مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد
دوره بیست و هشتم، شماره سه، خرداد ۱۳۹۹
تاریخ دریافت:۱۳۹۷/۴/۲۶
تاریخ پذیرش:۱۳۹۹/۲/۳

کاربرد سلول‌های بنیادی در درمان بیماری آلزایمر

یاسمن ابراهیمی‌کیا[۱]، شهرام دارابی*[۲]، فرزاد رجایی[۳]

مقاله مروری

مقدمه: بیماری آلزایمر (AD)، متداول‌ترین زوال عقل در جمعیت سالخورده است .آلزایمر یک اختلال دایمی و پیشروندهٔ مغز است که باعث بروز خسارات سنگین اجتماعی و مالی در سراسر جهان می‌شود، این بیماری با کاهش پیشرفت‌های نورون و اتصالات سیناپسی پس از رسوب پروتئین آمیلوئید بتا (Aβ) مشخص می‌شود. AD دارای علائمی مانند، توانایی ضعیف در درک یا استفاده نادرست از کلمات، عدم تعادل در راه رفتن و اختلال در عملکردهای اجرایی در حوزه برنامه‌ریزی، سفارش و تصمیم‌گیری است. به‌طورکلی، طبقه‌بندی AD به دو شکل خانوادگی و پراکنده است. درمان‌های جاری برای بیماران مبتلا به AD تنها می‌تواند علائم را کاهش دهد، اما نمی‌تواند به‌طورکامل از انحطاط عصبی جلوگیری کند، بنابراین هیچ بهبود دراز مدتی ایجاد نمی‌گردد. سلول‌های بنیادی سلول‌های نامتمایز هستند که دارای توانایی تولید بسیاری از انواع مختلف سلول‌ها در بدن می‌باشند. تعداد بسیاری از داده‌ها نشان‌دهنده پتانسیل درمانی سلول‌های بنیادی برای انواع بیماری‌های عصبی است. مطالعات متعدد نشان دادند که سلول‌های عصبی و گلیال با موفقیت از سلول‌های بنیادی مختلف تمایز یافته‌اند. در این مقاله مروری، به بررسی درمان‌های بیماری آلزایمر توسط انواع سلول‌های بنیادی پرداخته‌ایم.

واژه‌های کلیدی: سلول بنیادی، بیماری آلزایمر، آمیلوئید-β

ارجاع: ابراهیمی کیا یاسمن، دارابی شهرام ، رجایی فرزاد. **کاربرد سلول‌های بنیادی در درمان بیماری آلزایمر**. مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد ۱۳۹۹؛ ۲۸ (۳): ۴۱-۲۴۳۱.

۱-دانشجو، کارشناسی ارشد علوم تشریح، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران.
۲-دانشیار، دکترای تخصصی علوم تشریح، مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران.
۳- استاد، دکترای تخصصی بافت شناسی، مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران.
*(نویسنده مسئول)؛ تلفن: ۰۲۸۳۳۳۳۵۰۰۶، پست الکترونیکی: shahram2005d@yahoo.com، صندوق پستی :۱۴۶۹۸۷۷۵۱۵

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-25]

[DOI: 10.18502/ssu.v28i3.3741]

مقدمه

بیماری آلزایمر (AD) شایع‌ترین بیماری نورودژنرتیو وخیم (ND) است و باعث از بین رفتن ویژگی‌های ساختاری و عملکردی نورون‌ها می‌شود. گزارش شده است که AD پنجمین علت مرگ در میان افراد بالای ۶۵ سال است و میزان آن در ایالات متحده بیش از پنج میلیون مورد در هر سال (انجمن آلزایمر ۲۰۱۷) می‌باشد. سازمان بهداشت جهانی (WHO) برآورد کرده است که شیوع AD در سراسر جهان به میزان چهار برابر تا سال ۲۰۵۰ افزایش خواهد یافت (۱). بیماری آلزایمر یک بیماری پیش‌رونده است که علائم آن به‌صورت تدریجی شروع شده و به مرور زمان و طی چندین سال شدید می‌شوند. این بیماری بر عملکردهای مختلف مغز تأثیر می‌گذارد. اولین علامت آلزایمر معمولاً مشکلات جزئی مربوط به حافظه است. با پیشرفت بیماری، مشکلات حافظه تشدید شده و علائم بعدی به‌وجود می‌آیند که برخی از آن‌ها عبارتند از: گیجی، سردرگمی و گم شدن در مکان‌های آشنا، اختلال در تصمیم‌گیری و برنامه‌ریزی، اختلالات تکلمی و زبان و ... در بیماری آلزایمر ساختارهای پروتئینی کروی شکلی (اجسام آمیلوئیدی) در خارج نورون‌های برخی مناطق مغز و ساختارهای پروتئینی رشته‌ای در جسم سلولی نورون‌ها، تشکیل می‌شود (۲). آمیلوئید بتا (Aβ یا Abeta) شامل پپتیدهای ۳۶-۴۳ آمینو اسیدی هستند و جزء اصلی پلاک‌های آمیلوئیدی در مغز بیماران آلزایمری می‌باشند. این پپتیدها مشتق از پروتئین پیش‌ساز آمیلوئید (Amyloid APP Precursor Protein) است. این پروتئین در سلول‌های دستگاه عصبی بیان می‌شود و در اتصال سلول‌ها به هم، تماس سلول‌ها و اتصال به ماتریکس خارج سلولی و اسکلت سلولی نقش دارد. پلاک‌های پیری، از رشته‌های پروتئینی به‌نام اجسام آمیلوئید، و مقداری از پروتئین‌های دیگر به‌نام آپولیپوپروتئینE، سینوکلئین و آلفا-آنتی کیموتریپسین، تشکیل شده‌اند (۳). به‌نظر می‌رسد تشکیل این پلاک‌ها از عوامل اصلی ایجاد آلزایمر باشد. این پلاک‌ها باعث می‌شود که ارتباط بین سلول‌های عصبی قطع شده و در نهایت این سلول‌های عصبی مرده و بافت مغز از بین برود. برخی از مواد شیمیایی مهم مغز در بیماران مبتلا به آلزایمر کاهش می‌یابد. این انتقال‌دهنده‌های شیمیایی پیام، به انتقال سیگنال‌های اطراف مغز کمک می‌کنند. وقتی که این مواد در مغز کاهش می‌یابند، سیگنال‌ها به درستی منتقل نمی‌شوند. هنوز درمانی برای بیماری آلزایمر وجود ندارد اما با استفاده از داروها می‌توان سیر پیشرفت بیماری را کند کرد و از شدت اختلال حافظه و مشکلات رفتاری بیمار کاست (۴). پس از سال‌ها معاینات بالینی، فرضیه‌های موجود و درمان‌های دارویی، بیماری بدون درمان آلزایمر، به یکی از بزرگترین موانع پزشکی مدرن تبدیل شده است. اکنون تقاضای جهانی فراوانی برای درمان‌های جدید موثر وجود دارد. تکنیک‌های جدید درمان به‌وسیله سلول‌های بنیادی که نوروژنز را در بیماران AD کنترل می‌کند، چشم‌انداز تازه‌ای برای توسعه درمان بیماری AD فراهم ساخته است. سلول‌های بنیادی با توانایی تمایز به انواع دیگر سلول‌ها و قدرت تقسیم نامحدود و امکان استفاده از آن‌ها در روند سلول درمانی، به‌عنوان یک راهبرد موثر در درمان بیماری‌های عصبی شناخته می‌شوند. تحقیقات جهت درمان AD بر پایه پیوند سلول‌های بنیادی پیش‌ساز موجود در بافت مورد نظر یا استفاده از این سلول‌ها جهت جایگزینی سلول‌های بافت آسیب دیده یا کاهش اثر تخریبی حاصل از این بیماری بر بافت مغز تمرکز دارد. در این مطالعه مروری، به درمان AD توسط انواع مختلف سلول‌های بنیادی می‌پردازیم. در جدول ۱ تعدادی از مطالعات مرتبط در این زمینه گردآوری شده است.

