

השתלת תאי גזע, מחלות נוירולוגיות ומה שביניהם: סקירה

אופירה אינשטיין, BPT, MSc, PhD¹

תמיר בן-חור, MD, PhD²

¹ מחלקה נוירולוגית, מרכז אגנס גינגס לנוירוגנטיקה, מרכז רפואי הדסה - האוניברסיטה העברית, ירושלים.

² מחלקה לפיזיותרפיה, הפקולטה למדעי הבריאות, המרכז האוניברסיטאי אריאל בשומרון.

תקציר

ההתפתחויות האחרונות בביולוגיה של תאי גזע מעלות ציפיות ותקוות שלא ירחק היום בו נוכל להשתיל תאים כטיפול במחלות נוירולוגיות שונות. הידע העצום שנרכש עד היום באמצעות השתלת תאי גזע שונים במודלים של מחלות נוירולוגיות בבעלי חיים מהווה בסיס מדעי וקליני, שבאמצעותו ניתן יהיה לקרב את יישום הגישה הטיפולית במחלות נוירולוגיות בבני אדם בעתיד הלא רחוק. מבין מגוון תאי הגזע, המועמדים המובילים בפוטנציאל לשימוש קליני במחלות נוירולוגיות הינם תאי גזע נויראלים (neural stem cells), תאי גזע עובריים (embryonic stem cells) ותאי גזע מזנכימליים (mesenchymal stem cell). השפעות מיטיבות של השתלת תאי גזע מסוגים אלה על המהלך הקליני והסימנים הפתולוגיים דווחו בחיות מודל של שבץ מוחי, פגיעות חוט שדרה, מחלת פרקינסון, מחלת הנטינגטון, amyotrophic lateral sclerosis וטרשת נפוצה. המחקר בשנים האחרונות כוון בעיקר לניסיונות להבין מהו סוד ההצלחה של התאים המושתלים. אמנם באופן מקורי תאי גזע הוצעו להשתלה במחלות נוירולוגיות נווניות מתוך כוונה להחליף את התאים הפגועים או החסרים, אך עבודות אחרונות שהתמקדו במנגנוני הריפוי של התאים המושתלים שפכו אור חדש על דרכים נוספות בהם תאי גזע יכולים להביא לריפוי במערכת העצבים. כיום כבר ברור שהאפקט המיטיב תלוי בקומבינציה של מספר מנגנוני פעולה של התאים המושתלים במוח המאכסן, הכוללים עיכוב של התהליך הדלקתי המזיק, הגנה על תאי המוח מפני ניוון ועידוד מנגנוני תיקון עצמיים במוח. במאמר זה נסקור את האספקטים השונים של טיפול תאי במחלות נוירולוגיות, כולל תיאור של התאים הרלוונטיים והצרכים המיוחדים של רקמת המוח. נתמקד בתכונות הרגנרטיביות (regenerative), התכונות האנטי-דלקתיות (anti-inflammatory), הניורופרוטקטיביות (neuroprotective) והניורוטרופיות (neurotrophic) של מגוון תאי הגזע ונסביר כיצד כל אלה יכולים להועיל למערכת העצבים. הכרת הידע המדעי שבבסיסו של הטיפול התאי, שצפוי להוות אלטרנטיבה טיפולית מובילה, חשובה לכל איש מקצוע רפואי המטפל בחולים נוירולוגיים, ובכלל זה הפיזיותרפיסטים.

מילות מפתח: תאי גזע, השתלה, מערכת העצבים, מחלות נוירולוגיות.

הקדמה

המוח האנושי הינו איבר מורכב ביותר, הבנוי ממיליארדי תאים, שמאורגנים ברשתות מסועפות. בעבר הרחוק היה נהוג לחשוב שהמוח הבוגר הינו איבר חסר יכולת רגנרציה (regeneration) עצמית. בעשורים האחרונים התבססה ההכרה שהמוח הבוגר מכיל תאי גזע מולטיפוטנטיים (multipotential neural stem cells). המושג תאים מולטיפוטנטיים מתאר את היכולת של התאים בתגובה לאותות סביבתיים להתמייין לשלושת השורות של מערכת העצבים: נוירונים, אסטרוציטים ואוליגודנדרוציטים¹. נמצא גם שבמערכת העצבים המרכזית (central nervous system; CNS) של יונקים מתקיים תהליך של נירוגנזה (neurogenesis); יצירת נוירונים חדשים) וגליוגנזה (gliogenesis); יצירת תאי גליה חדשים) במהלך כל החיים,

בייחוד באזורים מסוימים של המוח, כגון ההיפוקמפוס וסביב חדרי המוח (ב-subventricular zone). ממצאים אלה שינו באופן מהפכני את הגישה ההיסטורית והעידו על פלסטיות (plasticity) ופוטנציאל רגנרטיבי של המוח הבוגר.

מאפיין של המחלות הניווניות ב-CNS הוא נזק בלתי הפיך לתאים. למרות שבמערכת העצבים המרכזית קיים פוטנציאל תיקון באמצעות תאי גזע שונים, ישנה הגבלה בגיוס אפקטיבי של התאים למקום הנזק, כך שבסופו של דבר הרגנרציה היא מוגבלת. על הבסיס הזה, קיימות שתי גישות לשיפור יכולת הרגנרציה: אחת היא להשפיע על רקמת המוח באמצעים כימיים ולעודד את תאי הגזע האנדוגניים (endogenous; עצמיים) להתרבות ולהתמייין. גישה שניה חלופית היא להגדיל את כמות תאי הגזע באמצעות השתלה של תאים בעלי יכולת רגנרציה.

כבר כיום טיפול תאי מוצע ומבוצע באופן קליני בחולים נוירולוגיים בארץ ובעולם. בעתיד הקרוב הטכנולוגיה הזו צפויה להיות ישימה בצורה נרחבת הרבה יותר. הידע העצום שנרכש עד היום באמצעות השתלת תאי גזע שונים במודלים של מחלות נוירולוגיות בבעלי חיים מהווה בסיס מדעי וקליני, שבאמצעותו ניתן יהיה לבצע בעתיד הלא רחוק את הגישה הטיפולית באופן רוטיני במחלות נוירולוגיות בבני אדם. תחום מחקר זה הוא בעל השלכה על כל אדם העוסק במקצוע טיפולי בתחום הנוירולוגי, ובכלל זה כמובן גם פיזיותרפיסטים. הקהל הרחב נחשף חדשות לבקרים לכתבות עממיות רבות בתחום, המתפרסמות בעיתונות הכתובה. הנושא מעורר תקוות רבות בקרב חולים נוירולוגיים והם פונים בשאלות לאנשי המקצוע השונים בתחום הנוירולוגי. הכרת ההתפתחויות המדעיות האחרונות בתחום השתלת תאי גזע במחלות נוירולוגיות מהווה בסיס למתן תשובות מדעיות מבוססות. במאמר זה נציג את הפוטנציאל הגלום בתרפיה תאית למחלות של ה-CNS, השפעות המיטיבות של השתלת תאי גזע בחיות מודל של מחלות נוירולוגיות מגוונות, ונרחיב על ההבטחה, כמו על הקשיים והתחזיות לעתיד בטיפול במחלות נוירולוגיות באמצעות תאי גזע.

