

Use of Stem Cells in the Regeneration of Peripheral Nerve Injuries: an Overview

Mohammad Bagher Ghayour, Arash Abdolmaleki, Masoud Fereidoni*

Department of Biology, Faculty of Sciences, Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad, Iran.

Article Info:

Received: 26 Jan 2015

Accepted: 9 Feb 2015

ABSTRACT

Introduction: Peripheral nervous system has an innate regenerative ability that many factors are involved in its formation, such as Schwann cells, growth factors, and extracellular matrix. However, in severe injuries, peripheral nerve regeneration process is very weak and ineffective and therapeutic measures are needed for nerve regeneration. Current therapeutic methods have several limitations and low efficacy. In this regard, one of the most important research approaches is using stem cells in the regeneration of peripheral nerves. Stem cells have a potential to differentiate into Schwann cells. Stem cells modulate the immune system by secreting neurotrophic factors and help formation of myelin layer during peripheral nerve regeneration. Researches in this field also represent these capabilities and promise a bright future in the application of stem cells in the regeneration of peripheral nerve injuries. **Conclusion:** Regarding the importance of stem cells in the future of regenerative medicine and neurological tissue engineering, understanding of characteristics of stem cells as well as recognition of the extraction resource and their abilities in promoting the peripheral nerve regeneration are necessary. This paper is a review of the most important progress that has been achieved in this field.

Key words:

1. Peripheral Nerves
2. Regeneration
3. Schwann Cells
4. Stem Cells

* **Corresponding Author:** Masoud Fereidoni

E-mail: fereidoni@um.ac.ir

کاربرد سلول‌های بنیادی در ترمیم صدمه‌های اعصاب محیطی: یک مطالعه مروری

محمد باقر غیور، آرش عبدالملکی، مسعود فریدونی*

گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد، ایران.

اطلاعات مقاله:

تاریخ پذیرش: ۲۰ بهمن ۱۳۹۳

تاریخ دریافت: ۶ بهمن ۱۳۹۳

چکیده

مقدمه: سیستم اعصاب محیطی از قابلیت ترمیم ذاتی برخوردار است که بسیاری از عوامل مانند سلول‌های شوآن، فاکتورهای رشد و ماتریکس خارج سلولی در شکل‌گیری آن درگیر هستند. هرچند در صدمه‌های شدید، فرایند ترمیم اعصاب محیطی بسیار ضعیف و ناکارآمد است و اقدام‌های درمانی جهت بازسازی عصب مورد نیاز هستند. روش‌های درمانی حاضر محدودیت‌های متعدد و کارایی پایینی دارند. در این راستا، یکی از مهم‌ترین رویکردهای پژوهشی به کارگیری سلول‌های بنیادی در ترمیم اعصاب محیطی است. یکی از مزایای این سلول‌ها، توانایی آن‌ها برای تمایز به سلول‌های شوآن می‌باشد. سلول‌های بنیادی عملکرد سیستم ایمنی را توسط ترشح فاکتورهای نوروتروفیک تعدیل می‌کنند و به تشکیل لایه‌ی میلین در طی ترمیم اعصاب محیطی کمک می‌کنند. تحقیقات در این زمینه نیز این قابلیت‌ها را نشان می‌دهند و آینده روشنی را در کاربرد سلول‌های بنیادی در ترمیم جراحات‌های اعصاب محیطی نوید می‌دهند. **نتیجه‌گیری:** با توجه به اهمیت سلول‌های بنیادی در آینده پزشکی ترمیمی و مهندسی بافت عصبی، درک ویژگی‌های سلول‌های بنیادی و نیز شناخت منابع استخراج و قابلیت‌های آن‌ها در پیشبرد ترمیم اعصاب محیطی ضروری می‌باشند. این مقاله مروری است بر مهم‌ترین پیشرفت‌هایی که در این زمینه به دست آمده است.

کلید واژه‌ها:

۱. اعصاب محیطی
۲. ترمیم
۳. سلول‌های شوآن
۴. سلول‌های بنیادی.

* نویسنده مسئول: مسعود فریدونی

آدرس الکترونیکی: fereidoni@um.ac.ir

مقدمه

جراحت‌های اعصاب محیطی

صدمات اعصاب محیطی حدود ۲/۸٪ از کل موارد ابتلاء به جراحت‌های ناشی از تروما را شامل می‌شود که می‌تواند منجر به معلولیت‌های قابل ملاحظه‌ای گردد (۱). فرایند ترمیم اعصاب محیطی روند پیچیده‌ای است که با تغییرهای وسیعی در سطح نورون‌ها و سلول‌های شوآن^۱ همراه می‌باشد.

به دنبال جراحت‌های شدید اعصاب محیطی و قطع ارتباط آکسون‌ها با جسم سلولی نورون‌های مربوطه، قطعه انتهایی عصب آسیب دیده وارد روند تخریبی با نام تحلیل والرین^۲ می‌گردد. تحلیل والرین از طریق تخریب قطعه انتهایی عصب آسیب دیده، زمینه را برای ترمیم آکسون‌ها و عصب دهی مجدد اندام‌های هدف مساعد می‌سازد (۲، ۳). همزمان سلول‌های شوآن ساکن قطعه انتهایی عصب آسیب دیده، ضمن تمایززدایی به فنوتیپ غیرمیلینه کننده، وارد روند تکثیر شده و از طریق فاگوسیتوز و همچنین جذب ماکروفاژهای خونی به محل جراحت سبب پاکسازی بقایای سلولی و میلین ناشی از تحلیل والرین می‌شوند. سپس سلول‌های شوآن مذکور در امتداد غشای پایه خود به صورت ساختاری لوله‌ای شکل با نام نوار بونگنر^۳ آرایش می‌یابند و آکسون‌های در حال ترمیم با عبور از خلال این کانال‌ها به سمت اندام هدفشان هدایت می‌شوند (۴، ۵).

علاوه بر این، سلول‌های شوآن از طریق ترشح برخی فاکتورهای رشد همچون فاکتور رشد عصبی^۴ و فاکتور نوروتروفیک مشتق شده از مغز^۵ (۶-۸)، ساخت مولکول‌های ماتریکس خارج سلولی مانند لامینین و فیبرونکتین (۸-۱۰)، تنظیم پاسخ ایمنی بدن (۱۱) و همچنین میلینه کردن آکسون‌های جدید (۱۲) سبب پیشبرد روند ترمیم اعصاب محیطی و بازیابی عملکردی می‌شوند.

بنابر دلایل فوق، پژوهش‌های بسیاری به منظور استفاده از سلول‌های شوآن در روند درمان جراحت‌های اعصاب محیطی

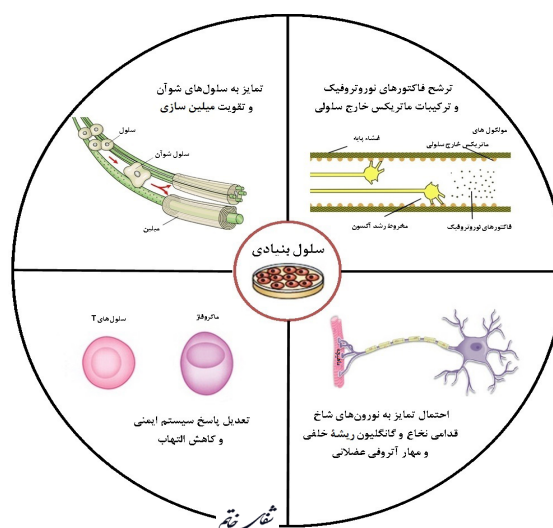
انجام گرفته است (۱۴، ۱۳). با این حال برخی محدودیت‌های تکنیکی در زمینه استخراج و کشت سلول‌های شوآن و در نتیجه عدم امکان دستیابی به تعداد کافی از سلول‌های شوآن فرد بیمار (اتولوگ) در یک بازه زمانی کوتاه، کاربرد کلینیکی این سلول‌ها را با چالش مواجه ساخته است (۱۶، ۱۵). به همین دلیل پژوهشگران در پی منابع سلولی جایگزین هستند و سلول‌های بنیادی به دلیل ویژگی‌های منحصر به فردشان گزینه‌های مناسبی به نظر می‌رسند. نتایج پژوهش‌های اخیر نیز مؤید نقش مثبت سلول‌های بنیادی در پیشبرد روند ترمیم اعصاب محیطی می‌باشد (۱۷، ۱۶).

سلول‌های بنیادی

دو ویژگی متمایز کننده سلول‌های بنیادی از سایر رده‌های سلولی شامل توانایی آن‌ها در نوسازی منابع خود از طریق تقسیم میتوز (خودنوزایی)^۶ و همچنین امکان تمایز آنها به دیگر انواع سلول‌ها می‌باشند (۱۷). سلول‌های بنیادی بسته به این که در چه مرحله‌ای از روند تکوین مورد استخراج قرار گیرند به سه گروه سلول‌های بنیادی رویانی^۷، جنینی^۸ و بالغ^۹ طبقه بندی می‌شوند (۱۸). همچنین می‌توان این سلول‌ها را براساس توان تمایزی آنها به سلول‌های بنیادی همه توان^{۱۰}، سلول‌های بنیادی پرتوان^{۱۱} و سلول‌های بنیادی چند توان^{۱۲} تقسیم نمود (۱۹).

ساز و کار تأثیر سلول‌های بنیادی بر روند ترمیم اعصاب محیطی

هنوز مکانیسم اثر سلول‌های بنیادی بر روند ترمیم اعصاب محیطی به طور کامل روشن نشده است (۲۰). سلول‌های بنیادی قادر هستند تا از طریق تمایز به سلول‌های شوآن (۲۱) و کمک به میلینه کردن آکسون‌های ترمیم شده (۲۲)، ترشح فاکتورهای نوروتروفیک (۲۳)، ساخت مولکول‌های ماتریکس خارج سلولی (۲۴) و تعدیل پاسخ ایمنی بدن (۲۵) بر روند ترمیم اعصاب محیطی تأثیر بگذارند (تصویر ۱).



تصویر ۱- مکانیسم‌های پیشبرد روند ترمیم اعصاب محیطی به وسیله سلول‌های بنیادی.

1 Schwann cells

2 Wallerian degeneration

3 Bands of Büngner

4 Nerve growth factor

5 Brain-derived neurotrophic factor

6 Self-renewal

7 Embryonic stem cells

8 Fetal stem cells

9 Adult stem cells

10 Totipotent

11 Pluripotent

12 Multipotent

منابع سلول‌های بنیادی مورد استفاده در ترمیم اعصاب محیطی از خصوصیات یک منبع ایده‌آل سلول‌های بنیادی جهت به کارگیری در کلینیک می‌توان به امکان دسترسی و استخراج آسان، قابلیت گسترش و تکثیر مناسب در محیط کشت، توانایی زنده ماندن و لانه‌گزینی مناسب در بافت‌های بدن میزبان و عدم تومورزایی اشاره کرد (۲۸، ۲۹). سلول‌های بنیادی چربی، پوست، فولیکول مو و بند ناف از جمله منابعی هستند که از این منظر مورد توجه قرار دارند (جدول ۱).

