

Ommaya Reservoir–Mediated Delivery of Mesenchymal Stem Cell–Derived Neurotrophic Factors: A Therapeutic Strategy for Alzheimer’s Disease

Navid naseri mehr^{1*}

1- M.Sc. Student, Islamic Azad University, Kermanshah Branch, Kermanshah, Iran.

* mohamad.arghavani20262026@proton.me, ORCID: 0009-0001-9141-238X

Received: 18/05/2026 Revised: 21/05/2026 Accepted: 24/05/2026

Abstract

Alzheimer’s disease (AD) is a neurodegenerative disorder that, according to pathological studies, is primarily associated with the accumulation and deposition of beta-amyloid plaques. In addition, alterations in the tau protein and the accumulation of tau neurofibrillary tangles contribute to neuronal cell death. To date, no definitive cure has been identified for this disease. It is hoped that further research will ultimately lead to the discovery of an effective treatment. The present study was conducted as a review, using review and original research articles indexed in Google Scholar and PubMed from 1395 to 1401 in the Persian calendar, with the aim of contributing to the treatment of Alzheimer’s disease. The findings of the present review indicate that neurotrophic factors derived from mesenchymal stem cells may improve damaged brain tissue through the recruitment of neural stem cells from the subgranular zone of the dentate gyrus in the hippocampus. Furthermore, superoxide dismutase, an enzyme that plays a key role in suppressing oxidative stress, is found in mesenchymal stem cells. It is proposed that by extracting these factors and this enzyme and delivering them to the neural stem cell–producing region, damaged tissues may be repaired or improved. The Ommaya reservoir represents a highly suitable route for delivering the desired factors and therapeutic agents to the brain, thereby bypassing the **blood–brain barrier**. However, determining the precise dose for administration, along with the limited number of human studies, remains a major challenge, and therefore definitive efficacy has not yet been established.

Keywords: Alzheimer’s disease, beta-amyloid, mesenchymal stem cells, neurotrophic factors, Ommaya reservoir

فاکتورهای نوروتروفیک مشتق شده از سلول‌های بنیادی مزانشیمی با استفاده از مخزن اومایا: راهکاری برای درمان بیماری آلزایمر

نوید ناصری مهر^{*۱}

۱. دانشجوی کارشناسی ارشد، دانشگاه آزاد اسلامی واحد کرمانشاه، کرمانشاه، ایران.

* نویسنده‌گان مسئول: mohamad.arghavanian20262026@proton.me

ORCID: 0009-0001-9141-238X

تاریخ بارگذاری: ۱۴۰۵/۰۲/۲۸ تاریخ بازنگری: ۱۴۰۵/۰۲/۳۱ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۵/۰۳/۰۳

چکیده

بیماری آلزایمر یک نوع بیماری تخریب‌کننده بافت عصبی است که براساس مطالعات پاتولوژی علت آن تجمع و رسوب پلاک‌های آمیلوئید بتا است. همچنین با به‌وجود آمدن تغییراتی در پروتئین تائو و انباشته شدن کلاف‌های عصبی فیبری تائو، زمینه برای مرگ سلول‌های عصبی فراهم می‌شود. تاکنون درمان قطعی برای این بیماری یافت نشده‌است. این مطالعه مروری با استفاده از مقالات پایگاه‌های google scholar و Pubmed از سال‌های ۱۳۹۵ تا ۱۴۰۱ با هدف درمان و برداشتن گامی در درمان بیماری آلزایمر انجام شده است. این مطالعه بیانگر این است که فاکتورهای نوروتروفیک سلول‌های بنیادی مزانشیمی می‌تواند با فراخوان سلول‌های بنیادی عصبی ناحیه زیرقرانولی شکنج دندان‌های هیپوکامپ، بافت‌های تخریب شده مغز را بهبود دهد. همچنین آنزیم سوپراکسید دیسموتاز که در سرکوب استرس اکسیداتیو نقش اساسی دارد، در سلول‌های بنیادی مزانشیمی یافت می‌شود که با استخراج این فاکتورها و آنزیم و فرستادن آن‌ها به ناحیه تولیدکننده سلول‌های بنیادی عصبی، بتوان بافت‌های تخریب شده را بهبود داد. مخزن اومایا یک راه بسیار مناسب برای رسیدن فاکتورها و داروهای مورد نظر به مغز

است و می‌توان از این طریق سد خونی-مغزی را دور زد. با این وجود به‌دست‌آوردن دوز دقیق برای تزریق و همچنین کم بودن مطالعات انسانی از چالش‌های مهم هستند که سبب شده که نتوان اثربخشی قطعی را اثبات کرد.

کلمات کلیدی: بیماری آلزایمر، آمیلوئید بتا، سلول‌های بنیادی مزانشیمی، فاکتورهای نوروتروفیک، مخزن اومایا.

مقدمه

بیماری آلزایمر یکی از شایع‌ترین بیماری‌های زوال عقل و تحلیل‌برنده عصبی به‌شمار می‌رود و تاکنون هیچ درمانی برای آن یافت نشده است. این بیماری با اختلال شدید حافظه و شناخت همراه است. از دست رفتن و تخریب نورون‌ها به‌وسیله پلاک‌های پیری در مغز از جمله علایم شناخته شده در این بیماری هستند [۱]. آمارها بیانگر این است که پنجمین علت مرگ در بین افراد بالای ۶۵ سال است. همچنین سازمان بهداشت جهانی پیش‌بینی می‌کند که شیوع آلزایمر در سال ۲۰۵۰ چهار برابر افزایش خواهد یافت. بیماری آلزایمر یک نوع بیماری پیش‌رونده است و علایم آن به‌تدریج تشدید یافته و علایمی به‌دنبال دارد. به‌طوری‌که اولین علامت بیماری آلزایمر با مشکلات جزئی مربوط به حافظه شروع می‌شود و با تشدید این بیماری علایمی همچون مشکلات شدید حافظه، گیجی، گم‌شدن در مکان‌های آشنا، اختلال در تصمیم‌گیری، اختلالات تکلمی، زبان و غیره است [۲].

سلول‌های بنیادی، سلول‌های نابالغی هستند که می‌توانند به انواع مختلف سلول‌های انسانی تبدیل شوند و تمایز یابند. از این سلول‌ها می‌توان در تولید انواع سلول‌ها و بافت‌های بدن استفاده کرد. به‌طور کلی در همه بافت‌های بدن انسان، نوعی از سلول‌های بنیادی یافت می‌شود تا در زمان اختلال در بافت یا سلول‌ها، این سلول‌ها تکثیر یابند و بهبود ببخشند. به‌دلیل همین توانایی، آن‌ها را سلول‌های بنیادی می‌نامند. پیشرفت‌های بشر در زمینه سلول‌های بنیادی این امید را به‌وجود آورده است که بتوان از آن‌ها در بیماری‌های مختلف عصبی مانند مالتیپل اسکروزیس، آلزایمر، پارکینسون و... استفاده کرد [۳]. در این بیماری‌ها با تمایز سلول‌های بنیادی به سلول‌های عصبی موجب مداوای

آن می‌شوند. درمان بیماری آلزایمر به‌واسطه سلول درمانی می‌تواند کورسوی امیدی برای درمان یا تأخیر در پیشرفت آلزایمر باشد و بتوان با آن بسیاری از بیماران این بیماری را مداوا کرد؛ به‌گونه‌ای که هنوز درمانی برای این بیماری یافت نشده است و هم‌اکنون تقاضای جهانی برای درمان این بیماری تحلیل برنده عصبی زیاد است. هم‌اکنون سلول‌های بنیادی با توانایی تمایز به انواع سلول و قدرت تقسیم نامحدود، پیش‌تاز و یک راهبرد مؤثر در درمان آلزایمر است [۴].

