



Nörolojik Hastalıklarda Kök Hücre Nakli Stem Cell Transplantation in Neurological Diseases

M. Özlem Hergüner¹

¹Çukurova Üniv. Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, Adana, Turkey

ABSTRACT

Neurological diseases are characterized by loss of cells in response to an injury or a progressive insult. In recent years, neurons and glia have been generated successfully from stem cells in cultures, fuelling efforts to develop stem-cell-based transplantation therapies for human neurological diseases, such as Parkinson disease, stroke or neuromuscular disorders. In this review, the potential of various cell therapies in childhood neurological diseases are discussed.

Key words: Stem-cell therapy, neurological disorders, childhood.

ÖZET

Nörolojik hastalıklar, sıklıkla nöronlarda kayıp veya progresif hasar nedeniyle oluşur. Son yıllarda kök hücre teknikleri ile gerek nöron, gerekse gliaların üretilmesi mümkün olmuş, bu gelişmelere paralel olarak da Parkinson, stroke, kas hastalıkları gibi pek çok nörolojik hastalığın tedavisinde kullanım çalışmaları başlamıştır. Bu yazıda, çocukluk döneminde çeşitli nörolojik hastalıkların tedavisinde hücre tedavilerinin rolü tartışılmıştır.

Anahtar kelimeler: Kök hücre tedavisi, nörolojik hastalıklar, çocukluk dönemi.

Giriş

Kök hücre tedavisinin, beyin ve spinal kordu etkileyen pek çok hastalığın tedavisinde, gerek etkilenen nöron ve gliaların yenilenmesinde, gerekse nöroproduksiyonda önemli rol oynayacağı düşünülmektedir. Bu uygulama için embriyonik kök hücreler, fetal veya erişkin sinir sistemi kaynaklı hücreler veya diğer organlardan elde edilebilen kök hücreler kullanılabilir¹. Ancak bu hücrelerin insan kaynaklı olmaları önerilmektedir. Kök hücre



tedavilerinin doğru geliştirilebilmesi için öncelikle hastalığın patolojisinin ve sinir sisteminin hangi bölgelerinde ağırlıklı olarak hangi tip hücrelerin etkilendiğinin iyi bilinmesi gerekir. Tedavinin etkin olabilmesi için, farklı hastalık gruplarında farklı hücre tipleri ve nöroproduktif moleküllerin kullanılması gerekir. Bazı durumlarda, endojen santral sinir sistemindeki kök hücrelerin uyarılması yararlı ve yeterli olabilirken, bazı hastalık durumlarında ise in vitro kök hücrelerinden elde edilen uyarılmış hücrelerin transplante edilmesi gerekir. Bu ve benzeri çalışmalar, bilimsel çevrelerde fizibilite, riskler, etik kurallar gibi pek çok konuda tartışmalara neden olmaktadır. Son yıllarda özellikle endojen kök hücrelerin uyarılması ve düzenlenmesi ile bu hücreler tarafından üretilen nöron ve glial hücrelerin ölümlerinin önlenmesi yönünde çalışmalar yapılmaya çalışılmaktadır^{1,2}. Bu çalışmada, çocukluk çağında çeşitli nörolojik hastalıkların tedavisinde kök hücre tedavilerinin endikasyonları ve sonuçları güncel literatür bilgileri ışığında gözden geçirilmiştir.

