

干细胞与神经退行性疾病

侯玲玲*, 洪涛

北京交通大学生物科学与技术研究所, 北京 100044

* 联系人, E-mail: llhou@bjtu.edu.cn

收稿日期: 2007-11-27; 接受日期: 2007-12-04

北京交通大学人才基金(批准号: 2004RC048)和北京交通大学“十五”重大科技基金(批准号: 2004SZ010)资助项目

摘要 神经退行性疾病是一类以神经元退行性病变或凋亡, 从而导致个体行为异常乃至死亡为主要特征的疾病. 随着社会逐渐步入老龄化, 神经退行性疾病的发病率不断攀升, 而大多这类疾病诊断困难, 目前尚无有效的治疗措施. 干细胞研究的迅速发展, 为这类疾病的治疗提供了新的途径和可能. 目前多种干细胞在神经退行性疾病动物模型上的尝试已取得进展. 本文综述了胚胎干细胞、间充质干细胞、神经干细胞等在神经退行性疾病如帕金森氏病、阿尔茨海默氏病、亨廷顿病、肌萎缩性侧索坏死等的治疗中的应用和进展.

关键词

干细胞
神经退行性疾病
治疗

多年来, 中枢神经系统损伤与修复一直是神经生物学研究的重点, 而神经退行性疾病(neurodegenerative diseases)是导致中枢神经系统损伤的重要原因之一. 神经退行性疾病是一类以神经元退行性病变或凋亡, 从而导致个体行为异常乃至死亡为主要特征的疾病, 多数发病较晚, 进展缓慢. 随着社会逐渐步入老龄化, 其发病率正不断攀升, 主要包括帕金森氏病(Parkinson's disease, PD)、阿尔茨海默氏病(Alzheimer's disease, AD)、亨廷顿病(Huntington's disease, HD)、肌萎缩性侧索硬化(Amyotrophic lateral sclerosis/Lou Gehrig's disease, ALS)、克-雅氏病(Creutzfeldt-Jakob disease)等. 这是一类严重影响人类健康的常见病, 但目前尚无有效的治疗措施. 而干细胞研究的兴起和发展让我们看到了希望.

干细胞是一群具有延长的或无限自我更新能力, 能够产生至少一种高度分化的子代细胞的细胞. 人和动物的个体发生发育过程中, 在胚胎和成年组织中均存在着具有高度更新能力和多向分化潜能的干细胞. 干细胞来源广泛, 可体外分离、扩增和冷冻保

存, 而且在适当的条件下可被诱导分化为多种细胞和组织, 这为探讨人和动物胚胎发生、组织细胞分化、基因表达调控等发育生物学问题提供了理想的模型系统, 同时也为临床组织缺陷性疾病和遗传性疾病的细胞替代治疗和基因治疗开拓了新途径. 目前, 干细胞在血液病、外科疾病、神经系统疾病以及其他临床疾病治疗上均已取得进展.

1 干细胞与帕金森氏病

帕金森氏病是由于脑内某些含色素神经元, 包括黑质的多巴胺(dopamine, DA)能神经元、蓝斑的去甲肾上腺素(noradrenalin, NA)能神经元、迷走神经背核和脑中缝核的 5-羟色胺(5-HT)能神经元、下丘脑和无名质的乙酰胆碱(acetylcholine, ACh)能神经元等发生退行性病变和坏死引起的. 主要症状表现为震颤、僵直、运动迟缓、平衡失调、走路困难等. 不同的发病者发生病变的细胞不同, 表现的症状也不同, 往往引起发病的原因也很难确定. 尽管有一些家族性的患者, 但研究表明, 遗传因素不是 PD 发生的

主要病因。PD 症状可以出现在任何年龄, 但平均年龄一般在 60 岁左右, 30 岁以前的人发病稀少, 据估计, 5%~10% 的 PD 病人在 40 岁前出现症状。目前, PD 的致病原因不是很清楚, 尚无有效的治疗方法。

早在 10 年前研究人员就尝试用组织移植的方法来治疗 PD, 他们将胎儿的中脑组织(含有丰富的有丝分裂后的多巴胺能神经元)移植到 PD 病人的纹状体内, 移植的神经元在病人脑内存活 10 年之久, 而且能够与病人的神经细胞重新整合, 受神经支配^[1,2], 使纹状体的多巴胺分泌水平恢复正常^[2], 逆转了运动不能症^[3]。虽然这种治疗方案能够缓解或治疗 PD, 但由于可供移植的胎儿中脑组织的缺乏和移植后细胞功能的不可预测性以及伦理问题, 使这种方案的应用受到极大的限制。继这一尝试成功之后, 一些实验室又尝试用移植胎儿中脑祖细胞来源的多巴胺能神经元来治疗 PD, 他们发现移植的多巴胺能神经元能够与脑内细胞整合, 形成神经通路, 使 PD 症状消失^[4~7]。但也发现, 这种替代治疗仍然存在很多问题, 如胎儿中脑祖细胞来源的神经元不能持续分泌多巴胺、移植后引起更严重的运动不能症、免疫排斥反应以及慢性炎症等^[8,9]。

