

الخلايا الجذعية في علاج الإصابات العصبية الطرفية

د. صفاء دلا* ، علا رجب** ، ولاء عبد الله***

* (كلية الصيدلة ، جامعة المنارة

البريد الإلكتروني: safaadalla@hotmail.de)

الملخص

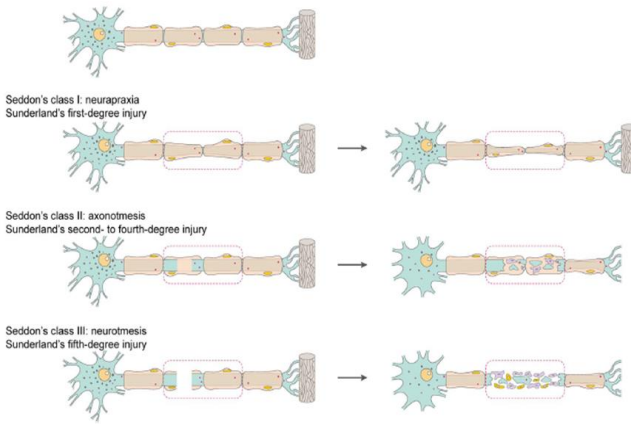
تعتبر الإصابات العصبية الطرفية تعقيد طبي جوهري بدون خيارات علاجية مقنعة. على الرغم من التطور الهائل في مجال الجراحات المجهرية، بعض النماذج من الإصابات العصبية الشديدة لا يمكن أن تعالج بدون أن تسبب جهد للعصب المصاب. بالتالي، فإن الدراسات الحالية قد ركزت على التطبيقات الحديثة لعلاج الإصابات العصبية الطرفية باستخدام الطعوم العصبية المهندسة نسيجياً. الخلايا الجذعية بقدرتها على التمايز للعديد من النماذج الخلوية حملت حلول واعدة لعلاج الإصابات العصبية الطرفية. في هذا المقال سوف نناقش استخدام الخلايا الجذعية في علاج الإصابات العصبية الطرفية وإعادة هندسة النسيج العصبية من خلال الطعوم العصبية الحاوية على هذه الخلايا. **كلمات مفتاحية** - خلايا جذعية، جهاز عصبي طرفي، إصابة عصبية، طعم عصبي.

1. مقدمة

يتم تصنيف إصابات الأعصاب الطرفية وخاصة الإصابة الرضحية وفقاً لمجموعة متنوعة من الفئات أو الدرجات من قبل علماء الأعصاب والجراحين للمساعدة في التشخيص والعلاج. قدم جراح الأعصاب Herbert Seddon في عام 1943 نظام تصنيف ووصف ثلاث فئات من إصابات شلل مؤقت للعصب، تمزق المحور العصبي، أو تهتك العصب (الشكل 1) - بالاعتماد على شدة إصابة العصب، ومن التعافي والإنذار. يعد الشلل المؤقت للعصب (النوع الأول) الذي يعرف بأنه إصابة عصبية ناتجة عادةً عن الإزالة البؤرية للميالين و/أو نقص التروية، أخف أنواع إصابات الأعصاب الطرفية، حيث يتم حظر توصيل النبضات العصبية في المنطقة المصابة، ويتم فقد الاتصال الحركي والحسي، ولكن تبقى جميع الهياكل المورفولوجية لجذع العصب مثل غمد الليف العصبي، الظهارة العصبية وغلاف العصب سليمة. لا يحدث تنكس Wallerian نظراً لعدم انفصال المحور العصبي عن الجسم في الشلل المؤقت. يحقق العصب المحيطي المصاب عموماً الشفاء التام

تعد إصابة العصب الطرفي مشكلة سريرية عامة بمعدل حدوث يقدر بـ 13.9 - 23 لكل 10.000 شخص في السنة، على عكس الأعصاب في الجهاز العصبي المركزي للأعصاب في الجهاز العصبي المحيطي بعض القدرات التجديدية التلقائية بعد إصابة العصب [4]. وفقاً لذلك فإن شدة وعواقب الاعتلال العصبي الناجم عن إصابة الأعصاب المحيطية مرنة بشكل عام. قد يتعافى المرضى الذين يعانون من إصابات خفيفة في الأعصاب الطرفية، في حين أن المرضى الذين يعانون من إصابات شديدة في الأعصاب الطرفية وعيوب طويلة في الأعصاب غالباً ما يعانون من ضعف في وظائف الأعصاب الحسية واللاإرادية ويحتاجون إلى جراحات إصلاح الأعصاب الطرفية. هذه الجراحات تتسبب في عبء اقتصادي مفرط بالإضافة إلى أنها تسبب ضغط وإجهاد للعصب المعالج [4].

