بررسی اثر محافظت نورونی و بهبود رفتاری در موش‌های صحرایی مدل پارکینسونی پیوند شده با سلول‌های بنیادی چربی به صورت داخل وریدی

ملیحه نخعی فرد[1]، مریم حاجی قاسم کاشانی*[2]، ایران گودرزی[3]، ابوطالب کوشا[4]

۱- دانشجوی کارشناسی ارشد بافت شناسی- جنین شناسی، دانشکده زیست شناسی، دانشگاه دامغان، دامغان، ایران.

۲- استادیار، گروه بافت شناسی و جنین شناسی، دانشکده زیست شناسی و پژوهشکده علوم زیستی، دانشگاه دامغان، دامغان، ایران.

۳- استادیار، گروه فیزیولوژی، دانشکده زیست شناسی و پژوهشکده علوم زیستی، دانشگاه دامغان، دامغان، ایران.

۴- کارشناسی ارشد زیست شناسی گیاهی، دانشکده زیست شناسی، دانشگاه دامغان، دامغان، ایران.

یافته / دوره هفدهم / شماره ۴ / زمستان ۹۴ / مسلسل ۶۶

چکیده

دریافت مقاله: ۹۴/۹/۲۹ پذیرش مقاله: ۹۴/۱۱/۳

مقدمه: در بیماری پارکینسون کاهش دوپامین در جسم مخطط منجر به کندی حرکات، سفتی عضلانی و لرزش در هنگام استراحت می گردد. سلول‌های بنیادی چربی (ADSC) به دلیل دسترسی آسان، ظرفیت تمایزی بالا و به همراه نداشتن مشکلات اخلاقی، مزایای بسیاری در سلول‌درمانی دارند. در این مطالعه اثر پیوند سلول‌های ADSC بر اختلال حرکتی موش‌های مدل پارکینسونی مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روش‌ها: مدل پارکینسونی با تزریق یک طرفهٔ ۲۰µg نوروتوکسین 6-OHDA در جسم مخطط موش‌های صحرایی نر نژاد ویستار ایجاد شد (گروه آسیب). گروه های سلول و α-MEM موش های آسیب دیده ای بودند که به آنها به ترتیب۱۰۶×۳ سلول به همراه محیط کشت و محیط تزریق شد. میزان بهبود حرکتی حیوانات با روش روتارود و چرخش های ناشی از آپومورفین در هفته های ۴ و۸ پس از پیوند سلول ارزیابی شد.

یافته‌ها: به تدریج بر تعداد چرخش خلاف جهت آسیب در گروه‌های آسیب و α-MEM افزوده شد و در گروه تزریق سلول از تعداد چرخش خلاف جهت آسیب به طور معناداری کاسته شد، در هفته ۸ بعد از پیوند اختلاف معنی داری در تعداد چرخش‌های خلاف جهت آسیب بین گروه سلول با گروه آسیب مشاهده شد. مدت زمان ماندن روی میله در حال چرخش روتارود در گروه آسیب کاهش معناداری در مقایسه با گروه کنترل نشان داد و در گروه سلول افزایش معناداری در مقایسه با گروه آسیب نشان داد.

بحث و نتیجه‌گیری: پیوند داخل وریدی سلول های بنیادی چربی به طور قابل توجهی اختلال حرکتی را در موش های مدل پارکینسونی بهبود می‌بخشد.

واژه‌های کلیدی: سلول های بنیادی بافت چربی، بیماری پارکینسون، اختلال حرکتی، روتارود، چرخش ناشی آپومورفین.