הרציונל לטיפול תאי במחלות ניווניות של מערכת העצבים:

הטיפולים כיום במחלות ניווניות של מערכת העצבים הם סימפטומטיים בלבד, שעוזרים באופן חלקי וזמני ואין בנמצא כל טיפול רגנרטיבי. מחלות ניווניות הן בעלות פוטנציאל מבטיח לטיפול בו ישתלו תאים לשם רגנרציה ושימור התפקוד המוחי. המחלות הנוירולוגיות הניווניות מתאפיינות ונבדלות בשני אספקטים: הראשון הוא סוג התאים שנפגע - בחלק מהמחלות רק תאים מסוג אחד פגועים, למשל תאים דופמינרגיים במחלת פרקינסון, ואילו במחלות אחרות נפגעים מספר סוגי תאים, למשל נוירונים ותאי גליה (glia) בשבץ מוחי. אספקט שני הוא פיזור הפגיעה - בחלק מהמחלות הפגיעה היא במיקום או מסלול מוגדר, למשל substantia nigra במחלת פרקינסון, לעומת מחלות שמפושטת ב-CNS, כמו מוות של נוירונים מוטוריים בחוט השדרה וגם בקורטקס ב-amyotrophic lateral sclerosis (ALS).

טבלה מספר 1: השוואה של פרמטרים שונים בין שלוש אוכלוסיות תאי גזע המיועדים להשתלה במחלות נוירולוגיות

סוג תאים:	תאי גזע עובריים	תאי גזע נויראליים	תאי גזע מזוכימלים ממח העצם
מקור התאים	אלוגנאי (תורם זר)	אוטולוגי (תורם עצמי)	אוטולוגי (תורם עצמי)
זמינות לשימוש קליני מיידי	קיימות שורות תאים זמינות	קיימים בנקים של תאים, קיימת הגבלה בכמויות	זמינים מיידית מכל חולה
בטיחות	נושא תחת מחקר (סיכון אפשרי לפיתוח גידולים מסוג טרטומות)	כנראה בטוח (סיכון אפשרי לגידולים נוירואפיתליאליים)	בטוח (מלבד סיכון אפשרי לפיתוח גידולים מסוג טרטומות)

תכונות תפקודיות:

אינטגרציה במערכת העצבים המרכזית	קיימת	קיימת	בספק
יכולת להחלפת תאים במערכת העצבים	קיימת	קיימת	נקודת מחלוקת
השפעות אנטי-דלקתיות	קיימת	קיימת	קיימת
השפעות נוירוטרופיות	קיימת	קיימת	קיימת

תאי גזע נויראליים (neural stem cells):

כאמור, באזורים שונים של ה-CNS העוברי והבוגר של יונקים קיימים תאי גזע נויראליים שמשותפים בתהליכים של נורוגנזה (neurogenesis - יצירה של נוירונים) וגליוגנזה (gliogenesis - יצירה של תאי גליה). תאי גזע נויראליים ניתן לבודד ממוחות של עוברים, וולדות וממוחות בוגרים. ניתן לגדלם בתרבית לאורך זמן ובכמויות גדולות, ולשמור על תכונותיהם כתאים בעלי יכולת התרבות ובעלי יכולת התמיינות לשלושת שורות התאים העצביות, נוירונים, אסטרוציטים ואוליגודנדרוציטים (תמונה 1).

דיווחים רבים נאספו במהלך השנים האחרונות על אינטגרציה של תאי גזע נויראליים מושתלים במערכת העצבים ועל האפקט התרופוטי המשמעותי שלהם במגוון מודלים ניסויים בבע"ח של מחלות מערכת העצבים, כמו שבץ מוחי³², פגיעות חוט שדרה⁵⁴ ו- experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE), שהוא המודל הניסויי של טרשת נפוצה⁹⁻¹⁰⁶.

לדוגמה, במחלת ALS מתרחש ניוון נוירונים מוטוריים ממושט בחוט השדרה, בקליפת המוח ובגזע המוח, שגורם להידרדרות מהירה בכוח השרירים עד כדי מוות תוך מספר שנים. גם מחלת אלצהיימר מאופיינת באיבוד נוירונים ממושט במוח, שגורמת לירידה בתפקודים הקוגניטיביים. במקרים כאלה טיפול תאי יידרש להתמודד עם שימור או החלפה של תאי עצב בעלי מומחיות שונה ובאזורי מוח שונים, כולל יצירת קשרים סינפטיים מורכבים. מצד שני, בטרשת נפוצה תהליך דלקתי פוגע באוליגודנדרוציטים באופן ספציפי וגורם לדמיאלינציה רב-מוקדית (multi-focal demyelination), שמובילה לפגיעה בהולכה העצבית ולנוק תפקודי משמעותי. בשלבים מוקדמים של המחלה מתרחשת רמיאלינציה ספונטאנית אנדוגנית (endogenous remyelination) ספונטנית באמצעות תאי גזע, אך היא מוגבלת ונכשלת בסופו של דבר. בשבץ מוחי נגרם נמק של רקמת מוח כתוצאה מחסימת כלי דם, שמביא להגבלות מוטוריות, תחושתיות וקוגניטיביות. מוות תאי המוח במקרה זה אינו ספציפי למערכת או למסלול, אלא של כל הנוירונים ותאי הגליה אשר בפיוזר כלי הדם שנחסם.

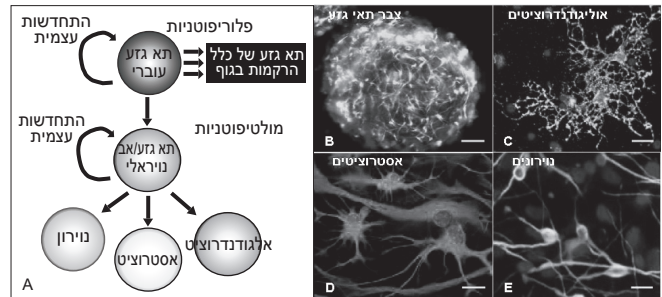
מול מחלות מורכבות שכאלה, עומדות המחלות בהם טיפול תאי נראה ריאלי יותר, כגון מחלת פרקינסון. במחלה זו התהליך הניווני מוגבל בעיקר לנוירונים דופמינרגיים באזור מוגבל במוח (substantia nigra) שגורם להפרעות תנועה. להשתלה של תאי עצב דופמינרגיים יש פוטנציאל מבטיח להשפיע על חלק ניכר מסימני המחלה. דוגמה נוספת למחלה ניוונית הפוגעת באיזור ספציפי בגרעיני הבסיס היא מחלת הניטינגטון. מחלה זו מאופיינת בכוריאה (chorea; תנועות לא רצוניות) ודמנציה פרוגרסיבית.

הצלחת הטיפול התאי תלויה במספר תנאים: (1) בהתבסס על כך שבמחלות ניווניות שונות נפגעות אוכלוסיות תאים שונות, חשוב שהתאים המושתלים יהיו מחויבים להתמייין לסוג מסוים של תאים, למשל דופמינרגיים במחלת פרקינסון, מוטוריים ב-ALS, כולינרגיים באלצהיימר ואוליגודנדרוציטים בטרשת נפוצה. (2) במצבים של מחלות רב מוקדיות, כמו טרשת נפוצה, ALS, בלתי אפשרי יהיה להשתיל לכל נגע בנפרד, ולכן תנאי חשוב הוא יכולת התאים לנדוד במוח המושתל מאתר ההשתלה לאזורים הפגועים. (3) היות ורוב המחלות הללו הן כרוניות, הרי תנאי נוסף הוא יכולת הישרדות ארוכת טווח של התאים במוח המאכסן. תאים בשלים כמו נוירונים ואוליגודנדרוציטים מושתלים אינם מסוגלים לנדוד ושרידותם במוח הבוגר נמוכה מאד. לעומתם, התאים בעלי הפוטנציאל לקיים את התנאים הללו הם תאי הגזע. תאי גזע מוגדרים כתאים מוקדמים, בלתי ממוינים, בעלי יכולת להתמייין למיגוון סוגי תאים ויכולת התחדשות בלתי מוגבלת, כך שניתן לספק אותם בכמויות גדולות. במהלך השנים האחרונות המחקר בתחום תאי הגזע קצר פירות רבים והוביל למצב שבו ניתן כבר היום ליישם השתלות של תאי גזע מסוימים במחלות נוירולוגיות באופן קליני.