干细胞来源广泛, 具有很强的自我更新能力和多向分化潜能, 在体外易于进行遗传修饰, 便于某种表型细胞的分离和功能分析, 这些特性使干细胞成为替代、修复或加强受损或衰老组织或器官功能的理想种子细胞。特别是胚胎干细胞, 已被多个实验室证明能够治疗 PD。Björklund 等人^[10]将低剂量(1000~2000 个)的小鼠胚胎干细胞移植到 PD 大鼠的纹状体, 14 周后发现移植的胚胎干细胞分化为多巴胺能神经元, PD 症状得到缓解。Kim 等人^[11]通过五步法将小鼠胚胎干细胞诱导分化为分泌多巴胺的神经元, 然后移植到 PD 大鼠的纹状体, 结果发现胚胎干细胞来源的神经元在 PD 大鼠的脑内能够持续分泌多巴胺, 其产生的轴突能够植入宿主的纹状体, 形成有功能的突触连接, 而且能够自发调整, 表现出药理学诱导行为, 大鼠的 PD 症状得到缓解。随后, Nishimura 等人^[12]也将小鼠胚胎干细胞来源的酪氨酸羟化酶阳性细胞移植入 PD 小鼠脑内, 同样发现 PD 小鼠的症状减轻。最近, 胚胎干细胞治疗 PD 取得了很大的进展, 日本京都大学的研究人员 Takagi 等人^[13]在灵长类动物上取得成

功, 他们先将猴子胚胎干细胞诱导分化为神经祖细胞, 然后再进一步诱导为分泌多巴胺的神经元, 将这些神经元植入 PD 猴模型的大脑中, 结果发现, 移植 10 周后, PD 猴子的症状明显减轻, 运动能力增强, 而且移植的猴子没有一只出现运动障碍, 也没有出现恶化, 意识没有受到任何干扰。这一实验的成功为胚胎干细胞治疗人类的 PD 提供了可靠的科学依据。

Hellmann 等人^[14]的实验证明, 骨髓间充质干细胞移植入 PD 动物模型脑内后能够存活, 并发生迁移和向神经细胞分化。Weiss 等人^[15]和 Fu 等人^[16]两个实验室分别将人脐带血来源的间充质干细胞移植入 PD 大鼠模型脑内, 结果发现间充质干细胞在宿主脑内能够存活至少 4 个月, PD 大鼠的症状得到改善, 而且没有引起脑肿瘤和宿主的免疫排斥反应。最近又有报道表明^[17]。间充质干细胞本身能够表达一些神经调节因子可以促进神经细胞的存活和再生。也有报道表明^[18], 人骨髓间充质干细胞移植到裸鼠脑内能够促进内源性神经干细胞的发生。这就为间充质干细胞移植后能够促进神经退行性症状的缓解提供了实验证据。

Barker 等人^[19]分别将猪胎儿脑皮质来源的神经组织和神经干细胞移植入 6-羟基多巴胺制作的大鼠 PD 模型脑内, 结果发现, 猪胎儿脑皮质来源的神经干细胞在宿主脑内可以存活达 5 个月以上, 分化产生的神经纤维可以整合到宿主脑组织形成突触连接; 而猪胎儿脑皮质来源的神经组织移植后在宿主脑内存活的时间较短。这一报道表明异种神经干细胞也有可能成为治疗 PD 的种子细胞。Sladek 等人^[20]将人的神经干细胞移植入 1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢嘧啶(1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetra-hydropyridine, MPTP)处理的猴脑内尾状核和黑质部位, 分别在 4 个月和 7 个月后检测这些猴脑内移植部位的酪氨酸羟化酶阳性细胞, 结果发现, 移植人神经干细胞的猴脑内酪氨酸羟化酶阳性细胞的大小和数量恢复到 MPTP 未处理的对照猴脑内酪氨酸羟化酶阳性细胞的水平。这就表明人神经干细胞移植后对维持宿主脑内纹状体微环境具有作用。Redmond 等人^[21]同样将未分化的人神经干细胞移植到 MPTP 处理的非洲绿猴 PD 模型脑内, 移植的细胞在宿主脑内能够存活、迁移, 而且猴子的 PD 症状得到缓解, 进一步分析发现, 移植的人神经

