

DERLEME

REVIEW

İSKEMİK İNMEDE KÖK HÜCRE TEDAVİLERİ

Birsen İNCE

**İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı,
Beyin Damar Hastalıkları Bilim Dalı, İSTANBUL**

ÖZET

Nörolojik hastalıkların tedavisinde kök hücreler büyük ilgi görmektedir. Ancak teknik ve etik sorunlar henüz tam çözümlenmemiştir. Bu zorluklara rağmen deneysel çalışmalardan klinik çalışmalara geçiş için büyük çaba harcanmaktadır. Hem klinik öncesi hem klinik çalışmalarda kök hücre uygulamalarını standardize etmek için kılavuzlar yayınlanmaktadır. Bu yazıda iskemik inmeli hastalarda son yıllarda yapılan kök hücre uygulamaları gözden geçirilmiştir.

Anahtar Sözcükler: İskemik inme, kök hücre tedavisi, inme tedavisi, hücre tedavileri.

STEM CELL THERAPIES IN ISCHEMIC STROKE

ABSTRACT

Stem cells have been a great interest in the treatment of neurological diseases. However, technical and ethical issues are still not resolved. Despite all difficulties, there has been a great effort for the translation of knowledge from animal studies to human stroke. To establish standardized protocols, guidelines have been published for the preclinical and clinical stem cell studies. This review summarizes the stem cells applications in patients with ischemic stroke in recent years.

Key Words: Ischemic stroke, stem cell therapy, stroke treatment, cellular therapies.

GİRİŞ

İnme geçirdikten sonra iskemik dokuda iyileşmenin gerçekleşebilmesi ve hastanın kaybettiği fonksiyonlarını geri kazanılabilmesi için kök hücre uygulamaları umut verici görünmektedir. Ancak teknik konular; hangi hücreler uygulanmalı, hangi yol ile hücreler elde edilmeli, hangi hastalara uygulanmalı, etkileri hangi yöntemle izlenmeli, potansiyel riskler nedir, gibi pek çok soru henüz tam olarak cevaplandırılmış değildir. Bu yazıda deneysel, prelinik çalışmalardan elde edilen bilgiler ışığında, özellikle son 10 yılda yapılan, iskemik inmeli hastalardaki klinik kök hücre uygulamalarından, kılavuzlardan ve devam etmekte olan çalışmalardan söz edilecektir.

HÜCRESEL TEDAVİ

Hastalara uygulanan hücreler çok farklıdır; embriyo veya fetüs kaynaklı hücrelerden (embriyonik kök hücre ve nöral kök hücreler), doğum ile ilişkili dokulara (göbek kordonu ve plasenta) ve erişkin kaynaklı (kemik iliği, kan, yağ

dokusu, diş, deri) hücrelere kadar çok değişik tipte hücre tedavileri bulunmaktadır. Aslında bu tedavilerde sadece kök hücreler değil, olgun hücreler de kullanıldığı için "kök hücre tedavisi" yerine "hücre tedavisi" demek daha uygundur (1). Doğrudan hastadan elde edilmiş, olog hücreler (örneğin; kemik iliği hücreleri) kullanılabilir, veya değişik dokulardan elde edilmiş ve kültürde üretilmiş, saflaştırılmış allogeneik hücreler (örneğin; ilik stroma hücreleri veya yağ stroma hücreleri) uygulanabilir. Bazı allogeneik hücre tipleri immünsüpresif ajan ihtiyacı olmaksızın kullanılabilir, çünkü klinik olarak anlamlı bir immün atağa yol açmayabilirler. Allogeneik mezenkimal kök hücreler transplante edilen konakta uygulamadan sonra kısa süre kalışları nedeniyle daha emniyetli bulunmaktadır. Olog hücrelere göre daha standardize prosedürler ile üretiliyor olmaları da bir diğer avantajdır (2).

İnmeli hastalarda tedavi uygulamaları iki şekilde yapılmaktadır; birincisi hücre transplantasyonu yani hücrelerin beyine doğrudan enjeksiyonudur. Hasarlı bölgede yeni doku

Yazışma Adresi: Prof. Dr. Birsen İnce İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Beyin Damar Hastalıkları Bilim Dalı, İstanbul.

