پتانسیل درمانی سلول‌های بنیادی در ترمیم سلول‌های مویی حلزون و نورون‌های عقده مارپیچی در گوش داخلی: *مقاله مروری*

سمیه نیک‌نظر[۱]، لیلا سی‌منی[۲]، حسن پیوندی[۱]، علی‌اصغر پیوندی[۱*]

۱- مرکز تحقیقات اختلالات شنوایی، بیمارستان لقمان حکیم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

۲- مرکز تحقیقات قاعده جمجمه، بیمارستان لقمان حکیم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

[*] نویسنده مسئول: تهران، خیابان کارگر جنوبی، خیابان کمالی، بیمارستان لقمان حکیم، مرکز تحقیقات اختلالات شنوایی.

تلفن: ۰۲۱-۵۱۰۲۵۱۸۲

E-mail: aapeyvandi2@gmail.com

چکیده

دریافت: ۱۳۹۸/۰۳/۰۶ ویرایش: ۱۳۹۸/۰۳/۱۴ پذیرش: ۱۳۹۸/۰۸/۲۳ آنلاین: ۱۳۹۸/۰۸/۳۰

بخش حلزونی گوش داخلی دارای ساختار بسیار پیچیده‌ای است که حاوی سلول‌های مختلف به‌ویژه سلول‌های حسی شنوایی یا سلول‌های مویی می‌باشد. سلول‌های مویی در پستانداران، سلول‌های تمایز یافته‌ای هستند که قدرت نوزایی و بازسازی خود را پس از تکامل از دست می‌دهند. گیرنده‌های حسی شنوایی تحت تاثیر عواملی مانند عفونت مزمن گوش، اختلالات ژنتیکی، استفاده از مواد مخدر، سر و صدا بیش از حد و پیری آسیب می‌بینند که این آسیب باعث کاهش شنوایی به صورت دایمی می‌گردد. بیش از ۲۵۰ میلیون نفر در جهان ناشنوا هستند. ناشنوایی به‌طور کلی ناشی از نقص در گیرنده‌های حسی (سلول‌های مویی) و یا اعصاب مرتبط با آن‌ها (نورون‌های عقده مارپیچی) می‌باشد. از آن‌جایی‌که پتانسیل سلول‌های بنیادی در درمان بیماری‌های مختلف نشان داده شده است، باور بر این است که استفاده از سلول‌های بنیادی یک روش درمانی نوید دهنده در درمان آسیب شنوایی است. در همین راستا مطالعات و تحقیقات بر روش‌هایی تمرکز یافته است که بتوان سلول‌های مویی را از سلول‌های بنیادی اگزوژن و اندوژن تامین نمود. اگر چه محدودیت‌ها و موانع متعددی وجود دارد اما با توجه به تحقیقات اخیر پیش‌بینی می‌شود در آینده استفاده از سلول‌های بنیادی در بازسازی سلول‌های حسی شنوایی کاربردی گردد. در این مطالعه، رویکردهای مختلف برای استفاده از سلول‌های بنیادی برای ترمیم و جایگزینی سلول‌های مویی آسیب دیده ارایه می‌شود و همچنین موانع و محدودیت‌هایی که در حال حاضر مانع از کاربرد بالینی آن‌ها می‌شود.

کلمات کلیدی: سلول‌های مویی شنوایی، نورون‌های عقده مارپیچی، سلول‌های بنیادی.

شنوایی عمدتا به عملکرد سلول‌های مویی و نورون‌های گانگلیونی مارپیچی وابسته است که آسیب یا از دست دادن آن‌ها باعث کاهش شنوایی در انسان می‌شود.[۱] سلول‌های مویی سلول‌های بسیار تخصصی هستند که انرژی مکانیکی اصوات را به‌سیگنال‌های عصبی تبدیل می‌کنند.[۲] ناشنوایی، یکی از رایجترین معلولیت‌ها در جهان است.[۳] سلول‌های مویی در پستانداران توانایی ترمیم و یا جایگزینی به شیوه تقسیم و یا تمایز به دیگر سلول‌های اپی‌تلیالی گوش داخلی را ندارند که همین مسئله منجر به از دست دادن شنوایی به‌صورت غیرقابل برگشت می‌شود.[۴] مطالعات درباره سیستم شنوایی پرندگان نشان می‌دهد که سلول‌های مویی آسیب دیده قادر به ترمیم بوده و باعث بهبود عملکرد شنوایی در آن‌ها می‌شود.[۵] در حین بازسازی، سلول‌های بنیادی اندوژن می‌توانند از طریق ترکیبی از مکانیسم‌های میتوزی و غیرمیتوزی به سلول‌های مویی تمایز (Trans-differentiation) یابند که این فرآیند توسط سیگنال‌های صادر شده از سلول مویی در حال مرگ آغاز می‌گردد.[۶] در حال حاضر درمان قطعی برای اختلالات گوش داخلی وجود ندارد و تنها روش درمانی برای این معلولیت استفاده از سمعک و کاشت حلزون می‌باشد. یافته‌های پیشین نشان می‌دهد تمایز

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-07-13]

