سلول های استرومایی مغز استخوان و کاربرد آن در ضایعات عصبی

علیرضا خلعتبری[1]، تقی طریحی[2]
1- استادیار، گروه آناتومی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی لرستان
2- استاد، گروه علوم تشریحی، دانشکده پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس

یافته / دوره دهم / شماره 3 / زمستان 87 / مسلسل 38

چکیده

دریافت مقاله: 87/4/28، ***پذیرش مقاله***:87/7/29

Ø **کلیات موضوع**: در این مقاله مجموعه مطالعات آزمایشگاهی و بالینی صورت گرفته در زمینه استفاده از سلول های استرومایی مغز استخوان جهت بهبود ضایعات عصبی، مورد بررسی قرار گرفته است

Ø **تاریخچه**: در مغز استخوان دو دسته سلول بنیادین وجود دارد: سلول های بنیادین خونسازو سلول های بنیادین غیر خون ساز (استرومایی). بررسی های **In vitro** نشان داده است که سلول های استرومایی مغز استخوان قابلیت تمایز به سلول های مختلف از جمله سلول های عصبی را دارا می باشد. از طرف دیگر مطالعات **In vivo** نیز نشان داده است که در پی تزریق سلول های استرومایی مغز استخوان به بافت عصبی آسیب دیده، این سلولها ضمن یکپارچه شدن با بافت عصبی میزبان وتمایز به سلول های عصبی، زمینه بهبود نسبی بافت آسیب دیده وبازگشت حرکات مختل شده را نیز فراهم می آورد. همچنین بررسی ها نشان داده که علاوه بر تزریق مستقیم سلول های استرومایی در بافت عصبی آسیب دیده، از سایر روش های غیر تهاجمی از جمله تزریق درون وریدی، تزریق درون بطنی و روش بزل کمری نیز جهت پیوند این سلول ها میتوان استفاده نمود.

Ø **مواد و روش‌ها**: مطالعات صورت گرفته در خصوص تمایز سلول های استرومایی مغز استخوان به سلول های عصبی را می توان در دو بخش مورد بررسی قرار داد: تمایز سلول های استرومایی مغز استخوان در**In vitro** و تمایز سلول های استرومایی مغز استخوان در**In vivo**

بررسی ها نشان می دهد که پیوند سلول های استرومایی مغز استخوان، روند ترمیم نقایص نورولوژیک را در مدل های حیوانی سکته مغزی، ضربات مغزی، ضایعات نخاعی، بیماری پارکینسون و نیز ضایعات اعصاب محیطی بهبود می بخشد.

Ø **بحث و نتیجه‌گیری**: امروزه سلول های استرومایی مغز استخوان به جهت تهیه آسان از مغز استخوان بیمار و در نتیجه عدم واکنش سیستم ایمنی به دنبال عمل پیوند، سرعت تکثیر زیاد سلول ها در محیط کشت، بیان ژن های مربوط به سلول های عصبی، یکپارچه شدن با بافت عصبی میزبان پس از پیوند؛ به عنوان یکی از منابع سلولی مطلوب جهت بهبود ضایعات عصبی مطرح می باشد.

Ø **کلید واژه‌ها**: ضایعات عصبی، پیوند سلولی، سلول های استرومایی مغز استخوان

آدرس مکاتبه: خرم آباد، کمالوند، مجتمع آموزشی پردیس دانشگاه علوم پزشکی لرستان، دانشکده پزشکی، گروه آناتومی

پست الکترونیک: khalat90@yahoo.com

[Downloaded from yafteh.lums.ac.ir on 2026-11-01]

کلیات موضوع

سیتم عصبی بر خلاف بسیاری از بافتهای بدن دارای ظرفیت باز سازی محدود می باشد (1). از طرف دیگر با وجود سلول های بنیادین عصبی، توانایی تولید نورون های فعال جدید در پاسخ به ضایعات وارده نیز محدود می باشد (1) و لذا بررسی دیگر منابع سلولی ای که توانایی جانشینی سلول های عصبی آسیب دیده را داشته باشد، ضروری است. دراین خصوص تاکنون از منابع سلولی مختلفی نظیر سلول های اپی تلیوم بویایی (2)، سلول های بنیادین جنینی (3)، سلول های شوان (4)، ماکروفاژها (5)، الیگودندروسیت ها (6)، سلول های فیبروبلاست (7)، سلول های اپاندیمال شبکه کوروئید (8)، سلول های خونی بند ناف (9) و سلول های استرومایی مغز استخوان (16-10) استفاده شده است.