این سلول‌ها این قابلیت را دارند که به همان شکل بنیادی و تمایز نیافته و یا به صورت تمایز یافته به سلول‌های شوآن مانند^{۱۳} در محیط کشت القایی، به بیماران پیوند زده شوند (۲۶). سلول‌های بنیادی را می‌توان به صورت تزریق سیستمیک، تزریق موضعی به محل جراحی و یا پس از کاشت آن‌ها بر روی داربست‌های زیستی^{۱۴} همچون انواع کانال‌های هدایت‌کننده عصب^{۱۵} و یا گرافت‌های عصبی سلول زدایی شده به محل جراحی عصبی پیوند زد (۲۶، ۲۷).

جدول ۱- منابع سلول‌های بنیادی مورد استفاده در ترمیم اعصاب محیطی.

| معایب | مزایا | نوع سلول |
|--|---|--|
| موانع قانونی و اخلاقی، خطر تومور زایی، تحریک پاسخ ایمنی، امکان تمایز تنها به برخی از انواع سلول‌های عصبی | قدرت تمایز و تکثیر بالا، جایگزینی سلول‌های از دست رفته | سلول‌های بنیادی رویانی |
| قابلیت زنده ماندن ضعیف به دنبال پیوند، عدم امکان پیوند اتولوگ (به دلیل عدم دسترسی در بزرگسالی) | در دسترس بودن، قابلیت استخراج و کشت آسان، قابلیت تمایز به سلول‌های عصبی، ترشح برخی از فاکتورهای نوروتروفیک، ساختار ژنتیکی پایدار و سالم تر به دلیل سن کم، نبود موانع قانونی و اخلاقی، احتمال اندک تومور زایی | سلول‌های بنیادی مزانشیمی مایع آمینوتیک |
| عدم امکان پیوند اتولوگ (به دلیل عدم دسترسی در بزرگسالی) | در دسترس بودن، قابلیت استخراج و کشت آسان، پلاستیسیته بالا، خواص ایمونونسیسته پایین، قابلیت تمایز به سلول‌های شوآن مانند، خطر تومور زایی اندک، ساختار ژنتیکی سالم تر، نبود موانع قانونی | سلول‌های بنیادی مزانشیمی زله وارنون |
| احتمال تومور زایی بالا، بازده تمایزی پایین | امکان تمایز به سلول‌های هر سه لایه جنینی، نبود موانع قانونی، عدم رد پیوند | سلول‌های بنیادی پرتوان القایی |
| استخراج سخت، تحریک پاسخ ایمنی، خطر تومور زایی همچون بروز نوروبلاستوما | قابلیت تمایز به نورون و سلول شوآن | سلول‌های بنیادی عصبی |
| زمان طولانی مورد نیاز جهت گسترش در محیط کشت، نیاز به بیوپسی تهاجمی وسیع پوست | استخراج و گسترش آسان در محیط کشت، قابلیت تمایز به سلول‌های با منشاء سنج عصبی، نبود موانع قانونی | سلول‌های بنیادی پوست |
| زمان طولانی مورد نیاز جهت گسترش در محیط کشت، نیاز به بیوپسی تهاجمی وسیع پوست | قابلیت دسترسی و کشت آسان، قابلیت تمایز به نورون و سلول شوآن، پتانسیل اندک در ایجاد بدخیمی، خواص ایمونونسیسته ضعیف، قابلیت پیوند اتولوگ، نبود موانع قانونی | سلول‌های بنیادی مو |
| استخراج دشوار از مغز استخوان، طول عمر اندک در بافت‌های مجروح، قابلیت تمایز خودبخودی اندک به سلول‌های غیر مزودرمی | قابلیت تکثیر بالا، عدم تحریک سیستم ایمنی، ترشح فاکتورهای نوروتروفیک، احتمال اندک تومور زایی، امکان پیوند اتولوگ، نبود موانع قانونی | سلول‌های بنیادی مزانشیمی مغز استخوان |
| طول عمر اندک در بافت‌های مجروح، قابلیت تمایز خود به خودی اندک به سلول‌های غیر مزودرمی | قابلیت استخراج آسان تر و تکثیر بیشتر از سلول‌های مغز استخوان، عدم تحریک سیستم ایمنی، ترشح فاکتورهای نوروتروفیک، احتمال اندک تومور زایی، امکان پیوند اتولوگ، نبود موانع قانونی | سلول‌های بنیادی بافت چربی |
| درصد کم این سلول‌ها در جمعیت سلول‌های مزانشیمی | همانند سلول‌های بنیادی مزانشیمی و با قابلیت تمایز به رده‌های مختلف سلولی، قابلیت سلول‌های بنیادی پرتوان را دارند، خطر تومور زایی اندک، مقاوم در برابر استرس و قابلیت زنده ماندن زیاد پس از پیوند، نبود موانع قانونی | سلول‌های بنیادی Muse |

مشترک

¹³ Schwann-like

¹⁴ Biological scaffolds

¹⁵ Conduit

عضله گاستروکنمیوس^{۲۱} گسترش می‌دهند و با عصب دهی به آن‌ها، سبب مهار آتروفی و بهبود پارامترهای الکترومیوگرافی^{۲۲} و حرکتی می‌شوند (۴۴-۴۶). از معایب این سلول‌ها دشواری در استخراج و خطر تومورزایی آن‌ها است.

سلول‌های بنیادی جنینی

بافت‌های جنینی از قبیل پرده و مایع آمنیوتیک، خون و ژله و ارتون^{۲۳} بند ناف که هنگام زایمان همراه با نوزاد خارج می‌شوند منابع خوب و در دسترس جهت استخراج سلول‌های بنیادی به خصوص سلول‌های بنیادی مزانشیمی هستند. سلول‌های بنیادی جنینی به خوبی در محیط کشت گسترش یافته و با توجه به قابلیت تمایزشان به سلول‌های عصبی (۴۷) گزینه‌های مناسبی جهت به کارگیری در روند ترمیم اعصاب محیطی می‌باشند.

الف- سلول‌های بنیادی مزانشیمی ژله و ارتون

سلول‌های بنیادی مزانشیمی ژله و ارتون بند ناف از جمله سلول‌های بنیادی جنینی هستند که به دلیل امکان دسترسی آسان، قابلیت تمایز به سلول‌هایی با فنوتیپ عصبی و توانایی ترشح فاکتورهای نوروتروفیک، منبع مناسبی برای به کارگیری در درمان جراحتهای سیستم اعصاب محیطی هستند (۴۸). این سلول‌ها از نظر ویژگی‌هایی مانند قدرت تکثیر و تمایز و همچنین قابلیت تنظیم سیستم ایمنی بدن شبیه به سلول‌های بنیادی مزانشیمی مغز استخوان بوده (۴۹) و همانند آن‌ها امکان استفاده به صورت پیوند آلوژنیک^{۲۴} (پیوند سلول‌های فرد دیگر) را فراهم می‌آورند (۴۹، ۵۰).

سلول‌های بنیادی مزانشیمی ژله و ارتون خطر تومورزایی اندکی داشته و می‌توان آن‌ها را به همان شکل بنیادی و تمایز نیافته و یا به صورت تمایز داده شده در محیط کشت مورد استفاده قرار داد. این سلول‌ها در صورت قرارگیری در محیط‌های کشت تمایزی مناسب، می‌توانند به سلول‌هایی با فنوتیپ و شاخص‌های مشابه با نورون‌ها و سلول‌های گلیا تمایز یابند (۵۱، ۵۲). سلول‌های بنیادی مزانشیمی ژله و ارتون در مدل‌های حیوانی آسیب اعصاب محیطی، اثرات مثبتی را در پیشبرد روند ترمیم اعصاب آسیب دیده نشان داده‌اند (۵۳، ۵۴). همچنین محققین توانسته‌اند سلول‌های مذکور را در محیط کشت به سلول‌های شوآنمانندی با قابلیت تولید فاکتورهای نوروتروفیک و تحریک جوانه زنی آکسونی تمایز دهند (۴۸).

ب- سلول‌های بنیادی مزانشیمی مایع آمنیوتیک

سلول‌های بنیادی مزانشیمی مایع آمنیوتیک از دیگر انواع سلول‌های جنینی هستند که ضمن دارا بودن ویژگی‌های هر دو گروه سلول‌های بنیادی مزانشیمی و سلول‌های بنیادی عصبی، قابلیت تمایز به سلول‌های عصبی و ترشح برخی فاکتورهای نوروتروفیک را نشان داده‌اند (۵۵). به طور مثال پیوند این سلول‌ها به عصب سیاتیک له شده موش صحرایی سبب تقویت

سلول‌های بنیادی رویانی

سلول‌های بنیادی رویانی سلول‌های پرتوانی هستند که از توده سلولی داخلی^{۱۶} بلاستوسیست استخراج شده و قابلیت تمایز به انواع سلول‌های مشتق شده از سه لایه جنینی از جمله سلول‌های عصبی را دارند (۳۰). این سلول‌ها جمعیتی یک دست هستند که از قدرت تمایز و تکثیر بسیار بالایی برخوردارند (۳۱). سلول‌های بنیادی رویانی قابلیت تمایز به نورون‌ها و سلول‌های گلیال سیستم اعصاب محیطی را دارند و در مدل‌های جانوری اثرات مثبتی را بر پیشبرد روند ترمیم و میلینه کردن اعصاب محیطی نشان داده‌اند (۳۵-۳۲).

پیوند سلول‌های بنیادی رویانی به عضله فاقد عصب موش صحرایی سبب تمایز آن‌ها به سلول‌هایی با شاخص‌های نورون‌های حرکتی شده که با ایجاد پایانه‌های کولینرژیک بر روی عضله‌ها از آتروفی عضلانی جلوگیری کرده‌اند (۳۶، ۳۷). پیوند این سلول‌ها به نخاع موش‌های صحرایی نیز با نتایج مشابهی همراه بوده است (۳۸). گروهی از محققین نیز از طریق پیوند سلول‌های بنیادی مزانشیمی حاصل از تمایز سلول‌های بنیادی رویانی به نتایج مثبتی در بهبود روند ترمیم اعصاب محیطی دست یافته‌اند که شامل بهبود پارامترهای حرکتی، الکتروفیزیولوژیک و بافت شناسی بوده است (۳۹). با این حال کاربرد بالینی این سلول‌ها به دلیل مشکلات عدیده‌ای همچون موانع قانونی و اخلاقی، خطر تمایز به انواع سلول‌های ناخواسته و تومورزایی و همچنین نیاز به سرکوب سیستم ایمنی میزبان جهت جلوگیری از رد پیوند با چالش‌های جدی مواجه است (۴۰).