سلول‌های بنیادی مزانشیمی از انواع سلول‌های بنیادی هستند که استفاده بسیاری در سلول درمانی دارند. دلایل متعددی برای استفاده از سلول‌های بنیادی مزانشیمی وجود دارد که یکی از آن‌ها می‌تواند عدم وجود محدودیت‌های اخلاقی نسبت به سلول‌های بنیادی جنینی باشد. سلول‌های بنیادی مزانشیمی را می‌توان از بافت‌های متعدد بدن به‌دست آورد. علاوه بر این، سلول‌ها برخلاف داروها می‌توانند از سد خونی مغزی عبور کنند. دسترسی راحت‌تر سلول‌های بنیادی مزانشیمی نسبت به بقیه سلول‌ها، امیدی را برای درمان آلزایمر به‌وسیله سلول‌های بنیادی به‌وجود آورده است، اما همان‌طور که یک سری مزایا دارند؛ دارای یک سری معایب هم هستند. با این حال آزمایشاتی که بر روی مدل‌های حیوانی انجام شده است که سلول‌های بنیادی مزانشیمی که به آن‌ها پیوند داده شده، توانستند که به سلول‌های بنیادی عصبی تمایز پیدا کنند [۵].

به‌طور کلی سلول‌های بنیادی مزانشیمی بعد از این‌که تمایز یافتند تا چه مقدار می‌توانند ویژگی‌ها و پایداری یک نورون را نشان بدهند، هنوز به‌طور دقیق مشخص نیست. آزمایشات نشان‌دهنده این است که تمایز این سلول‌ها بیشتر به‌سمت تمایز به سلول گلیال است. پس می‌توان گفت نتایج درمان این سلول‌ها بیشتر مبنی بر ترشح فاکتورها، تعدیل پاسخ‌های ایمنی، برخی عوامل دیگر برای حفاظت، بازسازی و ترمیم نورون‌ها می‌باشد. این سلول‌ها با ترشح این فاکتورها، باعث تکثیر، تمایز و نورون‌زایی می‌شوند. به‌طور کلی تحریک و فراخوان سلول‌های بنیادی عصبی به‌وسیله فاکتورهای سلول‌های بنیادی مزانشیمی که موجب فعالیت پویای سلول‌های بنیادی عصبی می‌شود، می‌تواند رویکرد درمانی کارآمدی در بیماری آلزایمر باشد. این راهکار باعث کاهش

بسیاری از هزینه‌ها و توان‌بخشی در بیماران آلزایمر و موجب افزایش امید در میان مردم جهان شده است [۶].

روش‌ها

این مطالعه به صورت مروری و با استفاده از پایگاه‌های گوگل اسکالر و Pubmed از سال ۱۳۹۵ تا ۱۴۰۱ شمسی و با هدف درمان آلزایمر به کمک سلول‌های بنیادی مزانشیمی و درمان این بیماری انجام شده است. در نهایت براساس یافته‌ها، به بررسی مخزن اومایا و استفاده از سلول‌های بنیادی به منظور کمک به درمان بیماری آلزایمر پرداختیم.

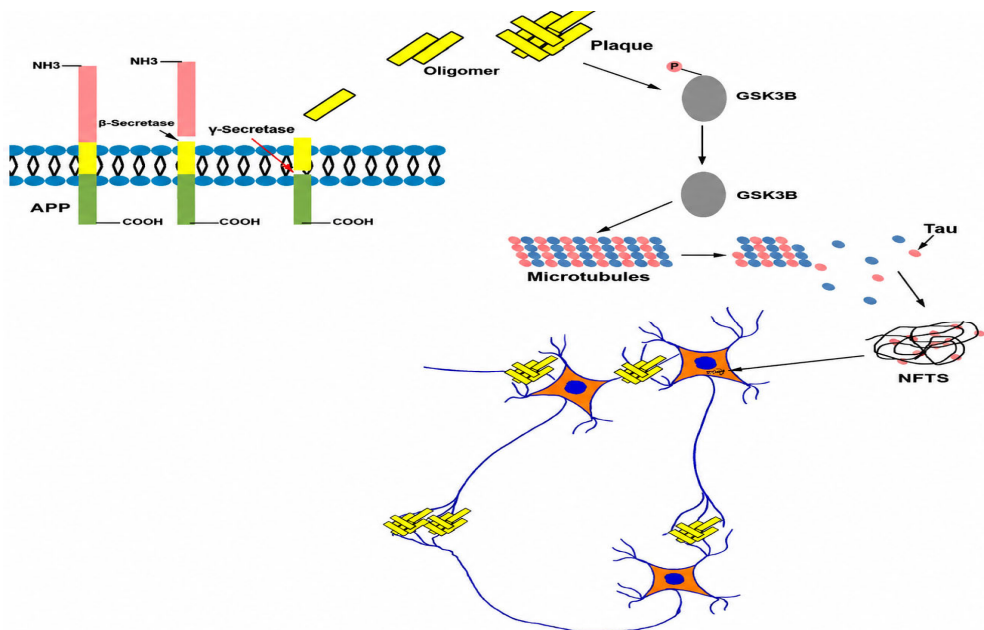
نتایج

آلزایمر

بیماری آلزایمر یکی از مهم‌ترین علت‌های دمانس در زمان پیری است. در حال حاضر بیش از ۳۵ میلیون نفر در جهان به بیماری آلزایمر مبتلا هستند. هر چقدر که سن بالاتر می‌رود، احتمال ابتلا به آلزایمر افزایش می‌یابد. حدود هفت درصد افراد بالای شصت و پنج سال، شانس بیشتری برای ابتلا به بیماری آلزایمر دارند. علاوه بر افزایش تلفات جانی این بیماری، تلفات اقتصادی بالایی نیز به جا گذاشته است. به طوری که کل هزینه سالانه در سال ۲۰۲۳ به ۵۰۷,۴۹ میلیارد دلار و در سال ۲۰۵۰ به ۱,۸۹ تریلیون دلار پیش‌بینی شده است [۷]. آلوئیس آلزایمر اولین بار در سال ۱۹۰۶ این بیماری را کشف کرد؛ هنگامی که او یک زن ۵۱ ساله را با اختلالات شناختی، هذیان‌گویی، سرگردانی و دیگر تغییرات رفتاری، شناسایی و گزارش کرد. آلزایمر با مرگ سلول‌های عصبی، تحلیل رفتن بافت مغز و اختلالات شناختی، حرکتی و رفتاری پیش‌رونده همراه است که بیشتر اوقات منجر به مرگ فرد آلزایمری می‌شود [۸].

آمیلوئید بتا یک پروتئین شامل پپتیدهای ۳۶ الی ۴۳ آمینواسیدی است و جزء اصلی پلاک‌های آمیلوئیدی در مغز بیماران آلزایمری مشاهده می‌شود. این پپتیدها مشتق از پروتئین پیش‌ساز آمیلوئید است. این پلاک‌ها باعث می‌شوند که ارتباط بین سلول‌های

عصبی قطع شده که در نهایت این سلول‌های عصبی مرده و بافت عصبی از بین رود. به همین دلیل به نظر می‌رسد که این پلاک‌ها از عوامل اصلی آلزایمر هستند [۹]. همچنین این پلاک‌ها باعث فعال شدن یک سری آنزیم‌ها می‌شود که موجب تغییراتی در پروتئین تائو در داخل سلول عصبی شده و در اثر تجمع این پروتئین‌های تائو، کلاف‌های عصبی فیبری تائو شکل می‌گیرد (شکل ۱) که این کلاف‌ها با ایجاد تغییراتی بر روی زیر واحدهای میکروتوبول باعث می‌شوند که حمل و نقل پیام عصبی و انتقال واسطه‌های عصبی در آکسون‌ها متوقف شود [۳].



شکل ۱. فعال شدن آنزیم‌های بتا و گاما سكرتاز پپتیدهای آمیلوئید بتا از پیش‌ساز آمیلوئید بتا [۳].

آنزیم‌های بتا و گاما سكرتاز پپتیدهای آمیلوئید بتا از پیش‌ساز آمیلوئید بتا در غشای سلول‌های عصبی ساخته شده و در ماتریکس خارج سلولی به صورت ذرات مونومر حضور دارند (شکل ۱). با ادامه بیماری آلزایمر، مونومرهای آمیلوئید بتا به الیگومرهای آمیلوئید بتا تبدیل شده و الیگومرها به پلاک‌های آمیلوئید بتا تبدیل می‌شوند. با رسوبشان

عملکرد سیناپس‌ها را مختل می‌کنند. همچنین آمیلوئید بتا موجب بیش از حد فسفریله شدن پروتئین تائو شده و کلافه‌های فیبری عصبی تائو را به وجود می‌آورند که در نتیجه موجب از بین رفتن سلول‌های عصبی می‌شود [۳].

