



Kedi ve Köpek Hastalıklarının Tedavisinde Mezenkimal Kök Hücre Uygulamaları

Sare UYURCA^{1, a}
Öğünç MERAL^{1, b}

¹ Ankara Üniversitesi,
Veteriner Fakültesi,
Biyokimya Ana Bilim Dalı,
Ankara, TÜRKİYE

^a ORCID: 0000-0003-2869-9629

^b ORCID: 0000-0001-8813-4991

İnsan ve hayvan vücudu hemen hemen her doku tipinde bulunan kök hücreler aracılığıyla endojen bir rejenerasyon sistemine sahiptir. Kök hücreler kendini yenileme, çeşitli hücre soylarına çoğalma ve farklılaşma yeteneğine sahip hücrelerdir. Veteriner hekimlikte kök hücre çalışmaları hem deneysel hem de klinik olarak hızla gelişmeye devam etmektedir. Günümüzde kök hücreler göz, karaciğer, böbrek, kalp, kas-iskelet, nörolojik, dermatolojik, solunum ve sindirim sistemi hastalıklarının tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. Kök hücre biyolojisindeki son gelişmeler, tedavi edilemeyen hastalıkların sağaltımında yeni bakış açıları kazandırmıştır. Veteriner hekimlik alanında kök hücre tedavisi göz hastalıkları, dermatolojik hastalıklar, kas-iskelet sistemi hastalıkları ve nörodejeneratif hastalıklar başta olmak üzere birçok alanda umut verici sonuçlar sağlamıştır. Kök hücre tedavisinde yaşanan önemli gelişmeler yanında bu alanın yeni tedavi stratejileri geliştirme potansiyeline sahip olduğu ve bu alanda yeni çalışmalara ihtiyaç duyulduğu düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Mezenkimal kök hücre, kök hücre tedavisi, rejeneratif tıp

Applications of Mesenchymal Stem Cells for Treatment of Cats and Dogs Diseases

The human and animal bodies have an endogenous regeneration system through stem cells that are found in almost every tissue type. Stem cells have the ability to self-renewal, proliferation and differentiation into various cells. Stem cell studies in veterinary medicine continue to develop rapidly, both experimentally and clinically. Recently, stem cells have been used in the treatment of eye, liver, kidney, heart, musculoskeletal, neurological, dermatological, respiratory and digestive system diseases. Recent developments in stem cell biology have provided new perspectives in the treatment of incurable diseases. Stem cell therapy has provided promising results to treat several types of diseases, such as eye diseases, dermatological diseases, musculoskeletal diseases and neurodegenerative diseases in veterinary medicine. In addition to the great developments in stem cell therapy, it is thought that this field has the potential to develop new treatment strategies and therefore further studies are needed in this area.

Key Words: Mesenchymal stem cell, stem cell therapy, regenerative medicine

Giriş

Kök hücreler, farklı hücre tiplerine dönüşme (potens), kendini yenileme (self-renewal), klon oluşturma (klonalite) yeteneğine sahip farklılaşmamış hücrelerdir (1,2). Mezenkimal kök hücreler (MSC) ise insan ve hayvanlardan izole edilebilen yetişkin kök hücreler olarak tanımlanmaktadır. İnsanlardan izole edilen mezenkimal kök hücreler (hMSC) hematopoetik olmayan, multipotent kök hücrelerdir (3). MSC'ler kemik iliği, yağ dokusu, periosteum ve parankimal dokular gibi yetişkin dokuların perivasküler bölgelerinde az miktarda bulunan somatik kök hücre popülasyonu olarak tanımlanır (4). MSC'ler spesifik kültür koşullarında çok sayıda özel hücre tipine farklılaşma yeteneğine sahiptirler. Mezodermal (osteoblastlar, kondrositler, adipositler, miyoblastlar), ektodermal (nörositler) ve endodermal (hepatositler) hücre tiplerine farklılaşabilme yeteneğine sahiptirler (3,5).

MSC'ler, büyüme faktörü üretme yeteneğine sahiptirler ve birçok dokuya farklılaşabilirler. Laboratuvarında hasar görmedikleri sürece hastalara uygulandıklarında teratom oluşturmazlar ve otolog olarak uygulanırlarsa reddedilmeyizler (6).