سلول‌های بنیادی عصبی

به طور طبیعی سلول‌های بنیادی عصبی^{۱۷} قادر هستند تحت تأثیر القاء کننده‌های محیطی به نورون‌ها و سلول‌های گلیال تمایز یابند. این سلول‌ها در طی دوره تکامل رویان به طور وسیعی در سیستم عصبی مرکزی و پس از آن به طور محدودتری در برخی نواحی مغز افراد بالغ همچون هیپوکامپ، نواحی زیر بطنی^{۱۸} و مناطقی در مجاورت جسم مخطط^{۱۹} حضور دارند (۴۳-۴۱).

در پژوهش‌های متعددی اثرات مثبت پیوند این سلول‌ها بر روند ترمیم جراحتهای اعصاب محیطی نشان داده شده است. کاشت سلول‌های بنیادی عصبی در داربست‌های کلاژنی و پیوند آن به عصب سیاتیک آسیب دیده، موجب تمایز این سلول‌ها به سلول‌های شوآنمانندی شده است که توانسته‌اند بیش از دو ماه زنده بمانند (۳۴). سلول‌های بنیادی عصبی قادر هستند در محیط کشت و یا پس از پیوند به اعصاب محیطی آسیب دیده حیوانات به نورون‌های حرکتی با توانایی بیان آنزیم کولین استیل ترانسفراز^{۲۰} (شاخص نورون‌های حرکتی) تمایز یابند. این آکسون‌های کولینرژیک ضمن ایجاد سیناپس با سایر نورون‌ها، انشعابات میلینه خود را به سمت عضله‌های هدف همچون

¹⁶ Inner cell mass

¹⁷ Neural stem cells

¹⁸ Subventricular zone

¹⁹ Striatum

²⁰ Choline acetyltransferase

²¹ Gastrocnemius muscle

²² Electromyography (EMG)

²³ Wharton's jelly

²⁴ Allogenic

محیطی داشته‌اند (۶۷، ۶۶). تیمار این سلول‌ها با نوروگلین^{۲۷} (پروتئینی که نقشی اساسی در تمایز و عملکرد سلول‌های شوان دارد) در محیط کشت سبب تمایز آن‌ها به سلول‌هایی با شاخص‌ها و کارکرد سلول‌های شوان شده و همین تیمار در محیط زنده سبب افزایش بقای سلول‌های شوان مشتق از سلول‌های بنیادی پوست شده است (۶۹، ۶۸). سلول‌های شوان مشتق از سلول‌های بنیادی پوست پس از پیوند به عصب سیاتیک آسیب دیده موش توانسته‌اند با بافت عصب ممزوج شده و به فنوتیپ میلینه کننده تبدیل شوند (۶۹). همچنین پیوند این سلول‌ها در مدل آسیب مزمن اعصاب محیطی نیز سبب تقویت روند ترمیم شده که با بهبود شاخص‌های حرکتی و بافت شناسی همراه بوده است (۷۰). با این حال هنوز شواهد رفتاری و عملکردی کافی مبنی بر بازیابی عملکردی قابل قبول به دنبال استفاده از این سلول‌ها ارائه نگردیده است.

سلول‌های بنیادی مو^{۲۸}

فولیکول‌های مو حاوی سلول‌های بنیادی پرتوانی با منشأ ستیغ عصبی هستند که در محیط کشت قابلیت تمایز به نورون‌ها و سلول‌های گلیا را دارند (۷۱). از مزایای این سلول‌ها می‌توان به پتانسیل اندک آن‌ها در ایجاد بدخیمی، قابلیت پیوند اتولوگ و در نتیجه عدم رد پیوند و همچنین عدم وجود موانع اخلاقی و قانونی جهت استفاده از آن‌ها اشاره نمود. تا به حال مطالعه‌های اندکی در زمینه استفاده از این سلول‌ها به منظور ترمیم صدمه‌های اعصاب محیطی انجام گرفته است. به طور مثال کاشت سلول‌های بنیادی فولیکول مو در عمق پوست جوندگان موجب تمایز آن‌ها به سلول‌های سازنده عروق خونی و بافت عصبی شده است (۷۲).

علاوه بر این، پیوند سلول‌های بنیادی فولیکول مو که ژن نستین^{۲۹} (شاخص سلول‌های پیش ساز عصبی) را نیز بیان می‌کنند در مدل‌های جانوری آسیب عصب سیاتیک توانسته‌اند میزان ترمیم و بازیابی عملکردی را تقویت کند که می‌توان احتمال داد که بخشی از این اثرها به واسطه تمایز این سلول‌ها به سلول‌های شوان صورت گرفته است (۷۴، ۷۳). با این حال استخراج و تکثیر این سلول‌ها در محیط کشت نیازمند زمان طولانی است که خود محدودیتی در کاربرد کلینیکی این سلول‌ها است.

سلول‌های بنیادی مزانشیمی مغز استخوان

سلول‌های بنیادی مزانشیمی مغز استخوان (BM-MSC)^{۳۰} نخستین جمعیت از سلول‌های بنیادی هستند که به طور وسیعی در کلینیک مورد استفاده قرار گرفتند (۷۶، ۷۵). این سلول‌ها به دلیل قابلیت تکثیر بالایی که دارند به سرعت در محیط کشت گسترش می‌یابند. علاوه بر این، سلول‌های بنیادی مزانشیمی مغز استخوان به دلیل بیان محدود آنتی ژن MHC Class I^{۳۱} و عدم بیان آنتی ژن MHC Class II واکنش ایمنی را تحریک نکرده و دچار رد پیوند نمی‌شوند و به همین دلیل گزینه مناسبی برای پیوند آلونژیک هستند (۷۸، ۷۷، ۱۶).

روند ترمیم و میلینه شدن آکسون‌ها و بهبود عملکردهای حرکتی شده است (۵۷، ۵۶). با این حال قابلیت زنده ماندن این سلول‌ها در بافت‌های میزبان ضعیف می‌باشد و به همین دلیل پژوهشگران در تلاش هستند تا با تعدیل پاسخ‌های التهابی و مهار مرگ برنامه ریزی شده از طریق تیمار با فاکتورهای رشد و عوامل ضد التهاب و یا ایجاد تغییرات ژنتیکی در این سلول‌ها قابلیت بقای آن‌ها را پس از پیوند افزایش دهند (۵۷، ۲۳).

در مجموع سلول‌های بنیادی جنینی منابع بسیار خوبی از سلول‌های بنیادی هستند که در مقایسه با سلول‌های بنیادی بالغ به دلیل سن کم و مواجهه اندک با عوامل محیطی و بیماری‌ها، ساختار ژنتیکی سالم و دست نخورده تری دارند، مضاف بر این که استفاده از آن‌ها منع اخلاقی و قانونی ندارد. امید می‌رود در آینده با تشکیل بانک بافت‌های جنینی برای افراد و در نتیجه دسترسی آسان به سلول‌های بنیادی جنینی اتولوگ، مشکلات فعلی مربوط به رد پیوند برطرف گردد.

سلول‌های بنیادی پرتوان القایی

این نوع از سلول‌های بنیادی به وسیله دستکاری ژنتیکی و تمایز زدایی از سلول‌های سوماتیک طبیعی همچون فیبروبلاست‌های پوست به دست می‌آیند. سلول‌های بنیادی پرتوان القایی (iPSCs)^{۲۵} همانند سلول‌های رویانی قادر هستند تا به سلول‌های مشتق از هر سه لایه جنینی تمایز یابند (۵۸) و در عین حال مشکلات مربوط به رد پیوند و موانع قانونی مربوط به استفاده از سلول‌های رویانی را نیز ندارند. تاکنون تحقیقات متعددی به منظور استفاده از این سلول‌ها در ترمیم جراحات‌های اعصاب محیطی انجام پذیرفته است.

پیوند سلول‌های بنیادی پرتوان القایی به محل جراحی اعصاب محیطی، به طور مستقیم و یا پس از کاشت بر روی داربست‌های زیستی و یا پیوند سلول‌های ستیغ عصبی و یا سلول‌های شوان تمایز یافته از سلول‌های بنیادی پرتوان القایی سبب تقویت ترمیم و میلینه شدن آکسون‌های در حال رشد شده است (۶۱-۵۹، ۲۲). با این حال مشکلاتی همچون بازده تمایزی پایین (۶۲) و احتمال تومورزایی بالا (۶۳) تاکنون کاربرد کلینیکی این سلول‌ها را با چالش‌های جدی مواجه ساخته است.

سلول‌های بنیادی پوست

لایه درم پوست حاوی سلول‌های بنیادی چند توانی است که با کمترین آسیب به فرد بیمار، قابل استخراج و گسترش در محیط کشت می‌باشند (۶۴). سلول‌های بنیادی پوست^{۲۶} شباهت زیادی به سلول‌های ستیغ عصبی رویان دارند که خود اجداد سلول‌های شوان هستند (۶۵). این سلول‌ها در محیط کشت قابلیت تمایز به انواع سلول‌های با منشأ ستیغ عصبی از جمله نورون‌های اعصاب محیطی و سلول‌های شوان را دارند.

سلول‌های بنیادی پوست به صورت تمایز نیافته و یا تمایز داده شده در محیط کشت اثرات مثبتی بر روند ترمیم اعصاب

^{۲۵} Induced pluripotent stem cells

^{۲۶} Skin stem cells

^{۲۷} Neuregulin

^{۲۸} Hair stem cells

^{۲۹} Nestin

^{۳۰} Bone marrow mesenchymal stem cells

^{۳۱} Major histocompatibility complex

روند ترمیم می گردد (۹۴-۹۲).

درصد کمی از سلول‌های بنیادی مزانشیمی پیوند شده به اعصاب محیطی آسیب دیده، تحت تأثیر فاکتورهای رشد و سیتوکاین‌هایی که از بافت‌های آسیب دیده آزاد شده‌اند، به سلول‌هایی با فنوتیپ و شاخص‌های سلول‌های شوآن تمایز می‌یابند (۹۵، ۹۱). از طرفی می‌توان به وسیله محیط‌های کشت ویژه تمایز، سلول‌های بنیادی مزانشیمی مغز استخوان را به سلول‌های شوآنمانندی تمایز داد که تا حدودی قادر به میلینه کردن و حمایت از آکسون‌های در حال ترمیم هستند (۹۶، ۹۳).