E-mail: bince@istanbul.edu.tr **Telefon:** 0212 414 31 59

Bu makale şu şekilde atıf edilmelidir: İnce B. İskemik inmede kök hücre tedavileri. Türk Beyin Damar Hastalıkları Dergisi 2017; 23(2): 46-50.

doi: 10.5505/tbdhd.2017.38233

oluşturmak, nöronal bağlantıları restore etmek amaçlanır. Araştırmacılar bu uygulamayı daha çok kronik inmeli hastalarda denemişlerdir. İkinci yöntemde ise, hücreler, inmeden sonra mümkün olduğunca erken, eksojen olarak uygulanır ve diğer dokuları uyarıcı ve immünomodulator etkileri ile inmeli hastada beyin dokusunda tamirin hızlandırılması ve sekonder hasarların azaltılması amaçlanır (1). Şu anda netleşmiş uygulama yolları ve etki mekanizmalarından söz edilemez. Değişik uygulamaların etki mekanizmaları birbirinden farklıdır; Endojen tamir mekanizmalarının uyarılması, hücreyel proliferasyon ve farklılaşmanın artışı, apoptozun azalması, beyin plastisitesinde artış, sinaptik reorganizasyon, immünomodulasyon, sekonder hasarın azaltılması en çok üzerinde durulan mekanizmalardır. Bazı hücre tipleri sistemik olarak uygulandığında santral sinir sistemine geçemez ama perifer organları etkileyerek dolaylı yollardan inme iyileşmesine katkıda bulunabilir (3, 4).

Kök hücre tedavisindeki belirsizlikler, şu anda standart protokollere ve etik kurallara göre uygun olarak planlanmış klinik çalışmalar yapılmasına engel olmamaktadır. Yeter ki ulusal düzeyde ve hastane (veya merkez) düzeyinde denetim ve gözetim yapılabilir koşullar sağlanmış olsun.

Kök hücre araştırmalarından elde edilen bilgilerin kliniğe uygulanabilir hale gelebilmesi için çalışmacıların dikkate alması gereken pek çok ölçü ve kriter bulunmaktadır. Bunun gerçekleştirilmesi için 2008 yılında Uluslararası Kök Hücre Araştırmaları Derneği ISSCR (International Society of Stem Cell Research) kılavuzlar yayınlamış (Guidelines for the Clinical Translation of Stem Cells) ve 2016 yılında ISSCR bu kılavuzları güncellemiştir (Guidelines for Stem Cell Research and Clinical Translation). Kılavuzlar hem bilimsel kuralları, hem de yönetim politikalarını ve etik kuralları belirlemeye yöneliktir (5, 6). Etik konular içinde gözetim kuralları, çıkar çatışmaları, bilgi paylaşımı, araştırmaların natürü, risk-yarar oranları, hastayı bilgilendirme gibi konular ana başlıklar olarak sayılabilir (7). Bunları dikkate alarak, hasta hassasiyetlerini de gözetenek, yeterli delil olmadıkça, bilgilendirilmiş onam olmadıkça hastalara hücreyel tedavi seçeneğinin sunulamayacağı açıktır.

İSKEMİK İNMELİ HASTALARDA KLİNİK ÇALIŞMALAR

İlk çalışmalardan biri, 2005 yılında yayınlanan, defisiti olan hastalarda nöronal hücre transplantasyonunun yararını araştıran çalışmadır (8). 18-75 yaşları arasında 18 inmeli hastaya stereotaktik olarak, deneysel çalışmalarda etkili ve güvenli olduğu gösterilen, kültürde üretilmiş nöronal hücreler transplante edilmiştir. Ancak transplantasyon yapılan hastaların motor bulgularında, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir. Buna karşılık uygulama yapılan bir hastada nöbet, bir hastada senkop, birinde ise asemptomatik kronik subdural hematoma gelişmiştir (8, 9).