*آدرس مکاتبه : دامغان، دانشگاه علوم پایه دامغان، دانشکده زیست شناسی و پژوهشکده علوم زیستی، گروه بافت شناسی و جنین شناسی

پست الکترونیک: kashani@du.ac.ir

[Downloaded from yafteh.lums.ac.ir on 2026-11-04]

مقدمه

بیماری پارکینسون یک بیماری مزمن تخریب نورونی است که سیستم دوپامینرژیک را متأثر می‌کند. این بیماری اولین بار توسط جیمز پارکینسون در سال ۱۸۱۷ توصیف شد. این بیماری به طور عمده بخش متراکم جسم سیاه را که به عنوان منطقه A9 نامگذاری شده، متأثر می‌کند. این بخش از مغز خروجی هایی به هسته‌های دم دار و پوتامن می‌فرستد و سیستم مزواستریاتال نام دارد. بنابراین تخریب در این مسیر موجب قطع عملکردی مدار هسته‌های قاعده‌ای می‌گردد و چندین نشانه فیزیکی بیماری پارکینسون مانند برادی کینزی، رعشه و سفتی عضلات را ایجاد می‌کند (۱). در میان نوروتوکسین های استفاده شده برای القاء تخریب نورون دوپامینرژیک، ۶-هیدروکسی دوپامین (6-OHDA)، ۱-متیل ۴-فنیل ۶،۳،۲،۱ تتراهیدروپیریدین (MPTP) و اخیراً paraquate و rotenone بیشترین توجه را به خود جلب کرده اند. از آنجا که 6-OHDA نمی‌تواند از سد خونی- مغزی عبورکند، باید به وسیله استریوتاکسیک و موضعی در جسم سیاه، MFB، یا جسم مخطط تزریق شود. ۶-هیدروکسی دوپامین یک نوروتوکسین است که به طور انتخابی نورون‌های کاتکول آمینرژیک را تخریب می کند و معمولاً به صورت یک طرفه تزریق می شود. مزیت استفاده از این نوروتوکسین برای ایجاد مدل این است که امکان ارزیابی آسانتر نقایص حرکتی به وسیله تست هایی که برای آزمودن براساس یک سمت استفاده می شوند همانند تست های چرخشی القاء شده توسط دارو و تست های حرکتی خودبخودی را فراهم می‌کند (۲)، و بنابراین مناسب‌ترین نوروتوکسین برای ایجاد مدل حرکتی بیماری پارکینسون است. تجویز L-DOPA و درمان جراحی مانند تحریک مغزی عمیق به عنوان درمان‌های اثرگذار برای بیماری پارکینسون به کار برده می‌شوند. با این حال روش‌های درمانی فوق مسیر دوپامینرژیک را ترمیم نکرده و از تخریب بیشتر آن نیز جلوگیری نمی کنند، در نتیجه سلول درمانی به عنوان یک گزینه درمانی امیدوارکننده برای بیماری پارکینسون است (۳). سلول‌های بنیادی مزانشیمی (MSCs) به دلیل دسترسی آسان، ظرفیت تکثیر بالا و به همراه نداشتن مشکلات اخلاقی، مزایای بسیاری برای سلول-درمانی دارند (۵،۴). این سلول ها از مغز استخوان، بافت چربی، خون محیطی، پالپ دندانی، آمنیون، جفت، بندناف و خون بند ناف استخراج می شوند (۶). به منظور ترمیم اغلب بافت‌ها، روش سلول درمانی مورد توجه علم پزشکی ترمیمی است. از جمله ویژگی‌های یک سلول بنیادی ایده آل برای سلول درمانی دسترسی به تعداد زیاد سلول، سهولت استخراج با کمترین درد و آسیب بافتی، برخوداری از قابلیت تکثیر و تمایز بالا و امکان پیوند اتوژنیک و یا آلوژنیک بدون نگرانی از رد پیوند برای درمان است (۷). برخلاف BMSC ها، سلولهای بنیادی چربی (ADSCs) می توانند به تعداد زیاد و با خطر پایین تر به دست آیند. سلولهای ADSC می توانند به آسانی استخراج شوند و توانایی گسترش سریع دارند، درحالی که پتانسیل تمایزی شان را حفظ می کنند. بافت چربی در هر گرم ظرفیت تولید تعداد زیادتر سلولهای بنیادی را نسبت به مغز استخوان یا بند ناف دارد (۸،۹).