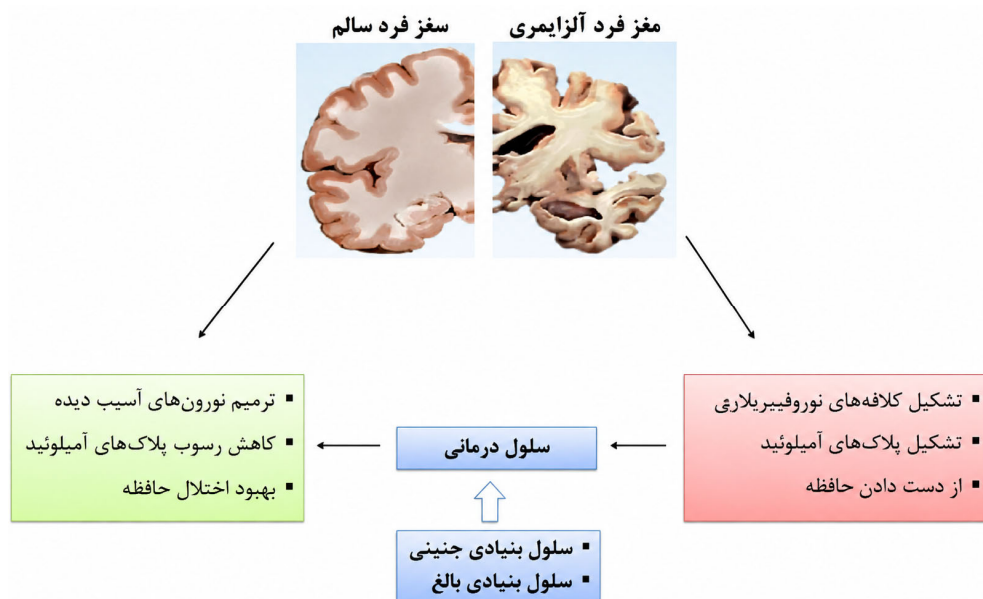
در مطالعات پاتولوژی این بیماری دو موضوع مهم مطرح شده است، یکی آن که سنتز و تجمع پلاک‌های آمیلوئید بتا در اطراف سلول‌های عصبی، سیناپس‌ها و انباشته شدن کلاف‌های عصبی فیبری تائو در داخل سلول‌های عصبی مشخص شده است. آمیلوئید بتا توسط آنزیم‌های سكراتاز بتا و گاما از پیش‌ساز آمیلوئید بتا در غشای سلول‌های عصبی ساخته شده و به صورت مونومر در ماتریکس خارج سلولی به صورت الیگومر و فیبریل درآمده و زمانی که این الیگومرها و فیبریل‌ها تجمع یابند، پلاک‌های آمیلوئید بتا با رسوبشان در فضای خارج سلولی بافت مغز موجب اختلالات در فضای سیناپسی می‌شوند. همچنین این پلاک‌ها موجب فسفریله شدن پروتئین تائو به وسیله آنزیم کیناز در سنتز گلیکوژن در داخل سلول‌های عصبی می‌شوند. در اثر تجمع این پروتئین‌ها کلاف‌های عصبی فیبری تائو تشکیل می‌شوند. این کلاف‌ها موجب هم‌گسستگی زیر واحدهای میکروتوبول می‌شود که در نتیجه آن حمل و نقل آکسونی و انتقال واسطه‌های عصبی متوقف می‌شود. زمانی که انتقال اطلاعات از یک سلول به سلول دیگر امکان‌پذیر نباشد و دچار اختلال شود، رفتارهای شناختی از قبیل یادگیری و حافظه دچار مشکل می‌شود که از علایم بیماری آلزایمر است [۱].

یکی دیگر از عواملی که در بروز بیماری‌های تخریب‌کننده بافت عصبی نقش دارد، استرس اکسیداتیو است. یون‌هایی مانند سوپراکسید، پراکسید هیدروژن، اکسید نیتریک و پراکسی نیتریل در بیماری آلزایمر باعث می‌شود تا واکنش‌های التهابی با شدت و میزان بیشتری نمایان شود و سبب تخریب و صدمه به بافت‌های مختلف شود. استرس اکسیداتیو را می‌توان توسط آنزیم سوپراکسید دیسموتاز که منشأ آن از سلول‌های بنیادی مزانشیمی است، دفع کرد. این آنزیم با قابلیت آنتی‌اکسیدانی به عنوان یک راهکار مهم در درمان بیماری‌های تخریب‌کننده بافت عصبی مخصوصاً در آلزایمر استفاده کرد [۳].

سلول‌های بنیادی

سلول‌های بنیادی، سلول‌های اولیه و تخصص‌نیافته‌ای هستند که می‌توانند تکثیر یابند و خودنوزایی کنند و به انواع سلول‌های بدن تمایز یابند. در زمان آسیب به بافت‌های موجود در بدن، در بازسازی و بهبودی این بافت‌ها نقش داشته و قابلیت این‌که به بافت‌های آسیب دیده پیوند پیدا کنند را دارند. این سلول‌ها را می‌توان تقریباً در تمام بافت‌های بدن مشاهده کرد [۴].

سلول‌هایی که تمایز یافته‌اند، می‌توانند دوباره به سلول‌های بنیادی پرتوان تبدیل شوند. تولید سلول‌های بنیادی پرتوان القا شده در زمینه پزشکی، تحولی را به وجود آورد؛ زیرا سلول‌های بنیادی پرتوان علاوه بر تکوین به دولایه جفتی، می‌توانند به سه لایه زاینده (اکتودرم، مزودرم و آندودرم) نیز تکوین یابند. سلول‌های بنیادی پرتوان می‌توانند از انواع سلول‌های جنینی و بالغ، به واسطه بیان مجموعه از عامل‌های رونویسی ایجاد شوند. این فناوری موجب شد که سلول‌های تمایز یافته را از فرد خاصی گرفته و به رده‌های سلولی دیگر برای آن شخص تبدیل کند. یکی از مزایای استفاده از این سلول‌ها این است که می‌توان آن‌ها را از بیماران سالمند تهیه کرد که برای مطالعه بیماری‌هایی مانند آلزایمر و پارکینسون به کار می‌رود (شکل ۲). استفاده از سلول‌های بنیادی پرتوان نقطه امیدی برای درمان این بیماری‌هاست، اما مسائل و محدودیت‌های اخلاقی و علمی موجود، اجازه استفاده از این سلول‌ها را نمی‌دهد [۳].



شکل ۲. خلاصه‌ای از روند درمانی مغز فرد آلزایمری که توسط سلول‌های بنیادی درمان شده و حافظه این فرد دوباره به حالت عادی برگشته است [۴].

تحقیقات اخیر نشان می‌دهند که سلول‌های بنیادی عصبی از طریق مکانیسم‌های مختلف مانند ترشح فاکتورهای نوروتروفیک، تمایز به سلول‌های عصبی، سیناپس‌زایی، تشکیل و بازسازی میتوکندری، کاهش التهاب، مرگ سلولی و همچنین کاهش تأثیرات و آسیب‌های پروتئین تائو، اعمال و رفتارهای شناختی را در حیوانات مبتلا به آلزایمر بهبود بخشیده و ارتقا داده است و بافت ازدست‌رفته را بازسازی کرده است [۴]. سلول‌های بنیادی عصبی در نواحی زیربطنی، بطن‌های طرفی مغز و شکنج دندان‌های هیپوکامپ یافت می‌شود [۱].

با توجه به نتایج به‌دست‌آمده از مطالعات و تحقیقات، استفاده از سلول‌های بنیادی برای درمان آلزایمر نیاز به تحقیقات و آزمایشات بیشتری دارد؛ زیرا در این بیماری سلول‌های عصبی مناطق مختلف مغز دچار آسیب شده و مکانیسم‌های این بیماری هنوز به‌طور دقیق مشخص نیست [۴].

