ اما قادر به توقف یا کند کردن پیشرفت بیماری نیستند. در مقابل، راهبردهای مبتنی بر سلول‌های بنیادی، به‌ویژه سلول‌های بنیادی پرتوان القایی بیمارمحور، پتانسیل قابل توجهی در جایگزینی نورون‌ها و مدل‌سازی بیماری نشان دادند؛ اگرچه چالش‌هایی مانند تومورزایی و پاسخ‌های ایمنی، همچنان وجود دارند. درنهایت می‌توان نتیجه گرفت که درمان‌های سلولی، رویکرد امیدوارکننده‌ای برای درمان بیماری پارکینسون محسوب می‌شوند؛ اما پیش از کاربرد بالینی، باید موانع اخلاقی و فنی برطرف شده و تحقیقات بیشتری برای بهینه‌سازی ایمنی و کارایی این روش‌ها انجام پذیرد.

کلیدواژه‌ها: بیماری پارکینسون، روش‌های درمانی مبتنی بر سلول، سلول‌های بنیادی مزانشیمی، سلول‌های بنیادی پرتوان القایی

۱- مقدمه

بیماری پارکینسون، به عنوان دومین اختلال تخریب کننده‌ی عصبی پس از آلزایمر شناخته می‌شود که حدود ۱ تا ۲ درصد از سالمندان بالای ۶۵ سال (بیش از شش میلیون نفر) در جهان را درگیر می‌کند (۱). این بیماری، عمدتاً در سنین میان‌سالی (میانگین ۵۵ سالگی) بروز می‌کند و افزایش سن، مهم‌ترین عامل خطر محسوب می‌شود (۲). در مواردی که بیماری قبل از ۵۰ سالگی ظاهر گردد، به آن پارکینسون زودرس گفته می‌شود که حدود ۱۰ درصد موارد را شامل شده و اغلب زمینه‌ی ارثی دارد (۳).

این بیماری، با طیف وسیعی از نشانه‌های غیرحرکتی مانند کاهش حس بویایی، مشکلات گوارشی، نوسانات فشار خون، مشکلات ادراری، اختلالات خواب و تغییرات شناختی همراه است. نشانه‌های حرکتی اصلی، شامل کندی حرکات، لرزش در حالت استراحت، سفتی عضلات و در مراحل پیشرفته‌تر، اختلال در تعادل و هماهنگی حرکات است (۴).

مکانیسم اصلی بیماری، از بین رفتن سلول‌های تولیدکننده‌ی دوپامین در ناحیه‌ی سیاه مغز میانی است که نقش کلیدی در کنترل حرکات بدن دارد (۴). اگرچه دلایل دقیق مرگ این سلول‌ها هنوز به‌طور کامل شناخته نشده است (۵)؛ اما عواملی مانند اختلال در عملکرد میتوکندری‌ها، تولید مواد اکسیدکننده، تجمع پروتئین‌های ناسالم و اختلال در سیستم پاک‌سازی سلولی در ایجاد و پیشرفت بیماری نقش دارند (۶).

درمان‌های موجود، تنها قادر به کنترل نشانه‌های بیماری هستند و نمی‌توانند آسیب‌های ایجادشده را ترمیم کنند. در این میان، روش‌های درمانی نوین با استفاده از سلول‌های بنیادی که توانایی تبدیل به سلول‌های عصبی را دارند، امیدهای تازه‌ای برای بازسازی سلول‌های از دست‌رفته ایجاد کرده‌اند.

در این نوشتار، پس از مرور مکانیسم‌های بیماری و درمان‌های رایج، به بررسی پیشرفت‌های اخیر در زمینه‌ی درمان‌های سلولی برای بیماری پارکینسون پرداخته خواهد شد.

۲- فرآیندهای پاتولوژیک در پارکینسون

از بین رفتن نورون‌های دوپامینرژیک (DA) در قسمت فشرده‌ی ماده‌ی سیاه در مغز میانی^۱ (SNpc) و وجود توده‌های پروتئینی سیتوپلاسمی که اجسام لوئی (LBS)^۲ نامیده می‌شوند، از عوامل اصلی در بیماری پارکینسون شناخته می‌شوند. از بین رفتن نورون‌های SNpc که مسیر نیکرواستریاتال را تشکیل می‌دهند، منجر به کاهش تقریباً ۸۰ درصدی دوپامین در جسم مخطط^۳ می‌شود؛ که این امر نیز باعث ظهور علائم حرکتی پارکینسون می‌گردد؛ از این رو، درمان‌های دارویی با تأمین دوپامین جسم مخطط از طریق تجویز خوراکی لوودوپا^۴ (پیش‌ساز دوپامین)، بسیاری از این علائم بیماری را کاهش می‌دهد (۷).

سازوکار دخیل در مرگ نورون‌های DA، با اختلال عملکرد میتوکندری، استرس اکسیداتیو، التهاب عصبی، جهش‌های ژنتیکی و اختلال در سیستم‌های تخریب اتوفازی یا پروتئازومی پروتئین‌های غلط تاخوردیده مرتبط است. جهش‌های نقطه‌ای و افزایش بیان ژن SNCA (ژن رمزگذار آلفا-سینوکلئین^۵)، با شروع زودرس، پیشرفت سریع و زوال عقل در پارکینسون وراثتی مرتبط است (۸). آسیب DNA میتوکندریایی، اختلال در عملکرد زنجیره‌ی تنفسی و استرس اکسیداتیو، همراه با SNCA نیز گزارش شده است که در نورون‌های مغز انسان در بیماران مبتلا مشاهده

1. Substantia nigra pars compacta

2. Lewy Body

3. corpus striatum

4. L-DOPA

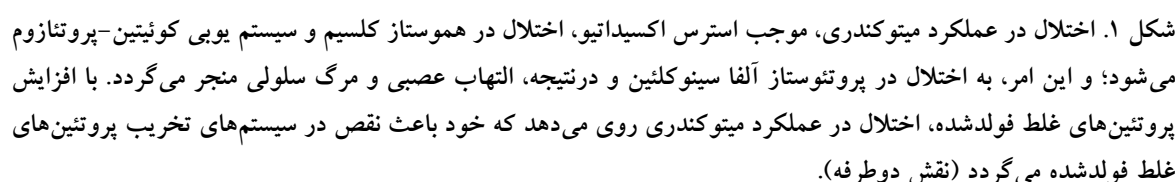
5. α -synuclein

می‌شود (۹). سیستم اتوفازی لیزوزومی (LAS) و سیستم یوبی کوئیتین-پروتئازوم (UPS)، دو مکانیسم اصلی برای حفظ هموستاز درون‌سلولی آلفا سینوکلئین هستند؛ در نتیجه، اختلال در هر دو سیستم فوق‌الذکر، منجر به تجمع نورونی آلفا سینوکلئین می‌گردد. از طرف دیگر، الیگومرهای آلفا سینوکلئین، سیستم یوبی کوئیتین-پروتئازوم را مهار کرده و تجمع آلفا سینوکلئین می‌تواند باعث مهار ماکروتوفازی شود و اشکال مختلف آلفا سینوکلئین (نوع وحشی^۱، جهش‌یافته یا پس از ترجمه اصلاح‌شده^۲)، می‌تواند عملکرد اتوفازی با واسطه‌ی چاپرون را کاهش دهد (۱۰). به علاوه، افزایش سن که بزرگ‌ترین عامل خطر برای بیماری پارکینسون محسوب می‌شود، به تضعیف مکانیسم‌های پروتئولیتیک در مغز منجر شده و با کاهش عملکرد LAS و UPS، افزایش سطح آلفا سینوکلئین در سلول‌های عصبی دوپامینرژیک توده سیاه مشاهده می‌شود (۱۱). کاهش عملکرد سیستم اتوفازی در دوران پیری، باعث انباشت اندامک‌های آسیب‌دیده و پروتئین‌های ناصحیح تاخورد در سلول می‌شود که این امر، خطر آسیب سلولی و مرگ نورون‌ها را افزایش می‌دهد. از سوی دیگر، ژن LRRK2 که در تنظیم اتوفازی و انتقال وزیکول‌های درون‌سلولی نقش دارد، در صورت جهش می‌تواند با افزایش احتمال ابتلا به بیماری پارکینسون مرتبط باشد (۱۲).

بر اساس فرضیه‌ی "انتشار پریون‌مانند"^۳ آلفا سینوکلئین، فیبریل‌های نامحلول آلفا سینوکلئین که در یک نورون تشکیل شده‌اند، می‌توانند از طریق آکسون‌ها به سایر مناطق مغز منتقل شده و به فضای خارج سلولی آزاد گردد؛ و از طریق اندوسیتوز توسط نورون‌های همسایه وارد میزبان جدیدی شده (۸) و نورون‌های بیشتری را آلوده کند. این تجمعات پروتئینی، می‌توانند از طریق مجرای بویایی، به عصب واگ منتقل شده و از یک سلول به سلول دیگر در سراسر سیستم عصبی مرکزی گسترش یابند. همچنین می‌توانند از سیستم عصبی محیطی (روده‌ها) به سیستم عصبی مرکزی منتقل شوند (۹)؛ بنابراین، اختلال در ساختار و عملکرد نورون‌های دوپامینرژیک، بر بسیاری از نواحی دیگر سیستم عصبی مرکزی نیز تأثیر گذاشته و علائم غیرحرکتی بیماری نیز ظاهر می‌شود.

اختلال در عملکرد میتوکنندری، یک عنصر اصلی در پاتوژنز بیماری پارکینسون است که در تجمع آلفا سینوکلئین نیز نقش دارد. در یک چرخه‌ی معیوب، تجمع آلفا سینوکلئین و اختلال عملکرد میتوکنندری، اثر یکدیگر را تشدید می‌کنند (۹). به علاوه، اختلال در عملکرد میتوکنندری و افزایش استرس اکسیداتیو، می‌تواند منجر به اختلال در عملکرد LAS گردد (۸). جهش در ژن PARK7 که با تغییر در اتوفازی، اختلالات میتوکنندری و افزایش استرس اکسیداتیو همراه است، باعث ابتلا به بیماری پارکینسون اتوزومال مغلوب زودرس می‌شود (۸). علاوه بر این، پروتئین‌های رمزگذاری‌شده توسط PARK2 و PINK1 که ژن‌های بیماری پارکینسون اتوزوم مغلوب هستند، در پاک‌سازی میتوکنندری‌های آسیب‌دیده از طریق میتوفازی نقش دارند (۸)؛ بنابراین، جهش در این ژن‌ها، به اختلال در شبکه‌ی میتوکندریایی منجر می‌شود (شکل ۱).

1. wild
2. post-translationally modified
3. Prion-like propagation



تحقیقات اخیر، نشان می‌دهد که سیستم ایمنی، به‌ویژه سازوکارهای خودایمنی، می‌تواند از طریق پاسخ‌های هم‌مورال میان‌جیگری شده و در اتیوپاتوزن PD نقش داشته باشند (۱۴). بسیاری از اختلالات خودایمنی، از جمله مولتیپل اسکلروزیس^۳، اسکروز جانبی آمیوتروفیک^۴، کم‌خونی پرنیشیوز^۵، بیماری هاشیموتو^۶، پلی‌میالژی روماتیکا^۷ و بیماری گریوز^۸، با افزایش خطر ابتلا به PD مرتبط هستند (۶). ارتباط خودایمنی و پاتوزن PD، یک ارتباط چندسویه شامل آلفا سینوکلئین و سلول‌های ایمنی (به‌عنوان مثال، میکروگلیا و سلول‌های دندریتیک) و جهش در بسیاری از ژن‌ها (مانند PINK1، بارکین و DJ-1) است (۱۵).

