

## A Review of Treatment Approaches for Spinal Cord Injury Improvement

Mohammad Amin Jafarimanesh<sup>1</sup>, Jafar Ai<sup>2\*</sup>, Shahrokh Shojae<sup>1,3</sup>, Hossein Ali Khonakdar<sup>4</sup>, Goldis Darb Emamieh<sup>1</sup>  
Sadegh Shirian<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Department of Medical Engineering, Islamic Azad University, Tehran Center Branch, Tehran, Iran

<sup>2</sup>Department of Applied Cell and Tissue Engineering, Faculty of Modern Medical Technologies, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

<sup>3</sup>Stem Cell Research Center, Institute of Tissue Engineering and Regenerative Medicine, Islamic Azad University, Tehran Center Branch, Tehran, Iran

<sup>4</sup>Polymer and Petrochemical Institute, Tehran, Iran

<sup>5</sup>Department of Pathology, Faculty of Veterinary Medicine, Shahrekord University, Shahrekord, Iran

## Article Info:

Received: 24 Apr 2023

Revised: 29 May 2023

Accepted: 12 June 2023

## ABSTRACT

**Introduction:** Spinal cord injury (SCI) is a serious condition leading to complete or partial sensory and motor dysfunction. Currently, drug therapy, surgical decompression, and postoperative rehabilitation are the main potential treatments for SCI. Due to the complexity of the pathological microenvironment of SCI, there is no fully effective treatment approach. Investigations on SCI treatment are increasing to find drugs or methods that can help patients with SCI. In experimental studies, stem cell-based therapy and their derived exosomes, as well as certain drugs, hold significant promise for SCI treatment. This review study focuses on the latest advancements in SCI treatment. Data were collected from the PubMed, Scopus, Web of Science, and ScienceDirect databases. **Conclusion:** Compared to stem cells, exosomes offer advantages, such as neuroprotection, low immunogenicity, ease of storage and transport, axonal regeneration, small size that avoids capture by lung and liver tissues, and the ability to cross the blood-spinal cord barrier. Biomaterials provide a supportive microenvironment, while exosomes and stem cells continuously release growth factors to help in various pathological conditions, such as SCI.

**Keywords:**

1. Neurologic Manifestations
2. Neuroprotective Agents
3. Exosomes
4. Stem Cells

\*Corresponding Author: Jafar Ai

Email: jafar\_ay2000@yahoo.com

## مروری بر راهکارهای درمانی در بهبود ضایعات نخاعی

محمد امین جعفری منش<sup>۱</sup>، جعفر آی<sup>۲\*</sup>، شاهرخ شجاعی<sup>۱،۳</sup>، حسینعلی خندکدار<sup>۴</sup>، گلдіس درب امامیه<sup>۱</sup>، صادق شیریان<sup>۵</sup>

<sup>۱</sup>گروه مهندسی پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد تهران مرکز، تهران، ایران  
<sup>۲</sup>گروه مهندسی بافت و سلول‌های کاربردی، دانشکده فن اوری‌های نوین پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران  
<sup>۳</sup>مرکز تحقیقات سلول‌های بنیادی، موسسه مهندسی بافت و پزشکی بازساختی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد تهران مرکز، تهران، ایران  
<sup>۴</sup>موسسه پلیمر و پتروشیمی، تهران، ایران  
<sup>۵</sup>گروه پاتولوژی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شهرکرد، شهرکرد، ایران

اطلاعات مقاله:

پذیرش: ۲۲ خرداد ۱۴۰۲

اصلاحیه: ۸ خرداد ۱۴۰۲

دریافت: ۴ اردیبهشت ۱۴۰۲

## چکیده

**مقدمه:** ضایعه نخاعی (SCI) یک بیماری جدی است که منجر به اختلال جزئی یا کامل عملکرد حسی و حرکتی می‌شود. در حال حاضر دارو درمانی، جراحی و مدیریت پس از عمل درمان‌های اصلی در بیماران مبتلا به SCI هستند. به دلیل پیچیدگی پاتولوژیک ریز محیط ضایعه نخاعی هنوز درمان موثری برای ضایعه نخاعی وجود ندارد. در حال حاضر تحقیقات برای یافتن دارو یا روش‌های که بتواند به بهبود عملکردی بیماران مبتلا به ضایعه نخاعی کمک کند در حال افزایش است. مطالعات تجربی نشان داده اند که سلول درمانی با سلول‌های بنیادی به همراه مواد زیستی و آگروزوم‌های مشتق از آن‌ها و برخی دارو ها گزینه‌های خوبی برای درمان ضایعه نخاعی هستند. این مطالعه مروری به جدیدترین پیشرفت های علم پزشکی در درمان ضایعه نخاعی می‌پردازد. اطلاعات و داده ها، از مجموعه داده های پایب مد، اسکوپوس، Web of Science و Scince direct استفاده جمع‌آوری شد. **نتیجه‌گیری:** به‌طور کلی آگروزوم‌ها در مقایسه با سلول‌های بنیادی مزایای زیادی از جمله ویژگی محافظ عصبی بودن، ایمنی نسبی پایین، نگهداری آسان، اندازه کوچک و خاصیت بازسازی اکسونی بهتر دارند. علاوه بر این آگروزوم‌ها به راحتی از سد خونی مغزی عبور می‌کنند و در بافت‌هایی مانند کبد و ریه هم گیر نمی‌افتند. مواد زیستی نیز با فراهم کردن ریز محیطی برای آزاد سازی فاکتورهای رشد توسط سلول‌های بنیادی و آگروزوم‌ها در درمان بیماران مختلف از جمله ضایعه نخاعی کمک می‌کنند.

## واژه‌های کلیدی:

- ۱- تظاهرات عصبی
- ۲- عوامل محافظت کننده عصبی
- ۳- آگروزوم‌ها
- ۴- سلول‌های بنیادی

\*نویسنده مسئول: جعفر آی

پست الکترونیک: jafar\_ay2000@yahoo.com

تروماتیک نخاعی از زمان انتشار دومین مطالعه ملی آسیب حاد نخاعی (NASCIS2) در سال ۱۹۹۰ بحث برانگیز بوده است. در جدیدترین مطالعه نشان داده شده که متیل پردنیزولون پس از آسیب نخاعی هیچ افزایشی در بهبودی عصبی تا ۲۶ هفته بعد از ضایعه نشان نمی‌دهد (۱۲).

## ۲- پلیمرهای حاوی آپامین

آپامین که یکی از اجزای اصلی زهر زنبور عسل است در یک مطالعه از آپامین به‌عنوان قسمت هدف‌گیری، از پلی (اتیلن گلیکول) (PEG) دی استتاروئیل فسفاتیدیل اتانول آمین (DSPE) به‌عنوان ماده بارگیری شده با دارو و کورکومین به‌عنوان عامل درمانی استفاده برای درمان SCI استفاده شده است. یک درمان ۷ روزه با تجویز روزانه وریدی دوزهای پایین آپامین (۵ mg/kg کورکومین) انجام شد. بهبود قابل توجه و بقای طولانی‌تری در مدل موش SCI در مقایسه با گروه شام رخ داد. نشان داده شده که آپامین پتانسیلی برای کاربردهای بالینی به‌عنوان لیگاند هدف‌گیری نخاع برای تحویل عوامل موثر در درمان بیماری‌های سیستم عصبی مرکزی دارد (۱۳).