MSC'ler organizmadaki hemen hemen her dokudan izole edilebilirler (7). Veteriner hekimlikte MSC için en yaygın kullanılan toplama alanları kemik iliği, adipoz doku ve göbek kordonu / plasentadır. Bununla beraber periferik kan, kas, periosteum ve dişler/periodontal ligament dahil diğer bölgelerde de MSC'ler tanımlanmış ve/veya terapötik olarak kullanılmıştır. Kemik iliği, köpeklerde ve kedilerde humerus, iliak kret veya tibiadan toplanabilir. Adipoz doku örnekleri köpek ve kedilerde inguinal, abdominal, lateral torasik veya kaudal skapular bölgelerden kolaylıkla toplanabilir (8-10). Kedilerde yapılan bir çalışmada, farklı kaynaklardan elde edilen MSC'lerin proliferatif kapasiteleri karşılaştırıldığında, nispeten daha kolay bir toplama prosedürüne sahip adipoz dokudan elde edilen MSC (ADMSC)'lerin proliferatif potansiyelinin kemik iliğinden elde edilen MSC (BMMSC)'lerden daha üstün olduğu tespit edilmiştir (7).

Yazışma Adresi Correspondence

Öğünç MERAL
Ankara Üniversitesi,
Veteriner Fakültesi,
Biyokimya Ana Bilim Dalı
Ankara – TÜRKİYE

omer@ankara.edu.tr

Uluslararası Hücresel Tedavi Derneği MSC'lerin karakterizasyonu konusunda evrensel fikir birliği oluşturmak için, MSC'leri tanımlayan minimum kriterler oluşturmuşlardır. Yüzeze yapışma, standart in vitro koşullar altında osteoblastlara, adipositlere ve kondroblastlara farklılaşma yeteneği, CD73, CD90, CD105 gibi yüzey belirteçleri için pozitif ekspresyon ve hematopoetik kök hücre belirteçleri (CD14, CD19, CD34, MHC-II, vb.) için negatif ekspresyon bu kriterler arasında yer almaktadır (11, 12).

Mezenkimal Kök Hücrelerin Kedi ve Köpek Hastalıklarında Kullanımı

1. Göz Hastalıkları

Feline eozinofilik keratitiste MSC'lerin immünomodülatör ve anti-inflamatuar özelliklerinden dolayı yararlı olabileceği düşünülmektedir. Eozinofilik keratitisi kedilerde yapılan bir çalışmada allojenik ADMSC subkonjunktival uygulandığında klinik bulgular ve sitolojide önemli bir iyileşme olduğu tespit edilmiştir (13). Diyabetli bir köpekte yapılan bir çalışmada ise tekrarlayan kornea ülserinde allojenik ADMSC topikal uygulandığında klinik değerlendirmede blefarospazm, konjunktival hiperemi, mukopurulent oküler akıntı, fotofobi, kornea opasitesi, kemoz, pigmentasyon, neovaskularizasyon ve ağrı parametrelerinde iyileşme olduğu tespit edilmiştir (14). Keratokonjunktivitis sikka (KCS) ile ilgili köpeklerde yapılan bir çalışmada allojenik ADMSC lokal tek bir doz olarak uygulandığında oküler yüzeyde, gözyaşı üretiminde ve diğer klinik belirtilerde iyileşme görülmüş ve bunun sonucunda köpeklerde KCS'yi tedavi etmek için düşük sayıda MSC'nin tek bir dozunun kullanılabileceği belirtilmiştir. İmmünosupresif ilaç kullanımının aksine MSC kullanımının tek bir uygulamadan sonra bile uzun süre (12 aya kadar) etkili olduğu ve günlük ilaç uygulaması gerektirmediği belirtilmiştir (15). KCS'li köpeklerle yapılan bir başka çalışmada, allojenik ADMSC'nin konjunktival keseye tekrarlanan lokal uygulanmasından 6 ay sonra hem hastalığın belirtilerinde hem de inflamatuvar belirteçlerde (CD4 lenfositleri, IL-6, IL-1 ve TNF- α) önemli ölçüde azalma olduğu gösterilmiştir (16).

2. Dermatolojik Hastalıklar

MSC'lerin immünomodülatör ve skarlaşma önleyici etkileri nedeniyle deri yaralarının iyileştirilmesinde uygun bir tedavi seçeneği olduğu düşünülmektedir (17). Sırt bölgelerinde yara bulunan köpeklerle yapılan çalışmada allojenik BMMSC'ler intradermal uygulanmıştır. Kontrol grubundaki yaralarla karşılaştırıldığında, MSC ile tedavi edilen yaralarda daha hızlı yara kapanması ve artmış kollajen sentezi, hücresel proliferasyon ve anjiyogenez olduğu tespit edilmiştir (18).