علاوه بر ویژگی‌های فوق، سلول‌های بنیادی مزانشیمی مغز استخوان توانایی منحصر به فردی در تعدیل سیستم ایمنی و کاهش التهاب بافتی از طریق برهمکنش‌های سلولی و آزادسازی فاکتورهای محلول دارند. این سلول‌ها با مهار تمایز مونوسیت‌ها به سلول‌های دندریتیک و سرکوب پیام‌رسانی التهابی، موجب مهار تکثیر و فعال شدن لنفوسیت‌های T می‌شوند (۹۸، ۹۷). همچنین این سلول‌ها قادر به مهار لنفوسیت‌های حساس شده به میلین که سبب ایجاد بیماری‌های تحلیل برنده عصبی^{۴۰} همچون MS^{۴۱} هستند، می‌باشند (۹۹).

نورون‌هایی که آکسون‌هایشان دچار آسیب شده با ترشح نیتریک اکساید سبب تحریک سلول‌های شوآن برای ترشح اریتروپویتین (عامل محافظت‌کننده اعصاب) می‌شوند. گزارش‌هایی موجود است که سلول‌های بنیادی مزانشیمی نیز قادر به تولید نیتریک اکساید (۱۰۰) و ترشح اریتروپویتین (۱۰۱) می‌باشند و احتمال دارد بخشی از اثرات حفاظت‌کنندگی آن‌ها بر سیستم اعصاب محیطی نیز از این راه باشد.

در مجموع سلول‌های بنیادی مزانشیمی مغز استخوان با ویژگی‌هایی که دارند دورنمایی کارآمد و نوید بخش را در ترمیم اعصاب محیطی نشان می‌دهند.

سلول‌های بنیادی بافت چربی^{۴۲}

بافت چربی منبعی در دسترس و غنی از سلول‌های بنیادی است. انسان مقادیر زیادی چربی زیر پوستی دارد که از طریق لیپوساکشن قابل برداشت است (۱۰۲). سلول‌های بنیادی مزانشیمی که از بافت‌های چربی سطح بدن انسان به دست می‌آیند از قابلیت کشت و تکثیر بهتری نسبت به سلول‌های حاصل از لایه‌های چربی عمقی تر برخوردارند و تأثیر بهتری نیز بر روند ترمیم اعصاب محیطی دارند (۱۰۳). در جوندگان نیز محل برداشت و سن سلول‌ها بر سرعت تکثیر، قدرت تمایز و قابلیت ترشحی آن‌ها مؤثر است (۱۰۴، ۱۰۵).

بافت چربی حاوی سلول‌های چربی^{۴۳} و جمعیت هتروژنی از سلول‌های استرومایی با نام SVF^{۴۴} است که حاوی سلول‌های اندوتلیال عروقی، سلول‌های خونی، فیبروبلاست‌ها، سلول‌های عضلانی صاف و سلول‌های بنیادی می‌باشد (۱۰۶، ۱۰۷).

از دیگر مزایای این سلول‌ها می‌توان به توانایی ترشح فاکتورهای نوروتروفیک، قابلیت لانه‌گزینی در محل جراحت و ممزوج شدن با بافت میزبان، امکان پذیرش ژن‌های اگزوزن و کم‌خطر بودن آن‌ها اشاره کرد (۷۹). سلول‌های بنیادی مزانشیمی مغز استخوان قابلیت بیان نشانگرهای عصبی را داشته و در شرایط مناسب امکان تمایز به سلول‌های عصبی مانند نورون‌ها، آستروسیت‌ها و سلول‌های شوآن را دارند (۸۲-۸۰، ۲۰). پیوند این سلول‌ها به اعصاب آسیب دیده در مدل‌های جانوری سبب تقویت و تسریع روند ترمیم نورون‌های حسی و حرکتی و مهار آتروفی عضلانی می‌شود (۸۵-۸۳).

پژوهش‌های متعددی به منظور شناخت مکانیسم‌های تأثیر سلول‌های بنیادی مزانشیمی بر روند ترمیم اعصاب محیطی انجام گرفته است. چنین مکانیسم‌هایی ممکن است به وسیله ترشح پاراکرین^{۴۵} فاکتورهای رشد، تعدیل سیستم ایمنی، تمایز به سلول‌های شوآن، برهمکنش‌های سلولی و یا ترکیبی از این موارد عمل کنند (۱۶).

شواهد بسیاری موجود است که سلول‌های بنیادی مزانشیمی مغز استخوان از طریق ترشح فاکتورهای نوروتروفیک موجب تقویت روند ترمیم اعصاب محیطی می‌شوند (۸۴). به طور مثال بررسی محتوی پروتئینی محیط کشت‌های حاوی سلول‌های بنیادی مزانشیمی مغز استخوان نشان‌دهنده حضور عوامل نوروتروفیکی همچون GDNF^{۴۶}، BDNF^{۴۷}، CNTF^{۴۸}، NGF^{۴۹}، bFGF^{۵۰} می‌باشد. مجاورت محیط کشت مذکور با نورون‌های کشت شده سبب تقویت رشد زواید نورونی^{۴۸} و قابلیت زنده ماندن نورون‌ها می‌گردد (۸۶، ۸۷). از طرفی افزودن آنتی‌بادی خنثی‌کننده NGF به محیط کشت یاد شده سبب مهار اثرات تحریکی آن می‌گردد که گواهی بر یافته ذکر شده است (۸۴).

این سلول‌ها به طور غیرمستقیم و از طریق تحریک رشد و تکثیر سلول‌های شوآن نیز می‌توانند بر روند ترمیم اعصاب محیطی تأثیر بگذارند (۸۴، ۸۸). برخی محققین نیز از طریق انتقال ژن‌های عوامل رشد سبب بیان فاکتورهای مربوطه در مقادیر فیزیولوژیک توسط این سلول‌ها شده‌اند (۸۹). با این حال کاربرد بالینی این روش به دلیل خطرهای مربوط به تومورزایی تاکنون با چالش جدی مواجه بوده است.

اثرات پاراکرین تنها مکانیسمی نیست که سلول‌های بنیادی مزانشیمی مغز استخوان می‌توانند از طریق آن موجب تقویت و پیشبرد روند ترمیم اعصاب محیطی شوند. یکی از ویژگی‌های مهم این سلول‌ها پلاستیسیته بالای آن‌ها است که سبب می‌شود در پاسخ به شرایط محیطی دچار تغییرات فنوتیپی گردند. این سلول‌ها در محیط کشت و در بدن موجود زنده قابلیت تمایز به سلول‌هایی با فنوتیپ سلول‌های شوآن را دارند (۹۲-۹۰). پیوند این سلول‌های شوآن مانند به اعصاب محیطی آسیب دیده موش‌های صحرایی موجب میلین‌سازی^{۴۹} و تقویت

³² Paracrine

³³ Basic fibroblast growth factor

³⁴ Nerve growth factor

³⁵ Ciliary neurotrophic factor

³⁶ Brain-derived neurotrophic factor

³⁷ Glial cell-derived neurotrophic factor

³⁸ Neurite

³⁹ Myelination

⁴⁰ Neurodegenerative

⁴¹ Multiple sclerosis

⁴² Adipose stem cells

⁴³ Adipocyte

⁴⁴ Stromal vascular fraction

روند ترمیم و میلین‌سازی آکسون‌های آسیب دیده شوند. با این حال شناخت بهتر مکانیسم‌های تمایز و تعیین دقیق تر فنوتیپ نهایی سلول‌های تمایز یافته نکات کلیدی هستند که باید پیش از کاربرد این سلول‌ها در کلینیک تعیین گردند.

سلول‌های بنیادی Muse^{۴۸}

صرف نظر از برخی قابلیت‌های سلول‌های بنیادی مزانشیمی همچون توانایی ترشح عوامل نوروتروفیک، امکان استخراج آسان و کم خطر بودنشان، این سلول‌ها توانایی کمی در تمایز به رده سلول‌های غیر مزانشیمی همچون نورون‌ها و سلول‌های شوآن دارند که موجب کاهش کارآمدی آن‌ها در کلینیک می‌گردد. با این حال به تازگی گزارش گردیده است که سلول‌های بنیادی مزانشیمی حاوی جمعیت کوچکی از سلول‌های بنیادی به نام سلول‌های Muse هستند که با دارا بودن قابلیت تمایز به رده‌های مختلف سلولی اثرات مثبتی بر روند ترمیم بافت‌های آسیب دیده دارند و از این رو می‌توانند تحول مهمی در پزشکی ترمیم و سلول درمانی ایجاد نمایند (۱۲۰). سلول‌های Muse، سلول‌هایی پرتوانی هستند که در حدود یک درصد از جمعیت سلول‌های بنیادی مزانشیمی را تشکیل می‌دهند و نخستین بار در سال ۲۰۱۰ شناسایی شدند (۱۲۱). این سلول‌ها در بافت‌های مزانشیمی بالغی نظیر مغز استخوان و چربی وجود داشته (۱۲۲) و در عین حال به آسانی از رده سلولی مزانشیمی مغز استخوان، بافت چربی و فیبروبلاست‌ها که به طور تجاری در دسترس‌اند نیز قابل استخراج هستند (۱۲۴، ۱۲۳، ۱۲۱).

با توجه به فعالیت تلومرازی پایین و عدم تومورزایی انتظار می‌رود که این سلول‌ها بتوانند به سرعت در پزشکی ترمیمی به کار گرفته شوند (۱۲۱، ۱۲۰). برخلاف سایر سلول‌های بنیادی مزانشیمی که به طور عمده دارای اثرات تروفیک و تعدیل کننده سیستم ایمنی هستند، سلول‌های Muse دارای توانایی بارزی در تمایز به هر سه رده سلولی اکتودرمی، مزودرمی و اندودرمی می‌باشند (۱۲۵، ۱۲۱). این سلول‌ها مقاومت زیادی به شرایط پر استرس دارند (۱۲۱) و به طور طبیعی قادر هستند از طریق جریان خون محیطی به بافت‌های آسیب دیده مهاجرت کرده و از طریق تمایز به سلول‌های بافت هدف دامنه اثرات ترمیمی خود را گسترش دهند (۱۲۱، ۱۲۰). اگر چه درصد این سلول‌ها در جمعیت سلول‌های مزانشیمی ناچیز می‌باشد، ولیکن با توجه به سرعت تکثیر زیاد این سلول‌ها در محیط کشت می‌توان در مدت زمان کوتاهی به تعداد زیادی از این سلول‌ها دست یافت (۱۲۴).

این سلول‌ها از نظر شاخص‌های آنتی‌ژنیک دارای ماهیتی دوگانه‌اند به طوری که علاوه بر بیان شاخص‌های سلول‌های بنیادی مزانشیمی (CD90، CD105، CD29)، شاخص‌های خاص سلول‌های پرتوان همچون SSEA-3 را نیز بیان می‌کنند (۱۲۱). با این حال، در مقایسه با سلول‌های بنیادی رویانی و iPSCs، سلول‌های Muse ژن‌های مرتبط با پرتوانی (Nanog، Oct3/4) و Sox2) را به میزان کمتری بیان کرده و فعالیت تلومرازی و میزان بیان ژن‌های مرتبط با چرخه سلولی نیز در این سلول‌ها در سطح پایین تری انجام می‌شود (۱۲۲).