سلول‌های نگهدارنده (Supporting cells) به سلول‌های مویی می‌تواند در بازسازی سلول‌های مویی آسیب دیده نقش داشته باشند اگرچه این توانایی به نوزادان موش در اولین روز تولد محدود شده بود. افزون‌براین، مهار مسیرهای سیگنالینگ مانند فاکتور رونویسی Transcription factor atonal homolog 1 (Atoh1) (Math1) یا Basic helix-loop-helix (bHLH) و Notch نقش مهمی در تبدیل سلول‌های نگهدارنده به سلول‌های مویی دارند.[۷و۸] انواع مختلفی از سلول‌های بنیادی وجود دارند که بسته به منبع آن‌ها متفاوت هستند. دو نوع اصلی از سلول‌های بنیادی وجود دارند سلول‌های بنیادی جنینی (Embryonic stem cell) که در توده سلولی داخلی سلول بلاستوسیست وجود دارد و سلول‌های بنیادی بالغ (Adult stem cell) که در انواع مختلف بافت‌ها مانند مغز استخوان و خون یافت می‌شوند.[۹-۱۲] پیشرفت در زمینه سلول درمانی و برنامه‌ریزی مجدد سلولی، احتمالات متعددی را جهت تحریک سلول‌های بنیادی اندوژن و یا پیوند سلول‌های بنیادی جهت جایگزینی و ترمیم سلول‌های مویی آسیب دیده گوش داخلی و بازگرداندن عملکرد شنوایی را مطرح کرده است. در حقیقت تولید سلول‌های مویی دارای عملکرد از سلول‌های بنیادی اندوژن و اگزوژن تمرکز اصلی پژوهش در این زمینه است. مطالعات نشان داده است تولید سلول‌های مشابه سلول مویی با مژک‌های دارای عملکرد از سلول‌های بنیادی جنینی و سلول‌های بنیادی پرتوان القایی (Stem cell inducible pluripotent) امکان‌پذیر می‌باشد. به‌تازگی، تولید سلول‌های اپی‌تلیال حسی دارای عملکرد گوش داخلی از سلول‌های بنیادی پرتوان القایی گزارش شده است.[۱۳و۱۴] همچنین پیوند سلول‌های بنیادی جنینی انسان مشتق شده از سلول‌های پیش‌ساز گوش (Otic progenitors) به گانگلیون مارپیچی منجر به بقای این سلول‌ها همراه با بهبود عملکرد شنوایی آن‌ها در حیوانات مبتلا به نوروپاتی شنوایی گردید.[۱۵]

سلول‌های بنیادی دارای توانایی نوزایی، تمایز و تولید انواع سلول‌های دیگر افزون‌بر خودشان هستند.[۱۶] نتایج اولیه استفاده از سلول‌های بنیادی برای بیماری‌های مختلف نشان می‌دهد سلول‌های بنیادی می‌توانند به انواع سلول‌های بسیار تخصصی تبدیل شوند و اینکه این سلول‌های جدید حتی می‌توانند در مدل‌های حیوانی جهت بهبودی عمل کنند.[۱۷-۱۹] در سال‌های اخیر، نقش بالقوه سلول درمانی در درمان بیماری‌های مختلف مانند دیابت، آلزایمر و قلب بررسی شده است. پیوند سلولی به‌صورت بالینی برای درمان بیماری‌های نورودژنراتیو و ترمیم غضروف نیز کاربرد دارد.[۲۰-۲۲] با توجه به توانایی ضعیف سیستم شنوایی بالغ در بازسازی خود، به‌کارگیری روش‌های جدید مانند سلول درمانی برای بازگرداندن عملکرد شنوایی مورد نیاز است.[۷و۲۳و۲۴]

به‌تازگی Oshima و همکارانش یک پروتکل گام‌به‌گام برای تبدیل سلول‌های بنیادی جنینی موشی به سلول‌های مویی گوش داخلی را گزارش کردند. سلول‌های مویی مشتق شده از سلول‌های بنیادی جنینی از این طریق، ژن‌هایی را بیان می‌کنند که با تولید سلول‌های مویی در گوش داخلی هم‌خوانی دارند. همچنین از لحاظ فنوتیپ (تجمعات استریوسیلیاری) مشابه سلول مویی بودند. از همه مهمتر، مطالعات الکتروفیزیولوژیک، باندل‌های استریوسیلیاری دارای عملکرد و مکانوسنستیو را در سلول‌های مشتق از این سلول‌ها نشان دادند.[۲۵] در گزارش دیگری پس از پیوند پیش‌سازهای نورونی مشتق از سلول‌های بنیادی جنینی به مودیولوس حلزون در مدل خوکچه هندی ناشنوا بازیابی عملکرد اعصاب گانگلیون مارپیچی و بهبودی آستانه پاسخ شنوایی ساقه مغز Auditory brainstem response (ABR) مشاهده شد.[۲۶] سلول‌های مشتق از بندناف جنین (Wharton's jelly-derived cells) یک منبع عالی جهت درمان رسپتورهای حسی آسیب دیده گوش داخلی و گانگلیون عصبی هستند. یکی از مزایای اصلی سلول‌های مشتق از بندناف جنینی این است که آن‌ها توانایی خود را برای تمایز به انواع متعدد سلول حفظ می‌کنند که ناشی از وجود سه لایه زایای جنینی می‌باشد.[۲۷و۲۸] هنگامی که سلول‌های مشتق از بندناف جنینی با یک وکتور بیان کننده Atoh 1 درمان می‌شوند می‌توانند به سلول‌های شبه مویی که مارکرهای اختصاصی سلول‌های مویی گوش داخلی و وستیبولار را بیان می‌کنند تبدیل شوند.[۲۹] مطالعات نشان داده‌اند که سلول‌های بنیادی جنینی تمایزنیافته و تا حدودی تمایزیافته پیوند شده به داخل گوش خوکچه هندی ناشنوا به مدت حداقل ۹ هفته زنده ماندند ولی تمایز نیافتند. در مطالعه دیگری مهاجرت گسترده سلول‌های بنیادی جنینی پس از پیوند در مودیولوس حلزون مشاهده شد. همچنین لانه‌گزینی سلول‌های بنیادی جنینی همراه با نورون گانگلیون ریشه پشتی تزریق‌شده به عصب شنوایی در ناحیه نزدیک به هسته حلزونی شکمی گزارش شده است.[۳۰] در مطالعه‌ای، سلول‌های بنیادی جنینی اصلاح ژنتیکی شده که Neurog1 را بیان می‌کردند نیز به گوش حیوانات ناشنوا تزریق شدند. نتایج وجود سلول‌های پیوند شده در قسمت‌های مختلف حلزون را نشان داد. به‌طور عمده سلول‌های زنده