به طور کلی سلول هایی که جهت درمان ضایعات عصبی بکار برده می شود بایستی دارای چهار مشخصه باشند (16) :

1- به راحتی تهیه و کشت داده شود. 2- در شرایط In vivo زنده بماند. 3- ژن های مربوط به سلول های عصبی را بیان نماید. 4- واکنش ایمنی در میزبان ایجاد نکند. بر اساس مشخصات ذکر شده، ایده استفاده از سلول های استرومایی مغز استخوان (که ویژگی های ذکر شده را به طور همزمان دارد) توسط محققین مطرح گردید (17). اگر چه انتظار می رود در شرایط طبیعی، سلول های استرومایی مغز استخوان به استئوبلاست، کندروسیت و آدیپوسیت تمایز یابد (18) ولیکن گزارشاتی در خصوص تمایز آنها به سلول های عضله اسکلتی (19)، عضله قلبی (20)، هپاتوسیت ها (21)، نورون (22) و دیگر سلول ها (تحت اثر عوامل القایی خاص) در محیط In vitro ارائه گردیده است. همچنین بررسی ها نشان داده است که این سلول ها درمحیط In vivo نیز به سلول های عصبی تمایز می یابند؛ به طوری که پس از پیوند آنها در بافت عصبی، برخی از پروتئین های گلیالی و نورونی را بیان می نمایند (23). بررسی ها نشان داده است که پیوند این سلول ها، روند ترمیم نقایص نورولوژیک را در مدل های حیوانی سکته مغزی (24)، ضربات مغزی (25)، ضایعات نخاعی (15-10)، بیماری پارکینسون (26)، ضایعات اعصاب محیطی (27) و برخی دیگر از اختلالات سیستم عصبی، تسریع می نماید

تاریخچه

به سلول های بنیادین غیر خون ساز مغز استخوان، سلول های استرومایی مغز استخوان یا Bone marrow stromal cell (BMSC) گویند (18). وجود این دسته از سلول های بنیادین در مغز استخوان، نخستین بار توسط یک پاتولوژیست آلمانی بنام کوهن هایم (28) مطرح گردید. پس از آن فریدشتاین و همکارانش (28) نمونه هایی از مغز استخوان را در ظروف کشت پلاستیکی قرار داده و پس از چهار ساعت با تعویض محیط کشت، سلول های چسبیده نشده به کف فلاسک را خارج نمودند و به این طریق اکثریت سلول های بنیادین خون ساز و دودمان های خون سازشان را جدا نموده و در نتیجه آن دسته از سلول هایی که دارای خاصیت چسبندگی، تشکیل کلنی، غیر فاگوسیتوزی و فیبروبلاستی بودند را از استرومای مغز استخوان حیوان (پس از تولد) جدا کرده و تحت عنوان Cfu-F (Colony forming unit-Fibroblast) نامگذاری کردند. تحقیقات نشان داده است که سلول های استرومایی مغز استخوان می توانند طیف وسیعی از بافت های همبندی کاملا متمایز نظیر غضروف، استخوان و بافت چربی را بوجود آورند (30).

هرچند در شرایط طبیعی سلول های استرومای مغز استخوان به استئوبلاست ها، کندروسیت ها، و ادیپوسیت ها تمایز می یابند، ولیکن تحقیقات بعدی توانایی تمایز این سلول ها را به سلول های عضله اسکلتی (19)، عضله قلبی (20)،

[Downloaded from yafteh.lums.ac.ir on 2026-11-01]

هپاتوسیت ها (21)، و حتی سلول هایی با منشا اکتودرمی نظیر گلیا لها و نورون ها (12، 22، 27) در شرایط In vitro ثابت نمود.