روش بررسی

در این مطالعه با مرور بیش از ۵۰ مقاله مربوطه از بانک‌های اطلاعاتی معتبر مانند Pubmed, google scholar, SID, ISC، scopus و با کلید واژه‌های Stem cells, Parkinson Disease, Dopaminergic Neurons، به بررسی منابع مختلف سلول‌های بنیادی برای درمان AD و معایب و مزایای آن‌ها پرداختیم. مقالاتی که به زبان غیر انگلیسی بودند، از مطالعه خارج شدند.

سلول درمانی برای بیماری آلزایمر

سلول‌های بنیادی سلول‌های اولیه‌ای هستند که توانائی تبدیل و تمایز به انواع مختلف سلول‌های انسانی را دارند و از

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-25]

[DOI: 10.18502/ssu.v28i3.3741]

آن‌ها می‌توان در تولید سلول‌ها و نهایتاً بافت‌های مختلف در بدن انسان استفاده کرد. در واقع در در کلیه بافت‌های بدن نوعی از سلول‌های بنیادی یافت می‌شود که توانایی تبدیل به سلول‌های تخصص یافته همان بافت را دارند و در موقع اختلال بافتی، دست به کار شده و تکثیر پیدا می‌کنند و به دلیل داشتن همین توانایی به آن‌ها " سلول بنیادی" می‌گویند (۵). پیشرفت‌های بشر در زمینه تولید، تکثیر و تمایز سلول‌های بنیادی، این امید را به وجود آورده است که بتوان از این سلول‌ها در مداوای ضایعات عصبی مانند قطع نخاع و بیماری‌های عصبی همچون آلزایمر، پارکینسون، MS و غیره نیز بهره برد. در این مورد نیز پس از تهیه سلول‌های بنیادی از شخص موردنظر، آن‌ها را به سلول عصبی تبدیل نموده و برای ترمیم یا مداوا مورد استفاده قرار می‌دهند. سلول درمانی می‌تواند فرصتی برای درمان AD یا تاخیر در پیشرفت آن را فراهم کند و بتواند با چندین عامل درگیر در پاتوژنز بیماری مقابله کند (۶).

سلول‌های بنیادی مزانشیمی(MSCs)

