Review Article

The effect of neurotrophic factors in multiple sclerosis treatment: A review

Nazem Ghasemi (Ph.D)*[1]

[1]***Corresponding Author**, Assistant Professor, Department of Anatomical Sciences and Molecular Biology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran. **n_ghasemi@med.mui.ac.ir** ORCID ID: 0000-0002-6729-0271

Abstract

Multiple sclerosis (MS) is a chronic and multiphasic autoimmune disease which affecting the nervous system. Recently, neurotrophic factor secreting cells have been proposed as one of the best sources for cell therapy in MS disease. Therefore, this review study was done with aimed to introduce neurotrophic factor secreting cells and the role of neurotrophic factors in the treatment of MS. The present study, based on the Systematic Review and using multiple sclerosis, neurotrophin and cell therapy keywords, 98 articles were searched from various databases including Pubmed, SID, Springer, SinceDirect Magiran, Web of Sciences and the Google Scholar. After removing irrelevant and repetitive articles, 50 articles were selected. The results of these studies showed that cell-based therapies in MS have been designed with the aim of replacing destroyed cells or with the goal of neuronal support using neural growth factors. Neurotrophic factors secreting cells with the ability to migrate to neurological lesions and secretion of neurotrophic factors can play a major role in supporting neural tissue and preventing its destruction. These factors, through tyrosine kinase receptors, have a variety of effects on the development and proper functioning of neurons. On conclusion, neurotrophic factor secreting cells due to the secretion of a wide range of neural growth factors which required for neural development might be one of the ideal cell sources for cell-based therapy in MS disease.

Keywords: Multiple sclerosis, Neurotrophins, Cell therapy

Received 29 Oct 2017 **Revised** 27 Jun 2018 **Accepted** 18 Jul 2018

Cite this article as: Nazem Ghasemi. [The effect of neurotrophic factors in multiple sclerosis treatment: A review]. J Gorgan Univ Med Sci. 2019 Winter; 20(4): 1-8. [Article in Persian]

مروری

اثر عوامل نوروترفیک در درمان بیماری مولتیپل اسکلروزیس: یک مطالعه مروری

دکتر ناظم قاسمی*[1]

۱- استادیار، گروه آناتومی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران. کد ارکید 0000-0002-6729-0271

چکیده

مولتیپل اسکلروزیس (Multiple Sclerosis: MS) یک بیماری مزمن و چند فازی اتوایمیون است که بر سیستم عصبی مرکزی تاثیر می‌گذارد. اخیراً سلول‌های ترشح کننده عوامل نوروتروفیک به‌عنوان یکی از بهترین منابع برای سلول درمانی در بیماری MS ارایه شده است. لذا این مطالعه مروری با هدف معرفی سلول‌های ترشح کننده عوامل نوروتروفیک و نقش عوامل نوروتروفیک در درمان بیماری MS صورت گرفت. در پژوهش حاضر، براساس Systematic Review و با استفاده از کلیدواژه‌های مولتیپل اسکلروزیس، نوروتروفین‌ها و سلول‌درمانی تعداد ۹۸ مقاله از پایگاه‌های مختلف Pubmed، SID، Springer، SinceDirect Magiran، Web of sciences و Google Scholar جستجو شد و پس از حذف مقالات غیرمرتبط و تکراری تعداد ۵۰ مقاله انتخاب شد. نتایج به‌دست آمده از این مطالعات نشان داد که درمان‌های مبتنی بر سلول در بیماری MS، با هدف جایگزین کردن سلول‌های از بین رفته و یا با هدف حمایت نورونی با استفاده از عوامل رشد عصبی انجام می‌شود. سلول‌های ترشح کننده عوامل نوروتروفیک با داشتن توانایی مهاجرت به سمت ضایعات عصبی و ترشح عوامل نوروتروفیکی، می‌توانند نقش عمده‌ای در حمایت از بافت عصبی و پیشگیری از تخریب آن بر عهده داشته باشند. این عوامل از طریق رسپتورهای تیروزین کینازی خود اثرات متنوعی بر تکامل و فعالیت صحیح نورون‌ها دارند. لذا سلول‌های ترشح کننده عوامل نوروتروفیکی به‌دلیل ترشح طیف وسیعی از عوامل رشد عصبی مورد نیاز برای تکامل عصبی، ممکن است یکی از منابع ایده‌ال سلولی برای درمان‌های مبتنی بر سلول در بیماری MS باشند.

کلید واژه‌ها: *مولتیپل اسکلروزیس ، نوروتروفین‌ها ، سلول درمانی*

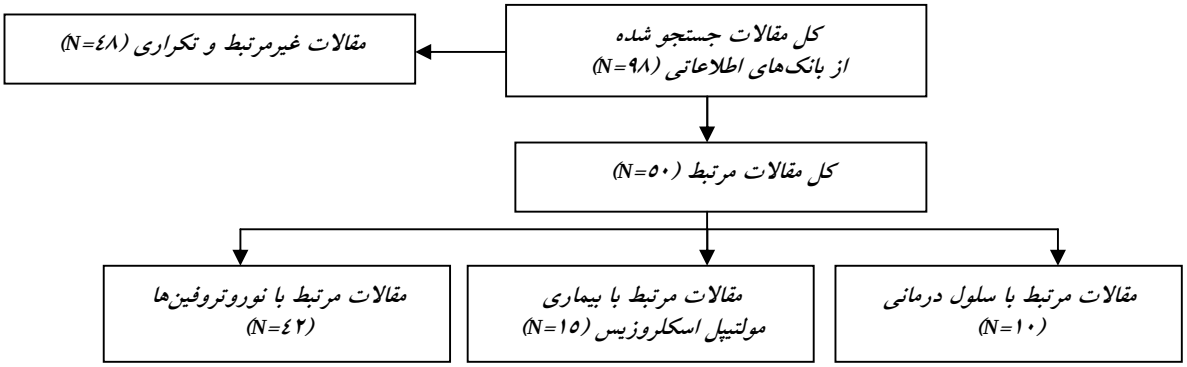
* نویسنده مسؤول : دکتر ناظم قاسمی ، پست الکترونیکی n_ghasemi@med.mui.ac.ir

نشانی : اصفهان، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، دانشکده پزشکی، گروه آناتومی، تلفن ۰۳۱-۳۷۹۲۹۱۵۶