## ۳- پیپرین

پیپرین یک آلکالوئید موجود در فلفل است که دارای خواص بیولوژیک فراوان از جمله اثرات ضدالتهابی، ضد درد، ضد افسردگی و ضد تشنج است. پیپرین به طور تجربی سبب بهبود عملکردی پس از SCI افزایش شده است. علاوه بر این، پیپرین التهاب، استرس اکسیداتیو، پیروپتوز و اتوفازی فعال را کاهش می‌دهد. نشان داده شده که پیپرین با مهار استرس التهابی، اکسیداتیو و پیروپتوز، به واسطه فعال شدن اتوفازی، بهبود عملکردی پس از SCI را تسهیل می‌کند (۱۴).

## ۴- ریلوزول

غلظت‌های پایین سبب بهبود اسپاستیسیتی در بیماران بزرگسال مبتلا به SCI مزمن تروماتیک است (۵). ریلوزول با اثر بر روی میزان سدیم اسپاستیسیتی بیماران مبتلا به SCI را بهبود می‌دهد (۱۵).

## ۵- کلماستین

کلماستین، یک داروی آنتی هیستامین تایید شده توسط سازمان غذا و دارو است که التهاب را کاهش می‌دهد، از سلول‌ها محافظت می‌کند، باعث تقویت مجدد میلین و حفظ یکپارچگی میلین می‌شود. شواهد بالینی اخیر نشان می‌دهد که کلماستین می‌تواند از دست دادن آکسون‌ها پس از آسیب نخاعی را کاهش دهد و تمایز سلول‌های پیش‌ساز الیگودندروسیت را به الیگودندروسیت‌های بالغی که قادر به میلین‌سازی هستند، تحریک کند. در حالی که کلماستین نه تنها می‌تواند به بازسازی

ضایعه نخاعی<sup>۱</sup> (SCI) یک بیماری جدی است که فرد مبتلا عملکرد حسی و حرکتی خود را به صورت جزئی یا کامل از دست می‌دهد (۱). میزان بروز سالانه ضایعه نخاعی در جهان در کشورهای مختلف بسته به ویژگی‌های دموگرافیک از ۱۰/۴ تا ۸۳ مورد در میلیون متغیر است (۲). در مطالعه‌ای در سال ۲۰۱۴ بروز ۲۳ مورد در هر یک میلیون نفر جمعیت گزارش شده است (۳). اگرچه ۸۰ درصد ضایعات نخاعی اتیولوژی تروماتیک مانند افتادن، تصادفات و ورزش دارند و عوامل مختلفی مانند عوامل عفونی، عروقی، التهاب و عوامل مادرزادی در ایجاد ضایعه نخاعی نقش دارند (۴). درمان ضایعات نخاعی به دلیل محدودیت ظرفیت بازسازی سیستم عصبی مرکزی<sup>۲</sup> (CNS) و میلین و ارتباطات نورونی یکی از چالش‌های جدی در علم پزشکی است (۱). در حال حاضر دارو درمانی، جراحی و مدیریت پس از عمل، درمان‌های اصلی در بیماران مبتلا به SCI هستند ولی به دلیل پیچیدگی پاتولوژیک محیط ضایعه نخاعی هنوز درمان موثری برای ضایعه نخاعی وجود ندارد (۵). اگرچه در ضایعه نخاعی آسیب اولیه ایجاد آسیب می‌کند و سبب علائم نورولوژیک و اختلالات حرکتی و حسی می‌شود ولی متعاقب آسیب‌های اولیه، آسیب‌های ثانویه مانند خونریزی، التهاب، استرس اکسیداتیو، و ادم منجر به نکرور وسیع و تولید رادیکال آزاد و سمیت نورونی می‌شوند (۶). آستروسیت‌های فعال و پیش‌ساز الیگودندروسیت‌ها پروتئوگلیکان‌های کندروتین سولفات ترشح کرده و سبب گلیوز اسکار می‌شوند که سبب مهار رشد اکسونی می‌شوند بنابراین درمان‌های ضایعه نخاعی بایستی بر پایه تحریک بازسازی اکسونی و کاهش التهاب باشند (۷). امروزه بسیاری از داروها و سلول‌های بنیادی و آگزوزوم‌های مشتق از سلول‌های بنیادی که دارای خاصیت محافظ عصبی بودن و ضد التهابی، تنظیم ایمنی، آنژیوژنیک و آنتی آپوپتوتیک هستند برای درمان ضایعات نخاعی پیشنهاد شده اند (۷-۱۰). در این مطالعه مروری به جدیدترین پیشرفت‌های علم پزشکی شامل داروها، سلول‌های بنیادی و آگزوزوم‌های مشتق از آن‌ها در درمان ضایعه نخاعی پرداخته شده است.

## درمان‌های دارویی

### SPG302 - ۱

SPG302 یک نوع جدید از مشتقات بنزوتیازول است که سبب افزایش سیناپتوزن و بهبود میزان بازیابی فعالیت عضلات دیافراگم بعد از القای ضایعه نخاعی در مدل موش می‌شود. این دارو به‌عنوان کمک کننده در بهبود فعالیت عضلات پس از آسیب‌های نخاعی است (۱۱). استفاده از متیل پردنیزولون برای درمان آسیب حاد

<sup>1</sup> Spinal cord injury

<sup>2</sup> Central nervous system

و اثر آن بر ترمیم نورون‌ها گزارش شده است (۱۹).

#### ۹- بایکالئین

یک ماده پلی فنولی و زیر شاخه فلاوون از فلاونوئیدها می‌باشد. یک داروی بالینی با فعالیت‌های دارویی متعدد است، هم مطالعات آزمایشگاهی با سلول‌های بنیادی اولیه و هم مطالعات برون تنی در موش‌های نخاعی نشان داد که داربست‌های حاوی مقدار کم بایکالئین می‌تواند نه تنها نورون‌ها را گسترش آکسون را تسهیل کند، بلکه تولید آستروسیت و تشکیل اسکار گلیال را نیز کاهش دهد (۲۰).

#### ۱۰- تترا متیل پیرازین و آستراگالوساید

تترا متیل پیرازین و آستراگالوساید می‌توانند آپوپتوز عصبی و التهاب عصبی را در بیماری‌های CNS بهبود بخشند. هر دو دارو علائم رفتاری درد نوروپاتی را در مدل موش نخاعی را تسکین می‌دهد. عملکرد محافظ عصبی هر دو دارو را در موش‌های نخاعی از طریق اثرات ضد التهابی و ضد آپوپتوز آنها را بر روی نورون‌های نخاع رخ می‌دهد (۲۱).

#### ۱۱- آدالیموماب

یک آنتی بادی انسانی علیه فاکتور نکروز تومور (TNF) است که به طور گسترده در درمان بیماری‌های التهابی و خود ایمنی استفاده می‌شود. در مطالعه‌ای که با هدف بررسی اثر آدالیموماب با یا بدون اریتروپویتین بر پلازماسیون میکروگلیال، التهاب عصبی، آپوپتوز عصبی، و بهبود عملکردی انجام شد نشان داده شده که این دارو همراه با اریتروپویتین با سرکوب التهاب عصبی و آپوپتوز ناشی از پلازماسیون میکروگلیاهای M1، SCI را بهبود می‌بخشد (۲۲).