干细胞部分分化为多巴胺阳性神经元, 大部分分化为支持性的星型胶质细胞, 调节神经细胞的周围环境和应对损伤。

以上研究表明, 胚胎干细胞、骨髓间充质干细胞以及神经干细胞均有可能成为治疗 PD 的理想种子细胞。而且已证明, 人神经干细胞能够有效缓解灵长类(非洲绿猴)的 PD 症状, 这一突破性进展为干细胞用于人的 PD 治疗奠定了理论依据。

2 干细胞与阿尔茨海默氏病

阿尔茨海默氏病是一种进行性、退行性脑功能障碍综合征。研究表明, AD 病人脑内 Meynert 核的胆碱能神经元发生明显的退行性病变, 未名质中含胆碱乙酰化酶的神经元 50% 丧失功能, 海马中的胆碱能神经元选择性丧失功能, 大脑皮质中乙酰胆碱酯酶和胆碱乙酰化酶水平下降^[22,23]。病人表现为记忆力、注意力、定向力、视觉空间、语言以及执行功能障碍, 大部分 AD 病人生活不能自理。不仅老年人患 AD, 30~50 岁的青壮年也会患病, 但能够确诊的病人大部分在 65 岁以上。AD 发病的早期形式多发生在青年人, 仅占总发病人数的 10% 以下, 一般认为是由家族遗传导致的。预计到 2025 年全世界 AD 病人可达 2200 万。我国北京地区 AD 的总患病率为 7%, 这与西方国家非常相似。目前, 对 AD 的治疗尚无很好的方法, 主要用一些乙酰胆碱酯酶抑制剂类药物和神经保护因子来缓解症状。

随着干细胞生物学的发展, 干细胞替代治疗作为一种新的治疗方案得到人们的重视。Martinez-Serrano 等人^[24]尝试将前脑的胆碱能神经元移植入成年大鼠脑的纹状体和 Meynert 核, 结果发现移植的细胞在宿主脑内不仅能够存活, 而且呈现胆碱能神经元的表型。Sinden 等人^[25]的报道表明, 移植胆碱能丰富的神经干细胞能够减轻大鼠的 AD 症状。Qu 等人^[26]也将人的未分化的神经干细胞分别移植入成年(6 月龄)和老年(24 月龄)大鼠的脑内, 结果发现老年大鼠的认知功能得到改善。Wu 等人^[27]则进一步证明, 人胎脑来源的神经干细胞移植入成年大鼠的脑内后, 仅在特定的区域分化为胆碱能神经元。Wang 等人^[28]报道, 将胚胎干细胞来源的神经干细胞(神经球)移植到化学损伤 Meynert 核神经元的 AD 小鼠模型脑内皮

质, 结果发现, 移植的神经球能够在宿主脑皮质存活、迁移, 而且能够分化为许多胆碱能阳性神经元和少量复合胺阳性神经元, AD 小鼠的记忆紊乱症状得到缓解; 移植胚胎干细胞的对照鼠却形成了畸胎瘤, 而且移植的胚胎干细胞不能分化为神经元, AD 症状没有得到缓解。

在 AD 病人的脑内有严重的淀粉样 β 肽沉积, 主要是由于 β 和 α 分泌酶降解淀粉样 β 前体蛋白(amyloid- β precursor protein, APP)所致。研究表明, APP 信号通路是与神经干细胞的分化与迁移相关的调节系统^[29], 在脑发育过程中和脑损伤后 APP 表达上调^[30,31], APP 过表达引起神经干细胞向胶质细胞分化, 然后这些胶质细胞分泌营养因子来支持周围损伤的细胞, 同时促进周围神经元的迁移和其他神经干细胞的分化^[32]。Sugaya 等人^[33]发现, 干细胞移植入 APP 转基因小鼠后倾向于向胶质细胞分化, 用小 RNA 干涉掉脑内 APP 或降低脑内 APP 的水平后, 干细胞向胶质细胞的分化明显减少。有报道表明, 将人脐带血单个核细胞(其中富集有脐带血间充质干细胞)移植到 APP 转基因小鼠(表现 AD 症状和部分病理变化)脑内后能够明显地缓解小鼠的 AD 症状^[34]。最新研究表明, α 分泌酶消化 APP 后形成的蛋白 sAPP α , 是一种有效的神经营养因子, 与神经生长因子(nerve growth factor, NGF)和视黄酸(retinoic acid, RA)协同能够提高骨髓来源的成体干细胞向胆碱能神经元的转分化率。这就表明, 将骨髓来源的成体干细胞和 sAPP α 联合使用也许是治疗 AD 的一种新的有效的方法^[35]。