Parkinson Hastalığı

Parkinson hastalığında özellikle nigrostriatal dopamin içeren nöronlarda hasar olmasına karşın, daha az oranda non-dopaminerjik nöronların da hasarlandığı gösterilmiştir. Klinikte ana bulgular rijidite, tremor, bradikinezi ve postural instabilitedir. Oral L-Dopa ve dopamin reseptör agonistleri gibi ilaçlar ve derin beyin stimülasyonu gibi tedaviler etkili olabilmekte ancak, ilaçların yan etkileri nedeniyle kısıtlılıklar olmakta, ayrıca nörodejenerasyonun devam etmesi nedeni ile bir süre sonra bu ilaçların etkinliği azalmaktadır. Kök hücre bazlı tedavilerin uzun dönemde semptomları iyileştirme ve hastalığın ilerlemesinde etkili olabileceği düşünülmektedir. Bazı klinik çalışmalarda insan fetal dopaminerjik nöronların transplantasyonu ile bazı hastalarda uzun süreli iyileşme gösterilmiştir³. Embriyojenik kök hücreler veya kemik iliği veya fetal beyin hücrelerinden elde edilen hücreler ile yapılan çalışmalar umut vericidir. Ancak bu tedavilerin insanlar üzerinde fonksiyonel sonuçları henüz açık değildir. Deneysel hayvan modellerinde etkinlikleri tam olarak gösterilememiştir. Tedavinin etkin olabilmesi için substantia nigradaki dopaminerjik nöronların fazla sayıda üretilmesi gerekir. Hayvan modellerinde embriyonik kök hücrelerden elde edilen dopaminerjik nöronların fazla uzun ömürlü olmadıkları görülmektedir. Ayrıca nakil işleminin beyin tek bir alanına yapılması yeterli değildir. Uygun alanların seçilebilmesi için preoperatif görüntüleme yöntemlerinin geliştirilmesi gerekir. Nöron ölümünü engellemek için olası bir tedavi yöntemi de glial-cell-line-derived neurotrophic factor (GDNF) gibi nöroproduktif molekül sentezi yapabilen insan kök hücre transplantasyonu olabilir^{4,5}.

Strok (İnme)

Serebral arterlerin tıkanması sonucu oluşan fokal iskemi, nöron ve glial hücrelerde kayıp ve bunların sonucunda motor, duysal ve kognitif bozukluk oluşmasıdır. Fetal beyin, nöroepitelyel veya teratokarsinoma hücreleri, kemik iliği veya umbilikal kord gibi çeşitli kaynaklardan elde edilen hücrelerin transplantasyonu ile hayvanlarda ve bir insan çalışmasında iyi sonuçlar alınabileceği gösterilmiştir³. Çoğu vakada greftler hücre yaşamı ve fonksiyonu için gerekli olan faktörleri aktive ederek etkili olmaktadır. Ancak klinik olarak etkinliğin olabilmesi için kök hücrelerin ölü nöronların yerine geçmesi, akson remiyelinizasyonu yapmaları ve hasarlı nöronal devreleri onarmaları gerekir⁶. İlginç olan, hayvan modellerinde, hayvanın kendi nöral kök hücrelerinin zaman içinde hasarlı nöronların bir kısmının yerini alabildiği, stroktan aylar sonra oluşan yeni striatal nöronların hasarlanmanın olduğu bölgeye doğru göç ettiği gösterilmiştir^{3,7}. Son zamanlarda tedavide hastanın kendi kök hücrelerinin uyarılması (endojen nörogenez) üzerine çalışmalar yapılmaktadır.

Huntington Hastalığı

Kore ve progresif demansla karakterize fatal bir hastalıktır. Striatal nöronların ölümü nedeniyle oluşur. Kök hücre tedavisinin hedefi, striatal nöronların yerine geçerek ve bu hücrelerin yıkımını önleyerek beyin fonksiyonlarının korunmasıdır. Hayvan modellerinde ve bazı insan çalışmalarında fetal striatal nöronlar kullanılarak bir miktar iyileşme olduğu gösterilmiştir³. Buna karşılık, kök hücre bazlı yaklaşımlar henüz emekleme aşamasındadır ve hayvanlarda striatal nöral devrelerin onarıldığı gösterilememiştir^{8,9}. Kök hücreleri kullanarak dokuya trofik faktörlerin aktarımı ve nöroproteksiyon daha ulaşılabilir hedefler olarak görülmektedir.