سلول‌های بنیادی مزانشیمی بافت چربی از نظر ریخت شناسی^{۴۵}، بیان نشانگرهای اختصاصی، رفتار سلولی در محیط کشت و ویژگی‌های تمایزی تشابه زیادی با سلول‌های بنیادی مزانشیمی مغز استخوان دارند (۱۰۶). با این حال سلول‌های بنیادی مزانشیمی بافت چربی از تراکم بالاتر و قدرت تکثیر بیشتری در قیاس با سلول‌های بنیادی مزانشیمی مغز استخوان برخوردارند که سبب می‌شود برای گسترش در محیط کشت به تعداد سلول اولیه بسیار کمتری نیاز باشد (۱۰۸، ۱۰۷).

ویژگی‌های مذکور موجب می‌شوند در هنگام بروز جراحی، بتوان با سرعت بیشتری به تعداد سلول‌های مورد نیاز برای پیوند دست یافت که این مزیت بزرگی است. این سلول‌ها به دلیل عدم بیان آنتی ژن‌های MHC Class II امکان به کارگیری به صورت پیوند آلوژنیک بدون نیاز به داروهای سرکوب کننده سیستم ایمنی بدن میزبان را دارند (۱۰۷). سلول‌های بنیادی مزانشیمی بافت چربی قادر به تمایز به رده سلول‌های غیر مزانشیمی همچون نورون‌ها نیز هستند (۱۰۸-۱۰۶) و می‌توان آن‌ها را به وسیله دستورالعمل‌های آزمایشگاهی ویژه به سلول‌هایی با فنوتیپ سلول‌های شوآن تمایز داد (۱۱۰، ۱۰۹، ۱۰۲). این سلول‌ها از طریق ترشح عوامل نوروتروفیکی همچون NGF، BDNF و VEGF^{۴۶} و عواملی همچون نوروگلین ۱ سبب تقویت رشد جوانه‌های عصبی و مهار مرگ نورونی می‌گردند (۱۱۴-۱۱۱، ۱۰۵).

سلول‌های بنیادی مزانشیمی بافت چربی تمایز نیافته را می‌توان به صورت تزریق سیستمیک به محل جراحی عصبی پیوند نمود که در این صورت تعداد اندکی از این سلول‌ها قادر هستند خود را به محل آسیب عصبی رسانند و با ترشح فاکتورهای نوروتروفیک و کاهش التهاب سبب بهبود روند ترمیم شوند (۱۱۵). در روش دیگر، کاشت این سلول‌ها بر روی داربست‌های زیستی و پیوند این داربست‌ها به محل جراحی اعصاب محیطی نیز موجب بهبود شاخص‌های ترمیم و بهبود بازیابی عملکردی و حرکتی شده است (۱۱۷، ۱۱۶، ۲۶).

از طرفی پژوهشگران در تلاش هستند که پیش از پیوند، سلول‌های بنیادی مزانشیمی چربی را در محیط کشت به سلول‌های شوآن تمایز دهند. تاکنون چنین رویکردی منجر به ایجاد سلول‌هایی با قابلیت بیان شاخص‌های سلول‌های شوآن همچون پروتئین GFAP^{۴۷} و آنتی ژن S100 شده که ضمن تقویت روند ترمیم، سبب کاهش خطر ایجاد تومور می‌گردد (۱۱۹، ۱۱۸، ۱۱۰، ۱۰۲).

به طور خلاصه عمده اثرات پیوند سلول‌های بنیادی مزانشیمی بافت چربی در حالت تمایز نیافته به واسطه ترشح عوامل نوروتروفیک و تنظیم سیستم ایمنی بدن میزبان می‌باشد و در این حالت قدرت تمایزی قابل توجهی ندارند. مزیت استفاده از سلول‌های تمایز نیافته این است که به دلیل عدم نیاز به تمایز، در محیط کشت سریع‌تر آماده پیوند می‌شوند. در مقابل، سلول‌های بنیادی مزانشیمی چربی تمایز داده شده به سلول‌های شوآن مانند قادر هستند ضمن ترشح فاکتورهای نوروتروفیک، با جایگزین کردن سلول‌های شوآن از دست رفته سبب تقویت

⁴⁵ Morphology

⁴⁶ Vascular endothelial growth factor

⁴⁷ Glial fibrillary acidic protein

⁴⁸ Multilineage-differentiating stress enduring cells

دست آمده است، همچنان تا استفاده فراگیر از این سلول‌ها در کلینیک مسیر طولانی در پیش است. به طور خلاصه اثرات مثبت سلول‌های بنیادی بر روند ترمیم اعصاب محیطی شامل توانایی آن‌ها در ترشح انواع فاکتورهای رشد، تعدیل پاسخ سیستم ایمنی بدن، تمایز به سلول‌های شوآن مانند و کمک به میلینه کردن آکسون‌های در حال ترمیم است.

در این بین سلول‌های بنیادی بافت چربی به دلیل امکان استخراج آسان از فرد بیمار، قابلیت گسترش و تکثیر مناسب در محیط کشت و اثرات مثبتی که بر روند ترمیم جراحات‌های سیستم عصبی داشته‌اند، مورد توجه بیشتری قرار دارند. سایر منابع سلولی ذکر شده نیز پتانسیل لازم جهت به کارگیری در روند ترمیم اعصاب محیطی را نشان داده‌اند اما به دلایلی همچون گسترش ضعیف در محیط کشت و یا عدم امکان تهیه آن‌ها به صورت اتولوگ (از خود فرد بیمار) در حال حاضر قابلیت کاربرد بالینی ندارند.

در این میان برخی محققین معتقدند که تمایز دادن سلول‌های بنیادی در محیط کشت سبب بهبود قابلیت زنده ماندن آن‌ها، تقویت ترشح فاکتورهای نوروتروفیک و توانایی میلینه کردن آکسون‌ها پس از پیوند به محل جراحی اعصاب محیطی می‌شود (۱۲۷، ۱۲۸). در سمت مقابل عده‌ای با این نظر مخالفند و چنین ابراز می‌دارند که پیوند سلول‌های تمایز نیافته علاوه بر صرفه جویی در وقت که عاملی کلیدی در کلینیک است، سبب می‌شود این سلول‌ها پس از مهاجرت و لانه‌گزینی در محل جراحی عصبی در پاسخ به پیام‌های موضعی وارد روند تمایزی بهتر و پایدارتری می‌شوند در حالی که سلول‌های متمایز شده در محیط کشت توان پاسخ دهی به این علائم موضعی بافتی را ندارند (۱۳۰، ۱۲۹).

از طرفی شواهد تحقیقاتی نشان می‌دهند که استفاده از یک روش درمانی به منظور ترمیم جراحات‌های اعصاب محیطی نتیجه مطلوبی نخواهد داشت. از این رو بجاست که از سلول‌های بنیادی به همراه دیگر روش‌های درمانی همچون استفاده از داربست‌های زیستی و یا تیمار با فاکتورهای رشد استفاده شود. از این رو نیاز است تا با انجام پژوهش‌های بیشتر در زمینه شناخت دقیق تر فرایند ترمیم اعصاب محیطی و همچنین مکانیسم‌های شکل دهنده رفتارهای سلول‌های بنیادی از قبیل مهاجرت، لانه‌گزینی، تکثیر و تمایز بتوان این سلول‌ها را به نحو مطلوب و گسترده‌ای در کلینیک مورد استفاده قرار داد.

این سلول‌ها در محیط کشت نیز رفتار دوگانه‌ای دارند به طوری که هم به شکل چسبیده به کف فلاسک (مانند فیبروبلاست‌ها) و هم در حالت سوسپانسیون و معلق (نظیر سلول‌های بنیادی جنینی) قابل کشت هستند. سلول‌های Muse در حالت سوسپانسیون از نظر ظاهری و بیان شاخص‌های ویژه همانند سلول‌های بنیادی رویانی هستند و پس از انتقال به محیط کشت ژلاتینی قادر هستند به طور خودبخودی به میزان ۱۰ تا ۱۵ درصد به رده سلول‌های مزودرمی، ۳ تا ۴ درصد به رده سلول‌های اکتودرمی و ۳ تا ۴ درصد نیز به رده سلول‌های اندودرمی تمایز یابند (۱۲۶، ۱۲۱، ۱۱۸).

نکته مهم این است که می‌توان این سلول‌ها را بدون هیچ گونه دستکاری ژنتیکی و تنها از طریق القاء کننده‌های مناسب به سلول‌های دلخواه متمایز نمود که نسبت به روش‌های دستکاری ژنتیکی برای ایجاد تمایز خطر کمتری دارد (۱۲۰). گزارش شده که این سلول‌ها در محیط کشت پایه ویژه نوروها که با BDNF، ^{27}B و bFGF تقویت شده است به سلول‌هایی با فنوتیپ نورو که MAP-2⁺ و نوروفیلان‌ها را بیان می‌کنند، تمایز یافته‌اند (۱۲۲).

سلول‌های Muse مشتق شده از مغز استخوان در مقایسه با بافت چربی و پوست از قابلیت پرتوانی بیشتری برخوردارند و افزون بر قابلیت بیشتر در تحمل استرس‌های محیطی، ژن‌های مرتبط با رده سلول‌های اکتودرمی و اندودرمی را به میزان بیشتری بیان می‌کنند (۱۲۵، ۱۲۰). قابل ذکر است که سلول‌های بنیادی مزانشیمی مغز استخوان و یا فیبروبلاست‌هایی که به طور تجاری در دسترس هستند بسته به شرایط کشت می‌توانند حاوی ۱ تا ۶ درصد از سلول‌های Muse باشند (۱۲۲).

با توجه به این که سلول‌های بنیادی Muse ضمن دارا بودن ویژگی‌های مثبت سلول‌های بنیادی مزانشیمی عادی از توان تمایزی بالا و مقاومت زیاد در برابر شرایط پر استرس نیز برخوردارند، به نظر می‌رسد که پتانسیل زیادی جهت به کارگیری در پزشکی ترمیمی و مهندسی بافت داشته باشند. از این رو نیاز است که با تحقیقات بیشتر در زمینه شناخت خصوصیت‌ها و بهینه سازی روش‌های استخراج این سلول‌ها امکان استفاده کلینیکی از آن‌ها مورد بررسی قرار گیرد.