الدرجة الرابعة لا يتبقى سوى الظهارة العصبية سليمة - تضعف استمرارية المحور العصبي، الغلاف الليفى العصبي والظهارة. تتوافق إصابة Sunderland من الدرجة الخامسة مع التهتك العصبي في تصنيف Seddon وتمثل أعلى درجة من إصابة الأعصاب مع وجود خلل كامل في الأعصاب. لتجنب التوتر الزائد تتطلب الإصابات الشديدة للأعصاب المحيطية مع وجود فجوات عصبية طويلة زرع طعم عصبي للتدخل الجراحي بدلاً من الرفو العصبي (خيطة) [11].



الشكل 1 . تمثيل تخطيطي لتصنيف إصابة العصب المحيطي، تصنف شدة إصابة العصب المحيطي على أنها من الدرجة الأولى (شلل مؤقت) ، من الدرجة الثانية (تمزق المحور) أو الدرجة الثالثة (تهتك عصبي) من قبل Seddon ومن الدرجة الأولى إلى الخامسة من قبل Sunderland.

II. المعالجة بالطعوم العصبية المهندسة نسيجياً لإصابة العصب الطرفي

يعتبر زرع طعم عصبي ذاتي المعيار الذهبي لعلاج إصابات الأعصاب الطرفية الشديدة. على أية حال لتطبيق الطعوم العصبية الذاتية العديد من العيوب الحرجة والتي لا يمكن التغلب عليها كالتضحية بعصب سليم للمتبرع، المصادر المحدودة للأعصاب، المراضة الموضعية للمتبرع وتطابق أعصاب المتبرع. قد تحل عملية زرع الطعوم العصبية الغريبة مشكلة المصادر المحدودة، ولكنها قد تسبب مشاكل مناعية

لتوصيل الأعصاب ووظيفتها على الرغم من أن عملية التعافي قد تكون شديدة التباين من ساعات وأيام إلى أسابيع أو حتى بضعة أشهر. يعد التمزق المحوري (النوع الثاني) نوع أكثر خطورة نسبياً من إصابات الأعصاب المحيطية وعادة ما ينتج عن الانضغاط، التمدد أو التصادم. يكون غمد العصب سليماً في التهتك المحوري العصبي، بينما تكون الظهارة العصبية وغمد الليف العصبي مصابين. يفصل المحور العصبي عن الجسم ويتمزق المحور العصبي والغمد النخاعي؛ يحدث تنكس Wallerian في جذع المحور البعيد عن موقع الإصابة في غضون 24-36 ساعة بعد إصابة العصب المحيطي، ويحدث عجز حسي وحركي، وكذلك فشل في التوصيل العصبي بعيداً عن موقع الإصابة في هذه الدرجة من إصابة العصب. يمكن توقع التعافي الوظيفي إذا احتفظ جذع العصب المصاب بمستوى معين من السلامة البنوية والتنظيم الفيزيولوجي. على أية حال وفي معظم الحالات يكون التجديد الذاتي محدوداً للغاية ويتطلب التدخل الجراحي المناسب. يحدث التهتك العصبي (النوع الثالث) بسبب انقطاع الأعصاب أو السموم العصبية وهو أشد درجات إصابة الأعصاب المحيطية. ينقطع جذع العصب بالكامل في التهتك العصبي بما في ذلك الغمد الليفى العصبي، الظهارة العصبية والغلاف العصبي. يؤدي التهتك العصبي إلى تمزق المحور، غمد النخاعين والأنسجة الضامة ويؤدي هذا إلى إنذار سيء [11].