مواد و روشها

مطالعات صورت گرفته در خصوص تمایز سلول های استرومایی مغز استخوان به سلول های عصبی را می توان در دو بخش مورد بررسی قرار داد:

1- تمایز سلول های استرومایی مغز استخوان در In vitro

در خصوص تمایز سلول های استرومایی مغز استخوان به سلول های عصبی در محیط کشت،، مطالعات متعددی صورت گرفته است. در این مطالعات براساس نوع عوامل القایی بکار گرفته شده برخی از این سلول ها ضمن از دست دادن مارکر های خاص سلول های استرومایی (نظیر واکنش ایمنی مثبت به آنتی بادی علیه کلاژن و فیبرونکتین)، مارکر های گلیالی نظیرGFAP، CAII و نیز مارکر های نورونی نظیرNeuN، NSE و غیره را بیان نمودند (31). مطالعات سانچز راموس و همکارانش (22) نشان داد که زیر مجموعه ای از سلول های مغز استخوان در انسان و جوندگان دارای ظرفیت تمایز به سلول های عصبی بوده و به خصوص مارکر های مربوط به مراحل اولیه تکامل نورون را بیان می نمایند. همچنین جهت بررسی اثرات فاکتور های آزاد شده توسط بافت های عصبی در حال تکامل و نیز واکنش های متقابل بین سلولی، سلول های استرومایی مغز استخوان را با سلول های مزنسفالیک جنین موش و یا سلول های گلیالی مغز نوزاد رت کشت داده و در پی آن افزایش بیان NeuN و GFAP را مشاهده نمودند (22). محققان دیگری از بتا مرکاپتو اتانول(BME) به عنوان عامل القا کننده استفاده نمودند ولیکن این عامل تنها موجب تمایز سلول های استرومایی مغز استخوان به نورون گردید (31).

عوامل دیگری که به طور موثر موجب تغییر فنوتیپ سلول های استرومایی مغز استخوان به فنوتیپ سلول عصبی گردیده شامل Dimethyl sulfoxid (DMSO) و anisole (BHA) tedBotyla hydroxy به تنهایی و یا به صورت ترکیبی می باشد (31)، که در این میان موثرترین آن ها استفاده از DMSO (2 درصد) وBHA (200 میکرومول) می باشد که موجب بیان NSEدر 78% سلول ها می گردد (31). کومایا و همکارانش (31) جهت القا سلول های استرومایی به سلول های عصبی از دو ترکیب Aza-cytidine وNoggin استفاده نمودند. بررسی ها نشان داده است که سلول های عصبی تولید شده در این دو روش، ضمن بیان مارکرهای خاص نورونی، به تحریکات دپولاریزه کننده (نظیر نورون های بالغ فانکشنال) پاسخ می دهند (31). دنگ و همکارانش (31) در تحقیقات خود به این نتیجه رسیدند که عوامل افزایش دهنده میزانcAMPدرون سلولی نیز موجب تمایز سلول های استرومایی وتغییر مورفولوژی آنها به مورفولوژی سلول عصبی می شود.

2- تمایز سلول های استرومایی مغز استخوان در In vivo

مطالعات نشان داده است که سلول های استرومایی مغز استخوان در محیطIn vivo نیز قابلیت تمایز به سلول های گلیالی و نورونی را دارند به طوری که به دنبال تزریق مستقیم این سول ها در مغز (28-25) و نخاع (16-10)، ضمن مشاهده مهاجرت آنها در بافت عصبی، برخی از مارکر های گلیالی و نورونی را نیز در این سلول ها شناسایی نمودند. از طرف دیگر بررسی ها نشان داده که در پی تزریق درون بطنی (13)، درون وریدی (16) و بزل کمری (18) این سلول ها و ردیابی آنها، ضمن مشاهده مهاجرت آنها به بافت عصبی، تمایزات نورونی و

[Downloaded from yafteh.lums.ac.ir on 2026-11-01]

گلیالی نیز در بخشی از سلول های مهاجرت نموده صورت می گیرد.

تحقیقات جانوری

بررسی ها نشان می دهد که پیوند سلول های استرومایی مغز استخوان، روند ترمیم نقایص نورولوژیک را در مدل های حیوانی سکته مغزی (24)، ضربات مغزی (24)، ضایعات نخاعی (16-10)، بیماری پارکینسون (26) و نیز ضایعات اعصاب محیطی (34) بهبود می بخشد.