نتیجه گیری

علیرغم پیشرفت‌های چشمگیری که در زمینه استفاده از سلول‌های بنیادی در پزشکی ترمیمی و مهندسی بافت به

⁴⁹ B-27 serum-free supplement

⁵⁰ Microtubule-associated protein 2

منابع

- 1- Noble J, Munro CA, Prasad VS, Midha R. Analysis of upper and lower extremity peripheral nerve injuries in a population of patients with multiple injuries. *J Trauma Acute Care Surg.* 1998; 45(1): 116-22.
- 2- Dubový P. Wallerian degeneration and peripheral nerve conditions for both axonal regeneration and neuropathic pain induction. *Ann Anat.* 2011; 193(4): 267-75.
- 3- Gaudet AD, Popovich PG, Ramer MS. Wallerian degeneration: gaining perspective on inflammatory events after peripheral nerve injury. *J Neuroinflammation.* 2011; 8(1): 110.
- 4- Hall S. Nerve repair: a neurobiologist's view. *J Hand Surg Eur Volume.* 2001; 26(2): 129-36.
- 5- Ide C. Peripheral nerve regeneration. *Neurosci Res.* 1996; 25(2): 101-21.
- 6- Notterpek L. Neurotrophins in myelination: a new role for a puzzling receptor. *Trends Neurosci.* 2003; 26(5): 232-4.
- 7- Fu SY, Gordon T. The cellular and molecular basis of peripheral nerve regeneration. *Mol Neurobiol.* 1997; 14(1-2): 67-116.
- 8- Chen ZL, Yu WM, Strickland S. Peripheral regeneration. *Annu Rev Neurosci.* 2007; 30: 209-33.
- 9- Cao J, Sun C, Zhao H, Xiao Z, Chen B, Gao J, et al. The use of laminin modified linear ordered collagen scaffolds loaded with laminin-binding ciliary neurotrophic factor for sciatic nerve regeneration in rats. *Biomaterials.* 2011; 32(16): 3939-48.
- 10- Mukhatyar VJ, Salmerón-Sánchez M, Rudra S, Mukhopadaya S, Barker TH, García AJ, et al. Role of fibronectin in topographical guidance of neurite extension on electrospun fibers. *Biomaterials.* 2011; 32(16): 3958-68.
- 11- Armati PJ, Mathey EK. An update on Schwann cell biology-Immunomodulation, neural regulation and other surprises. *J Neurol Sci.* 2013.68-72 :(1-2)333 ;
- 12- Fancy SP, Chan JR, Baranzini SE, Franklin RJ, Rowitch DH. Myelin regeneration: a recapitulation of development? *Annu Rev Neurosci.* 2011; 34: 21-43.
- 13- Kalbermatten DF, Erba P, Mahay D, Wiberg M, Pierer G, Terenghi G. Schwann cell strip for peripheral nerve repair. *J Hand Surg Eur.* 2008; 33(5): 587-94.
- 14- Jesuraj NJ, Santosa KB, Macewan MR, Moore AM, Kasukurthi R, Ray WZ, et al. Schwann cells seeded in acellular nerve grafts improve functional recovery. *Muscle Nerve.* 2014; 49(2): 267-76.
- 15- Tohill M, Terenghi G. Stem-cell plasticity and therapy for injuries of the peripheral nervous system. *Biotechnol Appl Biochem.* 2004; 40(1): 17-24.
- 16- Oliveira JT, Mostacada K, de Lima S, Martinez A. Bone marrow mesenchymal stem cell transplantation for improving nerve regeneration. *Int Rev Neurobiol.* 2013; 108: 59-77.
- 17- Faroni A, Terenghi G, Reid AJ. Adipose-derived stem cells and nerve regeneration: promises and pitfalls. *Int Rev Neurobiol.* 2013; 36:108-121.
- 18- Sandner B, Prang P, Blesch A, Weidner N. Neural Stem Cells in Development, Adulthood and Disease. *Stem Cell-Based Therapies for Spinal Cord Regeneration.* 2nd ed. Springer New York; 2015; p. 155-74.
- 19- Wagers AJ, Weissman IL. Plasticity of adult stem cells. *Cell.* 2004; 116(5): 639-48.
- 20- Dadon-Nachum M, Sadan O, Srugo I, Melamed E, Offen D. Differentiated mesenchymal stem cells for sciatic nerve injury. *Stem Cell Rev.* 2011; 7(3): 664-71.
- 21- Dezawa M. Central and peripheral nerve regeneration by transplantation of Schwann cells and transdifferentiated bone marrow stromal cells. *Anat Sci Int.* 2002; 77(1): 12-25.
- 22- Wang A, Tang Z, Park IH, Zhu Y, Patel S, Daley GQ, et al. Induced pluripotent stem cells for neural tissue engineering. *Biomaterials.* 2011; 32(22): 5023-32.
- 23- Pan HC, Chen CJ, Cheng FC, Ho SP, Liu MJ, Hwang SM, et al. Combination of G-CSF administration and human amniotic fluid mesenchymal stem cell transplantation promotes peripheral nerve regeneration. *Neurochem Res.* 2009; 34(3): 518-27.
- 24- Menezes K, Nascimento MA, Gonçalves JP, Cruz AS, Lopes DV, Curzio B, et al. Human mesenchymal cells from adipose tissue deposit laminin and promote regeneration of injured spinal cord in rats. *PloS One.* 2014; 9(5): e96020. doi: 10.1371/journal.pone.0096020.
- 25- Rasmusson I. Immune modulation by mesenchymal stem cells. *Exp Cell Res.* 2006; 312(12): 2169-79.
- 26- di Summa PG, Kingham PJ, Raffoul W, Wiberg M,

- Terenghi G, Kalbermatten DF. Adipose-derived stem cells enhance peripheral nerve regeneration. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2010; 63(9): 1544-52.
- 27- Gu X, Ding F, Williams DF. Neural tissue engineering options for peripheral nerve regeneration. *Biomaterials.* 2014; 35(24): 6143-56.
- 28- Azizi SA, Stokes D, Augelli BJ, DiGirolamo C, Prockop DJ. Engraftment and migration of human bone marrow stromal cells implanted in the brains of albino rats-similarities to astrocyte grafts. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998; 95(7): 3908-13.
- 29- Tavassoli A, Shahabipour F, Mahdavi Shahri N, Moghadam Matin M, Fereidoni M. In vitro experimental study of interactions between blastema tissue and three-dimensional matrix derived from bovine cancellous bone and articular cartilage. *JCT.* 2010; 1(1): 53-62.
- 30- Marcus AJ, Woodbury D. Fetal stem cells from extra-embryonic tissues: do not discard. *J Cell Mol Med.* 2008; 12(3): 730-42.
- 31- Barberi T, Willis LM, Socci ND, Studer L. Derivation of multipotent mesenchymal precursors from human embryonic stem cells. *PLoS Med.* 2005; 2(6): e161.
- 32- Ziegler L, Grigoryan S, Yang IH, Thakor NV, Goldstein RS. Efficient generation of schwann cells from human embryonic stem cell-derived neurospheres. *Stem Cell Rev Rep.* 2011; 7(2): 394-403.
- 33- Konig N, Trolle C, Kapuralin K, Adameyko I, Mitrecic D, Aldskogius H, et al. Murine neural crest stem cells and embryonic stem cell-derived neuron precursors survive and differentiate after transplantation in a model of dorsal root avulsion. *J Tissue Eng Regen Med.* 2014; 8(4): 124-135.
- 34- Murakami T, Fujimoto Y, Yasunaga Y, Ishida O, Tanaka N, Ikuta Y, et al. Transplanted neuronal progenitor cells in a peripheral nerve gap promote nerve repair. *Brain Res.* 2003; 974(1): 17-24.
- 35- Pomp O, Brokhman I, Ben-Dor I, Reubinoff B, Goldstein RS. Generation of peripheral sensory and sympathetic neurons and neural crest cells from human embryonic stem cells. *Stem Cells.* 2005; 23(7): 923-30.
- 36- Craff MN, Zeballos JL, Johnson TS, Ranka MP, Howard R, Motarjem P, et al. Embryonic stem cell-derived motor neurons preserve muscle after peripheral nerve injury. *Plast Reconstr Surg.* 2007; 119(1): 235-45.
- 37- Umbach JA, Adams KL, Gundersen CB, Novitch BG. Functional neuromuscular junctions formed by embryonic stem cell-derived motor neurons. *PLoS One.* 2012; 7(5): e36049. doi: 10.1371/journal.pone.0036049.
- 38- Deshpande DM, Kim YS, Martinez T, Carmen J, Dike S, Shats I, et al. Recovery from paralysis in adult rats using embryonic stem cells. *Ann Neurol.* 2006; 60(1): 32-44.
- 39- Lee EJ, Xu L, Kim GH, Kang SK, Lee SW, Park SH, et al. Regeneration of peripheral nerves by transplanted sphere of human mesenchymal stem cells derived from embryonicstemcells. *Biomaterials.* 2012; 33(29): 7039-46.
- 40- Bajada S, Mazakova I, Richardson JB, Ashammakhi N. Updates on stem cells and their applications in regenerative medicine. *J Tissue Eng Regen Med.* 2008; 2(4): 169-83.
- 41- Lugert S, Basak O, Knuckles P, Haussler U, Fabel K, Götz M, et al. Quiescent and active hippocampal neural stem cells with distinct morphologies respond selectively to physiological and pathological stimuli and aging. *Cell Stem Cell.* 2010; 6(5): 445-56.
- 42- Ernst A, Alkass K, Bernard S, Salehpour M, Perl S, Tisdale J, et al. Neurogenesis in the striatum of the adult human brain. *Cell.* 2014; 156(5): 1072-83.
- 43- Bouab M, Paliouras G, Aumont A, Forest-Berard K, Fernandes K. Aging of the subventricular zone neural stem cell niche: evidence for quiescence-associated changes between early and mid-adulthood. *Neuroscience.* 2011; 173: 135-49.
- 44- Gao J, Coggeshall RE, Chung JM, Wang J, Wu P. Functional motoneurons develop from human neural stem cell transplants in adult rats. *Neuroreport.* 2007; 18(6): 565-9.
- 45- MacDonald SC, Fleetwood IG, Hochman S, Dodd JG, Cheng GK, Jordan LM, et al. Functional motor neurons differentiating from mouse multipotent spinal cord precursor cells in culture and after transplantation into transected sciatic nerve. *J Neurosurg.* 2003; 98(5): 1094-103.
- 46- Gu S, Shen Y, Xu W, Xu L, Li X, Zhou G, et al. Application of fetal neural stem cells transplantation in delaying denervated muscle atrophy in rats with peripheral nerve injury. *Microsurgery.* 2010; 30(4): 266-74.
- 47- Mitchell KE, Weiss ML, Mitchell BM, Martin P, Davis D, Morales L, et al. Matrix cells from Wharton's jelly form neurons and glia. *Stem Cells.* 2003; 21(1): 50-60.
- 48- Peng J, Wang Y, Zhang L, Zhao B, Zhao Z, Chen J, et al. Human umbilical cord Wharton's jelly-derived