حدود ۳۰٪ از موارد پارکینسون خانوادگی و ۳-۵٪ از موارد انفرادی^۹، در اثر ریسک فاکتورهای ژنتیکی و جهش‌های تک‌ژنی^{۱۰} در یک ژن غالب یا مغلوب ارثی رخ می‌دهد (۱۶). جهش در ژن‌های SNCA، PRKN، DJ1، LRRK2، PINK1، در ایجاد استرس اکسیداتیو و PD انفرادی نقش دارند که از این میان، PRKN بیشترین

1. innate and adaptive
2. central and peripheral inflammation
3. multiple sclerosis
4. amyotrophic lateral sclerosis
5. pernicious anaemia
6. Hashimoto's disease
7. polymyalgia rheumatica
8. Graves' disease
9. sporadic
10. monogenic

میزان اهمیت را در روش‌های تشخیصی و درمانی به خود اختصاص داده است (۷). جهش در SNCA و LRRK2، مسئول اشکال اتوزومال غالب PD و جهش در PINK1، Parkin، DJ ۱ و ATP13A2، مسئول اشکال اتوزومال مغلوب (AR) هستند (۱۶). اولین جهش ژنتیکی که باعث PD اتوزومال غالب می‌شود، در ژن SNCA شناسایی شده است که منجر به PD زودرس^۱ در سنین ریز ۵۰ سال می‌گردد (۱۶). جهش در SNCA، به تجمع α -سینوکلئین و استرس اکسیداتیو کمک می‌کند؛ از طرف دیگر، افزایش ROS می‌تواند تجمع α -سینوکلئین را بیشتر تشدید کند (۷).

۳- درمان‌های رایج پارکینسون: نقاط قوت و محدودیت‌ها

در حال حاضر، هیچ درمان قطعی برای PD کشف نشده است؛ زیرا درمان‌های فعلی، تنها قادرند علائم ناشی از اختلال در مسیر نیگرواستریاتال را به حداقل برسانند (۱۷). روش‌هایی مانند دارودرمانی با هدف کاهش علائم حرکتی و بازایی تن دوپامین جسم مخطط^۲ با استفاده از L-DOPA، آگونیست‌های دوپامین، مهارکننده‌های MAO-B، مهارکننده‌های COMT، آنتی کولینرژیک‌ها و آمانتادین، به مدیریت مشکلات مرتبط با عملکردهای حرکتی مانند راه رفتن، حرکت و لرزش کمک می‌کنند. اگرچه این داروها سیر بیماری را تغییر نمی‌دهند یا جنبه‌های غیر حرکتی PD را درمان نمی‌کنند؛ اما ممکن است به بهبود قابل توجهی در علائم حرکتی در اکثر بیماران، به‌ویژه در مراحل اولیه بیماری منجر شوند (۱۷).

مزایای داروها و کنترل علائم بیماری، معمولاً به تدریج با گذشت زمان کاهش می‌یابد. علاوه بر این، مصرف این داروها ممکن است عوارض جانبی مختلفی به همراه داشته باشد؛ برای نمونه، آزاد شدن L-DOPA در مناطق مختلف مغز به جز جسم مخطط که با کمبود دوپامین مواجه است، می‌تواند در برخی بیماران، عوارضی مانند توهم و اختلالات شناختی ایجاد کند (۱۸).

علاوه بر این، تغییرات حرکتی قابل توجه و حرکات غیرارادی، ممکن است در بیماران ایجاد شود. برای بیمارانی که این علائم را نشان می‌دهند، ممکن است جراحی توصیه شود. تحریک عمیق مغز^۳، به‌عنوان یک درمان غیرمخرب شناخته شده است که معمولاً برای بیمارانی که عوارض جانبی ناشی از L-DOPA را تجربه می‌کنند، استفاده می‌شود. با این حال، این روش، ممکن است منجر به اثرات نامطلوب عصبی-روانی شده و بر شناخت و گفتار، تأثیر مخربی بگذارد (۱۹). همچنین سخت‌افزار کاشته‌شده، ممکن است فرسوده شده، مهاجرت کند و یا آسیب ببیند (۲۰).

همچنین روش‌های درمانی فعلی، مانند مدیریت دارویی، DBS، یا ترکیبی از این دو، اغلب در طول زمان فواید بالینی یکسانی را به همراه ندارند. فقدان اثربخشی طولانی‌مدت، به‌طور کلی به یکی از دو موضوع زیر نسبت داده می‌شود: (۱) ظهور عوارض جانبی نامطلوب (مانند دیسکینزی، نوسانات حرکتی، اعتیادهای رفتاری و یا اختلالات کنترل تکانه) و یا (۲) انحطاط مداوم نورون‌های ماده‌ی سیاه که مزایای بالینی درمان را کاهش می‌دهد (۲۱).

علاوه بر روش‌های مذکور، اخیراً ژن‌درمانی برای تسکین علائم PD، به کارآزمایی‌های بالینی رسیده است. در این روش درمانی، کارایی و ایمنی انتقال وکتورهای با ژن‌های کدکننده‌ی گلوتامیک اسید دکربوکسیلاز (در هسته‌های زیر تالاموس برای افزایش تون پایه‌ی GABA)، آنزیم‌هایی برای افزایش سنتز دوپامین در جسم مخطط، یا تبدیل L-dopa به دوپامین و نوروتورین-لیگاندی شبیه به فاکتور نوروتروفیک مشتق‌شده از سلول‌های گلیال (GDNF)، مورد ارزیابی قرار گرفته است (۲۲). تا به امروز، از این آزمایش‌های بالینی ژن‌درمانی، تنها وکتورهای با ژن کدکننده‌ی

1. early-onset PD (EOPD)
2. striatal dopamine tone
3. Deep brain stimulation

افزایش تولید گلوتامیک اسید دکربوکسیلاز، عملکرد حرکتی مفیدی را نشان داده است؛ بنابراین، اگرچه ژن‌درمانی ممکن است یک استراتژی امیدوارکننده باشد، توسعه‌ی یک درمان مؤثر نیاز به تحقیقات بیشتری در آینده دارد (۲۱). اخیراً، روش درمانی جدیدی به نام اولتراسوند متمرکز با هدایت رزونانس مغناطیسی (MRgFUS)، برای بهبود علائم حرکتی قابل توجه مرتبط با بیماری پارکینسون، از جمله لرزش پارکینسون، لرزش اساسی مقاوم به دارو و دردهای نوروپاتییک استفاده می‌شود (۲۳). این روش، یک فناوری جدید در حال ظهور با پتانسیل قابل توجهی برای درمان بیماری‌های عصبی مختلف است. سونوگرافی متمرکز با شدت بالا، می‌تواند از طریق فرسایش حرارتی بافت، ضایعات هدفمندی را ایجاد کند. از سال ۲۰۱۶ که سازمان غذا و داروی ایالات متحده MRgFUS را برای تالاموتومی یک‌طرفه در لرزش مقاوم به دارو تأیید کرد، مطالعات بر روی سایر بیماری‌ها مانند پارکینسون، بیماری‌های روانی و تومورهای مغزی در حال انجام است (۲۴).

۴- درمان‌های مبتنی بر سلول‌درمانی

پژوهشگران و متخصصان علوم پزشکی، طی چندین دهه، به‌طور جدی به بررسی و توسعه‌ی روش‌های سلول‌درمانی برای بیماری پارکینسون (PD) پرداخته‌اند. با توجه به ماهیت نسبتاً موضعی تخریب عصبی در این بیماری، مدل‌های حیوانی مختلفی به‌عنوان سیستم‌های آزمایشی مناسب برای ارزیابی کارایی سلول‌درمانی مورد استفاده قرار گرفته‌اند. در این راستا، ارگانیسیم‌های مدل متنوعی شامل مگس سرکه، مخمرها، موش‌های آزمایشگاهی و پستانداران غیرانسانی، نقش بسزایی در ارتقای درک ما از مکانیسم‌های بیماری و ارزیابی روش‌های درمانی ایفا کرده‌اند. انتخاب این مدل‌های آزمایشگاهی، باید بر مبنای معیارهای متعددی از جمله ملاحظات اقتصادی، میزان شباهت‌های آناتومیک، تشابهات ژنتیکی و قرابت‌های رفتاری با انسان صورت پذیرد تا بیشترین تناسب و کارایی را در مطالعات پیش‌بالینی داشته باشند (۲۵).

پس از درک بهتر سبب‌شناسی^۲ و پاتوژنز PD، چندین مسیر مهم به‌عنوان هدف برای درمان‌های بالقوه آشکار شده است. استراتژی‌های درمانی رایج برای تسکین مراحل علامت‌دار^۳ PD، همچنان به قوت خود باقی است؛ اما با تحقیقات جدید در حوزه‌ی علم ژنتیک، ممکن است بتوان از درمان‌های پیشگیرانه برای افرادی که در معرض خطر ابتلا به PD هستند، استفاده کرد و در نتیجه، شروع و پیشرفت بیماری را به تأخیر انداخت. محققان، به‌موازات تلاش‌ها برای پیشگیری و کنترل علائم PD، همچنین از سلول‌درمانی و سلول‌های بنیادی به‌عنوان جایگزینی برای نورون‌های آسیب‌دیده یا بافت‌های تخریب‌شده استفاده می‌کنند (۲۶). سلول‌های بنیادی، سلول‌های غیرتخصصی با قابلیت خودنوسازی و تمایز هستند. این سلول‌ها، برخلاف سایر سلول‌هایی که برای انجام عملکردهای خاصی تخصص یافته‌اند، تا زمانی که سیگنال‌های خاصی را دریافت نکنند، تمایز نیافته می‌مانند (۲۷). سلول‌های بنیادی، برای جایگزینی سلول‌های عصبی، آستروسیتی و الیگودندروگلیال که در اختلالات عصبی مختلف از بین رفته‌اند، قابل استفاده هستند. موفقیت در پیوند سلول‌های بنیادی، به ماهیت و نوع نقص، سلول‌های آسیب‌دیده، پیش‌آگهی بیماری، سن بیمار و محل تزریق سلول‌های بنیادی مرتبط است (۲۸).

تحقیقات، نشان می‌دهد که پیوند منابع سلولی گوناگون می‌تواند علائم بیماری پارکینسون را در مدل‌های موش و نخستی‌سانان^۴ کاهش دهد (۱۸). اعتقاد بر این است که پیوند سلول دوپامینرژیک، امیدوارکننده‌ترین درمان جایگزینی سلولی است. پیوند نورون‌های دوپامینرژیک مغز میانی به جسم مخطط تخلیه‌شده از دوپامین، می‌تواند انتقال عصبی

1. Magnetic resonance-guided focused ultrasound (MRgFUS)

2. etiology

3. symptomatic

4. primate

دوپامین را برای جایگزینی نورون‌های ازدست‌رفته در بیماران مبتلا به PD بازبایی کند. برخی از رویکردهای سلول‌های بنیادی، به‌عنوان روشی بالقوه برای جایگزینی سلول از طریق درمان بازساختی، در حال بررسی هستند. آزمایش‌های بالینی، نشان می‌دهد که پیوند بافت‌های مغز میانی جنین، علائم عصبی را تسکین می‌دهد و عملکردهای حرکتی را در بیماران مبتلا به PD احیا می‌کند (۲۹).

گرفت‌های استریاتال^۱ نورون‌های دوپامینرژیک مغز میانی را می‌توان از منابع مختلفی مانند بافت‌های جنینی، نورون‌های ماده‌ی سیاه جنین خوک، سلول‌های اجسام کاروتید و سلول‌های نابالغ شبکه‌ی به دست آورد (۳۰). اگرچه ایمنی و اثربخشی درمان‌های جایگزین سلولی به بررسی بیشتر در انسان نیاز دارد؛ اما به نظر می‌رسد در آینده‌ای نزدیک، به درمانی مؤثر برای PD تبدیل شود (۳۱).