#### ۱۲- جین سنوزید Rb1

جین سنوزید Rb1 یک ساپونین پاناکسادیول است که به طور قابل توجهی استرس اکسیداتیو عصبی را مهار می‌کند، میتوکندری را محافظت می‌کند، برنامه‌ریزی مجدد متابولیک عصبی را ارتقا می‌دهد، فعالیت گلیکولیتیک و تولید ATP را افزایش می‌دهد و باعث بقای نورون‌های حرکتی در شاخ قدامی و باز یابی عملکرد حرکتی در اندام عقبی می‌شود. بنابراین، جین سنوزید Rb1 یک داروی بالقوه برای درمان آسیب نخاعی در نظر گرفته می‌شود و اثرات درمانی آن ارتباط نزدیکی با سیرتوئین ۳ دارد (۲۳).

#### ۱۳- بربرین کلرید

در میان تمام آنتاگونیست‌های دارویی، بربرین کلرید، یک فیتوشیمیایی طبیعی توجه فوق العاده‌ای را به خود

مجدد و حفظ یکپارچگی غلاف میلین کمک کند، بلکه از نورون‌ها نیز محافظت می‌کند. با این حال، نقش آن در از دست دادن عضله نورونیک نامشخص است (۱۶).

#### ۶- آلپینتین

آلپینتین یک فلاونوئید طبیعی است که در طب سنتی استفاده درمانی زیاد دارد. آلپینتین التهاب عصبی ناشی از میکروگلیا و فعالیت مسیر JAK2/STAT3 را مهار می‌کند. آلپینتین همچنین می‌تواند سبب مهار تولید گونه‌های اکسیژن فعال با واسطه میکروگلیا (ROS) و کاهش پتانسیل غشای میتوکندری در سلول‌های عصبی شود. علاوه بر این، آلپینتین به طور قابل توجهی پاسخ التهابی و آپوپتوز عصبی را مهار و بازسازی آکسون و باز یابی عملکرد حرکتی را بهبود می‌بخشد. این ماده می‌تواند در بیماری‌های نورودژنراتیو در درمان التهاب نورونی ایجاد شده با واسطه میکروگلیا استفاده شود (۱۷).

#### ۷- قرص ژنباؤ

این قرص در طب سنتی چین وجود دارد و مونومر اصلی آن کالیکوزین است. مطالعات اخیر نشان داده که کالیکوزین در مدل SCI ظرفیت آنتی اکسیدانی را افزایش داده و سبب کاهش آپوپتوز می‌شود. تزریق کالیکوزین عملکرد حرکتی را در موش‌های مدل SCI بهبود بخشید. علاوه بر این، نتایج پاتولوژیک نیز تاثیر مثبت کالیکوزین بر SCI را روشن کرد. HSP90 در مدل‌های SCI کم بیان شد. کالیکوزین با افزایش تنظیم HSP90 و مهار استرس اکسیداتیو و آپوپتوز سلول‌های عصبی، SCI را کاهش می‌دهد (۱۸).

#### ۸- کورکومین

کورکومین به‌عنوان ماده اصلی فعال زردچوبه، می‌تواند نقش مهمی در کاهش التهاب و اکسیداسیون، محافظت از نورون‌ها و در نهایت کاهش آسیب نخاع ایفا کند. اثر ضد التهابی کورکومین را بر ترمیم آسیب عصبی، با تاکید بر مکانیسم‌های مختلفی که توسط کورکومین درمان آسیب نخاعی گزارش شده است. اثر ضد التهابی کورکومین در تنظیم سیتوکاین‌های التهابی تولید شده توسط میکروگلیاها و ماکروفاژها، مهار مسیر التهابی TLR4/MyD88/NF-κB و ترمیم ضایعه نخاعی گزارش شده است، اثر آنتی اکسیدانی آن از طریق افزایش فعالیت سوپراکسید دیسموتاز، کاتالاز و کاهش مالون دی آلدئید، و با واسطه فعال کردن Nrf2/ARE signaling و تاثیرات آن بر ترمیم ضایعه نخاعی نیز گزارش شده است. اثرات آنتی آپوپتوتیک از طریق مسیر PI3K/AKT/mTOR که مسیری کلیدی در بقاء سلول است و همچنین از طریق تنظیم بیان BCL2



همراه سلول بنیادی برای بازسازی بافت‌های مختلف از جمله نخاع است. سلول‌های مختلف از جمله سلول‌های گلیال و سلول‌های بنیادی با منشأ مختلف شامل سلول‌های بنیادی مزانشیمی (مغز استخوان، چربی، بند ناف، اندومترال)، سلول‌های بنیادی عصبی، پیش‌سازهای عصبی، سلول‌های بنیادی جنینی، سلول‌های خونساز و سلول‌های بنیادی پرتوان القایی به همراه داربست‌های مختلف برای درمان ضایعات نخاعی به صورت برون تنی و شرایط آزمایشگاهی استفاده شده‌اند.

#### ۱- سلول‌های گلیال

سلول‌های گلیال شامل سلول‌های شوان، آستروسیت‌ها، الیگودندروسیت‌ها و سلول‌های پوشاننده بویایی در درمان ضایعات نخاعی مورد آزمایش واقع شده‌اند که سلول‌های شوان به دلیل ساخت میلین و نوروپروتکتیو بودن عملکردهای حسی و حرکتی را بهبود داده‌اند (۳۰). آستروسیت‌ها اگرچه سبب اسکار گلیوز می‌شوند ولی برخی توانایی این سلول‌ها را در بقاء نورون‌ها مطرح کرده‌اند. الیگودندروسیت‌ها نیز میلین تولید می‌کنند و در یک مطالعه بالینی سبب بهبود نسبی بیماران مبتلا به ضایعه نخاعی شدند. سلول‌های پوشاننده بویایی نیز از سلول‌های گلیال هستند که سبب بازسازی اکسون می‌شوند (۳۱).

#### ۲- سلول‌های بنیادی عصبی

عمدتاً در بطن‌های جانبی مغز، ژيروس دنداندار هیپوکامپ قرار دارند و ارتباط نزدیکی با مایع مغزی نخاعی دارند. بر خلاف سایر سلول‌های بنیادی که قدرت تمایز به رده‌های سلولی مختلف را دارند این سلول‌های بنیادی فقط قادرند به الیگودندروسیت، آستروسیت و نورون تمایز پیدا کنند. در نخاع آسیب دیده مکانیسم اصلی آن‌ها تنظیم آستروسیت‌ها در ایجاد گلیوز اسکار است و تمایز نورونی و الیگودندروسیت‌ها را تحریک می‌کند (۳۲).

#### ۳- سلول‌های بنیادی خونساز

سلول‌های بنیادی خونساز در مدل موش صحرایی، بازسازی نورونی را افزایش داده و استروگلیوز رو نیز مهار می‌کنند. مکانیسمی که این سلول‌ها از آن برای بهبود عملکرد حرکتی و حسی بهره می‌برند فعال کردن مسیر سیگنالینگ NT3 و MEK-1 است (۳۳).