سلول‌های بنیادی مزانشیمی

سلول‌های بنیادی مزانشیمی نمونه‌ای از سلول‌های بنیادی بالغ هستند که می‌توان آن‌ها را از بافت‌های متعدد بدن مانند مغز استخوان، بافت چربی، استخوان، ژله وارتون، خون بندناف و خون محیطی به‌دست آورد. سلول‌های بنیادی مزانشیمی پتانسیل زیادی برای تمایز دارد و می‌توانند به سلول‌های عصبی، آستئوسیت‌ها، سلول‌های غضروفی یا سلول‌های چربی تمایز پیدا کنند. علاوه بر این سلول‌های بنیادی مزانشیمی به‌ندرت ایمنی‌زا است و خطر بسیار کمی برای تمایز به سلول‌های سرطانی را دارا هستند [۶].

سلول‌های بنیادی مزانشیمی (Mesenchymal Stem/ Stromal Cells; MSCs) به‌دلیل دسترسی نسبتاً آسان از منابع مختلفی مانند مغز استخوان، بافت چربی و بند ناف، قابلیت تکثیر در شرایط آزمایشگاهی، ویژگی‌های تعدیل‌کننده سیستم ایمنی و امکان استفاده به‌صورت اتولوگ، به‌عنوان یکی از گزینه‌های امیدوارکننده در درمان‌های سلولی و پزشکی بازساختی مطرح شده‌اند MSCها در مقایسه با سلول‌های بنیادی جنینی با چالش‌های اخلاقی کمتری مواجه هستند و استفاده از سلول‌های اتولوگ می‌تواند احتمال ناسازگاری ایمنی و پاسخ‌های ایمنی مرتبط با پیوند را کاهش دهد، اگرچه به‌معنای حذف کامل پاسخ ایمنی نیست [۱۹ و ۲۰]. همچنین MSCها از منابع بافتی متعددی قابل جداسازی و تکثیر هستند و در مقایسه با برخی منابع سلول‌های بنیادی عصبی، دسترسی و توسعه آن‌ها برای کاربردهای آزمایشگاهی و درمانی آسان‌تر است [۱۹ و ۲۱].

در اختلالات عصبی، سد خونی-مغزی (Blood-Brain Barrier; BBB) یکی از مهم‌ترین موانع انتقال عوامل درمانی به بافت مغز محسوب می‌شود. مطالعات پیش‌بالینی نشان داده‌اند که MSCها دارای قابلیت هومینگ (Homing) بوده و می‌توانند در پاسخ به سیگنال‌های شیمیایی ایجاد شده در بافت‌های آسیب‌دیده، به‌سمت محل آسیب مهاجرت کنند. برخی مطالعات نیز توانایی MSCها و سایر سلول‌های بنیادی را برای عبور از BBB یا دسترسی به سیستم عصبی مرکزی نشان داده‌اند [۲۱ و ۲۲]. بااین‌حال میزان رسیدن MSCها به مغز پس از تجویز سیستمیک محدود است و بسیاری از سلول‌های تزریق‌شده در اندام‌های دیگر، به‌ویژه ریه، تجمع می‌یابند؛ بنابراین بهتر است

این ویژگی به‌عنوان «قابلیت هومینگ و دسترسی به بافت آسیب‌دیده» توصیف شود و نه عبور گسترده و مستقیم از سد خونی-مغزی [۲۲ و ۲۳]. این ویژگی در کنار اثرات نوروپروتکتیو، نوروتروفیک و ایمونومدولاتوری MSC ها، یکی از دلایل اصلی توجه به این سلول‌ها در مطالعات مربوط به بیماری آلزایمر است [۱۹ و ۲۳].

با وجود مزایای مذکور، سلول‌های بنیادی مزانشیمی دارای محدودیت‌هایی نیز هستند. توانایی تمایز MSC ها به دودمان‌های سلولی مختلف وجود دارد، اما این توانایی محدود بوده و نمی‌توان انتظار داشت که این سلول‌ها به‌طور گسترده جایگزین انواع مختلف سلول‌های عصبی بالغ شوند. علاوه بر این، یکی از چالش‌های مهم در درمان‌های مبتنی بر MSC، بقای محدود و ماندگاری نسبتاً کوتاه سلول‌ها پس از پیوند است. در بسیاری از مطالعات، تعداد قابل‌توجهی از سلول‌های تزریق شده مدت طولانی در محل هدف باقی نمی‌ماند و بخش مهمی از اثرات درمانی MSC ها به فعالیت‌های پاراکرین و ترشح فاکتورهای زیست‌فعال نسبت داده می‌شود [۲۳ و ۲۴].

همچنین ویژگی‌های زیستی MSC ها از جمله توان تکثیر، ظرفیت تمایز، فعالیت‌های ایمونومدولاتوری و میزان بقا می‌تواند بسته به منبع بافتی، ویژگی‌های اهداکننده، سن فرد، روش جداسازی، شرایط کشت و تعداد پاساژهای سلولی متفاوت باشد. این ناهمگونی بین سلول‌های حاصل از اهداکنندگان و منابع بافتی مختلف، یکی از چالش‌های اساسی در استانداردسازی فرآورده‌های مبتنی بر MSC و انتقال نتایج مطالعات پیش‌بالینی به کاربرد بالینی محسوب می‌شود [۲۰، ۲۴ و ۲۵]. همچنین افزایش تعداد پاساژهای سلولی در شرایط کشت می‌تواند با تغییرات فنوتیپی، کاهش ظرفیت تکثیر و ایجاد پیری سلولی همراه باشد و در نتیجه بر ویژگی‌های درمانی MSC ها تأثیر بگذارد [۲۴ و ۲۵]. از این‌رو اگرچه دسترسی مناسب، قابلیت تکثیر، ویژگی‌های ایمونومدولاتوری و توانایی هومینگ، MSC ها را به گزینه‌ای امیدوارکننده برای درمان بیماری‌های تحلیل‌برنده عصبی از جمله آلزایمر تبدیل کرده است، محدودیت‌هایی مانند هومینگ ناکافی به مغز، بقای کوتاه‌مدت، ناهمگونی سلولی و وابستگی ویژگی‌های عملکردی به منبع و شرایط کشت همچنان از چالش‌های مهم این رویکرد به‌شمار می‌روند [۱۹، ۲۳-۲۵]. سلول‌های بنیادی مزانشیمی با مناطق نوروزنیک مغز تعامل

برقرار کرده و از طریق مکانیسم‌های متفاوتی باعث تولید، بقا و تمایز سلول‌های بنیادی عصبی می‌شود. سرکوب ترشح سیتوکین‌های التهابی از قبیل اینترلوکین ۱ آلفا و بتا و فاکتور نکروز توموری آلفا و کنترل واکنش‌های التهابی و ایمنی از مکانیسم‌های موجود در این پدیده، به واسطه سلول‌های بنیادی مزانشیمی است که باعث می‌شود محیط بسیار مناسبی برای نوروژنزی فرای فراهم شود و بقای سلول‌های بنیادی عصبی بیشتر شود. همچنین سلول‌های بنیادی مزانشیمی با بیان مارکر ضدالتهابی اینترلوکین ۴ باعث می‌شود که سلول‌های میکروگلیال با سنتز و ترشح فاکتور رشد شبه انسولینی ۱ مسیرهای آپوپتوز و التهاب را مهار کرده و فاگوسیتوز آمیلوئید بتا را افزایش دهد. همچنین سلول‌های بنیادی مزانشیمی می‌توانند با مهاجرت به محل آسیب‌زده و ترشح کموکین‌ها، باعث فراخوان لنفوسیت‌های تنظیمی شوند. با ترشح اکسید نیتریک از سلول‌های بنیادی مزانشیمی، فعالیت لنفوسیت‌ها مهار و در پی آن واکنش‌های التهابی و ایمنی نیز مهار می‌شود [۴].

مغزاستخوان را می‌توان به‌عنوان یکی از در دسترس‌ترین منابع برای سلول‌های بنیادی مزانشیمی دانست. از مغزاستخوان می‌توان سلول‌های بنیادی خون‌ساز و همچنین سلول‌های بنیادی مزانشیمی با ترشح فاکتورهایی مانند IL-6، IL-10 و TGF- β توانایی اصلاح و تغییر دستگاه ایمنی ذاتی و اکتسابی هستند. همچنین این سلول‌ها قادر هستند که به بافت‌های آسیب‌دیده مغز مهاجرت کرده و بر تعداد استیل‌کولین‌های مثبت تأثیر بگذارند و آن‌ها را افزایش دهند. در محیط *In Vitro*، این سلول‌ها به سلول‌هایی با خصوصیات سلول عصبی تمایز پیدا می‌کنند [۴].