وصول مقاله: ۱۳۹٦/۸/۷ ، اصلاح نهایی: ۱۳۹۷/٤/٦ ، پذیرش مقاله: ۱۳۹۷/٤/۲۷

مقدمه

اختلال در عملکرد سیستم عصبی مرکزی به دنبال ابتلا به بیماری‌های نورودژنراتیو و به‌علت از بین رفتن تدریجی و پیشرونده سلول‌های عصبی ایجاد می‌شود. بیماری‌های اسکلروز خارجی آمیوتروفیک (Amyotrophic Lateral Sclerosis: ALS)، آلزایمر، پارکینسون، هانتینگتون و اسکلروز متعدد (Multiple Sclerosis: MS) از جمله بیماری‌های نورودژنراتیو هستند. مهم‌ترین ویژگی مشترک مابین این بیماری‌ها حذف تعداد زیادی از سلول‌های عصبی و سلول‌های پشتیبان است. بیماری MS که توسط J Charcot پدر علم نورولوژی در سال ۱۸۶۸ شناخته شد؛ یکی از شایع‌ترین بیماری‌های نورودژنراتیو است که با از بین رفتن تدریجی و پیشرونده سلول‌های عصبی و نهایتاً اختلال در عملکرد سیستم عصبی مرکزی همراه است (۱و۲). در اطراف فیبرهای عصبی پوششی از جنس لیپوپروتئین به نام میلین وجود دارد که نقش حمایتی برای فیبرهای عصبی داشته و در انتقال ایمپالس‌های عصبی در طول آکسون‌ها نقش مهمی ایفا می‌کند. در بیماری MS غلاف‌های میلین، دژنره شده و سلول‌های میکروگلیال موجود در CNS میلین را برداشت می‌کنند. در پی تخریب میلین هدایت ایمپالس‌های عصبی در طول آکسون‌ها متوقف می‌شود و اختلالات عصبی زیادی را به همراه خواهد داشت (۳). علت اصلی بیماری MS شناخته شده نیست. اکثر محققین بر این عقیده‌اند که بیماری MS از گروه بیماری‌های اتوایمون است که در آن سیستم ایمنی بدن بر علیه غلاف‌های میلین آنتی‌بادی تولید کرده و دژنره شدن میلین رخ می‌دهد؛ مدارک موجود نشان می‌دهد که در پیدایش این بیماری عوامل ژنتیکی و محیطی نقش عمده‌ای را بر عهده دارند (۸-۴). درصد مبتلایان به بیماری MS در ایران نزدیک به ۵۰ نفر در هر صدهزار نفر است. شیوع این بیماری در بین سنین ۴۰-۲۰ سال و در زنان ۳-۲ برابر بیشتر نسبت به مردان بروز می‌کند (۹). سیر بالینی این بیماری مزمن بوده و موارد عود و فروکش بیماری دیده می‌شود. در ۱۵ درصد از مبتلایان پیشرفت بیماری ثابت و در برخی دیگر الگوی پیچیده‌ای از ناتوانی‌های فیزیکی مشاهده می‌شود. کاهش عملکرد سلول‌های T تنظیم کننده (۱۰) و سنتز آنتی‌بادی‌های ضدمیلین توسط لنفوسیت‌های B نقش مهمی در پاتوژنز بیماری MS دارند (۱۱). علاوه بر این التهاب CNS از مهم‌ترین علل آسیب در بیماری MS محسوب می‌شود. سلول‌های

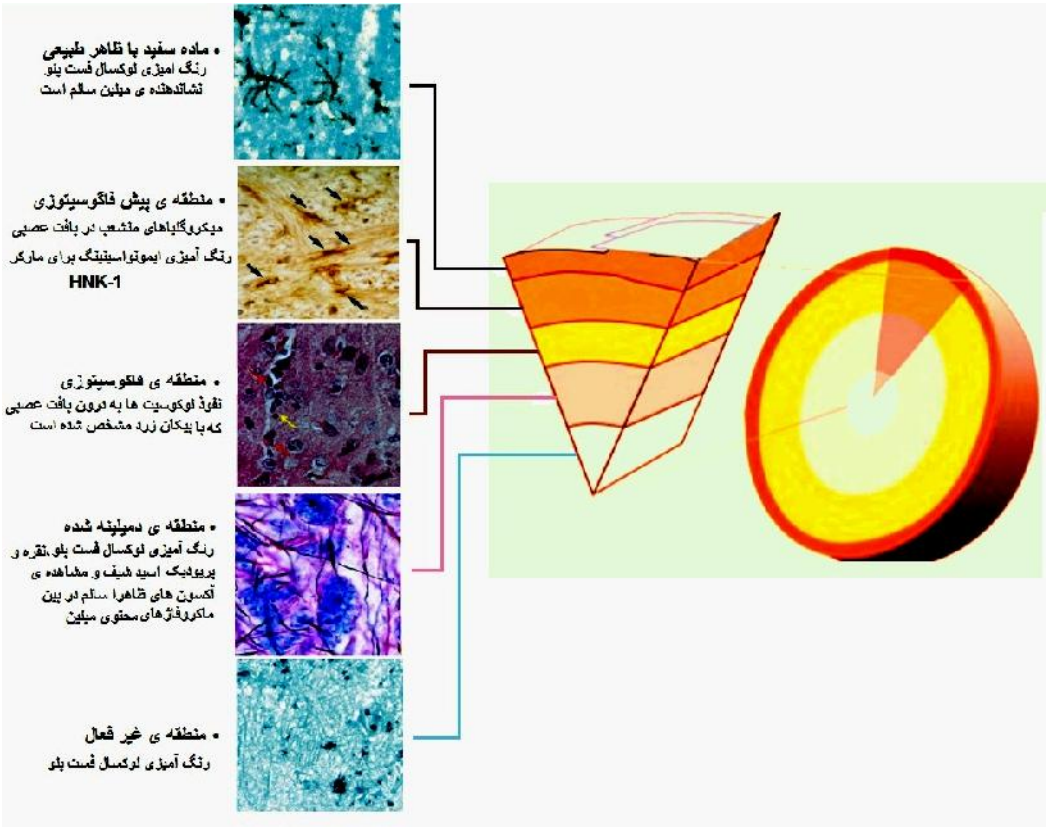


نمودار ۱ : فلوچارت جستجوی مقالات

لنفوسیتی Th1,Th17 که از انواع سلول‌های تولید کننده سیتوکین‌های پیش‌التهابی هستند؛ با سنتز اینترفرون گاما و اینترلوکین‌های ۱۷ ، ۲۱ ، ۲۲ و ۲۶ منجر به ایجاد التهاب در CNS می‌شوند. مطالعات نشان می‌دهد که در پلاک‌های ویژه MS که از چند ناحیه قابل تمایز تشکیل شده است (شکل یک و جدول یک) (۱۲و۱۳)؛ رسپتورهای مربوط به اینترلوکین ۱۷ به شکل فراوان وجود دارد.

