

مقاله مروری

نقش بالقوه نورون زایی در درمان آلزایمر

تاریخ دریافت: ۹۶/۰۴/۰۱ - تاریخ پذیرش: ۹۶/۰۵/۰۱

خلاصه

مقدمه

بیماری آلزایمر شایع‌ترین شکل دمانس در افراد سالخورده است. ویژگی‌های آسیب‌شناسی بافتی آن انباشت برون سلولی پروتئین آمیلوید بتا و هایپرفسفلورازیزاسیون پروتئین تاو است. باور بر این است که این بیماری تحلیل برنده نورونی با اختلال عملکرد سیناپسی و مرگ نورونی پیاپی آغاز می‌شود. پژوهشگران اعتقاد دارند که نورون زایی در بزرگسالی مشاهده می‌شود؛ بنابراین جبران نورون‌های از دست رفته می‌تواند یک رویکرد درمانی برای بهبود و کنترل آلزایمر باشد. رشته در حال توسعه سلول‌های بنیادی، پتانسیل درمانی بزرگی را برای بیماری‌های مزمن نورولوژیک مانند آلزایمر به خصوص اگر با رویکردهای درمانی چند هدفی همراه باشد پیشنهاد می‌دهد. نشان داده شده است که محیط غنی اثرات مثبتی را در عملکرد شناختی بیماران از طریق چند مکانیسم از جمله تنظیم نورون زایی دارد.

نتیجه‌گیری

پیشرفت‌های صورت گرفته در نورون زایی، سلول بنیادی درمانی و محیط غنی در آلزایمر در این مقاله مرور شده‌اند و چالش‌های احتمالی استفاده از این درمان‌ها در آلزایمر بحث شده‌اند.

کلمات کلیدی

نورون زایی، بیماری آلزایمر، سلول‌های بنیادی عصبی، محیط غنی
پی‌نوشت: این مطالعه فاقد تضاد منافع می‌باشد.

فرزین ناصری^۱

امیر محمود احمدزاده^۱

سجاد سبحان نگاه^{۱،۲*}

۱-دپارتمان علوم اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.

۲-مرکز تحقیقات علوم اعصاب شفا، بیمارستان خاتم الانبیاء، تهران، ایران.

* دپارتمان علوم اعصاب، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.

تلفن: 09129273021

Email: sahabnegahs@mums.ac.ir

مقدمه

با توجه به تغییر الگوی بیماری‌ها با پیشرفت‌های صورت گرفته در کشورهای صنعتی و افزایش میانگین طول عمر افراد، شیوع بیماری‌های تحلیل برنده نورونی به طرز نگران کننده‌ای رو به زیاد شدن است (۱). امروزه نزدیک به ۴۴ میلیون نفر در سراسر جهان به بیماری آلزایمر مبتلا هستند. تخمین زده شده است که شیوع آلزایمر و بیماری‌های دمانس مربوطه تا سال ۲۰۵۰ به بیش از ۱۳۰ میلیون مورد برسد که می‌تواند هزینه و بار بسیار نگران کننده‌ای را به جوامع تحمیل کند. هزینه مربوط به نگهداری، درمان و از کار افتادگی این بیماری در سال ۲۰۱۶ در جهان، ۸۱۸ میلیارد دلار تخمین زده شده است (۲). با توجه به گزارش‌های سازمان جهانی بهداشت در سال ۲۰۱۴، در ایران سالانه ۴۰۰۰ مرگ و میر مربوط به آلزایمر رخ می‌دهد (۳). برای مطالعه بیشتر در مورد اپیدمیولوژی آلزایمر و دمانس به گزارش‌های سالیانه بنیاد آلزایمر (*Alzheimer's Association*) مراجعه کنید (۴).

بیماری آلزایمر اصلی‌ترین دلیل دمانس است که بیش از ۷۰ درصد موارد آن را تشکیل می‌دهد. این بیماری تحلیل برنده نورونی با انباشت خارج سلولی پروتئین آمیلوید بتا و انباشت بین نورونی پروتئین تاو همراه است که به کاهش تراکم سیناپسی و از بین رفتن نورون‌ها می‌انجامد که از علائم آن فراموشی گسترده، تغییر در شخصیت و ناتوانی در انجام امور روزمره است (۵).

به دلیل شناخت ناقص ما از مکانیسم ایجاد این بیماری، درمان‌های موجود صرفاً درمان‌هایی علامتی هستند که در دراز مدت اثرات درمانی خوبی را نشان نداده‌اند (۵). در حال حاضر در دسته درمان‌های دارویی، مهار کننده‌های استیل کولین یکی از خط‌های اول درمانی هستند که اثرات مثبتی در عملکردهای شناختی بیماران دارند و همچنین احتمالاً پاتولوژی آمیلوید بتا و پروتئین تاو را نیز بهبود می‌بخشد. از این دسته داروها فقط ۴ دارو دارای تاییدیه ^۱FDA آمریکا هستند؛

. *tacrine, donepezil, galantamine, rivastigmine*

این داروها فقط درمانی علامتی ارائه می‌دهند و برای موارد خفیف تا متوسط این بیماری تایید می‌شوند (۶). این داروها به واسطه اثرات پروکولینرژیک خود، اثرات جانبی گوارشی زیادی را به همراه دارند که می‌توان به مواردی چون تهوع، اسهال و استفراغ اشاره کرد. مهمانین که برای درمان موارد متوسط تا پیشرفته استفاده می‌شود، به عنوان دارویی که مسیر گلوتاماترژیک را هدف قرار می‌دهد فاقد این اثرات پروکولینرژیک است (۷-۶). یکی از علامت‌هایی که در این بیماری دیده می‌شود و احتمال می‌رود که در پاتولوژی این بیماری نقش داشته باشد، اختلال در نورون زایی درون مغز است (۸). برای یافتن و استفاده از درمان‌های ریشه‌ای می‌توان افزایش نورون زایی را به عنوان یکی از نقاط هدف درمانی در نظر گرفت (۹-۱۰).

تلاش برای یافتن درمانی برای رفع علل اصلی آلزایمر پژوهشگران را به طراحی مطالعاتی بر روی واکسن‌ها و پادتن‌هایی علیه آمیلوید بتا واداشته است. در حال حاضر مطالعات کارآزمایی‌های بالینی متعددی با استفاده از این روش در حال انجام هستند (۶). یکی از این مطالعات بررسی *Sulanezumab* به عنوان آنالوگ انسانی آنتی بادی مونوکلونال علیه آمیلوید بتا هست که شامل دو مطالعه کارآزمایی فاز ۳ بود. این مطالعات سودمندی معناداری برای *Sulamezumab* نشان نداد (۱۱).

از رویکردهای جدیدتر برای درمان آلزایمر می‌توان به مداخلات تغذیه‌ای اشاره کرد. هرچند برخی مطالعات تاثیر مثبت رژیم غذایی مدیترانه‌ای را نشان داده است، اما اطلاعات فعلی برای تجویز این نوع درمان ناکافی است. فعالیت فیزیکی نیز در کارآزمایی‌های بالینی زیادی مورد بررسی قرار گرفته است که علیرغم تفاوت‌های زیاد در شیوه انجام آن‌ها، اثرات کلی مثبتی را در عملکرد شناختی و روزمره نشان داده است (۷). از جدیدترین راهکارهای درمانی که در مطالعات زیادی بر روی نمونه‌های حیوانی مورد بررسی قرار گرفته و نتیجه مثبتی نیز نشان

¹Food and Drug Administration

مفروش می‌کند (تصویر ۱) و ناحیه ی دوم، تحت دانه‌ای شکنج دندانه دار (DG^5) هیپوکامپ است (تصویر ۲) - (۲۱-۲۲). در هر دو محل نورونژنیک در مغز پستانداران گروهی از سلول‌های بنیادی وجود دارند که می‌توانند به انواع سلول‌های عصبی مجزا تبدیل شوند (۲۳).

NSPCsها در ناحیه‌ی SVZ مستقر هستند و بطن‌های طرفی را مفروش می‌کنند. این سلول‌ها در مجاورت سلول‌های اپاندیمی قرار دارند. این سلول‌های غیر فعال که تقسیم آهسته‌ای نیز دارند و به عنوان سلول‌های نوع B شناخته می‌شوند، مژده‌هایی دارند که به درون بطن برجسته می‌شوند و با عروق خونی ارتباط برقرار می‌کنند (۲۴-۲۶). در زمان فعال شدن، سلول‌های نوع B، NSPCsهای نوع C را بوجود می‌آورند که از سرعت تقسیم بالایی برخوردار هستند و نوروبلاست‌هایی را تشکیل می‌دهند که به آن‌ها سلول‌های نوع A می‌گویند. سلول‌های نوع A از SVZ خارج می‌شوند و در طول مسیر مهاجرتی قدامی (RMS^6) به سمت پیاز بویایی (OB^7) مهاجرت می‌کنند (تصویر ۱). سپس در آنجا این نورون‌های نابالغ به اینترنورون‌های گرانولار گابائرتریک، اینترنورون‌های پری گلوبولار دوپامینرتریک یا نورون‌های ژوکستاگلوبولار گلوبولاماترتریک تمایز می‌یابند و وارد مدارهای نورونی آن محل می‌شوند (۲۷-۲۸).

مطالعات در جوندگان نشان داده‌اند که این فرایند روزانه هزاران نوروبلاست را ایجاد می‌کند اما فقط درصد کمی از آن‌ها زنده می‌مانند و وارد مدارهای OB می‌شوند (۲۷).

داده است، سلول درمانی و استفاده از سلول‌های بنیادی است که قدم بعدی برای این مطالعات، طراحی مطالعات انسانی با پیدا کردن بهترین نوع سلول بنیادی برای تزریق است (۱۰، ۱۴-۱۲). به نظر می‌رسد که مکانیسم عملکرد این سلولها مربوط به تغییرات اندوژنی است که این سلولها عمدتاً از طریق افزایش ترشح فاکتورهای رشد مغزی و افزایش نورون زایی درون زا اعمال می‌کنند و به جایگزینی سلول‌های از بین رفته کمتر برمی‌گردد (۱۶-۱۵).

با توجه به کاربرد سلول‌های بنیادی در درمان بیماری‌های دستگاه اعصاب مرکزی و با توجه به نقش زمینه‌ای اختلالات نورون زایی در بیماری آلزایمر، در این مقاله به مرور مطالعات انجام شده، نقاط مداخله‌ای احتمالی در مورد نورون زایی و سلول درمانی با کمک سلول‌های بنیادی بحث خواهیم کرد (۱۷).