گزارش شده که سلول‌های بنیادی مشتق از چربی مجموعه‌ای از سایتوکین‌ها و فاکتورهای رشد شامل BDNF، GDNF و NGF را ترشح می کنند، که این فاکتورهای رشد اثرات محافظت نورونی و نوروتروفیک بر نورون‌های دوپامینرژیک اعمال می کنند (۶). BMSC های پیوند شده در جسم مخطط موش‌های صحرایی پارکینسونی به طور قابل توجهی رفتار آنها را بهبود بخشید (۱۰). BMSC های پیوند شده در وریدها یا شریان‌ها نیز به وسیله جریان خون به بافت آسیب دیده مهاجرت کردند (۱۱،۳)، در حالی که BMSC هایی که مستقیماً در بطن

[Downloaded from yafteh.lums.ac.ir on 2026-11-04]

مغزی، یا فضای ساب آراکنوئید تزرریق شدند نیز به وسیله جریان مایع مغزی- نخاعی به بافت آسیب دیده مهاجرت کردند (۱۳،۱۲). در این مطالعه با توجه به اینکه تزریق داخل وریدی کم خطر ترین و آسان ترین روش تزریق می-باشد و نیاز به عمل جراحی نیز نمی‌باشد و نیز با توجه به نقش محافظت نورونی ADSCs، تجویز داخل وریدی این سلول‌ها و تأثیر آن بر بهبود حرکتی موش‌های صحرایی مدل پارکینسونی مورد بررسی قرار می گیرد.

مواد و روش‌ها

استخراج و کشت سلول‌های بنیادی چربی

بافت چربی از ناحیه فاصله بین دو کتف، موش‌های صحرایی ماده نژاد ویستار ۸ هفته ای جدا شد و در پتری دیش حاوی PBS قرار داده شد. در زیر هود لامینار، بافت چربی به وسیله تیغ جراحی مخصوص مورد هضم مکانیکی و سپس توسط آنزیم کلاژناز ٪۲(Gibco,17100-01) مورد هضم شیمیایی قرار گرفت(۱۴). سلول‌های بنیادی بر اساس خاصیت چسبندگی به پلاستیک جدا شده و سلول‌های جدا شده در محیط کشت α-MEM محتوای سرم جنین گاوی ۱۰٪ و پنی سیلین/ استرپتومایسین (Gibco) ۱٪ کشت داده شدند و در داخل انکوباتور با دمای $37^{\circ}C$ محتوای ۵٪ CO_2 قرار گرفت. هر ۴۸ ساعت یک بار تعویض مدیوم صورت گرفت و زمانی که تراکم سلولی به ۸۰٪ رسید پاساژ سلولی صورت گرفت به این صورت که سلول‌ها به کمک انکوباسیون با تریپسین ۰/۲۵٪ و EDTA ۰/۰۲ درصد (Merk) به مدت ۴-۳ دقیقه در دمای $37^{\circ}C$ از کف فلاسک جدا شدند و سپس تعداد 4×10^{5} سلول در میلی لیتر دوباره کشت داده شدند (۱۵).

ایجاد مدل پارکینسونی به وسیله تزریق یک طرفهٔ نوروتوکسین 6-OHDA

این مطالعه بر روی ۲۸ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار با وزن تقریبی ۲۸۰-۲۲۰ گرم، خریداری شده از مؤسسه رازی کرج انجام شد.