قام Sunderland عام 1951 بتوسيع تصنيف Seddon خاصة فيما يتعلق بتمزق المحور إلى خمس درجات. تشير إصابة Sunderland من الدرجة الأولى إلى أدنى درجة من إصابة العصب وتكافئ الشلل العصبي المؤقت لـ Seddon. تعادل إصابات Sunderland من الدرجة الثانية، الثالثة والرابعة التمزق المحوري لـ Seddon. في إصابة Sunderland من الدرجة الثانية تبقى أنابيب الغمد الليفى العصبي، الظهارة العصبية والغلاف العصبي سليمة على الرغم من تعطل المحور العصبي. في إصابة Sunderland من الدرجة الثالثة إلى جانب تعطل المحاور في الموقع المصاب، فتفقد أيضاً استمرارية الظهارة والغلاف العصبي، أما في إصابة Sunderland من

كبير كالحاجة الجراحية لجمع خلايا Schwann الذاتية وصعوبة زراعة خلايا Schwann وتوسيعها إلى كمية كافية. على الرغم من أن طريقة زرع خلايا Schwann قد تحسنت وقصر الزمن المطلوب للزرع، إلا أنه لا يزال من الممكن أن يستغرق الأمر أسبوعين للحصول على خلايا Schwann بدرجة عالية من النقاوة للزرع. من ناحية أخرى قد يؤدي استخدام خلايا Schwann الخيفية أو خلايا شوان الأجنبية إلى رفض مناعي مشابه لاستخدام طعم عصبي خيفي أو أجنبي [8]. بالمقارنة مع خلايا Schwann تتمتع الخلايا الجذعية غير المتمايزة بقدرة توسع قوية. يمكن أن تتميز الخلايا الجذعية إلى العديد من الأنواع الخلوية المتخصصة بما فيها خلايا Schwann. بالإضافة إلى ذلك يمكن جمع أنواع مختلفة من الخلايا الجذعية، مثل الخلايا الجذعية المأخوذة من دم الحبل السري بعد الولادة، الخلايا الجذعية لنقي العظم والخلايا الجذعية الدهنية من الطعم الذاتي لتقليل الاستمناح. لذلك تُظهر الخلايا الجذعية إمكانات سريرية كبيرة ويمكن استخدامها كخلايا بذور للحصول على طعم عصبية مهندسة نسيجياً معتمدة على الخلايا [1] ، [9].

III. تطبيقات الخلايا الجذعية في هندسة الأنسجة العصبية

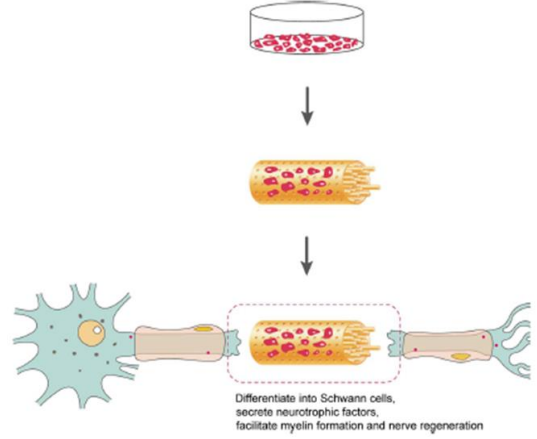
لتوليد ترقيع عصبي معتمد على الخلايا الجذعية يتم عزل الخلايا الجذعية بشكل عام، تربيتها، زيادتها، ودمجها في سقالة تعتمد على المواد الحيوية في المختبر [12]. يتم بعد ذلك خياطة الطعم العصبي المصمم هندسياً إلى الموقع المصاب لسد عيب العصب المحيطي. بعد زرع الطعم العصبي تتميز الخلايا الجذعية إلى خلايا شبيهة بـ SCHWANN، تفرز البروتينات التي يمكن أن تسرع نمو المحور مثل عوامل التغذية العصبية ومكونات المصفوفة الخارج خلوية، توفر بيئة دقيقة مواتية وتعزز تكوين النخاعين وتجديد الأعصاب (الشكل 2) [14]. تم تطبيق الخلايا الجذعية من العديد من المصادر المختلفة في هندسة الأنسجة العصبية، وتم إدخال بعض الخلايا الجذعية المستخدمة على نطاق واسع في الجدول 1.