Geniş yara yüzeyi bulunan bir köpek ile yapılan bir çalışmada trombositten zengin plazma (PRP) ve otolog ADMSC lokal uygulandığında tedavinin başlamasından 3 ay sonra yaranın tamamen kapandığı bildirilmiştir. PRP ve MSC'lerin antibakteriyel ve anti-inflamatuar bir ortam sağlayarak yaranın daha hızlı iyileşmesine katkıda bulunabileceği bildirilmiştir (17). Geniş yara yüzeyi olan köpeklerle yapılan bir başka çalışmada Wharton jelinden

elde edilen hMSC'ler lokal uygulanmış, tedaviden sonra köpeklerde histolojik analizde ülserleşmiş alanlarda azalma ve 2 ay sonunda tam epitelizasyon ile deri rejenerasyonunda önemli bir ilerleme olduğu gösterilmiştir. hMSC'lerin epidermal ve dermal yenilenmeyi hızlandırdığı tespit edilmiştir (19). Yapılan diğer bir çalışmada femur, tibia ve pati bölgesinde ciddi köpek ısırığı yaralanması ve geniş deri kaybı olan diyabetli bir köpeğe allojenik BMMSC lokal uygulandığında yaranın 50 gün içinde iyileştiği gözlemlenmiştir. Çalışmanın sonucunda mezenkimal kök hücrelerin, konvansiyonel tedaviye uygun olmayan büyük deri yaralarının iyileşmesini hızlandırmak için kullanılabileceği bildirilmiştir (20).

Atopik dermatitis (AD) ile ilgili yapılan bir çalışmada köpeklere otolog ADMSC IV olarak uygulandığında tedavinin klinik belirtileri ve kaşıntı seviyesini önemli ölçüde azaltmadığı belirtilmiştir (21). 2018 yılında yapılan bir diğer çalışmada konvansiyonel tedaviye yanıt vermeyen AD'li köpeklere allojenik ADMSC IV uygulanmış, allojenik MSC'lerin sistemik uygulanmasının klinik bulguların remisyonunda, en az altı ay boyunca ve yan etki olmadan pozitif sonuç veren, uygulanması kolay bir tedavi olduğu tespit edilmiştir (22).

3. Karaciğer Hastalıkları

Mezenkimal kök hücrelerin karaciğer iyileşmesini kolaylaştırmak için fibroz üzerinde farklı etkileri olabileceği ileri sürülmüştür. Bunlardan ilki, MSC'lerin karaciğer hücresi hasarını azaltma üzerindeki etkisidir. MSC'lerin, yaralanma anında indüklenen oksidatif stresi baskılayarak, TNF- α ve IFN- γ gibi inflamatuvar sitokinleri aşağı regüle ederek karaciğer hücresi hasarını önleyebileceği düşünülmektedir. Aynı zamanda, bazı çalışmalarda MSC'lerin immünosupresif ve immüno-regülatör etkilere sahip olduğu, karaciğer inflamasyonu sırasında T hücre proliferasyonunu inhibe ettiği ve düzenleyici T hücre proliferasyonunu desteklediği öne sürülmüştür. MSC'lerin dolaylı olarak fibrozu iyileştirmek için endojen mekanizmaları indükleyerek ikincil bir etki göstermesi muhtemel görünmektedir (23).

Karaciğer hasarlarında MSC kullanımıyla ilgili çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Yapılan çalışmaların ilkinde karaciğer fibrozlu köpekler otolog BMMSC'nin IV uygulanması ile tedavi edilmiştir. BMMSC grubunda olumsuz etki olmadan karaciğer fibrozunun iyileştiği tespit edilmiştir (24). Akut karaciğer hasarlı köpeklerde gerçekleştirilen çalışmada ise tedavi amaçlı ADMSC IV uygulanmış ve tedavi sonucunda karaciğer dokusunun vakuolizasyonunda ve karaciğer parankiminin tıkanıklığında azalma, karaciğerin glikojen içeriğinde artma olduğu tespit edilmiştir (25).