حیوانات پیش از عمل جراحی، به وسیله تزریق عضلانی مخلوط کتامین (۱۰۰mg/kg) و زایلوزین (۱۰mg/kg) بیهوش شدند. سر حیوانات به کمک میله دهانی و میله های داخل گوشی در دستگاه استریوتاکس ثابت شد و پس از ایجاد برشی طولی در حد فاصل چشم‌ها و گوش ها، سطح روی جمجمه تمیز گردید، و پس از اندازه گیری فاصله برگما تا لامبدا بر اساس مختصات به دست آمده از اطلس پاکسینوس (۱/۲ mm- قدامی-خلفی، ۳/۹mm- میانی-جانبی و ۵mm- پشتی-شکمی)، منطقه مربوط به جسم مخطط راست علامت گذاری و سپس سوراخ گردید (۱۴). سپس ۲۰µg نوروتوکسین 6-OHDA (Sigma-Aldrich) (۴µl از محلول حاوی ۵ ug/ul نوروتوکسین حل شده در محلول نرمال سالین محتوای ۰/۲ ug/µl آسکوربیک اسید) با سرعت ۱µl/minدر جسم مخطط سمت راست تزریق شد (۳). دو هفته بعد از تزریق نوروتوکسین از همه حیوانات تست رفتار چرخشی القاء شده توسط تزریق داخل صفاقی ۱mg/kg آپومورفین هیدروکلرید (Sigma-Aldrich) گرفته شد. حیواناتی که بیشتر از ۴ چرخش در خلاف جهت آسیب در دقیقه را نشان دادند به عنوان مدل پارکینسونی در نظر گرفته شدند و حیوانات در چهار گروه قرار گرفتند.

۱-گروه سلول، موش های آسیب دیده ای که به آنها ۳×۱۰۶ سلول بنیادی چربی به صورت داخل وریدی (عروق طرفی-دمی) تزریق شد.

۲-گروه α–mem، موش های آسیب دیده ای که به آنها ۱ml محیط کشتα-mem فاقد سرم به جای سلول و به صورت داخل وریدی تزریق شد.

۳-گروه آسیب، موش هایی که هیچ تیماری نشده بودند.

۴-گروه شم، موش‌هایی که به آنها محلول نرمال سالین به جای نوروتوکسین به داخل جسم مخطط راست تزریق شد.

[Downloaded from yafteh.lums.ac.ir on 2026-11-04]

تزریق سلول از طریق ورید دمی

یک هفته پس از تزریق نوروتوکسین تعداد ۳×۱۰^{۶} سلول بنیادی چربی از پاساژ چهارم، حل شده در ۱ml محیط کشت α–mem فاقد سرم، از طریق عروق طرفی-دمی به حیوانات گروه سلول تزریق شد و در حیوانات گروه دوم نیز ۱ml محیط کشت α–mem فاقد سرم از طریق عروق طرفی-دمی تزریق شد.

آزمون‌های رفتاری

تست رفتار چرخشی القاء شده پس از تزریق آپومورفین

تست چرخش القاء شده توسط آپومورفین در هفته‌های ۲، ۴، ۶ و ۸ بعد از پیوند سلول و تزریق α-mem و در زمان مشابه در همهٔ گروه‌ها، به منظور فهمیدن تمامیت عملکردی سیستم دوپامینرژیک انجام شد. همه حیوانات ابتدا به صورت جداگانه به مدت ۵ دقیقه در استوانه ای به قطر ۲۸cm و ارتفاع ۳۸cm قرار گرفتند تا با شرایط سازگار شوند، سپس مقدار ۱mg/kg آپومورفین هیدروکلرید (حل شده در محلول نرمال سالین) به طریق داخل صفاقی به حیوانات تزریق شد. سپس حیوانات در استوانه قرار داده شدند و تعداد چرخش‌ها در جهت آسیب و در خلاف جهت آسیب در مدت ۵ دقیقه شمرده شد. چرخش درخلاف جهت آسیب به عنوان نمره مثبت در نظر گرفته شد و تعداد چرخش خالص از طریق حاصل تفاضل چرخش درخلاف جهت آسیب - چرخش در جهت آسیب محاسبه شد (۱۰،۱۶).