Stabil nörolojik bulguları olan, bazal ganglion infarktılı, 5 hastaya yapılan başka bir stereotaktik transplantasyon çalışmasında ise hastalardan ikisinde konuşma ve/veya motor bulgularda dört yıl süreyle devam eden düzelme gözlenmiş, fakat iki hastada yan etkiler (uygulamadan 3 hafta sonra motor bulgularda geçici kötüleşme ve uygulamadan bir hafta sonra epileptik nöbet) ortaya çıkmıştır. Çalışma 5 hastadan sonra sonlandırılmıştır (10).

Bang ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise orta serebral arter infarktı olan, ağır nörolojik defisitli hastalara intravenöz yolla otolog mezenkimal kök hücreler verilmiştir (3). Tedavi uygulanan hastalarda herhangi bir yan etki ortaya çıkmamış, ancak kontrol grubuna göre gözlenen düzelmeler kalıcı olmamış, 12 ay sonunda değerlendirmelerde anlamlı bir farklılık görülmemiştir.

Bu, çarpıcı sonuçlar ortaya koyamayan kök hücre çalışmalarından sonra klinik çalışmalara bir süre ara verilmiş, ABD'de araştırmacılar, endüstri kuruluşları, ulusal sağlık otoriteleri bir araya gelerek, STEPS (Stem cells as an Emerging Paradigm in Stroke) toplantıları düzenlemeye ve gelecekte inmeli hastalarda yapılacak kök hücre çalışmaları için kılavuzlar hazırlamaya başlamışlardır. İlk kez 2007 yılında başlayan toplantılar düzenli aralıklarla tekrarlanarak devam etmiştir (4, 11, 12). Özellikle kronik inmeli hastalarda ileride yapılması planlanan kök hücre çalışmaları için öneriler, son STEPS toplantısından sonra detaylı olarak yayınlanmıştır (4).

STEPS toplantılarından sonra ABD'de ve dünyanın diğer ülkelerinde klinik çalışmalar

başlamıştır. Uluslararası İnme Kongresinde (International Stroke Conference, ISC 2014) sunulan bildiriye, Steinberg ve ark. genetik olarak modifiye edilmiş kemik iliği hücrelerini, stereotaktik olarak, kronik dönemde 18 iskemik inmeli hastaya uyguladıklarını ve motor fonksiyonlarda düzelme potansiyeli saptadıklarını açıklamışlardır. Avrupa İnme Kongresinde (European Stroke Organization Conference, ESOC 2015) Hess ve ark. tarafından ilk sonuçları sunulan çalışmada iskemik inmeli 126 hastaya (61 plasebo, 65 multistem) akut dönemde intravenöz olarak uygulama yapılmıştır. Bu uygulama ile terapötik zaman aralığı (inmeden sonraki 24-36 saat) içinde, belirgin iyileşme saptamışlardır (9). ISC 2016'da ise Wechsler ve ark. aynı çalışmada plasebo alanlar ile hücre tedavisi yapılan hastalar karşılaştırıldığında, tedavi grubunda yaşamı tehdit eden yan etkilerin, enfeksiyon ve ölüm oranının daha az, hastanede ve yoğun bakımda kalma sürelerinin daha kısa olduğunu bildirmiştir. Bu nedenle inmeli hastalara ilk 36 saat içinde hücre tedavisi uygulandığında sağlık ekonomisi açısından yararın belirgin olmasının beklendiği ifade edilmiştir (13).