شديدة. في ظل هذه الظروف ظهرت الطعوم العصبية المهندسة نسيجياً كعلاج فعال للإصابة الشديدة للأعصاب المحيطية [5]. التطعيم العصبي المصمم هندسياً للأنسجة هو طعم عصبي صناعي مصنوع من سقالة قائمة على المواد الحيوية، خلايا بذور وعوامل التغذية العصبية. توفر السقالة القائمة على المواد الحيوية دعم هيكلي فيزيائي لنمو واستطالة الأعصاب المصابة. تعمل خلايا البذور وعوامل التغذية العصبية على تعزيز التأثير العلاجي للسقالة القائمة على المواد الحيوية. تم استخدام مجموعة متنوعة من المواد كالمواد الصناعية مثل حمض البولي غليكوليك، البولي (حمض اللاكتين-كو-غليكوليك)، وكذلك المواد الطبيعية مثل الكيتوزان، فيبروئين الحرير، ومكونات المصفوفة الخارج خلوية، السكريات المتعددة والمواد المعدنية لبناء السقالات العصبية. يتم تطبيق العديد من العوامل التغذوية العصبية مثل عامل نمو الأعصاب، عامل التغذية العصبية المشتق من الدماغ، عامل التغذية العصبية المشتق من السلالة الخلايا الدبقية، عامل التغذية العصبية الهدبية [5]. تُستخدم خلايا Schwann باعتبارها الخلايا الدبقية الرئيسية في الجهاز العصبي الطرفي والخلايا الهيكلية والوظيفية الرئيسية في تجديد الأعصاب الطرفية كخلايا بذور طبيعية. بعد إصابة العصب المحيطي تستجيب خلايا Schwann بشكل تكيفي للانقطاع المحوري وتتحول من حالة عالية النخاعين إلى حالة غير متميزة. تبتلع خلايا Schwann غير المتميزة بقايا المحور والميالين وتشكل مسار تجديد لنمو محور عصبي. علاوة على ذلك تفرز خلايا activated المنشطة مجموعة من السيوكينات كعامل تنخر الورم ألفا، الإنترلوكين-1 ألفا، العامل المثبط لالبيضاخ الدم لتجنيد البالعات وتسهيل هضم البقايا. تفرز خلايا Schwann أيضاً مجموعة من العوامل التغذوية العصبية كعامل نمو الأعصاب، عامل التغذية العصبية المشتق من الدماغ، وعامل التغذية العصبية المشتق من السلالة الخلوية الدبقية لتشجيع بقاء الخلايا العصبية واستطالة المحور العصبي [2]، [3]. على أية حال فإن استخدام خلايا Schwann في الطعوم العصبية المهندسة للأنسجة بعض العيوب المتميزة بشكل

المسخية. بالإضافة إلى ذلك فإن استخدام الخلايا الجذعية الجنينية بطرح جدل أخلاقي. على العكس من ذلك لا تثير الخلايا الجذعية البالغة الخلاف الأخلاقي وتعتبر خلايا بذرية مناسبة في هندسة الأنسجة والطب التجديدي [9].