Yapılan bir diğer çalışmada hepatokutan sendrom (HS) tanısı konulan 10 yaşında bir köpeğe antioksidanların, hepatoprotektif ajanların ve amino asitlerin IV uygulanmasına ek olarak, allojenik ADMSC 30 aylık süre boyunca karaciğer parankiminden ve periferik damarlardan uygulanmıştır. Köpeğin tanının konulmasından sonra 32 ay daha hayatta kaldığı bildirilmiştir. Çalışmanın sonucunda aminoasit ve kök

hücre tedavisi kombinasyonunun HS'li hastalar için faydalı olabileceği sonucuna varılmıştır (26).

4. Kardiyak Hastalıklar

Köpek kalbindeki kök hücreler kendini yenileyen, klonojenik ve multipotent hücrelerdir ve enfarktüsli miyokardiyumu yenileyip kalp fonksiyonunu iyileştirebilirler. Kök hücreler, hasarlı kalbi ya doğrudan kardiyomiyositlere ve vasküler hücrelere farklılaşarak ya da dolaylı olarak parakrin etkileri yoluyla (anjijogenez ve inflamasyonu modüle ederek) iyileştirebilirler (27). Kardiyak hastalıklarda kök hücre tedavisinin, hücre ölümünü azaltıp kardiyomiyosit kaybını en aza indirdiği, anjijogenez arttırarak hasarlı bölgenin revaskülarizasyonunu uyardığı, canlı kardiyomiyositleri yenileyerek kasılma fonksiyonunu koruduğu ve skarlaşma olasılığını azalttığı bildirilmiştir (28).

Kardiyak kaynaklı kök hücreler ile mezenkimal kök hücrelerin etkinliğinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, kardiyomiyopati kedilere otolog kardiyak kaynaklı kök hücreler veya BMMSC'ler intrakoronar uygulanmıştır. Tedavinin sonucunda ekokardiyografi, hemodinami ve immunohistokimyasal sonuçların karşılaştırılmasıyla her iki tedavinin etkili olduğu fakat MSC'nin sol ventrikül diyastol sonu hacmini ve ejeksiyon fraksiyonunu iyileştirmede kardiyak kaynaklı kök hücrelerden daha üstün olduğu tespit edilmiştir (29).

Kronik Chagas kardiyomyopati köpeklerde otolog BMMSC sağ ve sol koroner artere uygulandığında kardiyak fonksiyon üzerinde faydalı bir etkiye sahip olabileceği bildirilmiştir (30). Dejeneratif kapak hastalığı olan yavru köpekler üzerinde yapılan bir çalışmada, standart tedaviye ek olarak allojenik yavru süt dişlerinden elde edilen kök hücreler IV uygulandığında kalp fonksiyonunda, yaşam kalitesinde, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda bir iyileşme olduğu ve kök hücre tedavisinin kalp yetmezliğinin klinik belirtilerinin hafifletilmesinde etkili olduğu tespit edilmiştir (31).

Dilate kardiyomiyopati (DCM) köpeklerde yapılan çalışmada ADMSC retrograd koroner venden uygulanmıştır. Çalışmanın sonunda tedavi edilen köpeklerde iyileşmenin olmadığı bildirilmiştir (32). Yapılan bir diğer çalışmada DCM'li köpeklerde allojenik kardiyosfer türevli kök hücreler koroner damarlara uygulanmıştır. DCM'li köpeklerde takip süresince kök hücre uygulamasının yararlı etkilerinin saptanmadığı bildirilmiştir (33).

5. Sindirim Sistemi Hastalıkları

İmmünomodülatör ve anti-inflamatuar etkileri nedeniyle, MSC'lerin inflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH) olan köpekler ve kediler için uygun bir alternatif tedavi olabileceği düşünülmektedir (34). İBH'li köpeklerde yapılan bir çalışmada allojenik ADMSC'ler IV uygulanmıştır. MSC tedavisinin klinik skorları, serum albümin ve serum biyobelirteçlerini (folat ve kobalamin) iyileştirdiği tespit edilmiştir. Tedavi sonrasında gastrointestinal lezyonların iyileştiği ve gastrointestinal inflamasyonun azaldığı bildirilmiştir. Çalışmanın

sonucunda İBH'li köpeklerde MSC tedavisinin klinik faydalar sağladığı sonucuna varılmıştır (35,36).