سلول‌های بنیادی مزانشیمی استفاده گسترده‌ای در درمان‌های سلولی، به‌علت دسترسی آسان به آن‌ها، کشت سلولی سریع در شرایط آزمایشگاهی، عدم وجود محدودیت‌های اخلاقی نسبت به‌سلول‌های بنیادی جنینی و هم‌چنین استفاده بالقوه از آن‌ها به‌عنوان یک پیوند اتولوگ، که مانع از رد پیوند و یا عوارض جانبی مرتبط با سرکوب ایمنی می‌شود، دارند (۷). MSCها را می‌توان از طیف متنوعی از بافت‌ها مانند مغز استخوان (BM)، خون بند ناف (UCB)، بافت چربی، جفت و ... به‌دست آورد. در اختلالات مغزی، رساندن دارو نیاز به گذر از blood–brain barrier BBB دارد، MSCها می‌توانند از BBB عبور و به محل آسیب برسند (۸). با توجه به در دسترس بودن آن‌ها نسبت به NSCها، MSCها ممکن است یک منبع امیدوار کننده برای درمان به وسیله سلول‌های بنیادی باشند. اما یک اشکال وجود دارد که آن‌ها تنها می‌توانند تعداد محدودی از دودمان‌های سلولی را ایجاد کنند و بقای محدود و نیمه‌عمر کوتاهی پس از پیوند دارند، که البته بسته به جمعیت سلول‌های اهداکننده و مکان‌های برداشت و کشت سلولی‌شان، متفاوت است. در مدل‌های حیوانی، MSCهای پیوند شده دست‌خوش تمایز به انواع مختلف سلول‌های عصبی، افزایش غلظت‌های موضعی انتقال دهنده عصبی استیل کولین، BDNF Brain-derived neurotrophic factor و NGF Nerve growth factor شدند (۹). اثرات پاراکرین MSCها، از جمله تولید فاکتورهای رشد و سیتوکین‌های ضد التهابی و تنظیمات ضدآپوپتوزی، باعث بازسازی عصبی و میلین‌سازی می‌شود. MSCها احتمالاً اثرات فاگوسیتی را بر روی پلاک‌های Aβ غیرطبیعی و هم‌چنین تاثیرات ضدالتهابی در مغز AD از طریق میکروگلیاها، جلوگیری از مرگ عصبی و افزایش تمایز نورونی را اعمال می‌کنند. با این حال، نقطه زمان خاصی که برای اعمال MSCها نیاز است، باید روشن گردد، زیرا شرایط در مغز AD از یک مرحله تا مرحله بعد متفاوت است (۱۰). با این حال، تا به امروز شواهد کمی برای بلوغ عملکردی یا سیناپسی نورون‌های حاصل از MSC در بدن وجود دارد. علاوه بر این، پیوند واقعی سلول‌های MSC به بدن، میزان پایین تمایز نورون‌ها و تمایل به تشکیل سلول‌های گلیالی را در شرایط in vivo نشان داده است. در یک مطالعه ۹ بیمار دارای علائم بیماری آلزایمر انتخاب و به دو گروه تقسیم شدند. سلول‌های بنیادی از بند ناف انسان گرفته شده و به یک گروه دوز پایین ($۱۰^۶$× ۳سلول) و دیگری دوز بالا ($۱۰^۶$× ۶سلول) در ناحیه هیپوکامپ تزریق شد. طی ۲۴ ماه پیگیری تغییری در علائم بیماری و در پاتولوژی AD مشاهده نشد. بنابراین اثرات MSCs، که اغلب در مدل‌های حیوانات AD گزارش شده است، در انسان مشخص نیست (۹).

سلول‌های بنیادی پرتوان (iPSCs)

سلول‌های تمایز یافته می‌توانند با برنامه‌ریزی دوباره به‌سلول‌های بنیادی تبدیل شوند. تولید سلول‌های بنیادی پرتوان القا شده (iPSCs) انقلابی در حوزه پزشکی به‌وجود آورد. سلول‌های بنیادی پرتوان علاوه بر توانایی تکوین به دو لایه جفتی، قادرند به سه لایه زاینده (اندودرم، مزودرم و اکتودرم) نیز تکوین یابند. Takahashi و Yamanaka پیشگام تولید

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-25]
[DOI: 10.18502/ssu.v28i3.3741]

سلول‌های بنیادی پرتوان در انسان‌ها با القای آن‌ها از فیبروبلاست‌ها بوده‌اند (۱۱). iPSCs می‌توانند از انواع متفاوت سلول‌های جنینی و بالغ، به‌واسطه بیان مجموعه‌ای از عامل‌های رونویسی ایجاد شوند، این فناوری پژوهشگران را قادر ساخت تا سلول‌های تمایزیافته را از فرد خاصی گرفته و به رده‌های سلولی دیگر برای آن شخص تبدیل کنند (۱۲). یکی از مزایا استفاده از iPSCها این است که می‌توان آن‌ها را از بیماران سالمند تهیه کرد که برای مطالعه بیماری‌های تهاجمی عصبی مانند آلزایمر (AD) و بیماری پارکینسون (PD) سودمند است. در حالی‌که استفاده از iPSCها در مدل‌های AD یک چشم‌انداز امیدوار کننده است، اما مسائل و محدودیت‌های اخلاقی و علمی در زمینه استفاده از آن‌ها وجود دارد. ملاحظات اخلاقی استفاده از iPSC شبیه به استفاده از سلول‌های بنیادی جنینی است، زیرا iPSCها توانایی ایجاد گامت‌ها را دارند که در نهایت ممکن است در یک محیط آزمایشگاهی مقدمه‌ای برای ایجاد کلونی افراد در آینده باشد (۲). هم‌چنین نگرانی‌ها در مورد ایجاد جهش‌های مضر در طی روند القاء تشکیل iPSCها از سلول‌های بالغ وجود دارد. تصور می‌شود چنین جهش‌هایی ناشی از رترو ویروس‌هایی باشد که برای تولید iPSCها استفاده می‌شوند. در رابطه با واکنش‌های ایمنی، تحقیقات مربوط به iPSCs نتایج متضادی نشان داده‌اند. برخی مطالعات حیوانی هیچ واکنش ایمنی در برابر Ipscهای پیوندی، تشخیص ندادند. در حالی‌که در برخی دیگر ناسازگاری بافتی اصلی (MHC) میان سلول‌های اهداکننده و پذیرنده مشاهده شده است (۱۳). سوالات بدون پاسخ مربوط به ایمنی iPSCs، باید قبل از هرگونه آزمایش بالینی بررسی گردد. در مطالعات قبلی که از دو مدل iPS (FAD,SAD) استفاده گردیده نتایج متفاوتی به‌دست آمده است. در سلول‌های iPS تولید شده از فیبروبلاست‌های بیماران FAD (آلزایمر با زمینه خانوادگی) با جهش در PS1 (A246E) و PS2 (N141I) ، نسبت A42 به Aβ40 به‌طور قابل‌توجهی افزایش یافت. در مقابل، سلول‌های iPS تولید شده از فیبروبلاست‌های بیماران SAD (آلزایمر بدون زمینه خانوادگی) سطح قابل‌توجهی از Aβ40، فسفوریلاسیون Tau در Thr 231 و GSK-3β فعال را نشان دادند. از یک منظر کلی، هرچند استفاده از iPSCها برای درمان AD هنوز یک زمینه در حال ظهور است (۱۴)، تعدادی از مطالعات در ده سال گذشته اطلاعات مفیدی در مورد پاتوژنز AD ایجاد کرده‌اند. مدل‌های مطالعه FAD / SAD به طور مداوم در حال توسعه و بهبود می‌باشد، پتانسیل iPSCها برای درمان بیماران مبتلا به AD بسیار زیاد است اما بدون مشکل نیست. در حال حاضر چالش این است که از چنین مدل‌هایی استفاده کرد تا بتوان به مطالعه تعامل بین Aβ، پاتولوژی Tau و تخریب‌های عصبی پرداخت (۱۵).