ضایعات مغزی: نخستین گزارش در این زمینه توسط محققین در سال2000 میلادی (24) ارائه گردید. این محققین سلول های استرومایی نشاندار شده مغز استخوان را به داخل جسم مخطط موش (پس از انسداد شریان مغزی میانی) تزریق نموده و سپس مغز حیوان را مورد بررسی قرار دادند. براساس مشاهدات ارائه شده، سلول های نشاندار شده کماکان در مغز زنده مانده و به طرف نواحی ایسکمیک مهاجرت کرده بودند. همچنین این محققین پی بردند که در برخی از این سلول ها مارکر نورونی و در برخی دیگر مارکر گلیالی بیان شده است. محققین دیگری نیز نتایج نسبتاً مشابهی را پس از تزریق درون وریدی سلولهای استرومایی مغز استخوان گزارش نمودند (31). در این تحقیق نیز برخی از سلولهای استرومایی به نواحی ایسکمیک مهاجرت کرده (از طریق سیستم وریدی) و همچنین درصدی از آنها مارکرهای خاص سلولهای گلیالی و نورونی را بیان نمودند. درمان ضربات مغزی از طریق تزریق درون وریدی و یا پیوند مستقیم سلولهای استرومایی مغز استخوان نیز نتایج قابل توجهی را به‌دنبال داشته است (31). در زمینه پتانسیل درمانی سلولهای استرومایی مغز استخوان برای بیماری پارکینسون نیز تحقیقاتی صورت گرفته است (26) ؛بطوری که سلولهای استرومایی نشاندار شده را به جسم مخطط حیوان تزریق نموده و ضمن مشاهده بیان مارکرهای نورونی و گلیالی در برخی از این سلولها، بهبودی نسبتاً خوبی نیز در علائم بیماری پارکینسون القاء شده نسبت به گروه کنترل، مشاهده گردید.

ضایعات اعصاب محیطی

در تحقیقاتی که صورت گرفته (32)، از سلولهای استرومایی مغز استخوان تمایز داده شده به سلول شوان (In vitro) و نیز سلولهای استرومایی متمایز نشده، جهت ترمیم عصب سیاتیک استفاده گردید. براساس نتایج ارائه شده، به‌دنبال پیوند سلولهای استرومایی تمایز یافته در انتهای قطع شده عصب سیاتیک ضمن مشاهده رشد نسبی در عصب قطع شده، تشکیل گره رانویه و میلین سازی نیز گزارش گردید.

ضایعات نخاعی

در ارتباط با تأثیر سلولهای استرومایی مغز استخوان، در روند ترمیم ضایعات نخاعی، تاکنون تحقیقات متعددی صورت گرفته است. نخستین گروه تحقیقاتی (10) سلولهای استرومایی تمایز نیافته را به‌طور مستقیم در محل ضایعه تزریق نمودند. براساس نتایج گزارش شده برخی از سلولهای استرمایی تزریق شده در محل ضایعه، مارکرهای پروتئینی عصبی رابیان نمودند، همچنین به لحاظ رفتاری، بهبودی قابل توجهی نیز در حرکات حیوانات مورد آزمایش نسبت به گروه کنترل مشاهده گردید. نتایج حاصل از تحقیقات دیگر (11) نشان داد که سلولهای استرومایی تزریق شده در محل ضایعه به سلول های میلین ساز تمایز یافته و مجددا میلین سازی نسبتا وسیعی در محل صورت می گیرد. همچنین در بررسی های الکتروفیزیولوژی، افزایش سرعت انتقال پیام عصبی در آکسونهای ترمیم شده نیز مشاهده گردید.

تحقیق دیگری (12) نشان داد که بخشی از سلولهای استرومایی تزریق شده در محل ضایعه به شکل نورونهای دو قطبی در آمده به‌طوری که زوائد طویلشان در امتداد محور

[Downloaded from yafteh.lums.ac.ir on 2026-11-01]

طـولی نخـاع آرایـش یافتـه و بـدین طریـق پلـی متـشکل از باندل‌های عصبی در میان بخش مرکزی محل ضـایعه، تـشکیل می دهند. اسـتفاده از سـلولهای اسـترومایی مغـز اسـتخوان در ضایعات مزمن نخاعی نیز نتایج قابل توجه ای را بـدنبال داشـته است (14، 17).

برخی از محققین به جهـت تهـاجمی بـودن روش تزریـق مستقیم سلول های اسـترومایی در بخـش آسـیب دیـده بافـت عصبی، روش های غیر تهاجمی دیگری را جهت تزریـق سـلولی مطـرح نمودنـد. در ایـن خـصوص گروهـی از محققـین (13) سلولهای استرومایی را در بطن چهارم مغز رت‌های بـالغ تزریـق نمودند. این محققین معتقدند که این سلولها احتمالاً به واسـطه تولید و ترشح فاکتورهایی در داخل مایع مغزی نخاعی، موجـب کـاهش حجـم حفـرات موجـود در بخـش آسـیب دیـده نخـاع می‌شوند.