تست روتارود

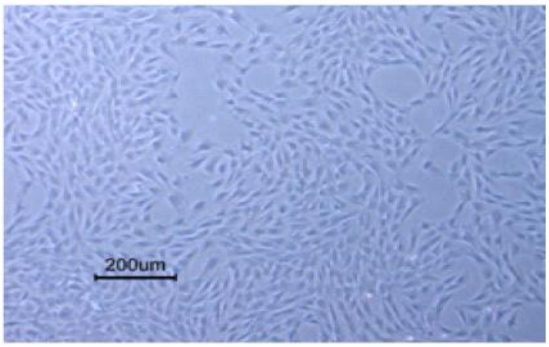
در طی هفته ۸ بعداز پیوند سلول و تزریق α-mem، تمامی گروه‌ها در ۴ روز توسط دستگاه روتارود، تحت یک پروتوکل شتاب گیرنده از سرعت ۴۰ rpm-۴ در مدت ۵ دقیقه و طی ۴Trial مورد ارزیابی حرکتی قرار گرفتند. در فاصله Trialها به حیوانات به مدت ۲۰ دقیقه اجازه استراحت داده شد، سه روز اول تست به عنوان آموزش در نظر گرفته شد، و در طی روز چهارم که به عنوان آزمون در نظر گرفته شد طی هر Trial مدت زمان ماندن روی میلهٔ در حال چرخش ثبت شد (۱).

روش آماری

آنالیز آماری تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم افزار SPSS16 انجام گرفت. محاسبات آماری برای بررسی اختلاف بین گروه‌ها با استفاده از آزمون واریانس یک طرفه و به دنبال آن آزمون تکمیلی Tukey انجام شد. مرز استنتاج آماری نتایج $P \leq ۰/۰۵$ در نظر گرفته شد. نهایتاً نمودارهای مربوطه با Excell ترسیم گردید.

یافته‌ها

شکل ۱ مورفولوژی دوکی شکل سلول‌های ADSC با ظاهر فیبروبلاستی و زوائد سیتوپلاسمی باریک و کشیده، در پاساژ چهارم را نشان می دهد.



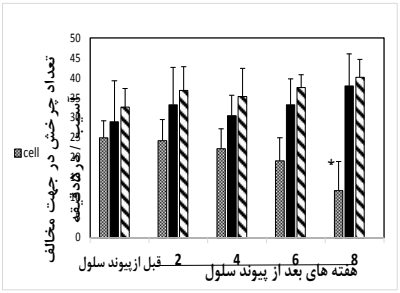
شکل۱. تصاویر فاز کنتراست ADSCs. تصاویر نشان دهنده مورفولوژی دوکی با زوائد سیتوپلاسمی باریک وکشیده سلول‌های ADSC پاساژ چهار است.

نتایج حاصل از تست رفتاری چرخش ناشی از آپومورفین

نتایج حاصل از تست چرخش ناشی از آپومورفین نشان می دهد که یک هفته بعد از ایجاد آسیب و زمانی که هنوز هیچ درمانی صورت نگرفته در تعداد چرخش‌های خلاف جهت آسیب هیچ اختلاف معنی داری بین گروه‌ها مشاهده نمی شود و همه گروه ها با گروه شم اختلاف معنی دار نشان می‌دهند (گروه شم بعد از تزریق صفاقی آپومورفین هیچ رفتار چرخشی نشان ندادند). اما در طی هفته‌های بعد از پیوند سلول و تزریق α-MEM به تدریج بر تعداد چرخش خلاف جهت آسیب در گروه‌های آسیب و α-MEM افزوده شد و در گروه تزریق سلول از تعداد چرخش خلاف جهت آسیب کاسته شد، که البته در طی هفته‌های ۴،۲و۶ بعد از پیوند سلول و تزریق α-MEM اختلاف معنی داری بین

[Downloaded from yafteh.lums.ac.ir on 2026-11-04]