سلول‌های بنیادی عصبی (NSCs)

سلول‌های بنیادی عصبی در نواحی مختلفی از سیستم عصبی مرکزی در حال تکامل و بالغ وجود دارند. این سلول‌ها تمایز نیافته بوده و علاوه بر تجدید خود، قادرند سلول‌های عصبی و گلیال را تولید کنند. علاوه بر تولید انواع مختلفی از سلول‌های عصبی، سلول‌های بنیادی عصبی قادر به تولید سلول‌های سایر بافت‌ها نیز می‌باشند. در مقایسه با سلول‌های بنیادی جنینی، سلول‌های بنیادی بالغ در درمان بیماری‌های عصبی بیشتر کاربرد دارند؛ زیرا استفاده از سلول‌های بنیادی جنینی با مشکلات اخلاقی روبه‌روست و نوعی پیوند آلوگرافت محسوب می‌شود که خطر بروز تومور را بالا می‌برد (۱۶). با احتساب این موارد، استفاده از سلول‌های بنیادی بالغ در اولویت است. از طرفی، تزریق فاکتورهایی مثل عامل پایه رشد فیبروبلاست‌ها (bFGF) و عامل رشد اپیدرمی (EGF) نیز در القاء عصب‌زایی دخیل هستند و ممکن است در ترمیم آسیب عصبی مفید باشند. NSCs پس از پیوند با ترشح فاکتورهای رشد موجب افزایش نوروژنز و بهبود عملکرد در بیماران AD می‌شود. پتانسیل تقسیم و تمایز NSC در هر دو محیط in vitro و in vivo تأیید شده است. اگر چه ظرفیت‌های تمایز آن‌ها در مقایسه با MSCs و iPSC محدود است، اما NSCها نامزدهای ایده‌آلی برای جایگزینی نورون در مغز انسان به دلیل خطرات نسبتاً کم خود را در تومورزایی و واکنش‌های ایمنی هستند. بیان ژن محافظت نورونی seladin-1 در NSCهای مغز

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-25]

[DOI: 10.18502/ssu.v28i3.3741]

AD کاهش می‌یابد (۱۷). این سلول‌ها مستعد ابتلا به استرس اکسیداتیو و مرگ سلولی هستند و ممکن است توسط BM-MSCهای انسانی که در آن‌ها سطح بالایی از seladin-1 یافت شده است، محافظت شوند (۱۸). در مدل‌های حیوانی، بیان بیش از حد نورون‌های کولینرژیک مشتق شده از NSC و کولین استیل ترانسفراز (ChAT) عملکردهای شناختی و یکپارچگی سیناپسی را بهبود بخشید (۱۹). چندین مطالعه نشان داده که پیوند NSC به هیپوکامپ با بهبود انعطاف‌پذیری سیناپسی و تضعیف بیان سیتوکین‌های ضدالتهابی در مدل‌های AD، نقص‌های شناختی را بهبود می‌بخشد. در مطالعه‌ای، پس از تزریق hNSCs به‌مدل‌های موش آلزایمری، بهبود نسبی ایجاد گردید و هیچ یافته نامطلوبی ۳-۲ ماه پس از پیوند مشاهده نشد و پروسه پیوند هیچ عارضه جانبی مضر به همراه نداشت. هم‌چنین hNSCs فاکتورهای تروفیک شامل نوروتروفین‌ها (BDNF، NTF3، NTF4، NGF، VEGF، FGF2 و GDNF) را بیان کردند که باعث فعال شدن Akt فعال وابسته به Trk شد (۲۰). بسیاری از مطالعات نشان دادند که Hnscهای پیوند شده به بیماران با بیماری‌های مختلف عصبی، به‌طور عمده به استروسیت‌ها تمایز می‌یابند. با این حال، چندین مطالعه دیگر عدم تمایز hNSCها را پس از پیوند خبر داد. پیوند hNSC فسفوریلاسیون tau ، تولید Aβ، تراکم سیناپسی و بقای سلولی در مغز AD را تحت تاثیر قرار می‌دهد و این مکانیسم‌های مولکولی احتمالاً در بهبود حافظه فضایی در بیماران AD دخیل است (۲۱). منطقی است که تصور شود سلول‌های پیوند شده توانمندی‌های درمانی خود را از طریق تأثیرگذاری در مناطق دور از محل تزریق اولیه سلول انجام دهند، این فرایند به وسیله مهاجرت و یا آزادسازی فاکتورهای منتشر، صورت می‌گیرد. گزارش‌ها حاکی از آن است که NSCها نه‌تنها طیف وسیعی از فاکتورهای تروفیک را (که باعث مهار فسفوریلاسیون tau می‌شود) بیان می‌کنند، بلکه تولید Aβ و مرگ سلولی را نیز محدود می‌کنند. بنابراین، انتظار می‌رود که hNSC پیوند شده با بیان این فاکتورها و با استفاده از مکانیسم‌های چندگانه با سلول‌های میزبان ارتباط برقرار کرده و موجب بهبود عملکرد در نقص‌های شناختی بیمار شوند (۲۲, ۲۰).