Japonya'da ise Honmou ve ark. otolog mezenkimal kök hücresi çalışmasında, yaşları 41-73 (59.2±8.2) arasında 12 hastaya inmeden sonraki 36-133 gün içinde intravenöz uygulama yapmışlardır. Enjeksiyon yerinde kaşıntı, ateş, bulantı, iştahsızlık gibi hafif yan etkiler dışında belirgin bir yan etki gözlememişlerdir. Uygulamadan sonraki ilk 7 gün içinde, 12 hastadan 4'ünde NIH inme skorunda 4 puan veya daha fazla, 3'ünde ise 5 puan veya daha fazla azalma görülmüş ve bir yıl takipte bu düzelme devam etmiştir. Ancak çalışma plasebo kontrollü olmadığı için düzelmede kök hücre uygulamasının katkısı belirsiz olarak kalmış, göreceli olarak yüksek doz mezenkimal kök hücre tedavisinin uygulama yolu ve güvenliğini gösteren bir çalışma olarak ele alınmıştır (14). Çünkü hastaların kök hücre tedavisi yapılmadan da düzelme gösteriyor olması, klinik çalışmaların sonuçlarını değerlendirmeyi güçleştirmektedir. Son yapılan çalışmalardan birinde inme sonrası üst ekstremitede motor kayıp bulguları olan (NIH inme skoru 1-18 arasında), yaşları 20-75 arasında değişen 108 hasta, inmenin ilk 4 günü içinde potansiyel kök hücre tedavisi adayları olarak değerlendirilerek, kök hücre tedavisi

uygulanmaksızın 3-5 yıl süreyle izlenmişlerdir. 84 hasta izlemi tamamlamıştır ve %75inde tam düzelme saptanmıştır. Düzelme görülmeyen hastalar için erken prognostik belirlemelerin yapılmasına ve kök hücre tedavisi için hasta seçiminde kriterlerin belirlenmesine ihtiyaç olduğu vurgulanmaktadır (15).

Hindistanda çok merkezli, randomize olarak yapılan faz II pilot çalışmaya 120 hasta dahil edilmiştir. Hastaların 58'i kemik iliği mononükleer kök hücre tedavisi alırken, kalanı kontrol grubunu oluşturmuştur. Hücre tedavisi inme başlangıcından ortalama 18.5 gün sonra yapılmıştır. 180. gün değerlendirmede, tedavi kolu ile kontrol grubu arasında Barthel indeksi, modifiye Rankin skalası, NIH inme skoru, infarkt volümü açısından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır, belirgin bir yan etkiye rastlanmamıştır. Bu çalışmada intravenöz hücre tedavisi emniyetli ancak yararsız olarak rapor edilmiştir (16). Başka bir açık çalışmada ise allogeneik olarak elde edilmiş, modifiye, kemik iliği kaynaklı mezenkimal kök hücreler (SB623) 18 kronik inmeli hastaya uygulanmış, ve 12 ay takip sonunda belirgin düzelme rapor edilmiştir. Avrupa inme skorunda artış, NIH inme skorunda azalma, Fugl- Meyer motor fonksiyon skorunda artış, gibi parametreler yanı sıra MR (T2 FLAIR) görüntülemeye transplantasyondan 1 hafta sonra ipsilateral kortekste bir yıl sonundaki klinik düzelme ile korelasyon gösteren sinyal değişiklikleri tesbit edilmiştir (17).

Değişik kaynaklı hücreler kullanılarak veya nöral kök hücre ve mezenkimal stroma hücreleri kombine edilerek yapılan, birbirinden farklı tasarlanmış çalışmalar farklı sonuçlar ortaya koymaktadır. Önemli bir yan etki olmadan güvenli kullanılabiliyor olmaları önemlidir ancak, henüz mezenkimal kök hücre tedavisinin inmeli hastada iyileşmeye bir etkisi olup olmadığını söylemek için çok erkendir. Elimizdeki çalışmaların bir kısmı, tasarlanmasında kısıtlılıklar bulunan, bir kısmı erken sonlandırılan, bir kısmı klinik özellik dikkate alınmadan, bir kısmı ise daha homojen hasta gruplarına uygulanmış olan çalışmalardır (18-22).Günümüzde çoğu pilot çalışma özelliğinde olan çalışmalardan elde edilen bilgilerle daha kapsamlı yeni çalışmalar planlanmaktadır. İskemik inmeli hastalarda planlanan ve devam etmekte olan çalışmalar aşağıda özetlenmiştir.