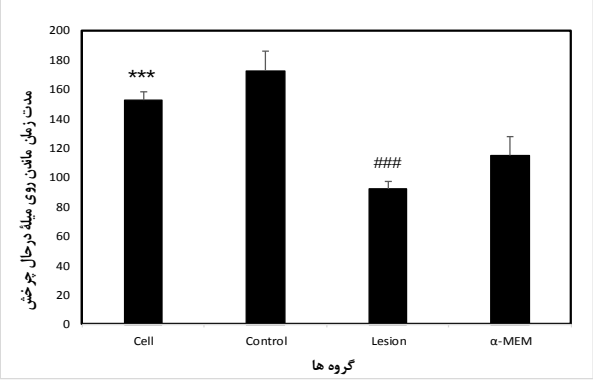
گروه‌ها مشاهده نمی شود. اما در هفته ۸ بعد از پیوند در تعداد چرخش‌های خلاف جهت آسیب اختلاف معنی داری بین گروه سلول با گروه آسیب مشاهد می شود (نمودار۱).



نمودار۱. مقایسه بین گروهی تعداد چرخش‌های خلاف جهت آسیب بعد از تزریق صفاقی آپومورفین در یک هفته بعد از ایجاد آسیب و هفته‌های ۶،۴،۲ و ۸ بعد از پیوند. *(P≤۰/۰۵)

نتایج تست روتارود

تست روتارود به منظور فراهم کردن یک ارزیابی کلی تعادل، استقامت و تطابق حرکتی انجام گرفت. مدت زمان ماندن روی میلهٔ در حال چرخش روتارود در گروه آسیب کاهش معناداری در مقایسه با گروه کنترل نشان داد و در گروه سلول افزایش معناداری در مقایسه با گروه آسیب نشان داد. در حالی که مدت زمان ماندن روی میله در حال چرخش در گروه α-MEM اختلاف معنی داری در مقایسه با گروه آسیب نشان نداد (نمودار۲).



نمودار۲. مقایسه بین گروهی مدت زمان ماندن روی میلهٔ در حال چرخش روتارود در هفتهٔ هشتم بعداز تیمار با سلول و محیط کشت α-MEM. $^{\#\#\#}$(P≤۰/۰۰۱) و ***(P≤۰/۰۰۱)

بحث و نتیجه گیری

لی و همکاران در سال ۲۰۰۱ در میان اولین کسانی بودندکه بهبود رفتاری را بعد از پیوند BMSCها در موش مدل پارکینسونی القا شده با MPTP نشان دادند (۱۷). متیو و همکاران در سال۲۰۱۲ گزارش کردند که MSC های جدا شده از بند ناف اثرات محافظت نورونی و ترمیم نورونی در موش های صحرایی همی پارکینسونی آسیب دیده با 6-OHDA نشان دادند (۱۸). پیوند استرئوتاکسیک BMSC ها در بطن طرفی مغز رفتار چرخشی القاء شده توسط آپومورفین و عملکردشناختی موش های صحرایی پارکینسونی ایجاد شده توسط 6-OHDA را بهبود بخشید (۱۰). بافت چربی بالغ به عنوان منبع سلولهای مولتی پوتنت می باشد،که از آن پیش سازهایی مانند کندروسیت‌ها، آدیپوسیت‌ها، استئوبلاست‌ها و میوسیت‌ها مشتق می شود (۱۹). مطالعات گزارش کرده‌اند که چربی ممکن است زیرجمعیت هایی باپتانسیل نوروژنیک در *in vitro* داشته باشد و سلول‌های استرومایی بالغ مشتق از چربی از رت، موش، میمون رزوس و انسان می توانند برای تمایز به مورفولوژی شبه نورون در*in vitro* به کار گرفته شوند (۲۱،۲۰). در تحقیقات صورت گرفته توسط مک کوی و همکاران مشاهده شد که پیوند سلول‌های ADSC ساده و القاء شده عصبی در بخش فوقانی مغز میانی موش‌های صحرایی همی پارکینسونی درجه یکسانی از محافظت نورون دوپامینرژیک نشان دادند و از طرفی سلول‌های ADSC ساده پیوند شده هیچ تمایزی به نورون دوپامینرژیک نشان ندادند، به این معنی که وضعیت تمایز قبل از پیوند سلول‌ها تعیین کننده توانایی آنها دربقاء یا محافظت نورونی در بدن بعد از پیوند نیست. سلولهای ADSC، VEGF، HGF، GDNF، BDNF و IGF-1 و دیگر فاکتورهای بقاء دوپامینرژیک را در *in vitro* بیان کردند،که نشان می دهد ترشح این فاکتورهای نوروتروفیک در محل در حفاظت از نورونهای دوپامینرژیک