۴-۱- بافت مزانسفال شکمی جنین

بافت مزانسفالیک شکمی جنین انسان (hfVM)^۲، از سلول‌های عصبی متمایزی شامل نورون‌های دوپامینرژیک نواحی SN، نورون‌های چشمی حرکتی و نورون‌های شبکه‌ای تشکیل شده است (۳۲). اولین کارآزمایی بالینی پیوند سلول‌های hfVM جنینی به مغز بیماران PD، در اواخر دهه‌ی ۱۹۷۰ و ۱۹۸۰ انجام شد (۳۳). بهبود انتقال عصبی دوپامین، پس از شش ماه آغاز شده و بازسازی پیش‌رونده‌ی آن، نشان‌دهنده‌ی تکامل پیوسته‌ی سلول‌های پیوندی است (۳۴). با این حال، تجزیه و تحلیل پس از مرگ بیمارانی که پیوند VM جنینی دریافت کرده بودند، شواهدی از وجود اجسام لویی (LB) در سلول‌های پیوندی در برخی بیماران نشان داد؛ و منجر به این فرضیه شد که LB ممکن است از میزبان به پیوند گسترش یابد (۳۵).

تحقیقات انجام‌شده با استفاده از سلول‌های hfVM جنین برای پیوند در حیوانات، نشان داده است که این سلول‌ها می‌توانند علائم PD را بهبود بخشند (۳۶). کارآزمایی‌های بالینی اولیه با استفاده از پیوند بافت مزانسفالیک شکمی جنین انسان در جسم مخطط بیماران مبتلا به PD، نشان می‌دهد که چنین پیوندهایی، پتانسیل افزایش زنده‌مانی پیوند و عملکرد آن و بهبود بالینی را دارند که می‌توانند عملکرد دوپامینرژیک جسم مخطط را بازبایی کرده، جسم مخطط را مجدداً عصب‌دهی کنند و موجب تسکین علائم در برخی بیماران برای بیش از یک دهه پس از پیوند شوند (۳۷). با این حال، آزمایش‌های بالینی اولیه، نتایج یکسانی نداشتند و با ایجاد دیسکینزی ناشی از پیوند^۳ در یک زیرگروه از بیماران همراه بودند. اگرچه تحقیقات اخیر راه‌حلی را برای غلبه بر این موانع ارائه کرده است؛ اما به دلیل مشکلاتی مانند بقای ضعیف نورون‌های DA پیوندشده و عصب‌سازی مجدد دوپامینرژیک محدود در جسم مخطط میزبان، دسترسی محدود به بافت‌های جنین انسان، عدم استانداردسازی و تنوع در پروتکل‌ها، به نظر نمی‌رسد که این روش به‌عنوان یک درمان رایج برای PD تبدیل شود. برای درک بهتر نتایج متفاوت در بیماران مختلف، در سال ۲۰۰۶، یک گروه از محققان برجسته برای بررسی و رمزگشایی تأثیر فاکتورهای مؤثر بر تنوع نتایج، تشکیل شد. پارامترهای اصلی که در این بررسی در نظر گرفته شدند، شامل انتخاب روش پیوند، انتخاب بیمار و سرکوب ایمنی بودند (۳۸). بر این اساس، افزایش سن بیمار، تأثیر منفی بر نتایج داشته و همچنین بیمارانی که قبل از جراحی پاسخ بیشتری نسبت به لوودوپا نشان می‌دادند، نتایج بهتری پس از پیوند داشتند (۳۹).

1. Striatal grafts

2. Fetal ventral mesencephalon (VM)

3. Graft- induced dyskinesias (GIDs)

علاوه بر این، بیمارانی که در آن‌ها از دست دادن نورون‌های دوپامینرژیک تنها محدود به پوتامن^۱ (یکی از عقده‌های قاعده‌ای مغز) بوده است، نسبت به بیمارانی که تخریب عصبی گسترده‌تری داشتند، پاسخ بهتری نسبت به جراحی نشان داده‌اند (۴۰).

همچنین مطالعات دیگر در این زمینه، نشان می‌دهد که اثرات بالینی مثبت، به مقادیر کافی بافت جنینی (حداقل سه VM جنینی در هر نیمکره) و جلوگیری از رد پیوند نیاز دارد (۳۹).

اخیراً کارآزمایی‌های بالینی توسط TRANSEURO^۲ روی ۱۵۰ بیمار مبتلا به PD در سنین جوانی و بدون دیسکینزی قابل توجه ناشی از لوودوپا که تحت پیوند بافت‌های hfVM قرار گرفتند، انجام شده و بیماران برای بیش از چهار سال از نظر بالینی تحت نظر قرار گرفته‌اند (۴۱). پروژه‌های TRANSEURO، به تعریف استانداردهای پیش‌بالینی و بالینی، امکان‌سنجی و کارایی بالینی سلول درمانی جنین کمک کرده و پروتکل‌هایی را برای درمان مبتنی بر سلول در آینده با استفاده از نورون‌های دوپامینرژیک مشتق از سلول‌های بنیادی پرتوان القایی (iPSC) ارائه کرده است (۴۲).

۴-۲- سلول‌های بنیادی مزانشیمی

سلول‌های بنیادی مزانشیمی، ازجمله‌ی سلول‌های بنیادی بالغ محسوب می‌شوند که متعلق به رده‌ی مزودرمی بوده و عمدتاً در مغز استخوان در کنار سلول‌های بنیادی خون‌ساز یافت می‌شوند. این سلول‌ها، کمتر از ۰/۰۵ درصد کل سلول‌های مغز استخوان را تشکیل می‌دهند؛ اما از قابلیت بازسازی تمام رده‌های خونی برخوردار هستند (۴۳).

جالب توجه است که این سلول‌های بنیادی، علاوه بر مغز استخوان، از سایر بافت‌های مزودرمی نظیر ماده‌ی ژله‌ای و ارتون در بند ناف، لایه‌ی درم پوست، بافت چربی و حتی خون محیطی نیز قابل جداسازی هستند (۴۴). از نظر ریخت‌شناسی، این سلول‌ها دارای بدنه‌ای کشیده و باریک با هسته‌ای بزرگ هستند که شباهت زیادی به فیروبلاست‌ها دارند. ویژگی منحصر به فرد این سلول‌ها، ظرفیت بالای تکثیر و خودنوزایی همراه با حفظ توانایی تمایز به چندین رده‌ی سلولی است (۴۵). فوایدی همچون سهولت جداسازی، عدم ایجاد پاسخ رد پیوند و قابلیت تمایز به انواع سلول‌ها، این سلول‌ها را به گزینه‌ای ایده‌آل برای کاربردهای درمانی تبدیل کرده است (۴۶).

پتانسیل درمانی سلول‌های بنیادی مزانشیمی، از مکانیسم‌های مختلفی ناشی می‌شود. سلول‌های بنیادی مزانشیمی انسانی، قادر به ترشح عوامل نوروتروفیک محافظ، عوامل ضد آپوپتوتیک، فاکتورهای رشد و سیتوکین‌های مختلف مانند فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGF)، فاکتور رشد هپاتوسیتی (HGF)، فاکتور رشد شبه‌انسولینی ۱ (IGF-1)، فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز (BDNF)، فاکتور رشد عصبی بتا (β-NGF)، فاکتور رشد TGF-β، فاکتور رشد فیروبلاست ۲ (FGF2) و فاکتور نوروتروفیک مشتق از سلول گلیال (GDNF) در نواحی آسیب‌دیده و یا ملتهب هستند (۴۷). به این ترتیب، سلول‌های بنیادی مزانشیمی، می‌توانند ترمیم را از طریق تولید سیتوکین‌های ضد التهابی مانند اینترلوکین ۱۰ (IL-10) و ۶، فاکتور محرک کلنی ماکروفاژها (M-CSF)، پروستاگلاندین-۲ (PGE2) و TGF-β و همچنین مهار سیتوکین‌های پیش التهابی، مانند فاکتور نکروز تومور-α، اینترفرون گاما (γ-IFN) و β IL-1 که در مغز بیماران PD آزاد می‌شود، بهبود بخشند؛ همچنین ترمیم بافت، تحریک تکثیر و تمایز پروژنیاتورهای بافتی درون‌زا و کاهش واکنش‌های التهابی و ایمنی را ارتقا می‌بخشند (۴۵). سلول‌های بنیادی مزانشیمی، این پتانسیل را دارند که به دودمان عصبی، ازجمله پیش‌سازهای نورون‌های دوپامینرژیک تمایز داده شوند (۴۸). با این حال، مشخص نیست

1. putamen

۲. TRANSEURO، یک کنسرسیوم تحقیقاتی اروپایی با هدف اصلی توسعه‌ی یک روش درمانی مؤثر و ایمن برای بیماران مبتلا به پارکینسون با استفاده از درمان‌های مبتنی بر سلول‌های جنینی است.

که آیا سلول‌های بنیادی مزانشیمی تمایز نیافته یا سلول‌های بنیادی مزانشیمی که تحت تمایز عصبی قرار گرفته‌اند، می‌توانند در مدارهای عصبی میزبان ادغام شوند و ارتباطات سیناپسی جدیدی با نورون‌های میزبان ایجاد کنند یا خیر. یافته‌های اخیر، نشان می‌دهد که سلول‌های بنیادی مزانشیمی می‌توانند میتوکندری‌ها را به بافت آسیب‌دیده منتقل کنند؛ در نتیجه، به دلیل نقش محوری میتوکندری‌های آسیب‌دیده در تخریب عصبی نورون‌های دوپامینرژیک، این روش می‌تواند در درمان PD مفید باشد (۴۹).

محققان، به دلیل دسترسی گسترده به سلول‌های بنیادی مزانشیمی در بدن، توانایی‌های تکثیری و قابلیت‌های تعدیل‌کننده ایمنی آن‌ها، توجه خود را بر درمان‌های مبتنی بر سلول با استفاده از سلول‌های بنیادی مزانشیمی، در درمان بسیاری از بیماری‌ها از جمله PD متمرکز کرده‌اند (۵۰). با توجه به مزایای عمده‌ی این سلول‌ها، مانند ایمنی‌زایی کم، عدم خطر ترانژنوم، عدم وجود مسائل اخلاقی و احتمال تومورزایی کم پس از پیوند به بدن انسان، کارآزمایی‌های بالینی با استفاده از MSCها به عنوان یک روش درمانی مؤثر، در حال انجام است. با وجود اینکه سلول‌های بنیادی مزانشیمی بند ناف انسان به دلیل قابلیت تمایز چندگانه، امکان پیوند اتولوگ، دستیابی آسان و عدم وجود مسائل اخلاقی برای استفاده در کاربردهای درمانی ایده‌آل هستند، این سلول‌ها پس از پیوند به انسان، نرخ بقای پایینی در میزبان دارند؛ به طوری که تنها تعداد اندکی از سلول‌های بنیادی مزانشیمی بند ناف انسان پیوندشده، در بافت هدف شناسایی شده است (۴۵).

با وجود این، سلول‌های بنیادی مزانشیمی از منابع مختلف، منجر به بهبود علائم PD در مدل موش OHDA-۶ پس از پیوند شدند. مدل OHDA-۶ با ایجاد استرس اکسیداتیو و تحریک التهاب عصبی، منجر به آسیب عصبی و از بین رفتن اعصاب دوپامینرژیک می‌شود (۵۱). به نظر می‌رسد برخی از این پیشرفت‌ها به عوامل نوروتروفیک ترشح شده از MSC مانند فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز^۱، فاکتور نوروتروفیک مشتق از سلول‌های گلیال^۲ و فاکتور رشد عصبی^۳ بستگی دارد که قادر به محافظت از نورون‌های دوپامینرژیک در برابر آپوپتوز و تحریک نورون‌ها با آزادسازی عوامل میتوتیک و رگ‌زایی مانند فاکتور رشد فیروبلاست^۴، فاکتور رشد اندوتلیال^۵ و فاکتور رشد اندوتلیال عروقی^۶ هستند (۵۲). عوامل نوروتروفیک ترشح‌شده توسط سلول‌های بنیادی مزانشیمی، می‌تواند با تحریک تمایز سلول‌های بنیادی مقیم^۷ در بافت و محافظت از نورون‌های بازسازی‌شده در برابر آپوپتوز ناشی از استرس، اثر نوروپروتکتیو داشته باشند (۵۳). علاوه بر این، سلول‌های بنیادی مزانشیمی با ویژگی‌های تنظیم‌کننده‌ی سیستم ایمنی که با ترشح سیتوکین‌های سرکوب‌کننده‌ی سیستم ایمنی مانند IL-6، IL-10، NO، IDO، HGF، PGE2، TGFβ₁ و IL-6 یا توسط تماس سلول-سلول مستقیم حاصل می‌شود، در مهار فعال‌سازی میکروگلیال نقش دارند (۵۴). سلول‌های بنیادی مزانشیمی، می‌توانند به سلول‌های نورون مانند و آستروسیت‌ها تمایز پیدا کنند. پیوند سلول‌های بنیادی مزانشیمی تمایز یافته به نورون و سلول‌های بنیادی مزانشیمی غیرتمایز یافته به مدل‌های حیوانی PD، اثرات مفیدی را نشان می‌دهند؛ و حاکی از این حقیقت است که سلول‌های بنیادی مزانشیمی، لزوماً ممکن است از طریق جایگزینی مستقیم سلول با PD مقابله نکنند. سلول‌های بنیادی مزانشیمی، نه تنها با اثرات ضد آپوپتوز، ضد التهاب و محافظت عصبی خود در مدل‌های PD القاشده توسط نوروتوکسین، علائم بیماری را کاهش می‌دهند، بلکه می‌توانند زوال نورون دوپامینرژیک ناشی از α-سینوکلئین را نیز بهبود بخشند (۵۵).