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-07-13]

ویژگی‌های سلول‌های عصبی را داشتند و مارکرهای نورونی را بیان می‌کردند.[۳۱]

مطالعات نشان داده است که سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از مغز استخوان نیز می‌توانند در حضور فاکتورهای رشد به پیش‌سازهای نورونی تبدیل شوند و پس از منتقل شدن با ژن Math1 به سلول‌های مشابه سلول‌های حسی گوش داخلی تبدیل شوند.[۳۲] همچنین سلول‌های بنیادی بالغ پتانسیل آن را دارند که ژن و مولکول‌های درمانی را به بخش‌های دیگر از گوش داخلی منتقل کنند. برای نمونه هنگامی که سلول‌های بنیادی بالغ مشتق از مغز استخوان به فضای پری‌لنفاتیک حلزون موش سوری تزریق می‌شوند، باعث بیان پروتیین Connexin 26 (که در اتصالات شکافدار (Junctions gap) بین سلولی مشاهده می‌شود) در سلول‌های نگهدارنده حلزون می‌شوند.[۲۶و۳۳] همچنین احتمال تمایز یافتن سلول‌های بنیادی خون‌ساز مغز استخوان (Bone marrow-derived hematopoietic stem cells) به سلول‌های مزانشیم و فیبروسیت‌ها در گوش داخلی موش‌های سوری بالغ نشان داده شده است. یافته‌ها توانایی آن‌ها را در تضعیف کردن آسیب به حلزون به وسیله جایگزینی سلول‌های مزانشیم و فیبروسیت‌ها در گوش داخلی نشان داده‌اند.[۹] مطالعات دیگر نیز نشان داده‌اند که سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از مغز استخوان می‌توانند به سلول‌های مویی تمایز یابند. سلول‌های تمایزیافته از لحاظ خواص مورفولوژیک و بیان مارکرهای اختصاصی مشابه سلول‌های مویی گوش داخلی بودند.[۳۴] نتایج تحقیقات Ogita و همکارانش نشان داد که سلول‌های نورونی القا شده از سلول‌های بنیادی مشتق از مغز استخوان باعث جایگزینی سلول‌های مویی از دست رفته در خوکچه هندی ناشنوا می‌شود.[۳۵] در مطالعه دیگر، سلول‌های بنیادی مشتق از مغز استخوان تزریق شده به حلزون موش به‌طور موفقیت‌آمیزی به سلول‌های شبه فیبروبلاست نوع ۲ و ۵ تمایز یافتند.[۳۶] سلول‌های بنیادی مشتق از مغز استخوان پیوند شده در مودیولوس حلزون Mongolian gerbil زنده مانده و منجر به تولید مجدد اعصاب گانگلیون مارپیچی آسیب دیده ناشی از اوابایین گردید. سلول‌های بنیادی پرتوان القایی مشتق از انسان و موش به‌عنوان درمان جایگزین بالقوه اعصاب گانگلیون مارپیچی مورد ارزیابی قرار گرفتند که هر دو نوع آن‌ها فنوتیپ عصبی را نشان دادند و وزیکولار گلوتامات ترانسپورتر-۱ (Vesicular glutamate transporter -1) را که مشخص‌کننده نورون‌های‌های گلوتاماترژیک هستند بیان می‌کنند.[۳۷و۳۸]

افزون‌براین، سلول‌های بنیادی پرتوان القایی مشتق از سلول‌های انسانی تمایزیافته به نورون‌های گلوتاماترژیک پیوند شده به حلزون خوکچه هندی در صورت سرکوب سیستم ایمنی می‌توانند زنده بمانند.[۳۷]

سلول‌های بنیادی عصبی مشتق از اپی‌تلیوم بویایی هم مورد توجه هستند، زیرا آن‌ها می‌توانند از بیمار به‌دست آید و کمابیش برای درمان همان بیمار استفاده شوند. یک مطالعه حیوانی مشخص کرده است که این سلول‌های بنیادی عصبی می‌توانند جهت جایگزینی نورون‌های گانگلیون مارپیچی آسیب دیده یا از دست رفته در مدل موش صحرایی ناشنوا استفاده شوند.[۳۹] در درمان اختلالات گوش داخلی، سلول‌های بنیادی مشتق شده از مغز استخوان بهترین نتایج را نشان داده است.[۳۳و۴۰]