#### ۴- سلول‌های بنیادی جنینی

سلول‌های بنیادی جنینی قدرت تمایز بسیار بالایی دارند و می‌توانند به همه سلول‌های عصبی تمایز پیدا کنند. این سلول‌ها می‌توانند آنتی ژن‌های اختصاصی نورون و سلول‌های گلیال را بیان کنند. سلول‌های بنیادی

جلب می‌کند. بربرین سبب بهبود دژنراسیون آکسون، کاهش تغییرات پاتولوژیک در عصب سیاتیک و نخاع، و بهبود علائم عصبی رفتاری در موش‌ها از طریق ster-ile- $\alpha$  and toll/interleukin 1 receptor motif-containing protein 1 شده است. بنابراین بربرین اثر محافظت کننده عصبی قوی در برابر تخریب آکسون وابسته به SARM1 در نوروپاتی نشان می‌دهد (۲۴). اگرچه این دارو به همراه اسکفلد و آگزوزوم‌های برگرفته شده از ماکروفاژهای صفاقی اولیه نوع Exos (M2) به‌عنوان یک عامل بالقوه برای درمان SCI مطرح شده است (۲۵). اثر محافظتی عصبی بربرین در آسیب نخاعی (SCI) نشان داد که بربرین بقای نورون‌ها را ارتقا می‌دهد و بیان کاسپاز-۳ را در SCI کاهش می‌دهد. بربرین التهاب نخاع آسیب دیده را کاهش داد و آپوپتوز عصبی را از طریق ایجاد اتوفژی الیگودندروسیت به منظور ارتقای بهبودی عصبی کاهش می‌دهد (۲۶).

#### ۱۴- اسید والپروئیک

ظرفیت اسید والپروئیک به همراه نانوذرات و سلول‌های بنیادی رشته‌های عصبی آسیب‌دیده در مدل SCI را بازسازی می‌کند و از نظر بافت‌شناسی از فضاهای واکوئل‌سازی ناشی از SCI جلوگیری کند (۲۷). در سال‌های اخیر، مشخص شده است که والپروئیک اسید به غیر از اثر بالینی آن، خاصیت محافظ عصبی دارد. از آنجایی که SCI به طور قابل توجهی کاتالاز را کاهش می‌دهد. سطوح کاتالاز، گلوکاتایون پراکسیداز (GPx) وضعیت آنتی‌اکسیدانی کل در بافت آسیب دیده نخاع با تجویز والپروئیک اسید افزایش می‌یابد. که سبب محافظت عصبی در برابر آسیب اکسیداتیو می‌شود (۲۸).

#### ۱۵- الامپیرتاید

الامپیرتاید یک پپتید جدید هدف قرار دهنده میتوکندری بوده و سبب بهبود عملکرد حرکتی به دنبال SCI می‌شود و همچنین از دست دادن نورون را کاهش می‌دهد. علاوه بر این، الامپیرتاید از فعال‌سازی التهابی و بروز پیروپتوز با گیرنده شبه الیگومریزاسیون مرتبط با نوکلئوتید ۳ (NLRP3) جلوگیری کرده و سطوح سیتوکین‌های پیش التهابی را به دنبال SCI کاهش می‌دهد. علاوه بر این، این پپتید اختلال عملکرد میتوکندری و سطح گونه‌های اکسیژن فعال میتوکندری را کاهش می‌دهد (۲۹).

#### مهندسی بافت و سلول درمانی

در سلول درمانی همواره سلول مورد استفاده برای هدف درمانی بقاء زیادی ندارد و بایستی بر رویی درستی قرار بگیرد که محیط را برای بقاء و تکثیر سلول فراهم کند بنابراین در مهندسی بافت نیاز به داربست مناسب به

## ۴-۵ سلول‌های بنیادی مشتق از بافت چربی

این سلول‌ها از نظر ظاهری شبیه سلول‌های بند ناف هستند ولی قابلیت پرولیفراسیون و در دسترس بودن بالاتری نسبت به سلول‌های بند ناف دارند. این سلول‌ها سبب بازسازی نورونی و آنژوژنز و ترشح فاکتورهای التهابی می‌شوند. در مطالعات مختلف بهبودی عملکرد توسط این سلول‌ها گزارش شده ولی در ام آر آی اندازه ضایعه کوچک نشده است. علت بهبودی در مطالعات افزایش حساسیت توسط این سلول‌ها به‌عنوان مکانیسم مطرح شده است (۳۱).

در یک مطالعه سه منبع مختلف از سلول‌های بنیادی انسانی - سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از مغز، پیش‌سازهای عصبی (NPCs) مشتق‌شده از نخاع جنینی و سلول‌های بنیادی پرتوان القایی (iPSCs) در درمان ضایعه فشاری نخاعی ناشی از بالون در موش صحرایی مقایسه شدند. بیشترین بازبازی حرکتی در حیوانات پیوند شده با سلول‌های بنیادی پرتوان القایی مشاهده شد که همچنین بیشترین مقدار ماده سفید و خاکستری حفظ شده را نشان دادند آستروگلیوز را کاهش دادند، بیان Casp3 را کاهش دادند و سطوح IL-6 و IL-12 را افزایش دادند. سلول‌های مزانشیمی سطوح التهابی IL-2 و TNF-a را کاهش دادند. به طور کلی درمان با سلول‌های بنیادی پرتوان القایی آسیب طناب نخاعی بالاترین بهبود عملکرد حرکتی را به دلیل بقای قوی پیوند و تأثیر آن بر حفظ بافت، کاهش اسکار گلیال و افزایش جوانه زدن آکسون را نشان داد (۳۸).

استفاده از داربست‌های طبیعی، سنتتیک و طبیعی - سنتتیک در درمان ضایعات نخاعی به همراه سلول‌های ذکر شده به طور گسترده‌ای در حال انجام است. در این می‌حسب به مطالعاتی که در بخش مهندسی بافت دانشکده فن آوری‌های نوین علوم پزشکی تهران و برخی از محققین در ایران انجام شده اشاره می‌کنیم.

در سال ۲۰۳۲ نشان دادیم که کورکومین لود شده بر روی نانوذره PLGA به همراه سلول‌های بنیادی اندومتر سبب بهبود عملکردی و بافتی در ضایعه نخاعی مدل موش صحرایی می‌شود (۳۹).

در سال ۲۰۲۳ نشان دادیم که والپرویک اسید لود شده بر روی نانوذره کیتوزان / آلژینات در مدل نخاعی موش صحرایی سبب بهبود عملکردی و بافتی می‌شود (۲۷).

در سال ۲۰۲۱ اثر بازسازی پلاکت فعال شده پلاسما و سلول بنیادی اندومتر لود شده بر روی کیتوزان در ضایعه نخاعی مدل موش صحرایی گزارش کردیم (۴۰).

در سال ۲۰۲۱ اثر بربرین لود شده بر روی نانوذره کیتوزان

جنینی انسان که به الیگودندروسیت‌ها تمایز پیدا کرده و در مدل SCI موشی استفاده شده‌اند به راحتی به طناب نخاعی مهاجرت کرده فضای پارانشیمی در محل آسیب را کاهش داده‌اند. از عمده‌ترین معضلات آن‌ها تراتوکارسینوزن بودن آن‌ها و ملاحظات اخلاقی است (۳۴).