- mesenchymal stem cells differentiate into a Schwann-cell phenotype and promote neurite outgrowth in vitro. *Brain Res Bull.* 2011; 84(3): 235-43.
- 49- Baksh D, Yao R, Tuan RS. Comparison of proliferative and multilineage differentiation potential of human mesenchymal stem cells derived from umbilical cord and bone marrow. *Stem Cells.* 2007; 25(6): 1384-92.
- 50- Yoo KH, Jang IK, Lee MW, Kim HE, Yang MS, Eom Y, et al. Comparison of immunomodulatory properties of mesenchymal stem cells derived from adult human tissues. *Cell Immunol.* 2009; 259(2): 150-6.
- 51- Gärtner A, Pereira T, Alves MG, Armada-da-Silva P, Amorim I, Gomes R, et al. Use of poly (DL-lactide-ε-caprolactone) membranes and mesenchymal stem cells from the Wharton's jelly of the umbilical cord for promoting nerve regeneration in axonotmesis: In vitro and in vivo analysis. *Differentiation.* 2012; 84(5): 355-65.
- 52- Mitchell KE, Weiss ML, Mitchell BM, Martin P, Davis D, Morales L, et al. Matrix cells from Wharton's jelly form neurons and glia. *Stem Cells.* 2003; 21(1): 50-60.
- 53- Matsuse D, Kitada M, Kohama M, Nishikawa K, Makinoshima H, Wakao S, et al. Human umbilical cord-derived mesenchymal stromal cells differentiate into functional Schwann cells that sustain peripheral nerve regeneration. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2010; 69(9): 973-85.
- 54- Gärtner A, Pereira T, Simões MJ, Armada-da-Silva PA, França ML, Sousa R, et al. Use of hybrid chitosan membranes and human mesenchymal stem cells from the Wharton jelly of umbilical cord for promoting nerve regeneration in an axonotmesis rat model. *Neural Regen Res.* 2012; 7(29): 2247-58.
- 55- Tsai MS, Lee JL, Chang YJ, Hwang SM. Isolation of human multipotent mesenchymal stem cells from second-trimester amniotic fluid using a novel two-stage culture protocol. *Hum Reprod.* 2004; 19(6): 1450-6.
- 56- Pan HC, Cheng FC, Chen CJ, Lai SZ, Lee CW, Yang DY, et al. Post-injury regeneration in rat sciatic nerve facilitated by neurotrophic factors secreted by amniotic fluid mesenchymal stem cells. *J Clin Neurosci.* 2007; 14(11): 1089-98.
- 57- Cheng FC, Tai MH, Sheu ML, Chen CJ, Yang DY, Su HL, et al. Enhancement of regeneration with glia cell line-derived neurotrophic factor-transduced human amniotic fluid mesenchymal stem cells after sciatic nerve crush injury: laboratory investigation. *J Neurosurg.* 2010; 112(4): 868-79.
- 58- Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M, Narita M, Ichisaka T, Tomoda K, et al. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell.* 2007; 131(5): 861-72.
- 59- Ikeda M, Uemura T, Takamatsu K, Okada M, Kazuki K, Tabata Y, et al. Acceleration of peripheral nerve regeneration using nerve conduits in combination with induced pluripotent stem cell technology and a basic fibroblast growth factor drug delivery system. *J Biomed Mater Res A.* 2014; 102(5): 1370-8.
- 60- Liu Q, Spusta SC, Mi R, Lassiter RN, Stark MR, Höke A, et al. Human neural crest stem cells derived from human ESCs and induced pluripotent stem cells: induction, maintenance, and differentiation into functional schwann cells. *Stem Cells Transl Med.* 2012; 1(4): 266-78.
- 61- Uemura T, Takamatsu K, Ikeda M, Okada M, Kazuki K, Ikada Y, et al. Transplantation of induced pluripotent stem cell-derived neurospheres for peripheral nerve repair. *Biochem Biophys Res Commun.* 2012; 419(1): 130-5.
- 62- Hu B-Y, Weick JP, Yu J, Ma L-X, Zhang X-Q, Thomson JA, et al. Neural differentiation of human induced pluripotent stem cells follows developmental principles but with variable potency. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2010; 107(9): 4335-40.
- 63- Ben-David U, Benvenisty N. The tumorigenicity of human embryonic and induced pluripotent stem cells. *Nat Rev Cancer.* 2011; 11(4): 268-77.
- 64- Goldstein J, Horsley V. Home sweet home: skin stem cell niches. *Cell Mol Life Sci.* 2012; 69(15): 2573-82.
- 65- Biernaskie J, Miller FD. White matter repair: skin-derived precursors as a source of myelinating cells. *Can J Neurol Sci.* 2010; 37(S2): S34-S41.
- 66- Walsh S, Biernaskie J, Kemp S, Midha R. Supplementation of acellular nerve grafts with skin derived precursor cells promotes peripheral nerve regeneration. *Neuroscience.* 2009; 164(3): 1097-107.
- 67- Marchesi C, Pluderi M, Colleoni F, Belicchi M, Meregalli M, Farini A, et al. Skin-derived stem cells transplanted into resorbable guides provide functional nerve regeneration after sciatic nerve resection. *Glia.* 2007; 55(4): 425-38.
- 68- Biernaskie JA, McKenzie IA, Toma JG, Miller FD. Isolation of skin-derived precursors (SKPs) and differentiation and enrichment of their Schwann cell

progeny. *Nat Protoc.* 2006; 1(6): 2803-12.

69- McKenzie IA, Biernaskie J, Toma JG, Midha R, Miller FD. Skin-derived precursors generate myelinating Schwann cells for the injured and dysmyelinated nervous system. *J Neurosci.* 2006; 26(24): 6651-60.

70- Walsh SK, Gordon T, Addas BM, Kemp SW, Midha R. Skin-derived precursor cells enhance peripheral nerve regeneration following chronic denervation. *Exp Neurol.* 2010; 223(1): 221-8.

71- Joannides A, Gaughwin P, Schwiening C, Majed H, Sterling J, Compston A, et al. Efficient generation of neural precursors from adult human skin: astrocytes promote neurogenesis from skin-derived stem cells. *Lancet.* 2004; 364(9429): 172-8.

72- Hoffman RM. The potential of nestin-expressing hair follicle stem cells in regenerative medicine. *Expert Opin Biol Ther.* (2007); 7(3): 289-91.

73- Amoh Y, Aki R, Tanabe K, Mii S, Hamada Y, Kawahara K, et al. Nestin-positive hair follicle pluripotent stem cells can promote regeneration of impinged peripheral nerve injury. *J Dermatol.* 2012; 39(1): 33-8.

74- Eisenmann-Klein M, Neuhann-Lorenz C. Innovations in Plastic and Aesthetic Surgery. Meek MF, Nicolai JP. Artificial Nerve Conduits and the Role of Autologous Hair Follicle Stem Cell Derived Schwann Cells for Repair of Large Peripheral Nerve Gaps. 2008th ed. Springer. 2008; p. 43-8.

75- MahdaviShahri N, Matin MM, Fereidoni M, Yarjanli Z, Rad SAB, Ahmadi SK. In vitro assay of human gingival scaffold in differentiation of rat's bone marrow mesenchymal stem cells to keratinocytes. *Iran J Basic Med Sci.* 2012; 15(6): 1185-90.

76- Raff M. Adult stem cell plasticity: fact or artifact? *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2003; 19(1): 1-22.

77- Uccelli A, Moretta L, Pistoia V. Immunoregulatory function of mesenchymal stem cells. *Eur J Immunol.* 2006; 36(10): 2566-73.

78- Mahdavi-Shahri N, Akbarzadeh-Niaki M, Moghadam-Matin M, Fereidoni M, Lari R. The Histological Study of the Interactions between Rabbit Decellularized Esophagus Scaffold and the Blastema Tissue Obtained from the Pinna of New Zealand White Rabbit. *Iran J Basic Med Sci.* 2014; 31(261): 1865-75.

79- Keilhoff G, Fansa H. Mesenchymal stem cells for

peripheral nerve regeneration-A real hope or just an empty promise? *Exp Neurol.* 2011; 232(2): 110-3.

80- Blondheim NR, Levy YS, Ben-Zur T, Burshtein A, Cherlow T, Kan I, et al. Human mesenchymal stem cells express neural genes, suggesting a neural predisposition. *Stem Cells Dev.* 2006; 15(2): 141-64.

81- Lei Z, Yongda L, Jun M, Yingyu S, Shaoju Z, Xinwen Z, et al. Culture and neural differentiation of rat bone marrow mesenchymal stem cells in vitro. *Cell Biol Int.* 2007; 31(9): 916-23.

82- Wislet-Gendebien S, Hans G, Leprince P, Rigo JM, Moonen G, Rogister B. Plasticity of cultured mesenchymal stem cells: Switch from nestin-positive to excitable neuron-like phenotype. *Stem Cells.* 2005; 23(3): 392-402.

83- Lopes FRP, de Moura Campos LC, Corrêa JD, Balduino A, Lora S, Langone F, et al. Bone marrow stromal cells and resorbable collagen guidance tubes enhance sciatic nerve regeneration in mice. *Exp Neurol.* 2006; 198(2): 457-68.

84- Ribeiro-Resende V, Pimentel-Coelho P, Mesentier-Louro L, Mendez R, Mello-Silva J, Cabral-da-Silva M, et al. Trophic activity derived from bone marrow mononuclear cells increases peripheral nerve regeneration by acting on both neuronal and glial cell populations. *Neuroscience.* 2009; 159(2): 540-9.

85- Yang Y, Yuan X, Ding F, Yao D, Gu Y, Liu J, et al. Repair of rat sciatic nerve gap by a silk fibroin-based scaffold added with bone marrow mesenchymal stem cells. *Tissue Eng Part A.* 2011; 17(17-18): 2231-44.

86- Gu W, Zhang F, Xue Q, Ma Z, Lu P, Yu B. Transplantation of bone marrow mesenchymal stem cells reduces lesion volume and induces axonal regrowth of injured spinal cord. *Neuropathology.* 2010; 30(3): 205-17.

87- Yarjanli Z, MahdaviShahri N, MoghaddamMatin M, Fereidoni M, BanihashemRad S. In Vitro Histological Investigation of Interactions between Rat's Mesenchymal Stem Cells and Human Gingival Matrix. *J Mash Dent Sch.* 2012; 36(1): 79-90.

88- Wang J, Ding F, Gu Y, Liu J, Gu X. Bone marrow mesenchymal stem cells promote cell proliferation and neurotrophic function of Schwann cells in vitro and in vivo. *Brain Res.* 2009; 1262: 7-15.