1. BDNF
2. GDNF
3. NGF
4. FGF2
5. EGF
6. VEGF
7. resident

مطالعات بالینی انجام‌شده با استفاده از سلول‌های بنیادی مزانشیمی در درمان PD در انسان، نتایج اولیه‌ی امیدوارکننده‌ای را ارائه کرده است. در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۱۰ با استفاده از سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از مغز استخوان اتولوگ با دوز 10^6 سلول به ازای هر کیلوگرم وزن بدن، در هفت بیمار مبتلا به PD انجام شد، علائم بهبودیافته در سه بیمار گزارش شد. به علاوه در سال ۲۰۱۲، استفاده از سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از مغز استخوان آلورژنیک با دوز 2×10^6 سلول به ازای هر کیلوگرم وزن در هشت بیمار مبتلا به PD و هشت بیمار با علائم پیشرفته‌ی PD، بهبود دائم علائم در این بیماران PD و بهبود موقت علائم در گروه دوم را نشان داد. در حال حاضر، هفت کارآزمایی بالینی با استفاده از سلول‌های بنیادی مزانشیمی برای درمان PD با تنظیمات گوناگون، در حال انجام است (۵۶).

اگرچه سلول‌های بنیادی مزانشیمی را می‌توان از منابع متعدد به دست آورد و نگرانی‌های اخلاقی کمتری نسبت به بافت‌های جنینی دارند؛ اما این سلول‌ها ناهمگن هستند و گاهی تشخیص آن‌ها از فیروبلاست‌ها دشوار است. علاوه بر این، MSCها را نمی‌توان به دفعات پاساژ داد؛ زیرا برای کاربردهای بالینی، معمولاً نیاز به پیوند سلول‌های بنیادی مزانشیمی قبل از پاساژ ۳ است. این در حالی است که تعداد سلول‌ها طی سه پاساژ، معمولاً برای پیوند کافی نیست (۵۷).

اخیراً استراتژی‌های جدیدی به منظور بهبود کارایی درمان با MSC، آزمایش شده است. یکی از این رویکردها، پرایمینگ^۱ یا پیش‌شرطی کردن^۲ سلول‌های بنیادی مزانشیمی است. پرایمینگ سلولی، شامل قرار گرفتن سلول‌ها در معرض شرایط رشد به نحوی است که ریزمحیط *in vivo* بافت آسیب‌دیده را تقلید می‌کند. مطالعات، نشان داده‌اند که سلول‌های بنیادی مزانشیمی، می‌توانند سیگنال‌دهی سلولی خود را در پاسخ به شرایط کشت پرایمینگ تعدیل کنند. این پیش فعال‌سازی سیگنالینگ مولکولی داخل سلولی، قبل از پیوند سلول‌های بنیادی مزانشیمی می‌تواند عملکرد، بقا و کارایی درمانی آن‌ها را بهبود بخشد. چندین روش پرایمینگ آزمایش شده است؛ از جمله پرایمینگ با سیتوکین‌های التهابی، هیپوکسی، داروها، عوامل شیمیایی، بیومواد و شرایط مختلف کشت. با وجود این، اجماع محدود در پروتکل‌های تولید سلول، از نقاط ضعف این رویکرد محسوب می‌شود؛ که به مشکل در ارائه‌ی تضمین کیفیت برای MSCs بالینی منجر می‌گردد (۵۸).

اخیراً، درمان بدون سلول^۳ به عنوان یک رویکرد جایگزین امیدوارکننده برای پزشکی بازساختی مورد بررسی قرار گرفته است. مطالعات، نشان داده‌اند که خواص درمانی سلول‌های بنیادی مزانشیمی، به واسطه‌ی ترشح سیتوکین‌ها، فاکتورهای رشد و مولکول‌های فعال زیستی مختلف است. محیط کشت شرطی‌شده‌ی سلول‌های بنیادی مزانشیمی، دارای پتانسیل درمانی در بیماری‌های قلبی-عروقی، استئوآرتریت، آسیب نخاعی، آسیب مخاط معده و کولیت است. یکی از اجزای این نوع محیط کشت، وزیکول‌های خارج سلولی (EVs) است. EVها، نانوزیکول‌هایی حاوی انواع مختلفی از پروتئین‌ها و RNAها هستند که ارتباط بین سلول‌ها را میانجی‌گری کرده و فرآیندهای بیولوژیکی مختلف از جمله پاسخ ایمنی، رگ‌زایی، تکثیر و تمایز را تنظیم می‌کنند. EVها، به عنوان یک جزء کلیدی در پاسخ درمانی به واسطه‌ی MSC در سیستم‌های قلبی-عروقی، عصبی، اسکلتی عضلانی و ایمنی نقش دارند.

تحقیقات نشان داده است که EVهای مشتق‌شده از MSC، مزایای درمانی را در درمان اختلالات مختلف CNS از جمله سکته‌ی مغزی، آسیب مغزی تروماتیک، بیماری آلزایمر، اسکروز جانبی آمیوتروفیک و بیماری هانتینگتون ارائه می‌کنند. علاوه بر این، نشان داده شده است که EVهای مشتق‌شده از MSC، در نجات نورون‌های DA در

1. priming
2. preconditioning
3. cell-free therapy

مدل‌های PD چونندگان نقش دارند. با وجود این، قبل از استفاده از EVs در کارآزمایی‌های بالینی، این رویکرد باید از نظر ایمنی و کارایی به‌طور گسترده مورد ارزیابی قرار گیرد. به‌منظور بهبود تولید سلول‌های بنیادی مزانشیمی همگن، استاندارد و با کیفیت بالا، تولید سلول‌های بنیادی مزانشیمی از سلول‌های بنیادی پرتوان القایی^۱ انسان (hiPSCs) به‌عنوان منبع نامحدودی از سلول‌ها برای کاربردهای درمانی در پزشکی بازساختی پیشنهاد شده است.

اگرچه سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از hiPSC از نظر بیان مارکرهای سلولی، معیارهای سلول‌های بنیادی مزانشیمی را برآورده می‌کنند؛ اما سایر معیارها مانند پتانسیل تمایز به بافت غضروفی و چربی، در مقایسه با سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از مغز استخوان کاهش می‌یابد. ایمنی و اثربخشی سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از iPSC، برای کاربرد موفقیت‌آمیز در زمینه‌ی پزشکی بازساختی، از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است. نگرانی‌های عمده درخصوص سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق‌شده از iPSC شامل تعیین یک رده‌ی سلولی آغازگر مناسب و استفاده از یک استراتژی برنامه‌ریزی مجدد است که برای بیماران بی‌خطر باشد. استراتژی مبتنی بر بردارهای ویروسی^۲ برای برنامه‌ریزی مجدد، ممکن است به‌طور بالقوه تومورزا باشد. با این حال، پیشرفت‌های اخیر در فناوری‌های مبتنی بر غیر ویروسی، ازجمله مواد شیمیایی، پلاسمیدها و رویکردهای مبتنی بر پروتئین‌های نو ترکیب، می‌توانند استراتژی‌های ایمن‌تری را برای تولید سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق‌شده از iPSC، برای استفاده در یک کاربردهای بالینی ارائه دهد (۵۸).

جدول ۱. استفاده از سلول‌های بنیادی در کارآزمایی‌های بالینی جهت درمان بیماری پارکینسون (۳۱)

سلول	فرایند درمان	کشور مجری	مرحله آزمایشی	شناسه کارآزمایی بالینی	سال شروع
سلول‌های بنیادی عصبی انسانی	تزریق سلول‌های بنیادی عصبی جنین انسان از طریق بینی	چین	فاز ۲/۳	NCT03128450	۲۰۱۷
	تزریق داخل مغزی سلول‌های بنیادی عصبی پارتنوژنتیک انسانی به جسم مخطط و جسم سیاه	استرالیا	فاز ۱	NCT02452723	۲۰۱۵
	نورون‌های تمایز یافته مشتق‌شده از سلول‌های پیش‌ساز سیستم عصبی مرکزی بالغ پیوند شده در بیماران. رهایش استریوتاکتیک سوسپانسیون سلولی به ساختارهای عقده‌ای پایه	کمپانی Neuro Generation	فاز ۱/۲	NCT03309514	۲۰۱۷
سلول‌های بنیادی مزانشیمی	سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق‌شده از بند ناف از مزدورم دارای توانایی تکثیر قوی و پتانسیل تمایز چندگانه است که از طریق انفوزیون داخل وریدی به بیماران مبتلا به پارکینسون تحویل داده می‌شود.	چین	فاز ۱	NCT03550183	۲۰۱۸
	تزریق داخل وریدی سلول‌های بنیادی مشتق از بند ناف آلورژیک به بیماران پارکینسون	اردن	فاز ۱/۲	NCT04506073	۲۰۲۰
سلول‌های بنیادی انسان (OK99)	کاشت سلول‌های بنیادی انسانی (OK99) ^۳ برای بررسی آسیب‌شناسی زمینه‌ای بیماری با جایگزینی سلول‌های آسیب‌دیده/تخریب‌شده مغز و تحریک مغز بیمار برای خود ترمیمی.	مکزیک	فاز ۱	NCT02780895	۲۰۱۶
سلول‌های بنیادی اپیتلیال آمنیوتیک انسان (hAECs)	پیوند استریوتاکتیک سلول‌های بنیادی جنینی انسان به بطن جانبی	چین	فاز ۱	NCT04414813	۲۰۲۰

1. Induced-pluripotent stem cells
2. viral vector

۳. سلول‌های بنیادی آلورژون عصبی تمایز یافته انسانی

سلول	فرایند درمان	کشور مجری	مرحله آزمایشی	شناسه کارآزمایی بالینی	سال شروع
سلول‌های بنیادی جنینی انسان	پیوند سلول‌های پیش ساز عصبی مشتق از سلول‌های بنیادی جنینی انسان به جسم مخطط.	چین	فاز ۱/۲	NCT03119636	۲۰۱۷
سلول‌های بنیادی پرتوان القایی	تولید سلول‌های بنیادی پرتوان القایی انسان از کشت‌های سلولی گرفته‌شده از نمونه‌برداری از پوست یا موی بیماران دوز کل سلول‌های بنیادی عصبی مشتق از سلول‌هایی بنیادی پرتوان القایی که در روز ۰ تجویز شد	اسرائیل	غیرقابل اجرا	NCT00874783	۲۰۰۹
		چین	فاز ۱	NCT03815071	۲۰۱۹
	جداسازی سلول‌های بنیادی مشتق از مغز استخوان اتولوگ و انتقال به سیستم عروقی و یک‌سوم داخلی مجاری بینی	آمریکا	غیرقابل اجرا	NCT02795052	۲۰۱۶
سلول‌های بنیادی مشتق از مغز استخوان	پیوند سلول‌های بنیادی مشتق‌شده از مغز استخوان اتولوگ به‌صورت استریوتاکتیکی به جسم مخطط بیمار	هند	غیرقابل اجرا	NCT00976430	۲۰۰۹
	سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از مغز استخوان آلوتونیک به‌صورت داخل وریدی	آمریکا	فاز ۱/۲	NCT02611167	۲۰۰۱