## ۵- سلول‌های مزانشیمی

این سلول‌ها بیشترین توجه را برای استفاده در مطالعات بالینی و پیش بالینی به خود جلب کرده‌اند و مهم‌ترین خاصیت آن‌ها عدم تحریک کنندگی سیستم ایمنی است. از منابع مختلفی مانند مغز استخوان، بافت چربی، اندومتر رحم، بندناف، جفت و آمنیون قابل جداسازی هستند و اثرات بهبود بیماری‌های عصبی و SCI در مطالعات متعددی از آن‌ها منتشر شده است. سه خصوصیت مهم آن‌ها آنتی آپوپتوتیک بودن، خاصیت ضد التهابی و آنژیوژنیک بودن‌ها است (۳۵).

## ۱-۵ سلول‌های مزانشیمی مشتق از مغز استخوان

در برخی مطالعات انسانی استفاده شده‌اند و سبب بهبود نسبی ضایعات شده‌اند ولی چند نکته مهم در مورد سلول‌های بنیادی مزانشیمی وجود دارد و اینکه بهترین دوز این سلول‌ها و زمان استفاده از آن چه زمانی است و آیا این سلول‌ها تومورزا هستند و مکانیسم دقیق این سلول‌ها همچنان مشخص نیست و در محل آسیب چه مدت زنده می‌مانند و چگونه به محل آسیب می‌رسند تقابل این سلول‌ها با سلول‌های ایمنی چگونه است. از آنجایی که یک پروتوکل استاندارد برای جداسازی این سلول‌ها وجود ندارد شناسایی مناسب‌ترین کاندید سلول بنیادی و فاکتورهای از بیمار که بر روی آن تأثیر می‌گذارد مطالعه نشده است.

## ۲-۵ سلول‌های مزانشیمی مشتق از اندومتر

این سلول‌ها نیز به دلیل خاصیت ایمنی زایی پایین و دلایلی مانند قدرت تکثیر و تزاید زیاد و خاصیت رگ زایی مورد توجه است در یک مطالعه آزمایشگاهی سلول‌های بنیادی اندومتر در تمایز به سلول‌های عصبی نسبت به سلول‌های مغز استخوان برتری داشتند (۳۶).

## ۳-۵ سلول‌های بنیادی مشتق از بند ناف

این‌ها از نواحی اطراف عروق بند ناف و سیاهرگ ناف جدا می‌شوند اثری شبیه سلول‌های جدا شده از مغز استخوان دارند و آپوپتوز و گلیوز اسکار را کاهش می‌دهند. در کاهش ایسکمی نخاع نسبت به سلول‌های مغز استخوان ارجحیت دارند. از مهم‌ترین خصوصیت‌های این سلول‌ها قابل دسترس بودن آن‌ها و پاسخ سیستم ایمنی به آن‌هاست (۳۷).

شده‌اند که این منشاءها عبارتند از: مغز استخوان، بندناف انسان، جفت انسان، اندومتر، سلول‌های بنیادی عصبی، سلول‌های شوان، ماکروفاژ، میکروگلیا، و پری‌سیت‌ها (۵۱). بر اساس آخرین متا‌آنالیزی که انجام شده محققین بیان کرده‌اند که آگزوزوم‌های مشتق از سلول‌های مزانشیمی جفت و بند ناف انسان نسبت به آگزوزوم‌های مشتق از سلول‌های مزانشیمی مغز استخوان و سلول‌های بنیادی عصبی ارجحیت دارند. به هر حال محققین مقایسه آگزوزوم‌ها با منشاء مختلف را پیشنهاد کرده‌اند (۴۷).

در مورد دوز و میزان آگزوزوم‌های مورد استفاده در ضایعات نخاعی هم اختلاف نظر زیادی وجود دارد. سان و همکاران با مقایسه دوز ۲۰۰ و ۲۰ میکروگرم ادعا کرده‌اند که دوز ۲۰۰ میکروگرم اثرات بهتری بر عملکرد حرکتی دارد (۵۲).

همچنین مطالعاتی در زمینه استفاده از مواد و داربست‌های طبیعی و سنتتیک به‌عنوان بستری برای آگزوزوم‌ها وجود دارد که نشان می‌دهد آگزوزوم‌های مهندسی شده اثرات بهتری در درمان ضایعات نخاعی در مدل حیوانی دارند. از مواد زیستی و بیومتریال‌هایی که برای انکپسوله کردن آگزوزوم‌ها استفاده شده است (۵۳، ۵۴). از بین مواد زیستی هیدروژل‌ها به خصوص هیدروژل‌های طبیعی مانند ژلاتین، کلاژن، آگاروز و فیبرونکتین و داربست‌های سنتتیک مانند پلی‌لاکتیک اسید، پلی‌لاکتیک اسید- اتانولیک اسید و پلی‌اتیلن لایکول داربست مناسبی برای ضایعات نخاعی قلمداد می‌شوند (۵۵).

مواد زیستی برپایه ماتریکس خارج سلولی آگزوزوم‌ها را در محل ضایعه نگه می‌دارند و از خصوصیات ساختاری آن‌ها محافظت می‌کنند و آگزوزوم‌ها را به مدت طولانی آزاد می‌کنند (۵۶).

### نتیجه‌گیری

به دلیل پیچیدگی پاتولوژیک محیط ضایعه نخاعی هنوز درمان موثری برای ضایعه نخاعی وجود ندارد. در حال حاضر تحقیقات برای یافتن دارو یا روش‌های که بتواند به بهبود عملکردی بیماران مبتلا به ضایعه نخاعی کمک کند در حال افزایش است ولی مطالعات همچنان کافی نیستند. از طرفی یک استاندارد واحدی برای زمان سلول درمانی یا استفاده از داربست به همراه سلول درمانی و آگزوزوم تراپی یا سایر دارو‌هایی که در این زمینه استفاده یا پیشنهاد می‌شوند وجود ندارد. حتی استاندارد بین‌المللی برای خالص سازی آگزوزوم‌ها و سلامتی آن‌ها وجود ندارد. در مورد سلول‌های بنیادی معیایی وجود دارد اینکه محیط پاتولوژیک ضایعه ممکن است زنده ماندن سلول‌های بنیادی را مهار کند و خطر تومورزایی در این سلول‌ها وجود دارد و بسیاری از

انکپسوله شده در هیدروژل بر پایه پلی ساکارید در ضایعه نخاعی مدل موش صحرایی گزارش کردیم (۴۱).

در سال ۲۱۰۹ از اسکفلد یا داربست پلی کاپرولاکتون/ژلاتین به همراه سلول‌های بنیادی اندومتر و شوان در درمان ضایعه نخاعی در مدل موش صحرایی استفاده کردیم (۴۲).

داربست‌های مغذدار تعبیه‌شده با سلول‌های بنیادی پالپ دندان انسانی ساخته می‌شوند که دارای پتانسیل‌های رگزایی و بازسازی عصبی با واسطه پاراکرین هستند. در مجموع، سازه‌های تعبیه‌شده با DPSC پیش عروقی دارای پتانسیل‌های رگزایی و نوروتروفیک هستند که قادر به افزایش و تعدیل ترمیم SCI هستند (۴۰).