گـروه دیگـری از محققـین از تکنیـک بـزل کمـری (lumbar puncture) جهـت تزریـق و پیونـد سـلولهای استرومایی مغز استخوان در ضـایعات نخـاعی اسـتفاده نمودنـد (15). بررسی‌ها نشان داد که این سلولها پس از تزریق به محـل ضایعه دیده مهاجرت نموده و ترمیم نسبی‌ای در بخـش آسـیب دیده صورت می‌گیرد. در تحقیقی که اخیرا مـا انجـام داده ایـم برای نخستین بـار از روش تزریـق درون وریـدی جهـت پیونـد سلول های استرومایی در ضایعات نخاعی استفاده شده است. در این تحقیق ضمن مشاهده مهاجرت سلول ها بـه بخـش ضـایعه دیده نخاع، تمایزات نورونی و گلیـالی در بخـش از سـلول هـای مهاجرت نموده نیـز مـشاهده گردیـد. همچنـین کـاهش قابـل ملاحضه ای در میزان حفـرات موجـود در مرکـز ضـایعه، و نیـز بهبودی قابل توجه ای نیـز در حرکـات انـدام هـای فلـج شـده مشاهده شد (18، 33، 35).

مکانیسم عمل سلولهای استرومایی پیوند شده

در ارتباط با نقش سلول های اسـترومایی در رونـد بهبـود ضایعات عصبی دو فرضیه مطرح می باشد:

1-فرضیه جایگزینی سلولهای آسیب دیده

یکـی از فرضـیات مطـرح شـده آن اسـت کـه سـلولهای استرومایی، جایگزین سلولهای آسیب دیده شده و چرخه عصبی را بازسازی می‌نماید (36). اگر چه برخی از سلولهای استرومایی فنوتیپ عصبی را کسب نموده و برخی از مارکرهـای نـورونی را بیان می‌نماید ولیکن با ایـن وجـود تـاکنون دلایـل و شـواهدی مبنی بر برقراری اتصالات عصبی این سلولها با دیگـر نـورون‌هـا ارائه نشده است ، البته گفته می‌شود کـه سـلولهای اسـترومایی حاوی کـاتکول‌آمـین بـوده و ممکـن اسـت نوروترانـسمیترهای اختصاصی‌ای را رها نماید.

جایگزینی سلولی می‌تواند شامل سلولهای گلیـالی آسـیب دیده نیز باشد و بـدین طریـق زمینـه رشـد مجـدد آکـسونهای آسیب دیده و نیز میلین‌سازی مجدد آنها را فراهم آورد (36).

2- فرضیه ترشح فاکتورهای مختلف

دومین فرضیه مطرح شده آن اسـت کـه واکـنش متقابـل سلولهای استرومایی با بافـت عـصبی میزبـان، موجـب تولیـد و ترشـح فاکتورهـای نوروتروفیـک و سـیتوکین‌هـای مختلـف ومتناسب بـا نیـاز بافـت عـصبی میزبـان شـده و بـدین طریـق موجبات ترمیم بافت آسیب دیـده را فـراهم مـی‌آورد (36). بـه عبارت دقیق تر معتقدند که این سلولها بـه واسـطه فاکتورهـای ترشحی مختلـف موجـب تحریـک نوروژنـسیس، آنژیوژنـسیس، سیناپتوژنسیس وکاهش آپاپتوز می گردد.

مطالعات انسانی

تاکنون گزارشی مبنی بر استفاده مستقیم ایـن سـلولها در انسان ارائه نشده است، با این وجود از سلولهای استرومایی مغـز استخوان انسان جهت بهبود ضایعات مغزی در مدلهای حیـوانی استفاده شده اسـت. در ایـن تحقیقـات ضـمن تمـایز سـلولهای

[Downloaded from yafteh.lums.ac.ir on 2026-11-01]

استرومایی مغز استخوان انسان به سلولهای عصبی در محیط کشت، نتایج قابل توجه ای نیز بدنبال پیوند این سلولهادر بهبود ضایعات عصبی مشاهده گردید (37)

بحث ونتیجه گیری

سلول ها استرومایی مغز استخوان به جهت ویژگی های مطرح شده یکی از مناسب ترین منابع سلولی جهت پیوند در ضایعات عصبی گوناگون می باشد. البته علی رغم مجموعه این تحقیقات، کماکان سئوالات اساسی ای در خصوص بکار گیری این سلول ها مطرح می باشد، از جمله آنکه سلول های استرومایی پیوند شده تا چه زمانی در بافت عصبی پس از پیوند زنده مانده و به فعالیت خود ادامه می دهند؟ و دیگر آنکه آیا تزریق این سلول ها در مرحله مزمن ضایعات عصبی (نظیر تزریق در مرحله حاد) در بهبودی ضایعات وارده موثر می باشد یا خیر؟