سلول‌های مویی در گوش داخلی پرندگان و دوزیستان می‌توانند خود را در طی زندگی بازسازی کنند.[۴۱و۴۲] همچنین مطالعات تایید کرده است که سلول‌های مویی در سیستم دهلیزی پستانداران بالغ نیز قادرند پس از آسیب، خود را دوباره بازسازی کنند.[۴۳و۴۴] مطالعات تمایز و تولید مجدد سلول‌های مویی از سلول‌های بنیادی اندوژن گوش داخلی را نشان دادند. افزون‌بر اتریکول در سیستم دهلیزی، حلزون در نوزادان نیز حاوی سلول‌های بنیادی اندوژن هست.[۴۵و۴۶] با این‌حال، ناتوانی سیستم شنوایی پستانداران بالغ در بازسازی سلول‌ها مویی آسیب دیده منجر به اختلالات شنوایی دایمی می‌شوند. یک رویکرد امیدوار کننده برای درمان ناشنوایی حسی عصبی، فعال‌سازی سلول‌های بنیادی اندوژن و یا ایجاد تغییرات ژنتیکی در سلول‌های نگهدارنده باقیمانده می‌باشد.[۴۷] این گام‌های مهم پیش رو در بهبود شنوایی بستگی به پیشرفت توانایی دستکاری سرنوشت سلول‌های حسی گوش داخلی دارد که به درک بهتر مسیرهای سیگنالینگ دخیل در تکامل سلول‌های حسی گوش داخلی و چگونگی تنظیم آن‌ها وابسته است.[۴۸-۵۱] بنابراین، برخی از این مسیرهای مرتبط با موضوع را بحث می‌کنیم. مسیر رتینوبلاستوما (Rb)، انتقال از مرحله تکثیر به مرحله پس از میتوز گوش داخلی موش را تنظیم می‌کند و حذف Rb منجر به تولید بیش از حد سلول‌های مویی می‌شود.[۵۲و۵۳] افزون‌براین، مسیر سیگنالینگ Notch در شکل‌گیری سلول‌های پیش‌ساز حسی (Prosensory) گوش داخلی دخالت دارد و به‌وسیله مهار جانبی تمایز سلول‌های مویی را واسطه می‌شوند. مهار مسیر سیگنالینگ Notch منجر به افزایش در اندازه سلول‌های پیش‌ساز حسی می‌شود. یافته‌های پیشین نشان داد که تبدیل سلول‌های نگهدارنده به سلول‌های مویی می‌تواند در بازسازی سلول

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-07-13]

مویی نقش داشته باشد، اما این توانایی فقط در نوزادان موش مشاهده شد. نشان داده شد فاکتور رونویسی Atho-1 نقش کلیدی در تمایز سلول‌های مویی در طول تکامل دارد.[۵۴و۵۵] همچنین جنبه‌های مولکولی مانند بیان Atho-1 و مهار مسیر سیگنالینگ Notch نقش مهمی در تبدیل سلول نگهدارنده به سلول مویی دارند.[۷و۸و۵۱] جالب توجه است، القای بیان Math1 به تنهایی در نوزادان و بالغین سبب ایجاد سلول‌های مویی نابجا در نزدیکی ارگان کورتی می‌شود.[۵۶و۵۷] مطالعات اخیر نشان داده است که سلول‌های نگهدارنده به‌طور بالقوه هدف درمان هستند چون این سلول‌ها می‌توانند دوباره وارد سیکل سلولی شوند و به سلول‌های مویی جدید در محیط کشت تبدیل شوند.[۸]

با توجه به اندازه کوچک و ساختار پیچیده حلزون، پیوند سلول‌های بنیادی در گوش داخلی دشوار است، همچنین ضروری است روش تزریق سلول‌های بنیادی کمترین تاثیر منفی بر روی بافت هدف داشته باشد. مجرای حلزون از فضای دهلیزی (Scala vestibuli) و صماخی (Scala tympani) حاوی پری‌لنف و فضای میانی (Scala media) حاوی مایع اندولنف تشکیل شده است. ارگان Corti (متشکل از سلول‌های مویی و نورون‌های گانگلیون مارپیچی) در فضای میانی گوش داخلی بین فضای دهلیزی و فضای وستیبولی قرار دارد. دو روش رایج برای پیوند سلول به مجرای پری لنفاتیک گوش داخلی وجود دارد که شامل کوکلئوستومی و تزریق از طریق غشای پنجره گرد می‌شود. اگرچه فضای اندولنفاتیک (میانی) توسط اتصالات محکم (Tight junction) بسته شده است، ولی مطالعات نشان داده‌اند که تعدادی از سلول‌های تزریق شده از طریق فضای پری‌لنفاتیک، در فضای میانی قابل مشاهده بودند و این نشان می‌دهد که سلول‌های تزریقی می‌توانند از فضای پری‌لنف به محیط اندولنفاتیک مهاجرت کنند.[۵۸و۵۹] سلول‌های بنیادی عصبی تزریق شده به فضای تمپانی قادر به مهاجرت در نزدیکی مناطق کانال Rosenthal هستند. Hu و همکاران نشان دادند که سلول‌های گانگلیونی ریشه پشتی موش می‌تواند از ناحیه پیوند در فضای دهلیزی به داخل مودیولوس لانه‌گزینی کنند.[۶۰]