Kedi kronik gingivostomatitisi ile ilgili yapılan çalışmalardan ilkinde diş çekimi ve immünosupresif tedavilere yanıt vermeyen kedilere otolog taze kültürlenmiş ADMSC iki kez IV uygulanmıştır. Kök hücre tedavisi kedilerde oral mukozanın yenilenmesini, inflamatuvar lezyonların iyileşmesini sağlamıştır. Tedavi sonucunda vakaların %70'inden fazlasında klinik semptomların iyileştiği tespit edilmiştir (37). Diğer çalışmada ise kedilere allojenik taze kültürlenmiş ADMSC iki kez IV uygulanmıştır. Kedilerin %57'sinde belirgin iyileşme olduğu bildirilmiştir. Bu sonuçlar, otolog tedavinin, özellikle kronik oral inflamasyonu olan kedilerde daha etkili olabileceğini ve allojenik tedaviye göre bulguların daha hızlı iyileşmesini sağlayabileceğini düşündürmektedir (38).

Kronik enteropati kedilerle yapılan bir diğer çalışmada, taze kültürlenmiş allojenik ADMSC IV uygulanmıştır. 1-2 aylık süreçte ADMSC ile tedavi edilen 7 kediden 5'inde klinik bulguların önemli ölçüde iyileştiği, kalan iki kedinin orta düzeyde iyileştiği ancak bunun kalıcı bir iyileşme olduğu ve ADMSC tedavisinin kronik enteropati kediler için güvenli ve etkili bir tedavi olabileceği bildirilmiştir (39).

Köpek anal furunkulozis ile ilgili yapılan bir çalışmada insanlardan elde edilen embriyonik kök hücre (hESC) türevli mezenkimal kök hücreler (MSC) intralezyonel tek doz olarak uygulanmıştır. hESC-MSC uygulamasından sonra serum IL-2 ve IL-6 seviyelerinde azalma olduğu gözlemlenmiş, enjeksiyondan 3 ay sonra köpeklerin tümünde perianal bölgede fistülün tamamen kapandığı görülmüştür (40).

6. Solunum Sistemi Hastalıkları

İmmunomodülatör özellikleri ve intravenöz olarak uygulandığında akciğerden geçme yetenekleri göz önüne alındığında MSC'lerin kedilerde astım hastalığının tedavisinde ideal olabileceği bildirilmiştir (11).

Alerjik astımda MSC kullanımı ile ilgili kedilerde çeşitli çalışmalar yapılmıştır. İlk çalışmada kedi kronik alerjik astım modelinde çoklu dozlarda allojenik ADMSC'ler IV uygulanmıştır. Tedaviden 8 ay sonra kedilerde akciğer atenüasyonunun, bronş duvarı kalınlaşmasının anlamlı derecede azaldığı tespit edilmiştir (41). Bir diğer çalışmada kedi akut alerjik astım modelinde çoklu dozlarda kriyoprezerve allojenik ADMSC IV uygulanmıştır. Tedavinin sonucunda 9. ayda akciğer atenüasyonunda ve bronş duvarı kalınlaşmasında azalma olduğu gözlenmiştir. Çalışmanın sonucunda hava yolu inflamasyonunu, hava yolu aşırı duyarlılığını ve yeniden şekillenmesini azaltmada MSC'lerin gecikmiş bir etkiye sahip olabileceği sonucuna varılmıştır (42).

7. Böbrek Hastalıkları

MSC'lerin parakrin etkileri yoluyla hastalığa bağlı inflamasyonu ve fibrozu azaltarak dolaylı olarak böbrek fonksiyonunu iyileştirebileceği bildirilmiştir (43). Böbrek hastalıklarıyla ilgili yapılan çalışmaların ilkinde kedilerde

akut böbrek hasarını (ABH) tedavi etmek için IV ADMSC veya BMMSC uygulanmıştır. Bu çalışmada MSC uygulamasının bir sonucu olarak serum kreatinin, kan üre nitrojeni (BUN), glomerüler filtrasyon hızı (GFR) ve histopatolojide önemli ölçüde iyileşme olmadığı bildirilmiştir (44). Yapılan ikinci çalışmada ABH'li köpeklere köpek göbek kordonu kanından elde edilen MSC'ler (UCB-MSC) renal parankime bilateral olarak enjekte edilmiştir. UCB-MSC'ler ile tedavi edilen grubun, BUN ve kreatinin seviyelerinin azaldığı, daha uzun bir yaşam süresi ve iyileşmiş histolojik bulgular gösterdiği bildirilmiştir. UCB-MSC tedavisinin histopatolojide, tübüler ve glomerüler nekrozu azalttığı tespit edilmiştir (45).