توصیه ها و پیشنهادات: موارد ذکر شده در بخش بحث و نتیجه گیری، از جمله اساسی ترین جنبه های تحقیقاتی آتی برای محققینی است که در زمینه ترمیم ضایعات عصبی از طریق پیوند سلولهای استرومایی مغز استخوان، فعالیت دارند و لذا در مجموع بنظر می رسد که پس از بررسی دقیق موارد فوق و رفع ابهامات باقی مانده، زمینه کاربرد بالینی این سلولها در ترمیم ضایعات عصبی فراهم گردد.

[Downloaded from yafteh.lums.ac.ir on 2026-11-01]

References

1. Bjorklund A, Linvall O. Cell replacement therapies for central nervous system disorders. Nat Neurosci, 2000; 3: 537-577
2. Lu J, Ashwell K. Olfactory ensheathing cells: their potential use for repairing the injured spinal cord. Spine, 2002; 27: 887-892
3. Mcdonald JW, Liu XZ, Qu Y, Liu S, Mickey SK, Turetsky D. Transplanted embryonic stem cells survive, differentiate and promote recovery in injured rat spinal cord. Nat Med, 1999; 5: 1410-1412
4. Martin D, Robe P, Franzen R, Pelree P, Schoenen J, Stevenaert A. Effects of schwann cell transplantation in a contusion model of rat spinal cord injury. J Neurosci Res, 1996; 45: 588-597
5. Lazarov-Spiegler O, Solomon AS, Zeev-Brann AB, Hirschberg DL, Lavie V, Schwartz M. Transplantation of activated macrophages overcomes central nervous system regrowth failure. FASEB J, 1996; 10: 1296-1302
6. Duncan ID, Hammang JP, Jackson KF, Wood PM, Bunge RR, Langford L. Transplantation of oligodendrocytes and schwann cells into the spinal cord of the myelin-deficient rat. J Neurocytol, 1988; 17: 351-360
7. Tuszynski MH, Peterson DA, Ray J, Baird A, Nakahava Y, Goge FH. Fibroblasts genetically modified to produce nerve growth factor induce robust neuritic ingrowth after grafting to the spinal cord. Exp Neurol, 1994; 126: 1-14
8. Ide C, Kitada M, Chakrabortty S, Taketomi M, Matsumoto N, Kikukama S. Grafting of choroid plexus ependymal cells promotes the growth of regenerating axons in the dorsal funiculus of rat spinal cord: a preliminary report. Exp Neurol, 2001; 167: 242-251
9. Zhao ZM, Li HJ, Liu HY, Lu SH, Yang RC, Zhang QJ. Intraspinal transplantation of CD34+ human umbilical cord blood cells after spinal cord hemisection injury imporves functional recovery in adult rats. Cell Transplant, 2002; 13: 113-122
10. Chopp M, Zhang XH, Li Y, Li W. Spinal cord injury in rat: treatment with bone marrow stromal cell transplantation. Neuroreport, 2000; 11: 3001-3005
11. Akiyama Y, Radtke C, Kocsis JD. Remyelination of the rat spinal cord by transplantation of identified bone marrow stromal cells. J Neurosci, 2002b, 22: 6623-6630
12. Hofstetter CP, Schwarz EJ, Hess D, Widenfalk J. Marrow stromal cells form guiding strands in the injured spinal cord and promote recovery. PNAS, 2002; 4: 2199-2204
13. Ohta M, Suzuki Y, Noda T, Ejiri Y, Dezawa M, Kataoka K. Bone marrow stromal cells infused into the cerebrospinal fluid promote functional recovery of the injured rat spinal cord with reduced cavity formation. Exp Neurology, 2004; 187: 266-278
14. Bakshi A, Barshinger AL, Swanger SA, Madhavani V. Lumbar puncture delivery

[Downloaded from yafteh.lums.ac.ir on 2026-11-01]

of bone marrow stromal cells in the spinal cord contusion: a novel method for minimally invasive cell transplantation. J neurotrauma, 2006; 23: 55-65