نورون زایی در مغز بالغین

شواهد اولیه مبنی بر ادامه یافتن نورون زایی در بالغین به دهه‌ی ۱۹۶۰ بر می‌گردد. در این سال آلتمن^۱ و همکارانش برای اولین بار ادعا کردند که تشکیل نورون‌های جدید در مغز بالغین ادامه می‌یابد (۱۸). این موضوع دهه‌ها مورد بحث و بررسی بوده است تا این که سرانجام در اواسط دهه ی ۱۹۹۰ میلادی، مشخص گردید که مغز پستانداران بالغ تعداد زیادی سلول بنیادی/پیش ساز عصبی ($NSPCs^2$) دارد. این سلول‌ها توانایی تشکیل نورون‌های جدید را در سرتاسر طول زندگی دارند (۱۹). آلتمن در بررسی نورون زایی از $[^3H]$ -thymidine استفاده کرد اما در دهه‌ی ۱۹۹۰، محققان روش‌های دیگری مانند استفاده از ویروس‌های رتروویرال و یا $BrdU^3$ را به کار گرفتند (۲۰).

فرایند افزودن نورون‌های جدید به مدارهای نورونی پیشین، نورون زایی نام دارد. این فرآیند در تمام نواحی مغز رخ نمی‌دهد بلکه محدود به دو ناحیه ی خاص است: ناحیه‌ی اول، ناحیه‌ی تحت بطنی (SVZ^4) است که بطن‌های طرفی را

¹Altman

²Neural stem/progenitor cell

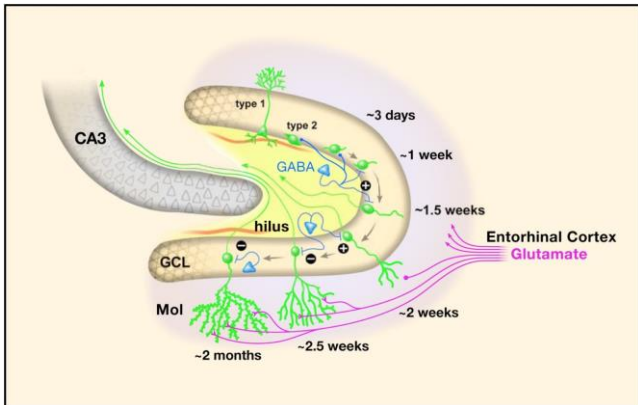
³Bromodeoxyuridine

⁴Subventricular zone

⁵Dentate gyrus

⁶Rostral migratory stream

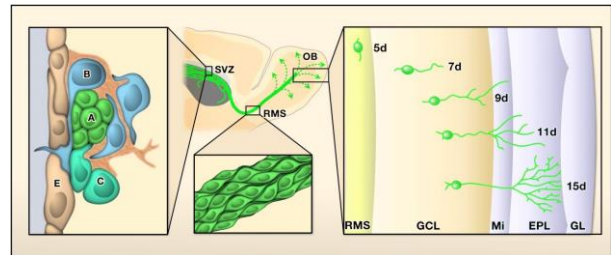
⁷Olfactory bulb



تصویر ۲. نورون زایی در شکنج دندانه‌ای هیپوکامپ. سلول‌های پیش ساز نوع ۱ و نوع ۲ در SGZ به وسیله ی مورفولوژی مجزای خود و بیان مارکر های مولکولی خاص خود شناسایی می‌شوند. نورون‌های جدید مراحل تکاملی مورفولوژیک و فیزیولوژیک متعددی را طی می‌کنند. در طی هفته ی سوم پس از تشکیل نورون‌های جدید، همراه با رشد خارهای دندریتی ورودی‌های تحریکی گابا (آبی) به ورودی‌های مهارتی گابا و ورودی‌های تحریکی گلوتامات به نورون‌های جدید، تغییر می‌یابند. سلول‌های پیش ساز در شکنج دندانه‌ای هیپوکامپ تحت تاثیر آستروسیت‌های موضعی (در تصویر نشان داده نشده‌اند) و عروق (قرمز) هستند. مخفف‌ها: GCL: لایه ی سلولی گرانولر، ML: لایه ی مولکولی، CA³: شاخ آمون (۲۹).

دندریت‌ها پیام‌ها را از قشر انتورینال دریافت می‌کنند و آکسون، پیام‌ها را به اینترنورون‌های hilar سلول‌های هر می CA3 و سلول‌های خزه‌ای می‌فرستند (۳۴،۳۵). بر اساس یافته‌های Cameron و همکارانش، روزانه ۹۰۰۰ سلول جدید با میزان بقای ۵۰ درصد در ناحیه ی تحت گرانولار مغز موش بالغ تشکیل می‌شود (۳۶). در انسان، نورون‌زایی در ناحیه ی زایای هیپوکامپ در سراسر طول زندگی ادامه می‌یابد و روزانه هزاران نورون جدید را می‌سازد (۳۷).

فاکتورهای درون سلولی و خارج سلولی بسیاری شناخته شده‌اند که نورون‌زایی را کنترل می‌کنند (جدول ۱). از جمله ی این عوامل می‌توان به مسیر پیام رسانی Notch^۴ (۳۸،۳۹)، مسیر پیام رسانی Wnt^۵ (۴۰)، فعالیت رونویسی Sox2^۶ (۴۱،۴۲) و



تصویر ۱. نورون زایی در ناحیه ی تحت بطنی. سلول‌های پیش ساز (A-C) در ناحیه ی تحت بطنی در مجاورت سلول‌های اپاندیمی (E) که بطن‌های جانبی را می‌پوشانند قرار دارند و با تیغه ی پایه‌ای که از عروق موضعی کشیده می‌شود در تعامل هستند. نورون‌های جدید از طریق مهاجرت‌های زنجیره‌ای به OB می‌روند و پیش از انتقال به عنوان نورون‌های گرانولی در لایه ی سلولی گرانولر و نورون‌های پری گلومرولار (در تصویر نشان داده نشده‌اند) در لایه ی گلومرولار، دچار تکامل مورفولوژیک و فیزیولوژیک می‌شوند. مخفف‌ها: SVZ: ناحیه ی تحت بطنی، RMS: جریان مهاجرتی قدیمی، OB: پیاز بویایی، GCL: لایه ی سلولی گرانولر، Mi: لایه ی سلولی میترال، EPL: لایه ی شبکه‌ای خارجی، GL: لایه ی گلومرولار (۲۹).

در هیپوکامپ انسان بالغ، NSPCs در ناحیه ی تحت دانه‌ای^۱ SGZ شکنج دندانه‌دار مستقر هستند و سلول‌های عصبی گرانولار را در طی یک فرایند چند مرحله‌ای ایجاد می‌کنند (تصویر ۲). دونوع NSPCs در ناحیه ی SGZ شناخته شده است: نوع ۱ و نوع ۲. این سلول‌ها براساس تفاوت‌هایی از جمله تقسیم سلولی، بیان انواع خاصی از مارکرهای مولکولی و همچنین مورفولوژی از یکدیگر مجزا می‌شوند (۲۲). NSPCs-های نوع ۱ که نسبتاً غیر فعال هستند، یک زائده‌ی شعاعی دارند که از GCL می‌گذرد و وارد لایه ی مولکولی (ML^۲) می‌شود (۳۰،۳۱). این سلول‌ها می‌توانند NSPCs‌های نوع ۲ را بوجود بیاورند که سلول‌هایی دارای قدرت تقسیم و غیر شعاعی هستند. سلول‌های نوع ۲، نوروبلاست‌ها را ایجاد می‌کنند که در هنگام تمایز زوایدی از آن‌ها منشعب می‌شود (۳۲). نورون‌های نابالغ پس از حدود ۳ هفته یک توده‌ی بزرگ از دندریت‌ها را وارد لایه ی مولکولی می‌کنند و همچنین یک آکسون را نیز وارد hilus می‌کنند که این آکسون تا سلول‌های هدف در hilus منطقه ی CA3 امتداد می‌یابد (۳۳-۳۵).

³ Cornu ammonis

^۴ مسیر پیام رسانی notch در تکامل و بازسازی بافتی نقش دارد و آن را تنظیم می‌کند

^۵ مسیر پیام رسانی Wnt اعمال متعددی از جمله تحریک میتوزیک، تعیین سرنوشت سلولی و تمایز را انجام می‌دهد

^۶ SRY (sex determining region Y)-box 2

¹Subgranular zone

²Molecular layer

شده است که مهار $p38\alpha$ می‌توان کاربرد درمانی در بیماری‌های شناختی مرتبط با پیری نظیر آلزایمر داشته باشد (۴۸).

مطالعه دیگری نشان داده است که سطح $BubR1$ (یک آنزیم کیناز در نقطه‌ی واریسی تقسیم میتوز است) در نورون زایی موثر است. کمبود این فاکتور همچنین باعث اختلال در بلوغ نورون‌ها و اختلال در مورفوژنز دندریت‌ها می‌شود (۴۹). از طرفی گالانین به عنوان یک ماده‌ی سیگنالینگ در SGZ عمل می‌کند و در نورون زایی هیپوکامپ موثر است (۵۰).

در بحث عوامل بیوشیمیایی می‌توان به $Myricitrin$ که یک مهار کننده‌ی نیتریک اکساید است و $S38093$ که یک آنتاگونیست $H3$ histamine است اشاره کرد. $Myricitrin$ تکثیر سلولی را در SVZ و SGZ تسهیل می‌کند (۵۱).

$S38093$ نیز نورون زایی را در هیپوکامپ بالغین افزایش می‌دهد و می‌تواند هدفی برای درمان نقص‌های شناختی باشد (۵۲).

همچنین در مطالعه‌ی نشان داده شده است که تمرینات فیزیکی می‌تواند بقای سلول‌های تازه تولید شده در هیپوکامپ را در جوانان افزایش دهند (۵۳).

علاوه بر موارد ذکر شده، عوامل زیاد دیگری وجود دارند که می‌توانند در نورون زایی موثر باشند (جدول ۱). به نظر می‌رسد این عوامل می‌توانند هدف درمان بیماری‌های شناختی نظیر آلزایمر باشند.

فرایندهای متابولیکی لیپیدها اشاره کرد (۴۳). پس از این مراحل اولیه، نورون‌های نابالغ شروع به تمایز یافتن می‌کنند. این فرایند با دقت و ظرافت زیادی تنظیم می‌شود. در هیپوکامپ، ژن‌های proneural مانند $NeuroD1^1$ ، $Prox1^2$ و فاکتورهای رونویسی $SoxC^3$ برای وقوع تمایز لازم‌اند در حالی که ژن‌هایی مانند $Cdk5^4$ و $Disc1^5$ برای بلوغ و انتگراسیون نورون‌ها مورد نیاز هستند. جالب توجه است که فعالیت نورونی نقش مهمی در مراحل مختلف نورون زایی ایفا می‌کند. NSPCsهای غیر فعال می‌توانند توسط ورودی‌های گابائریک تحریکی فعال شوند (۴۴). همچنین انتگراسیون نورون‌های جدید داخل مدارهای هیپوکامپی به پاسخ گیرنده‌های $NMDA$ به گلوتامات وابسته است (۴۵). حدود ۳ تا ۶ هفته پس از تشکیل سلول‌های جدید، این سلول‌ها وارد مدارهای DG و OB می‌شوند و می‌توانند عملکرد خود را انجام دهند (۴۶،۴۷).