89- Rooney GE, Moran C, McMahon SS, Ritter T, Maenz M, Flügel A, et al. Gene-modified mesenchymal stem cells express functionally active nerve growth factor on an engineered poly lactic glycolic acid (PLGA)

- substrate. *Tissue Eng Part A*. 2008; 14(5): 681-90.
- 90- Chen Y, Teng F, Tang B. Coaxing bone marrow stromal mesenchymal stem cells towards neuronal differentiation: progress and uncertainties. *Cell Mol Life Sci*. 2006; 63(14): 1649-57.
- 91- Cuevas P, Carceller F, Garcia-Gómez I, Yan M, Dujovny M. Bone marrow stromal cell implantation for peripheral nerve repair. *Neurol Res*. 2004; 26(2): 230-2.
- 92- Wang P, Zhang Y, Zhao J, Jiang B. Intramuscular injection of bone marrow mesenchymal stem cells with small gap neurotaphy for peripheral nerve repair. *Neurosci Lett*. 2015; 585: 119-25.
- 93- Dezawa M, Takahashi I, Esaki M, Takano M, Sawada H. Sciatic nerve regeneration in rats induced by transplantation of in vitro differentiated bone-marrow stromal cells. *Eur J Neurosci*. 2001; 14(11): 1771-6.
- 94- Mimura T, Dezawa M, Kanno H, Sawada H, Yamamoto I. Peripheral nerve regeneration by transplantation of bone marrow stromal cell-derived Schwann cells in adult rats. *J Neurosurg*. 2004; 101(5): 806-12.
- 95- Oliveira J, Almeida F, Biancalana A, Baptista A, Tomaz M, Melo P, et al. Mesenchymal stem cells in a polycaprolactone conduit enhance median-nerve regeneration, prevent decrease of creatine phosphokinase levels in muscle, and improve functional recovery in mice. *Neuroscience*. 2010; 170(4): 1295-303.
- 96- Ladak A, Olson J, Tredget E, Gordon T. Differentiation of mesenchymal stem cells to support peripheral nerve regeneration in a rat model. *Exp Neurol*. 2011; 228(2): 242-52.
- 97- Jiang XX, Zhang Y, Liu B, Zhang SX, Wu Y, Yu XD, et al. Human mesenchymal stem cells inhibit differentiation and function of monocyte-derived dendritic cells. *Blood*. 2005; 105(10): 4120-6.
- 98- Aggarwal S, Pittenger MF. Human mesenchymal stem cells modulate allogeneic immune cell responses. *Blood*. 2005; 105(4): 1815-22.
- 99- Kassis I, Grigoriadis N, Gowda-Kurkalli B, Mizrachi-Kol R, Ben-Hur T, Slavin S, et al. Neuroprotection and immunomodulation with mesenchymal stem cells in chronic experimental autoimmune encephalomyelitis. *Arch Neurol*. 2008; 65(6): 753-61.
- 100- Sato K, Ozaki K, Oh I, Meguro A, Hatanaka K, Nagai T, et al. Nitric oxide plays a critical role in suppression of T-cell proliferation by mesenchymal stem cells. *Blood*. 2007; 109(1): 228-34.
- 101- Mo SJ, Zhong Q, Zhou YF, Deng DB, Zhang XQ. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells prevent the apoptosis of neuron-like PC12 cells via erythropoietin expression. *Neurosci Lett*. 2012; 522(2): 92-7.
- 102- Kingham PJ, Kalbermatten DF, Mahay D, Armstrong SJ, Wiberg M, Terenghi G. Adipose-derived stem cells differentiate into a Schwann cell phenotype and promote neurite outgrowth in vitro. *Exp Neurol*. 2007; 207(2): 267-74.
- 103- Kalbermatten DF, Schaakxs D, Kingham PJ, Wiberg M. Neurotrophic activity of human adipose stem cells isolated from deep and superficial layers of abdominal fat. *Cell Tissue Res*. 2011; 344(2): 251-60.
- 104- Engels PE, Tremp M, Kingham PJ, di Summa PG, Largo RD, Schaefer DJ, et al. Harvest site influences the growth properties of adipose derived stem cells. *Cytotechnology*. 2013; 65(3): 437-45.
- 105- Sowa Y, Imura T, Numajiri T, Nishino K, Fushiki S. Adipose-derived stem cells produce factors enhancing peripheral nerve regeneration: influence of age and anatomic site of origin. *Stem Cells Dev*. 2011; 21(11): 1852-62.
- 106- Gimble JM, Katz AJ, Bunnell BA. Adipose-derived stem cells for regenerative medicine. *Circ Res*. 2007; 100(9): 1249-60.
- 107- Strem BM, Hicok KC, Zhu M, Wulur I, Alfonso Z, Schreiber RE, et al. Multipotential differentiation of adipose tissue-derived stem cells. *Keio J Med*. 2005; 54(3): 132-41.
- 108- Locke M, Windsor J, Dunbar P. Human adipose-derived stem cells: isolation, characterization and applications in surgery. *ANZ J Surg*. 2009; 79(4): 235-44.
- 109- Radtke C, Schmitz B, Spies M, Kocsis J, Vogt P. Peripheral glial cell differentiation from neurospheres derived from adipose mesenchymal stem cells. *Int J Dev Neurosci*. 2009; 27(8): 817-23.
- 110- Razavi S, Ahmadi N, Kazemi M, Mardani M, Esfandiari E. Efficient transdifferentiation of human adipose-derived stem cells into Schwann-like cells: A promise for treatment of demyelinating diseases. *Adv Biomed Res*. 2012; 1: 12. doi: 10.4103/2277-9175.96067.
- 111- Carlson KB, Singh P, Feaster MM, Ramnarain A, Pavlides C, Chen ZL, et al. Mesenchymal stem cells facilitate axon sorting, myelination, and functional recovery in paralyzed mice deficient in Schwann cell-derived laminin. *Glia*. 2011; 59(2): 267-77.

- 112- Erba P, Mantovani C, Kalbermatten DF, Pierer G, Terenghi G, Kingham PJ. Regeneration potential and survival of transplanted undifferentiated adipose tissue-derived stem cells in peripheral nerve conduits. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2010; 63(12): e811-e7.
- 113- Santiago LY, Clavijo-Alvarez J, Brayfield C, Rubin JP, Marra KG. Delivery of adipose-derived precursor cells for peripheral nerve repair. *Cell Transplant.* 2009; 18(2): 145-58.
- 114- Suganuma S, Tada K, Hayashi K, Takeuchi A, Sugimoto N, Ikeda K, et al. Uncultured adipose-derived regenerative cells promote peripheral nerve regeneration. *J Orthop Sci.* 2013; 18(1): 145-51.
- 115- Marconi S, Castiglione G, Turano E, Bissolotti G, Angiari S, Farinazzo A, et al. Human adipose-derived mesenchymal stem cells systemically injected promote peripheral nerve regeneration in the mouse model of sciatic crush. *Tissue Eng Part A.* 2012; 18(11-12): 1264-72.
- 116- Zhang Y, Luo H, Zhang Z, Lu Y, Huang X, Yang L, et al. A nerve graft constructed with xenogeneic acellular nerve matrix and autologous adipose-derived mesenchymal stem cells. *Biomaterials.* 2010; 31(20): 5312-24.
- 117- Liu BS, Yang YC, Shen CC. Regenerative effect of adipose tissue-derived stem cells transplantation using nerve conduit therapy on sciatic nerve injury in rats. *J Tissue Eng Regen Med.* 2014; 8(5): 337-50.
- 118- Tomita K, Madura T, Sakai Y, Yano K, Terenghi G, Hosokawa K. Glial differentiation of human adipose-derived stem cells: implications for cell-based transplantation therapy. *Neuroscience.* 2013; 236: 55-65.
- 119- Wei Y, Gong K, Zheng Z, Liu L, Wang A, Zhang L, et al. Schwann-like cell differentiation of rat adipose-derived stem cells by indirect co-culture with Schwann cells in vitro. *Cell Prolif.* 2010; 43(6): 606-16.
- 120- Wakao S, Akashi H, Kushida Y, Dezawa M. Muse cells, newly found non-tumorigenic pluripotent stem cells, reside in human mesenchymal tissues. *Pathol Int.* 2014; 64(1): 1-9.
- 121- Kuroda Y, Kitada M, Wakao S, Nishikawa K, Tanimura Y, Makinoshima H, et al. Unique multipotent cells in adult human mesenchymal cell populations. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010; 107(19): 8639-43.
- 122- Wakao S, Kitada M, Kuroda Y, Shigemoto T, Matsuse D, Akashi H, et al. Multilineage-differentiating stress-enduring (Muse) cells are a primary source of induced pluripotent stem cells in human fibroblasts. *Proc. Natl Acad Sci U S A.* 2011; 108(24): 9875-80.
- 123- Kuroda Y, Wakao S, Kitada M, Murakami T, Nojima M, Dezawa M. Isolation, culture and evaluation of multilineage-differentiating stress-enduring (Muse) cells. *Nat Protoc.* 2013; 8(7): 1391-415.
- 124- Heneidi S, Simerman AA, Keller E, Singh P, Li X, Dumesic DA, et al. Awakened by cellular stress: isolation and characterization of a novel population of pluripotent stem cells derived from human adipose tissue. *PLoS One.* 2013; 8(6): e64752. doi: 10.1371/journal.pone.0064752.
- 125- Ogura F, Wakao S, Kuroda Y, Tsuchiyama K, Bagheri M, Heneidi S, et al. Human adipose tissue possesses a unique population of pluripotent stem cells with nontumorigenic and low telomerase activities: potential implications in regenerative medicine. *Stem Cells Dev.* 2013; 23(7): 717-28.
- 126- Kuroda Y, Dezawa M. Mesenchymal stem cells and their subpopulation, pluripotent muse cells, in basic research and regenerative medicine. *Anat Rec.* 2014; 297(1): 98-110.
- 127- Tomita K, Madura T, Mantovani C, Terenghi G. Differentiated adipose-derived stem cells promote myelination and enhance functional recovery in a rat model of chronic denervation. *J Neurosci Res.* 2012; 90(7): 1392-402.
- 128- Shimizu S, Kitada M, Ishikawa H, Itokazu Y, Wakao S, Dezawa M. Peripheral nerve regeneration by the in vitro differentiated-human bone marrow stromal cells with Schwann cell property. *Biochem Biophys Res Commun.* 2007; 359(4): 915-20.
- 129- Chen X, Wang XD, Chen G, Lin WW, Yao J, Gu XS. Study of in vivo differentiation of rat bone marrow stromal cells into schwann cell-like cells. *Microsurgery.* 2006; 26(2): 111-5.
- 130- Costa HJZR, Bento RF, Salomone R, Azzi-Nogueira D, Zanatta DB, Costa MP, et al. Mesenchymal bone marrow stem cells within polyglycolic acid tube observed in vivo after six weeks enhance facial nerve regeneration. *Brain Res.* 2013; 1510: 10-21.