خون بندناف، خونی است که از باقی‌مانده خون جفت و بندناف پس از زایمان به‌دست می‌آید. مطالعات پیشین بر روی انسان به‌وسیله مدل‌های موشی آلزایمری نشان دادند که سلول‌های بنیادی مزانشیمی خون بندناف توانستند که یادگیری را بهبود ببخشند. همچنین مکانیسم‌های دیگری مانند کاهش پلاک‌های آمیلوئید بتا و هیپرفسفوریلاسیون تائو و سرکوب التهاب میکروگلیال و ارتقا سیتوکین‌های ضدالتهابی، تعدیل‌کنندگی ایمنی و ضدالتهابی همراه با افزایش محافظت عصبی و کاهش سیتوکین‌های پیش‌التهابی

دیده شده است [۹].

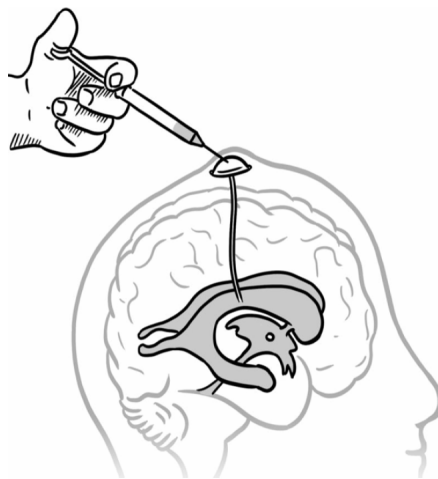
یکی دیگر از منابع سلول‌های بنیادی مزانشیمی که پالپ دندان است، اولین بار توسط گرونثوس و همکاران (Gronthos, et al.) در سال ۲۰۰۰ تشخیص داده شدند. سلول‌های بنیادی پالپ دندان دارای توانایی بالا در تکثیر و فراوانی تشکیل کلنی نسبت به سلول‌های بنیادی مغز استخوان را داراست [۵].

بافت چربی نیز به دلیل فراوانی و دسترسی راحت، طی روند لیپوساکشن، منبع مناسبی برای تهیه سلول‌های بنیادی مزانشیمی است. این سلول‌ها زمانی که به موش آلزایمری تزریق شدند، پس از گذشت ۱۲ روز در مغز دیده شد. همچنین گزارشات این تحقیق نشان‌دهنده این است که پیوند این سلول‌ها، موجب ترمیم سطح کولینرژیک و همچنین عملکردهای شناختی و حرکتی و تنظیم فعالیت میکروگلیا در بافت مغز موش آلزایمری شد [۴]. نتایج درمان این سلول‌ها را بیشتر ترشح فاکتورهای نوروتروفیک، کاهش التهاب، تعدیل پاسخ‌های ایمنی و امکان ایجاد بستری مناسب برای حفاظت، ترمیم و بازسازی نورون‌ها می‌باشد. این سلول‌ها با ترشح فاکتورهای نوروتروفیک باعث تکثیر، تمایز، نورون‌زایی، سیناپس‌زایی و رگ‌زایی می‌شوند. سلول‌های بنیادی مزانشیمی با مناطق نورونرژیک مغز ارتباط داشته و از طریق مکانیسم‌های متفاوت باعث تولید، بقا و تمایز سلول‌های بنیادی عصبی می‌شود [۳].

در حال حاضر راهکارهای درمانی بیماری آلزایمر فقط پیشروی و تشدید علائم را به تعویق می‌اندازد و امید است که با تحقیقات و آزمایشات فراوان سرانجام راهکار درمانی برای بهبودی کامل این بیماری یافت شود. بیشتر شرکت‌های درمانی در جهان درصدد این هستند که درمان این بیماری را پیدا کنند، اما هم‌اکنون نیز راهکارهای درمانی برای درمان این بیماری وجود دارد. برای مثال هورمون جنسی استروئیدی از جمله استروژن بر مغز تأثیر بگذارد و همچنین در درمان پوکی استخوان، سرطان سینه و... نیز استفاده می‌شود. امروزه تحقیقات و پژوهش‌های بسیاری برای بررسی عوامل خطر بیماری آلزایمر انجام می‌شود [۱۰، ۱].

در بیماری آلزایمر میزان استیل‌کولین که یک پیک شیمیایی مهم در بخش مربوط به حافظه است، کم می‌شود. داروهای مختلفی از جمله ریواستیگمین (Rivastigmine)

و کالانتامین (Galantamine) برای افزایش استیل کولین در نورون‌ها استفاده می‌شود. به اثرات این دارو می‌توان به بهبود حافظه و عملکرد شناختی بیمار اشاره کرد. ممانتین (Memantine) یک داروی دیگر است که در مواقع پیشرفت شدید بیماری یا متوسط آن استفاده می‌شود که این دارو نیز مانند داروهای قبلی سبب بهبود عملکرد شناختی و بهبود حافظه بیمار می‌شود. اشکال این داروها در آن است که عوارض جانبی دارند و اثراشان بر روی هر بیمار یکسان نیست. این داروها فقط سیر پیشرفت این بیماری را کند می‌کنند و به‌طور کامل عملکردهای شناختی و حافظه فرد آلزایمری را بهبود نمی‌دهند. هم‌اکنون سلول درمانی که به‌عنوان یکی از راهکارهای بهبودی بیماری آلزایمر به‌شمار می‌رود، بر روی مدل‌های حیوانی اجرا شده و نتایج امیدوارکننده‌ای را به‌دنبال داشت. با این حال هنوز بر روی انسان استفاده از این سلول‌ها صورت نگرفته است [۴]. به‌طور کلی تاکنون هیچ دارویی وجود ندارد که بتواند روند بیماری آلزایمر را متوقف کند. آزمایش‌های دارویی که برای مبارزه با دو عامل پاتولوژی بیماری آلزایمر انجام شده‌اند، به‌رغم موفقیت این داروها در مدل‌های حیوانی پیش‌بالینی، همگی با شکست مواجه شدند [۷]. تزریق دارو و سلول‌های بنیادی نیز یکی از چالش‌های درمان بیماری آلزایمر است. استفاده از مخزن اوما یا (Ommaya Reservoir) یک روش تهاجمی به‌شمار می‌رود و به‌جهت دور زدن سد خونی-مغزی استفاده می‌گردد (شکل ۳).



شکل ۳. تصویری شماتیک از تزریق سلولی به‌وسیله مخزن اوما یا [۸].

بحث

براساس مطالعات کیم و همکاران یکی از چالش‌ها در مواجهه با تزریق از طریق مخزن اومایا، میزان دوز مورد استفاده بود [۸]. تزریق‌هایی که در مطالعه انجام دادند با مراجعه به نسبت حجم مایع مغزی-نخاعی موش به انسان محاسبه شده بود؛ بنابراین انجام مطالعات دقیق‌تر برای ارزیابی دوز بهینه سلول در بیماران آلزایمر ضرورت دارد. علاوه بر این از آنجایی که در مرحله کارآزمایی بالینی فاز I قرار داشتند، نتوانستند که اثربخشی بالینی سلول‌های بنیادی را اثبات کنند، اما کاهش سطح کل تائو، تائو فسفریله شده و Aβ42 (Amyloid-beta) در نمونه‌های مایع مغزی-نخاعی در یک روز پس از تزریق سلول‌های بنیادی مشاهده شد. لازم به ذکر است که تیم پژوهشی کیم از سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از خون بند ناف انسانی (hUCB-MSC)^۱ استفاده کردند [۸].