Kronik böbrek hastalığı (KBH) tanısı konulan kedilerle yapılan bir çalışmada otolog BMMSC veya ADMSC tek taraflı intrarenal uygulanmış, ADMSC uygulanan iki kedide, GFR'de orta düzeyde bir iyileşme ve serum kreatinin konsantrasyonunda hafif bir düşme gözlemlenmiştir. KBH'li kediler için intrarenal MSC uygulamasının olası faydalarına rağmen, uygulama için gereken sedasyon ve müdahalelerin sayısının klinik uygulamayı engelleyeceği belirtilmiştir (46). KBH'li kedilerle yapılan diğer bir çalışmada kedilere 2, 4 ve 6. haftalarda ADMSC IV uygulanmıştır. MSC ile tedavi sonrasında kedilerde vücut ağırlığı, serum kreatinin, BUN, fosfor, potasyum ve idrar özümlü ağırlığında anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir (47). Yapılan diğer bir çalışmada KBH'li kedilere, kedi amniyotik membrandan elde edilen allojenik MSC'ler 2 kez IV uygulanmıştır. Tedaviden sonra böbrek fonksiyonlarında önemli iyileşme gözlemlenmiş, serum kreatinin ve idrar protein konsantrasyonlarının azaldığı ve idrar özümlü ağırlığının arttığı tespit edilmiştir (48).

8. Kas-İskelet Sistemi Hastalıkları

Kemiğin doğal olarak kendini iyileştirme özelliği olmasına rağmen, bu özellik yaşam boyunca değişir. Yaşlanma, kemiklerin iyileşme potansiyelini ciddi şekilde etkiler. Bu nedenle hızlı kemik yenilenmesini sağlayan alternatif tedavilere ihtiyaç vardır. MSC'lerin kemikleri iyileştirmedeki terapötik potansiyelini, doğrudan kemik hücrelerine farklılaşarak, diğer hücreleri çekerek ve yönlendirerek veya trofik büyüme faktörleri üretip rejeneratif bir ortam yaratarak gerçekleştirdiği düşünülmektedir (49).

Dejeneratif artritisi olan köpekler ile yapılan bir çalışmada allojenik ADMSC'ler intraartiküler, IV ya da intraartiküler ve IV olarak uygulanmıştır. Genç köpeklerin (<9 yaş) %90'ında, ağrı ve hareketlilikte mükemmel bir iyileşme, yaşlı köpeklerin %60'ında ise yararlı bir iyileşme görülmüş, köpeklerin %12'si semptomlarda herhangi bir değişiklik göstermezken; bir köpekte semptomların kötüleştiği bildirilmiştir (50). IV. derece patellar luksasyonu ve osteoartritisi olan bir köpeğe otolog ADMSC ve hyaluronik asit (HA) kombine, lokal olarak uygulandığında osteofitler ve subkondral lezyonların azaldığı bildirilmiştir (51). Osteoartritisi köpeklerde yapılan çalışmada allojenik neonatal MSC'ler intraartiküler olarak uygulandığında, köpeklerin kalıcı bir klinik iyileşme (6 aya kadar) gösterdiği bildirilmiştir (52).

Kronik osteoartritisi köpeklere otolog ADMSC'ler intralezyonel uygulandığında topallık, manipülasyonda ağrı ve hareket aralığı skorlarında istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme olduğu görülmüştür (53). Osteoartritisi köpeklerde otolog ADMSC'ler veya büyüme faktörleri bakımından zengin plazma (PRGF) kullanılan bir çalışmada PRGF'ye kıyasla ADMSC'lerin 6 ayda daha iyi sonuçlar gösterdiği tespit edilmiştir (54). Dirsek displazisi ve osteoartritisi olan köpeklere allojenik ADMSC ve HA kombinasyonunun intraartiküler uygulandığı bir çalışmada uygulamadan sonra önemli bir iyileşme olduğu tespit edilmiştir. MSC uygulanan bir köpeğin kontrol artroskopisi ve histolojik analizinde hiyalin tipinde kırıkta yenilenmesi olduğu gösterilmiştir (55).