بحث

تاکنون درمان بیماری آلزایمر معمولاً برای بهبود عملکرد شناختی بیماران توسعه یافته است. مشکل این است که این روش‌های درمانی فقط تشدید علائم را به تاخیر می‌اندازد و انتظار می‌رود که تحقیق برای یافتن بهبود کامل بیماری آلزایمر ادامه یابد. اکثر شرکت‌های درمانی در سراسر جهان در حال توسعه درمان برای بیماری آلزایمر هستند (۲۳). هم‌چنین، انواع درمان‌ها برای بیماری آلزایمر مانند محصولات طبیعی و درمان با سلول‌های بنیادی در کره جنوبی نیز توسعه یافته است. به‌عنوان مثال، انتظار می‌رود که هورمون جنسی استروئیدی از جمله استروژن بر روی مغز عمل کند و هم‌چنین در درمان پوکی استخوان، سرطان سینه و غیره نیز استفاده گردد. امروزه تحقیقات و توسعه مرتبط با بیماری آلزایمر به‌طور گسترده‌ای در حال انجام است و تلاش‌های قابل‌توجهی برای بررسی عوامل خطر بیماری آلزایمر اختصاص داده شده است (۲۴). این امر عمدتاً در مورد آسیب‌های عصبی مانند کاهش استحکام استیل کولین (انتقال‌دهنده‌عصبی)، رسوب بتا آمیلوئید، فسفوریلاسیون بیش از حد پروتئین TAU است. با کاهش فعال‌سازی کولین‌استیل‌ترانسفراز در قشر مغزی، هیپوکامپ، استیل‌کولین را کاهش می‌دهد و موجب اختلال در تشخیص و عملکرد شناختی گردد. چالش‌های اصلی مواجهه با توسعه درمان AD عبارتند از عدم وجود مدل‌های حیوانی خوب که بتوانند به‌طور کامل پروسه بیماری و علائم را، به‌ویژه در مدل SAD نشان دهند، و هم‌چنین عدم وجود مشخصه‌های زیستی مناسب برای تشخیص و ردیابی پیشرفت AD. از سوی دیگر، تشکیل و تجمع Aβ و Tau، و هم‌چنین استرس ER، PrPC، استرس اکسیداتیو و اختلال در عملکرد سلول‌های گلیال همه در توسعه AD نقش دارند و تمام آن‌ها به‌طور مستقیم و یا غیرمستقیم در پاتوژنز و پیشرفت AD موثر هستند (۲۵). بنابراین مطالعه بر روی یک مدل مناسب AD همراه با چالش‌های فراوان می‌باشد.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-25]

[DOI: 10.18502/ssu.v28i3.3741]

درمان با سلول‌های بنیادی برای AD، امیدواری‌های فراوانی را به همراه دارد (جدول۱)، اما همچنان در حال توسعه است. سلول‌های پیوند شده قادر به تولید و ترشح مواد در بافت میزبان هستند. این سلول‌ها هم‌چنین می‌توانند برای تولید موادی که به طور جزئی جمعیت NSCهای خاموش را در SGZ و SVZ فعال می‌کنند، طراحی شده و موجب بهبود علائم AD و جلوگیری از آپوپتوز سلولی شوند (۱۹). NSCهای مشتق شده از مغز انسان، مهاجرت گسترده، جذب شدید، بقای طولانی مدت و تمایز به انواع سلول‌های عصبی CNS را نشان می‌دهند، هر چند که بیشتر سلول‌ها پس از پیوند در یک حالت نابالغ باقی می‌مانند. پیوند hNSC نه‌تنها تسریع در عملکرد سیناپسی و فعالیت ضدآپوپتوزی را از طریق فاکتورهای تروفیک تسهیل می‌کند، بلکه باعث کاهش فسفوریلاسیون Tau نیز می‌شوند. بنابراین، hNSCs یک استراتژی درمانی بسیار امن و موثر برای درمان AD با تعدیل سیستم‌های پیچیده مغز با استفاده از مکانیسم‌های مختلف است (۲۶). پیوند سلول‌های بنیادی عصبی هم‌چنین به‌عنوان روشی برای انتقال عوامل درمانی مانند نیریلیزین، آنزیم پایین آورنده انسولین، پالسمین و کاتپسین B مورد استفاده قرار می‌گیرد تا سطح آمیلوئید بتا را در مدل موش آلزایمری کاهش دهد. با این‌حال در مطالعات گذشته، بهبود علائم و عملکردهای شناختی پس از پیوند hNSC در طولانی‌مدت حفظ نشده است؛ لذا مزایای طولانی‌مدت پیوند hNSC هنوز معلوم نیست. در حال حاضر درمان‌های مبتنی بر MSC به آزمایشات بالینی انسانی رسیده و نتایج امیدوار کننده‌ای را نیز در پی داشته است. در این آزمایشات از سلول‌های مغز استخوان یا چربی خود فرد استفاده می‌کنند تا خطر رد شدن، عوارض جانبی یا واکنش‌های آلرژیک را به‌همراه نداشته باشد (۲۷). با ظهور تکنولوژی سلول‌های بنیادی و توانایی تبدیل سلول‌های بنیادی به انواع مختلف نورون‌های سیستم عصبی مرکزی و سلول‌های گلیال، برخی موفقیت‌ها در زمینه درمان با سلول بنیادی در مدل‌های حیوانی آلزایمر انجام شده است. با توجه به امیدبخش بودن مطالعات پیش‌کلینیکی، بسیاری از مراحل قبل از درمان با سلول‌های بنیادی به‌طور موفقیت‌آمیزی می‌تواند برای درمان بیماری آلزایمر و اختلالات وابسته به آن استفاده شود. به‌طور مثال بر طبق مطالعات تصور می‌شود که با مهندسی پیوند نورون‌های بینابینی به‌طور ژنتیکی، می‌توان ترشح فاکتورهای نوروتروفیکی را تحریک کرد.