کاهش التهابات در سیستم عصبی با استفاده از داروهای مهار کننده ایمنی و کورتیکو استروئیدها از اهداف اولیه درمان بیماری MS است؛ اما مصرف این داروها قادر به توقف فرآیند تخریب نورونی نیستند. اخیراً استفاده از سلول‌های بنیادی عصبی جنینی و بالغین، سلول‌های پیش‌ساز عصبی، سلول‌های بنیادی مزانشیمی و پیش‌ساز اولیگو دندروسیت پیشرفت‌های قابل توجهی را در زمینه درمان این بیماری ایجاد کرده است (۱۴و۱۵).

معمولاً در استفاده از سلول درمانی از دو تکنیک جایگزین کردن سلول‌های از بین رفته با پیوند سلول‌های بنیادی و نیز استفاده از سلول‌هایی با توان ترشح عوامل رشد و حمایت نورونی در سیستم عصبی به‌کار گرفته می‌شود. این عوامل ترشحی موجب حفظ نورون‌های زنده و یا القاء خودنوزایی در جوانه‌های آکسونی و تقویت پاسخ‌های ترمیمی در سیستم عصبی می‌شوند (۱۶). Sadan و همکاران با تمایز سلول‌های مزانشیمی مشتق از مغز استخوان به سلول‌های ترشح کننده عوامل نوروترفیک به این نتیجه رسیدند که



شکل ۱ : مناطق پنجگانه در ضایعات مولتیپل اسکلروزیس (۱۲)

جدول ۱ : ویژگی‌های خاص هر یک از مناطق پنجگانه در ضایعات مولتیپل اسکلروزیس (۱۲)

مناطق پنجگانه	ویژگی خاص
ماده سفید با ظاهر طبیعی	در این ناحیه، انواع مختلفی از سلول‌ها شامل الیگودندروسیت‌ها، میکروگلیاهای فعال، آستروسیت‌ها، سلول‌های دندریتیک CD209 مثبت و عروق خونی حضور دارند. علاوه بر این سلول‌های لنفوسیت در این منطقه حضور ندارد.
منطقه پیش فاگوسیتوزی	در این ناحیه، تعداد سلول‌های الیگودندروسیت کاهش یافته و یا به طور کامل ناپدید می‌شوند. به‌علاوه افزایش محدود سلول‌های میکروگلیا و سلول‌های T دیده می‌شود. معمولاً غلاف میلین سالم؛ ولی گاهی متورم است. همچنین سلول‌های دندریتیک CD 209 مثبت در فضاهای اطراف عروقی حضور دارند.
منطقه فاگوسیتوزی	در این ناحیه، تعداد سلول‌های T و سلول‌های مونوسیت در فضاهای اطراف عروقی افزایش می‌یابد. علاوه بر این، تکه تکه شدن و از بین رفتن میلین و همچنین فاگوسیتوز میلین آغاز می‌شود.
منطقه دمیلینه شده	در این ناحیه، تعداد سلول‌های فاگوسیتوز کننده محتوی قطعات میلین و سلول‌های ایمنی خیلی زیاد است. علاوه بر این، علایمی از میلین‌سازی مجدد دیده می‌شود.
منطقه غیرفعال	در این ناحیه، میکروگلیاهای فعال شده و سلول‌های دندریتیک CD209 مثبت در اطراف عروق خونی دیده می‌شود.

می‌توان از این سلول‌ها در درمان بیماری پارکینسون استفاده نمود (۱۷). با توجه به موارد ذکر شده، هدف از این مطالعه بررسی نقش سلول‌های ترشح کننده عوامل نوروتروفینی در درمان بیماری MS بود.

روش بررسی

به منظور بررسی شیوه‌های مختلف تمایز سلول‌های ترشح کننده عوامل نوروتروفیک و نقش این سلول‌ها در درمان بیماری MS و همچنین معرفی انواع مختلف عوامل رشد عصبی و نقش آنها در پیشبرد فرایندهای سلولی، در ابتدا با استفاده از کلید واژه‌های مولتیپل اسکلروزیس، نوروتروفین‌ها و سلول‌درمانی تعداد ۹۸ مقاله از پایگاه‌های مختلف شامل Pubmed، SID، Springer، SinceDirect Magiran، Web of sciences و Google Scholar در بین سال‌های ۲۰۰۸ تا ۲۰۱۸ جستجو شد و پس از حذف ۴۸ مقاله غیرمرتبط و تکراری تعداد ۵۰ مقاله طبق فلوچارت ترسیم شده (نمودار یک) انتخاب شدند.

سلول‌های ترشح کننده عوامل نوروتروفیکی: سلول‌های ترشح کننده عوامل نوروتروفیکی یک جمعیت مشخص از سلول‌های تمایز یافته هستند که به‌دنبال القاء تمایز سلول‌های بنیادی، مورفولوژی کاملاً ستاره‌ای شکل پیدا می‌کنند و عمدتاً نشانگرهای آستروسیتی شامل S100β، GS و GFAP و همچنین نشانگرهای نورونی را نشان می‌دهند و توانایی بالایی در ترشح عوامل نوروتروفینی دارند. برای دستیابی به این سلول‌ها، ابتدا سلول‌های بنیادی از بافت‌های مختلف جداسازی می‌شوند و بعد از اثبات بنیادی بودن، این سلول‌ها به مدت ۷۲ ساعت در محیط کشت با محتویات زیر کشت داده می‌شوند.

Streptomycin (100 mg/ml), Penicillin (100 u/ml), Nystatin (12.5 u/ml), L-glutamine (2 mM), 20 ng/ml Human epidermal growth factor (H-EGF), 20 ng/ml Human basic fibroblast growth factor (hbFGF), N2 supplement (10 µl/ml), Non essential Amino Acid (10 ul/ml)

بعد از گذشت ۷۲ ساعت محیط قبلی کاملاً خارج شده و مجدداً سلول‌ها به مدت ۷۲ ساعت در محیطی محتوی موارد زیر کشت می‌شوند (۱۸).