در مطالعات گوناگون نشان داده شده است که عوامل گوناگون مولکولی، بیوشیمیایی و فیزیکی می‌توانند در نورون زایی موثر باشند (تصویر ۳). از جمله عوامل مولکولی می‌توان $p38MAPK\alpha$ (p38 α)، $BubR1^6$ و گالانین را نام برد.

$p38\alpha$ آنزیمی است که توسط ژن $MAPK14^7$ کد می‌شود. از آنجایی که پیر شدن سلول‌های بنیادی همزمان با افزایش فعالیت مسیر سیگنالینگ $p38\alpha$ اتفاق می‌افتد، در مطالعه‌ی نشان داده

$SOX2$ یک فاکتور رونویسی است که نقش مهمی در ثبات سلول‌های بنیادی عصبی دارد.

¹neurogenic differentiation 1

²Prospero homeobox protein 1

³فاکتور های رونویسی $SOX4$ ، $SOX11$ و $SOX12$ که به عنوان خانواده‌ی $SOXC$ طبقه بندی می‌شوند

⁴cyclin-dependent kinase 5

⁵disrupted in schizophrenia 1

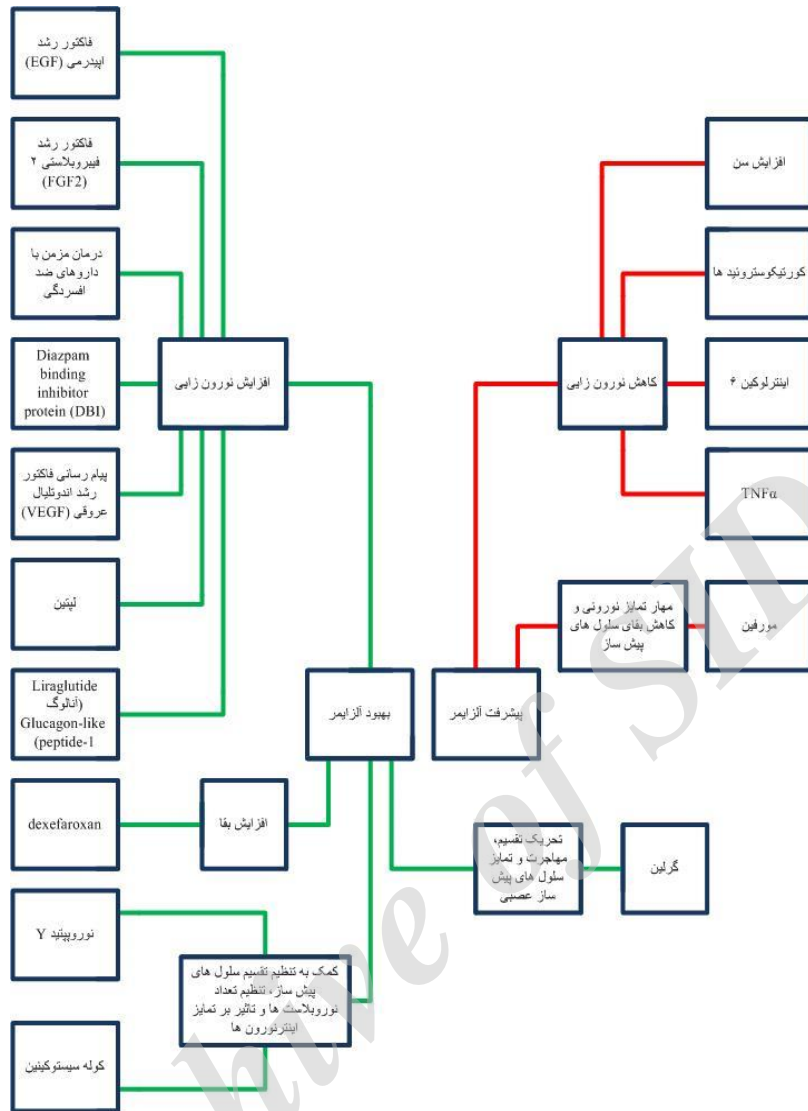
⁶budding uninhibited by benzimidazole-related 1

⁷Mitogen-activated protein kinase 14

جدول ۱. عوامل موثر در نورون زایی

منبع	گونه مورد مطالعه	نتایج مطالعه	عوامل موثر در نورون زایی
(۵۴)	موش صحرائی	افزایش تقسیم سلولی در SVZ	فاکتور رشد اپیدرمی (EGF ^۱)
(۵۴)	موش صحرائی	افزایش تقسیم سلولی در SVZ و افزایش تعداد نورون‌های جدید در پیاز بویایی	فاکتور رشد فیبروبلاستی ۲ (FGF2 ^۲)
(۵۵)	موش صحرائی	افزایش نورون زایی در DG	درمان مزمن با داروهای ضد افسردگی
(۵۶)	موش	افزایش تقسیم سلول‌های پیش ساز	پروتئین مهاری متصل شونده به دیازپام (DBI)
(۵۷)	موش صحرائی	افزایش تقسیم سلولی در SVZ	پیام رسانی فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGF ^۳)
(۵۸)	موش صحرائی	افزایش بقای نورون‌های اندوژن جدید	dexefaroxan
(۱۹)	موش صحرائی	کاهش نورون زایی	افزایش سن
(۵۹)	موش صحرائی	کاهش نورون زایی	کورتیکوستروئیدها
(۶۰)	میمون	کاهش تعداد سلول‌های تکثیر شونده	استرس
(۶۱)	موش	کاهش نورون زایی در شکنج دندانه ای	اینترلوکین ۶
(۶۲)	موش صحرائی	کاهش نورون زایی در شکنج دندانه ای	TNFα ^۴
(۶۳)	موش	مهار تمایز نورونی و کاهش بقای سلول‌های پیش ساز هیپوکامپی	مورفین
(۶۴)	موش	کمک به تنظیم تقسیم سلول‌های پیش ساز، تنظیم تعداد نوروبلاست‌ها در SVZ و RMS و تاثیر بر تمایز اینترنورون‌های OB	نوروپپتید Y
(۶۴)	موش	کمک به تنظیم تقسیم سلول‌های پیش ساز، تنظیم تعداد نوروبلاست‌ها در SVZ و RMS و تاثیر بر تمایز اینترنورون‌های OB	کوله سیستوکینین
(۶۵)	موش	افزایش نورون زایی در هیپوکامپ بالغین	لپتین
(۶۶)	موش	تحریک تقسیم، مهاجرت و تمایز سلول‌های پیش ساز عصبی در SVZ	گرلین
(۶۷)	موش	افزایش نورون زایی	Glucagon-like (آنالوگ Liraglutide peptide-1)

¹Epidermal Growth Factor²Fibroblast Growth Factor³Vascular Endothelial Growth Factor⁴tumor necrosis factor α



تصویر ۳. نقشه مفهومی عوامل موثر بر نورون زایی. خطوط سبز نشان دهنده عوامل موثر بر بهبود آلتزایمر و خطوط قرمز نشان دهنده عوامل موثر بر پیشرفت آلتزایمر می باشد.

از اصلی ترین علایم مربوط به بیماری آلتزایمر است (۷۰). پژوهشگران نشان داده‌اند که انباشت پروتئین آمیلوئید، هم به صورت تزریق آگروژن و هم به صورت بیان بیشتر پیش ساز آن به صورت اندوژن، می‌تواند نورون زایی را کاهش دهد. این کاهش هم در SVZ و هم در SGZ مشاهده شده است. بیشتر نورون‌های تولید شده در SVZ به پیاز بویایی و قشر مغز می‌روند (۸، ۱۴). کاهش نورون زایی از طریق کاهش تقسیم سلول‌های بنیادی عصبی، کاهش شانس زنده ماندن و تمایز آنها و افزایش آپوپتوز است (۷۱-۷۲).

اختلالات نورون زایی در بیماری آلتزایمر

پلاک‌های پیری که یکی از نشانه‌های بارز آلتزایمر در پاتولوژی می‌باشد به طور عمده از پپتیدهای بتا آمیلوئیدی (Ab^1) ساخته شده‌اند که این پپتیدها ۳۸-۴۳ آمینو اسید دارند و از یک پروتئین غشایی اینتگرال به نام پروتئین پیش ساز آمیلوئید (APP^2) ساخته می‌شوند (۶۸). شواهد زیادی از این فرضیه که APP نقش مهمی در ایجاد آلتزایمر دارد را حمایت می‌کنند (۶۹). انباشت پروتئین آمیلوئید بتا در هیپوکامپ و قشر مغز، یکی

¹ β -amyloid peptide

²Amyloid precursor protein

نورون‌ها محافظت می‌کند و نورون زایی را تقویت می‌کند که احتمالاً به واسطه ی تواناییش در جلوگیری از فعال شدن زیاد CDK5 و هایپر فسفریله شدن تاو است (۷۷).

بررسی‌هایی روی مدل‌های حیوانی آلزایمر انجام شده است. این موش‌ها دچار دستکاری‌های ژنتیکی شده‌اند. در این بررسی‌ها نشان داده شده است که جهش‌های PS1 اثر منفی روی تشکیل نورون‌های جدید دارد (۷۸). نقص در نورون زایی بالغین که با افزایش سن رخ می‌دهد می‌تواند باعث ایجاد اختلال در ساختار و عملکرد مدار انتورینال-هیپوکامپ شود. این ناحیه در آلزایمر بسیار تحت تاثیر قرار می‌گیرد (۷۹). با انجام بررسی از مغز انسان نشان داده شده است که بیان برخی پروتئین‌ها مانند DCX، PSA-NCAM^۶، NeuroD1 و TUC-4^۷ در هیپوکامپ بیماران کهن سال^۸ آلزایمر افزایش می‌یابد (۸۰) اما در مطالعه ی دیگری نشان داده شد که تغییری در نورون زایی بیماران میانسال^۹ آلزایمر رخ نمی‌دهد (۸۱). همچنین در مطالعه‌ای افزایش بیان BMP6 همراه با کاهش مارکرهای نورون زایی در هیپوکامپ بیماران مبتلا به آلزایمر مشاهده شد (۸۲). این اختلافات ممکن است به دلیل مراحل مختلف بیماری، تفاوت در درمان یا تفاوت در روش‌های نشان دار کردن سلول‌ها باشد (۷۴). به طور خلاصه، تحقیقاتی که روی مدل‌های transgenic آلزایمر انجام شده است، نشان می‌دهد که نورون زایی در این مدل‌ها دچار تغییراتی می‌شود. اکثریت آن‌ها اعتقاد بر این دارند که نورون زایی دچار اختلال می‌شود در حالی که برخی مطالعات افزایش تولید نورون‌های جدید را گزارش می‌دهند که این اختلافات ممکن است علل مختلفی از جمله سن، جنس، زمینه‌ی ژنتیکی و غیره داشته باشد (۷۴).