15. Khalatbary AR, Tiraihi T. Localization of bone marrow stromal cells in injured spinal cord treated by intravenous route depends on the hemorragic lesions in traumatized spinal tissues. Neurological research, 2007 ; 29: 21-26
16. Bjorklund A, Linvall O. Cell replacement therapies for central nervous system disorders. Nat Neurosci, 2000; 3: 537-577
17. Prockop DJ. Marrow stromal cells as stem cells for non-hematopoietic tissuse. Science, 1997; 276: 71-74
18. Wakitani S, Saito T, Caplin AT. Myogenic cells derived from rat bone marrow mesenchymal stem cells exposed to 5-azacytidine. Muscle Nerve, 1995; 18: 1417-1426
19. Makino S, Fukuda K, Miyoshi S, Konishi F. Cardiomyocytes can be generated from marrow stromal cells in vitro. J Clin Invest, 1999; 103: 697-705
20. Peterson BE, Bowen WC, Ptrene KD. Bone marrow as a source of hepatic oval cells. Science, 1999; 284: 1168-1170
21. Sanchez-Ramos JR, Cadozo-Pelaez F, Song S. Differentiation of neuron-like cells from bone marrow cells. Mov Disord, 1998; 13: 122-128
22. Mezey E, Chadross K, Gyonyi H. Turning blood into brain: cells bearing neuronal antigens generated in vivo from bone. Science, 2000; 290: 1779-1788
23. Li Y, Chopp M, Chen J. Intrastriatal transplantation of bone marrow nonhematopoietic cells improves functional recovery after stroke in adult mice. J Cereb Blood Flow Metab, 2000; 20: 1311-1319
24. Mahmood A, Lu D, Li Y. Intracranial bone marrow transplantation after traumatic brain injury improving functional outcome in adult rats. J Neurosurgery , 2000; 49: 589-595
25. Schwaz E, Guillermo M, Prockop D. Multipotential marrow stromal cells transduced to produced L-dopa: engraftment in a rat model of parkinson disease. Human Gene Therapy 1999; 10: 2539-2549
26. Dezawa M, Takahashi I, Esaki M. Sciatic nerve regeneration in rats induced by transplantation of in vitro differentiated bone marrow stromal cells. Europ J Neurosci, 2001; 14: 1771-1776
27. Cohnheim J. Transformation of moncytes into fibroblasts in wound healing. Arch Path Anat Physiol Klin Med , 1867; 40: 1-10
28. Friedenstein AY, Gorskaja U, Kulaginal NN. Fibroblast precursors in normal and irradiated mouse hematopoietic organs. Exp Hematol, 1974; 4: 207-274
29. Owen M. Marrow stromal stem cells. J Cell Sci Suppl, 1988; 10: 63-76
30. Juan R, Sanchez-Ramos J. Neural cells derived from adult bone marrow and umbilical cord blood. J Neurosci Res, 2002; 69: 880-893

[Downloaded from yafteh.lums.ac.ir on 2026-11-01]

31. Shimizu S, Kitada M, Ishikawa H, Itokazu Y. Peripheral nerve regeneration by the in vitro differentiated-human bone marrow stromal cells with schwann cell property. Biochem Biophys Res Commun, 2007 ; 359 : 915-920
32. Khalatbary AR, Tiraihi T, Movahedin M. The study of migration of bone marrow stromal cells administrated intravenously to injured spinal cord of rat. Daneshvar Medicine J, 2006; 65: 7-11
33. Khalatbary AR, Tiraihi T. Treatment of spinal cord injuries by implantation of bone marrow stromal cells. The 4th national congress on spinal cord injures Tehran-iran, 2007.
34. Pirhajati V, Tiraihi T, khalatbary AR. Central neuropathic pain after graft of bone marrow stromal cells in the spinal cord contusion of rat. The 4th national congress on spinal cord injures Tehran-iran, 2007.
35. Chopp M, Li Y. Treatment of neural injury with marrow stromal cells. Lancbt Neurology, 2002; 1: 92-99
36. Munoz JR. Human stem/progenitor cells from bone marrow promote neurogenesis of endogenous neural stem cells in the hippocampus of mice. Proc Natl Acad Sci USA, 2005; 102: 18171-6.
37. Crain BJ.Transplanted human bone marrow cells generate new brain cells.Proc Natl Acad Sci USA,2002 ;100 :1346-49

[Downloaded from yafteh.lums.ac.ir on 2026-11-01]