Park و همکاران نشان دادند که سلول‌های پیوند شده می‌توانند در نردبان میانی به‌وسیله فلاشینگ اندولنف با پری‌لنف مصنوعی در یک مدل آزمایشگاهی حیوانات، زنده بمانند. اما این روش جهت کاهش غلظت پتاسیم در انسان مشکل می‌باشد. همچنین مطالعه‌ای نشان داد که اگر نردبان میانی حلزون با دیورتیک لوپ و سلول‌های بنیادی مشتق از جنین همراه با محیط کشت و سدیم کاپریت (پیش از پیوند) آماده شود، سلول‌ها در صورت تزریق مستقیم به نردبان میانی حلزون نیز زنده می‌مانند. در این مطالعه برخی از این سلول‌های بنیادی تزریق شده حداقل به مدت یک هفته پس از پیوند زنده ماندند.[۶۱] مطالعه دیگری نشان داد سلول‌های بنیادی بالغ مشتق از بندناف انسانی تزریق شده به فضای زیرآراکنویید در خوکچه هندی ناشنوا (مادرزادی) به گوش داخلی، سیستم عصبی مرکزی و ارگان‌های پیرامون مهاجرت می‌کنند و این سلول‌ها تا چهار هفته پس از پیوند در نواحی مختلف حلزون از جمله استریو واسکولاریس، غشای پایه و عقده‌های مارپیچی یافت می‌شوند و حتی باعث تغییراتی در پاسخ شنوایی ساقه مغز (ABR) حیوانات می‌شوند.[۶۲] ولی هنوز بقای سلول‌ها از جمله سلول‌های بنیادی در این شرایط با پتاسیم بالا بحث‌برانگیز است.

شنیدن به واسطه عملکرد تبدیل انرژی مکانوالکتریکال در سلول‌های مویی و انتقال سیگنال الکتریکی به نورون شنوایی و سیستم عصبی مرکزی رخ می‌دهد. پیوند سلول‌های مویی تولید شده از سلول بنیادی به اپی‌تلیوم شنوایی بی‌فایده خواهد بود، اگر بین سلول‌های مویی و فیبرهای عصبی سیناپتوژنزیس اتفاق نیفتد. سیناپس یک ساختار بسیار پیچیده است که در آن فیبرهای آوران و وابران به همراه انواع مختلف سلول‌ها قرار دارند. در واقع سلول‌درمانی زمانی موثر است که پیش‌سازهای حسی مشتق از سلول‌های بنیادی به سلول‌های مویی با مورفولوژی، فعالیت الکتریکی و توانایی عصب‌دهی مناسب با بافت هدف تمایز یابند.[۶۳] بیان مارکرهای سیناپسی مانند سیناپسین ۱ و سیناپتوفیزین در دندریت‌های عصب آوران در نورون‌های شنوایی در دوران اولیه نوزادی هنگامی که اتصالات عصبی آن‌ها با سلول‌های مویی دوباره شکل می‌گیرد، مشاهده شد. همچنین بیان سیناپسین ۱ در نورون‌های مشتق از سلول‌های بنیادی عصبی در پایانه عصبی نزدیک به سلول مویی در مدل کشت همزمان (Co-culture) دیده شد.[۶۴] بنابراین بیان سیناپسین ۱ به‌عنوان یک شاخص از توانایی نورون‌های شنوایی مشتق از سلول‌های بنیادی جهت بازسازی و یا تولید سیناپس با سلول‌های مویی در نظر گرفته می‌شود.[۶۵] مطالعات حیوانی هم نشان دادند که بازیابی نسبی عملکرد شنوایی می‌تواند از طریق پیوند پیش‌سازهای عصب شنوایی مشتق از سلول‌های بنیادی جنینی انسانی در موش ناشنوا ایجاد شود. مطالعات اخیر بر روی بازسازی عصب با استفاده از روش‌های مختلف انجام شده است و هر پیشرفتی که در این

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-07-13]

زمینه به‌دست می‌آید بدون شک گامی به سوی توسعه استفاده از این تکنیک‌ها در ترکیب با سلول‌های بنیادی پیوندشده برداشته می‌شود.[۶۶و۶۷] سلول‌های مویی و نورون‌های شنوایی در پستانداران توانایی ترمیم و نوزایی ندارند از این‌رو، آسیب به این سلول‌ها دایمی بوده و منجر به کم شنوایی و یا ناشنوایی می‌شود. با این‌حال، تا به امروز هیچ درمان قطعی وجود ندارد که عملکرد شنوایی را دوباره برقرار کند. روش‌های درمانی با استفاده از سلول‌های بنیادی با توجه به قدرت نوزایی و تمایز آن‌ها جایگزین امیدوارکننده‌ای هستند. پژوهش‌ها نشان می‌دهد که سلول درمانی می‌تواند سبب جایگزینی یا ترمیم سلول‌های مویی و نورون‌های گانگلیونی مارپیچی آسیب دیده شوند. در حقیقت، تولید سلول‌های مویی دارای عملکرد از سلول‌های بنیادی اندوژن و اگزوژن تمرکز اصلی تحقیقات در این زمینه است.