אוכלוסיות תאי גזע המועמדות לשימוש להשתלות במחלות נוירולוגיות:

להלן מספר אוכלוסיות תאי גזע בעלות הפוטנציאל הגבוה ביותר לשימוש להשתלות במחלות נוירולוגיות. כל סוג תא מתאפיין בפרופיל של יתרונות וחסרונות ובמנגוון הפעולה העיקרי שבאמצעותו הוא פועל במוח המאכסן (טבלה מספר 1). על סמך היתרונות והחסרונות ועל סמך מנגונוני הפעולה ניתן לשקול מי מבין אוכלוסיות התאים רלוונטיות ביותר כדי להשפיע קלינית בכל מחלה נוירולוגית.

תמונה 1: תאי גזע ותאי הבת הנוצרים מהם



A: תאי גזע עובריים הם בעלי יכולת התחדשות עצמית בלתי מוגבלת ויכולת להתמייין לכל תאי הגוף ותאי הגזע האחרים (פלורופוטנטים). אחת מאוכלוסיות התאים היוצאת מתאי הגזע העובריים הם תאי גזע נויראליים בעלי יכולת התחדשות עצמית ובעלי יכולת להתמייין לשלושת שורות התאים של מערכת העצבים: אסטרוציטים, אליגודנדרוציטים ונוירונים (מולטיפוטנטיות). B-E: צביעות אימונופלאורסנטיות בוצעו לתאי גזע נויראליים שהופקו מוולדות של עכברים וגדלים כצברים (B) neurospheres) ולתאי הבת שלהם לאחר התמיינות בתרבית (C-E). גרעיני התאים בכחול וסמנים אופייניים לאוכלוסיות תאים שונות בירוק או אדום. B: צבר תאי גזע המכיל כ-100-50 תאים. C-E: לאחר השריית התמיינות בתרבית ניתן לראות שתאי הגזע הנויראליים מתמיינים לשלושת סוגי תאי מערכת העצבים: אליגודנדרוציטים (C), תאים בעלי שלוחות אופייניות דמויות "עץ", אסטרוציטים (D, תאים דמויי "כוכב") ונוירונים (E). סרגל קנה מידה: B, C, E = 50 μm, D, F = 10 μm.

תאי גזע עובריים (embryonic stem cells):

המגבלות הפרקטיות בבידוד של תאים ממוחות בוגרים של בני אדם שלם השתלה הוביל את המחקר לגידול תאי גזע עובריים אנושיים. תאי הגזע מופקים מעוברים צעירים מאד בשלב הבלסטוציסט (blastocyst); מוגדר כעובר בן 5 ימים המכיל פחות מ-100 תאים). אלה תאים פלורופוטנטיים (pluripotent), שמשוגלים להתמייין לרפרטואר של כלל תאי העובר. ניתן לייצר תאי גזע עובריים מכל היונקים ולגדלם בתרבית ללא הגבלת זמן, תוך שמירה על תכונותיהם.

ניתן לכוון תאי גזע עובריים אנושיים בתרבית לתאי גזע נויראליים מולטיפוטנטיים (multipotent); בעלי יכולת להתמייין לנוירונים, אסטרוציטים ואליגודנדרוציטים¹¹. למרות הפוטנציאל המולטיפוטנטי, מסתבר שבאופן ספונטני תאי הגזע הנויראליים שמקורם מתאי גזע עובריים מסוגלים לתת מוצא בעיקר לאסטרוציטים. עם זאת, ניתן להשרות על אותם תאי גזע התמיינות לתאים ספציפיים של מערכת העצבים, כולל לאוכלוסיות שונות של נוירונים, כמו נוירונים מוטוריים¹², דופמינרגיים¹³ וכן לתאים אליגודנדרוליאלים^{14,15}, באמצעות שימוש בגורמי גדילה, באופן שמחקה את ההתפתחות העוברית.

נכון להיום, תאי גזע עובריים הם המועמדים הטובים ביותר ליצירה של תאים נויראליים בכמויות גדולות. הסכנה הפוטנציאלית העיקרית בהשתלתם היא בהתפתחות גידולים. מעצם הגדרתם, תאי גזע עובריים מושלתים יכולים ליצור גידול בו יש תאים ואף חלקי רקמה שמקורם בשלושת השכבות העובריות, כלומר גידול עם תאים מרקמה אקטודרמלית (ectoderm; כמו עור), מוזרדמלית (mesoderm; כמו שריר) ואנדודרמלית (endoderm; כמו מעי). גידול כזה מכונה טרטומה (teratoma). משמעות הדבר היא שצריך לפתח טכנולוגיות להכוונה של תאי הגזע לכיוון התמיינות הנדרש ולהפרדה מוחלטת של התאים המיועדים להשתלה מתאי גזע שנותרו בתרבית והינם בעלי פוטנציאל ליצור גידולים.

מלבד זאת הנושא של השתלות תאי גזע עובריים טומן בחובו מספר סוגיות אתיות מרכזיות. הראשונה שבהם היא הלגיטימיות של שימוש בתאי גזע עובריים כאמצעי טיפולי. בחלק מהתרבויות / תדות השמרניות (בעיקר נצרות) ההגדרה של עובר חי מתייחסת כבר לשלב הבלסטוציסט (blastocyte), ולכן שימוש בתאי גזע משול מבחינתם כמעט לרצח. יש לציין כי אנשי המחקר גורסים שתאי הגזע העובריים מופקים מעוברים עודפים בתהליך של הפרייה חוץ גופית, וממילא לא היה נעשה בהם כל שימוש אחר. סוגיה נוספת היא חשש שמביעים גופים מסוימים מפני הסכנה במחקר בתאי גזע עובריים שעלול להוביל ליכולת של שיבוט בני אדם. סוגיה זו פתירה באמצעות יצירת מנגנוני רגולציה שיפקחו על המחקר והשימוש שנעשה בתאים באופן מסודר. במדינת ישראל קיימים מנגנוני פיקוח קפדניים וכן לפי הדת היהודית אין מניעה ואף רצוי להשתמש בתאי הגזע העובריים למטרות טיפוליות, ולכן המחקר בתאי גזע בישראל מתקיים באופן פעיל ומסודר.

תאי גזע מושרים (Induced Pluripotent Stem Cells; iPSCs):

בארבע השנים האחרונות דווח שבאמצעות מניפולציות גנטיות ניתן לייצר תאי גזע דמויי תאי גזע עובריים מפייברובלסטים (fibroblasts) של העור¹⁶. ממצא זה מהפכני בכך שהוכיח שניתן להחזיר תאים בשלים למצב פלורופוטנטי (pluripotent), של יכולת התמיינות למגוון רחב של סוגי תאים ורקמות אחרות פלורופוטנטיות. לאחרונה הופיעו דיווחים על יצירה של נוירונים דופמינרגיים¹⁷ ונוירונים מוטוריים¹⁸ מתאי הגזע המושרים שמוצאם מפייברובלסטים. היתרון הפוטנציאלי של תאים אלה הוא היכולת לבצע השתלה אוטולוגית (autologous; עצמית), ללא סכנה של דחיית שתל, וכן היכולת להתגבר על חלק מהמכשלות האתיות שקיימות סביב השימוש בתאי גזע עובריים. המכשול העיקרי, בדומה לתאי הגזע העובריים, הוא הצורך בהוכחה החד משמעית לכך שלא ייצרו גידולים לאחר השתלתם. נושא הבטיחות רלוונטי יותר בתאים אלה, כיוון שבתהליך ייצורם ישנו שימוש בגנים סרטיניים.