Streptomycin (100 mg/ml), Penicillin (100 u/ml), Nystatin (12.5 u/ml), L-glutamine (2 mM), Dibutyryl cyclic AMP (1 mM) ,3-isobutyl- 1-methylxanthine (0.5 mM), Human neuregulin1-β1 (50 ng/ml), 20 ng/ml Human basic fibroblast growth factor (hbFGF), 5ng/ml Platelet- derived growth factor-AA (PDGF)

بعد از پایان دوره تمایز می‌توان با استفاده از تکنیک‌های الیزا و وسترن بلات توانایی این سلول‌ها را در سنتز عوامل نوروتروفینی به‌اثبات رساند.

عوامل نوروتروفیک (NTFs): عوامل نوروتروفیک گروهی از پروتئین‌های متعلق به سه خانواده از عوامل رشد هستند (۱۹) که شامل سه گروه خانواده عوامل رشد مشتق ازعصب (Nerve Growth Factors (NGF) Family)؛ خانواده عوامل رشد مشتق از رده سلول‌های گلیال (Glial Cell Line-Derived Neurotrophic Factors (GDNF) Family) و خانواده سیتوکین‌های نوروپویتیک (Cytokine Family) هستند. نورون‌های سیستم عصبی مرکزی و سلول‌های آستروسیت فعال شده از منابع اصلی تولید عوامل نوروتروفیک هستند. این عوامل از طریق رسپتورهای تیروزین کینازی خود اثرات متنوعی را بر روی تکامل و فعالیت صحیح نورون‌ها دارند. از جمله این اثرات می‌توان به رشد آکسون، تعدیل فعالیت‌های عصبی، تاثیر بر حافظه و فعالیت‌های وابسته به سیناپس‌ها و پلاستیسیتی دندریتی اشاره کرد (۲۰و۲۱).

خانواده عوامل رشد مشتق از عصب (NGF Family): این خانواده از چند عامل مختلف تشکیل شده که شامل عامل رشد عصبی (NGF)،

عامل نوروتروفیک مشتق از مغز (BDNF)، نوروتروفین ۳ (NT3) و نوروتروفین ۴ (NT4) هستند.

عامل رشد عصبی (Nerve Growth Factor): این عامل اولین عضو از خانواده عوامل رشد عصبی است که در سال ۱۹۵۲ توسط Levi-Montalcini کشف شد. در شرایط طبیعی غلظت بالایی از این عامل در بخش‌های مختلفی از سیستم عصبی مرکزی که محتوی سلول‌های کولینرژیک هستند؛ وجود دارد. غلظت این عامل در نورون‌ها و مایع مغزی نخایی با افزایش سن کاهش پیدا می‌کند. این عامل برای رشد نورون‌ها، تمایز، ترمیم و عملکردهای نوروترانسمیتری در سیستم عصبی محیطی و برای عملکرد صحیح نورون‌های کولینرژیک در سیستم عصبی مرکزی مورد نیاز است. به‌علاوه مطالعات نشان داده‌اند که NGF نقش مهمی در تولید اجزاء میلین توسط الیگودندروسیت‌ها و سلول‌های شوان در CNS و PNS دارد. از لحاظ ساختاری این عامل نوعی پلی‌پپتید بوده و از سه ساب یونیت شامل ساب یونیت‌های آلفا، بتا و گاما تشکیل شده است. فعالیت بیولوژیکی NGF مربوط به ساب یونیت بتا است. به‌علاوه، ساب یونیت گاما هم نوعی عامل رشد اپیدرمی باند شونده با پروتئین‌هاست که برای عملکرد صحیح ساب یونیت بتا مورد نیاز است. فعالیت ساب یونیت آلفا هنوز نامشخص است. فعالیت بیولوژیکی NGF با دخالت یک نوع رسپتور تیروزین کینازی به نام Trk A و نوعی گلیکوپروتئین خلال غشایی به نام p75 میانجیگری می‌شود. با اتصال این عامل به رسپتورهایش فعالیت‌های اتوفسفوریلیشن و بیان ژنی در داخل سلول رقم می‌خورد. مطالعات نشان داده‌اند که رسپتور Trk A نقش بسیار مهمی در تکامل سیستم عصبی دارد و فقدان این رسپتور باعث ایجاد نقایص تکاملی در سیستم عصبی می‌شود. با توجه طیف وسیع عملکرد این عامل در پیشبرد تمایز سلول‌های الیگودندروسیتی، استفاده از این عامل در درمان بیماری MS پیشنهاد می‌شود (۲۲و۲۳).

عامل رشدمشتق‌ازمغز (Brain-Derived Neurotrophic Factor: BDNF): عامل رشد مشتق از مغز در سال ۱۹۸۲ به دلیل اثرات تروفیکی زیادی که بر روی سلول‌های گانگلیونیک ریشه خلفی اعصاب، هیپوکامپ و نورون‌های قشری داشت؛ شناسایی شد. این عامل پروتئینی با وزن ملکولی ۲۷ کیلو دالتون نقش مهمی در جلوگیری از مرگ نورونی، بقاء و پیشرفت تمایز نورونی، تنظیم انتشار نوروترانسمیترها، رشد دندریت‌ها ، نگهداری و محافظت از آکسون‌ها، کنترل شرایط پاتولوژیک (درد، پرخاشگری، افسردگی) و بهبود عملکردهای رفتاری اجتماعی داشته و استفاده از این عامل بعد از آسیب‌های عصبی از دژنراسیون نورونی جلوگیری می‌کند. نورون‌ها، آستروسیت‌های فعال شده و سلول‌های ایمنی از جمله منابع سلولی مهم در تولید BDNF هستند. BDNF با واسطه رسپتورهای TrkB و p75 و از طریق مکانیسم‌های مختلفی شامل مکانیسم‌های تروفیک، ارتباطات شبه نوروترانسمیتری و از طریق ارتباطات پاراکرینی مابین سلول‌های مجاور عملکردهای خود را انجام می‌دهد. از بین اعضای خانواده عوامل رشد مشتق از عصب، عامل BDNF اولین عاملی است که در مناطق التهابی در سطح بالایی بیان می‌شود. بنابراین در بیماری MS سطح این عامل در مناطق التهابی افزایش پیدا می‌کند. از آنجایی که سطح mRNA عامل BDNF نسبت به عامل NGF در مناطق خاصی از مغز شامل نئوکورتکس، انتورینال کورتکس، هسته‌های قاعده‌ای مغز، نواحی دیانسفالون و هیپوکامپ بیشتر است؛ می‌توان از این عامل برای تمایز سلول‌های بنیادی به سلول‌های کلینرژیک، دوپامینرژیک و گابانرژیک به منظور پیوند در بیماری‌های نورودجنریتیو نیز بهره برد. استفاده از داروهای مهار کننده سیستم ایمنی نظیر اینترفرون بتا در درمان بیماری MS منجر به افزایش تولید BDNF می‌شود. بنابراین عمده اثرات این داروها با واسطه تغییر سطح عامل BDNF انجام می‌شود (۲۸-۲۴).