References

1. Kersigo J, Fritzsch B. Inner ear hair cells deteriorate in mice engineered to have no or diminished innervation. *Front Aging Neurosci* 2015;7:33.
2. Fettiplace R, Hackney CM. The sensory and motor roles of auditory hair cells. *Nat Rev Neurosci* 2006;7(1):19-29.
3. Mackenzie I, Smith A. Deafness: the neglected and hidden disability. *Ann Trop Med Parasitol* 2009;103(7):565-71.
4. Hu Z, Luo X, Zhang L, Lu F, Dong F, Monsell E, et al. Generation of human inner ear prosensory-like cells via epithelial-to-mesenchymal transition. *Regen Med* 2012;7(5):663-73.
5. Warchol ME. Sensory regeneration in the vertebrate inner ear: differences at the levels of cells and species. *Hear Res* 2011;273(1-2):72-9.
6. Cox BC, Chai R, Lenoir A, Liu Z, Zhang L, Nguyen DH, et al. Spontaneous hair cell regeneration in the neonatal mouse cochlea in vivo. *Development* 2014;141(4):816-29.
7. Fujioka M, Okano H, Edge AS. Manipulating cell fate in the cochlea: a feasible therapy for hearing loss. *Trends Neurosci* 2015;38(3):139-44.
8. White PM, Doetzlhofer A, Lee YS, Groves AK, Segil N. Mammalian cochlear supporting cells can divide and trans-differentiate into hair cells. *Nature* 2006;441(7096):984-7.
9. Lang H, Ebihara Y, Schmiedt RA, Minamiguchi H, Zhou D, Smythe N, et al. Contribution of bone marrow hematopoietic stem cells to adult mouse inner ear: mesenchymal cells and fibrocytes. *J Comp Neurol* 2006;496(2):187-201.
10. Li H, Roblin G, Liu H, Heller S. Generation of hair cells by stepwise differentiation of embryonic stem cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100(23):13495-500.
11. Li H, Corrales CE, Edge A, Heller S. Stem cells as therapy for hearing loss. *Trends Mol Med* 2004;10(7):309-15.
12. Roozbahany NA, Niknazar S. Cell therapy development in hearing loss. *J Otorhinolaryngol Facial Plast Surg* 2016;2(2):51-6.
13. Lee MY, Park YH. Potential of gene and cell therapy for inner ear hair cells. *Biomed Res Int* 2018;2018:8137614.
14. Khoshsirat S, Roozbahany NA, Niknazar S. Approaches of auditory hair cells induction from stem cells. *J Otorhinolaryngol Facial Plas Surg* 2017;2017(1).
15. Chen W, Jongkamonwiwat N, Abbas L, Eshtan SJ, Johnson SL, Kuhn S, et al. Restoration of auditory evoked responses by human ES-cell-derived otic progenitors. *Nature* 2012;490(7419):278-82.
16. Paz AG, Maghaireh H, Mangano FG. Stem cells in dentistry: types of intra-and extraoral tissue-derived stem cells and clinical applications. *Stem Cells Int* 2018;2018.
17. Kim JH, Auerbach JM, Rodríguez-Gómez JA, Velasco I, Gavin D, Lumelsky N, et al. Dopamine neurons derived from embryonic stem cells function in an animal model of Parkinson's disease. *Nature* 2002;418(6893):50-6.
18. Lumelsky N, Blondel O, Laeng P, Velasco I, Ravin R, McKay R. Differentiation of embryonic stem cells to insulin-secreting structures similar to pancreatic islets. *Science* 2001;292(5520):1389-94.
19. Fujimoto Y, Abematsu M, Falk A, Tsujimura K, Sanosaka T, Juliandi B, et al. Treatment of a mouse model of spinal cord injury by transplantation of human induced pluripotent stem cell-derived long-term self-renewing neuroepithelial-like stem cells. *Stem Cells* 2012;30(6):1163-73.
20. Lee JS, Hong JM, Moon GJ, Lee PH, Ahn YH, Bang OY; STARTING collaborators. A long-term follow-up study of intravenous autologous mesenchymal stem cell transplantation in patients with ischemic stroke. *Stem Cells* 2010;28(6):1099-106.
21. Glass JD, Boulis NM, Johe K, Rutkove SB, Federici T, Polak M, et al. Lumbar intraspinal injection of neural stem cells in patients with amyotrophic lateral sclerosis: results of a phase I trial in 12 patients. *Stem Cells* 2012;30(6):1144-51.
22. Gobbi A, Chaurasia S, Karnatzikos G, Nakamura N. Matrix-Induced autologous chondrocyte implantation versus multipotent stem cells for the treatment of large patellofemoral chondral lesions: a nonrandomized prospective trial. *Cartilage* 2015;6(2):82-97.
23. Liu JJ, Shin JH, Hyrc KL, Liu S, Lei D, Holley MC, et al. Stem cell therapy for hearing loss: Math1 overexpression in VOT-E36 cells. *Otol Neurotol* 2006;27(3):414-21.
24. Pandit SR, Sullivan JM, Egger V, Borecki AA, Oleskevich S. Functional effects of adult human olfactory stem cells on early-onset sensorineural hearing loss. *Stem Cells* 2011;29(4):670-7.
25. Oshima K, Shin K, Diensthuber M, Peng AW, Ricci AJ, Heller S. Mechanosensitive hair cell-like cells from embryonic and induced pluripotent stem cells. *Cell* 2010;141(4):704-16.
26. Okano T, Nakagawa T, Endo T, Kim TS, Kita T, Tamura T, et al. Engraftment of embryonic stem cell-derived neurons into the cochlear modiolus. *Neuroreport* 2005;16(17):1919-22.
27. Abdulrazzak H, Moschidou D, Jones G, Guillot PV. Biological characteristics of stem cells from foetal, cord blood and extraembryonic tissues. *J R Soc Interface* 2010;7 Suppl 6:S689-706.
28. Mellott AJ, Detamore MS, Staecker H. The use of human Wharton's jelly cells for cochlear tissue engineering. *Methods Mol Biol* 2016;1427:319-45.
29. Devarajan K, Forrest ML, Detamore MS, Staecker H. Adenovector-mediated gene delivery to human umbilical cord mesenchymal stromal cells induces inner ear cell phenotype. *Cell Reprogram* 2013;15(1):43-54.
30. Hu Z, Ulfendahl M, Olivius NP. Central migration of neuronal tissue and embryonic stem cells following transplantation along the adult auditory nerve. *Brain Res* 2004;1026(1):68-73.
31. Reyes JH, O'Shea KS, Wys NL, Velkey JM, Prieskorn DM, Wesolowski K, et al. Glutamatergic neuronal differentiation of mouse embryonic stem cells after transient expression of neurogenin 1 and treatment with BDNF and GDNF: in vitro and in vivo studies. *J Neurosci* 2008;28(48):12622-31.
32. Jeon SJ, Oshima K, Heller S, Edge AS. Bone marrow mesenchymal stem cells are progenitors in vitro for inner ear hair cells. *Mol Cell Neurosci* 2007;34(1):59-68.