תאי גזע מזנכימליים (Bone marrow-derived mesenchymal stem cells):

כל רקמות הגוף מכילות תאי גזע המהווים מקור פוטנציאלי להתפתחות והתחדשות הרקמה. במח העצם למשל נמצאים תאי גזע המטופוייטיים (hematopoietic), שנותנים מוצא לתאי הדם, וכן תאי גזע מזנכימליים המסוגלים לייצר רקמת סחוס, שומן ועצם. היתרון של התאים המזנכימליים היא האפשרות להפיקם מן החולה ולהחזירם אליו בהשתלה אוטולוגית. נושא מעורר מחלוקת הוא האם תאי גזע מרקמה אחת יכולים לעבור אינטגרציה לרקמה שונה מהם, כמו מערכת העצבים, והאם הם יכולים ליצור תאים עצביים. מספר מחקרים הראו שתאי גזע מזנכימליים מסוגלים לעבור טרנס-דיפרנציאציה (trans-differentiation) ולהתמייין בתרבית לתאים שונים מתאי הרקמה אליה יועדו, כמו לתאי מערכת העצבים¹⁹, אך אין הוכחה טובה שאותם תאי עצב הם אכן תפקודיים ובעלי יכולת רגנרציה במוח. מאידך, תאי גזע מזנכימליים הם מועמדים טובים להשתלה הודות לאפקטים נייורופרוטקטיביים (neuroprotective; הגנה על המוח המאכסן מפני ניוון) שלהם, שהודגמו בהשתלה במודלים של שבץ ופגיעות ראש טראומטיות²⁰, גייעות חוט שדרה^{21,22}. EAE.

כאמור, התא האידיאלי להשתלה צריך להיות מסוגל להתמייין לאוכלוסיית התאים הדרושה במחלה הספציפית, בעל יכולת נדידה ויכולת הישרדות ארוכת טווח. לאור דרישות אלה, תאי גזע עובריים ותאי גזע נויראליים מייצגים עדיין את המקור הטוב ביותר להשתלות תאים במחלות נוירולוגיות.

מנגנוני הפעולה של תאי גזע מושתלים:

עדויות מצטברות על האפקטים החיוביים של השתלת תאי גזע במודלים שונים של מחלות נירולוגיות שפכו אור על מנגנוני הפעולה שבאמצעותם התאים המושתלים הובילו להחלמה. עד לאחרונה, הרצינות של הטיפול בהשתלות תאי גזע התמקד בכוניצאל שלהם להחליף תאים פגומים או מתים במערכת העצבים. בשל המורכבות המבנית של מערכת העצבים, אסטרטגיות אלה נתקלו במכשולים בלתי פתירים בשלב זה, והיום כבר ברור שתאי גזע מושתלים יכולים להועיל גם במנגנונים אחרים (טבלה 2).

טבלה מספר 2: מנגנוני פעולה אפשריים של תאי גזע מושתלים במחלות נירולוגיות שונות

מחלה / מנגנון פעולה	החלפת תאים פגועים	מנגנון אנטי-דלקתי	מנגנון נירופרוטקטיבי	מנגנון נירורטורפי
מקור התאים	אפשרי	לא רלוונטי	אפשרי	טרם הוכח
מחלת פרקינסון	אפשרי	לא רלוונטי	אפשרי	טרם הוכח
מחלת הנטינגטון	טרם הוכח	לא רלוונטי	אפשרי	טרם הוכח
Amyotrophic lateral sclerosis		לא רלוונטי	אפשרי	טרם הוכח
טרשת נפוצה	אפשרי	אפשרי	אפשרי	אפשרי
שבץ מוחי	טרם הוכח	אפשרי	טרם הוכח	טרם הוכח
פגיעות חוט שדרה	טרם הוכח	אפשרי	טרם הוכח	אפשרי

החלפת תאים פגועים על ידי תאי גזע מושתלים:

כאמור, הרצינות הראשוני בהשתלה של תאי גזע היה החלפת אוכלוסיית התאים הפגועה. במחלות כמו ALS הנירונים המוטורים אשר מתנוונים במחלה מפוזרים לכל אורך חוט השדרה ובקליפת המוח, ולכן השתלה לצורך רגנרציה הינה מורכבת ביותר. החלפת תאים עשויה להיות ישימה יותר במחלות בהם אוכלוסיית תאים או מערכת מסיימת מעורבים בפגיעה באופן סלקטיבי. השיקול הזה העמיד את מחלת פרקינסון כמועמדת מובילה להשתלות תאים לשם החלפת התאים הדופמינרגיים.

הוכחה ראשונה לכך שהחלפת תאים במוח האנושי אפשרית ניתנה כבר בשנות ה-80 של המאה הקודמת בחולי פרקינסון, שהושתלו ברקמה מזנצפאלית (mesencephalic) עוברית אנושית, העשירה בתאים דופמינרגיים. התאים עברו אינטגרציה מוצלחת במוח המאכסן והביאו לשיפור תפקודי בחלק מהחולים, אך הצורך ברקמה אשר מופקת משמונה עוברים מופלים בשביל כל חולה פרקינסון יצר קשיים אתיים וטכניים מרובים. הניסיונות המוקדמים במחלת פרקינסון העלו שאלות רבות לגבי המינון של התאים המושתלים, דחיית שתל והצורך בטיפול אימונוסופרסיבי (immunosuppressive), השפעת השתל על הפתולוגיה שמתפתחת מחוץ לגרעיני הבסיס במחלה ותופעות לוואי קליניות, בעיקר דיסקינזיה (dyskinesis). יחד עם זאת, ניסיונות אלה היוו את הוכחת העיקרון (proof of principle) של החלפת תאים ועודדו את המחקר לקראת מציאת פתרונות אתיים ומקורות טובים יותר לתאים דופמינרגיים. היכולת לייצר נירונים דופמינרגיים בתרבית מתאי גזע ושימושם במודלים של פרקינסון העלתה את התקווה שתאים אילו יהיו תחליף להשתלת רקמה עוברית מהפלות. עדיין, לאחר השתלות של תאים דופמינרגיים במודלים ניסויים הישרדותם במוח נמוכה, דבר שמהווה מכשול משמעותי ביישום הטיפול התאים במחלת פרקינסון כנראה שלתאי עצב דופמינרגיים יש רגישות מיוחדת המפריעה לשרידותם, שכן תאי גזע נירואליים ממקור עוברי שהושתלו למוחות של חולדות לאחר שבץ הצליחו לשרוד, לנדוד

ולהתמייין למגוון של נירונים ותאי גליה²³. המחקר בתחום עדיין עוסק בשיפור השרידות של התאים הדופמינרגיים המושתלים ובהדגמת יכולתם להשתלב ברקמה, ליצור סינפסות, להפריש דופמין ולהביא להחלמה מסיימי המחלה.