DEVAM EDEN KLİNİK ÇALIŞMALAR

RAINBOW (the Research on Advanced Intervention using Novel Bone Marrow Stem Cell) çalışması Japonya'da planlanan bir araştırmadır. Çalışmanın birincil amacı, otolog kemik iliğinin stroma hücrelerinin akut iskemik inmeli hastalara uygulandığında güvenliğinin ortaya konmasıdır. Faz 1, kontrol grubu olmayan, açık bir çalışmadır. İnfarkt alanına stereotaktik olarak farklı iki dozda (20 ve 50 milyon hücre) uygulama yapılarak, karotis interna alanında infarktı olan hastalarda güvenlik, inme semptomlarında düzelme ve görüntülemelerdeki değişiklikler izlenecektir. Bütün değerlendirmeler için öngörülen süre bir yıl, alınması planlanan hasta sayısı en az 6 (3 hasta düşük doz grubu, 3 hasta yüksek doz grubu) olarak belirlenmiştir. Görüntüleme MR yanı sıra, FDG-PET (F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography) ve IMZ-SPECT (I-lomazenil single photon emission tomography) ile hücre fonksiyon ve metabolizması değerlendirilecektir (9).

CoBIS 2 (Study of Allogeneic Umbilical Cord Blood Infusion for Adults with Ischemic Stroke) ABD'de Duke Üniversitesinde planlanan, iskemik inmeyi takip eden 3-10 gün içinde plasebo veya umbilikal kord kanı intravenöz olarak verilerek yapılan, faz 2, etki ve güvenlik araştırmasıdır. Nörolojik bulgularda, yaşam kalitesinde, emosyonel ve kognitif durumda değişiklikler değerlendirilecektir. Çalışmanın 2020 yılında tamamlanması öngörülmektedir. ACTISIMA (A Double-Blind, Controlled Phase 2B Study of the Safety and Efficacy of Modified Stem Cells (SB623) in Patients With Chronic Motor Deficit From Ischemic Stroke) ABD'de Stanford'da, kalıcı motor defisiti olan iskemik inmeli hastalara stereotaktik olarak intrakraniyal SB623 hücrelerinin enjeksiyonu ile, çift kör ve kontrollü olarak planlanmış bir çalışmadır. 150 civarında hasta alınması ve 2017 yılı içinde tamamlanması düşünülmektedir. PISCES II (Pilot Investigation of Stem Cells in Stroke) İngiltere'de henüz tamamlanmış, hastaların ilk 3 aylık kontrolleri bitmiş ancak yıllık takipleri devam eden açık bir faz 2 çalışmadır. Bu çalışmaya iskemik inmeli 21 hasta alınmıştır. Çalışma sonuçlarının olumlu olması üzerine Avrupa ve ABD'de sağlık otoriteleri ile görüşmeler yapılarak, çalışmanın randomize çift kör, plasebo kontrollü olarak yapılması planlanmaktadır. Çin, Kore, Hindistan, İspanya, Fransa gibi birçok ülkede, güvenlik ve dozaj

belirlemenin, etki, yan etki, prognoz ve fonksiyonel değerlendirmenin hedeflendiği kök hücre çalışmaları, iskemik inmeli hastalarda devam etmektedir (bkz. <https://clinicaltrials.gov>) (21).

Akut iskemik inmede trombolitik tedavi ve mekanik trombektomi uygulamaları giderek artmaktadır. Kök hücrelerin bu akut revaskularizasyon tedavilerine ek olarak uygulanmasının inmeli hastada iyileşmeyi artırıcı rolü olabileceği düşünülmektedir. Pilot çalışmalar kök hücrelerin intravenöz ve intraarteriyel uygulamalarının teknik olarak uygun ve güvenli olduğunu göstermiştir. Diğer yandan deneysel çalışmalarda inme sonrasında kemik iliği kaynaklı mononükleer hücre tedavisinde intraarteriyel uygulamanın intravenöz uygulamaya üstün olduğunu gösteren bir bulgu saptanmamış, çok benzer bulgular rapor edilmiştir. Miyokard infarktı sonrasında intraarteriyel uygulanan hücre tedavisi, klinik ile birlikte fizyolojik parametrelerde (kontraktilitede artış, miyokard perfüzyonunda iyileşme, infarkt büyüklüğünde azalma gibi) düzelme eğilimleri göstermiştir. Benzer bulgular intraarteriyel-intramusküler kombine veya yalnız başına intraarteriyel otolog kemik iliği transplantasyonu yapılan periferik arter hastalarında da izlenmiştir (23-26). Bütün bu gelişmeler intravasküler hücre tedavisinin, iskemik inmeli hastalarda akut dönemde uygulanan revaskularizasyon tedavilerine ek olarak verilmesinin yararlı olabileceğini düşündürmekle birlikte, bu düşüncüyü destekleyecek ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu açıktır. Hücre tedavileri, etkili ve güvenli olduklarını gösteren, randomize, prospektif, kontrollü çalışmalar ile desteklenmedikçe yararlı kanıtlanmamış tedaviler olarak kalacaktır.