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-07-13]

33. Sharif S, Nakagawa T, Ohno T, Matsumoto M, Kita T, Riazuddin S, et al. The potential use of bone marrow stromal cells for cochlear cell therapy. *Neuroreport* 2007;18(4):351-4.
34. Niknazar S, Abbaszadeh HA, Peyvandi H, Rezaei O, Forooghirad H, Khoshsirat S, et al. Protective effect of [Pyr1]-apelin-13 on oxidative stress-induced apoptosis in hair cell-like cells derived from bone marrow mesenchymal stem cells. *Eur J Pharmacol* 2019;853:25-32.
35. Ogita H, Nakagawa T, Sakamoto T, Inaoka T, Ito J. Transplantation of bone marrow-derived neurospheres into guinea pig cochlea. *Laryngoscope* 2010;120(3):576-81.
36. Kasagi H, Kuhara T, Okada H, Sueyoshi N, Kurihara H. Mesenchymal stem cell transplantation to the mouse cochlea as a treatment for childhood sensorineural hearing loss. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2013;77(6):936-42.
37. Ishikawa M, Ohnishi H, Skerleva D, Sakamoto T, Yamamoto N1, Hotta A, et al. Transplantation of neurons derived from human iPS cells cultured on collagen matrix into guinea-pig cochleae. *J Tissue Eng Regen Med* 2017;11(6):1766-1778.
38. Nishimura K, Nakagawa T, Ono K, Ogita H, Sakamoto T, Yamamoto N, et al. Transplantation of mouse induced pluripotent stem cells into the cochlea. *Neuroreport* 2009;20(14):1250-4.
39. Xu YP, Shan XD, Liu YY, Pu Y, Wang CY, Tao QL, et al. Olfactory epithelium neural stem cell implantation restores noise-induced hearing loss in rats. *Neurosci Lett* 2016;616:19-25.
40. Matsuoka AJ, Kondo T, Miyamoto RT, Hashino E. In vivo and in vitro characterization of bone marrow-derived stem cells in the cochlea. *Laryngoscope* 2006;116(8):1363-7.
41. Corwin JT, Cotanche DA. Regeneration of sensory hair cells after acoustic trauma. *Science* 1988;240(4860):1772-4.
42. Ryals BM, Rubel EW. Hair cell regeneration after acoustic trauma in adult Coturnix quail. *Science* 1988;240(4860):1774-6.
43. Forge A, Li L, Corwin JT, Nevill G. Ultrastructural evidence for hair cell regeneration in the mammalian inner ear. *Science* 1993;259(5101):1616-9.
44. Warchol ME, Lambert PR, Goldstein BJ, Forge A, Corwin JT. Regenerative proliferation in inner ear sensory epithelia from adult guinea pigs and humans. *Science* 1993;259(5101):1619-22.
45. Oshima K, Grimm CM, Corrales CE, Senn P, Martinez Monedero R, Géléoc GS, et al. Differential distribution of stem cells in the auditory and vestibular organs of the inner ear. *J Assoc Res Otolaryngol* 2007;8(1):18-31.
46. Li H, Liu H, Heller S. Pluripotent stem cells from the adult mouse inner ear. *Nat Med* 2003;9(10):1293-9.
47. Brigande JV, Heller S. Quo vadis, hair cell regeneration? *Nat Neurosci* 2009;12(6):679-85.
48. Kelley MW. Regulation of cell fate in the sensory epithelia of the inner ear. *Nat Rev Neurosci* 2006;7(11):837-49.
49. Fritzsch B, Beisel KW, Hansen LA. The molecular basis of neurosensory cell formation in ear development: a blueprint for hair cell and sensory neuron regeneration? *Bioessays* 2006;28(12):1181-93.
50. Pirvola U, Ylikoski J, Trokovic R, Hébert JM, McConnell SK, Partanen J. FGFR1 is required for the development of the auditory sensory epithelium. *Neuron* 2002;35(4):671-80.
51. Khoshsirat S, Roozbahany NA, Niknazar S. Signaling pathways involved in auditory hair cells development. *J Otorhinolaryngol Facial Plast Surg* 2017;2017(1).
52. Mantela J, Jiang Z, Ylikoski J, Fritzsch B, Zacksenhaus E, Pirvola U. The retinoblastoma gene pathway regulates the postmitotic state of hair cells of the mouse inner ear. *Development* 2005;132(10):2377-88.
53. Sage C, Huang M, Karimi K, Gutierrez G, Vollrath MA, Zhang DS, et al. Proliferation of functional hair cells in vivo in the absence of the retinoblastoma protein. *Science* 2005;307(5712):1114-8.
54. Woods C, Montcouquiol M, Kelley MW. Math1 regulates development of the sensory epithelium in the mammalian cochlea. *Nat Neurosci* 2004;7(12):1310-8.
55. Chen P, Johnson JE, Zoghbi HY, Segil N. The role of Math1 in inner ear development: Uncoupling the establishment of the sensory primordium from hair cell fate determination. *Development* 2002;129(10):2495-505.
56. Kawamoto K, Ishimoto S, Minoda R, Brough DE, Raphael Y. Math1 gene transfer generates new cochlear hair cells in mature guinea pigs in vivo. *J Neurosci* 2003;23(11):4395-400.
57. Zheng JL, Gao WQ. Overexpression of Math1 induces robust production of extra hair cells in postnatal rat inner ears. *Nat Neurosci* 2000;3(6):580-6.
58. Peyvandi A, Abbaszadeh HA, Roozbahany NA, Pourbakht A, Khoshsirat S, Niri HH, et al. Deferoxamine promotes mesenchymal stem cell homing in noise-induced injured cochlea through PI 3K/AKT pathway. *Cell Prolif* 2018;51(2):e12434.
59. Peyvandi AA, Roozbahany NA, Peyvandi H, Abbaszadeh H-A, Majdinasab N, Faridan M, et al. Critical role of SDF-1/CXCR4 signaling pathway in stem cell homing in the deafened rat cochlea after acoustic trauma. *Neural Regen Res* 2018;13(1):154-160.
60. Hu Z, Wei D, Johansson CB, Holmström N, Duan M, Frisén J, et al. Survival and neural differentiation of adult neural stem cells transplanted into the mature inner ear. *Exp Cell Res* 2005;302(1):40-7.
61. Park YH, Wilson KF, Ueda Y, Tung Wong H, Beyer LA, Swiderski DL, et al. Conditioning the cochlea to facilitate survival and integration of exogenous cells into the auditory epithelium. *Mol Ther* 2014;22(4):873-80.
62. Ma Y, Guo W, Yi H, Ren L, Zhao L, Zhang Y, et al. Transplantation of human umbilical cord mesenchymal stem cells in cochlea to repair sensorineural hearing. *Am J Transl Res* 2016;8(12):5235-45.
63. Needham K, Minter RL, Shepherd RK, Nayagam BA. Challenges for stem cells to functionally repair the damaged auditory nerve. *Expert Opin Biol Ther* 2013;13(1):85-101.
64. Shi F, Corrales CE, Liberman MC, Edge AS. BMP4 induction of sensory neurons from human embryonic stem cells and reinnervation of sensory epithelium. *Eur J Neurosci* 2007;26(11):3016-23.
65. Matsumoto M, Nakagawa T, Kojima K, Sakamoto T, Fujiyama F, Ito J. Potential of embryonic stem cell-derived neurons for synapse formation with auditory hair cells. *J Neurosci Res* 2008;86(14):3075-85.
66. Duan M, Venail F, Spencer N, Mezzina M. Treatment of peripheral sensorineural hearing loss: gene therapy. *Gene Ther* 2004;11 Suppl 1:S51-6.
67. Shibata SB, Cortez SR, Beyer LA, Wiler JA, Di Polo A, Pfingst BE, et al. Transgenic BDNF induces nerve fiber regrowth into the auditory epithelium in deaf cochleae. *Exp Neurol* 2010;223(2):464-72.