جدول ۱: درمان بیماری آلزایمر به وسیله‌ی انواع گوناگون سلول‌های بنیادی

شماره	محقق و منبع	نوع سلول بنیادی	نمونه مورد مطالعه	نتایج
۱.	لی و همکارانش (۲۸)	سلول بنیادی مزانشیمی مشتق از بند ناف	موش‌های ترانس‌ژنیک PS1 و APP	بهبود یادگیری و شناخت فضایی و حافظه توسط فعال‌سازی میکروگلیاها. کاهش بیان Aβ مشاهده شد.
۲.	بلورتون جونز و همکارانش (۲۹)	سلول‌های بنیادی عصبی	موش‌های ترانس‌ژنیک (3xTg-AD) که PS-1، tau و APP را بیان می‌کنند	فقدان حافظه فضایی و یادگیری توسط BDNF بهبود یافته است. افزایش تراکم سیناپسی رخ داد.
۳.	لینلین‌هان و همکارانش (۳۰)	سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از مغز استخوان	موش‌های ترانس‌ژنیک PS1 و APP	تنظیمات میکرو RNAهای let-7f-5p در MSCها باعث کاهش آپوپتوز ناشی از $A\beta_{25-35}$ به‌وسیله کاهش سطح caspase-3 شد. اثر محافظتی let-7f-5p بر بقاء MSCهای پیوند شده با هدف قرار دادن کاسپاز ۳ در مدل‌های AD نشان داده شد.
۴.	ژنگ و همکارانش (۳۱)	سلول‌های بنیادی عصبی	موش‌های ترانس‌ژنیک PS1 و APP	افزایش بیان پروتئین‌های سیناپسی از جمله سیناپتوفیزین synaptophysin و GAP-43. بهبود اختلالات شناختی.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-25]
[DOI: 10.18502/ssu.v28i3.3741]

۵.	دانگ‌هیون‌کیم و همکارانش (۳۲)	سلول بنیادی مزانشیمی مشتق از بند ناف	موش‌های ترانس‌ژنیک PS1 و APP و موش‌های C57BL/6	تجویز HUBC-MSCها به‌طور قابل‌توجهی بیان مارکرهای وزیکولی سیناپسی، از جمله سیناپتوفیزین را افزایش دادند که در بیماران مبتلا به AD کاهش یافته است. علاوه بر این، فعالیت سیناپسی in vitro از طریق GDF-15 ارتقا پیدا کرد. این یافته‌ها نشان می دهد که تزریق مکرر hUCB-MSC به cisterna magna باعث افزایش نورون‌زایی در هیپوکامپ بالغین و افزایش فعالیت سیناپسی از طریق فاکتور پاراکرین GDF-15 می‌شود.
۶.	ون و همکارانش (۳۳)	سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از مغز استخوان	موش‌های ترانس‌ژنیک PS1 و APP	پلاک‌های سال‌خورده کاهش یافته بود. بیان پروتئینی DeltaNp73 به‌طور قابل‌توجهی افزایش یافته بود. عملکرد بهتر در پیچ و خم آب موریس مشاهده شد.
۷.	مارئی و همکارانش (۳۴)	سلول‌های بنیادی عصبی مشتق از بولب بویایی انسان	موش مدل AD القا شده توسط Ibotenic acid	سلول‌ها برای بیان فاکتورهای رشد عصبی مهندسی شدند. توانایی‌های شناختی پیشرفت پیدا کرد. نتایج نشان داد که OBNSC olfactory bulb neural stem cellsهای انسانی NGF را بیان می‌کنند، و این عمل نقص‌های شناختی مرتبط با ضایعات ناشی از Ibotenic acid IBO را در موش‌های صحرایی AD بهبود می‌بخشد.
۸.	ایسراییل و همکارانش (۳۵)	سلول‌های بنیادی پرتوان القا شده	دو بیمار انسان مبتلا به آلزایمر ارثی	به‌طور قابل‌توجهی مارکرهای آسیب‌شناختی آمیلوئیدβ (۱-۴۰)، فسفو-تائو (Thr 231) و aGSK-3β پس از پیوند افزایش یافت. ثابت شد که فناوری iPSC می‌تواند برای ردیابی فنوتیپ‌های مرتبط با بیماری آلزایمر مورد استفاده قرار گیرد، حتی اگر دهه‌ها بعد، بیماری در فرد اشکار شود.

نتیجه گیری

درمان با سلول‌های بنیادی، یک مبحث تحقیقاتی در حال پیشرفت است که دارای توان بالقوه زیادی برای درمان بیماری‌های مختلف مانند اختلالات عصبی می‌باشد. تا به امروز، تکنولوژی سلول‌های بنیادی تنها در مراحل تکمیلی خود است و شواهد بیشتری برای پاسخ به این سوالات کلیدی نیاز است: کدام نوع سلول‌ها در درمان یا حتی جلوگیری از AD مناسب‌تر است، زمان مطلوب برای شروع درمان سلولی کدام است، در چه مرحله‌ای از AD قابلیت درمان وجود دارد، چه تعداد سلول مورد نیاز است، چگونه اغلب بیماران AD باید درمان شوند و اما پیشرفت‌های سریع همراه با دانش دهه‌های گذشته تحقیق در مورد AD نشان دهنده استفاده بالقوه این نوع درمان برای AD در آینده است.

سپاس‌گزاری

با تشکر و قدردانی فراوان از اساتید محترم گروه آناتومی دانشکده پزشکی به پاس راهنمایی ها و زحمات بی پایانشان، و هم‌چنین دانشگاه علوم پزشکی قزوین که امکان این مطالعه را فراهم ساختند.