以上进展表明, 神经干细胞、骨髓来源的干细胞移植后能够不同程度地缓解 AD 的症状, 在 AD 的治疗中表现出很好的潜力。但目前研究多限于模型动物, 真正用于人的 AD 临床治疗之前, 仍然面临很多难题, 比如如何决定干细胞的移植剂量、如何有效选择干细胞的移植位点、干细胞的长期疗效怎样, 等等。

3 干细胞与亨廷顿病

亨廷顿病是一种常染色体显性遗传性神经退行性疾病, 主要由于 *huntingtin* 基因中 CAG 三连体重复扩增, 导致大脑纹状体内投射到苍白球和黑质网状部的 γ -氨基丁酸(γ -amino-butyric acid, GABA)能神经元功能紊乱或功能丧失, 进而引起发病。患者常

在发病前把疾病基因遗传给下一代。通常在中年时发病,随着病情的发展,症状加重,出现迅速的不随意运动,讲话和吞咽困难,认知能力减退,消沉,偶尔出现错觉、幻觉以及精神分裂症。在美国约有3万人患亨廷顿病,另有15万人有患病的危险。患有亨廷顿病的人通常在第一次出现症状后的8~25年内死亡。至今尚无任何有效方法对其进行治疗。尽管药物可以缓解一些症状,但不能彻底治疗。

早在上个世纪九十年代就有研究小组尝试移植人胎儿纹状体组织来治疗HD^[36~38]。这些研究首次证明了人胎儿纹状体来源的组织能够在宿主脑内存活和发育,支持了“细胞移植能够替代损伤的神经元,并且能够重新建立神经连接”的假说。也有报道表明,大鼠的纹状体神经元移植入灵长类HD动物模型的脑内后也能够替代损伤的神经元,形成新的突触连接^[39,40]。最近报道,胎儿神经组织移植入HD病人脑内可以分化为神经元,而且可以存活达6年以上,但移植的细胞和宿主纹状体细胞很少能够整合,这可能是HD临床症状没有明显减轻的原因^[41]。

随着干细胞生物学研究的深入,已经表明神经干细胞、间充质干细胞、胚胎干细胞等在特定的诱导条件下均能够分化为神经元和其他类型的神经细胞。最近,一些实验室尝试了用干细胞治疗HD,取得了一定的进展。Lescaudron等人^[42]将自体骨髓干细胞移植到HD大鼠模型脑内损伤的纹状体,结果发现,移植的细胞仅有少数表现神经细胞表型,但HD大鼠的记忆功能得到改善。Kordower等人^[43]将人胎儿脑皮质来源的神经干细胞在体外分别用加有神经营养因子和不加有神经营养因子的培养基培养后移植到HD大鼠模型脑内,结果发现,经过神经营养因子培养的神经干细胞在宿主脑内对损伤的纹状体有更好的修复能力,移植的神经干细胞可以迁移到苍白球、黑质等部位,而且分化为神经元和星型胶质细胞,HD大鼠的症状得到缓解。Roh等人^[44]将永生化的神经干细胞直接注入HD大鼠脑室或通过尾静脉注射入HD大鼠体内,结果发现,移植的神经干细胞从脑室或通过血液循环迁移到纹状体,而且没有引起宿主的组织损伤和肿瘤形成。同样, Kim等人^[45]也将人的神经干细胞通过静脉注射移植到HD大鼠模型体内,结果发现移植的人神经干细胞不仅迁移到大鼠纹状体损伤

处,而且分化成神经元和胶质细胞,减少了纹状体的萎缩,在较长时间内促进了HD大鼠的功能恢复。Modo等人^[46]的实验表明,神经干细胞移植到HD大鼠模型脑内后,虽然不能完全治愈HD,但能够缓解症状,阻止脑损伤的进一步发展。Vazey等人^[47]报道,将成年大鼠室管膜区分离的神经干/祖细胞移植入用喹啉酸(quinolinic acid, QA)处理的HD大鼠模型脑内,8周后发现,移植的细胞有12%能够存活,并在损伤的纹状体内广泛迁移,分化为星形胶质细胞和神经元,而且接受移植的HD大鼠运动功能损伤得到缓解。Johann等人^[48]进一步证明,神经干细胞移植入HD大鼠模型脑内后的效果与移植的时间和移植细胞的状态有关,在QA造模后早期(QA损伤后2天)移植神经球,比在造模后晚期(QA损伤后7天或14天)移植神经干细胞悬液效果更好。