Amyotrofik Lateral Skleroz

Ağırlıklı olarak spinal korddaki, daha az oranda da korteks ve beyin sapındaki motor nöronların dejenerasyonu nedeniyle oluşan bir hastalıktır. Hızlı ilerleyen kas güçsüzlüğü, kas atrofisi ve ölüm görülür. Efektif bir tedavisi yoktur. Tedavi için üst ve alt motor nöronların fonksiyonları korunmalı ve yeni oluşan nöronlar nöral devrelerin integrasyonunu sağlamalıdır. Çeşitli çalışmalarda embriyonik kök hücre ve fetal beyin hücreleri kullanılarak alt motor nöronların üretilebileceği in vitro olarak gösterilmiştir^{3,10,11}. Ancak bu nöronların nöral devreyi düzeltebileceği ve motor fonksiyonları onarabileceği gösterilememiştir. Sıçan çalışmalarında

insan embriyonik gen hücreleri serebrospinal sıvı yoluyla verildiğinde, spinal kord yoluyla migrate oldukları ve muhtemelen nöroproteksiyon aracılığıyla bir miktar motor iyileşmenin gerçekleştiği gösterilmiştir¹². Yine bir çalışmada, GDNF salgılayan insan kortikal progenitörleri sıçan spinal korduna verilmiş ve nörotropik faktör salgıladığı gösterilmiştir¹³.

Spinal Müsküler Atrofi ve Kas Hastalıkları

Spinal müsküler atrofi (SMA) motor nöronları etkileyen herediter, dejeneratif hastalıklardır. Hastaların tedavisinde özellikle 2 strateji üzerinde durulmaktadır: 1) Genetik tedavi, 2) Sellüler replasman tedavisi.

SMA'da kök hücre tedavileri üzerinde çalışmalar sürse de, öncelikle prelinik çalışma ve metodolojik çalışmaların ilerletilmesi gerekir. Transplantasyonun hedefi, yok olan motor nöronların yerinin alınması ve salgılanan nöroprotektif faktörler ile endojen motor nöronların desteklenmesidir. In vitro çalışmalarda, kök hücre kaynaklı motor nöronların aksonlar ve kas-sinir kavşağında başarılı olduğu gösterilmiştir^{14,15}. Bazı ratlarda kök hücre transplantasyonu sonrası aksonlarda büyüme ve bir miktar klinik iyileşme saptanmıştır¹⁶. Ancak, SMA hastalarından elde edilen indüklenmiş pluripotent kök hücreler, kültürlerde vahşi tip motor nöronlarla karşılaştırıldığında belirgin defisitler göstermişlerdir. Hastalığın fare modelinde spinal korddan derive nöral kök hücreler kullanıldığında klinikte orta derecede düzelme saptanmıştır¹⁷. Bu raporlar sonucunda kök hücre transplantasyonu bir tedavi seçeneği olarak kabul edilmesine rağmen, bu tedavinin başarılı bir şekilde uygulanması için öncelikle bazı zorlukların aşılması gerekmektedir. Tedavi başarısı, oluşturulan kök hücre sayısının fazla olması, sinir sisteminin doğru noktalarına başarıyla yerleştirilmesi, akson, sinaps ve hedef kas üzerinde doğru sinyalleri verebilmesi ile mümkündür. Sonuçta bu tedavi stratejisinin insanlarda SMA tedavisinde pratik bir yaklaşım olma olasılığı hala belirsizliğini korumaktadır.

Diğer kas hastalıklarında da durum pek farklı değildir. İskelet kası satellit hücreleri dokuya spesifik kök hücrelere örnektir. Kas hasarı nedeniyle uyarıldıklarında myositleri oluşturur ve hasarı onarırlar¹⁸. Hayvan Duchenne muskuler distrofi modellerinde, normal donörden elde edilen satellit hücreler veya onarılmış olog hücreler transplante edildiğinde normal veya normale yakın distrofin salgılandığı gösterilmiştir¹⁹. Ancak bu durumun hücre siklusü üzerindeki etkisi ve devamlılığı açık değildir. Alternatif bir yol olarak insan embriyonik kök hücreleri ve indüklenmiş pluripotent kök hücreleri de kullanılabilir. Ancak birtakım etik sorunlar yanında uzun dönem immünespresif tedavi kullanımının getireceği yan etkiler de

sorun oluşturmaktadır²⁰. Bu konuda çalışmalar devam etmekle birlikte, henüz kesin sonuçlar alınmamıştır.