b. الخلايا الجذعية البالغة

تعد الخلايا الجذعية البالغة أو الجسدية خلايا نادرة وهادئة ذات قدرة محدودة على التجدد الذاتي والتمايز. تم عزل أنواع عديدة من الخلايا السليفة في الأنسجة البالغة مما أدى إلى توسيع مفهوم الخلايا الجذعية وأن جميع الأنسجة لها مقصورة خاصة بها من الخلايا الجذعية كما تكون مسؤولة عن تجديد الخلايا التي تموت داخل عضو معين إما بسبب العمليات الفيزيولوجية أو المرضية [9]. استخدمت العديد من الخلايا الجذعية البالغة (العصبية، الوسيطة لنقي العظم، الدهنية، الأرومية المشتقة من الجلد والمستحثة متعددة القدرات) في إعداد الطعوم العصبية [7]، [6]. تعتبر الخلايا الجذعية المستحثة متعددة القدرات أحدث أنواع الخلايا الجذعية البالغة حيث تم في الآونة الأخيرة تطوير طرائق لإعادة البرمجة المباشرة للخلايا البالغة إلى الخلايا الجذعية المحفزة متعددة القدرات. يتم في هذه العملية علاج الخلايا الناضجة من المريض *In vitro* بجينات "تبطل تمايزها" إلى مرحلة متعددة القدرات [14]. يعتقد أن الخلايا الجذعية المستحثة متعددة القدرات متطابقة مع الخلايا الجذعية الجنينية الطبيعية متعددة القدرات في العديد من النواحي إلا أنها تتميز عن الجنينية بعدم إثارتها للقضايا الأخلاقية المرتبطة بتدمير الأجنة البشرية يسمح هذا النهج بتوليد خلايا خاصة بالمريض من أي سلالة لكن لا يزال من الضروري حل المشاكل المتعلقة بالتعديل الجيني للخلايا المستهدفة قبل اختبار الخلايا الجذعية المحفزة سريرياً. إن فعالية الخلايا الجذعية في التجارب السريرية مرضية على الرغم من أن عدد الحالات السريرية المبلغ عنها ليس كثيراً. على سبيل المثال تلقت مريضة تبلغ من العمر 23 عام مصابة في العصب المتوسط والزندى عملية زرع NeuraGen مليئة بخلايا أرومية مشتقة من الجلد [14].



الشكل 2 . تمثيل تخطيطي لإصلاح أذية الأعصاب الطرفية باستخدام طعم عصبي معتمد على الخلايا الجذعية.

طبقت الخلايا الجذعية الجنينية والخلايا الجذعية البالغة في هندسة الطعوم العصبية.

a. الخلايا الجذعية الجنينية

تعد الخلايا الجذعية الجنينية خلايا متعددة القدرات يمكنها التمايز إلى جميع الطبقات العروسية الجنينية الثلاث وتشكل جميع أنواع الخلايا أو أنسجة الجسم، باستثناء الخلايا الجنينية [10]. يمكن للكريات العصبية *Neurospheres* المشتقة من الخلايا الجذعية الجنينية البشرية أن تتمايز إلى خلايا ذات خصائص مورفولوجية وجزئية لخلايا Schwann وتشكل تداخلات فيزيائية مع المحور العصبي. يؤدي الحقن المجهري المباشر للخلايا السلفية العصبية المشتقة من الخلايا الجذعية الجنينية للفأر في غلاف العصب المحيط كقناة طبيعية بعد قطع 1 سم من العصب الوركي للجرذ إلى تعافي مورفولوجي ووظيفي على نطاق واسع. تعيش الخلايا الجذعية المحقونة وتتمايز إلى الخلايا المكونة للنخاعين لمدة تصل إلى 3 أشهر بعد زرع الخلايا. تنتج خلايا القمة العصبية المستمدة من الخلايا الجذعية الجنينية البشرية مجموعة من العوامل المغذية الفعالة حيوياً، وتحفز نمو العصبونات عند زراعتها بالاشتراك مع الخلايا العصبية في المختبر [13]. على أية حال فإن للخلايا الجذعية الجنينية خصائص سرطانية وقد تؤدي إلى تكوين الأورام

البيولوجية للأعصاب المتوسطة والزندية المصابة قد تم استردادها خلال فترة متابعة مدتها 3 سنوات.

في دراسة أخرى تلقى ما مجموعه 22 مريض يعانون من إصابات العصب المتوسط أو الزندي تطبيق خلايا أحادية النواة لنخاع لنقي العظم ذاتياً في أنابيب سيليكون. مقارنةً بـ 22 مريض آخرين عولجوا بأنابيب سيليكون فارغة فإن للمرضى الذين عولجوا بأنابيب سيليكون مملوءة بخلايا أحادية النواة لنقي العظم وظيفة حركية أفضل وكذلك إحساس وتأثير الألم على الوظيفة بعد عام واحد من الجراحة [14].