### وزیکول‌های خارج سلولی (آگزوزوم)

وزیکول‌های خارج سلولی شامل میکرووزیکول‌ها یا اکتوزوم‌ها (اندازه ۱۰۰ تا ۱۰۰۰ نانومتر)، اجسام آپوپتوتیک (۱ میکرومتر) و آگزوزوم‌ها اندازه ۴۰ تا ۱۰۰ نانومتر دارند. آگزوزوم‌ها وزیکول‌های غشاءدار و دارای فعالیت نوکلئوتیدازی و عملکرد فیزیولوژیک هستند آگزوزوم‌ها را باید از سایر وزیکول‌های خارج سلولی تمایز داد. آگزوزوم‌ها توسط اکثر سلول‌ها ترشح می‌شوند و نقش موثری در اتصال سلول به سلول از طریق محتویات خود از جمله miR-، mRNA، DNA و NA و RNA های بلند غیر کدکننده، پروتئین‌های سیتوزولی و لیپیدها ایفا می‌کنند (۴۳-۴۶). آگزوزوم‌ها بر اساس مارکرهای سطحی شناسایی می‌شوند (۴۵). چندین مطالعه نشان داده‌اند که آگزوزوم‌های مشتق شده از سلول‌های بنیادی مزانشیمی می‌توانند به طور قابل توجهی آپوپتوز و التهاب عصبی را کاهش دهند، بازسازی رگ‌های خونی در نخاع آسیب دیده را تقویت کنند و در نتیجه باعث بهبود عملکرد نخاع آسیب دیده شوند (۴۷). در مورد مکانیسم‌های متعدد آگزوزوم‌ها در درمان ضایعه نخاعی مطالعات زیادی وجود دارد به‌عنوان مثال نشان داده شده که اثر آگزوزوم‌ها بر آپوپتوز از طریق تغییر کاهش بیان ژن های BAX و افزایش بیان BCL2 اعمال می‌شود (۴۸). نقش آگزوزوم‌ها در کاهش التهاب در ضایعات نخاعی از طریق افزایش سیتوکاین‌های التهابی مانند اینترلوکین ۱ بتا، TNF، اینترلوکین ۴ و ۱۰ رخ می‌دهد (۴۹). از آگزوزوم‌ها با منشاء سلول‌های بنیادی مختلف در درمان SCI در مدل حیوانی استفاده شده است. اخیراً آگزوزوم‌ها مشتق از بندناف انکپسوله شده با فیبرین التهاب و استرس اکسیداتیو را در محل ضایعه نخاعی کم کرده و سبب بهبود عملکرد حیوانات دارای ضایعه نخاعی شده‌اند (۵۰).

به‌طور کلی می‌توان گفت آگزوزوم‌های استفاده شده در ضایعات نخاعی از منشاءهای مختلف استحصال



برای درمان ضایعه نخاعی انتخاب شود و بهترین دوزی که باید استفاده شود مشخص شود. شاید با ترکیب داروهایی که سبب حفاظت نورون‌ها در برابر استرس اکسیداتیو می‌شود به همراه مواد زیستی و آگزوزوم‌ها بتوان در آینده روزنه امیدی به درمان ضایعات نخاعی داشت. به طور کلی آگزوزوم‌ها در مقایسه با سلول‌های بنیادی مزایای زیادی دارند از جمله ویژگی نوروپروتکتیو بودن، ایمونونسنسیتی پایین، نگهداری آسان، اندازه کوچک و خاصیت بازسازی اکسونی بهتر. علاوه بر این آگزوزوم‌ها به راحتی از سد خونی مغزی عبور می‌کنند و در بافت‌هایی مانند کبد و ریه هم گیر نمی‌افتند.

سلول‌ها ممکن است توسط کبد و ریه فیلتر شوند به خصوص در تزریق وریدی. اکثر تحقیقاتی که در زمینه ضایعات نخاعی صورت می‌گیرد در مدت زمان کوتاهی ارزیابی می‌شوند حداکثر ۸ هفته و اطلاعات دقیق تری از زمان طولانی‌تر استفاده از داروهایی که پیشنهاد می‌شود وجود ندارد. ولی به طور کلی مواد زیستی و داربست‌های هم برای سلول بنیادی و هم برای آگزوزوم‌ها محیطی را برای بقا فراهم می‌کنند که سبب می‌شود سلول‌ها و وزیکول‌ها مواد ترشحی و فاکتورهای رشد و مواد مغذی را به محیط به مدت طولانی تری آزاد کنند. تحقیقات گسترده‌ای لازم است تا مشخص شود بهترین سلول بنیادی و آگزوزوم استخراج شده از آن

## منابع

- Kooijmans H, Post MWM, Stam HJ, van der Woude LHV, Spijkerman DCM, Snoek GJ, Bongers-Janssen HMH, van Koppenhagen CF, Twisk JW; ALLRISC Group; Bussmann JBJ. Effectiveness of a Self-Management Intervention to Promote an Active Lifestyle in Persons with Long-Term Spinal Cord Injury: The HABITS Randomized Clinical Trial. *Neurorehabil Neural Repair*. 2017 Dec;31(12):991-1004. doi: 10.1177/1545968317736819. PMID: 29256337.
- Singh A., Tetreault L., Kalsi-Ryan S., Nouri A., Fehlings M.G. Global prevalence and incidence of traumatic spinal cord injury. *Clin. Epidemiol*. 2014; 6: 309–31.
- Lee B.B., Cripps R.A., Fitzharris M., Wing P.C. The global map for traumatic spinal cord injury epidemiology: Update 2011, global incidence rate. *Spinal Cord*. 2014;52: 110–16. doi: 10.1038/sc.2012.158
- Montoto-Marqués A, Ferreiro-Velasco ME, Salvador-de la Barrera S, Balboa-Barreiro V, Rodriguez-Sotillo A, Meijide-Failde R. Epidemiology of traumatic spinal cord injury in Galicia, Spain: trends over a 20-year period. *Spinal Cord*. 2017 Jun;55(6):588-594. doi: 10.1038/sc.2017.13. Epub 2017 Feb 14. PMID: 28195230.
- Mu J, Wu J, Cao J, Ma T, Li L, Feng S, Gao J. Rapid and effective treatment of traumatic spinal cord injury using stem cell derived exosomes. *Asian journal of pharmaceutical sciences*. 2021 Nov 1;16(6):806-815.
- qNg AMH, Selvi Naicker A, Ismail OHR, Athi Kumar RK, Lokanathan Y. Spinal Cord Injury: Pathophysiology, Multimolecular Interactions, and Underlying Recovery Mechanisms. *Int J Mol Sci*. 2020 Oct 13;21(20):7533. doi: 10.3390/ijms21207533. PMID: 33066029; PMCID: PMC7589539.
- Yang, B., Zhang, F., Cheng, F., Ying, L., Wang, C., Shi, K., et al. (2020). Strategies and prospects of effective neural circuits reconstruction after spinal cord injury. *Cell Death Dis*. 11 (6), 439. doi:10.1038/s41419-020-2620-z
- Behdarvand, F., Shahverdi Shahraki, M., Sourani, Z., Modarres Mousavi, M., & Shirian, S. Roles of different types of stem cells in treating neurodegenerative disease. *The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam*, 2022;10(2): 111-125.
- Hassanpourezatti M, Nikookar Z. Stem Cells and their Applications for the Treatment of Injuries to the Central Nervous System. 2021; 9:7
- Gashmardi N, Edalatmanesh MA. Cellular and Molecular Mechanisms Involved in Neuroinflammation after Acute Traumatic Spinal Cord Injury 2019; :789-105
- Fogarty MJ, Zhan WZ, Simmon VF, Vanderklish PW, Sarraf ST, Sieck GC. Novel regenerative drug, SPG302 promotes functional recovery of diaphragm muscle activity after cervical spinal cord injury. *The Journal of Physiology*. 2023 Feb 23.
- Geisler FH, Moghaddamjou A, Wilson JR, Fehlings MG. Methylprednisolone in acute traumatic spinal cord injury: case-matched outcomes from the NASCIS2 and Sygen historical spinal cord injury studies with contemporary statistical analysis. *Journal of Neurosurgery: Spine*. 2023 Jan 13;1(aop):1-12.
- Wu J, Jiang H, Bi Q, Luo Q, Li J, Zhang Y, Chen Z, Li C. Apamin-mediated actively targeted drug delivery for treatment of spinal cord injury: more than just a concept. *Molecular Pharmaceutics*. 2014 Sep 2;11(9):3210-3222.
- Zhang H, Wu C, Yu DD, Su H, Chen Y, Ni W. Piperine attenuates the inflammation, oxidative stress, and pyroptosis to facilitate recovery from spinal cord injury via autophagy enhancement. *Phytotherapy Research*. 2023 Feb;37(2):438-451.
- Cotinat M, Boquet I, Ursino M, Brocard C, Jouve E, Alberti C, Bensoussan L, Viton JM, Brocard F, Blin O. Riluzole for treating spasticity in patients with chronic traumatic spinal cord injury: Study protocol in the phase Ib/iib adaptive multicenter randomized controlled RILUSCI trial. *PloS one*. 2023 Jan 20;18(1): e0276892.