[Downloaded from yafteh.lums.ac.ir on 2026-11-04]

آسیب پذیر دخیل است (۱۴). با توجه به اینکه ما سلول‌های بنیادی چربی را به صورت ساده و بدون هیچ تمایزی تزریق کردیم و شاهد بهبود رفتاری در گروه تیمار باسلول بودیم این نتایج این احتمال را فراهم می کنند که سلول‌های ADSC تزریق شده به طریق وریدی از راه گردش خون به مکان آسیب مهاجرت کرده‌اند و از طریق ترشح فاکتورهای نوروتروفیک و سایتوکین ها باعث محافظت و ترمیم نورون‌های آسیب دیده شده و از این طریق باعث بهبود عملکرد رفتاری در موش‌های صحرایی آسیب دیده با 6-OHDA شده اند. البته ذکر این نکته لازم است که برای تأیید این احتمال نیاز به نشاندار کردن این سلول‌های پیوندی و ردیابی (۱۴) آنها می باشد که با توجه به محدودیت‌های موجود امکان انجام این کار فراهم نشد.

تشکر و قدردانی

از دانشکده زیست شناسی و پژوهشکده علوم زیستی دانشگاه دامغان که هزینه و امکانات آزمایشگاهی این پژوهش را فراهم نمودند سپاس‌گذاری می‌گردد.

[Downloaded from yafteh.lums.ac.ir on 2026-11-04]

References

1. Carvalho MM, Campos FL, Coimbra B, Pego JM, Rodrigues C, Lima R, et al. Behavioral characterization of the 6-hydroxidopamine model of Parkinson's disease and pharmacological rescuing of non-motor deficits. Molecular neurodegeneration. 2013;8:14.
2. Dauer W, Przedborski S. Parkinson's disease: mechanisms and models. Neuron. 2003;39(6):889-909.
3. Wang F, Yasuhara T, Shingo T, Kameda M, Tajiri N, Yuan WJ, et al. Intravenous administration of mesenchymal stem cells exerts therapeutic effects on parkinsonian model of rats: focusing on neuroprotective effects of stromal cell-derived factor-1alpha. BMC neuroscience. 2010;11:52.
4. Lee HS, Huang GT, Chiang H, Chiou LL, Chen MH, Hsieh CH, et al. Multipotential mesenchymal stem cells from femoral bone marrow near the site of osteonecrosis. Stem cells (Dayton, Ohio). 2003;21(2):190-199.
5. Jiang Y, Jahagirdar BN, Reinhardt RL, Schwartz RE, Keene CD, Ortiz-Gonzalez XR, et al. Pluripotency of mesenchymal stem cells derived from adult marrow. Nature. 2002 Jul 4;418(6893):41-49.
6. Glavaski-Joksimovic A, Bohn MC. Mesenchymal stem cells and neuroregeneration in Parkinson's disease. Experimental neurology. 2013;247:25-38.
7. Bunnell BA, Flaat M, Gagliardi C, Patel B, Ripoll C. Adipose-derived stem cells: isolation, expansion and differentiation. Methods (San Diego, Calif). 2008;45(2):115-120.
8. Nakao N, Nakayama T, Yahata T, Muguruma Y, Saito S, Miyata Y, et al. Adipose tissue-derived mesenchymal stem cells facilitate hematopoiesis in vitro and in vivo: advantages over bone marrow-derived mesenchymal stem cells. The American journal of pathology. 2010 Aug;177(2):547-554.
9. Kern S, Eichler H, Stoeve J, Kluter H, Bieback K. Comparative analysis of mesenchymal stem cells from bone marrow, umbilical cord blood, or adipose tissue. Stem cells (Dayton, Ohio). 2006;24(5):1294-1301.
10. Gu P, Zhang Z, Cui D, et al. Intracerebroventricular transplanted bone marrow stem cells survive and migrate into the brain of rats with Parkinson’s disease. Neural Regen Res. 2012 2012;7;7:978-984.
11. Chen J, Li Y, Wang L, Zhang Z, Lu D, Lu M, et al. Therapeutic benefit of intravenous administration of bone marrow stromal cells after cerebral ischemia in rats. Stroke; a journal of cerebral circulation. 2001;32(4):1005-1011.
12. Ohta M, Suzuki Y, Noda T, Ejiri Y, Dezawa M, Kataoka K, et al. Bone marrow stromal cells infused into the cerebrospinal fluid promote functional recovery of the injured rat spinal cord with reduced cavity formation. Experimental neurology. 2004;187(2):266-278.
13. Ide C, Nakai Y, Nakano N, Seo TB, Yamada Y, Endo K, et al. Bone marrow stromal cell transplantation for treatment of