IV. الاستنتاجات

على مدى السنوات القليلة الماضية شهدت التكنولوجيا المستخدمة في بناء طعوم الأعصاب المهندسة نسيجياً تقدماً كبيراً. إن دمج الخلايا الجذعية مثل الخلايا الجذعية الجنينية، الخلايا الجذعية العصبية، الخلايا الجذعية الوسيطة للنخاع العظمي، الخلايا الجذعية الدهنية، الخلايا الجذعية الأرومية المشتقة من الجلد، والخلايا الجذعية المحفزة متعددة القدرات عزز التأثيرات العلاجية للطعوم المهندسة نسيجياً. بالإضافة لذلك، الإصابة الشديدة والممتدة للأعصاب الطرفية تؤدي غالباً إلى ضمور عضلي. لذلك يمكن أن تتوسع الخلايا الجذعية من موضع حقنها إلى مواقع الأعصاب المصابة لاستهداف العضلات. لذلك تثير الفعالية الواسعة للخلايا الجذعية المستقبل الواعد للاستخدام السريري واسع النطاق في علاج الإصابات العظمية الطرفية والمركزية.

شكر

نتقدم بجزيل الشكر للأستاذة مرام ربحان أمينة المكتبة في جامعة المنارة لمساعدتها في تأمين المراجع المطلوبة. كما نتقدم بالشكر الكبير لعمادة كلية الصيدلة متمثلة بالذكور محمد هارون سابقاً والدكتورة كندة درويش حالياً لتقديمهم كل التسهيلات اللازمة لإنجاز هذه المقالة.

الجدول 1. تطبيقات الطعوم العصبية الحاوية على الخلايا الجذعية

الخلية	السقالة (المنصة)	التأثير
خلايا القمة العصبية المشتقة من الخلايا الجذعية الجنينية البشرية	قناة أنبوبية مصنوعة من وحدات بلمر مشترك trimethylene carbonate ε-caprolactone	تحفيز تجديد العصب الوركي والتعبير عن الجينات المرتبطة بالإصلاح
الخلايا الجذعية العصبية	قناة كولاجين-حمض الهيالورونيك الحاوية على Neurotrophin-3	تسهيل إعادة تعصيب العصب الوجهي المتضرر
الخلايا الجذعية الوسيطة لنقي العظم	سقالة مصنوعة من ألياف الحرير	تسريع نمو المحور العصبي، زيادة إفراز عوامل النمو التغذوية
خلايا Schwann المشتقة من الخلايا السدوية لنقي العظم	أنبوب نفوذ مليء بالكولاجين ثلاثي الأبعاد	لتسريع تجديد المحاور المقطوعة وللتعافي الوظيفي للأعصاب المصابة
الخلايا الجذعية الوسيطة لنقي العظم	سقالة Chitosan/poly(lactic-co-glycolic acid)	يظهر تعافي أكثر كفاءة للأعصاب في مراقبة الفعالية الحركية
الخلايا الجذعية المتمايزة وغير المتمايزة المشتقة من النسيج الدهني	أنبوب سيليكون يحتوي على جبل كولاجين من النوع 1	يبيد تعافي وظيفي لتجديد العصب الوجهي
الخلايا الجذعية المستحثة متعددة القدرات	أنبوب بلمر متفكك حيوياً ثنائي الطبقة مؤلف من poly ε-caprolactone و Poly l-lactide	تظهر تجديد عصبي أكثر قوة، واستعادة أسرع للوظيفة الحسية

تُظهر نتائج الفحص من اختبار مقياس الضغط، التمييز الثابت من نقطتين، واختبار اللمس مع الخيوط الأحادية، واختبار الفيزيولوجيا الكهربائية والتصوير بالرنين المغناطيسي أن الوظائف

منشورات المؤلف (د. صفاء دلا):

المراجع:

- [1]. Dobler, S., Dalla, S., Wagschal, V., and Agrawal, A.A. (2012). Community-wide convergent evolution in insect adaptation to toxic cardenolides by substitutions in the Na,K-ATPase. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 109:13040–13045.
- [2]. Dalla, S., Swarts, H. G. P., Koenderink, J. B., and Dobler, S. (2013). Amino acid substitutions of Na,K-ATPase conferring decreased sensitivity to cardenolides in insects compared to mammals. *Insect Biochem. Molec. Biol.* 43:1109–1115.
- [3]. Dalla, S. (2015). Analysis of resistance mechanisms in the Na,K-ATPase of cardenolide-adapted insects. *University of Hamburg*.
- [4]. Dalla, S., and Dobler, S. (2016). Gene duplications circumvent trade-offs in enzyme function: Insect adaptation to toxic host plants. *Evolution* DOI: 10.1111/evo.13077.
- [5]. Dalla, S., Baum, M., and Dobler, S. Substitutions in the cardenolide binding site and interaction of subunits affect kinetics besides cardenolide sensitivity of insect Na,K-ATPase. *Insect Biochem. Molec. Biol.* DOI 10.1016/j.ibmb.2017.08.005.
- [6]. Lohr, J., Meinzer, J., Dalla, S., Glüsing, R., & Dobler, S. (2017). The function and evolutionary significance of a triplicated Na,K-ATPase gene in a toxin specialized insect. *BMC Evolutionary Biology* DOI 10.1186/s12862-017-1097-6.
- [7]. Dalla, S., Rajab, O., Abdalla, W. (2021). Stem cells in the treatment of peripheral nerve injury. *Manara journal*.
- [8]. Suliman, M., Dalla, S. (2021). CRISPR technology and its promising use in gene therapy. *Manara journal*.
- [1]. Becker, Alexander, und and James E. Till Ernest A. McCulloch. „Cytological Demonstration of the Clonal Nature of Spleen Colonies Derived from Transplanted Mouse Marrow Cells.“ *Nature*, 1963: 197; 452–4.
- [2]. Brushart TM, Aspalter M, Griffin JW, Redett R, Hameed H, Zhou C. „Schwann cell phenotype is regulated by axon modality and central-peripheral location, and persists in vitro.“ *Exp Neurol*, 2013: 247;272–81.
- [3]. Gage FH, Temple S. „Neural stem cells: Generating and regenerating the brain.“ *Neuron*, 2013: 80;588–601.
- [4]. GR, Evans. „Peripheral nerve injury: A review and approach to tissue engineered constructs.“ *Anat Rec*, 2001: 263;396–404.
- [5]. Gu X, Ding F, Yang Y, Liu J. „Construction of tissue engineered nerve grafts and their application in peripheral nerve regeneration.“ *Prog in Neurobiol*, 2011: 93;204–30.
- [6]. Guo BF, Dong MM. „Guo BF, Dong MM. Application of neural stem cells in tissue-engineered artificial nerve.“ *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2009: 140;159–64.
- [7]. Liu Q, Spusta SC, Mi R, Lassiter RN, Stark MR, Hoke A. „Human neural crest stem cells derived from human ESCs and induced pluripotent stem cells: Induction, maintenance, and differentiation into functional schwann cells.“ *Stem Cells Transl Med*, 2012: 1;266–78.
- [8]. Madduri S, Gander B. „Schwann cell delivery of neurotrophic factors for peripheral nerve regeneration.“ *J Peripher Nerv Syst*, 2010: 15;93–103.
- [9]. McCulloch, Ernest A. and James E. Till. „Perspectives on the Properties of Stem Cells.“ *Nature Medicine*, 2005: 11;1026–8.
- [10]. Rippon HJ, Bishop AE. „Embryonic stem cells.“ *Cell Prolif*, 2004: 37;23–34.
- [11]. Sullivan R, Dailey T, Duncan K, Abel N, Borlongan CV. „Peripheral nerve injury: Stem cell therapy and peripheral nerve transfer.“ *Int J Mol Sci*, 2016: 17;2101.
- [12]. Tian L, Prabhakaran MP, Ramakrishna S. „Strategies for regeneration of components of nervous system: Scaffolds, cells and biomolecules.“ *Regen Biomater*, 2015: 2;31–45.
- [13]. Wang C, Lu CF, Peng J, Hu CD, Wang Y. „Roles of neural stem cells in the repair of peripheral nerve injury.“ *Neural Regen Res*, 2017: 12;2106–12.
- [14]. Yi S, Xu L, Gu X. „Scaffolds for peripheral nerve repair and reconstruction.“ *Exp Neurol*, 2019: 319;1127–61.