16. Myatich A, Haque A, Sole C, Banik NL. Clemastine in remyelination and protection of neurons and skeletal muscle after spinal cord injury. *Neural Regeneration Research*. 2023 May 1;18(5):940-6.
17. Xiao S, Zhang Y, Liu Z, Li A, Tong W, Xiong X, Nie J, Zhong N, Zhu G, Liu J, Liu Z. Alpinetin inhibits neuroinflammation and neuronal apoptosis via targeting the JAK2/STAT3 signaling pathway in spinal cord injury. *CNS Neuroscience & Therapeutics*. 2023 Jan 10.
18. Li M, Huan Y, Wang X, Tao M, Jiang T, Xie H, Jisiguleng W, Xing W, Zhu Z, Wang A, He Y. Calycosin ameliorates spinal cord injury by targeting Hsp90 to inhibit oxidative stress and apoptosis of nerve cells. *Journal of Chemical Neuroanatomy*. 2023 Jan 1; 127: 102190.
19. Gu G, Ren J, Zhu B, Shi Z, Feng S, Wei Z. Multiple mechanisms of curcumin targeting spinal cord injury. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2023 Mar 1; 159: 114224.
20. Qian L, Yang K, Liu X, Zhang L, Zhao H, Qiu LZ, Chu Y, Hao W, Zhuang Y, Chen Y, Dai J. Baicalein-functionalized collagen scaffolds direct neuronal differentiation toward enhancing spinal cord injury repair. *Biomaterials Science*. 2023.
21. Rao Y, Li J, Qiao R, Luo J, Liu Y. Tetramethylpyrazine and Astragaloside IV have synergistic effects against spinal cord injury-induced neuropathic pain via the OIP5-AS1/miR-34a/Sirt1/NF- $\kappa$ B axis. *International Immunopharmacology*. 2023 Feb 1; 115: 109546
22. Liu Y, Zhang F, Sun Q, Liang L. Adalimumab combined with erythropoietin improves recovery from spinal cord injury by suppressing microglial M1 polarization-mediated neural inflammation and apoptosis. *Inflammopharmacology*. 2023 Jan 15:1-11
23. Wen S, Zou ZR, Cheng S, Guo H, Hu HS, Zeng FZ, Mei XF. Ginsenoside Rb1 improves energy metabolism after spinal cord injury. *Neural Regeneration Research*. 2023 Jun 1;18(6):1332-8.
24. Wang S, Zhang Y, Lou J, Yong H, Shan S, Liu Z, Song M, Zhang C, Kou R, Liu Z, Yu W. The therapeutic potential of berberine chloride against SARM1-dependent axon degeneration in acrylamide-induced neuropathy. *Phytotherapy Research*. 2023 Jan;37(1):77-88.
25. Gao ZS, Zhang CJ, Xia N, Tian H, Li DY, Lin JQ, Mei XF, Wu C. Berberine-loaded M2 macrophage-derived exosomes for spinal cord injury therapy. *Acta Biomaterialia*. 2021 May 1; 126: 211-223.
26. Wang H, Liu C, Mei X, Cao Y, Guo Z, Yuan Y, Zhao Z, Song C, Guo Y, Shen Z. Berberine attenuated pro-inflammatory factors and protect against neuronal damage via triggering oligodendrocyte autophagy in spinal cord injury. *Oncotarget*. 2017 Nov 11;8(58):98312.
27. Jafarimanesh MA, Ai J, Shojaei S, Khonakdar HA, Darbemamieh G, Shirian S. Sustained release of valproic acid loaded on chitosan nanoparticles within hybrid of alginate/chitosan hydrogel with/without stem cells in regeneration of spinal cord injury. *Progress in Biomaterials*. 2023 Jan 18:1-12.
28. Ulas M, Argadal OG. Trace element, antioxidant and oxidant levels in spinal cord injury: different perspective on the effects of valproic acid. *European Review for Medical & Pharmacological Sciences*. 2023 May 1;27(9).
29. Jiang W, He F, Ding G, Wu J. Elamipretide reduces pyroptosis and improves functional recovery after spinal cord injury. *CNS Neuroscience & Therapeutics*. 2023 Apr 20.
30. Montoto-Meijide R, Meijide-Faílde R, Díaz-Prado SM, Montoto-Marqués A. Mesenchymal Stem Cell Therapy in Traumatic Spinal Cord Injury: A Systematic Review. *Int J Mol Sci*. 2023 Jul 20;24(14):11719. doi: 10.3390/ijms241411719. PMID: 37511478; PMCID: PMC10380897.
31. Ahuja C.S., Mothe A., Khazaei M., Badhiwala J.H., Gilbert E.A., van der Kooy D., Morshead C.M., Tator C., Fehlings M.G. The leading edge: Emerging neuroprotective and neuroregenerative cell-based therapies for spinal cord injury. *Stem Cells Transl. Med*. 2020; 9: 1509–530.
32. Shao A, Tu S, Lu J, Zhang J. Crosstalk between stem cell and spinal cord injury: pathophysiology and treatment strategies. *Stem Cell Res Ther*. 2019 Aug 6;10(1):238. doi: 10.1186/s13287-019-1357-z. PMID: 31387621; PMCID: PMC6683526.
33. Xiong LL, Liu F, Deng SK, Liu J, Dan QQ, Zhang P, Wang TH. Transplantation of hematopoietic stem cells promotes functional improvement associated with NT-3-MEK-1 activation in spinal cord-transected rats. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 2017;11, 213.
34. Gao L, Peng Y, Xu W, He P, Li T, Lu X, Chen G. Progress in Stem Cell Therapy for Spinal Cord Injury. *Stem Cells Int*. 2020 Nov 5; 2020: 2853650. doi: 10.1155/2020/2853650. PMID: 33204276; PMCID: PMC7661146.
35. Han D, Wu C, Xiong Q, Zhou L, Tian Y. Anti-inflammatory Mechanism of Bone Marrow Mesenchymal Stem Cell Transplantation in Rat Model of Spinal Cord Injury. *Cell Biochem Biophys*. 2015 Apr;71(3):1341-7. doi: 10.1007/s12013-014-0354-1. PMID: 25388837.
36. Shirian S, Ebrahimi-Barough S, Saberi H. Comparison of capability of human bone marrow mesenchymal stem cells and endometrial stem cells to differentiate into motor neurons on electrospun poly ( $\epsilon$ -caprolactone) scaffold. *Molecular neurobiology*, 2016;53, 5278-5287.
37. Huang L, Fu C, Xiong F, He C, Wei Q. Stem Cell Therapy