סוגים שונים של תאי גזע שהושתלו במודלים ניסויים שונים של מחלות נירולוגיות, כמו פרקינסון^{25,24}, הנטינגטון²⁶, פגיעות חוט שדרה⁵⁴, שבץ מוחי²³ או דימום מוחי²⁷, הביאו לשיפור תפקודי ניכר, אבל השיפור הזה כמעט ולא היה קשור להתמיינות של תאי הגזע המושתלים לסוג התא הרצוי. גם לאחר השתלות במודל הניסויי של טרשת נפוצה (experimental autoimmune encephalomyelitis; EAE) השיפור הקליני היה מלווה בהתמיינות זניחה של תאי הגזע המושתלים לאוליגודנדרוציטים יוצרי מיאלין^{28, 29}. מסתבר שהמוח הבוגר, ובמיוחד בתנאים של מחלה ניוונית, לא יכול לכוון תאי גזע מושתלים להתמייין לתאים בעלי התמחות ספציפית שנדרשים במחלה²⁴. לכן בשנים האחרונות רווחת ההכרה שתנאי הכרחי ליישום אסטרטגיה של החלפת תאים הוא יצירה של כמויות גדולות של תאים בתרבית, שהוכוונו לכיוון אוכלוסיית התאים הנדרשת, אך עדיין לא עברו התמיינות בפועל, וזאת כדי שצליחו לשרוד, לנדוד ולעבור אינטגרציה במוח.

בהתאמה לכך, פרקורסורים (precursors) של נירונים מוטוריים (תאים מוקדמים המחויבים להתמייין לנירונים), שהופקו מתאי גזע עובריים מעכבר, שהושתלו במודל ניסויי של פגיעה בנירונים מוטוריים בחולדה, יצרו סינפסות תפקודיות עם סיבי השריר¹². השפעות רגנרטיביות (regenerative) של תאי גזע רלוונטיות מאוד למחלות דמיאליניציה (demyelination). פרקורסורים המחויבים להתמיינות גליאלית יצרו אוליגודנדרוציטים יוצרי מיאלין לאחר השתלתם במודלים של פגיעה מולדת במיאלין עקב מוטציה גנטית¹⁵ וכן במודלים לדמיאליניציה כימית מקומית³⁰. גם תאי גזע נירואליים, שהופקו מתאי גזע עובריים אנושיים והכוונו לשרוה האוליגודנדרוגליאלית בתרבית, שהושתלו לחוט שידרה פגוע של עכבר יצרו נירונים ואוליגודנדרוציטים חדשים⁴. נמצא יחס ישר בין מספר האוליגודנדרוציטים יוצרי המיאלין שמקורם מהשתל ומידת השיפור התפקודי, דבר שמחזק את ההכרה שהנכות התפקודית בעקבות פגיעות טראומתיות של חוט השדרה קשורה בחלקה לדמיאליניציה מתקדמת לאחר הפגיעה החרפה. לאור הנכות הקשה לאחר חבלות עמוד שדרה והיעדר טיפול רגנרטיבי אחר, נראה שהשתלת תאי גזע תיושם בעתיד הלא רחוק בחולים אילו. עדיין חסרה עדות ברורה על כך שתאים מושתלים מסוגלים אכן להשרות רמיאליניציה (remyelination) במודלים רלוונטיים לטרשת נפוצה. ייתכן שזה ידרוש השתלה של תאים שתוכנתו מראש להתמייין לאוליגודנדרוציטים ושימוש במודל מתאים יותר שמאפשר רמיאליניציה.

אפקטים אנטי-דלקתיים של תאי גזע מושתלים:

אם כן, למרות שייתכן שתאי גזע יכולים להשפיע דרך החלפה של תאים פגועים במודלים של מחלות נירולוגיות, ההתמיינות הזניחה שלהם במוח המאכסן מרמזת שניתן לייחס את ההשפעות המיטיביות שלהם למנגנוני פעולה אחרים, שלא נצפו מלכתחילה.

האינדיקציה הראשונה לאפקטים אנטי-דלקתיים של תאי גזע נירואליים ניתנה בהשתלות שלהם במודל של טרשת נפוצה בחולדות, ה-EAE⁸. היות והסימנים הקליניים במודל הזה נובעים אך ורק מהתהליך הדלקתי, המסקנה היתה שהשיפור הקליני בחיות המושתלות תוך ע"י מנגנון אנטי-דלקתי של התאים המושתלים. מחקר זה הוביל למחקרי המשך של השתלות תאי גזע במודל EAE בעכברים, שבו התהליך הדלקתי במחלה גורם גם לנוק רקמתי, כולל דמיאליניציה ופגיעה אקסונלית (axonal loss) ומוביל למהלך מחלה כרוני. גם במודל הזה הודגם בצורה ברורה שדיכוי התהליך הדלקתי באמצעות תאי גזע נירואליים מושתלים הוביל להפחתה בנזק הרקמתי ולשיפור קליני משמעותי⁶. אפקט אנטי-דלקתי הושג גם לאחר השתלת תאי גזע נירואליים למודל של דימום מוחי²⁷.

כימית הגבירה את יכולת הרמיאלינציה האנדוגנית, מבלי עדות לרמיאלינציה ע"י השתל עצמו³⁶. האפקט הפרו-רגנרטיבי (pro-regenerative) של התאים המושתלים התאפשר דרך עליה בהתרבות פרקורסורים אוליגודנדוגליאלים אנדוגניים של המוח המאכסן.

המנגנון המולקולרי לאפקטים הניורופרוטקטיביים והניורטרופיים לא ברור לחלוטין, אבל דווח שקשור להפרשה של מגוון פקטורי צמיחה שתאי גזע מייצרים, כגון fibroblast growth factor², glial cell derived neurotrophic factor, brain-derived neurotrophic factor, ועוד^{9,37,5}. מולקולות הצמיחה מעודדות את תאי הגזע האנדוגניים להגיב למצב המחלה והופכות את המוח המאכסן לזוה שמאפשר רגנרציה.

עבר, הווה ועתיד בתחום של השתלות תאי גזע במחלות ניורולוגיות:

התקדמות המחקר בשנים האחרונות מחזקת את התקווה שניתן יהיה ליישם בעתיד הלא רחוק השתלות תאים לשם שחזור תפקודי של המוח וחוט השדרה. הופרכו תיאוריות ששללו יכולת התחדשות של המוח. מקורות מבטיחים של תאי גזע שונים להשתלה אופיינו בצורה מפורטת ואסטרטגיות השתלה חדשות בוססו מבחינה מדעית. הושגה הבנה ביולוגית טובה יותר של הרגנרציה האנדוגנית כמו גם יכולת הרגנרציה באמצעות השתלה של תאים.

בעתיד הקרוב ניתן יהיה ליישם את השימוש בטיפול תאי במחלות ניורולוגיות מגוונות, כגון מחלות כלי דם, פגיעות טראומטיות, דמיאליניטיביות וניורודגנרטיביות, באמצעות שימוש באסטרטגיה הרלוונטית. כל אחת מהמחלות יכולה להרוויח מתוצאות ההשתלה של תאי גזע דרך מנגנוני פעולה שונים (תמונה 2, טבלה 2). טיפול תאי לשם החלפת תאים במערכת העצבים יכול להיות ישם בעתיד במחלות ניורולוגיות מסוימות, בהם הפגיעה מוגבלת לאוכלוסיית תאים מסוימת, כמו פרקינסון, הנטינגטון ומחלות דמיאליניטיביות. נמצא שההפקה והשרידות של תאים גבא-ארגיים (GABAergic) עדיפה על-פני תאים דופמינרגיים ולכן במקרה של מחלת הנטינגטון ייתכן והמחקר יתקדם מהר יותר. החלפה של תאים פגועים היא עדיין מטרה קשה להשגה כאשר מדובר במחלות בהם התאים המושתלים נדרשים להביא לרמיאלינציה, להחליף מגוון של סוגי ניורונים וליצור רשתות עצביות מסובכות, כגון מחלת אלצהיימר, ALS, שבץ מוחי ופגיעות חוט שדרה, אם כי יש עדויות לכך שהדבר אפשרי³⁸. עבודות אחרונות הציעו אפקטים ניורופרוטקטיביים וטרופיים של התאים המושתלים, באמצעותם הם מועילים לרקמה ולשיפור המחלה (תמונה 2). תאי גזע מדכאים דלקת, מגנים על המוח מהתוצאות המזיקות של התהליך הדלקתי, מגנים על המוח מתהליכים ניווניים ומגבירים את היכולת האנדוגנית של מערכת העצבים לתקן את עצמה. הודות לתכונות אלה ניתן לייחס להשתלה של תאי גזע את הפוטנציאל להיות "מעייני הנעורים" של מערכת העצבים.