تعارض در منافع: وجود ندارد.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-25]

[DOI: 10.18502/ssu.v28i3.3741]

References:

1- Baig MH, Ahmad K, Rabbani G, Choi I. ***Use of Peptides for the Management of Alzheimer's Disease: Diagnosis and Inhibition***. Front Aging Neurosci 2018; 10: 21.

2- Engel M, Do-Ha D, Munoz SS, Ooi L. ***Common Pitfalls of Stem Cell Differentiation: A Guide to Improving Protocols for Neurodegenerative Disease Models and Research***. Cell Mol Life Sci 2016; 73(19): 3693-709.

3- Jones SV, Kounatidis I. ***Nuclear Factor-Kappa B and Alzheimer Disease, Unifying Genetic and Environmental Risk Factors from Cell to Humans***. Front Immunol 2017; 8: 1805.

4- Shen Z, Li X, Bao X, Wang R. ***Microglia-Targeted Stem Cell Therapies for Alzheimer Disease: A Preclinical Data Review.*** J Neurosci Res 2017; 95(12): 2420-9.

5- Lee JH, Oh IH, Lim HK. ***Stem Cell Therapy: A Prospective Treatment for Alzheimer's Disease***. Psychiatry Investig 2016; 13(6): 583-9.

6- Song HJ, Kim TH, Lee HH, Kim JM, Park YJ, Lee A, et al. ***Cell Therapy Products in Alzheimer Disease.*** J Menopausal Med 2017; 23(1): 1-4.

7- Ra JC, Shin IS, Kim SH, Kang SK, Kang BC, Lee HY, et al. ***Safety of Intravenous Infusion of Human Adipose Tissue-Derived Mesenchymal Stem Cells in Animals and Humans***. Stem Cells Dev 2011; 20(8): 1297-308.

8- Lee J, Kuroda S, Shichinohe H, Ikeda J, Seki T, Hida K, et al. ***Migration and Differentiation of Nuclear Fluorescence-Labeled Bone Marrow Stromal Cells after Transplantation into Cerebral Infarct and Spinal Cord Injury in Mice.*** Neuropathology 2003; 23(3): 169-80.

9- Kim KS, Kim HS, Park JM, Kim HW, Park MK, Lee HS, et al. ***Long-Term Immunomodulatory Effect of Amniotic Stem Cells in an Alzheimer's Disease Model***. Neurobiol Aging 2013; 34(10): 2408-20.

10- Naaldijk Y, Jager C, Fabian C, Leovsky C, Bluher A, Rudolph L, et al. ***Effect of Systemic Transplantation of Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells on Neuropathology Markers in APP/PS1 Alzheimer Mice.*** Neuropathol Appl Neurobiol 2017; 43(4): 299-314.

11- Taipa R, Brochado P, Robinson A, Reis I, Costa P, Mann DM, et al. ***Patterns of Microglial Cell Activation in Alzheimer Disease and Frontotemporal Lobar Degeneration***. Neurodegener Dis 2017; 17(4-5): 145-54.

12- Gomes KM, Costa IC, Santos JF, Dourado PM, Forni MF, Ferreira JC. ***Induced Pluripotent Stem Cells Reprogramming: Epigenetics and Applications in the Regenerative Medicine***. Rev Assoc Med Bras (1992) 2017;63(2): 180-89.

13- Rathod R, Surendran H, Battu R, Desai J, Pal R. ***Induced Pluripotent Stem Cells (Ipsc)-Derived Retinal Cells in Disease Modeling and Regenerative Medicine***. J Chem Neuroanat 2019; 95: 81-88.

14- Takayama K, Akita N, Mimura N, Akahira R, Taniguchi Y, Ikeda M, et al. ***Generation of Safe and Therapeutically Effective Human Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Hepatocyte-Like Cells for Regenerative Medicine.*** Hepatol Commun 2017; 1(10): 1058-69.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-25]

[DOI: 10.18502/ssu.v28i3.3741]

15- Chandrasekaran A, Avci HX, Leist M, Kobolak J, Dinnyes A. ***Astrocyte Differentiation of Human Pluripotent Stem Cells: New Tools for Neurological Disorder Research***. Front Cell Neurosci 2016; 10: 215.

16- 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(7): 813-26.

17- Blurton-Jones M, Kitazawa M, Martinez-Coria H, Castello NA, Muller 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(32): 13594-9.

18- Waldau B, Shetty AK. ***Behavior of Neural Stem Cells in the Alzheimer Brain***. Cell Mol Life Sci 2008; 65(15): 2372-84.

19- Park D, Yang YH, Bae DK, Lee SH, Yang G, Kyung J, et al. ***Improvement of Cognitive Function and Physical Activity of Aging Mice by Human Neural Stem Cells Over-Expressing Choline Acetyltransferase***. Neurobiol Aging 2013; 34(11): 2639-46.

20- Lee IS, Jung K, Kim IS, Lee H ,Kim M, Yun S, et al. ***Human Neural Stem Cells Alleviate Alzheimer-Like Pathology in a Mouse Model.*** Mol Neurodegener 2015; 10: 38.

21- Kim SU, Lee HJ, Kim YB. ***Neural Stem Cell-Based Treatment for Neurodegenerative Diseases***. Neuropathology 2013; 33(5): 491-504.

22- Li B, Gao Y, Zhang W, Xu JR. ***Regulation and Effects of Neurotrophic Factors after Neural Stem Cell Transplantation in a Transgenic Mouse Model of Alzheimer Disease***. J Neurosci Res 2017; 96(5): 828-40.

23- Lin L, Zheng LJ, Zhang LJ. ***Neuroinflammation, Gut Microbiome, and Alzheimer's Disease***. Mol Neurobiol 2018; 55(11): 8243-50.