KAYNAKLAR

1. Savitz SI. Developing Cellular Therapies for Stroke. Stroke. 2015 Jul;46(7):2026-31.
2. Bang OY, Kim EH, Cha JM, Moon GJ. Adult stem cell therapy for stroke: Challenges and progress. Journal of Stroke 2016; 18(3):256-266.
3. Bang OY, Lee JS, Lee PH, Lee G. Autologous mesenchymal stem cell transplantation in stroke patients. Ann Neurol. 2005 Jun;57(6):874-82.
4. Savitz SI, Cramer SC, Wechsler L; STEPS 3 Consortium. Stem cells as an emerging paradigm in stroke 3: enhancing the development of clinical trials. Stroke 2014;45:634-639.
5. Kimmelman J, Heslop HE, Sugarman J, Studer L, Benvenisty N, Caulfield T, Hyun I, Murry CE, Sipp D, Daley GQ. New ISSCR guidelines: clinical translation of stem cell research. Lancet. 2016 May 14;387(10032):1979-81.

6. Kimmelman J, Hyun I, Benvenisty N, Caulfield T, Heslop HE, Murry CE, Sipp D, Studer L, Sugarman J, Daley GQ. Policy: Global standards for stem-cell research. *Nature*. 2016 May 19;533(7603):311-3.
7. Cote DJ, Bredenoord AL, Smith TR, Ammirati M, Brennum J, Mendez I, Ammar AS, Balak N, Bolles G, Esene IN, Mathiesen T, Broekman ML. Ethical clinical translation of stem cell interventions for neurologic disease. *Neurology*. 2017 Jan 17;88(3):322-328.
8. Kondziolka D, Steinberg GK, Wechsler L, Meltzer CC, Elder E, Gebel J, Decesare S, Jovin T, Zafonte R, Lebowitz J, Flickinger JC, Tong D, Marks MP, Jamieson C, Luu D, Bell-Stephens T, Teraoka J. Neurotransplantation for patients with subcortical motor stroke: a phase 2 randomized trial. *J Neurosurg*. 2005 Jul;103(1):38-45.
9. Shichinohe H, Houkin K. Cell Therapy for Stroke: Review of Previous Clinical Trials and Introduction of Our New Trials. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2016 Oct 15;56(10):592-596.
10. Savitz SI, Dinsmore J, Wu J, Henderson GV, Stieg P, Caplan LR. Neurotransplantation of fetal porcine cells in patients with basal ganglia infarcts: a preliminary safety and feasibility study. *Cerebrovasc Dis*. 2005;20(2):101-7.
11. Stem Cell Therapies as an Emerging Paradigm in Stroke Participants. Stem Cell Therapies as an Emerging Paradigm in Stroke (STEPS): bridging basic and clinical science for cellular and neurogenic factor therapy in treating stroke. *Stroke* 2009;40:510-515.
12. Savitz SI, Chopp M, Deans R, Carmichael T, Phinney D, Wechsler L; STEPS Participants. Stem Cell Therapy as an Emerging Paradigm for Stroke (STEPS) II. *Stroke* 2011;42:825-829.
13. Wechsler LR, Bowling SM, DeWitt DL, Clark WM, Chiu D, Hess DC. MultiStem treatment reduces length of hospitalization when administered within 36 hours after onset of ischemic stroke: Implications on lowering stroke related health care costs. *International Stroke Conference, Late Breaking Science Abstracts (LB19)*: 2016.
14. Honmou O, Houkin K, Matsunaga T, Niitsu Y, Ishiai S, Onodera R, Waxman SG, Kocsis JD. Intravenous administration of auto serum-expanded autologous mesenchymal stem cells in stroke. *Brain*. 2011 Jun;134(Pt 6):1790-807.