Multipl Skleroz

Aksonların çevresindeki myelin kılıfında inflamasyonun indüklediği destrüksiyon nedeniyle oluşur. Tutulumun yerine göre çeşitli nörolojik defisitler görülür. Fonksiyonel bozulmanın önemli nedeni, akut inflamasyon veya kronik demiyelinizasyon sonucu olan akson kaybıdır. İmmunmodülatuar ve immüsupresif tedaviler kısmen etkilidir²².

Miyelin üreten oligodendrosit progenitör hücreler yetişkin insan beyinde bol miktarda bulunmaktadır. Hastalığın erken dönemlerinde spontan remyelinizasyon görülebilir. Oligodendrosit progenitör hücrelerin kronik demiyelinizasyon alanlarında da bulunduğu gösterilmiştir²¹. Araştırmaların önemli bölümü bu hücrelerin remyelinizasyonunu arttırmak ve myelin üreten hücrelerdeki problemi çözmeye yöneliktir. Son yıllarda hastalarda endojen oligodendrosit progenitör hücrelerin matürasyonunu engelleyen hyaluronan birikimi olduğu gösterilmiştir²².

Remyelinizasyon hücre transplantasyonu başka bir tedavi seçeneğidir. Hayvan çalışmalarında insan erişkin ve embriyonik kök hücrelerinin transplantasyonu sonrası fare beyini ve spinal kordunda myelinizasyonun başladığı gösterilmiştir. Ancak işlem sonrası gelişen ağır inflamatuvar yanıt kısıtlılıklara neden olmaktadır²³. Tedavi modalitelerinin sadece demiyelinizasyon alanlarına yönlendirilmesi ile etkinliğin daha iyi ve uzun süreli olabileceği ve yan etkilerin azalacağı düşünülmektedir.

Spinal Kord Lezyonları

Spina kordda asendan ve desendan aksonal yolakta nöron ve glia kaybı, inflamasyon ve demiyelinizasyon nedeniyle çeşitli nörolojik bulgular gelişir. Hasarlanan bölgenin altında motor ve duysal kayıp ve otonomik disfonksiyon görülür. Tedavide steroidler sıklıkla kullanılmasına rağmen etkinliği sınırlıdır. Kök hücre transplantasyonu sonrası trofik faktörlerin sekresyonu ve aksonların remyelinizasyonu nedeniyle fonksiyonel iyileşme olabileceği gösterilmiştir. Farenin hasarlanmış spinal korduna insan nöral kök hücrelerinin verilmesinden sonra yeni nöronların ve oligodendrositlerin geliştiği, bunun da bir miktar fonksiyonel iyileşmeye neden olduğu gösterilmiştir²⁴. Transplantasyon sonrası hücre farklılaşması kontrol edilemezse birtakım yan etkiler görülmektedir. Transplantasyon sonrası astrositik

diferansiyasyon ve aberran aksonal dallanma, uyaran hipersensitivitesine neden olabilmektedir²⁵.

Kısa dönemde en gerçekçi tedavi modalitesi endojen oligodendrosit progenitör hücrelerin kullanımı gibi görülmektedir. Spinal kord hasarlanmasının kemik iliği veya umbilikal kord kökenli kök hücre transplantasyonu ile tedavisi konusunda ülkemiz kaynaklı yayınlar da mevcuttur²⁶⁻²⁹.