از آن جایی که با افزایش سن، نورون زایی کم می‌شود و همچنین مهارت‌های شناختی نیز کاهش می‌یابد، کاهش نورون زایی را یکی از عوامل موثر در اختلال عملکردهای شناختی

درصد زیادی از موارد ابتلا به آلزایمر به صورت تک گیر و در سنین بالا رخ می‌دهد. در حالی که پیری خطر فاکتور محیطی اصلی در فرم تک گیر است، وجود آلل 4 ε در apolipoprotein E (ApoE4) مهمترین خطر فاکتور ژنتیکی است (۷۳). فرم فامیلیال آلزایمر (FAD^۱) که یک بیماری اتوزومال غالب نادر است و در سنین پایین تر رخ می‌دهد به دلیل وجود جهش در ژن‌هایی است که APP و پرسینیلین‌ها (PS1^۲ و PS2) را کد می‌کنند. پرسینیلین‌ها قسمت کاتالیتیک کمپلکس آسپارتیل پروتئاز گاما سکرناز را تشکیل می‌دهند که مسئول پردازش درون غشایی انواع مختلفی از پروتئین‌های غشایی نوع یک از جمله APP هستند. شکستن APP در N-ترمینال به وسیله ی بتا سکرناز و سپس در C-ترمینال به وسیله ی مجموعه ی گاما سکرناز مسیر آمیلوئیدوژنیک را ایجاد میکند که جزء ناحیه داخل سلولی APP (AICD^۳) را همراه با Ab تولید می‌کند. در مسیر غیر آمیلوئیدوژنیک آلفا سکرناز APP را از درون ناحیه ی Ab می‌شکند که در نتیجه ی آن یک جزء حل شونده (sAPPα) و یک جزء کربوکسی ترمینال چسبیده به غشا تولید می‌شود و بدینوسیله از تشکیل Ab جلوگیری می‌شود (۷۴). Yang و همکاران با استفاده از مدل حیوانی اعلام کردند که فقدان ApoE، تقسیم NPC^۴‌های اولیه را در DG افزایش می‌دهد که باعث از بین رفتن کل NPC‌های نوع یک در گذر زمان می‌شود (۷۴). در مطالعه‌ای نشان داده شده است که NPC‌هایی که با وکتورهای لنتی ویرالی آلوده شده‌اند که siRNA‌هایی برای جلوگیری از تولید PS1 را بیان می‌کنند، افزایش چشمگیری در تمایز سلولی نشان داده‌اند که البته این تمایز به طریقی به گاما سکرناز وابسته بود (۷۵). ارزیابی الحاق BrdU نشان داده است که بیان AICD، تقسیم و بقای سلول‌های پیش ساز هیپوکامپی را کاهش می‌دهد (۷۶). در مقابل اثر منفی AICD بر نورون‌زایی، نشان داده شده است که sAPPα از

⁵doublecortin

⁶polysialylated nerve cell adhesion molecule

⁷TOAD/Ulip/CRMP family protein 4

⁸senile

⁹presenile

¹familial Alzheimer's disease

²Presenilin

³amyloid precursor protein intracellular domain

⁴neural progenitor cell

خطر ابتلا به آلزایمر کاهش یافته است (۹۵). تحصیلات بیشتر می‌تواند به منزله چالش‌های بیشتر و استفاده و تمرین بیشتر قوای شناختی در نظر گرفته شود. داشتن زندگی‌ای چالش برانگیز و داشتن مشغولیت‌های فراوان نه تنها خطر ابتلا به بیماری‌های شناختی را کاهش می‌دهد، بلکه عملکرد روزانه این افراد را نیز بهبود می‌بخشد (۹۶).

عملکرد بهتر مشاهده شده می‌تواند به علت تغییرات بیوشیمیایی مغز، افزایش سیناپس زایی، ترشح بیشتر فاکتورهای رشد، کم شدن انباشت پروتئین آمیلوئید، تنظیم التهاب‌های میکروگلیالی و افزایش نورون زایی باشد (۱، ۸۵، ۹۰، ۹۷). در سلسله مطالعاتی که انجام شده است، نشان داده شده که هرکدام از عوامل تشکیل دهنده محیط غنی، به جز دویدن و فعالیت داوطلبانه به تنهایی افزایش نورون زایی را باعث نمی‌شوند (۳۴). محیط غنی با افزایش نورون زایی از طریق افزایش میزان زنده ماندن سلول‌های دختری، و ورزش از طریق افزایش نورون زایی و تقسیم سلولی عمل می‌کند. این افزایش شانس زنده ماندن می‌تواند به دلیل افزایش تراکم خارهای دندرتی، بازآرایی و گسترش قشر مغز و افزایش ترشح نوروتروفین‌ها باشد (۹۷). با وجود اینکه مکانیسم‌های دقیق سازوکار بهبود عملکرد شناختی به دنبال محیط غنی شناخته نشده است، مجموعه موارد ذکر شده می‌تواند در این بهبود تاثیر گذار باشند. همچنین با انجام مطالعات بیشتر، مسیرهای جدیدتری می‌توانند، پیشنهاد شوند.

با توجه به افزایش بار تحمیلی بیماری‌های شناختی بر جامعه با افزایش امید به زندگی در کشورهای پیشرفته و در حال توسعه و تغییر الگوی بیماری‌ها، سیاست‌های بهداشت عمومی مرتبط با افزایش سطح تحصیلات می‌تواند از موثرترین روش‌ها برای کنترل و کاهش این بیماری‌ها باشد (۱). یکی از مکانیسم‌های عمل محیط غنی افزایش نورون زایی است که با توجه به مشترک بودن آن با سلول درمانی، در صورت درمان توأم می‌تواند تاثیر مضاعفی داشته باشد.

سلول‌های بنیادی و آلزایمر

سلول درمانی و تزریق سلول‌های بنیادی یکی از روش‌های جدید برای درمان بیماری‌های مربوط به سیستم عصبی مرکزی و

می‌دانند (۸). یکی از راه‌های درمانی جدید برای نجات نورون زایی و درمان بیماری‌های شناختی، می‌تواند استفاده از سلول‌های بنیادی باشد (۸۳).

محیط غنی، نورون زایی و آلزایمر

"محیط غنی مجموعه‌ای پیچیده از محرک‌های اجتماعی و دیداری است" (۸۴). محیط غنی در مطالعات آزمایشگاهی به معنای قفسی بزرگتر، وجود اسباب بازی‌ها، موش‌های بیشتر و تعامل اجتماعی بین آن‌ها، وجود نقاله‌های متحرک و محرک‌های دیداری دیگر در مقایسه با شرایط عادی نگهداری حیوانات است (۸۵). از قدیم این باور وجود داشته است که داشتن زندگی‌ای "فعال" و چالش برانگیز می‌تواند از بیماری‌های شناختی جلوگیری کند و عملکرد مغز را بهبود بخشد (۸۶-۸۸). پژوهش‌های فراوانی بر روی تاثیر محیط غنی بر روند بیماری آلزایمر و بهبود عملکردهای حافظه‌ای انجام شده است. مطالعات نیز نشان داده اند موش‌هایی که در محیط غنی قرار داشته‌اند، عملکرد بهتری در تست‌های رفتاری نشان داده اند (۸۹، ۹۰). هر چند برخی از مطالعات در موش‌هایی با بیماری آلزایمر پیشرفته‌تر و شدیدتر، از تاثیر کم محیط غنی بر بهبود این بیماری گزارش داده‌اند. این امر می‌تواند نشان دهنده تاثیر بیشتر محیط غنی بر بیمارهای خفیف و مراحل اولیه باشد (۹۱، ۹۲). برای اثبات این فرضیه لازم است که مطالعات بیشتری با انواع غنی سازی‌های متفاوت انجام بگیرد.

تاثیر مثبت محیط غنی فقط به مدل‌های حیوانی محدود نیست. در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۱۵ توسط Then و همکاران انجام شد، نشان داده شد که افرادی که شغل‌های قبلی آن‌ها نیازمند مهارت‌های زبانی بیشتر و ارتباطات بیشتر بوده است، در سنین سالمندی عملکرد بهتری در عملکردهای شناختی داشته‌اند و سرعت زوال قوای شناختی در آن‌ها کمتر است (۹۳). همچنین در مطالعه‌ای متاآنالیز که بیش از ۷۰۰۰۰ نمونه مورد بررسی قرار گرفته بودند، نشان داده شد که با هر سال افزایش در میزان تحصیلات، شانس ابتلا به دمانس ۷ درصد کاهش می‌یابد (۹۴). در مطالعه‌ای دیگر نیز به صورت مستقل نشان داده شده است که در افرادی که به خصوص بیش از ده سال تحصیلات داشته‌اند

در ابتدا تصور بر این بود که تزریق سلول‌های بنیادی در درمان آلزایمر برای جبران آسیب‌های بیماری از طریق جایگزینی سلول‌های از دست رفته است، اما مکانیسم عملکرد این سلول‌ها و پیشرفت‌های مشاهده شده بسیار پیچیده تر است. سلول‌های تزریق شده می‌بایست ابتدا به محل آسیب مهاجرت کنند و سپس به سلول مورد نظر تمایز یابند و با سلول‌های حاضر ارتباطات و سیناپس‌های لازم را برقرار کنند تا اثر خود را بتوانند داشته باشند (۱۰۹). بهبود عملکرد در فعالیت‌های مربوط به هیپوکامپ و تقویت حافظه به دنبال تزریق سلول‌های بنیادی عصبی در مدل‌های موشی مشاهده شده است (۱۵، ۱۰۱، ۱۱۲-۱۱۰). نکته قابل توجه در این مطالعات این است که بهبود عملکرد شناختی به دنبال تغییر در پاتولوژی و انباشت آمیلوئید بتا و یا پروتئین تاو نیست، بلکه به دنبال افزایش نورون زایی درون مغز، تنظیم عملکرد میکروگلیالی، تنظیم التهاب و افزایش تراکم سیناپسی است به نظر می‌رسد که این تغییرات عمدتاً به علت افزایش ترشح نوروتروفین‌ها و فاکتورهای رشد است و این فاکتورها نقش بزرگی در درمان این بیماری‌ها را بازی می‌کنند (۱۵، ۱۰۰، ۱۰۳، ۱۰۹، ۱۱۳، ۱۱۴).

افزایش نورون زایی می‌تواند همچنین به دلیل اثر تنظیم‌کننده التهاب عصبی احتمالی به وجود آمده باشد (۱۱۵). همچنین جراحی که به دلیل تزریق این سلول‌ها به وجود می‌آید نیز می‌تواند به افزایش نورون زایی بیانجامد (۱۱۶). به دنبال تزریق این سلول‌ها، موش‌ها همچنین عملکرد بهتری را در تست‌های رفتاری نشان دادند که نشان دهنده کند شدن سیر بیماری آلزایمر و بهبود علائم آن است (۱۲).