Kranial çapraz bağ rupturu olan köpeklerde yapılan bir çalışmada otolog BMMSC'ler IV ve intralezyonel olarak uygulanmış, kısmi çapraz bağ rupturu olan köpeklerde BMMSC'lerin CRP (serum C-reaktif protein) konsantrasyonları da dahil olmak üzere sistemik ve diz eklemi inflamasyonunu bastırdığı sonucuna varılmıştır (56). Kranial çapraz bağ rupturu olan köpeklerde tuberositas tibia osteotomisi sırasında osteotomi bölgesine ADMSC'ler lokal uygulanmış ve 30. günde MSC ile tedavi edilen grubun, kontrolden %36.45 daha fazla ossifikasyon ortalamasına sahip olduğu tespit edilmiştir (57).

Birleşmeyen kırığı olan bir köpekte otolog ADMSC ve hidroksiapatit ile kitosan birlikte kullanılmış ve 3 ay sonra kırığın iyileştiği tespit edilmiştir. ADMSC ve hidroksiapatit ile kitosan kombinasyonunun, kemik iyileşmesini arttırdığı, yeni kemik oluşumunu sağladığı ve birleşmeyen kırıkların cerrahi başarısızlık riskini azaltabileceği tespit edilmiştir (58). Oligotrofik birleşmeyen radyal kırığı olan bir köpeğe plak ile fiksasyon ve kemik morfogenetik protein-7 (büyüme faktörü) (BMP-7) eksprese eden ADMSC lokal uygulanmış, kırığın 9 haftada iyileştiği belirlenmiştir. BMP-7'yi eksprese eden mezenkimal kök hücrelerin, kemik rejenerasyonunu ve iyileşmesini desteklediği tespit edilmiştir (59).

Semitendinosus kas yaralanması olan köpeklere otolog ADMSC'lerin IV ve lokal olarak uygulandığı bir çalışmada ADMSC tedavisinin, kas iyileşmesini arttırdığı ve fibrozu önlediği bildirilmiştir (60).

9. Nörodejeneratif Hastalıklar

Nörolojik bozukluklar genellikle merkezi sinir sistemindeki sınırlı rejenerasyon yeteneği nedeniyle geri dönüşümsüz süreçlerle ilişkilidir (27). MSC'lerin, yaralı omurilikte nöronal fonksiyonu düzeltmek için gerekli olan oligodendrositlere ve diğer hücre tiplerine farklılaşma yeteneğine sahip oldukları keşfedilmiştir (28). Kök hücre tedavisi immünomodülatör kapasitesi ve parakrin faktörlerinin nöroprotektif ve rejeneratif etkileri nedeniyle omurilik yaralanmasında ve diğer nörolojik hastalıklarda uygulanmaktadır (61).

Omurilik yaralanması olan köpeklerde çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Bunlardan ilkinde allojenik BM-MSC, AD-MSC, wharton jeli kökenli MSC (WJ-MSC),

umbilikal kord kökenli MSC (UC-MS) ile matrigel kombine edilerek intralezyonel uygulandığında lezyon bölgesinde nöron ve nörofilament sayısında artış, lezyon boyutlarında küçülme olduğu görülmüş ve tüm MSC gruplarında omurilik merkezinde daha az mikroglia ve reaktif astrosit bulunmuştur. MSC grupları arasında fonksiyonel iyileşmede anlamlı farklılık olmamasına rağmen, UC-MS'lerin sinir rejenerasyonunu ve anti-inflamasyon aktivitesini daha fazla indüklediği belirlenmiştir. MS'lerin akson ve nöral hücrelerin korunmasına yardımcı olduğu ve arka ekstremitte fonksiyonunda iyileşme sağladığı tespit edilmiştir (62). Diğer bir çalışmada köpekler ADMSC ya tek başına ya da metilprednizolon sodyum süksinat (MPSS) ile kombine edilerek IV uygulanmıştır. Tedaviden 7 gün sonra iki grubunda arka bacak hareketinin düzeldiği ve MPSS ile tedavi edilen köpeklerde gastrointestinal kanamalar görülürken, ADMSC grubunda daha az kanama ve daha az mikroglial infiltrasyon olduğu tespit edilmiştir. ADMSC'lerin erken IV enjeksiyonunun, yan etkilere neden olmadan antioksidan ve anti-inflamatuvar mekanizmaların etkisiyle daha fazla hasarı önleyebileceği gösterilmiştir (63). Bir başka çalışmada ise otolog olfaktör mukozal kök hücreler intralezyonel uygulandığında tedavi grubundaki köpeklerin kontrol grubundaki köpeklerle kıyasla daha iyi ön ve arka ayak koordinasyonu sağladığı tespit edilmiştir (64).