Serebral Palsi

Çocuklarda kronik motor dizabiteye neden olan bir durumdur. Prenatal, perinatal ve postnatal nedenlere bağlı olarak gelişebilir. Son yıllarda prematüre bakımındaki ilerlemeler nedeniyle insidansı giderek artmaktadır. Kök hücre tedavisinde iskemik strok benzeri yaklaşımlar denenmektedir. Ancak bu çalışmaların sayısı ve sonuçları kısıtlıdır³⁰.

Yenidoğan fare modelinde insan nöral kök hücreler intraparenkimal veya intraventriküler olarak verildiğinde, bu hücrelerin lezyon sahasına doğru ilerlediği ve hasarlı nöronların yerini aldığı görülmüştür³⁰. Yine çeşitli hayvan çalışmalarında, insan umbilikal kord kaynaklı kök hücreler ve mezenkimal kemik iliği hücreleri de kullanılmıştır³¹. Ancak, kök hücre naklinin akut santral sinir sistemi hasarlarındaki etkinliği gösterilmesine rağmen, serebral palsy gibi kronik nöron hasarındaki etkinliği açık değildir.

Lizozomal Depo Hastalıkları

Bu hastalık grubu içinde normal lizozomal fonksiyonların çeşitli nedenlerle bozulması sonucu ortaya çıkan 50 kadar farklı hastalık incelenmektedir. Hastalar hafif mental retardasyondan hızlı ilerleyen ve erken yaşlarda ölümle sonlanan ağır vakalara kadar pek çok farklı klinik bulguları gösterebilirler. Tedaviyle ilgili çalışmalar genelde eksik olan enzimin yerine konulması üzerinedir. 1980'li yıllarda ilk kemik iliği transplantasyon çalışmaları Hurler hastalarında başlamış, bunu hızla diğer çalışmalar izlemiştir³².

Mukopolisakkaridoz (MPS) Tip 1 (Hurler Hastalığı)

Alfa-iduronidaz eksikliği nedeniyle olur. Transplantasyon sonrası viseromegalide azalma, kardiyak fonksiyonlarda ve havayolu obstruksiyonunda düzelme gösterilmiştir. Ancak nörolojik bulgular genelde aynı kalmaktadır. Kemik deformiteleri gerilememekle birlikte

progresyonu yavaşlar. Özellikle 18 aydan önce ve nörolojik bulgular gelişmeden yapılırsa daha etkili olmaktadır³³.

MPS Tip 2 (Hunter Hastalığı)

İduronat-sulfataz eksikliği söz konusudur. Mevcut klinik veriler transplantasyon ile nörolojik bulgularda iyileşme olmadığını göstermektedir³⁴.

MPS Tip 3 (Sanfilippo Sendromu)

Tip A'da (heparan sulfataz eksikliği) transplantasyon sonrası nörolojik bulguların ilerlemesinde değişiklik olmamaktadır. Benzer bulgular Tip 3B'de de (N-asetil-glikozaminidaz eksikliği) gösterilmiştir^{35,36}.

MPS Tip 4 (Morquio Sendromu)

N-asetilgalaktozamin-4-sulfataz eksikliği nedeniyle primer olarak kemik bulguları görülür. Transplantasyondan sonra genelde düzelme olmaz veya minimal düzelme bulguları gösterilmiştir³⁷.

MPS Tip 6 (Maroteaux-Lamy Sendromu)

Aril sulfataz B eksikliği nedeniyle oluşur. Transplantasyon yapılan çocuklarda organomegali ve kardiyak fonksiyonlarda düzelme, yaşam süresinde uzama ve zekanın bozulmadığı görülür. Kemik bulgularında değişiklik olmaz³⁸.

Gaucher Hastalığı

En sık görülen lizozomal depo hastalığıdır. Glikoserebrosidaz eksikliği nedeniyle görülür. Non-nöronopatik form olan tip 1'de transplantasyon ile klinik bulgular düzelmektedir. Nörolojik bulguların olduğu tip 2'de ise periferik bulgular düzelmekle birlikte santral sinir sistemi bulgularında değişiklik olmamaktadır³⁴.