סוגיה אתית שרלוונטית להשתלות תאי גזע בכלל, וכן בכל טיפול חדש שמוצע, קשורה בבחירת החולים הפוטנציאלים לטיפול: היות ואין עדיין הוכחות מוצקות על אפקטיביות הטיפול התאי בני אדם, יכול להיווצר קושי בלהציע את הטיפול הזה לאנשים בתחילת מחלתם. מצד שני ניסיונות של טיפול תאי בחולים קשים שטיפולים אחרים כשלו בריפויים מגבילה מאוד את היכולת של אסטרטגיית הטיפול התאי להביא לשיפור משמעותי במצבם, כזה שיוכל לפריצת דרך קלינית. לכן בשלב ראשון של הניסיונות הקליניים המטרה היא להוכיח את הבטיחות של השתלות תאים והבחירה היא בחולים שטיפולים אחרים כבר לא אפקטיביים עבורם, או במחלות בלתי ניתנות לריפוי (כמו ALS). לאחר שיוכח שהשתלות תאי גזע אינן מזיקות ניתן יהיה להתקדם בניסיונות הקליניים לחולים בעלי פוטנציאל ריפוי.

התבסס על הניסיון המחקרי במודלים של מחלה בבעלי חיים, נכון לעכשיו מתקיימים שני ניסויים קליניים של טיפול תאי בתחום הניורולוגי. בינואר

המנגנון המדויק על פיו תאי הגזע מדכאים את התהליך הדלקתי לא ברור לחלוטין. גישה אחת מציעה שתאי הגזע מדכאים באופן בלתי ספציפי שפעול והתרבות של תאי מערכת החיסון (בעיקר לימפוציטים מסוג T)^{6,3}, ואילו גישה שנייה תומכת ביכולת של תאי הגזע לשנות את האיזון בין תאי דלקת מזיקים (מסוג Th1) לתאי דלקת התומכים בריפוי (מסוג Th2)?

יכולות אנטי-דלקתיות ב-EAE הודגמו גם לאחר השתלות עם תאי גזע ניוראליים שהופקו מתאי גזע עובריים אנושיים²⁸ ועם תאי גזע מזונכימליים ממוח העצם²². ניתן לומר שהיכולת האנטי-דלקתית היא תכונה משותפת לסוגים שונים של תאי גזע ולכן מגדילה את מגוון האפשרויות של תאים להשתלה. ממצאים אלה עשויים להיות רלוונטיים לטיפול תאי עתידי גם במחלות ניורולוגיות אחרות בהן מעורב תהליך דלקתי, לדוגמה שבץ ודימום מוחי המלווים בדלקת. בנוסף, הפחתה במידת הדלקת עשויה להגן על השתל מפני התקפות עתידיות של מערכת החיסון במחלות המתווכות ע"י תהליך דלקתי.

אפקטים ניורופרוטקטיביים (neuroprotective) של תאי גזע מושתלים:

לתאי גזע ניוראליים מושתלים יש יכולות ניורופרוטקטיביות, כלומר יכולת להגן ממוות של ניורונים במוח המאכסן במודלים של מחלות ניורולוגיות שאינן דלקתיות, כמו למשל פרקינסון^{25,24}, הנטינגטון²⁶, לאחר פגיעת חוט שדרה⁵ ובמודל לנוון של הרשתית³².

החלפת תאים פגועים ב-ALS נראית מטרה רחוקת טווח, בשל המגבלה של התאים המושתלים להתמייין לניורונים מוטוריים וליצור קשרים סינפטיים מפותחים ומדויקים, אך שימוש בתאי גזע למניעת מוות של התאים המוטוריים ששרדו נראית גישה ישימה יותר לטווח הקרוב. עבודות שונות הראו שתאי גזע עובריים אנושיים שהושתלו לנוול השדרה בחולדות עם פגיעה בניורונים המוטוריים, התפזרו לאורך חוט השדרה, נדדו לתוך הרקמה והשרו החלמה מוטורית של החיות המשותקות^{33,34}. במקרים אלה נמצא שההתמיינות הניורנאלית ומידת יצירת השלוחות האקסונליות לא יכלו לתרום לשיפור התפקודי, ולכן הוצע שהתאים המושתלים הגנו מפני מוות של הניורונים המוטוריים ברקמה המושתלת. ואכן, לאחרונה שונתה המטרה הטיפולית של השתלת תאי גזע ב-ALS מכוון של החלפת הניורונים לאסטרטגיה של הצלת הניורונים המוטוריים ממוות.

אפקטים ניורטרופיים (neurotrophic) של תאי גזע מושתלים:

יכולת התיקון המוגבלת של ה-CNS הבוגר נובעת בעיקר מחוסר היכולת של תאי הגזע האנדוגניים להגיב למחלה ולהחליף את התאים הפגועים, או חוסר היכולת של האקסונים לעבור רגנרציה³⁵. עדויות מצטברות תומכות בהיפוטזה שהשתלת תאי גזע ניוראליים מאיצה רגנרציה באמצעות מנגנוני תיקון אנדוגניים של המוח עצמו - מנגנון הקרוי ניורטרופי.

שיפור קליני לאחר השתלת תאי גזע ניוראליים במודל של מחלת פרקינסון נקשר לאפקט טרופי (trophic) על הניורונים הדופמינרגיים הפגועים²⁵. אפקט טרופי הוא כזה שמשפר את יכולת הרגנרציה העצמית של המוח המאכסן, למשל שימור התאים ששרדו, עידוד התמיינות של תאי גזע ניוראליים אנדוגניים לתאים הנדרשים באותה מחלה, עידוד צמיחת אקסונים חדשים ועוד. במודל של ALS התאים המושתלים האיצו יצירת אקסונים של הניורונים המוטוריים ותרמו לשיפור בתפקוד^{33,34}. גם השתלת תאי גזע ניוראליים לחוט שידרה פגוע של חולדה בוגרת⁵ ובמודל של ניוון רשתית³², יצרה סביבה פרמיסיבית (permissive; מאפשרת ריפוי) לרגנרציה של אקסונים, שמקורם מהרקמה המאכנסת. אפקטים קליניים מרשימים דווחו גם לאחר השתלת תאי גזע במודלים של שבץ מוחי במכרסמים. ברוב המקרים השתל יצר אפקט טרופי שעזר לשחזור של סינפסות וקשרים עצביים אנדוגניים²³. עבודה שלנו לאחרונה הדגימה שהשתלה תוך חדרית של תאי גזע ניוראליים במודל של דמיאלינציה