最近,神经干细胞在HD的治疗上取得了突出进展, Bachoud-Lévi等人^[49]将人胎儿神经干/祖细胞移植入5位HD病人脑内,结果发现有3位病人的认知能力和运动功能持续2年得到改善,但在随后的4~6年内干细胞移植效应逐渐减退甚至消失。这一进展是干细胞治疗HD从动物模型到人的突破,是干细胞用于人的HD治疗的一次尝试。虽然取得了初步的成功,但也提出了一些亟待解决的问题:如何让移植的干细胞发挥长期的治疗效应、如何选择适合干细胞治疗的人群、如何避免长期治疗过程中的副作用、干细胞治疗如何与神经营养支持以及神经保护治疗配合等。

4 干细胞与肌萎缩性(脊髓)侧索硬化

肌萎缩性(脊髓)侧索硬化主要是由于大脑运动皮质的运动神经元和脊髓腹侧角的大胆碱能运动神经元的坏死而引起的退行性疾病。脑和脊髓中的运动神经元支配肌肉的活动,当这些神经元坏死后导致其支配的肌肉逐渐的萎缩,进而失去功能。ALS的真正发病原因尚不清楚。一小部分ALS病例是由过氧化物歧化酶1(superoxide dismutase 1, SOD1)基因突变造成神经元的蛋白毒性,进而引起胆碱能运动神经元的死亡或功能紊乱而引起^[50]。ALS病人主要表现为肌肉无力、麻痹,讲话、吞咽以及呼吸功能变弱,但不影响智力、记忆和感觉。ALS发病进程较快,症状出现后,病人一般可以活2~5年。ALS多发于40~70岁。

全世界每年有 12 万人被确诊为 ALS.

大部分 ALS 病人在病程发展到后期才确诊, 神经保护性治疗仅仅能够减慢病程而不能阻止疾病的发生. 在神经保护性治疗的同时进行细胞替代治疗也许是治愈 ALS 的更好途径. 其中脊髓特定区域的胆碱能运动神经元的替代或再生是治疗 ALS 的关键 [51]. 实验表明, Hb9 的表达能够诱导小鼠胚胎干细胞分化为胆碱能运动神经元, 这些胚胎干细胞来源的运动神经元能够在小鼠胚胎的脊髓内存活, 并产生轴突, 和所支配的肌肉形成突触连接 [52]. 最近又有实验证明, 将人的神经干细胞移植入脊髓损伤的小型长尾猴脊髓内, 神经干细胞能够在宿主体内存活, 而且分化为神经元、星形胶质细胞以及寡突胶质细胞, 同时促进了脊髓损伤的长尾猴的运动功能的恢复 [53], 这些干细胞来源的运动神经元可以替代 ALS 中损伤的运动神经元.

近年, Mazzini 等人 [54] 将干细胞应用于 ALS 临床病人, 他们分离病人的自体骨髓间充质干细胞, 体外扩增后重悬于病人自体的脑脊髓液, 然后移植入病人的脊髓. 接受移植的 7 位病人均没有呼吸衰竭或死亡等严重的副作用, 仅仅有轻微的脉间痛和腿部感觉异常, 而且 6 周后消失. 移植后病人的脊髓体积没有被改变, 也没有异常的细胞增殖现象, 其中 4 位病人在接受骨髓间充质干细胞移植 36 个月后肺活量线性下降明显减慢. 这一结果表明, 骨髓间充质干细胞应用于 ALS 的治疗是安全的, 没有明显的急慢性毒性. 为干细胞应用于其他神经退行性疾病的临床治疗提

供了理论依据和宝贵的经验.

5 干细胞移植在神经退行性疾病治疗中存在的问题

目前, 虽然干细胞在神经退行性疾病治疗方面的研究取得了很大的进展和突破, 但仍处于早期阶段, 有许多问题需要进一步深入研究. 胚胎干细胞虽然有无限的分化潜能, 能够分化为有功能的神经细胞, 但胚胎干细胞在体外存在很高的分化随意性, 移植后具有致瘤性, 也容易引起免疫排斥; 神经干细胞体外分离技术也比较成熟, 而且神经干细胞在体内外均能分化为各种神经细胞, 移植后在宿主脑内能够存活、迁移和整合. 但人神经干细胞来源相对缺乏, 而且成体脑来源的神经干细胞分化潜能比胚胎或胎儿来源的相对较弱; 间充质干细胞来源广泛, 在体外能够分化为神经细胞表型, 但移植后在宿主脑内转分化为神经元的细胞非常少; 此外, 在动物模型包括灵长类动物上的研究结果的稳定性和有效性需要进一步验证; 干细胞治疗的潜在副作用及其安全性需要认真评测; 选择适合细胞替代治疗的病人, 制定合理的移植程序也很重要. 干细胞替代治疗最终能否成功应用于神经退行性疾病的临床治疗, 依赖于人们对干细胞生物学的深入研究和对神经退行性疾病机理的深入了解.