for Spinal Cord Injury. *Cell Transplant.* 2021 Jan-Dec; 30: 963689721989266. doi: 10.1177/0963689721989266. PMID: 33559479; PMCID: PMC7876757.

38. Ruzicka J, Machova-Urdzikova L, Gillick J, Amemori T, Romanyuk N, Karova K, Zaviskova K, Dubisova J, Kubinova S, Murali R, Sykova E. A comparative study of three different types of stem cells for treatment of rat spinal cord injury. *Cell transplantation.* 2017 Apr;26(4):585-603

39. Ai A, Hasanzadeh E, Safshekan F, Astaneh ME, SalehiNamini M, Naser R, Madani F, Shirian S, Jahromi HK, Ai J. Enhanced spinal cord regeneration by gelatin/alginate hydrogel scaffolds containing human endometrial stem cells and curcumin-loaded PLGA nanoparticles in rat. *Life Sci.* 2023 Oct 1; 330: 122035. doi: 10.1016/j.lfs.2023.122035. Epub 2023 Aug 22. PMID: 37611693.

40. Ai J, Farzin A, Zamiri S, Hadjighassem M et al. Repair of injured spinal cord using platelet-rich plasma and endometrial stem cells-loaded chitosan scaffolds. *International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials*, 2021; 70(14), 1002-1011.

41. Mahya S, Ai J, Shojae S, Khonakdar HA, Darbemamieh G, Shirian S. Berberine loaded chitosan nanoparticles encapsulated in polysaccharide-based hydrogel for the repair of spinal cord. *Int J Biol Macromol.* 2021 Jul 1; 182: 82-90. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2021.03.106. Epub 2021 Mar 22. PMID: 33766598.

42. Babaloo H, Ebrahimi-Barough S, Derakhshan MA, Yazdankhah M, Lotfihakshairesh N, Soleimani M, Joghataei MT, Ai J. PCL/gelatin nanofibrous scaffolds with human endometrial stem cells/Schwann cells facilitate axon regeneration in spinal cord injury. *J Cell Physiol.* 2019 Jul;234(7):11060-11069. doi: 10.1002/jcp.27936. Epub 2018 Dec 24. PMID: 30584656.

43. Edgar JR. Q & A: What are exosomes, exactly? *BMC Biol.* 2016;14:46.

44. Yang C, Robbins PD. The roles of tumor-derived exosomes in cancer pathogenesis. *Clin Dev Immunol.* 2011;2011:842849.

45. Jia Y, Chen Y, Wang Q, Jayasinghe U, Luo X, Wei Q, et al. Exosome: Emerging biomarker in breast cancer. *Oncotarget.* 2017;8:41717-41733.

46. Norouzi-Barough L, Khosro Shahi AA, Mohebzadeh F, Masoumi L, Haddadi MR, Shirian S. Early diagnosis of breast and ovarian cancers by body fluids circulating tumor-derived exosomes. *Cancer Cell Int.* 2020; 20: 187.

47. Zhang C, Deng R, Zhang G, He X, Chen H, Chen B, Wan L, Kang X. Therapeutic Effect of Exosomes Derived from Stem Cells in Spinal Cord Injury: A Systematic Review Based on

Animal Studies. *Frontiers in Neurology.* 2022;13.

48. Zhang M, Wang L, Huang S, He X. Exosomes with high level of miR-181c from bone marrow-derived mesenchymal stem cells inhibit inflammation and apoptosis to alleviate spinal cord injury. *J Mol Histol.* 2021 Apr;52(2):301-311. doi: 10.1007/s10735-020-09950-0. Epub 2021 Feb 6. PMID: 33548000.

49. Fan L, Dong J, He X, Zhang C, Zhang T. Bone marrow mesenchymal stem cells-derived exosomes reduce apoptosis and inflammatory response during spinal cord injury by inhibiting the TLR4/MyD88/NF- $\kappa$ B signaling pathway. *Hum Exp Toxicol.* 2021 Oct;40(10):1612-1623. doi: 10.1177/09603271211003311. Epub 2021 Mar 29. PMID: 33779331.

50. Zhang X, Jiang W, Lu Y, Mao T, Gu Y, Ju D, Dong C. Exosomes combined with biomaterials in the treatment of spinal cord injury. *Front Bioeng Biotechnol.* 2023 Mar 13; 11: 1077825. doi: 10.3389/fbioe.2023.1077825. PMID: 36994357; PMCID: PMC10040754.

51. Zhang X, Jiang W, Lu Y, Mao T, Gu Y, Ju D, Dong C. Exosomes combined with biomaterials in the treatment of spinal cord injury. *Front Bioeng Biotechnol.* 2023 Mar 13; 11: 1077825. doi: 10.3389/fbioe.2023.1077825. PMID: 36994357; PMCID: PMC10040754.

52. Sun G, Li G, Li D, Huang W, Zhang R, Zhang H, et al. hucMSC derived exosomes promote functional recovery in spinal cord injury mice via attenuating inflammation. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* 2018; 89:194-204.

53. Xiao Y, Hu X, Jiang P, Qi Z. Thermos-responsive hydrogel system encapsulated engineered exosomes attenuate inflammation and oxidative damage in acute spinal cord injury. *Front Bioeng Biotechnol.* 2023 Aug 8; 11: 1216878. doi: 10.3389/fbioe.2023.1216878. PMID: 37614633; PMCID: PMC10442716.

54. Afsartala, Zohreh, et al. «The Effect of Collagen and Fibrin Hydrogels Encapsulated with Adipose Tissue Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes for Treatment of Spinal Cord Injury in a Rat Model.» *Iranian Journal of Biotechnology* 21.3 (2023): 1-13.

55. Hou, Y., Liu, X., Guo, Y., Liu, D., Guo, P., and Liu, J. (2022). Strategies for effective neural circuit reconstruction after spinal cord injury: Use of stem cells and biomaterials. *World Neurosurg.* 161, 82-89. doi: 10.1016/j.wneu.2022.02.012

56. Poongodi, R., Chen, Y. L., Yang, T. H., Huang, Y. H., Yang, K. D., Lin, H. C., et al. (2021). Bio-scaffolds as cell or exosome carriers for nerve injury repair. *Int. J. Mol. Sci.* 22 (24), 13347. doi:10.3390/ijms222413347.