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-07-13]

TUMJ Tehran University Medical Journal, November 2019; Vol. 77, No. 8: 469-475 Review Article

Therapeutic potential of cell therapy in the repair of hair cells and spiral ganglion neurons: *review article*

Somayeh Niknazar Ph.D.[1]
Leila Simani Ph.D.[2]
Hassan Peyvandi M.D.[1]
Ali Asghar Peyvandi M.D.[1*]

1- Hearing Disorders Research Center, Loghman Hakim Hospital, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
2- Skull Base Research Center, Loghman Hakim Hospital, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

[*]Corresponding author: Hearing Disorders Research Center, Loghman Hakim Hospital, South Kargar St., Kamali St., Tehran, Iran.
Tel: +98-21-51025182
E-mail: aapeyvandi2@gmail.com

Abstract

Received: 27 May 2019 Revised: 04 Jun. 2019 Accepted: 14 Nov. 2019 Available online: 21 Nov. 2019

The mammalian cochlea is a highly complex structure which contains several cells, including sensory receptor or hair cells. The main function of the cochlear hair cells is to convert the mechanical vibrations of the sound into electrical signals, then these signals travel to the brain along the auditory nerve. Auditory hair cells in some amphibians, reptiles, fish, and birds can regenerate or replace by new cells, but irreversible damage to the mammalian hair cells are not being replaced through differentiation of the internal epithelial cells in the inner ear. Indeed, mammalian auditory hair cells do not spontaneously repair or regenerate after development. Sometimes, functions of damaged hair cells may be restored, but in most cases, there is no such possibility and permanent hearing loss occurs. Several factors such as chronic ear infections, genetic disorders, drug abuse, acoustic trauma and aging can damage the cochlea, resulting in permanent hearing loss. More than 250 million people in the world have disabling hearing impairment. Deafness is caused by damage to sensory hair cells or spiral ganglion neurons. Although hearing aids and cochlear implants were used for improvement of hearing loss, but they do not restore normal hearing. In addition, application of new biological approaches to induce auditory hair cell regeneration provides more comprehensive treatment for hearing loss. Cell therapy is considered a promising way in the treatment of several diseases such as Parkinson, diabetes and cardiac diseases. According to recent research, cell therapy can be useful in hair cell regeneration. Cell therapy is effective in hearing loss when stem cell differentiates into hair cells with appropriate morphology, electrical activity and capacity for suitable innervations with inner ear tissues. In fact, stem cell-derived neurons need to project neural processes toward the sensory hair cells and the cochlear nucleus neurons. In this regard, studies focus on methods in which hair cells can be provided from exogenous and endogenous stem cells. Here, we review cell therapy approaches in repair damaged cochlear hair cells, as well as imitations and problems of its clinical application.

Keywords: auditory hair cells, spiral ganglion neurons, stem cells.

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-07-13]