برای یافتن مناسب‌ترین نوع سلول جهت تزریق به بیماران، مطالعات پیش‌بالینی زیادی بر روی مدل‌های حیوانی انجام گرفته است (جدول ۲).

بیماری‌های دژنره‌کننده بافت مغز است (۱۴، ۲۲). این روش در مقابل روش‌های دارویی معمول محدودیت‌های کمتری دارد و آینده خوبی را در مطالعات انجام شده نشان می‌دهد (۱۳-۱۲). بعد از مطالعات فراوانی که در زمینه سلول درمانی در بیماری‌های تحلیل‌برنده نورونی بر روی مدل‌های حیوانی انجام شد، کارآزمایی‌هایی برای سنجش امنیت و اثرات جانبی این درمان برای بیماری‌هایی از قبیل پارکینسون و اسکروز جانبی آمیلوتروفیک (ALS^۱) طراحی و انجام شده است که توانسته‌اند امنیت و اثربخشی این نوع درمان را تایید کنند (۱۶، ۹۸-۱۰۰). این مطالعات اثرات جانبی بلند مدت را در نظر ندارند و هنوز باید مراحل را برای انتقال به بالین طی کنند. همچنین هنوز برای بیماری آلزایمر مطالعه انسانی انجام نشده است.

به دلیل قابلیت‌های تقسیمی بالای سلول‌های بنیادی جنینی، تزریق این سلول‌ها با خطر سرطانی شدن و ایجاد تراتوما همراه است (۱۰۱). گلیال‌ها و نورون‌های تمایز یافته نیز به دلیل فقدان قدرت تقسیم اثرات مثبت کمتری را نشان می‌دهند و قابلیت مهاجرت به قسمت‌های آسیب دیده را ندارند. به همین دلیل سلول‌های بنیادی جنینی باید ابتدا در محیط آزمایشگاهی (۱۰۳، ۱۰۲، ۷۲) به سلول‌های بنیادی عصبی و سلول‌های پیش‌ساز عصبی تمایز یابند و سپس تزریق شوند (۱۲). سلول‌های بنیادی عصبی، سلول‌های بنیادی چندتوانی هستند که قابلیت تمایز به نورون‌ها، الیگودندروسیت و آستروسیت را دارند (۱۰۶-۱۰۴). سلول‌های پیش‌ساز عصبی از تمایز این سلول‌ها به دست می‌آیند و تک‌توان هستند (۱۰۷). این سلول‌ها به تعداد زیاد در ناحیه SVZ و شکنج دندان‌های (DG) یافت می‌شوند. SVZ باقیمانده‌ای از ناحیه نوروپیتلیوم زایای جنینی است که به عنوان لایه‌ای با حفظ قابلیت تقسیمی فعال در دیواره جانبی بطن‌های طرفی قرار دارد. سلول‌های SVZ هر ۱۲-۲۸ روز یک بار تمام سلول‌های خود را با تقسیم جدید می‌کنند. روزانه ۳۰۰۰۰ هزار سلول پیش‌ساز جدید در این ناحیه به وجود می‌آید و به پیاز بویایی می‌رود (۱۰۸).

¹ Amyotrophic lateral sclerosis

جدول ۲. مروری بر مطالعات سلول درمانی در درمان آلزایمر

سال مطالعه	پژوهشگر	بیماری	نوع سلول و محل تزریق	نتایج به دست آمده
۲۰۰۶	Qinghua Wang و همکاران (۱۰۱)	آلزایمر مدل موشی (تخریب هسته‌های قاعده‌ای ماینرت)	نوروسفرهای مشتق شده از سلول-های بنیادی جنینی در یک گروه، و سلول‌های بنیادی جنینی در گروه کنترل در ناحیه ارتباطی قشر پیشانی و ناحیه حسی اولیه (SI)	بهبود حافظه و بهبود اثرات کمبود کولینرژیک در گروه اول، ایجاد تراوما در موش‌های دریافت کننده مستقیم سلول‌های بنیادی جنینی
۲۰۰۹	Jong Kil Lee و همکاران (۱۱۰)	موش‌های تراژنی پیش ساز آمیلوید و پری سنیلین ۱	سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق شده از مغز استخوان	کاهش انباشت آمیلوید بتا و بهبود عملکرد شناختی از طریق بهبود عملکرد میکروگلیالی و تنظیم واکنش‌های التهابی/ایمنی
۲۰۰۹	Mathew Blurton-Jones و همکاران (۱۵)	موش‌های مدل آلزایمری تراریخته سه گانه (آمیلوید بتا، پری سنیلین و پروتئین تاو)	سلول‌های بنیادی عصبی داخل هیپوکامپ	علیرغم تغییر نیافتن در پاتولوژی تاو یا آمیلوید بتا، عملکرد شناختی بهبود یافت. پیشنهاد شده است که این تغییر به علت افزایش تراکم سیناپسی هیپوکامپی به دنبال ترشح بیشتر فاکتورهای رشد مغزی
۲۰۱۳	Ofra Ben-Menachem-Zidon (1)	آلزایمر موشی mice	سلول‌های پیش ساز عصبی داخل هیپوکامپی	افزایش سلول‌های اندوژن هیپوکامپی و بهبود عملکرد حافظه مرتبط با هیپوکامپ
۲۰۱۳	Shuang-Qing Chen(2)	آلزایمر موشی	سلول‌های پیش ساز عصبی داخل هیپوکامپی	بهبود عملکرد در تست‌های رفتاری و افزایش تعداد نورون‌های هیپوکامپی
۲۰۱۴	Wei Zhang و همکاران (۱۱۷)	موش‌های مدل آلزایمر تراریخته دو گانه	سلول‌های بنیادی عصبی داخل هیپوکامپ	بهبود عملکرد شناختی به دنبال تقویت بلند مدت (LTP) و افزایش بیان پروتئین‌های مرتبط با عملکرد شناختی مانند N-methyl-D-aspartate (NMDA) 2B unit, synaptophysin (SYP), protein kinase C ζ subtypes (PKC ζ), tyrosine receptor kinase B (TrkB), and brain-derived neurotrophic factor (BDNF)
۲۰۱۵	Qi Zhang و همکاران (۱۱۴)	موش مدل آلزایمری	سلول بنیادی عصبی	بهبود عملکرد شناختی و کاهش آسیب التهابی آلزایمر
۲۰۱۵	Rahasson R. Ager و همکاران (۱۱۳)	موش‌های مدل آلزایمری تراریخته سه گانه و موش‌های تراریخته دو گانه	سلول‌های بنیادی اعصاب مرکزی انسانی HuCNS-SC داخل هیپوکامپی	بهبود در عملکردهای مربوط به هیپوکامپی در هر دو گونه بدون تغییر در انباشت آمیلوید بتا یا وضعیت تاو. تغییرات مشاهده شده احتمالاً به علت افزایش سیناپس زایی اندوژن به دنبال تنظیم ترشحات فاکتورهای رشدی مغزی (BDNF) است.
۲۰۱۶	Guo-hong Cui و همکاران (۱۱۸)	موش صحرایی مدل آلزایمری و <i>in vitro</i>	تزریق سلول‌های بنیادی عصبی به همراه پیپتیدهای خود طراحی شده (Designer Self-Assemble peptide)	هنگام تزریق هر دو این‌ها با هم، اثرات مثبت مشاهده شده مانند کاهش انباشت آمیلوید، بهبود عملکرد شناختی و کاهش آپوپتوز در مقایسه با تزریق هر کدام به تنهایی بیشتر است
۲۰۱۷	Samuel E. Marsh و همکاران (۱۱۹)	مدل آلزایمری <i>immune-deficient (Rag-5xfAD)</i>	سلول‌های بنیادی اعصاب مرکزی انسانی HuCNS-SC داخل هیپوکامپی	بهبود عملکرد شناختی در تزریق سلول‌های بنیادی عصبی انسانی در کوتاه مدت قبل از نشان داده شده است. برای کنترل تاثیرات دراز مدت به مدت ۴ ماهه تزریقات سلول‌های عصبی بررسی شده اند که در طولانی مدت

۱۱	۲۰۱۷	Feixiang Wang همکاران(۱۲۰)	و سلول‌های نوروبلاستومای آلزایمری شده	سلول‌های بنیادی پالپ دندانی به صورت <i>in vitro</i>	بازسازی نورون‌های آسیب دیده و کاهش آپوپتوز
۱۲	۲۰۱۷	YuangBo Cui همکاران(۱۲۱)	و موش ترا ریخته مدل آلزایمری	سلول‌های بنیادی مزانشیمی بند نافی انسانی	بهبود عملکرد شناختی به دنبال افزایش نورون زایی در هیپوکامپ، کاهش استرس اکسیداتیو و افزایش شکل پذیری سیناپس ها

علاوه بر سلول‌های بنیادی عصبی، سلول‌های بنیادی مزانشیمی نیز در این مطالعات مورد بررسی قرار گرفته اند. تزریق این سلول‌ها نیز با بهبود عملکرد شناختی، افزایش نورون زایی و افزایش سیناپس زایی همراه بوده است. نکته قابل توجه این است که برخلاف سلول‌های بنیادی عصبی، سلول‌های بنیادی مزانشیمی بر پاتولوژی این بیماری موثر بوده است و سطح آمیلوید بتا انباشتی را کاهش داده است (۱۱۰، ۱۲۳-۱۲۱). علیرغم اینکه تزریق درون بطن جانبی این نوع سلول نتایج بسیار مثبتی را نشان داده است، جست و جو برای یافتن بهترین مکان برای تزریق این نوع سلول‌ها ادامه دارد (۱۲۴).

برای استفاده از سلول درمانی در بالین، لازم است که مطالعات نقشه پیشرفتی مشخص را طی کنند و ۴ ویژگی را نشان دهند. اولین مساله مهم این است که ملزومات را برای این نوع درمان و خطرات احتمالی آن را در نظر بگیریم. سپس باید بهترین نوع سلول انتقالی برای هر بیماری را پیدا کنیم و در مطالعات آزمایشگاهی و حیوانی اثرات مثبت آن را نشان دهیم. همچنین لازم است تا مکانیسم زمینه‌ای این اثرات مثبت را شناسایی کنیم تا بتوانیم در بالین بر نحوه پیشرفت آن نظارت داشته باشیم و با تغییراتی، این اثرات مثبت را به حداکثر برسانیم. همچنین باید در نظر داشته باشیم که حیوانات ممکن است در برخی از خصوصیتها نتوانند کاملا خصوصیت‌های انسان را نشان دهند و ممکن است اثرات متفاوتی را در مدل‌های انسانی شاهد باشیم (۱۲۵).