24- Swanson A, Wolf T, Sitzmann A, Willette AA. ***Neuroinflammation in Alzheimer's Disease: Pleiotropic Roles for Cytokines and Neuronal Pentraxins***. Behav Brain Res 2018; 347: 49-56.

25- Martinez-Morales PL, Revilla A ,Ocana I, Gonzalez C, Sainz P, McGuire D, et al. ***Progress in Stem Cell Therapy for Major Human Neurological Disorders.*** Stem Cell Rev 2013; 9(5): 685-99.

26- Spencer B, Potkar R, Metcalf J, Thrin I, Adame A, Rockenstein E, et al. ***Systemic Central Nervous System (CNS)-Targeted Delivery of Neuropeptide Y (NPY) Reduces Neurodegeneration and Increases Neural Precursor Cell Proliferation in a Mouse Model of Alzheimer Disease***. J Biol Chem 2016; 291(4): 1905-20.

27- Oh SH, Kim HN, Park HJ, Shin JY, Lee PH. ***Mesenchymal Stem Cells Increase Hippocampal Neurogenesis and Neuronal Differentiation by Enhancing the Wnt Signaling Pathway in an Alzheimer's Disease Model.*** Cell Transplant 2015; 24(6): 1097-109.

28- Lee HJ, Lee JK, Lee H, Carter JE, Chang JW, Oh W, et al. ***Human Umbilical Cord Blood-Derived Mesenchymal Stem Cells Improve Neuropathology***

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-25]

[DOI: 10.18502/ssu.v28i3.3741]

and Cognitive Impairment in an Alzheimer's Disease Mouse Model through Modulation of Neuroinflammation. Neurobiology Aging 2012; 33(3): 588-602.

29- Blurton-Jones M, Kitazawa M ,Martinez-Coria H, Castello NA, Müller F-J, Loring JF, et al. ***Neural Stem Cells Improve Cognition via Bdnf in a Transgenic Model of Alzheimer Disease***. Proc National Acad Sci 2009; 106(32): 13594-9.

30- Han L, Zhou Y, Zhang R, Wu K ,Lu Y, Li Y, et al. ***Microrna Let-7f-5p Promotes Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells Survival by Targeting Caspase-3 In Alzheimer Disease Model***. Frontiers in Neurosci 2018; 12: 333.

31- Zhang W, Wang G, Wang P, Zhang Q, Sha SH. ***Effects of Neural Stem Cells on Synaptic Proteins and Memory in a Mouse Model of Alzheimer's Disease***. J Neurosci Res 2014; 92(2): 185-94.

32- Kim DH, Lee D, Chang EH, Kim JH, Hwang JW, Kim J-Y, et al. ***GDF-15 Secreted from Human Umbilical Cord Blood Mesenchymal Stem Cells Delivered through the Cerebrospinal Fluid Promotes Hippocampal Neurogenesis and Synaptic Activity in an Alzheimer's Disease Model***. Stem Cells Dev 2015; 24(20): 2378-90.

33- Wen S-R, Qi H-P, Ren Y-J, Liu G-J, Gong F-C, Zhong H, et al. ***Expression of Deltanp73 in Hippocampus of APP/PS1 Transgenic Mice Following GFP-Bmscs Transplantation***. Neurol Res 2011; 33(10): 1109-14.

34- Marei HE, Farag A, Althani A, Afifi N, Abd-Elmaksoud A, Lashen S, et al. ***Human Olfactory Bulb Neural Stem Cells Expressing Hngf Restore Cognitive Deficit in Alzheimer's Disease Rat Model***. J Cell Physiol 2015; 230(1): 116-30.

35- Israel MA, Yuan SH, Bardy C, Reyna SM, Mu Y, Herrera C, et al. ***Probing Sporadic and Familial Alzheimer's Disease Using Induced Pluripotent Stem Cells.*** Nature 2012; 482(7384): 216-20.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-25]

[DOI: 10.18502/ssu.v28i3.3741]

Journal of Shahid Sadoughi University of Medical Sciences
Vol 28| NO 3 | June 2020
Received: 17 Jul 2018
Accepted: 22 Apr 2020

Roles of Stem Cells in the Treatment of Alzheimer's Disease

Yasaman Ebrahimikia[1], ShahramDarabi[†2], Farzad Rajaei[3]

Review Article

Introduction: Alzheimer disease (AD), known to be a leading cause of dementia that causes heavy social and financial burdens worldwide, characterized by progressive loss of neurons and synaptic connectivity after depositions of amyloid-β (Aβ) protein.AD manifests as an impaired ability to comprehend or use words, poor coordination and gait, and impaired executive functions in the realms of planning, ordering and making judgments. Generally, classification of AD includes familial and sporadic AD. Current therapies for AD patients can only alleviate symptoms, but cannot deter the neural degeneration, thus providing no long-term recovery. Stem cells are undifferentiated cells that have a potential to produce many different cell types in the body. A vast amount of data indicates the potential of stem cell therapy for various neurological diseases. Several studies revealed that neurons and glial cells have successfully been differentiated from various stem cells. Thus, in this article, we review the treatment of Alzheimer\ disease by various types of stem cells.

Keywords: Stem Cell, Alzheimer's Disease, Amyloid-β

Citation: Ebrahimikia Y, Darabi SH, Rajaei F. **Roles of Stem Cells in the Treatment of Alzheimer disease.** J Shahid Sadoughi Univ Med Sci 2020; 28(3): 2431-41.

[1]Student Research Committee, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran.
[2]Cellular and Molecular Research Center, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran.
[3]Cellular and Molecular Research Center, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran.
***Corresponding author: Tel:**02833335006**, email:**shahram2005d@yahoo.com

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-25]

[DOI: 10.18502/ssu.v28i3.3741]