عامل نوروتروفینی۳ (Neurotrophin-3): NT-3 سومین عضو از خانواده عوامل رشد مشتق از نورون است که در سال ۱۹۹۰ کشف شد. با وجود تفاوت‌های ساختاری بین NT-3 باBDNF و NGF، حدود ۵۸-۵۷ درصد از اسیدهای آمینه سازنده این عوامل با هم مشابه است. NT-3 نقش بسیار مهمی در بقاء و تمایز نورونی در دوره تکاملی بر عهده دارد. فعالیت‌های بیولوژیکی این عامل توسط رسپتورهای تیروزین کینازی TrkC، TrkB و Low affinity Nerve Growth Factor Receptor (LNGFR) انجام می‌شود. سطح mRNA عامل NT-3 در مغز در دوره جنینی نسبت به افراد بالغ بیشتر است. بنابراین عامل NT-3 نقش مهمی در زیست‌پذیری و تمایز نورونی در دوره جنینی دارد. همچنین این عامل باعث رشد جوانه‌های آکسونی منشعب شده از گانگلیون‌های سیستم عصبی اتونوم و گانگلیون‌های ریشه خلفی اعصاب نخاعی می‌شود (۲۹).

عامل نوروتروفینی٤ (Neurotrophin-4): NT-4 چهارمین عضو از خانواده عوامل رشد مشتق از نورون در سال ۱۹۹۱ کشف شد. این عامل در بقاء نورون‌های حرکتی مسیر قشری نخاعی نقش بسیار مهمی را ایفا می‌کند و بعد از آسیب‌های نخاعی گردن باعث پیشبرد ترمیم آکسونی می‌شود. به‌علاوه در پیشگیری از آتروفی نورون‌های مسیر روبرواسپاینال و پیشبرد بازسازی آکسونی دخالت دارد (۲۹).

خانواده عوامل نوروتروفیک مشتق از رده سلول‌های گلیال (Glial Cell Line-Derived Neurotrophic Factors (GDNF) Family): در این گروه از عوامل رشد GDNF، Neurturin، Artemin و Persephin قرار دارند و در حدود ۵۰-۴۰ درصد از اسیدهای آمینه سازنده این عوامل با هم مشابه است. فعالیت بیولوژیکی این عوامل به‌واسطه

رسپتورهای تیروزین کینازی انجام می‌شود که شامل GFRα2، GFRα1، GFRα4 و GFRα3 است. با اتصال عوامل رشد به این رسپتورها، فعالیت‌های درون سلولی شامل همودایمریزیشن، فسفوریلاسیون و مسیرهای سیگنالینگ درون سلولی آغاز می‌شوند که در تنظیم بقاء سلولی، تکثیر، تمایز و مهاجرت سلولی نقش دارند.

عامل نوروتروفیک مشتق از سلول‌های گلیال (Glial Cell-Derived Neurotrophic Factor: GDNF): عامل GDNF اولین عضو از خانواده عوامل رشد مشتق از رده سلول‌های گلیال است که در سال ۱۹۹۳ کشف شد. این عامل عملکرد مهمی را در پیشبرد بقاء بسیاری از سلول‌ها از جمله نورون‌های حسی و دوپامینرژیک برعهده دارد. به‌علاوه عامل GDNF در تنظیم تکامل کلیه‌ها و تنظیم فرآیند اسپرماتوژنز نیز اعمال اثر می‌کند. عملکردهای بیولوژیکی این عامل از طریق یک رسپتور چند قسمتی متشکل از GFRα1 و یک رسپتور تیروزین کینازی خلال غشایی اعمال می‌شود (۳۳-۳۰).

Neurturin: Neurturin دومین عضو از خانواده عوامل رشد مشتق از سلول‌های گلیال است که از طریق رسپتور GFRα2 نقش مهمی را در بقاء نورون‌های حسی حرکتی، سمپاتیکی و پاراسمپاتیکی ایفا می‌کند. به‌علاوه مطالعات نشان داده‌اند که این عامل در توسعه نورون‌های دوپامینرژیکی و در سنتز DNA در سلول‌های اسپرماتوگونیایی نقش مهمی را بر عهده دارد (۳۴).

Artemin: Artemin عضو دیگری از خانواده عوامل رشد مشتق از سلول‌های گلیال است که به‌واسطه رسپتور GFRα3 نقش مهمی را در تنظیم تمایز نورون‌های سیستم خودکار، نورون‌های حسی حرکتی و نورون‌های سیستم عصبی روده‌ای برعهده دارد. این عامل مشابه با GDNF نقش مهمی در تنظیم تکامل کلیه‌ها دارد؛ اما نسبت به GDNF اثر محدودتری دارد (۳۵).

Persephin: Persephin چهارمین عضو از خانواده عوامل رشد مشتق از سلول‌های گلیال است که به‌طور عمده در دوره جنینی و در مغز بالغین بیان می‌شود. به‌علاوه به میزان کمتر در غده آدرنال، طحال، ماهیچه‌ها و بیضه‌ها نیز بیان می‌شود. این عامل از طریق رسپتور GFRα4 نقش مهمی در تمایز نورون‌های کولینرژیک، دوپامینرژیک و نورون‌های حرکتی دارد (۳۶).

خانواده سیتوکین‌های نوروپوئیتیک (Cytokine Family): در این گروه، عامل نوروتروفیک سیلیاری (CNTF) و عامل مهارکننده لوسمی (LIF) قرار دارند. سیتوکین‌های نوروپوئیتیک پروتئین‌های کوچکی هستند که به‌خاطر عملکردهای مهمی که در پاسخ‌های ایمنی بدن برعهده دارند؛ شناخته شده‌اند. این گروه شامل دو عامل مهم است که شامل عامل نوروتروفیک سیلیاری (CNTF) و عامل مهار کننده لوسمی (LIF) است (۳۷).

عامل نوروپوئیتیک سیلیاری (Ciliary Neurotrophic Factor: CNTF): غلظت بالایی از این عامل را می‌توان در سلول‌های سالم مشاهده کرد. این عامل از طریق فعال کردن دو مسیر ملکولی نقشی مهم در بقاء نورون‌های حرکتی، پاراسمپاتیکی و هیپوکامپی دارد و در تمایز آستروسیت‌ها نیز دخالت دارد (۳۸) که در زیر آمده است.