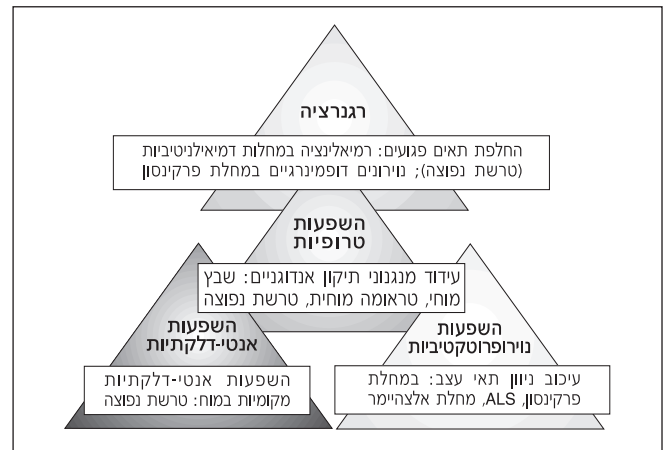
2009, החברה "Geron Corporation" קיבלה אישור מארגון התרופות והמזון האמריקאי (food and drug administration; FDA) להתחיל ניסיונות קליניים עם תאי גזע עובריים אנושיים באנשים לאחר פגיעת חוט שדרה. באוגוסט 2009 עצרו את הניסוי הזה עקב ממצאים ניסויים חדשים שהראו יצירה של ציסטות (cysts) מיקרוסקופיות ע"י התאים הללו לאחר השתלתם בחיות. הנושא הזה נמצא עדיין תחת מחקר ובדיקה של ה-FDA. לאחרונה החל השלב הראשון (phase I) של ניסוי השתלה של תאי גזע מזנכיים אוטולוגיים בחולי טרשת נפוצה וחולי ALS^{40,39}. הדיווחים האחרונים מצביעים על כך שאסטרטגיה זו הוכחה כבטוחה. תופעות הלוואי היחידות היו גירוי של העטיפות המנינגיאליות, כאבי ראש זמניים וחום קל לאחר הפרוצדורה, אבל ללא תופעות לוואי ארוכות טווח. התקווה הגדולה היא שהניסויים הללו יסללו את הדרך לניסיונות נוספים במחלות נוירולוגיות אחרות עם אוכלוסיות תאים אחרות גם כן.

ניתן לשרטט כיום "מפת דרכים" לכל מחלה שתגדיר את אבני הדרך המדעיות והקליניות ההכרחיות לשם יישום השתלת תאי גזע באופן קליני. חובה להראות את היעילות הטיפולית של התאים המושתלים במודלים בבעלי חיים שקרובים ככל האפשר מבחינה פתולוגית וקלינית למחלה בבני אדם. חשוב להבין טוב יותר כיצד להשפיע על הסביבה הפתולוגית כדי לאפשר תיקון עצבי. חשוב לפתח שיטות הדמיה יעילות יותר למעקב אחרי התאים המושתלים ויש צורך לחקור לעומק את הסכנה ביצירת גידולים או יצירת מעגלים נוירונאליים שמובילים לרגישות יתר. בשלב הטרם קליני יהיה צורך בקביעת קריטריונים לבחירת החולים המתאימים להשתלה. המחקר בשטח תאי הגזע עבר דרך ארוכה, אך כדי להביא את הגישה הטיפולית ליישום קליני אופטימלי עומדים עוד אתגרים לא פשוטים לפנינו.

מקורות

1. Nunes M.C., Roy N.S., Keyoung H.M. et al. Identification and isolation of multipotential neural progenitor cells from the subcortical white matter of the adult human brain. *Nat Med.* 2003; 9:439-447.
2. Park K.I., Teng Y.D., Snyder E.Y. The injured brain interacts reciprocally with neural stem cells supported by scaffolds to reconstitute lost tissue. *Nat Biotechnol.* 2002; 20:1111-1117.
3. Capone C., Frigerio S., Fumagalli S. et al. Neurosphere-derived cells exert a neuroprotective action by changing the ischemic microenvironment. *PLoS ONE.* 2007; 2:e 373.
4. Cummings B.J., Uchida N., Tamaki S.J. et al. Human neural stem cells differentiate and promote locomotor recovery in spinal cord-injured mice. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2005; 102:14069-14074.

תמונה 2: ארבעת מנגנוני הפעולה המשולבים של תאי גזע מושתלים במחלות נוירולוגיות



ההשפעה המיטיבה של תאי גזע מושתלים על מערכת העצבים הפגועה תלויה בשילוב ארבעה מנגנוני פעולה של התאים. באופן מקורי תאי גזע הוצעו להשתלה במחלות נוירולוגיות במטרה לבצע רגנרציה ולהחליף את התאים הפגועים. לאחרונה נמצאו מנגנוני פעולה נוספים של התאים המושתלים, הכוללים השפעות אנטי-דלקתיות, נוירופרוטקטיביות (neuroprotective; מגנות) ונוירטרופיות (neurotrophic); מעודדות מנגנוני תיקון עצמיים) במוח המאכסן. ההכרה בדבר היכולת של תאי גזע לפעול בכמה מנגנונים מחדדת את פוטנציאל הריפוי שלהם לקראת יישום קליני.

5. Teng Y.D., Lavik E.B., Qu X. et al. Functional recovery following traumatic spinal cord injury mediated by a unique polymer scaffold seeded with neural stem cells. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2002; 99:3024-3029.
6. Einstein O., Fainstein N., Vaknin I. et al. Neural precursors attenuate autoimmune encephalomyelitis by peripheral immunosuppression. *Ann Neurol.* 2007; 61:209-218.
7. Einstein O., Grigoriadis N., Mizrachi-Kol R. et al. Transplanted neural precursor cells reduce brain inflammation to attenuate chronic experimental autoimmune encephalomyelitis. *Exp Neurol.* 2006; 198:275-284.
8. Einstein O., Karussis D., Grigoriadis N. et al. Intraventricular transplantation of neural precursor cell spheres attenuates acute experimental allergic encephalomyelitis. *Mol Cell Neurosci.* 2003; 24:1074-1082.
9. Pluchino S., Zanotti L., Rossi B. et al. Neurosphere-derived multipotent precursors promote neuroprotection by an immunomodulatory mechanism. *Nature.* 2005; 436:266-271.