مزایای سلول‌های مزانشیمی

سلول‌های بنیادی مزانشیمی (Mesenchymal Stem/Stromal Cells; MSCs)، به‌ویژه سلول‌های با منشأ مغزاستخوان، بند ناف و بافت چربی، به‌دلیل توانایی در ترشح طیف گسترده‌ای از فاکتورهای رشد، سیتوکین‌ها و مولکول‌های زیست‌فعال، به‌عنوان یک گزینه بالقوه در درمان بیماری‌های تحلیل‌برنده عصبی مورد توجه قرار گرفته‌اند. مجموعه عوامل ترشح‌شده از این سلول‌ها که تحت عنوان سکرِتوم (Secretome) شناخته می‌شود و بخشی از آن در محیط کشت سلول‌ها به‌صورت مدیوم شرطی شده (Conditioned Medium; CM) قابل جمع‌آوری است، حاوی مولکول‌هایی از جمله فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز (BDNF)، فاکتور نوروتروفیک مشتق از سلول‌های گلیال (GDNF)، فاکتور رشد عصبی (NGF) و فاکتور رشد شبه‌انسولینی نوع ۱ (IGF-1) است. این عوامل می‌توانند از طریق اثرات پاراکرین و تعدیل محیط میکروی عصبی، مجموعه‌ای از اثرات بالقوه محافظت‌کننده و ترمیمی را ایجاد کنند [۱۲].

یکی از مهم‌ترین ویژگی‌های سکرِتوم سلول‌های مزانشیمی، اثر نوروپروتکتیو (Neuroprotection) است. برخی از فاکتورهای ترشح‌شده از MSCها می‌توانند

1. Human umbilical cord blood-derived MSCs

مسیرهای مرتبط با بقا و عملکرد نورون‌ها را فعال کرده و مقاومت سلول‌های عصبی را در برابر عواملی مانند استرس اکسیداتیو، التهاب عصبی و سمیت ناشی از تجمع پپتید بتا-آمیلوئید افزایش دهند. این اثرات می‌توانند از طریق کاهش مرگ سلولی و حمایت از عملکرد نورونی، در حفظ جمعیت نورون‌های آسیب‌پذیر در بیماری آلزایمر نقش داشته باشند [۱۲].

از دیگر مزایای بالقوه MSCها و سکر توم آن‌ها، تحریک نورون‌ها و سیناپتوژنز است. فاکتورهای نوروتروفیک موجود در سکر توم می‌توانند تکثیر و تمایز برخی سلول‌های پیش‌ساز عصبی و همچنین تشکیل و حفظ اتصالات سیناپسی را تحت تأثیر قرار دهند. این فرایندها می‌توانند به حفظ انعطاف‌پذیری عصبی (Neuroplasticity) و بازسازی نسبی شبکه‌های عصبی آسیب‌دیده کمک کنند؛ فرایندی که در حفظ عملکردهای شناختی، یادگیری و حافظه اهمیت دارد [۱۲].

یکی دیگر از ویژگی‌های مهم سلول‌های مزانشیمی، اثرات تعدیل‌کننده سیستم ایمنی (Immunomodulatory Effects) است. MSCها می‌توانند از طریق ترشح مجموعه‌ای از سیتوکین‌ها و عوامل تنظیم‌کننده ایمنی، فعالیت سلول‌های ایمنی و سلول‌های گلیال را تحت تأثیر قرار دهند. در بیماری آلزایمر، فعال شدن مزمن میکروگلیا و آستروسیت‌ها و افزایش التهاب عصبی از عوامل مؤثر در پیشرفت آسیب نورونی محسوب می‌شود؛ بنابراین توانایی MSCها و سکر توم آن‌ها در تعدیل پاسخ التهابی می‌تواند به کاهش محیط التهابی و ایجاد شرایط مناسب‌تر برای بقای نورون‌ها کمک کند [۱۲].

همچنین برخی مطالعات نشان داده‌اند که عوامل ترشح شده از MSCها ممکن است در کاهش تجمع و افزایش پاکسازی پپتید بتا-آمیلوئید ($A\beta$) نقش داشته باشند. این اثر می‌تواند از طریق تعدیل فعالیت میکروگلیا، تغییر مسیرهای مرتبط با برداشت و تجزیه $A\beta$ و تنظیم فرایندهای مولکولی مرتبط با متابولیسم آمیلوئید ایجاد شود. با این حال میزان و اهمیت این اثر در بیماری آلزایمر و ارتباط مستقیم آن با بهبود بالینی همچنان نیازمند بررسی‌های بیشتر است [۱۲].

از منظر ایمنی نیز استفاده از سکر توم یا درمان بدون سلول (Cell-Free Therapy) می‌تواند در مقایسه با تزریق مستقیم سلول‌های زنده، مزایای بالقوه‌ای داشته باشد. در

این رویکرد، به جای انتقال خود سلول‌ها به بدن، از مجموعه فاکتورهای ترشح شده توسط MSCها یا فرآورده‌های مشتق از آنها استفاده می‌شود. حذف سلول‌های زنده می‌تواند برخی نگرانی‌های مرتبط با بقای نامطلوب، رفتار غیرقابل پیش‌بینی سلول‌ها و تشکیل توده‌های سلولی را کاهش دهد؛ با این حال این رویکرد به معنای حذف کامل خطرات درمانی نیست و ایمنی، خلوص، پایداری، دوز مناسب و استانداردسازی فرآورده سکرئوم همچنان باید به طور دقیق مورد ارزیابی قرار گیرد [۱۲].

در مجموع، ویژگی‌های نوروپروتکتیو، ضدالتهابی و تعدیل‌کننده سیستم ایمنی، توانایی بالقوه در حمایت از نورون‌ها و سیناپتوز و همچنین تأثیر احتمالی بر مسیرهای مرتبط با متابولیسم و پاکسازی بتا-آمیلوئید، موجب شده است که MSCها و به‌ویژه سکرئوم و فرآورده‌های سلول‌فری آنها به عنوان یک رویکرد نوین و بالقوه در درمان بیماری آلزایمر مورد توجه قرار گیرند. با وجود نتایج امیدوارکننده مطالعات پیش‌بالینی، برای تعیین اثربخشی و ایمنی این رویکرد در انسان، همچنان به مطالعات بالینی کنترل‌شده، استانداردسازی فرآورده‌های سلولی و سکرئومی و تعیین دوز و مسیر مناسب تجویز نیاز است [۱۲].

مزایای استفاده از مخزن اومایا

مخزن اومایا (Ommaya Reservoir) یک سیستم کاشتنی متشکل از یک مخزن گنبدی‌شکل و یک کاتتر است که طی یک جراحی کوچک در زیر پوست سر قرار می‌گیرد و کاتتر آن معمولاً به یکی از بطن‌های مغزی هدایت می‌شود. این سامانه امکان دسترسی مستقیم و مکرر به مایع مغزی-نخاعی (Cerebrospinal Fluid; CSF) را فراهم می‌کند و به همین دلیل، به عنوان یکی از روش‌های مهم برای انتقال داروها و عوامل درمانی به سیستم عصبی مرکزی مورد توجه قرار گرفته است. یکی از مهم‌ترین مزایای این روش، دور زدن محدودیت‌های ناشی از سد خونی-مغزی (Blood-Brain Barrier; BBB) است؛ زیرا بسیاری از مولکول‌های بزرگ، از جمله برخی پروتئین‌ها، فاکتورهای نوروتروفیک و سایر عوامل زیستی، پس از تجویز سیستمیک نمی‌توانند به میزان کافی به سیستم عصبی مرکزی دسترسی پیدا کنند. در روش داخل

بطنی، عامل درمانی مستقیماً وارد فضای مایع مغزی-نخاعی می‌شود و از این طریق می‌توان غلظت بالاتری از ماده موردنظر را در محیط مرکزی عصبی ایجاد کرد. همچنین استفاده از مخزن اومایا امکان دسترسی مکرر به CSF را بدون نیاز به انجام پونکسیون کم‌ری مکرر فراهم می‌کند و در بیمارانی که به درمان‌های طولانی‌مدت یا پایش مکرر CSF نیاز دارند، می‌تواند از نظر سهولت دسترسی و تداوم درمان مزیت داشته باشد [۱۱، ۱۴ و ۱۵].