1) Janus-Activated Kinase–Signal Transducer and Activator of Transcription (JAK–STAT)
2) Mitogen-Activated Protein Kinase (MAPK)

عامل مهارکننده لوسمی (Leukaemia Inhibitory Factor): عامل مهارکننده لوسمی (LIF) عضو دیگر خانواده سیتوکین‌های نوروپوئیتیک با فعال کردن مسیر ملکولی JAK–STAT در رشد سلول‌های بنیادی عصبی جنینی انسان، پیشبرد نوروژنز در پیاز بویایی انسان، شکل‌گیری سلول‌های شبه آستروسیتی و در تحریک ساخت میلین توسط سلول‌های شوان نقش دارد (۳۹).

بحث

درمان‌های مبتنی بر سلول‌های بنیادی، یک استراتژی جدید برای درمان بیماری‌های تخریب کننده عصبی مانند بیماری MS محسوب می‌شود. در مطالعات قبلی، توانایی پیوند سلول‌های بنیادی مشتق از بافت چربی در پیشبرد فرایند میلین‌سازی مجدد در مدل‌های حیوانی بیماری مولتیپل اسکلروزیس به اثبات رسیده است (۴۲-۴۰). علاوه بر این، پتانسیل بالقوه سلول درمانی در سایر مطالعات با انجام پیوند سلول‌های بنیادی مزانشیمی جنینی انسان، سلول‌های بنیادی رباط پریودنتال انسان و سایر منابع سلول‌های بنیادی در مدل‌های حیوانی بیماری MS به اثبات رسیده است (۴۵-۴۳)؛ اما عوارض جدی احتمالی این روش مانند پتانسیل توموری زایی سلول‌های بنیادی را نمی‌توان انکار کرد. بنابراین، استفاده از سلول‌های تمایز یافته به جای سلول‌های بنیادی توصیه می‌شود. در این راستا محققان بر روی سلول‌های ترشح کننده عوامل نوروتروفیکی متمرکز شده‌اند. این سلول‌ها را می‌توان به‌راحتی با تمایز سلول‌های بنیادی مشتق از بافت‌های مختلف به‌دست آورد (۴۶). سلول‌های ترشح کننده عوامل نوروتروفیکی مشابه با سلول‌های بنیادی بافت چربی قادرند چندین عامل رشد عصبی نظیر عامل رشد عصبی، عامل نوروترفیک مغزی، عامل رشد سیلیاری، عامل رشد اندوتلیال عروقی و عامل رشد مشتق از سلول‌های گلیالی را ترشح کنند (۴۷و۴۸). پیوند موفقیت‌آمیز این سلول‌ها در بسیاری از بیماری‌های نورودژنراتیو مانند بیماری پارکینسون و هانتینگتون انجام شده است و اثرات درمانی این سلول‌ها به اثبات رسیده است. اگرچه مکانیسم‌های دقیق مسؤول اثرات درمانی این سلول‌ها کاملاً مشخص نیست؛ اما به نظر می‌رسد قابلیت‌های مهاجرتی این سلول‌ها به منظور لانه‌گزینی در بافت‌های آسیب دیده و ترشح عامل نوروتروفیک توسط آنها، در کارایی این سلول‌ها دخیل باشد. در راستای این فرضیه، توانایی مهاجرت

سلول‌های NTF-S به سمت ضایعات عصبی به اثبات رسیده است (۱۶و۱۷). نتایج بسیاری از مطالعات نشان می‌دهد که پیوند سلول‌های ترشح کننده عوامل نوروتروفیکی در مدل‌های حیوانی MS می‌تواند نقش مهمی در جلوگیری از فرآیندهای مختلف تخریب‌کنندگی نورونی داشته باشد. علاوه بر این، در مطالعات مشابه، تزریق داخل زجاجیه سلول‌های ترشح کننده عوامل نوروتروفیکی نشان می‌دهد که این سلول‌ها می‌توانند تا ۲۴ روز پس از پیوند در محل ضایعه زنده بمانند و اثرات محافظت‌کنندگی عصبی بر روی عصب بینایی داشته باشند (۴۹). ترشح عوامل رشد عصبی از سایر سلول‌های بنیادی مانند سلول‌های بنیادی مغز استخوان و پالپ دندان نیز گزارش شده است. نتایج مطالعه Barhum و همکاران (۵۰) نشان می‌دهد که بعد از تمایز سلول‌های بنیادی مشتق از مغز استخوان به سلول‌های ترشح کننده عوامل نوروتروفیکی و پیوند در مدل‌های بیماری MS سطح بالایی از عوامل GDNF، BDNF، NGF و CNTF در محل ضایعه ترشح می‌شود و به‌دلیل پتانسیل محافظت‌کنندگی نورونی و تعدیل‌کنندگی ایمنی این عوامل، شروع علایم بیماری MS به تاخیر می‌افتد. علاوه بر این، بهبود عملکرد حرکتی که به‌دنبال پیوند سلول‌های بنیادی پالپ دندان در ضایعات نخاعی ایجاد می‌شود؛ به ترشح عوامل نوروتروفیک نسبت داده شده است.

از آنجایی که عوامل رشد عصبی از نیمه‌عمر کوتاه برخوردارند و تزریق به شکل سیستمیک، کارایی کافی نخواهند داشت؛ نمی‌توان از این عوامل به شکل تزریقی برای درمان بیماری‌های MS استفاده کرد. لذا پیوند سلول‌های ترشح کننده عوامل نوروتروفیکی ممکن است یک روش مناسب برای ارسال عوامل رشد عصبی به داخل بافت عصبی و حمایت نورونی در بیماری MS باشد.

نتیجه‌گیری

در مجموع می‌توان گفت که به‌دلیل توانایی بالای سلول‌های ترشح کننده عوامل نوروتروفیکی در تولید عوامل رشد عصبی، این سلول‌ها در مقایسه با سایر سلول‌های بنیادی منبعی ایده‌ال برای درمان‌های مبتنی بر سلول در بیماری‌های نورودجنریتیو و به‌ویژه بیماری MS محسوب می‌شوند.

تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله از معاونت محترم تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی اصفهان به خاطر امکان انجام این مطالعه، تشکر می‌گردد.

References

1. Ghasemi N, Razavi S, Nikzad E. Multiple Sclerosis: Pathogenesis, Symptoms, Diagnoses and Cell-Based Therapy. Cell J. 2017 Apr-Jun; 19(1): 1-10.

2. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. Lancet. 2008 Oct; 372(9648): 1502-17. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61620-7

3. Wade BJ. Spatial analysis of global prevalence of multiple sclerosis suggests need for an updated prevalence scale. Mult Scler Int. 2014; 2014: 124578. doi: 10.1155/2014/124578

4. Loma I, Heyman R. Multiple sclerosis: pathogenesis and treatment. Current Neuropharmacol. 2011 Sep; 9(3): 409-16. doi: 10.2174/157015911796557911

5. Lucas RM, Byrne SN, Correale J, Ilschner S, Hart PH. Ultraviolet radiation, vitamin D and multiple sclerosis. Neurodegener Dis Manag. 2015 Oct; 5(5): 413-24. doi: 10.2217/nmt.15.33

6. Briggs FB, Acuna B, Shen L, Ramsay P, Quach H, Bernstein A, et al. Smoking and risk of multiple sclerosis: evidence of modification by NAT1 variants. Epidemiology. 2014 Jul; 25(4): 605-14. doi: 10.1097/EDE.0000000000000089

7. Hewer S, Lucas R, van der Mei I, Taylor BV. Vitamin D and multiple sclerosis. J Clin Neurosci. 2013 May; 20(5): 634-41. doi: 10.1016/j.jocn.2012.10.005

8. Ascherio A, Munger KL. Epidemiology of multiple sclerosis: from risk factors to prevention-an update. Semin Neurol. 2016 Apr; 36(2): 103-14. doi: 10.1055/s-0036-1579693

9. Khan F, Turner-Stokes L, Ng L, Kilpatrick T. Multidisciplinary rehabilitation for adults with multiple sclerosis. Cochrane Database Syst Rev. 2007 Apr; (2): CD006036. doi: 10.1002/14651858.CD006036.pub2

10. Kasper LH, Shoemaker J. Multiple sclerosis immunology: The healthy immune system vs the MS immune system. Neurology. 2010 Jan; 74 Suppl 1: S2-8. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181c97c8f

11. Mi S, Miller RH, Tang W, Lee X, Hu B, Wu W, et al. Promotion of central nervous system remyelination by induced differentiation of oligodendrocyte precursor cells. Ann Neurol. 2009 Mar; 65(3): 304-15. doi: 10.1002/ana.21581

12. Wu GF, Alvarez E. The immunopathophysiology of multiple sclerosis. Neurol Clin. 2011 May; 29(2): 257-78. doi: 10.1016/j.ncl.2010.12.009

13. Popescu BF, Pirko I, Lucchinetti CF. Pathology of multiple sclerosis: where do we stand? Continuum (Minneap Minn). 2013 Aug; 19(4): 901-21. doi: 10.1212/01.CON.0000433291.23091.65

14. Ghasemi N, Razavi S, Salehi H. [Improvement of myelin ultrastructure after transplantation of human adipose tissue-derived stem cell in rat multiple sclerosis model]. J Isfahan Med Sch. 2016; 33(366): 2333-40. [Article in Persian]

15. Yang J, Rostami A, Zhang GX. Cellular remyelinating therapy in multiple sclerosis. J Neurol Sci. 2009 Jan; 276(1-2): 1-5. doi: 10.1016/j.jns.2008.08.020

16. Sadan O, Bahat-Stromza M, Barhum Y, Levy YS, Pisnevsky A, Peretz H, et al. Protective effects of neurotrophic factor-secreting cells in a 6-OHDA rat model of Parkinson disease. Stem Cells Dev. 2009 Oct; 18(8): 1179-90. doi: 10.1089/scd.2008.0411

17. Sadan O, Shemesh N, Cohen Y, Melamed E, Offen D. Adult neurotrophic factor-secreting stem cells: a potential novel therapy for neurodegenerative diseases. Isr Med Assoc J. 2009 Apr; 11(4): 201-14.

18. Razavi S, Ghasemi N, Mardani M, Salehi H. Remyelination improvement after neurotrophic factors secreting cells transplantation in rat spinal cord injury. Iran J Basic Med Sci. 2017 Apr; 20(4): 392-98. doi: 10.22038/IJBMS.2017.8580

19. Razavi S, Nazem G, Mardani M, Esfandiari E, Salehi H, Esfahani SH. Neurotrophic factors and their effects in the treatment of multiple sclerosis. Adv Biomed Res. 2015 Feb; 4: 53. doi: 10.4103/2277-9175.151570

20. Keefe KM, Sheikh IS, Smith GM. Targeting neurotrophins to

specific populations of neurons: NGF, BDNF, and NT-3 and Their relevance for treatment of spinal cord injury. Int J Mol Sci. 2017 Mar; 18(3). pii: E548. doi: 10.3390/ijms18030548

21. Hodgetts SI, Harvey AR. Neurotrophic factors used to treat spinal cord injury. Vitam Horm. 2017; 104: 405-57. doi: 10.1016/bs.vh.2016.11.007

22. Skaper SD. Nerve growth factor: a neuroimmune crosstalk mediator for all seasons. Immunology. 2017 May; 151(1): 1-15. doi: 10.1111/imm.12717

23. Acosta CM, Cortes C, MacPhee H, Namaka MP. Exploring the role of nerve growth factor in multiple sclerosis: implications in myelin repair. CNS Neurol Disord Drug Targets. 2013 Dec; 12(8): 1242-56.

24. Shen T, You Y, Joseph C, Mirzaei M, Klistorner A, Graham SL, et al. BDNF Polymorphism: A review of its diagnostic and clinical relevance in neurodegenerative disorders. Aging Dis. 2018 Jun; 9(3): 523-36. doi: 10.14336/AD.2017.0717

25. Lühder F, Gold R, Flügel A, Linker RA. Brain-derived neurotrophic factor in neuroimmunology: lessons learned from multiple sclerosis patients and experimental autoimmune encephalomyelitis models. Arch Immunol Ther Exp (Warsz). 2013 Apr; 61(2): 95-105. doi: 10.1007/s00005-012-0211-0

26. Hempstead BL. Brain-derived neurotrophic factor: three ligands, many actions. Trans Am Clin Climatol Assoc. 2015; 126: 9-19.