۴-۳- سلول‌های بنیادی پرتوان

سلول‌های بنیادی پرتوان^۱ (PSCs)، مانند سلول‌های بنیادی جنینی^۲ (ESCs) و سلول‌های بنیادی پرتوان القایی (iPSCs)، می‌توانند به انواع مختلف سلولی از جمله نورون‌هایی با ویژگی‌های دوپامینرژیک (DA) تمایز یابند. از آنجایی که PSCها می‌توانند از طریق تکرارهای نامحدود خود نوزایی کنند، می‌توان تعداد نامحدودی از سلول‌ها را برای پیوند عصبی به دست آورد (۵). PSCهای انسانی (hPSCs)، منبعی امیدوارکننده از سلول‌ها برای پزشکی بازساختی و جبران نورون‌های DA مغز میانی که در اثر افزایش سن و یا پیشرفت PD تحلیل رفته‌اند، هستند (۹). hPSCها می‌توانند به انواع سلول‌های تخصصی مانند نورون‌های حرکتی نخاعی یا نورون‌های DA تمایز یابند (۵۹). با تولید iPSCs در سال ۲۰۰۷، انقلاب بزرگی در حوزه‌ی تحقیقات سلول‌های بنیادی و پزشکی بازساختی به وقوع پیوست؛ به‌طوری که روش جدیدی برای توسعه‌ی درمان‌های مبتنی بر سلول‌های بنیادی برای PD و سایر بیماری‌ها ارائه شد (۶۰). iPSCها، با برنامه‌ریزی مجدد یک سلول سوماتیک بالغ (مانند یک فیبروبلاست) به یک سلول بنیادی، از طریق بیان فاکتورهای رونویسی c-myc، klf-4، sox2 و oct4 که می‌توانند پرتوانی را القا کنند، توسعه یافتند (۶۱).

iPSCهای بازبرنامه‌ریزی‌شده، منبع سلولی بسیار جذابی هستند؛ زیرا از نظر مورفولوژی، مشخصات ژنتیکی و پتانسیل تمایز، ویژگی‌هایی مشابه با hESCs دارند، در حالی که نگرانی‌های اخلاقی کمتر و فرآیند استخراج نسبتاً ساده‌تری دارند. به‌علاوه جمع‌آوری بافت از میزبان با استفاده از فیبروبلاست پوست، سلول‌های تک‌هسته‌ای خون محیطی و سلول‌های مزانشیمی بند ناف، یک روش غیرتهاجمی است که می‌تواند برای تمایز به نورون‌های خاص بیمار در شرایط آزمایشگاهی استفاده شود (۶۲).

iPSCهای مشتق‌شده از این طریق را می‌توان با استفاده از پروتکل‌هایی مشابه پروتکل‌های مورد استفاده در سلول‌های بنیادی جنینی (ESCs) به نورون‌های دوپامینرژیک تمایز داد که می‌تواند به‌عنوان اساس یک درمان مفید مبتنی بر سلول برای PD عمل کند (۶۳). مزیت بالقوه‌ی پیوندهای مشتق‌شده از iPSC نسبت به گرفت‌های مشتق‌شده از ESC، این است که می‌توان با استفاده از فیبروبلاست‌های خود بیمار برای تولید محصول پیوند عصبی، گرفت‌های اتولوگ تولید کرد؛ و این امر، نیاز به سرکوب سیستم ایمنی را که برای پیوندهای مشتق‌شده از ESC ضروری است،

1. Pluripotent stem cells
2. Embryonic stem cells

برطرف می‌کند. با این حال، چالش‌های بیولوژیکی و لجستیکی دیگری در رویکردهای مبتنی بر iPSC وجود دارد که باید مورد بحث و توجه قرار گیرند (۶۴). در همین راستا، شناسایی و تولید hiPSC‌های درجه‌ی بالینی، از اهمیت بسزایی برخوردار است. دو فرآیند اصلی در تولید hiPSC‌ها دخیل است: الف) تحویل وکتورهای که فاکتورهای برنامه‌ریزی مجدد را به سلول‌های هدف رمزگذاری می‌کنند؛ و ب) بیان اجباری عوامل برنامه‌ریزی مجدد. در حالی که عوامل برنامه‌ریزی مجدد در طول سال‌ها تغییر چندانی نکرده‌اند، پیشرفت‌های عمده‌ای در فناوری‌های تحویل رخ داده است. پروتکل‌های بازبرنامه‌ریزی اولیه از ناقل‌های رتروویروسی یا لنتی ویروسی استفاده می‌کردند و در حالی که این hiPSC‌های مبتنی بر ویروس برای مطالعات مکانیسم بیماری مفید بوده‌اند، برای کاربردهای بالینی کمتر مناسب هستند؛ زیرا توالی‌های ویروسی یکپارچه، منجر به اختلالات کروموزومی متعدد می‌شوند که خود می‌تواند باعث اختلال عملکرد ژنتیکی و یا تشکیل تومور شود (۶۵). علاوه بر این، فعال‌سازی مجدد یا بیان باقیمانده‌ی ژن‌های برنامه‌ریزی مجدد از توالی‌های ژنومی یکپارچه، ممکن است باعث تغییر فیزیولوژی سلولی و یا ویژگی‌های تمایزی غیرطبیعی شود؛ به‌عنوان مثال، فعال شدن مجدد c-Myc در iPSC‌ها باعث ایجاد تومور در موش‌های کایمریک می‌گردد؛ بنابراین، مطالعات اخیر، به‌منظور حل این مشکلات، تلاش کرده‌اند که hiPSC‌ها را با استفاده از ناقل‌های غیر ویروسی و یا غیر یکپارچه^۱ مانند آدنوویروس، سندای ویروس^۲، سندای ویروس حساس به دما، ناقل‌های اپیزومی، RNA‌ها، RNAهای خودتکثیرشونده، miRNA یا روش‌های تحویل پروتئین مستقیم، تولید کنند (۶۶). از میان روش‌هایی که از RNAها استفاده می‌کنند، سندای ویروس و ناقل‌های اپیزومال، به دلیل کارایی معقولشان، یکی از امیدوارکننده‌ترین رویکردها هستند (۶۷). با وجود پیشرفت‌های حاصل شده در دهه‌ی گذشته، مسیر تولید hiPSC‌های بالینی هموار شده است؛ اما تعریف استانداردشده‌ی hiPSCs «درجه بالینی»، یعنی کیفیت قابل قبول برای تأیید FDA، همچنان مبهم است و موضوعات مهم دیگری باید برای تحقق پتانسیل کامل hiPSC‌ها در درمان مبتنی بر سلول بررسی شود (۶۸).

علی‌رغم این واقعیت که hESC‌ها به‌عنوان «استاندارد طلایی» برای تمایز سلولی مبتنی بر hPSCs در نظر گرفته می‌شوند، hiPSC‌ها نیز دارای تنوع قابل توجهی در پتانسیل تمایز هستند؛ بنابراین، تمایز hiPSC‌ها به نوروهای DA عملکردی (به اندازه کارایی hESC‌ها در تمایز) و پتانسیل کامل این سلول‌ها برای عصب‌سازی مجدد مغز میزبان، بسیار مهم است. تحقیقات زیادی به تمایز آزمایشگاهی hiPSC‌ها به نوروهای DA پرداخته‌اند و نتایج نشان می‌دهد که سلول‌های DA مشتق شده از hiPSC، از نظر عملکردی مشابه سلول‌های hESC هستند. با این حال، باید به این نکته اشاره کرد که پروتکل‌های تمایز hiPSC‌ها و آزمایش کارایی عملکردی این سلول‌ها، هنوز یک فرآیند در حال توسعه است. با وجود اینکه برخی از پروتکل‌ها در کارآزمایی‌های بالینی به کار گرفته شده‌اند؛ اما یک روش کاملاً بهینه و استانداردشده برای کاربردهای گسترده هنوز توسعه نیافته است (۶۹).

پروتکل‌های گوناگونی برای تمایز ESC/iPSC‌های انسانی به زیرمجموعه‌های عصبی برای هر دو کشت تک‌لایه (2D) و ارگانوئید (3D) توسعه یافته است (۷۰). هنگامی که hPSC‌ها تحت شرایط بدون سرم کشت می‌شوند، به راحتی به نورواکتودرم تمایز می‌یابند (۷۱). مهار Dual-SMAD از طریق Noggin (یا LDN193189) و SB431542 در ESC‌ها، باعث تمایز صفحه کف^۳ (FP) می‌شود (۷۲).

1. non-integrating vectors

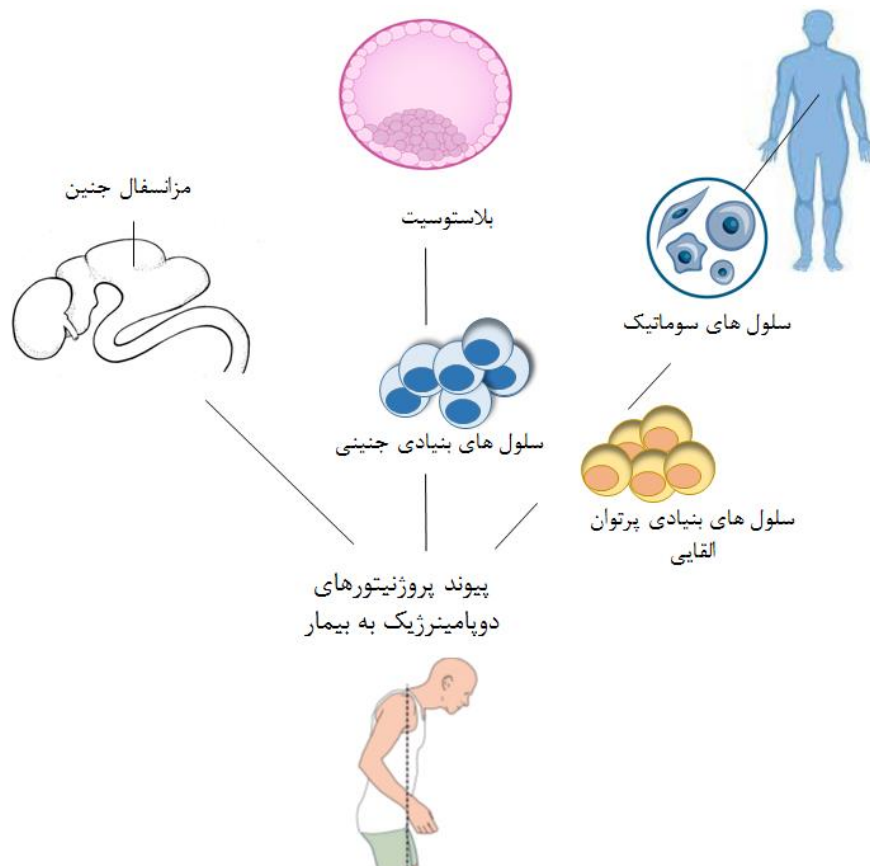
2. Sendai virus

۳. Floor plate، صفحه‌ی کف یک ساختار جدایی‌ناپذیر از سیستم عصبی در حال رشد موجودات مهره‌داران است. صفحه‌ی کف که در خط میانی شکمی لوله عصبی جنینی قرار دارد، یک ساختار گلیال تخصصی است که محور قدامی خلفی را از مغز میانی تا نواحی دم می‌پوشاند.