致谢 感谢孙维敏博士对文章的修改.

参考文献

- 1 Lindvall O, Kokaia Z, Martinez-Serrano A. Stem cell therapy for human neurodegenerative disorders-how to make it work. *Nat Med*, 2004, 10: S42—S50 [\[DOI\]](#)
- 2 Piccini P, Brooks D J, Bjorklund A, et al. Dopamine release from nigral transplants visualized *in vivo* in a Parkinson's patient. *Nat Neurosci*, 1999, 2(12): 1137—1140 [\[DOI\]](#)
- 3 Piccini P, Lindvall O, Bjorklund A, et al. Delayed recovery of movement-related cortical function in Parkinson's disease after striatal dopaminergic grafts. *Ann Neurol*, 2000, 48(5): 689—695 [\[DOI\]](#)
- 4 Studer L, Tabar V, McKay R D. Transplantation of expanded mesencephalic precursors leads to recovery in parkinsonian rats. *Nature*

- Neurosci, 1998, 290—295
- 5 Lindvall O, Hagell P. Clinical observations after neural transplantation in Parkinson's disease. *Prog Brain Res*, 2000, 127: 299—320
- 6 Sanchez-Pernaute R, Studer L, Bankiewicz K S, et al. *In vitro* generation and transplantation of precursor-derived human dopamine neurons. *J Neurosci Res*, 2001, 65: 284—288 [\[DOI\]](#)
- 7 Polgar S, Morris M E, Reilly S, et al. Reconstructive neurosurgery for Parkinson's disease: a systematic review and preliminary meta-analysis. *Brain Res Bull*, 2003, 60(1-2): 1—24 [\[DOI\]](#)
- 8 Freed C R, Greene P E, Breeze R E, et al. Transplantation of embryonic dopamine neurons for severe Parkinson's disease. *N Engl J Med*, 2001, 344(10): 710—719 [\[DOI\]](#)
- 9 Olanow C W, Goetz C G, Kordower J H, et al. A double-blind controlled trial of bilateral fetal nigral transplantation in Parkinson's disease. *Ann Neurol*, 2003, 54(3): 403—414 [\[DOI\]](#)
- 10 Bjorklund L M, Sanchez-Pernaute R, Chung S, et al. Embryonic stem cells develop into functional dopaminergic neurons after transplantation in a Parkinson rat model. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, 99(4): 2344—2349 [\[DOI\]](#)
- 11 Kim J H, Auerbach J M, Rodriguez-Gomez J A, et al. Dopamine neurons derived from embryonic stem cells function in an animal model of Parkinson's disease. *Nature*, 2002, 418(6893): 50—56 [\[DOI\]](#)
- 12 Nishimura F, Yoshikawa M, Kanda S, et al. Potential use of embryonic stem cells for the treatment of mouse parkinsonian models: improved behavior by transplantation of *in vitro* differentiated dopaminergic neurons from embryonic stem cells. *Stem Cells*, 2003, 21(2): 171—180 [\[DOI\]](#)
- 13 Takagi Y, Takahashi J, Saiki H, et al. Dopaminergic neurons generated from monkey embryonic stem cells function in a Parkinson primate model. *J Clin Invest*, 2005, 115(1): 102—109
- 14 Hellmann M A, Panet H, Barhum Y, et al. Increased survival and migration of engrafted mesenchymal bone marrow stem cells in 6-hydroxydopamine-lesioned rodents. *Neurosci Lett*, 2006, 395(2): 124—128 [\[DOI\]](#)
- 15 Weiss M L, Medicetty S, Bledsoe A R, et al. Human umbilical cord matrix stem cells: preliminary characterization and effect of transplantation in a rodent model of Parkinson's disease. *Stem Cells*, 2006, 24(3): 781—792 [\[DOI\]](#)
- 16 Fu Y S, Cheng Y C, Lin M Y, et al. Conversion of human umbilical cord mesenchymal stem cells in Wharton's Jelly to dopaminergic neurons *in vitro*: potential therapeutic application for Parkinsonism. *Stem Cells*, 2006, 24(1): 115—124 [\[DOI\]](#)
- 17 Crigler L, Robey R C, Asawachaicharn A, et al. Human mesenchymal stem cell subpopulations express a variety of neuro-regulatory molecules and promote neuronal cell survival and neuritogenesis. *Exp Neurol*, 2006, 198: 54—64 [\[DOI\]](#)
- 18 Munoz J R, Stoutenger B R, Robinson A P, et al. Human stem/progenitor cells from bone marrow promote neurogenesis of endogenous neural stem cells in the hippocampus of mice. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102(50): 18171—18176 [\[DOI\]](#)
- 19 Harrower T P, Tyers P, Hooks Y, et al. Long-term survival and integration of porcine expanded neural precursor cell grafts in a rat model of Parkinson's disease. *Exp Neurol*, 2006, 197(1): 56—69
- 20 Bjugstad K B, Redmond D E, Teng Y D, et al. Neural stem cells implanted into MPTP-treated monkeys increase the size of endogenous tyrosine hydroxylase-positive cells found in the striatum: a return to control measures. *T Cell Transplant*, 2005, 14(4): 183—192
- 21 Redmond D E, Bjugstad K B, Teng Y D, et al. Behavioral improvement in a primate Parkinson's model is associated with multiple homeostatic effects of human neural stem cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104(29): 12175—12180 [\[DOI\]](#)
- 22 Auld D S, Kornecook T J, Bastianetto S T, et al. Alzheimer's disease and the basal forebrain cholinergic system: relations to β -amyloid peptides, cognition, and treatment strategies. *Prog Neurobiol*, 2002, 68: 209—245 [\[DOI\]](#)
- 23 German D C, Yazdani U, Speciale S G, et al. Cholinergic neuropathology in a mouse model of Alzheimer's disease. *J Comp Neurol*, 2003, 462: 371—373 [\[DOI\]](#)
- 24 Martinez-Serrano A, Hantzopoulos P A, Bjorklund A. *Ex vivo* gene transfer of brain-derived neurotrophic factor to the intact rat forebrain: neurotrophic effects on cholinergic neurons. *Eur J Neurosci*, 1996, 8: 727—735 [\[DOI\]](#)