Hastalığın geç başlangıçlı formu olan tip 3'de ise, periferik bulguların düzeldiği, ancak nörolojik bulgularda belirgin bir değişiklik olmadığı görülmüştür. Tip 1 hastalarında halen ilk tedavi seçeneği enzim replasman tedavisidir. Tip 2 ve tip 3'de yararlılığı açık değildir^{34,39}.

Metakromatik Distrofi

Aril sülfataz A eksikliği nedeniyle görülür. Transplantasyondan sonra nöropsikiyatrik fonksiyonlarda stabilizasyon olmakla birlikte, periferik sinir disfonksiyonu ve serebellar bozulmanın devam ettiği gösterilmiştir. Transplantasyonun zamanına karar verilmesi önemlidir. Önerilen en uygun zaman hastanın presemptomatik olduğu dönemdir. Ancak hastalığın en sık görülen formu geç infantil form olduğu için genellikle hastaların transplantasyon şansı azdır⁴⁰.

Son yıllarda yukarıdaki hastalıklar dışında Alzheimer, çeşitli beyin tümörleri, Bazı epilepsi tipleri, Pelizaes–Merzbacher gibi dismyelinizan hastalıklar, Friedreich ataksisi, Rett, Angelman, Prader-Willi sendromu gibi pek çok nörolojik hastalıkta da kök hücre nakli denenmektedir^{2,41,42}.

Sonuç

Kök hücre transplantasyonu çeşitli nörolojik hastalıklarda terapotik yaklaşımın bir ögesi olarak kullanılabilir. Yararlı olabilmesi ancak, doğru hasta gruplarında, doğru zamanda ve uygun hücre tiplerinin kullanımı ile mümkündür. Son yıllarda kök hücre teknikleri ile gerek nöron, gerekse gliaların üretilmesi mümkün olmuş, bu gelişmelere paralel olarak da Parkinson, stroke, kas hastalıkları gibi pek çok nörolojik hastalığın tedavisinde kullanım çalışmaları başlamıştır.

Kaynaklar

1. Lindvall O, Kokaia Z. Stem cells for the treatment of neurological disorders. *Nature*. 2006; 441:1094-96.
2. Kishk N, Abokrysha N. Stem Cell in Neurological Disorders. *Stem Cells in Clinic and Research* 2011: 363-400.
3. Lindvall O, Kokaia Z, Martinez-Serrano A. Stem cell therapy for human neurodegenerative disorders-how to make it work. *Nature Med*. 2004; 10(Suppl):42-50.
4. Dezawa M, Kanno H, Hoshino M, Cho H, Matsumoto N, Itokazu Y et al. Specific induction of neuronal cells from bone marrow stromal cells and application for autologous transplantation. *J Clin Invest*. 2004; 113:1701-10.
5. Takagi Y, Takahashi J, Saiki H, Morizane A, Hayashi T, Kishi Y et al. Dopaminergic neurons generated from monkey embryonic stem cell function in a Parkinson primate model. *J Clin Invest*. 2005; 115:102-9.