فعال‌سازی WNT، علاوه بر مهار dual-SMAD، FP مغز میانی را با بیان هم‌زمان FOXA2 و LMX1A به نورون‌های DA تبدیل می‌کند. القای FOXA2/LMX1A را می‌توان با فعال‌سازی سیگنالینگ SHH بیشتر ارتقا داد. نورون‌های DA تولیدشده با استفاده از استراتژی مبتنی بر FP فوق‌الذکر، می‌توانند به‌طور مؤثر در داخل بدن پیوند زده شوند و نقص حرکتی را در مدل‌های حیوانی PD بهبود بخشند (۷۳). علاوه بر این، هنگامی که پیش‌سازهای DA به جسم مخطط موش‌های OHDA PD-۶ پیوند زده شدند، حیوانات بهبودهای رفتاری را در اندام جلویی و آکینزی نشان دادند (۷۴).

در مقایسه با نورون‌های DA جنین انسان، نورون‌های DA مغز میانی مشتق‌شده از hESC، اثرات قابل مقایسه‌ای را با بقای پیوند، عملکرد و کارایی در بازسازی عملکرد حرکتی در موش‌های PD نشان دادند (۷۵). پیوند طولانی مدت و بقا برای سلول درمانی، حیاتی است؛ زیرا یک دوز پیوند، خطر جراحی مغز و اعصاب را کاهش می‌دهد (شکل ۲). در موش‌های صحرایی و موش‌های آسیب‌دیده با OHDA-۶، همان‌طور که توسط PET و توموگرافی کامپیوتری با انتشار تک فوتون ارزیابی شد، نورون‌های DA مغز میانی مشتق‌شده از hESCs بیش از شش ماه پس از پیوند، زنده ماندند (۷۵). کنترل دقیق بر فعالیت سلول پیوندشده برای آزادسازی DA و حمایت از بازیابی عملکردی، بسیار مطلوب است (۷۶). یکی از مزیت‌های استفاده از iPSCها برای درمان جایگزینی سلولی، این است که سلول‌های مشتق‌شده از iPSC اتولوگ را می‌توان بدون نگرانی در خصوص رد ایمنی، در بدن خود اهداکننده استفاده کرد (۷۷). صحت این مسئله، در پستانداران غیر انسان نشان داده شده است. پیوند نورون‌های DA مشتق از iPSC اتولوگ به مغز میمون سینومولگوس آسیب‌دیده با MPTP، بهبود قابل توجهی در اختلال حرکتی بدون سرکوب سیستم ایمنی را نشان داده است (۷۸). با توجه به کارآزمایی‌های بالینی، سلول‌های DA مشتق‌شده از iPSC با منشأ انسانی باید بر روی یک مدل پریمات غیرانسانی پیش‌بالینی با ملاحظات طولانی‌تر پس از پیوند در خصوص ایمنی و اثربخشی، آزمایش شوند. سلول‌های پیش‌ساز DA مشتق از hPSC در یک مدل PD القا شده با MPTP، نشان داده‌اند که این سلول‌ها می‌توانند زنده بمانند، بالغ شوند و به‌عنوان نورون‌های DA مغز میانی، بدون تشکیل تومور در مغز برای حداقل دو سال فعالیت داشته باشند (۷۹).

با این نتایج دلگرم‌کننده‌ی پیش‌بالینی، کارآزمایی‌های بالینی با استفاده از محصولات سلولی مشتق از hESC/iPSC برای درمان PD در استرالیا (NCT02452723)، چین (NCT03119636) و ژاپن (JMA-UMIN000033564، HIA00384) در حال انجام است (۸۰). سایر سلول‌های بنیادی، مانند سلول‌های بنیادی اپیتلیال آمیوتیک انسان (hAECs) نیز در آزمایشات بالینی مورد استفاده قرار می‌گیرند. این سلول‌ها می‌توانند بقای سلول‌های عصبی، بازسازی و ترمیم نورون‌های آسیب‌دیده و سنتز و آزادسازی عوامل نوروتروفیک و انتقال‌دهنده‌های عصبی را افزایش دهند (۳۱).



شکل ۲. پیوند سلول‌های دوپامینرژیک تمایز یافته از انواع سلول‌های بنیادی (سلول‌های مزانشال جنینی، سلول‌های بنیادی جنینی و سلول‌های بنیادی پرتوان القایی) به بیماران مبتلا به بیماری پارکینسون

۵- بحث و نتیجه‌گیری

از زمان کشف بیماری پارکینسون (PD) در اوایل قرن نوزدهم، تلاش‌های تحقیقاتی گسترده‌ای برای شناسایی علل و مکانیسم‌های پیشرفت این بیماری صورت گرفته است. در حالی که درمان‌های علامتی موجود با بازگرداندن فعالیت دوپامینرژیک (DA) توانسته‌اند تا حدی موفقیت‌آمیز باشند، هنوز هیچ درمان اصلاح‌کننده‌ی بیماری برای توقف یا کند کردن روند تخریب عصبی پیش‌رونده در پارکینسون توسعه نیافته است. نکته‌ی قابل توجه این است که علی‌رغم نتایج امیدوارکننده در مدل‌های حیوانی، هیچ‌یک از درمان‌های اصلاح‌کننده‌ی بیماری، تاکنون از مرحله‌ی سوم آزمایشات بالینی با نتیجه مثبت عبور نکرده است (۲۵).

این ناکامی‌ها، احتمالاً بازتابی از این واقعیت است که ما هنوز درک کاملی از عوامل آغازگر بیماری در مراحل اولیه و همچنین دلایل تنوع الگوهای آسیب‌شناسی در بیماران مختلف نداریم. در این زمینه، تحقیقات سلول‌های بنیادی می‌تواند راهگشای توسعه‌ی رویکردهای درمانی نوین برای بیماری‌های تخریب‌کننده‌ی عصبی مانند پارکینسون باشند که در حال حاضر فاقد درمان‌های مؤثر هستند.

مطالعات پیش‌بالینی متعدد، پتانسیل بالای استراتژی‌های مبتنی بر سلول‌درمانی را برای درمان بیماری‌های تخریب‌کننده‌ی عصبی به‌ویژه پارکینسون نشان داده‌اند. یک مزیت مهم پارکینسون در مقایسه با بیماری‌هایی مانند آلزایمر یا اسکروز جانبی آمیوتروفیک، ماهیت نسبتاً موضعی تخریب عصبی در این بیماری است که آن را به هدفی مناسب برای سلول‌درمانی تبدیل کرده است (۲۵).

پیشرفت‌های قابل توجهی در توسعه‌ی روش‌های تولید نورون‌ها و سلول‌های گلیال انسانی مورد نیاز برای درمان جایگزینی سلولی، بر اساس آسیب‌شناسی بیماری حاصل شده است. علاوه بر جایگزینی سلولی، سلول‌های استرومایی، مانند سلول‌های بنیادی مزانشیمی (MSCs)، از طریق مکانیسم‌های مختلفی شامل تعدیل ایمنی، اثرات تغذیه‌ای، محافظت عصبی و تحریک رگ‌زایی، می‌توانند منجر به بهبودهای بالینی ارزشمندی شوند (۵۸).

استراتژی‌های درمانی مبتنی بر سلول‌های بنیادی و جایگزینی سلول، نیازمند پیوند سلول‌های اتولوگ یا آلوژنیک به مغز بیمار هستند. اگرچه پیشرفت‌های مهمی در روش‌های جداسازی بافت، آماده‌سازی سلول، برنامه‌ریزی مجدد و بهینه‌سازی تمایز حاصل شده است؛ اما چالش‌هایی مانند خطرات آلودگی سلولی و محیطی همچنان وجود دارند (۳۱). یک راهکار نویدبخش، برنامه‌ریزی مجدد سلول‌های غیرعصبی موجود در مغز مانند آستروسیت‌ها و سلول‌های گلیال به نورون‌های عملکردی است که می‌تواند مشکلات مرتبط با پیوند سلول را برطرف کند؛ به عنوان مثال، مطالعات نشان داده‌اند که آستروسیت‌های مغز موش را می‌توان به نورون‌های دوپامینرژیک القایی تبدیل کرد که قادر به اصلاح نسبی نقص‌های حرکتی هستند (۸۱).

همچنین با استفاده از فناوری ویرایش ژن CRISPR، می‌توان جهش‌های ژنتیکی مستعدکننده‌ی بیماری را در سلول‌های بنیادی پرتوان القایی (iPSCs) اصلاح کرد و سپس آن‌ها را به نورون‌های پیش‌ساز دوپامینرژیک تمایز داد. این سلول‌های پیش‌ساز را می‌توان به مناطق آسیب‌دیده در مغز میانی پیوند زد تا عملکرد نورون‌ها را بازیابی کنند (۲۵). سلول‌های بنیادی مزانشیمی، ویژگی‌های منحصربه‌فردی دارند که آن‌ها را برای کاربردهای بالینی مناسب می‌سازد. مزایای استفاده از این سلول‌ها برای درمان پارکینسون، شامل در دسترس بودن و دسترسی گسترده، پتانسیل تمایز به رده‌ی عصبی (از جمله نورون‌های دوپامینرژیک)، توانایی سرکوب سیستم ایمنی در مغز و مهار سایتوکاین‌های پیش‌التهابی، قابلیت مهاجرت به مناطق آسیب‌دیده، سازگاری بافتی و نگرانی‌های اخلاقی محدود است (۵۸). این سلول‌ها را می‌توان هم از خود بیمار (پیوند اتولوگ) و هم از اهداکنندگان سالم با زیرگروه HLA مشابه (پیوند آلوژنیک) به دست آورد که خطر رد پیوند را به حداقل می‌رساند (۸۲).

رویکرد دیگر، استفاده از سلول‌های بنیادی مزانشیمی و ویرایش ژنتیکی شده است که ژن‌های خاصی را بیش‌ازحد بیان یا مهار می‌کنند. چندین مطالعه با استفاده از سلول‌های بنیادی مزانشیمی مهندسی‌شده که آنزیم تیروزین هیدروکسیلاز یا فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGF) را بیان می‌کردند، یا برای افزایش تولید فاکتور نوروتروفیک مشتق از سلول گلیال (GDNF) یا فاکتور نوروتروفیک دوپامین مغزی (CDNF) تراریخته شده بودند، نتایج مثبتی در مدل‌های پیش‌بالینی جوندگان نشان داده‌اند. البته استفاده از ناقل‌های ویروسی و اصلاح ژنتیکی، نگرانی‌های ایمنی بیشتری ایجاد می‌کند که می‌تواند موانع جدیدی برای آزمایش‌های بالینی به وجود آورد.

درمان‌های مبتنی بر سلول برای پارکینسون، با چالش‌های متعددی روبه‌رو بوده‌اند. بهبودهای بالینی محدود مشاهده‌شده در بیماران پارکینسون تحت درمان با سلول‌های بنیادی مزانشیمی، احتمالاً ناشی از تنوع زیاد در طراحی کارآزمایی‌های بالینی است. عواملی مانند نوع پیوند (آلوژنیک در مقابل اتولوگ)، منبع بافت‌دهنده، شرایط کشت، مرحله‌ی بیماری، روش تجویز، دوز سلول، معیارهای ارزیابی بالینی و زمان ارزیابی، می‌توانند باعث تنوع و حتی تناقض در نتایج شوند. با وجود این، به دلیل مزایای متعدد سلول‌های بنیادی مزانشیمی، این سلول‌ها پتانسیل درمانی قابل توجهی برای پارکینسون دارند (۵۸).

اگرچه حوزه‌ی درمان‌های مبتنی بر سلول برای پارکینسون وارد مرحله‌ی هیجان‌انگیزی شده است؛ اما چالش‌ها و موانع متعددی پیش روی توسعه‌ی این روش‌ها وجود دارد. مسائل اخلاقی به‌ویژه درخصوص استفاده از سلول‌های بنیادی جنینی انسان (hESCs) و پاسخ‌های ایمنی شدید ناشی از آن‌ها قابل توجه است. در مقایسه، سلول‌های بنیادی

پروتوان القایی (iPSCs)، مشکلات اخلاقی کمتری دارند و احتمال رد ایمنی در آن‌ها کمتر است؛ اما به دلیل توانایی بالای تکثیر و تمایز، خطر تومورزایی بیشتری دارند. علاوه بر این، iPSCs مشتق شده از بیماران پارکینسون، ممکن است حاوی جهش‌های ژنتیکی بیماری‌زا باشند که اثربخشی درمان‌های جایگزینی سلولی را تحت تأثیر قرار می‌دهد (۲۵).