به دلیل آسیب گسترده چند نوع مسیر نورونی در بیماری آلزایمر در مقایسه با پارکینسون، مطالعات بالینی این بیماری با چالش‌های بیشتری رو به رو است. با نتایج مثبتی که سلول‌های بنیادی مزانشیمی نشان داده اند، هنوز تصمیمی برای انتخاب نوع سلول اتخاذ نشده است. همچنین با کشف سلول‌های بنیادی القایی چند

توانی (*IPSC*^۱)، این نوع سلول‌ها نیز میتوانند به عنوان سلول‌های انتخابی جهت تزریق انتخاب شوند و در مطالعات مورد بررسی قرار بگیرند. همچنین مدل‌های حیوانی این بیماری با مدل‌های انسانی تفاوت‌هایی دارد که میتواند نوع پاسخ بیماران را متفاوت کند. از جمله این تفاوت‌ها فقدان مرگ و میر وسیع نورونی در مدل‌های ترا ریخته‌ای و غیر ترا ریخته‌ای است. همچنین بدن بیمار ممکن است به سلول‌های تزریقی واکنش ایمنی نشان دهد که با توسعه *IPSC*ها و نظارت دقیق میتوانیم امید داشته باشیم که این مشکل را حل کنیم (۶). برای شبیه سازی بهتر شرایط تزریق در برخی از مطالعات جدید تر از سلول‌های بنیادی انسانی استفاده شده است (۱۱۳).

نتیجه گیری

یکی از تغییراتی که در بیماری آلزایمر دیده می‌شود و می‌تواند به عنوان یک هدف درمانی قرار بگیرد، اختلالات نورون زایی است. برای درمان و اصلاح این اختلال می‌توان از موارد زیادی اقدام کرد. یکی از اقدامات احتمالی درمانی دستکاری بیوشیمیایی در بعضی فاکتور ها، ملکول‌ها و مسیرهای پیام دهی است. با توجه به آسانی نسبی و موثر بودن محیط غنی در مطالعات بالینی، در دستور قرار دادن این اقدامات نیز می‌تواند هم از طریق تنظیم نورون زایی و هم از طریق مکانیسم‌های دیگر مفید باشد.

سلول درمانی و تزریق سلول‌های بنیادی نیز از روش‌های جدید و در حال پیشرفت برای درمان بیماری‌های دژنره کننده است که در مطالعات پیش بالینی و بر روی مدل‌های حیوانی نتایج امیدوار کننده‌ای را نشان داده است. چالش باقیمانده در راستای کاربرد بالینی این درمان، پیدا کردن بهترین نوع سلول برای تزریق، اثرات جانبی و طولانی مدت احتمالی این سلول‌ها و واکنش‌های

¹Induced Pluripotent Stem Cells

ایمنی فرد دریافت کننده هستند. لازم است تا در مطالعات بیشتری از انواع مختلف سلول‌های بنیادی به ویژه *IPSC*‌ها و در محل‌های گوناگون استفاده شود تا مطالعات انسانی گسترده تری را داشته باشیم.

References

- Xu H, Gelyana E, Rajsombath M, Yang T, Li S, Selkoe D. Environmental enrichment potently prevents microglia-mediated neuroinflammation by human amyloid β -protein oligomers. *J Neurosci* 2016; 36:9041-56.
- Prince MJ. World alzheimer report 2015: the global impact of dementia: an analysis of prevalence, incidence, cost and trends. London: Alzheimer's Disease International; 2015.
- Live longer live better. World Life Expectancy. Available at: URL: <http://www.worldlifeexpectancy.com>; 2014.
- Alzheimer's Association Leadership Teams. Alzheimer's association annual report. Chicago: Alzheimer's Association. Available at: URL: https://www.alz.org/annual_report/downloads/annual-report.pdf; 2017.
- Kent BA, Mistlberger RE. Sleep and hippocampal neurogenesis: implications for Alzheimer's disease. *Front Neuroendocrinol* 2017; 45:35-52.
- Ager RR, LaFerla FM. Stem cell therapy for alzheimer's disease. New York: Reviews in Cell Biology and Molecular Medicine; 2016.
- Borisovskaya A, Pascualy M, Borson S. Cognitive and neuropsychiatric impairments in Alzheimer's disease: current treatment strategies. *Curr Psychiatry Rep* 2014; 16:470.
- Anderson SA, Marín O, Horn C, Jennings K, Rubenstein J. Distinct cortical migrations from the medial and lateral ganglionic eminences. *Development* 2001; 128:353-63.
- Sahab Negah S, Mohammad Sadeghi S, Kazemi H, Modarres Mousavi M, Aligholi H. Effect of injured brain extract on proliferation of neural stem cells cultured in 3-dimensional environment. *Neurosci J Shefaye Khatam* 2015; 3:49-56.
- Baghishani F, Sahab NS. The Role of neurogenesis in anxiety disorders. *Neurosci J Shefaye Khatam* 2017; 5:98-109 (Persian).
- Doody RS, Thomas RG, Farlow M, Iwatsubo T, Vellas B, Joffe S, et al. Phase 3 trials of solanezumab for mild-to-moderate Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2014; 370:311-21.
- Tang J, Xu H, Fan X, Li D, Rancourt D, Zhou G, et al. Embryonic stem cell-derived neural precursor cells improve memory dysfunction in $A\beta$ (1-40) injured rats. *Neurosci Res* 2008; 62:86-96.
- Björklund A, Lindvall O. Cell replacement therapies for central nervous system disorders. *Nat Neurosci* 2000; 3:537-44.
- Mohammad SS, Sahab NS, Khaksar Z, Kazemi H, Aligholi H. Laminin position as one of the important components of the extracellular matrix in tissue engineering of nervous system. *Neurosci J Shefaye Khatam* 2014; 2:69-74.
- Blurton-Jones M, Kitazawa M, Martinez-Coria H, Castello NA, Müller FJ, Loring JF, et al. Neural stem cells improve cognition via BDNF in a transgenic model of Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106:13594-9.
- Negah SS, Eshaghabadi A, Mohammadzadeh E. The neuroprotective role of progesterone in traumatic brain injury; reduction of inflammatory cytokines. *Neurosci J Shefaye Khatam* 2015; 3:139-50.
- Mozhdeh HP, Zeynali B, Aligholi H, Radgerdi IK, Negah SS, Hassanzadeh G. The effect of intracerebroventricular administration of streptozocin on cell proliferation in subventricular zone stem cells in a rat model of alzheimer's disease. *Neurosci J Shefaye Khatam* 2015; 3:80-6.
- Altman J, Das GD. Autoradiographic and histological evidence of postnatal hippocampal neurogenesis in rats. *J Comp Neurol* 1965; 124:319-35.
- Kuhn HG, Dickinson-Anson H, Gage FH. Neurogenesis in the dentate gyrus of the adult rat: age-related decrease of neuronal progenitor proliferation. *J Neurosci* 1996; 16:2027-33.
- Taupin P, Gage FH. Adult neurogenesis and neural stem cells of the central nervous system in mammals. *J Neurosci Res* 2002; 69:745-9.
- Alvarez-Buylla A, Lim DA. For the long run: maintaining germinal niches in the adult brain. *Neuron* 2004; 41:683-6.
- Khaksar Z, Negah SS, Sadeghi SM. Effects of a self-assembling peptide nanofiber containing laminin motif on survival and proliferation of embryonic rat neural stem cells. *Neurosci J Shefaye Khatam* 2016; 4:55-64.
- Gage FH. Mammalian neural stem cells. *Science* 2000; 287:1433-8.
- Doetsch F, Caille I, Lim DA, García-Verdugo JM, Alvarez-Buylla A. Subventricular zone astrocytes are neural stem cells in the adult mammalian brain. *Cell* 1999; 97:703-16.
- Mirzadeh Z, Merkle FT, Soriano-Navarro M, Garcia-Verdugo JM, Alvarez-Buylla A. Neural stem cells confer unique pinwheel architecture to the ventricular surface in neurogenic regions of the adult brain. *Cell Stem Cell* 2008; 3:265-78.