10. Pluchino S., Gritti A., Blezer E., et al. Human neural stem cells ameliorate autoimmune encephalomyelitis in non-human primates. *Ann Neurol.* 2009; 66:343-354.
11. Reubinoff B.E., Itsykson P., Turetsky T. et al. Neural progenitors from human embryonic stem cells. *Nat Biotechnol.* 2001; 19:1134-1140.
12. Wichterle H., Lieberam I., Porter J.A., Jessell T.M. Directed differentiation of embryonic stem cells into motor neurons. *Cell.* 2002; 110:385-397.
13. Cho M.S., Hwang D.Y., Kim D.W. Efficient derivation of functional dopaminergic neurons from human embryonic stem cells on a large scale. *Nat Protoc.* 2008; 3:1888-1894.
14. Hu B.Y., Du Z.W., Li X.J. et al. Human oligodendrocytes from embryonic stem cells: conserved SHH signaling networks and divergent FGF effects. *Development.* 2009; 136:1443-1452.
15. Brustle O., Jones K.N., Learish R.D. et al. Embryonic stem cell-derived glial precursors: a source of myelinating transplants. *Science.* 1999; 285:754-756.
16. Takahashi K., Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell.* 2006; 126:663-676.
17. Wernig M., Zhao J.P., Pruszak J. et al. Neurons derived from reprogrammed fibroblasts functionally integrate into the fetal brain and improve symptoms of rats with Parkinson's disease. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2008; 105:5856-5861.
18. Dimos J.T., Rodolfa K.T., Niakan K.K. et al. Induced pluripotent stem cells generated from patients with ALS can be differentiated into motor neurons. *Science.* 2008; 321:1218-1221.
19. Wislet-Gendebien S., Hans G., LePrince P. et al. Plasticity of cultured mesenchymal stem cells: switch from nestin-positive to excitable neuron-like phenotype. *Stem Cells.* 2005; 23:392-402.
20. Li Y., Chopp M. Marrow stromal cell transplantation in stroke and traumatic brain injury. *Neurosci Lett.* 2009; 456:120-123.
21. Tewarie R.D., Hurtado A., Ritfeld G.J. et al. Bone marrow stromal cells elicit tissue sparing after acute but not delayed transplantation into the contused adult rat thoracic spinal cord. *J Neurotrauma.* 2009; 26:2313-2322.
22. Zappia E., Casazza S., Pedemonte E et al. Mesenchymal stem cells ameliorate experimental autoimmune encephalomyelitis inducing T-cell anergy. *Blood.* 2005; 106:1755-1761.
23. Kelly S., Bliss T.M., Shah A.K., et al. Transplanted human fetal neural stem cells survive, migrate, and differentiate in ischemic rat cerebral cortex. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2004; 101:11839-11844.
24. Ben-Hur T., Idelson M., Khaner H. et al. Transplantation of human embryonic stem cell-derived neural progenitors improves behavioral deficit in Parkinsonian rats. *Stem Cells.* 2004; 22:1246-1255.
25. Ourednik J., Ourednik V., Lynch W.P. et al. Neural stem cells display an inherent mechanism for rescuing dysfunctional neurons. *Nat Biotechnol.* 2002; 20:1103-1110.
26. Ryu J.K., Kim J., Cho S.J. et al. Proactive transplantation of human neural stem cells prevents degeneration of striatal neurons in a rat model of Huntington disease. *Neurobiol Dis.* 2004; 16:68-77.
27. Lee S.T., Chu K., Jung K.H. et al. Anti-inflammatory mechanism of intravascular neural stem cell transplantation in haemorrhagic stroke. *Brain.* 2008; 131:616-629.
28. Aharonowiz M., Einstein O., Fainstein N. et al. Neuroprotective effect of transplanted human embryonic stem cell-derived neural precursors in an animal model of multiple sclerosis. *PLoS ONE.* 2008; 3:e3145.
29. Pluchino S., Zanotti L., Brambilla E. et al. Immune regulatory neural stem/precursor cells protect from central nervous system autoimmunity by restraining dendritic cell function. *PLoS One.* 2009; 4:e5959.
30. Keirstead H.S., Ben-Hur T., Rogister B. et al. Polysialylated neural cell adhesion molecule-positive CNS precursors generate both oligodendrocytes and Schwann cells to remyelinate the CNS after transplantation. *J Neurosci.* 1999; 19:7529-7536.

31. Fainstein N., Vaknin I., Einstein O. et al. Neural precursor cells inhibit multiple inflammatory signals. *Mol Cell Neurosci.* 2008; 39:335-341.
32. Gamm D.M., Wang S., Lu B. et al. Protection of visual functions by human neural progenitors in a rat model of retinal disease. *PLoS ONE.* 2007; 2:e338.
33. Kerr D.A., Llado J., Shambloott M.J. et al. Human embryonic germ cell derivatives facilitate motor recovery of rats with diffuse motor neuron injury. *J Neurosci.* 2003; 23:5131-5140.
34. Hwang D.H., Lee H.J., Park I.H. et al. Intrathecal transplantation of human neural stem cells overexpressing VEGF provide behavioral improvement, disease onset delay and survival extension in transgenic ALS mice. *Gene Ther.* 2009; 16:1234-1244.
35. Franklin R.J., Ffrench-Constant C. Remyelination in the CNS: from biology to therapy. *Nat Rev Neurosci.* 2008; 9:839-855.
36. Einstein O., Friedman-Levi Y., Grigoriadis N., Ben-Hur T. Transplanted neural precursors enhance host brain-derived myelin regeneration. *J Neurosci.* 2009; 29:15694-15702.
37. Einstein O., Ben-Menachem-Tzidon O., Mizrachi-Kol R. et al. Survival of neural precursor cells in growth factor-poor environment: Implications for transplantation in chronic disease. *Glia.* 2006; 53:449-455.
38. Yan J., Xu L., Welsh A.M. et al. Extensive neuronal differentiation of human neural stem cell grafts in adult rat spinal cord. *PLoS Med.* 2007; 4:e39.
39. Freedman M.S., Bar-Or A., Atkins H.L. et al. The therapeutic potential of mesenchymal stem cell transplantation as a treatment for multiple sclerosis: consensus report of the International MSCT Study Group. *Mult Scler.* 2010.
40. Karussis D.K.C., Gowda-Kurkalli B., et al. Safety, phase I/II study with intrathecal and intravenous injection of mesenchymal stem cells in patients with multiple sclerosis and amyotrophic lateral sclerosis. *Multiple Sclerosis.* Vol. 14, 2008; Suppl. 1, S21-S21.

נספח מושגים ומונחים:

- תאי גזע (stem cells)** - תאים בעלי יכולת התחדשות עצמית ובעלי יכולת להתמייין למגוון של תאים. יכולים להיות טוטיפוטנטיים, פלורטיפוטנטיים ומולטיפוטנטיים.
- טוטיפוטנטיות (totipotency)** - פוטנציאל להתמייין לכל סוגי התאים של העובר ושל הרקמות החוץ עובריות (כמו שליה). אופייני לתאי גזע עובריים מוקדמים בלבד.
- פלורטיפוטנטיות (pluripotency)** - פוטנציאל להתמייין לכלל סוגי התאים של העובר. אופייני לתאי גזע עובריים משלב הבלסטוציסט.
- בלסטוציסט (blastocyte)** - עובר בן חמישה ימים המכיל פחות מ-100 תאים.
- מולטיפוטנטיות (multipotency)** - פוטנציאל להתמייין ליותר מתא אחד של רקמות הגוף.
- טרטומה (teratoma)** - גידול המכיל תאים שמקורם בשלושת השכבות העובריות, כולל אקטודרם (ectoderm; כמו עור), מזודרם (mesoderm; כמו שריר) ואנדודרם (endoderm; כמו מעי).
- Trans-differentiation** - התמיינות של תא שמקורו מרקמה מסוג אחד לתא של רקמה מסוג אחר.
- Precursor** - תא בשלב מוקדם המחויב להתמייין לאוכלוסיית תאים מסוימת בלבד.
- אגנרציה (regeneration)** - תיקון, חידוש תאי המוח ושיקום פונקציונלי של המעגלים הנוירונאליים.
- השתלה אוטולוגית (autologous)** - השתלה עצמית, השתלה של תאים המופקים מהמושתל עצמו ומוחזרים אליו.
- מוח מאכסן (host)** - המוח שבו הושתלו תאי גזע.
- Experimental Autoimmune Encephalomyelitis (EAE)** - המודל הניסויי בבע"ח, בעיקר במכרסמים, של טרשת נפוצה.
- אפקט אנטי-דלקתי (anti-inflammatory)** - הפחתת התהליך הדלקתי המזיק העומד בבסיסו של התהליך הפתולוגי במוח במיגוון מחלות נוירולוגיות.
- אפקט נוירופרוטקטיבי (neuroprotective)** - הגנה על תאי המוח של המאכסן מפני נזק ניווני.
- אפקט נוירוטרופי (neurotrophic)** - עידוד מנגנוני תיקון עצמיים במוח, כמו שימור התאים ששרדו במחלה, השריית התמיינות של תאי הגזע במוח המאכסן עצמו, עידוד גדילה של אקסונים מהתאים ששרדו במוח המאכסן.