از دیگر چالش‌های مهم، بقای طولانی مدت سلول‌های پیوندشده پس از جراحی است که باید بدون ایجاد دیسکینزی^۱ ناشی از پیوند یا رد سیستم ایمنی میزبان تضمین شود. این موضوع هم برای کاربردهای بالینی در مقیاس بزرگ و هم برای تحقیقات زیست پزشکی جهت ارائه‌ی مدل‌های بیماری بهتر در شرایط آزمایشگاهی، حیاتی است. برای کاهش تناقضات در نتایج بالینی، ضروری است که استانداردهای دقیقی در تمام جنبه‌های پیوند سلول از جمله آماده‌سازی بافت برای پیوند، تکنیک‌های جراحی، انتخاب بیماران، درمان‌های سرکوبگر ایمنی، توانایی ادغام سیناپسی سلول‌های پیوندشده در مغز انسان و ملاحظات اخلاقی صورت گیرد (۳۱).

درمان با سلول‌های بنیادی برای پارکینسون، هنوز در مراحل اولیه‌ی توسعه قرار دارد و به مطالعات بیشتری نیاز است. اگرچه هنوز به درمان‌های اصلاح‌کننده‌ی بیماری دست نیافته‌ایم؛ اما حوزه‌ی سلول‌درمانی برای پارکینسون، وارد مرحله‌ی نویدبخشی شده است. با توجه به پتانسیل‌های موجود، به نظر می‌رسد پیوند سلول‌های بنیادی می‌تواند در آینده به یکی از روش‌های پیشرو در درمان این بیماری تبدیل شود. البته موفقیت این روش‌ها، مستلزم حل چالش‌های فنی، ایمنی و اخلاقی موجود است؛ و این امر، نیازمند همکاری بین‌رشته‌ای پژوهشگران در حوزه‌های مختلف علوم اعصاب، زیست‌شناسی سلولی، ژنتیک و اخلاق پزشکی است (۳۱).

منابع

1. Marchetti B, Tirolo C, L'Episcopo F, Caniglia S, Testa N, Smith JA, Pluchino S, Serapide MF. Parkinson's disease, aging and adult neurogenesis: Wnt/ β -catenin signalling as the key to unlock the mystery of endogenous brain repair. *Aging Cell*. 2020 Mar;19(3):e13101.
2. Anjum R. Neuroprotective Role of Traditional Chinese Plant extracts on Parkinson Disease; a Comprehensive Preclinical Review. *Pharmacological Research-Modern Chinese Medicine*. 2025 Jan 7:100573.
3. Krüger C, Lim SY, Buhrmann A, Fahrigr FL, Gabbert C, Bahr N, Madoev H, Marras C, Klein C, Lohmann K. Updated MDSGene review on the clinical and genetic spectrum of LRRK2 variants in Parkinson's disease. *NPJ Parkinson's Disease*. 2025 Feb 17;11(1):30.
4. Monteiro AR, Barbosa DJ, Remião F, Silva R. Co-Culture Models: Key Players in In Vitro Neurotoxicity, Neurodegeneration and BBB Modeling Studies. *Biomedicines*. 2024 Mar 12;12(3):626.
5. Bhushan R, Goel F, Singh S. Beyond dopamine: novel therapeutic pathways for Parkinson's disease through receptor signaling. *CNS & Neurological Disorders-Drug Targets*. 2025 Jan 23.
6. Yaribash S, Mohammadi K, Sani MA. Alpha-Synuclein Pathophysiology in Neurodegenerative Disorders: A Review Focusing on Molecular Mechanisms and Treatment Advances in Parkinson's Disease. *Cellular and Molecular Neurobiology*. 2025 Dec;45(1):1-6.
7. Dauer W, Przedborski S. Parkinson's disease: mechanisms and models. *Neuron*. 2003 Sep 11;39(6):889-909.
8. Poewe W, Seppi K, Tanner CM, Halliday GM, Brundin P, Volkman J, Schrag AE, Lang AE. Parkinson disease. *Nature reviews Disease primers*. 2017 Mar 23;3(1):1-21.
9. Maiti P, Manna J, Dunbar GL. Current understanding of the molecular mechanisms in Parkinson's disease: Targets for potential treatments. *Translational neurodegeneration*. 2017 Dec;6:1-35.
10. Tanik SA, Schultheiss CE, Volpicelli-Daley LA, Brunden KR, Lee VM. Lewy Body-like α -Synuclein Aggregates Resist Degradation and Impair Macroautophagy* $\diamond$. *Journal of Biological Chemistry*. 2013 May 24;288(21):15194-210.

11. Melki R. Role of different alpha-synuclein strains in synucleinopathies, similarities with other neurodegenerative diseases. *Journal of Parkinson's Disease*. 2015 Jun 1;5(2):217-27.
12. Albanese F, Novello S, Morari M. Autophagy and LRRK2 in the aging brain. *Frontiers in Neuroscience*. 2019 Dec 17;13:1352.
13. Moehle MS, West AB. M1 and M2 immune activation in Parkinson's disease: foe and ally?. *Neuroscience*. 2015 Aug 27;302:59-73.
14. De Virgilio A, Greco A, Fabbrini G, Inghilleri M, Rizzo MI, Gallo A, Conte M, Rosato C, Appiani MC, de Vincentiis M. Parkinson's disease: autoimmunity and neuroinflammation. *Autoimmunity reviews*. 2016 Oct 1;15(10):1005-11.
15. Jiang T, Li G, Xu J, Gao S, Chen X. The challenge of the pathogenesis of Parkinson's disease: is autoimmunity the culprit?. *Frontiers in Immunology*. 2018 Sep 27;9:2047.
16. Klein C, Westenberger A. Genetics of Parkinson's disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. 2012 Jan 1;2(1):a008888.
17. Stoker TB, Torsney KM, Barker RA. Emerging treatment approaches for Parkinson's disease. *Frontiers in Neuroscience*. 2018 Oct 8;12:693.
18. Salat D, Tolosa E. Levodopa in the treatment of Parkinson's disease: current status and new developments. *Journal of Parkinson's Disease*. 2013 Aug 1;3(3):255-69.
19. Odekerken VJ, van Laar T, Staal MJ, Mosch A, Hoffmann CF, Nijssen PC, Beute GN, van Vugt JP, Lenders MW, Contarino MF, Mink MS. Subthalamic nucleus versus globus pallidus bilateral deep brain stimulation for advanced Parkinson's disease (NSTAPS study): a randomised controlled trial. *The Lancet Neurology*. 2013 Jan 1;12(1):37-44.
20. Rossi M, Bruno V, Arena J, Cammarota Á, Merello M. Challenges in PD patient management after DBS: a pragmatic review. *Movement Disorders Clinical Practice*. 2018 May;5(3):246-54.
21. Harris JP, Burrell JC, Struzyna LA, Chen HI, Serruya MD, Wolf JA, Duda JE, Cullen DK. Emerging regenerative medicine and tissue engineering strategies for Parkinson's disease. *npj Parkinson's Disease*. 2020 Jan 8;6(1):4.
22. Nutt JG, Burchiel KJ, Comella CL, Jankovic J, Lang AE, Laws Jr ER, Lozano AM, Penn RD, Simpson Jr RK, Stacy M, Wooten GF. Randomized, double-blind trial of glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) in PD. *Neurology*. 2003 Jan 14;60(1):69-73.
23. Lennon JC, Hassan I. Magnetic resonance-guided focused ultrasound for Parkinson's disease since ExAblate, 2016–2019: a systematic review. *Neurological Sciences*. 2021 Feb;42:553-63.
24. Lee EJ, Fomenko A, Lozano AM. Magnetic resonance-guided focused ultrasound: current status and future perspectives in thermal ablation and blood-brain barrier opening. *Journal of Korean Neurosurgical Society*. 2019 Jan 1;62(1):10-26.
25. Stoddard-Bennett T, Pera RR. Stem cell therapy for Parkinson's disease: safety and modeling. *Neural Regeneration Research*. 2020 Jan 1;15(1):36-40.
26. Fan Y, Winanto, Ng SY. Replacing what's lost: a new era of stem cell therapy for Parkinson's disease. *Translational Neurodegeneration*. 2020 Dec;9:1-0.
27. Mohan SP, Priya SP, Tawfig N, Padmanabhan V, Babiker R, Palaniappan A, Prabhu S, Chaitanya NC, Rahman MM, Islam MS. The Potential Role of Adipose-Derived Stem Cells in Regeneration of Peripheral Nerves. *Neurology International*. 2025 Feb 6;17(2):23.
28. Farokhi M, Mottaghitalab F, Saeb MR, Shojaei S, Zarrin NK, Thomas S, Ramakrishna S. Conductive biomaterials as substrates for neural stem cells differentiation towards neuronal lineage cells. *Macromolecular Bioscience*. 2021 Jan;21(1):2000123.
29. Kefalopoulou Z, Politis M, Piccini P, Mencacci N, Bhatia K, Jahanshahi M, Widner H, Rehn Crona S, Brundin P, Björklund A, Lindvall O. Long-term clinical outcome of fetal cell transplantation for Parkinson disease: two case reports. *JAMA Neurology*. 2014 Jan 1;71(1):83-7.
30. Obeso JA, Rodriguez-Oroz MC, Goetz CG, Marin C, Kordower JH, Rodriguez M, Hirsch EC, Farrer M, Schapira AH, Halliday G. Missing pieces in the Parkinson's disease puzzle. *Nature Medicine*. 2010 Jun;16(6):653-61.
31. Liu Z, Cheung HH. Stem cell-based therapies for Parkinson disease. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020 Oct 29;21(21):8060.
32. Puellas E. Genetic control of basal midbrain development. *Journal of Neuroscience Research*. 2007 Dec;85(16):3530-4.
33. Lindvall O, Rehn Crona S, Brundin P, Gustavii B, Åstedt B, Widner H, Lindholm T, Björklund A, Leenders KL, Rothwell JC, Frackowiak R. Human fetal dopamine neurons grafted into the striatum in two patients with severe Parkinson's disease: a detailed account of methodology and a 6-month follow-up. *Archives of Neurology*. 1989 Jun 1;46(6):615-31.