- 25 Sinden J D, Stroemer P, Grigoryan G, et al. Functional repair with neural stem cells. *Novartis Found Symp*, 2000, 231: 270—283
- 26 Qu T, Brannen C L, Kim H M, et al. Human neural stem cells improve cognitive function of aged brain. *Neuroreport*, 2001, 12: 1127—1132 [\[DOI\]](#)
- 27 Wu P, Tarasenko Y I, Gu Y, et al. Region-specific generation of cholinergic neurons from fetal human neural stem cells grafted in adult rat. *Nat Neurosci*, 2002, 5: 1271—1278 [\[DOI\]](#)
- 28 Wang Q, Matsumoto Y, Shindo T, et al. Neural stem cells transplantation in cortex in a mouse model of Alzheimer's disease. *J Med Invest*, 2006, 53(1-2): 61—69 [\[DOI\]](#)
- 29 Sugaya K, Kim H M, Qu T, et al. Physiological role of amyloid beta precursor protein in neural stem cell biology. 2001, Program No. 132.15. 2001 Abstract Viewer/Itinerary Planner. Washington, DC: Society for Neuroscience, 2001
- 30 Kirazov E, Kirazov L, Bigl V, et al. Ontogenetic changes in protein level of amyloid precursor protein (APP) in growth cones and synaptosomes from rat brain and prenatal expression pattern of APP mRNA isoforms in developing rat embryo. *Int J Dev Neurosci*, 2001, 19: 287—296 [\[DOI\]](#)
- 31 Murakami N, Yamaki T, Iwamoto Y, et al. Experimental brain injury induces expression of amyloid precursor protein, which may be related to neuronal loss in the hippocampus. *J Neurotrauma*, 1998, 15: 993—1003
- 32 Miyachi T, Asai K, Tsuki H, et al. Interleukin-1beta induces the expression of lipocortin 1 mRNA in cultured rat cortical astrocytes. *Neurosci Res*, 2001, 40: 53—60 [\[DOI\]](#)
- 33 Sugaya K, Alvarez A, Marutle A, et al. Stem cell strategies for Alzheimer's disease therapy. *Panminerva Med*, 2006, 48(2): 87—96
- 34 Ende N, Chen R, Ende-Harris D. Human umbilical cord blood cells ameliorate Alzheimer's disease in transgenic mice. *J Med*, 2001, 32(3-4): 241—247
- 35 Chen C W, Boiteau R M, Lai W F, et al. sAPPalpha enhances the transdifferentiation of adult bone marrow progenitor cells to neuronal phenotypes. *Curr Alzheimer Res*, 2006, 3(1): 63—70 [\[DOI\]](#)
- 36 Pakzaban P, Deacon T, Burns L, et al. Increased proportion of AChE-rich zones and improved morphologic integration in host striatum of fetal grafts derived from the lateral but not the medial ganglionic eminence. *Exp Brain Res*, 1993, 97: 13—22 [\[DOI\]](#)
- 37 Isacson O, Deacon T W, Pakzaban P, et al. Transplanted xenogeneic neural cells in neurodegenerative disease models exhibit remarkable axonal target specificity and distinct growth patterns of glial and axonal fibres. *Nat Med*, 1995, 1: 1189—1194 [\[DOI\]](#)
- 38 Freeman T B, Sanberg P R, Isacson O. Development of the human striatum: implications for fetal striatal transplantation. *Cell Transplant*, 1995, 4: 539—545 [\[DOI\]](#)
- 39 Hantraye P, Riche D, Maziere M, et al. Intrastratial transplantation of cross-species fetal striatal cells reduces abnormal movements in a primate model of Huntington disease. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1992, 89: 4187—4191 [\[DOI\]](#)
- 40 Kendall A L, Rayment F D, Torres E M, et al. Functional integration of striatal allografts in a primate model of Huntington's disease. *Nat Med*, 1998, 4: 727—729 [\[DOI\]](#)
- 41 Keene C D, Sonnen J A, Swanson P D, et al. Neural transplantation in Huntington disease: long-term grafts in two patients. *Neurology*, 2007, 68(24): 2093—2098 [\[DOI\]](#)
- 42 Lescaudron L, Unni D, Dunbar G L. Autologous adult bone marrow stem cell transplantation in an animal model of Huntington's disease: behavioral and morphological outcomes. *Int J Neurosci*, 2003, 113(7): 945—956 [\[DOI\]](#)
- 43 McBride J L, Behrstock S P, Chen E Y, et al. Human neural stem cell transplants improve motor function in a rat model of Huntington's disease. *J Comp Neurol*, 2004, 475(2): 211—219 [\[DOI\]](#)
- 44 Lee S T, Park J E, Lee K, et al. Noninvasive method of immortalized neural stem-like cell transplantation in an experimental model of Huntington's disease. *J Neurosci Methods*, 2006, 152(1-2): 250—254 [\[DOI\]](#)
- 45 Lee S T, Chu K, Park J E, et al. Intravenous administration of human neural stem cells induces functional recovery in Huntington's disease rat model. *Neurosci Res*, 2005, 52(3): 243—249 [\[DOI\]](#)