ورود دارو به بطن مغزی می‌تواند امکان انتشار آن را از طریق جریان CSF در بخش‌های مختلف سیستم عصبی مرکزی فراهم کند؛ با این حال، این موضوع به معنای توزیع کاملاً یکنواخت دارو در سراسر مغز نیست؛ زیرا میزان و الگوی انتشار به عواملی همچون جریان CSF، محل قرارگیری کاتتر، ویژگی‌های فیزیکوشیمیایی ماده، میزان اتصال آن به بافت و وجود اختلال در گردش CSF وابسته است؛ بنابراین وضعیت گردش CSF و فشار داخل جمجمه از عوامل مهم در تعیین اثربخشی دارورسانی داخل بطنی محسوب می‌شوند [۱۵ و ۱۶]. از سوی دیگر تجویز مستقیم دارو به CSF می‌تواند نیاز به دوزهای سیستمیک بالاتر را کاهش دهد و در برخی شرایط میزان مواجهه سایر بافت‌ها با دارو را محدود کند؛ هرچند این موضوع به نوع دارو و ویژگی‌های فارماکوکینتیکی آن وابسته است و نمی‌توان کاهش عوارض سیستمیک را برای تمام داروهای تجویز شده از طریق مخزن اومایا قطعی دانست [۱۴ و ۱۶].

یکی از مهم‌ترین کاربردهای بالینی مخزن اومایا در حال حاضر در حوزه انکولوژی عصبی (Neuro-oncology) و به‌ویژه درمان بیماری‌های لپتومنینژیال (Leptomeningeal Disease/ Metastasis) است. در کارسینوماتوز لپتومنینژیال، سلول‌های سرطانی در فضای زیرعنکبوتیه و مایع مغزی-نخاعی منتشر می‌شوند و دسترسی داروهای سیستمیک به این نواحی با محدودیت مواجه است. در چنین شرایطی، تجویز داخل بطنی داروهای شیمی‌درمانی از طریق مخزن اومایا امکان دستیابی مستقیم‌تر به محیط CSF را فراهم می‌کند. داروهایی مانند متوترکسات، سیتارابین و تیوتپا از جمله عوامل مورد استفاده در درمان داخل نخاعی و داخل بطنی بیماری‌های لپتومنینژیال هستند [۱۵ و ۱۷]. مطالعات انجام شده نیز نشان داده‌اند که مخزن اومایا

یک مسیر عملی برای تجویز مکرر درمان‌های داخل بطنی در بیماران مبتلا به بیماری لپتومنینژیال است [۱۳ و ۱۵]. همچنین، یک متاآنالیز جدید که در سال ۲۰۲۶ منتشر شده است، در مقایسه تجویز داخل بطنی از طریق مخزن اومیا با پونکسیون کمری، ارتباط تجویز از طریق اومیا با بقای کلی بهتر را گزارش کرده است؛ اگرچه نویسندگان بر محدودیت‌های مطالعات موجود و نیاز به مطالعات مقایسه‌ای با کیفیت بالاتر تأکید کرده‌اند [۱۵].

علاوه بر بیماری‌های لپتومنینژیال، استفاده از مخزن اومیا در سایر رویکردهای درمانی مبتنی بر انتقال مستقیم عوامل درمانی به سیستم عصبی مرکزی نیز مورد توجه قرار گرفته است. در حوزه بیماری‌های تحلیل‌برنده عصبی (Neurodegenerative Diseases)، از جمله بیماری آلزایمر، پارکینسون و اسکروز جانبی آمیوتروفیک (ALS)، این سامانه می‌تواند از نظر نظری امکان انتقال مستقیم مولکول‌هایی را فراهم کند که عبور آن‌ها از سد خونی-مغزی با محدودیت مواجه است. برای مثال، انتقال فاکتورهای نوروتروفیک مانند BDNF و NGF، برخی پروتئین‌های محافظت‌کننده عصبی، الیگونوکلوئوتیدهای آنتی‌سنس (Antisense Oligonucleotides; ASOs)، ترکیبات ضد آمیلوئیدی و سایر عوامل زیستی از طریق CSF از جمله رویکردهایی است که از نظر تحقیقاتی مورد توجه قرار گرفته است. با وجود این، استفاده از مخزن اومیا برای درمان بیماری آلزایمر در حال حاضر یک روش استاندارد و تثبیت شده بالینی محسوب نمی‌شود و بیشتر در چارچوب راهبردهای تحقیقاتی و توسعه روش‌های دارورسانی به سیستم عصبی مرکزی مطرح است [۱۱ و ۱۸].

یکی دیگر از زمینه‌های بالقوه استفاده از این سامانه، ژن درمانی و درمان‌های هدفمند مولکولی (Gene and Targeted Therapy) است. انتقال مستقیم برخی ناقل‌های ژنی، از جمله ناقل‌های ویروسی مانند AAV، به فضای CSF می‌تواند در بیماری‌های ژنتیکی و نورولوژیک خاص مورد بررسی قرار گیرد. همچنین انتقال مستقیم پروتئین‌ها و آنتی‌بادی‌های درمانی از طریق مسیر داخل بطنی می‌تواند در شرایطی که دسترسی سیستمیک این مولکول‌ها به CNS محدود است، از نظر تحقیقاتی اهمیت داشته باشد. با این حال میزان موفقیت این رویکردها به نوع مولکول، اندازه و ویژگی‌های آن، الگوی

انتشار در CSF، میزان دسترسی به بافت هدف و ایمنی روش وابسته است و بنابراین نمی‌توان تزریق داخل بطنی را برای همه این عوامل به‌عنوان یک روش استاندارد درمانی در نظر گرفت [۱۸].

مخزن اومایا همچنین در برخی عفونت‌های شدید سیستم عصبی مرکزی، به‌ویژه در شرایطی که عفونت با درمان سیستمیک به‌خوبی کنترل نمی‌شود و دسترسی دارو به CSF ناکافی است، می‌تواند به‌عنوان مسیر دسترسی برای درمان داخل بطنی مورد استفاده قرار گیرد. در برخی موارد منتخب از مننژیت یا وتریکولیت ناشی از میکروارگانیزم‌های مقاوم، تجویز داخل بطنی داروهایی مانند وانکومایسین یا جنتامایسین تحت شرایط تخصصی و با پایش دقیق غلظت دارو و وضعیت بیمار انجام می‌شود. در چنین شرایطی، استفاده از مسیر داخل بطنی باید براساس نوع عامل عفونی، حساسیت دارویی، وضعیت گردش CSF و شرایط بالینی بیمار انجام شود [۱۳]. با این حال استفاده از مخزن اومایا بدون عارضه نیست و عوارضی مانند عفونت، انسداد یا جابه‌جایی کاتتر، خونریزی داخل جمجمه‌ای، نشت CSF و التهاب یا مننژیت شیمیایی گزارش شده‌اند [۱۳، ۱۶ و ۱۹]. در یک مطالعه کلاسیک بر روی بیماران مبتلا به بیماری لپتومننژیتال، عوارضی مانند مننژیت آسپتیک، سرکوب مغزاستخوان، عفونت مرتبط با کاتتر، انسداد کاتتر و جابه‌جایی آن گزارش شد و در بخشی از بیماران نیاز به مداخله جراحی وجود داشت [۱۳].

در مجموع، مخزن اومایا را می‌توان یک سامانه مهم برای دسترسی مستقیم و تکرارشونده به سیستم بطنی و CSF دانست که در حال حاضر بیشترین کاربرد تثبیت شده آن در درمان‌های داخل بطنی مرتبط با بیماری‌های لپتومننژیتال است [۱۵ و ۱۷]. مهم‌ترین مزایای این سامانه شامل کاهش نیاز به پونکسیون‌های کمری مکرر، امکان تجویز متوالی عوامل درمانی، دستیابی مستقیم‌تر به محیط CSF و فراهم کردن امکان نمونه‌گیری و پایش مکرر CSF است [۱۴ و ۱۵]. در کنار کاربردهای بالینی موجود، ظرفیت این فناوری برای انتقال فاکتورهای نوروتروفیک، داروهای زیستی، آنتی‌بادی‌ها، الیگونوکلوئوتیدها و ناقل‌های ژنی، آن را به یک ابزار بالقوه در توسعه روش‌های درمانی بیماری‌های تحلیل‌برنده عصبی، ژنتیکی و سایر اختلالات سیستم عصبی مرکزی تبدیل

کرده است. با این حال استفاده از این فناوری در بیماری‌هایی مانند آلزایمر همچنان نیازمند مطالعات پیش‌بالینی و کارآزمایی‌های بالینی دقیق برای ارزیابی اثربخشی، ایمنی، الگوی توزیع عوامل درمانی و عوارض احتمالی است [۱۸].