34. Piccini P, Lindvall O, Björklund A, Brundin P, Hagell P, Ceravolo R, Oertel W, Quinn N, Samuel M, Rehncrona S, Widner H. Delayed recovery of movement-related cortical function in Parkinson's disease after striatal dopaminergic grafts. *Annals of Neurology*. 2000 Nov;48(5):689-95..
35. Brundin P, Kordower JH. Neuropathology in transplants in Parkinson's disease: implications for disease pathogenesis and the future of cell therapy. *Progress in Brain Research*. 2012 Jan 1;200:221-41.
36. Tronci E, Fidalgo C, Carta M. Foetal Cell Transplantation for Parkinson's Disease: Focus on Graft-Induced Dyskinesia. *Parkinson's Disease*. 2015;2015(1):563820.
37. Politis M, Lindvall O. Clinical application of stem cell therapy in Parkinson's disease. *BMC Medicine*. 2012 Dec;10:1-7.
38. Barker RA, Drouin-Ouellet J, Parmar M. Cell-based therapies for Parkinson disease—past insights and future potential. *Nature Reviews Neurology*. 2015 Sep;11(9):492-503.
39. Olanow CW, Goetz CG, Kordower JH, Stoessl AJ, Sossi V, Brin MF, Shannon KM, Nauert GM, Perl DP, Godbold J, Freeman TB. A double-blind controlled trial of bilateral fetal nigral transplantation in Parkinson's disease. *Annals of Neurology*. 2003 Sep;54(3):403-14.
40. Ma Y, Tang C, Chaly T, Greene P, Breeze R, Fahn S, Freed C, Dhawan V, Eidelberg D. Dopamine cell implantation in Parkinson's disease: long-term clinical and 18F-FDOPA PET outcomes. *Journal of Nuclear Medicine*. 2010 Jan 1;51(1):7-15.
41. Barker RA. Designing stem-cell-based dopamine cell replacement trials for Parkinson's disease. *Nature Medicine*. 2019 Jul;25(7):1045-53.
42. Han F, Baremberg D, Gao J, Duan J, Lu X, Zhang N, Chen Q. Development of stem cell-based therapy for Parkinson's disease. *Translational Neurodegeneration*. 2015 Dec;4:1-3.
43. Prockop DJ. Marrow stromal cells as stem cells for nonhematopoietic tissues. *Science*. 1997 Apr 4;276(5309):71-4.
44. Kuroda Y, Kitada M, Wakao S, Dezawa M. Bone marrow mesenchymal cells: how do they contribute to tissue repair and are they really stem cells?. *Archivum immunologiae et therapiae experimentalis*. 2011 Oct;59:369-78.
45. Li M, Ikehara S. Bone-marrow-derived mesenchymal stem cells for organ repair. *Stem cells international*. 2013;2013(1):132642.
46. Quiñones ED, Wang MH, Liu KT, Lu TY, Lan GY, Lin YT, Chen YL, Shen TL, Wu PH, Hsiao YS, Chuang EY. Extracellular vesicles from human adipose-derived stem cell spheroids: Characterization and therapeutic implications in diabetic wound healing. *Materials Today Bio*. 2024 Dec 1;29:101333.
47. Boucherie C, Hermans E. Adult stem cell therapies for neurological disorders: benefits beyond neuronal replacement?. *Journal of Neuroscience Research*. 2009 May 15;87(7):1509-21.
48. Hayashi T, Wakao S, Kitada M, Ose T, Watabe H, Kuroda Y, Mitsunaga K, Matsuse D, Shigemoto T, Ito A, Ikeda H. Autologous mesenchymal stem cell-derived dopaminergic neurons function in parkinsonian macaques. *The Journal of Clinical Investigation*. 2013 Jan 2;123(1):272-84.
49. Centeno CJ, Al-Sayegh H, Freeman MD, Smith J, Murrell WD, Bubnov R. A multi-center analysis of adverse events among two thousand, three hundred and seventy two adult patients undergoing adult autologous stem cell therapy for orthopaedic conditions. *International Orthopaedics*. 2016 Aug;40:1755-65.
50. Gugliandolo A, Bramanti P, Mazzon E. Mesenchymal stem cell therapy in Parkinson's disease animal models. *Current Research in Translational Medicine*. 2017 Apr 1;65(2):51-60.
51. Gasparotto J, Ribeiro CT, Bortolin RC, Somensi N, Rabelo TK, Kunzler A, Souza NC, Pasquali MA, Moreira JC, Gelain DP. Targeted inhibition of RAGE in substantia nigra of rats blocks 6-OHDA-induced dopaminergic denervation. *Scientific Reports*. 2017 Aug 18;7(1):8795.
52. d'Angelo M, Cimini A, Castelli V. Insights into the effects of mesenchymal stem cell-derived secretome in Parkinson's disease. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020 Jul 23;21(15):5241.
53. Han Y, Li X, Zhang Y, Han Y, Chang F, Ding J. Mesenchymal stem cells for regenerative medicine. *Cells*. 2019 Aug 13;8(8):886.
54. Gao F, Chiu SM, Motan DA, Zhang Z, Chen L, Ji HL, Tse HF, Fu QL, Lian Q. Mesenchymal stem cells and immunomodulation: current status and future prospects. *Cell death & disease*. 2016 Jan;7(1):e2062.
55. Oh SH, Lee SC, Kim DY, Kim HN, Shin JY, Ye BS, Lee PH. Mesenchymal stem cells stabilize axonal transports for autophagic clearance of α -synuclein in parkinsonian models. *Stem Cells*. 2017 Aug 1;35(8):1934-47.

56. Venkataramana NK, Pal R, Rao SA, Naik AL, Jan M, Nair R, Sanjeev CC, Kamble RB, Murthy DP, Chaitanya K. Bilateral Transplantation of Allogenic Adult Human Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells into the Subventricular Zone of Parkinson's Disease: A Pilot Clinical Study. *Stem Cells International*. 2012;2012(1):931902.
57. Santos FD, Andrade PZ, Abecasis MM, Gimble JM, Chase LG, Campbell AM, Boucher S, Vemuri MC, Silva CL, Cabral JM. Toward a clinical-grade expansion of mesenchymal stem cells from human sources: a microcarrier-based culture system under xeno-free conditions. *Tissue Engineering Part C: Methods*. 2011 Dec 1;17(12):1201-10.
58. Fričová D, Korchak JA, Zubair AC. Challenges and translational considerations of mesenchymal stem/stromal cell therapy for Parkinson's disease. *NPJ Regenerative medicine*. 2020 Nov 3;5(1):20.
59. Tabar V, Studer L. Pluripotent stem cells in regenerative medicine: challenges and recent progress. *Nature Reviews Genetics*. 2014 Feb;15(2):82-92.
60. Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell*. 2006 Aug 25;126(4):663-76.
61. Takahashi K, Okita K, Nakagawa M, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from fibroblast cultures. *Nature Protocols*. 2007 Dec;2(12):3081-9.
62. Beevers JE, Caffrey TM, Wade-Martins R. Induced pluripotent stem cell (iPSC)-derived dopaminergic models of Parkinson's disease. *Biochemical Society Transactions*. 2013 Dec 1;41(6):1503-8.
63. Soldner F, Hockemeyer D, Beard C, Gao Q, Bell GW, Cook EG, Hargus G, Blak A, Cooper O, Mitalipova M, Isacson O. Parkinson's disease patient-derived induced pluripotent stem cells free of viral reprogramming factors. *Cell*. 2009 Mar 6;136(5):964-77.
64. Kikuchi T, Morizane A, Doi D, Magotani H, Onoe H, Hayashi T, Mizuma H, Takara S, Takahashi R, Inoue H, Morita S. Human iPS cell-derived dopaminergic neurons function in a primate Parkinson's disease model. *Nature*. 2017 Aug 31;548(7669):592-6.
65. Hacein-Bey-Abina S, Von Kalle C, Schmidt M, Le Deist F, Wulffraat N, McIntyre E, Radford I, Villeval JL, Fraser CC, Cavazzana-Calvo M, Fischer A. A serious adverse event after successful gene therapy for X-linked severe combined immunodeficiency. *New England Journal of Medicine*. 2003 Jan 16;348(3):255-6.
66. Fusaki N, Ban H, Nishiyama A, Saeki K, Hasegawa M. Efficient induction of transgene-free human pluripotent stem cells using a vector based on Sendai virus, an RNA virus that does not integrate into the host genome. *Proceedings of the Japan Academy, Series B*. 2009;85(8):348-62.
67. Schlaeger TM, Daheron L, Brickler TR, Entwistle S, Chan K, Cianci A, DeVine A, Ettenger A, Fitzgerald K, Godfrey M, Gupta D. A comparison of non-integrating reprogramming methods. *Nature Biotechnology*. 2015 Jan;33(1):58-63.
68. Sonntag KC, Song B, Lee N, Jung JH, Cha Y, Leblanc P, Neff C, Kong SW, Carter BS, Schweitzer J, Kim KS. Pluripotent stem cell-based therapy for Parkinson's disease: Current status and future prospects. *Progress in Neurobiology*. 2018 Sep 1;168:1-20.
69. Cai J, Yang M, Poremsky E, Kidd S, Schneider JS, Iacovitti L. Dopaminergic neurons derived from human induced pluripotent stem cells survive and integrate into 6-OHDA-lesioned rats. *Stem Cells and Development*. 2010 Jul 1;19(7):1017-23.
70. Tao Y, Zhang SC. Neural subtype specification from human pluripotent stem cells. *Cell Stem Cell*. 2016 Nov 3;19(5):573-86.
71. Reubinoff BE, Itsykson P, Turetsky T, Pera MF, Reinhartz E, Itzik A, Ben-Hur T. Neural progenitors from human embryonic stem cells. *Nature Biotechnology*. 2001 Dec 1;19(12):1134-40.
72. Chambers SM, Fasano CA, Papapetrou EP, Tomishima M, Sadelain M, Studer L. Highly efficient neural conversion of human ES and iPSC cells by dual inhibition of SMAD signaling. *Nature Biotechnology*. 2009 Mar;27(3):275-80.
73. Kriks S, Shim JW, Piao J, Ganat YM, Wakeman DR, Xie Z, Carrillo-Reid L, Auyeung G, Antonacci C, Buch A, Yang L. Dopamine neurons derived from human ES cells efficiently engraft in animal models of Parkinson's disease. *Nature*. 2011 Dec 22;480(7378):547-51.
74. Hargus G, Cooper O, Deleidi M, Levy A, Lee K, Marlow E, Yow A, Soldner F, Hockemeyer D, Hallett PJ, Osborn T. Differentiated Parkinson patient-derived induced pluripotent stem cells grow in the adult rodent brain and reduce motor asymmetry in Parkinsonian rats. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2010 Sep 7;107(36):15921-6.
75. Grealish S, Diguët E, Kirkeby A, Mattsson B, Heuer A, Bramoulle Y, Van Camp N, Perrier AL, Hantraye P, Björklund A, Parmar M. Human ESC-derived dopamine neurons show similar

- preclinical efficacy and potency to fetal neurons when grafted in a rat model of Parkinson's disease. *Cell Stem Cell*. 2014 Nov 6;15(5):653-65.
76. Chen Y, Xiong M, Dong Y, Haberman A, Cao J, Liu H, Zhou W, Zhang SC. Chemical control of grafted human PSC-derived neurons in a mouse model of Parkinson's disease. *Cell Stem Cell*. 2016 Jun 2;18(6):817-26.
 77. Laperle AH, Sances S, Yucer N, Dardov VJ, Garcia VJ, Ho R, Fulton AN, Jones MR, Roxas KM, Avalos P, West D. iPSC modeling of young-onset Parkinson's disease reveals a molecular signature of disease and novel therapeutic candidates. *Nature Medicine*. 2020 Feb;26(2):289-99.
 78. Hallett PJ, Deleidi M, Astradsson A, Smith GA, Cooper O, Osborn TM, Sundberg M, Moore MA, Perez-Torres E, Brownell AL, Schumacher JM. Successful function of autologous iPSC-derived dopamine neurons following transplantation in a non-human primate model of Parkinson's disease. *Cell Stem Cell*. 2015 Mar 5;16(3):269-74.
 79. Kikuchi T, Morizane A, Doi D, Magotani H, Onoe H, Hayashi T, Mizuma H, Takara S, Takahashi R, Inoue H, Morita S. Human iPSC cell-derived dopaminergic neurons function in a primate Parkinson's disease model. *Nature*. 2017 Aug 31;548(7669):592-6.
 80. Jeon J, Cha Y, Hong YJ, Lee IH, Jang H, Ko S, Naumenko S, Kim M, Ryu HL, Shrestha Z, Lee N. Pre-clinical safety and efficacy of human induced pluripotent stem cell-derived products for autologous cell therapy in Parkinson's disease. *Cell Stem Cell*. 2025 Feb 13.
 81. Rivetti Di Val Cervo P, Romanov RA, Spigolon G, Masini D, Martín-Montañez E, Toledo EM, La Manno G, Feyder M, Pifl C, Ng YH, Sanchez SP. Induction of functional dopamine neurons from human astrocytes in vitro and mouse astrocytes in a Parkinson's disease model. *Nature Biotechnology*. 2017 May;35(5):444-52.
 82. Salem NA. Mesenchymal stem cell based therapy for Parkinson's disease. *International Journal of Stem Cell Research & Therapy*. 2019;6(1):62.