- 46 Roberts T J, Price J, Williams S C, et al. Preservation of striatal tissue and behavioral function after neural stem cell transplantation in a rat model of Huntington's disease. *Neurosci*, 2006, 139 (4): 1187—1199 [\[DOI\]](#)
- 47 Vazey E M, Chen K, Hughes S M, et al. Transplanted adult neural progenitor cells survive, differentiate and reduce motor function impairment in a rodent model of Huntington's disease. *Exp Neurol*, 2006, 199: 384—396 [\[DOI\]](#)
- 48 Johann V, Schiefer J, Sass C, et al. Time of transplantation and cell preparation determine neural stem cell survival in a mouse model of Huntington's disease. *Exp Brain Res*, 2007, 177(4): 458—470 [\[DOI\]](#)
- 49 Bachoud-Levi A C, Gaura V, Brugieres P, et al. Effect of fetal neural transplants in patients with Huntington's disease 6 years after surgery: a long term follow up study. *Lancet Neurol*, 2006, 5: 303—309 [\[DOI\]](#)
- 50 Roberts T J, Price J, Williams S C, et al. Preservation of striatal tissue and behavioral function after neural stem cell transplantation in a rat model of Huntington's disease. *Neuroscience*, 2006, 139(4): 1187—1199 [\[DOI\]](#)
- 51 Ole I. The production and use of cells as therapeutic agents in neurodegenerative diseases. *Lancet Neurolo*, 2003, 2: 417—424 [\[DOI\]](#)
- 52 Wichterle H, Lieberam I, Porter J, et al. Directed differentiation of embryonic stem cells into motor neurons. *Cell*, 2002, 110: 385—397 [\[DOI\]](#)
- 53 Iwanami A, Kaneko S, Nakamura M, et al. Transplantation of human neural stem cells for spinal cord injury in primates. *J Neurosci Res*, 2005, 80(2): 182—190 [\[DOI\]](#)
- 54 Mazzini L, Mareschi K, Ferrero I, et al. Autologous mesenchymal stem cells: clinical applications in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurol Res*, 2006, 28(5): 523—526 [\[DOI\]](#)