6. Ikeda R, Kurokawa MS, Chiba S, Yoshikawa H, Ide M, Tadokoro M et al. Transplantation of neural cells derived from retinoic acid-treated cynomolgus monkey embryonic stem cells successfully improved motor function of hemiplegic mice with experimental brain injury. *Neurobiol Dis.* 2005; 20:38-48.
7. Thored P, Arvidsson A, Cacci E, Ahlenius H, Kallur T, Darsalia V et al. Persistent production of neurons from adult brain stem cells during recovery after stroke. *Stem Cells.* 2006; 24:739-47.
8. Ryu JK, Kim J, Cho SJ, Hatori K, Nagai A, Choi HB 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.
9. McBride JL, Behrstock SP, Chen EY, Jakel RJ, Siegel I, Svendsen CN et al. Human neural stem cell transplants improve motor function in a rat model of Huntington's disease. *J Comp Neurol.* 2004; 475:211-9.
10. Wichterle H, Lieberam I, Porter JA, Jessell TM. Directed differentiation of embryonic stem cells into motor neurons. *Cell.* 2002; 110:385-97.
11. Li XJ, Du ZW, Zarnowska ED, Pankratz M, Hansen LO, Pearce RA et al. Specification of motoneurons from human embryonic stem cells. *Nature Biotechnol.* 2005; 23:215-21.
12. Kerr DA, Lladó J, Shambloott MJ, Maragakis NJ, Irani DN, Crawford TO et al. Human embryonic germ cell derivatives facilitate motor recovery of rats with diffuse motor neuron injury. *J Neurosci.* 2003; 23:5131-40.
13. Klein SM, Behrstock S, McHugh J, Hoffmann K, Wallace K, Suzuki M et al. GDNF delivery using human neural progenitor cells in a rat model of ALS. *Hum Gene Ther.* 2005; 16:509-21.
14. Gao J, Coggeshall RE, Chung JM, Wang J, Wu P. Functional motoneurons develop from human neural stem cell transplants in adult rats. *Neuroreport.* 2007; 18:565-9.
15. Deshpande DM, Kim YS, Martinez T, Carmen J, Dike S, Shats I. Recovery from paralysis in adult rats using embryonic stem cells. *Ann Neurol.* 2006; 60:32-44.
16. Corti S, Nizzardo M, Nardini M, Donadoni C, Salani S, Ronchi D et al. Neural stem cell transplantation can ameliorate the phenotype of a mouse model of spinal muscular atrophy. *J Clin Invest.* 2008; 118: 3316-30.
17. Corti S, Nizzardo M, Nardini M, Donadoni C, Salani S, Ronchi D et al. Embryonic stem cell-derived neural stem cells improve spinal muscular atrophy phenotype in mice. *Brain.* 2010; 133:465-81.
18. Tedesco FS, Dellavalle A, Diaz-Manera J, Messina G, Cossu G. Repairing skeletal muscle: regenerative potential of skeletal muscle stem cells. *J Clin Invest.* 2010; 120:11-30.
19. Benchaouir R, Meregalli M, Farini A, D'Antona G, Belicchi M, Goyenvalle A et al. Restoration of human dystrophin following transplantation of exon-skipping-engineered DMD patient stem cells into dystrophic mice. *Cell Stem Cell.* 2007; 1:646-57.