26. Tavazoie M, Van der Veken L, Silva-Vargas V, Louissaint M, Colonna L, Zaidi B, et al. A specialized vascular niche for adult neural stem cells. *Cell Stem Cell* 2008; 3:279-88.
27. Carleton A, Petreanu LT, Lansford R, Alvarez-Buylla A, Lledo PM. Becoming a new neuron in the adult olfactory bulb. *Nat Neurosci* 2003; 6:507-18.
28. Brill MS, Ninkovic J, Winpenny E, Hodge RD, Ozen I, Yang R, et al. Adult generation of glutamatergic olfactorybulb interneurons. *Nat Neurosci* 2009; 12:1524-33.
29. Zhao C, deng W, Gage FH. Mechanisms and Functional Implications of Adult Neurogenesis. *Cell*.132(4):645-60
30. Bonaguidi MA, Wheeler MA, Shapiro JS, Stadel RP, Sun GJ, Ming GL, et al. In vivo clonal analysis reveals self-renewing and multipotent adult neural stem cell characteristics. *Cell* 2011; 145:1142-55.
31. Encinas JM, Michurina TV, Peunova N, Park JH, Tordo J, Peterson DA, et al. Division-coupled astrocytic differentiation and age-related depletion of neural stem cells in the adult hippocampus. *Cell Stem Cell* 2011; 8:566-79.
32. Kempermann G, Jessberger S, Steiner B, Kronenberg G. Milestones of neuronal development in the adult hippocampus. *Trends Neurosci* 2004; 27:447-52.
33. Toni N, Laplagne DA, Zhao C, Lombardi G, Ribak CE, Gage FH, et al. Neurons born in the adult dentate gyrus form functional synapses with target cells. *Nat Neurosci* 2008; 11:901-7.
34. Toni N, Teng EM, Bushong EA, Aimone JB, Zhao C, Consiglio A, et al. Synapse formation on neurons born in the adult hippocampus. *Nat Neurosci* 2007; 10:727-34.
35. van Praag H, Schinder AF, Christie BR, Toni N, Palmer TD, Gage FH. Functional neurogenesis in the adult hippocampus. *Nature* 2002; 415:1030-4.
36. Cameron HA, McKay RD. Adult neurogenesis produces a large pool of new granule cells in the dentate gyrus. *J Comp Neurol* 2001; 435:406-17.
37. Knoth R, Singec I, Ditter M, Pantazis G, Capetian P, Meyer RP, et al. Murine features of neurogenesis in the human hippocampus across the lifespan from 0 to 100 years. *PLoS One* 2010; 5:e8809.
38. 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; 6:445-56.
39. Ables JL, DeCarolis NA, Johnson MA, Rivera PD, Gao Z, Cooper DC, et al. Notch1 is required for maintenance of the reservoir of adult hippocampal stem cells. *J Neurosci* 2010; 30:10484-92.
40. Lie DC, Colamarino SA, Song HJ, Désiré L, Mira H, Consiglio A, et al. Wnt signalling regulates adult hippocampal neurogenesis. *Nature* 2005; 437:1370-5.
41. Favaro R, Valotta M, Ferri AL, Latorre E, Mariani J, Giachino C, et al. Hippocampal development and neural stem cell maintenance require Sox2-dependent regulation of Shh. *Nat Neurosci* 2009; 12:1248-56.
42. Suh H, Consiglio A, Ray J, Sawai T, D'Amour KA, Gage FH. In vivo fate analysis reveals the multipotent and self-renewal capacities of Sox2+ neural stem cells in the adult hippocampus. *Cell Stem Cell* 2007; 1:515-28.
43. Knobloch M, Braun SM, Zurkirchen L, von Scholtz C, Zamboni N, Arauzo-Bravo MJ, et al. Metabolic control of adult neural stem cell activity by Fasn-dependent lipogenesis. *Nature* 2013; 493:226-30.
44. Song J, Zhong C, Bonaguidi MA, Sun GJ, Hsu D, Gu Y, et al. Neuronal circuitry mechanism regulating adult quiescent neural stem-cell fate decision. *Nature* 2012; 489:150-4.
45. Tashiro A, Sandler VM, Toni N, Zhao C, Gage FH. NMDA-receptor-mediated, cell-specific integration of new neurons in adult dentate gyrus. *Nature* 2006; 442:929-33.
46. Ge S, Yang CH, Hsu KS, Ming GL, Song H. A critical period for enhanced synaptic plasticity in newly generated neurons of the adult brain. *Neuron* 2007; 54:559-66.
47. Laplagne DA, Espósito MS, Piatti VC, Morgenstern NA, Zhao C, van Praag H, et al. Functional convergence of neurons generated in the developing and adult hippocampus. *PLoS Biol* 2006; 4:e409.
48. Cortez I, Bulavin DV, Wu P, McGrath EL, Cunningham KA, Wakamiya M, et al. Aged dominant negative p38 α MAPK mice are resistant to age-dependent decline in adult-neurogenesis and context discrimination fear conditioning. *Behav Brain Res* 2017; 322:212-22.
49. Yang Z, Jun H, Choi CI, Yoo KH, Cho CH, Hussaini SM, et al. Age-related decline in BubR1 impairs adult hippocampal neurogenesis. *Aging Cell* 2017; 16:598-601.
50. Khan D, Khan M, Runesson J, Zaben M, Gray WP. GalR3 mediates galanin proliferative effects on postnatal hippocampal precursors. *Neuropeptides* 2017; 63:14-7.
51. Meyer E, Mori MA, Campos AC, Andreatini R, Guimarães FS, Milani H, et al. Myricitrin induces antidepressant-like effects and facilitates adult neurogenesis in mice. *Behav Brain Res* 2017; 316:59-65.
52. Guilloux JP, Samuels BA, Mendez-David I, Hu A, Levinstein M, Faye C, et al. S 38093, a histamine H3 antagonist/inverse agonist, promotes hippocampal neurogenesis and improves context discrimination task in aged mice. *Sci Rep* 2017; 7:42946.

53. DiFeo G, Shors TJ. Mental and physical skill training increases neurogenesis via cell survival in the adolescent hippocampus. *Brain Res* 2017; 1654:95-101.
54. Kuhn HG, Winkler J, Kempermann G, Thal LJ, Gage FH. Epidermal growth factor and fibroblast growth factor-2 have different effects on neural progenitors in the adult rat brain. *J Neurosci* 1997; 17:5820-9.
55. Malberg JE, Eisch AJ, Nestler EJ, Duman RS. Chronic antidepressant treatment increases neurogenesis in adult rat hippocampus. *J Neurosci* 2000; 20:9104-10.
56. Alfonso J, Le Magueresse C, Zuccotti A, Khodosevich K, Monyer H. Diazepam binding inhibitor promotes progenitor proliferation in the postnatal SVZ by reducing GABA signaling. *Cell Stem Cell* 2012; 10:76-87.
57. Jin K, Zhu Y, Sun Y, Mao XO, Xie L, Greenberg DA. Vascular endothelial growth factor (VEGF) stimulates neurogenesis in vitro and in vivo. *Proc Natl Acad Sci* 2002; 99:11946-50.
58. Rizk P, Salazar J, Raisman-Vozari R, Marien M, Ruberg M, Colpaert F, et al. The alpha2-adrenoceptor antagonist dexefaroxan enhances hippocampal neurogenesis by increasing the survival and differentiation of new granule cells. *Neuropsychopharmacology* 2006; 31:1146-57.
59. Cameron H, Gould E. Adult neurogenesis is regulated by adrenal steroids in the dentate gyrus. *Neuroscience* 1994; 61:203-9.
60. Gould E, Tanapat P, McEwen BS, Flügge G, Fuchs E. Proliferation of granule cell precursors in the dentate gyrus of adult monkeys is diminished by stress. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95:3168-71.
61. Vallières L, Campbell IL, Gage FH, Sawchenko PE. Reduced hippocampal neurogenesis in adult transgenic mice with chronic astrocytic production of interleukin-6. *J Neurosci* 2002; 22:486-92.
62. Monje ML, Toda H, Palmer TD. Inflammatory blockade restores adult hippocampal neurogenesis. *Science* 2003; 302:1760-5.
63. Meneghini V, Cuccurazzu B, Bortolotto V, Ramazzotti V, Ubezio F, Tzschentke TM, et al. The noradrenergic component in tapentadol action counteracts μ -opioid receptor-mediated adverse effects on adult neurogenesis. *Mol Pharmacol* 2014; 85:658-70.
64. Stanić D, Paratcha G, Ledda F, Herzog H, Kopin AS, Hökfelt T. Peptidergic influences on proliferation, migration, and placement of neural progenitors in the adult mouse forebrain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105:3610-5.
65. Garza JC, Guo M, Zhang W, Lu XY. Leptin increases adult hippocampal neurogenesis in vivo and in vitro. *J Biol Chem* 2008; 283:18238-47.
66. Li E, Kim Y, Kim S, Sato T, Kojima M, Park S. Ghrelin stimulates proliferation, migration and differentiation of neural progenitors from the subventricular zone in the adult mice. *Exp Neurol* 2014; 252:75-84.
67. Parthasarathy V, Hölscher C. Chronic treatment with the GLP1 analogue liraglutide increases cell proliferation and differentiation into neurons in an AD mouse model. *PloS One* 2013; 8:e58784.
68. Selkoe DJ. Alzheimer's disease: genes, proteins, and therapy. *Physiol Rev* 2001; 81:741-66.
69. Hardy J, Selkoe DJ. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science* 2002; 297:353-6.
70. Price DL, Sisodia SS. Mutant genes in familial Alzheimer's disease and transgenic models. *Annu Rev Neurosci* 1998; 21:479-505.
71. Haughey NJ, Liu D, Nath A, Borchard AC, Mattson MP. Disruption of neurogenesis in the subventricular zone of adult mice, and in human cortical neuronal precursor cells in culture, by amyloid β -peptide. *Neuromolecular Med* 2002; 1:125-35.
72. Jahan-Abad AJ, Alizadeh L, Negah SS, Barati P, Ghadiri MK, Meuth SG, et al. Apoptosis following cortical spreading depression in juvenile rats. *Mol Neurobiol* 2017; 17:1-15.
73. Bu G. Apolipoprotein E and its receptors in Alzheimer's disease: pathways, pathogenesis and therapy. *Nat Rev Neurosci* 2009; 10:333-44.
74. Mu Y, Gage FH. Adult hippocampal neurogenesis and its role in Alzheimer's disease. *Mol Neurodegener* 2011; 6:85.
75. Gadadhar A, Marr R, Lazarov O. Presenilin-1 regulates neural progenitor cell differentiation in the adult brain. *J Neurosci* 2011; 31:2615-23.
76. Ghosal K, Stathopoulos A, Pimplikar SW. APP intracellular domain impairs adult neurogenesis in transgenic mice by inducing neuroinflammation. *PloS One* 2010; 5:e11866.
77. Han P, Dou F, Li F, Zhang X, Zhang YW, Zheng H, et al. Suppression of cyclin-dependent kinase 5 activation by amyloid precursor protein: a novel excitoprotective mechanism involving modulation of tau phosphorylation. *J Neurosci* 2005; 25:11542-52.
78. Wang R, Dineley KT, Sweatt JD, Zheng H. Presenilin 1 familial Alzheimer's disease mutation leads to defective associative learning and impaired adult neurogenesis. *Neuroscience* 2004; 126:305-12.