چالش‌های مخزن اومایا

یکی از مهم‌ترین عوارض جراحی و کاشت، خطر خونریزی داخل جمجمه‌ای، آسیب به بافت مغز یا بطن‌ها نشت مایع مغزی‌نخاعی در محل کاشت می‌باشد. همچنین خطر عفونت در تزریق‌های مکرر بیشتر، نیاز به رعایت دقیق استریلیتی در هر بار استفاده دارد. انسداد و اختلال عملکرد که شامل گرفتگی کاتتر با لخته، سلول، یا رسوب دارو، کاهش یا قطع جریان مایع مغزی‌نخاعی است نیز از چالش‌های مخزن اومایا محسوب می‌شود [۱۴]. همچنین نیاز به مهارت تخصصی که شامل نمونه‌گیری یا تزریق نادرست که باعث بالا رفتن خطر عوارض می‌شود، وجود دارد. هزینه و مراقبت طولانی‌مدت که شامل نیاز به جراحی، پیگیری، و مراقبت مداوم، هزینه دستگاه و خدمات تخصصی بالا از چالش‌های بعدی در این مسیر محسوب می‌شود [۱۵].

نتیجه‌گیری

بیماری آلزایمر که بیماری شایع میان سالمندان است و از شایع‌ترین دلایل دمانس و زوال عقل نیز به حساب می‌آید. هنوز راهکار درمانی کاملی برای آن پیشنهاد نشده است. این بیماری که علایمی همچون اختلال در حافظه و عملکردهای شناختی، رفتاری و حرکتی دارد چالشی جدید برای محققان در چند سده اخیر شده است.

با این که راهکارهای درمانی هنوز کامل نیست، اما روش‌های بسیاری برای درمان بیماری پیشنهاد شده است که می‌توان به درمان‌های دارویی اشاره کرد. حتی روش‌های سلول‌درمانی نیز در این زمینه به‌طور کامل اثربخش نبوده، اما سلول‌درمانی همچنان پتانسیل بسیاری برای بهبودی کامل این بیماری را دارد. مخزن اومایا نیز روشی برای دور زدن سد خونی-مغزی و روشی کارآمد برای دارورسانی است، اما برای این کار نیازمند به‌دست‌آوردن دوز دقیق برای تزریق است.

منابع

- 1- Ebrahimi-Kia, Y., Darabi, S., & Rajaei, F. (2020). "Application of stem cells in the treatment of Alzheimer's disease" [Review Article], *Shahid Sadoughi University of Medical Sciences Journal*, 28(3), 2431–2441.
- 2- Jafari, A., & Khakpour Talaghani, B. (2021). "The role of flavonoids in the treatment of Alzheimer's disease: A review article" [Research Article], *Journal of the Faculty of Medicine*, Tehran University of Medical Sciences, 79(1), 1–9.
- 3- Rahbar Ghazi, R., & Karimi Pour, M. (2020). "Stimulation and recruitment of neural stem cells in the dentate gyrus of the hippocampus as a novel and effective therapeutic strategy in Alzheimer's disease: A review study" [Review Article], *Journal of Medical Sciences Studies*, 31(10), 764–791.
- 4- Alipour, F., Borhani Haghighi, M., & Pasand Mozhdeh, H. (2016). "The therapeutic role of stem cells in Alzheimer's disease" [Review Article], *Shefa Khatam Neuroscience Journal*, 4(2), 87–97.
- 5- Malekzadeh, S., Edalatmanesh, M. A., Mehrabani, D., & Shariati, M. (2019). "The effect of xenogeneic transplantation of human dental pulp stem cells on anxiety and memory in a trimethyltin-induced model of Alzheimer's disease" [Research Article], *Qom University of Medical Sciences Journal*, 13(7), 10–21.
- 6- Hernández, A. E., & García, E. (2021). "Mesenchymal Stem Cell Therapy for Alzheimer's Disease" [Review Article], *Stem Cells Int*, 2021, 7834421.
- 7- Hu, J., & Wang, X. (2022). "Alzheimer's Disease: From Pathogenesis to Mesenchymal Stem Cell Therapy—Bridging the Missing Link" [Review Article], *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 15, 531.
- 8- Kim, H. J., Cho, K. R., Jang, H., Lee, N. K., Jung, Y. H., Kim, J. P., Lee, J. I., Chang, J. W., Park, S., & Kim, S. T. (2021). "Intracerebroventricular injection of human umbilical cord blood mesenchymal stem cells in patients with Alzheimer's disease dementia: A phase I clinical trial" [Original Article], *Alzheimer's Research & Therapy*, 13(1), 1–11.
- 9- Liu, X.-Y., Yang, L.-P., & Zhao, L. (2020). "Stem cell therapy for Alzheimer's disease" [Review Article], *World Journal of Stem Cells*, 12(8), 787.
- 10- Zhang, X., Lei, T., Wang, D., Cai, S., Hang, Z., Yang, Y., Bi, W., Xiao, Z., & Du, H. (2022). "Stem cells from human exfoliated deciduous teeth relieves Alzheimer's disease symptoms in SAMP8 mice by up-regulating the PPAR γ pathway" [Original Article], *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 152, 113169.
11. Effects of modified external ventricular drainage vs. an Ommaya reservoir in the management of hydrocephalus with intracranial infection in pediatric patients (2024). *PMC*.
12. Effects of modified external ventricular drainage vs. an Ommaya reservoir in the management of hydrocephalus with intracranial infection in pediatric patients.
13. Effects of modified external ventricular drainage vs. an Ommaya reservoir in

- the management of hydrocephalus with intracranial infection in pediatric patient 2024. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10808584/>
14. Adachi T, El-Hattab AW, Jain R, Nogales Crespo KA, Quirland Lazo CI, Scarpa M, et al. (2023). "Enhancing equitable access to rare disease diagnosis and treatment around the world: a review of evidence, policies, and challenges", *International journal of environmental research and public health*, 20(6):4732.
 15. Albrecht M., Otten M., Sander M., Temizdemir, E. (2021). "PraxisBarometer Digitalisierung 2021. KBV URL: https://www.kbvde/media/sp/IGES_PraxisBaroDigit2021_Kurzbericht.pdf" [accessed 2022-05-19], 2022.
 16. Jiang C., Zhao Y., Chen D., Yuan X. (2026). "Advances in Ommaya reservoir-based intrathecal therapy for leptomeningeal metastasis from non-small cell lung cancer: a systematic review". *Frontiers in Oncology*, 16:1746953. doi:10.3389/fonc.2026.1746953.
 17. Sandberg D.I., Bilsky M.H., Souweidane M.M., Bzdil J. (2000). "Gutin PH Ommaya reservoirs for the treatment of leptomeningeal metastases", *Neurosurgery*;47(1): 49–54
 18. Harahsheh E., et al. (2026). "Safety and feasibility of Ommaya reservoir for intrathecal chemotherapy in patients with leptomeningeal disease", *Neurologia i Neurochirurgia Polska*;60(1): 75–82.
 19. Ni J., Wu Z., Stocchetti N., et al. (2021). "Mesenchymal stem cell therapies for Alzheimer's disease: preclinical studies", *Molecular Neurobiology*,58.
 20. Lyu Z., Xin M., Oyston D.R., et al. (2024). "Cause and consequence of heterogeneity in human mesenchymal stem cells: Challenges in clinical application", *Pathology - Research and Practice*;260,155354.
 21. "Stem Cell Therapy for Neurodegenerative Diseases: How Do Stem Cells Bypass the Blood-Brain Barrier and Home to the Brain?" (2020), PMID: 32952573. PubMed
 22. "Novel Therapeutic Opportunities for Neurodegenerative Diseases with Mesenchymal Stem Cells: The Focus on Modulating the Blood-Brain Barrier" (2023). PubMed.
 23. "Mesenchymal stromal cells for the treatment of Alzheimer's disease: Strategies and limitations" (2022). PMC.
 24. "Mesenchymal Stromal Cells: Heterogeneity and Therapeutical Applications" (2023). PMC.
 25. "Senescence in Mesenchymal Stem Cells: Functional Alterations, Molecular Mechanisms and Rejuvenation Strategies" (2020). PMC.