20. Pleasure D. Advances in translational research in neuromuscular diseases. *Arch Neurol.* 2011; 68:429-33.
21. Windrem MS, Nunes MC, Rashbaum WK, Schwartz TH, Goodman RA, McKhann G 2nd et al. Fetal and adult human oligodendrocyte progenitor cell isolates myelinate the congenitally dysmyelinated brain. *Nature Med.* 2004; 10:93-7.
22. Back SA, Tuohy TM, Chen H, Wallingford N, Craig A, Struve J et al. Hyaluronan accumulates in demyelinated lesions and inhibits oligodendrocyte progenitor maturation. *Nature Med.* 2005; 11:966-72.
23. Pluchino S, Quattrini A, Brambilla E, Gritti A, Salani G, Dina G et al. Injection of adult neurospheres induces recovery in a chronic model of multiple sclerosis. *Nature.* 2003; 422: 688-94.
24. Cummings BJ, Uchida N, Tamaki SJ, Salazar DL, Hooshmand M, Summers R et al. Human neural stem cells differentiate and promote locomotor recovery in spinal cord-injured mice. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2005; 102:14069-74.
25. Hofstetter CP, Holmström NA, Lilja JA, Schweinhardt P, Hao J, Spenger C et al. Allodynia limits the usefulness of intraspinal neural stem cell grafts; directed differentiation improves outcome. *Nature Neurosci.* 2005; 8:346-53.
26. Ozdemir M, Attar A, Kuzu I, Ayten M, Ozgencil E, Bozkurt M et al. Stem cell therapy in spinal cord injury: in vivo and postmortem tracking of bone marrow mononuclear or mesenchymal stem cells. *Stem Cell Rev.* 2012; 8:953-62.
27. Karaoz E, Kabatas S, Duruksu G, Okcu A, Subasi C, Ay B et al. Reduction of lesion in injured rat spinal cord and partial functional recovery of motility after bone marrow derived mesenchymal stem cell transplantation. *Turk Neurosurg.* 2012; 22:207-17.
28. Kaner T, Karadag T, Cirak B, Erken HA, Karabulut A, Kiroglu Y et al. The effects of human umbilical cord blood transplantation in rats with experimentally induced spinal cord injury. *J Neurosurg Spine.* 2010; 13:543-51.
29. Erdogan B, Bavbek M, Sahin IF, Caner H, Ozen O, Denkbas EB et al. Fetal allogeneic umbilical cord cell transplantation improves motor function in spinal cord-injured rats. *Turk Neurosurg.* 2010; 20:286-94.
30. Chen A, Siow B, Blamire AM, Lako M, Clowry GJ. Transplantation of magnetically labeled mesenchymal stem cells in a model of perinatal brain injury. *Stem Cell Res.* 2010; 5:255-66.
31. Carroll JE, Mays RW. Update on stem cell therapy for cerebral palsy. *Expert Opin Biol Ther.* 2011; 11:463-71.
32. Malatack JJ, Consolini DM, Bayever E. The status of hematopoietic stem cell transplantation in lysosomal storage disease. *Pediatr Neurol.* 2003; 29:391-403.

33. Hoogerbrugge PM, Brouwer OF, Bordigoni P, Ringden O, Kapaun P, Ortega JJ et al. (for the European group for bone marrow transplantation). Allogeneic bone marrow transplantation for lysosomal storage disease. *Lancet*. 1995; 345:1398-402.
34. Parkman R, Crooks G. Bone marrow transplantation for metabolic diseases. *Immunol Allergy Clin North Am*. 1996; 16:429-38.
35. O'Brien JS, Miller AL, Loverde AW, Veath ML. Sanfilippo disease type B: enzyme replacement and metabolic correction of cultured fibroblasts. *Science*. 1973; 181:753-5.
36. Shapiro EG, Lockman LA, Balthazor M, Krivit W. Neurophysiological outcomes of several storage diseases with and without bone marrow transplantation. *J Inher Metab Dis*. 1995; 18:413-30.
37. Kato S, Yabe H, Yabe M, Hoshi N, Kimura M, Noguchi K et al. Bone marrow transplantation in children. *Tokai J Exp Clin Med*. 1986; 11:43-7.
38. Krivit W. Maroteaux-Lamy Syndrome (Mucopolysaccharidosis Type VI): treatment by allogeneic bone marrow transplantation in 6 patients and potential for autotransplantation bone marrow gene insertion. *Int Pediatr*. 1992; 7:47-52.
39. Wraith MB. Advances in the treatment of lysosomal storage diseases. *Dev Med Child Neuro*. 2001; 43: 639-46.
40. Krivit W, Lockman LA, Watkins PA, Hirsh J, Shapiro EG. The future for treatment by bone marrow transplantation for adrenoleukodystrophy, metachromatic leukodystrophy, globoid cell leukodystrophy and Hurler syndrome. *J Inher Metab Dis*. 1995; 18:398-411.
41. Han SSW, Willims LA, Eggen C. Constructing and deconstructing stem cell models of neurological diseases. *Neuron*. 2011; 70: 626-44.
42. Sanberg P, Eve DJ, Cruz LE, Borlongan CV. Neurological disorders and the potential role for stem cells as a therapy. *Br Med Bull*. 2012; 101:163-81.

Correspondence Address / Yazışma Adresi

M. Özlem Hergüner
Çukurova Üniv. Tıp Fakültesi
Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı
Adana, Turkey
e-mail: oherguner@hotmail.com