79. Baulac S, LaVoie MJ, Kimberly WT, Strahle J, Wolfe MS, Selkoe DJ, et al. Functional γ -secretase complex assembly in Golgi/trans-Golgi network: interactions among presenilin, nicastrin, Aph1, Pen-2, and γ -secretase substrates. *Neurobiol Dis* 2003; 14:194-204.
80. Jin K, Peel AL, Mao XO, Xie L, Cottrell BA, Henshall DC, et al. Increased hippocampal neurogenesis in Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101:343-7.
81. Boekhoorn K, Joels M, Lucassen PJ. Increased proliferation reflects glial and vascular-associated changes, but not neurogenesis in the presenile Alzheimer hippocampus. *Neurobiol Dis* 2006; 24:1-14.
82. Crews L, Adame A, Patrick C, DeLaney A, Pham E, Rockenstein E, et al. Increased BMP6 levels in the brains of Alzheimer's disease patients and APP transgenic mice are accompanied by impaired neurogenesis. *J Neurosci* 2010; 30:12252-62.
83. Bali P, K Lahiri D, Banik A, Nehru B, Anand A. Potential for stem cells therapy in Alzheimer's disease: do neurotrophic factors play critical role? *Curr Alzheimer Res* 2017; 14:208-20.
84. Rosenzweig MR, Bennett EL, Hebert M, Morimoto H. Social grouping cannot account for cerebral effects of enriched environments. *Brain Res* 1978; 153:563-76.
85. Van Praag H, Kempermann G, Gage FH. Neural consequences of environmental enrichment. *Nat Rev Neurosci* 2000; 1:191-8.
86. Rosenzweig M. Development and evolution of brain size. Massachusetts: Academic Press; 1979.
87. Laurin D, Verreault R, Lindsay J, MacPherson K, Rockwood K. Physical activity and risk of cognitive impairment and dementia in elderly persons. *Arch Neurol* 2001; 58:498-504.
88. Pate RR, Pratt M, Blair SN, Haskell WL, Macera CA, Bouchard C, et al. Physical activity and public health: a recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine. *JAMA* 1995; 273:402-7.
89. Arendash GW, Garcia MF, Costa DA, Cracchiolo JR, Wefes IM, Potter H. Environmental enrichment improves cognition in aged Alzheimer's transgenic mice despite stable β -amyloid deposition. *Neuroreport* 2004; 15:1751-4.
90. Lazarov O, Robinson J, Tang YP, Hairston IS, Korade-Mirnic Z, Lee VM, et al. Environmental enrichment reduces A β levels and amyloid deposition in transgenic mice. *Cell* 2005; 120:701-13.
91. Cotel MC, Jawhar S, Christensen DZ, Bayer TA, Wirths O. Environmental enrichment fails to rescue working memory deficits, neuron loss, and neurogenesis in APP/PS1KI mice. *Neurobiol Aging* 2012; 33:96-107.
92. Blázquez G, Cañete T, Tobeña A, Giménez-Llort L, Fernández-Teruel A. Cognitive and emotional profiles of aged Alzheimer's disease (3 \times TgAD) mice: effects of environmental enrichment and sexual dimorphism. *Behav Brain Res* 2014; 268:185-201.
93. Then FS, Luck T, Luppa M, König HH, Angermeyer MC, Riedel-Heller SG. Differential effects of enriched environment at work on cognitive decline in old age. *Neurology* 2015; 84:2169-76.
94. Xu W, Tan L, Wang HF, Tan MS, Tan L, Li JQ, et al. Education and risk of dementia: dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Mol Neurobiol* 2016; 53:3113-23.
95. Then FS, Luck T, Angermeyer MC, Riedel-Heller SG. Education as protector against dementia, but what exactly do we mean by education? *Age Ageing* 2016; 45:523-8.
96. Festini SB, McDonough IM, Park DC. The busier the better: greater busyness is associated with better cognition. *Front Aging Neurosci* 2016; 8:98.
97. Olson AK, Eadie BD, Ernst C, Christie BR. Environmental enrichment and voluntary exercise massively increase neurogenesis in the adult hippocampus via dissociable pathways. *Hippocampus* 2006; 16:250-60.
98. Lige L, Zengmin T. Transplantation of neural precursor cells in the treatment of parkinson disease: an efficacy and safety analysis. *Turk Neurosurg* 2016; 26:378-83.
99. Syková E, Rychmach P, Drahorádová I, Konrádová Š, Růžicková K, Voříšek I, et al. Transplantation of mesenchymal stromal cells in patients with amyotrophic lateral sclerosis: results of Phase I/IIa clinical trial. *Cell Transplant* 2017; 26:647-58.
100. Negah SS, Khaksar Z, Mohammad Sadeghi S, Erfanimajd N, Modarres Mousavi M, Aligholi H, et al. Effect of nettle root extract on histometrical parameters of cerebral and cerebellar cortices in rat following administration of testosterone. *Neurosci J Shefaye Khatam* 2015; 3:71-8.
101. Wang Q, Matsumoto Y, Shindo T, Miyake K, Shindo A, Kawanishi M, et al. Neural stem cells transplantation in cortex in a mouse model of Alzheimer's disease. *J Med Invest* 2006; 53:61-9.
102. Jahanbazi JA, Morteza ZP, Mohammadzadeh E, Khaksar Z, Mohammad SS, Sahab NS. Proliferation assay of astrocytes isolated from rat neocortex in a nanopptide scaffold. *Neurosci J Shefaye Khatam* 2016; 4:19-25.
103. Negah SS, Khaksar Z, Kazemi H, Aligholi H, Safahani M, Modarres Mousavi M, et al. The role of dopamine receptors during brain development. *Neurosci J Shefaye Khatam* 2014; 2:65-76.
104. McKay R. Stem cells in the central nervous system. *Science* 1997; 276:66-71.

105. Sahab Negah S, Khaksar Z, Aligholi H, Mohammad Sadeghi S, Modarres Mousavi SM, Kazemi H, et al. Enhancement of neural stem cell survival, proliferation, migration, and differentiation in a novel self-assembly peptide nanofiber scaffold. *Mol Neurobiol* 2016; 54:8050-62.
106. Negah SS, Aligholi H, Khaksar Z, Kazemi H, Mousavi SM, Safahani M, et al. Survival, proliferation, and migration of human meningioma stem-like cells in a nanopeptide scaffold. *Iran J Basic Med Sci* 2016; 19:1271-8.
107. Reubinoff BE, Itsykson P, Turetsky T, Pera MF, Reinhartz E, Itzik A, et al. Neural progenitors from human embryonic stem cells. *Nat Biotechnol* 2001; 19:1134-40.
108. Paspala SA, Murthy TK, Mahaboob VS, Habeeb MA. Pluripotent stem cells-a review of the current status in neural regeneration. *Neurol India* 2011; 59:558-65.
109. Marsh SE, Blurton-Jones M. Neural stem cell therapy for neurodegenerative disorders: The role of neurotrophic support. *Neurochem Int* 2017; 106:94-100.
110. Lee JK, Jin HK, Endo S, Schuchman EH, Carter JE, Bae JS. Intracerebral transplantation of bone marrow-derived mesenchymal stem cells reduces amyloid-beta deposition and rescues memory deficits in Alzheimer's disease mice by modulation of immune responses. *Stem Cells* 2010; 28:329-43.
111. Ben-Menachem-Zidon O, Ben-Menahem Y, Ben-Hur T, Yirmiya R. Intra-hippocampal transplantation of neural precursor cells with transgenic over-expression of IL-1receptor antagonist rescues memory and neurogenesis impairments in an Alzheimer's disease model. *Neuropsychopharmacology* 2014; 39:411-24.
112. Chen SQ, Cai Q, Shen YY, Wang PY, Li MH, Teng GY. Neural stem cell transplantation improves spatial learning and memory via neuronal regeneration in amyloid- β precursor protein/presenilin 1/tau triple transgenic mice. *Am J Alzheimers Dis Other Dement* 2014; 29:142-9.
113. Ager RR, Davis JL, Agazaryan A, Benavente F, Poon WW, LaFerla FM, et al. Human neural stem cells improve cognition and promote synaptic growth in two complementary transgenic models of Alzheimer's disease and neuronal loss. *Hippocampus* 2015; 25:813-26.
114. Zhang Q, Wu HH, Wang Y, Gu GJ, Zhang W, Xia R. Neural stem cell transplantation decreases neuroinflammation in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *J Neurochem* 2016; 136:815-25.
115. Jin K, Xie L, Mao X, Greenberg MB, Moore A, Peng B, et al. Effect of human neural precursor cell transplantation on endogenous neurogenesis after focal cerebral ischemia in the rat. *Brain Res* 2011; 1374:56-62.
116. Song S, Kong X, Sava V, Cao C, Acosta S, Borlongan C, et al. Transient microneedle insertion into hippocampus triggers neurogenesis and decreases amyloid burden in a mouse model of Alzheimer's disease. *Cell Transplant* 2016; 25:1853-61.
117. Zhang W, Wang PJ, Sha HY, Ni J, Li MH, Gu GJ. Neural stem cell transplants improve cognitive function without altering amyloid pathology in an APP/PS1 double transgenic model of Alzheimer's disease. *Mol Neurobiol* 2014; 50:423-37.
118. Cui GH, Shao SJ, Yang JJ, Liu JR, Guo HD. Designer self-assemble peptides maximize the therapeutic benefits of neural stem cell transplantation for Alzheimer's disease via enhancing neuron differentiation and paracrine action. *Mol Neurobiol* 2016; 53:1108-23.
119. Marsh SE, Yeung ST, Torres M, Lau L, Davis JL, Monuki ES, et al. HuCNS-SC human NSCs fail to differentiate, form ectopic clusters, and provide no cognitive benefits in a transgenic model of Alzheimer's disease. *Stem Cell Reports* 2017; 8:235-48.
120. Wang F, Jia Y, Liu J, Zhai J, Cao N, Yue W, et al. Dental pulp stem cells promote regeneration of damaged neuron cells on the cellular model of Alzheimer's disease. *Cell Biol Int* 2017; 41:639-50.
121. Cui B, Li E, Yang B, Wang B. Human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cell transplantation for the treatment of spinal cord injury. *Exp Ther Med* 2014; 7:1233-6.
122. Garcia KO, Ornellas FL, Matsumoto PK, Patti CL, Mello LE, Frussa-Filho R, et al. Therapeutic effects of the transplantation of VEGF overexpressing bone marrow mesenchymal stem cells in the hippocampus of murine model of Alzheimer's disease. *Front Aging Neurosci* 2014; 6:30.
123. Danielyan L, Beer-Hammer S, Stolzing A, Schäfer R, Siegel G, Fabian C, et al. Intranasal delivery of bone marrow-derived mesenchymal stem cells, macrophages, and microglia to the brain in mouse models of Alzheimer's and Parkinson's disease. *Cell Transplant* 2014; 23:S123-39.
124. Matchynski-Franks JJ, Pappas C, Rossignol J, Reinke T, Fink K, Crane A, et al. Mesenchymal stem cells as treatment for behavioral deficits and neuropathology in the 5xFAD mouse model of Alzheimer's disease. *Cell Transplant* 2016; 25:687-703.
125. Lindvall O, Kokaia Z. Stem cells in human neurodegenerative disorders--time for clinical translation? *J Clin Invest* 2010; 120:29-40.

Review Article

Potential roles of Neurogenesis in Alzheimer's disease

Received: 22/06/2017 - Accepted: 23/07/2017

Farzin Neseri¹
Amir Mahmoud Ahmad-Zadeh¹
Sajad Sahab Negah^{1,2*}

1-Department of Neuroscience,
Mashhad University of Medical
Science, Mashhad, Iran.

2-Shefa Neuroscience Research
Center, Khatam Alanbia Hospital,
Tehran, Iran.

* Neuroscience Department,
Mashhad University of Medical
Sciences (MUMS),
Mashhad, Iran

Tel: 09129273021
Email: sahabnegahs@mums.ac.ir

Abstract

Introduction: Alzheimer's disease (AD) is the most common form of dementia among the elderly. Its pathohistological characteristics are the accumulation of extracellular β -amyloid protein and hyperphosphorylation of tau protein. This neurodegenerative disorder is assumed to start with synaptic dysfunction and chronic loss of neuronal cells. Researchers believe that neurogenesis appears in adulthood; therefore, replacement of the lost neurons can represent a therapeutic approach for the management and improvement of AD. The developing field of stem cell biology offers great therapeutic potential for chronic neurological conditions such as AD, particularly if joined with a multitargeted therapeutic approach. It has been shown that enriched environment positively affects patients' cognitive behaviors through various mechanisms, including modulation of neurogenesis.

Conclusion: The current advancements in neurogenesis, stem cells therapies, and environmental enrichment in AD are reviewed in this article, and the potential barriers to the use of these treatments for AD patients are discussed.

Keywords: Neurogenesis, Alzheimer's disease, Neural stem cells, Enriched environment

Acknowledgement: There is no conflict of interest.