15. Delavaran H, Aked J, Sjunnesson H, Lindvall O, Norrving B, Kokaia Z, Lindgren A. Spontaneous Recovery of Upper Extremity Motor Impairment After Ischemic Stroke: Implications for Stem Cell-Based Therapeutic Approaches. *Transl Stroke Res*. 2017 Feb 15. doi: 10.1007/s12975-017-0523-9.
16. Prasad K, Sharma A, Garg A, Mohanty S, Bhatnagar S, Johri S, Singh KK, Nair V, Sarkar RS, Gorthi SP, Hassan KM, Prabhakar S, Marwaha N, Khandelwal N, Misra UK, Kalita J, Nityanand S; InveST Study Group. Intravenous autologous bone marrow mononuclear stem cell therapy for ischemic stroke: a multicentric, randomized trial. *Stroke*. 2014 Dec;45(12):3618-24.
17. Steinberg GK, Kondziolka D, Wechsler LR, Lunsford LD, Coburn ML, Billigen JB, Kim AS, Johnson JN, Bates D, King B, Case C, McGrogan M, Yankee EW, Schwartz NE. Clinical Outcomes of Transplanted Modified Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells in Stroke: A Phase 1/2a Study. *Stroke*. 2016 Jul;47(7):1817-24.
18. Bhasin A, Srivastava MV, Kumaran SS, Mohanty S, Bhatia R, Bose S, Gaikwad S, Garg A, Airan B. Autologous mesenchymal stem cells in chronic stroke. *Cerebrovasc Dis Extra*. 2011 Jan-Dec;1(1):93-104.
19. Qiao LY, Huang FJ, Zhao M, Xie JH, Shi J, Wang J, Lin XZ, Zuo H, Wang YL, Geng TC. A two-year follow-up study of cotransplantation with neural stem/progenitor cells and mesenchymal stromal cells in ischemic stroke patients. *Cell Transplant*. 2014;23 Suppl 1:S65-72.
20. Taguchi A, Sakai C, Soma T, Kasahara Y, Stern DM, Kajimoto K, Ihara M, Daimon T, Yamahara K, Doi K, Kohara N, Nishimura H, Matsuyama T, Naritomi H, Sakai N, Nagatsuka K. Intravenous Autologous Bone Marrow Mononuclear Cell Transplantation for Stroke: Phase 1/2a Clinical Trial in a Homogeneous Group of Stroke Patients. *Stem Cells Dev*. 2015 Oct 1;24(19):2207-18.
21. Bang OY. Clinical trials of adult stem cell therapy in patients with ischemic stroke. *Journal of Clinical Neurology* 2016; 12(1):14-20.
22. Kumar A, Prasad M, Jali VP, Pandit AK, Misra S, Kumar P, Chakravarty K, Kathuria P, Gulati A. Bone marrow mononuclear cell therapy in ischaemic stroke: a systematic review. *Acta Neurol Scand*. 2016 Aug 24 (10.1111/ane.12666).
23. Dimmeler S, Zeiher AM. Cell Therapy of Acute Myocardial Infarction: Open Questions *Cardiology* 2009;113:155-160.
24. Lawall H, Bramlage P, Amann B. Stem cell and progenitor cell therapy in peripheral artery disease. A critical appraisal. *Thromb Haemost*. 2010 Apr;103(4):696-709.
25. Misra V, Ritchie MM, Stone LL, Low WC, Janardhan V. Stem cell therapy in ischemic stroke: role of IV and intra-arterial therapy. *Neurology*. 2012 Sep 25;79(13 Suppl 1):S207-12.
26. Yang B, Migliati E, Parsha K, Schaar K, Xi X, Aronowski J, et al. Intra-arterial delivery is not superior to intravenous delivery of autologous bone marrow mononuclear cells in acute ischemic stroke. *Stroke* 2013;44:3463-3472.