[Downloaded from yafteh.lums.ac.ir on 2026-11-04]

sub-acute spinal cord injury in the rat. Brain research. 2010;1332:32-47.
14. McCoy MK, Martinez TN, Ruhn KA, Wrage PC, Keefer EW, Botterman BR, et al. Autologous transplants of Adipose-Derived Adult Stromal (ADAS) cells afford dopaminergic neuroprotection in a model of Parkinson's disease. Experimental neurology. 2008;210(1):14-29.
15. Taghi GM, Ghasem Kashani Maryam H, Taghi L, Leili H, Leyla M. Characterization of in vitro cultured bone marrow and adipose tissue-derived mesenchymal stem cells and their ability to express neurotrophic factors. Cell biology international. 2012;36(12):1239-1249.
16. da Conceicao FS, Ngo-Abdalla S, Houzel JC, Rehen SK. Murine model for Parkinson's disease: from 6-OH dopamine lesion to behavioral test. Journal of visualized experiments: vis EXP.2010;35:1376.
17. Li Y, Chen J, Wang L, Zhang L, Lu M, Chopp M. Intracerebral transplantation of bone marrow stromal cells in a 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine mouse model of Parkinson's disease. Neuroscience letters. 2001;316(2):67-70. 2001/12/18.
18. Mathieu P, Roca V, Gamba C, Del Pozo A, Pitossi F. Neuroprotective effects of human umbilical cord mesenchymal stromal cells in an immunocompetent animal model of Parkinson's disease. Journal of neuroimmunology. 2012;246(1-2):43-50.
19. Zuk PA, Zhu M, Mizuno H, Huang J, Futrell JW, Katz AJ, et al. Multilineage cells from human adipose tissue: implications for cell-based therapies. Tissue engineering. 2001;7(2):211-228.
20. Ning H, Lin G, Lue TF, Lin CS. Neuron-like differentiation of adipose tissue-derived stromal cells and vascular smooth muscle cells. Differentiation; research in biological diversity. 2006;74(9-10):510-518.
21. Safford KM, Hicok KC, Safford SD, Halvorsen YD, Wilkison WO, Gimble JM, et al. Neurogenic differentiation of murine and human adipose-derived stromal cells. Biochemical and biophysical research communications. 2002;294(2):371-379.

[Downloaded from yafteh.lums.ac.ir on 2026-11-04]