27. Leal G, Bramham CR, Duarte CB. BDNF and hippocampal synaptic plasticity. Vitam Horm. 2017; 104: 153-95. doi: 10.1016/bs.vh.2016.10.004

28. Mahurkar S, Suppiah V, O'Doherty C. Pharmacogenomics of interferon beta and glatiramer acetate response: a review of the literature. Autoimmun Rev. 2014 Feb; 13(2): 178-86. doi: 10.1016/j.autrev.2013.10.012

29. Bothwell M. NGF, BDNF, NT3, and NT4. Handb Exp Pharmacol. 2014; 220: 3-15. doi: 10.1007/978-3-642-45106-5_1

30. Popova NK, Ilchibaeva TV, Naumenko VS. Neurotrophic Factors (BDNF and GDNF) and the Serotonergic System of the Brain. Biochemistry (Mosc). 2017 Mar; 82(3): 308-17. doi: 10.1134/S0006297917030099

31. Ibáñez CF, Andressoo JO. Biology of GDNF and its receptors - relevance for disorders of the central nervous system. Neurobiol Dis. 2017 Jan; 97(Pt B): 80-89. doi: 10.1016/j.nbd.2016.01.021

32. Wang X. Structural studies of GDNF family ligands with their receptors-Insights into ligand recognition and activation of receptor tyrosine kinase RET. Biochim Biophys Acta. 2013 Oct; 1834(10): 2205-12. doi: 10.1016/j.bbapap.2012.10.008

33. Grondin R, Littrell OM, Zhang Z, Ai Y, Huettl P, Pomerleau F, et al. GDNF revisited: A novel mammalian cell-derived variant form of GDNF increases dopamine turnover and improves brain biodistribution. Neuropharmacology. 2018 May. pii: S0028-3908(18)30233-8. doi: 10.1016/j.neuropharm.2018.05.014

34. Hickey P, Stacy M. AAV2-neurturin (CERE-120) for Parkinson's disease. Expert Opin Biol Ther. 2013 Jan; 13(1): 137-45. doi: 10.1517/14712598.2013.754420

35. Xun G, Guo F, Li Z, Zhou Q. [Research advances of artemin]. Zhongguo Fei Ai Za Zhi. 2011 Oct; 14(10): 790-800. doi: 10.3779/j.issn.1009-3419.2011.10.05 [Article in Chinese]

36. Sidorova YA, Mätlik K, Paveliev M, Lindahl M, Piranen E, Milbrandt J, et al. Persephin signaling through GFRalpha1: the potential for the treatment of Parkinson's disease. Mol Cell Neurosci. 2010 Jul; 44(3): 223-32. doi: 10.1016/j.mcn.2010.03.009

37. Pasquin S, Sharma M, Gauchat JF. Cytokines of the LIF/CNTF family and metabolism. Cytokine. 2016 Jun; 82: 122-24. doi: 10.1016/j.cyto.2015.12.019

38. Pasquin S, Sharma M, Gauchat JF. Ciliary neurotrophic factor (CNTF): New facets of an old molecule for treating neurodegenerative and metabolic syndrome pathologies. Cytokine Growth Factor Rev. 2015 Oct; 26(5): 507-15. doi: 10.1016/j.cytogfr.2015.07.007

39. Nicola NA, Babon JJ. Leukemia inhibitory factor (LIF). Cytokine Growth Factor Rev. 2015 Oct; 26(5): 533-44. doi: 10.1016/j.cytogfr.2015.07.001

40. Ghasemi N, Razavi S, Mardani M, Esfandiari E, Salehi H, Zarkesh Esfahani SH. Transplantation of human adipose-derived stem cells enhances remyelination in lysolecithin-induced focal demyelination of rat spinal cord. Mol Biotechnol. 2014 May; 56(5): 470-78. doi: 10.1007/s12033-014-9744-2

41. Wang X, Kimbrel EA, Ijichi K, Paul D, Lazorchak AS, Chu J, et al. Human ESC-derived MSCs outperform bone marrow MSCs in the treatment of an EAE model of multiple sclerosis. Stem Cell Reports. 2014 Jun; 3(1):115-30. doi: 10.1016/j.stemcr.2014.04.020

42. Chun HJ, Kim YS, Kim BK, Kim EH, Kim JH, Do BR, et al. Transplantation of human adipose-derived stem cells in a rabbit model of traumatic degeneration of lumbar discs. World Neurosurg. 2012 Sep-Oct; 78(3-4): 364-71. doi: 10.1016/j.wneu.2011.12.084

43. Trubiani O, Giacoppo S, Ballerini P, Diomede F, Piattelli A, Bramanti P, et al. Alternative source of stem cells derived from human periodontal ligament: a new treatment for experimental autoimmune encephalomyelitis. Stem Cell Res Ther. 2016; 7: 1. doi: 10.1186/s13287-015-0253-4

44. Shroff G. A review on stem cell therapy for multiple sclerosis: special focus on human embryonic stem cells. Stem Cells Cloning. 2018; 11: 1-11. doi: 10.2147/SCCAA.S135415

45. Muraro PA, Martin R, Mancardi GL, Nicholas R, Sormani MP, Saccardi R. Autologous haematopoietic stem cell transplantation for treatment of multiple sclerosis. Nat Rev Neurol. 2017 Jul; 13(7): 391-405. doi: 10.1038/nrneurol.2017.81

46. Ghasemi N and Razavi S. Transdifferentiation potential of adipose-derived stem cells into neural lineage and their application. J Histol Histopathol. 2014; 1: 12. http://dx.doi.org/10.7243/2055-091X-1-12

47. Ghasemi N. Therapeutic effects of adipose derived mesenchymal stem cells on remyelination process in inflammatory demyelinating diseases. J Histol Histopathol. 2015; 2: 8. http://dx.doi.org/10.7243/2055-091X-2-8

48. Razavi S, Razavi MR, Kheirollahi-Kouhestani M, Mardani M, Mostafavi FS. Co-culture with neurotrophic factor secreting cells induced from adipose-derived stem cells: promotes neurogenic differentiation. Biochem Biophys Res Commun. 2013 Oct; 440(3): 381-87. doi: 10.1016/j.bbrc.2013.09.069

49. Levkovitch-Verbin H, Sadan O, Vander S, Rosner M, Barhum Y, Melamed E, et al. Intravitreal injections of neurotrophic factors secreting mesenchymal stem cells are neuroprotective in rat eyes following optic nerve transection. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2010 Dec; 51(12): 6394-400. doi: 10.1167/iovs.09-4310

50. Barhum Y, Gai-Castro S, Bahat-Stromza M, Barzilay R, Melamed E, Offen D. Intracerebroventricular transplantation of human mesenchymal stem cells induced to secrete neurotrophic factors attenuates clinical symptoms in a mouse model of multiple sclerosis. J Mol Neurosci. 2010 May; 41(1): 129-37. doi: 10.1007/s12031-009-9302-8