Kronik omurilik yaralanması ile ilgili köpeklerde yapılan klinik çalışmaların ilkinde otolog BMMSC uygulandığında tedavi grubundaki 10 köpeğin 6'sı yürüme fonksiyonu kazanırken, kontrol grubundaki 13 köpeğin sadece 2'sinin yürüme fonksiyonu kazandığı bildirilmiştir (65). Yapılan bir diğer çalışmada kronik omurilik yaralanması olan yedi köpeğe BMMSC'ler intramedüller uygulanmıştır. Tedavi sonrasında köpeklerde lokomotor ve duyu fonksiyonları düzelmiş, yedi köpekte kuyruk tonusu, beş köpekte ağrı refleksleri ve dışkılama fonksiyonunun düzeldiği bildirilmiştir (66).

Omurilik yaralanması tedavisindeki potansiyellerine ek olarak, yapılan çalışmalar MS'lerin diğer nöromusküler patolojilerin tedavisinde de etkili olabileceğini göstermektedir (8). 2017 yılında yapılan bir çalışmada kronik omurilik yaralanması / intervertebral disk hastalığı (İVDH) olan köpekler allojenik ADMSC intralezyonel olarak uygulandığında altı köpekten sadece tek bir köpeğin yürüme yeteneğini geri kazandığı bildirilmiştir (67). İVDH'li köpeklerde yapılan bir çalışmada otolog BMMSC uygulandığında dejenerasyon disklerde rejenerasyon şekillendiği gösterilmiştir (68). İntervertebral disk fıtığına bağlı omurilik kompresyonu olan köpeklerde yapılan başka bir çalışmada otolog BMMSC intralezyonel uygulandığında tedavinin 18. ayında, dört köpeğin üçünde klinik iyileşme olduğu bildirilmiştir (69). İVDH sonucunda paraplejik kalan ve derin ağrı duyusu olmayan yedi köpekle yapılan çalışmada, nörona yönlendirilmiş otolog BMMSC

omuriliğe perkütan olarak 2 kez uygulanmıştır. Sekiz ay süreyle takip edilen 4 köpeğin; yürüyüş skorunda 3 olguda, proprioepsiyonda 2 olguda, nosisepsiyonda ise 3 olguda ilerleme kaydedilmiştir (70). Meningoensefalomyelitisi olan köpeklerde yapılan çalışmada otolog BMMSC intratekal (IT) + IA veya IT+ IV olarak uygulanmıştır. Tüm köpeklerin genel ve nörolojik durumlarında erken iyileşme görülmüş ve tedavinin özellikle servikal ağrı üzerinde etkili olduğu bildirilmiştir. IT + IA uygulama ile tedavi edilen köpek grubunun, IT + IV uygulama ile tedavi edilen gruba kıyasla tedaviye daha kısa bir reaksiyon süresi gösterdiği belirtilmiştir (71).

Köpek gençlik hastalığı üzerine yapılan çalışmaların ilkinde köpekler fetal olfaktör epitelden elde edilen kök hücreler IV olarak uygulanmıştır. Hastalığın akut fazında MS uygulandığında anlamlı bir iyileşme görülmediği tespit edilmiştir (72). Yapılan ikinci çalışmada ise köpekler ADMSC intaarteriyel uygulanmıştır. Tedaviden sonraki ilk yıl, köpekler lokomasyon yeteneklerinde önemli değişiklikler göstermemiştir. Bununla birlikte, üç köpekteki yoğun miyoklonus orta seviyeye düşürülmüştür. MS uygulamasından 1 yıl sonra, üç köpek fonksiyonel ambulasyonu geri kazanmış, dört köpek bağımsız olarak hareket etmeye başlamış, iki köpekte de miyoklonik şiddet hafif hale gelmiştir. MS'lerin, köpek gençlik hastalığının neden olduğu nörolojik sekellere sahip köpeklerin yaşam kalitesini artırabileceği sonucuna varılmıştır (73).

Sonuç olarak, son yıllarda güvenli ve etkili kök hücre tedavilerinin geliştirilmesinde önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Veteriner hekimlikte göz, deri, karaciğer, kalp, böbrek, kemik, kas, ligament, tendon ve eklem hastalıkları, sindirim, sinir ve solunum sistemi hastalıkları gibi birçok alanda kök hücre tedavisi umut verici sonuçlar sağlamıştır. Ancak çalışmaların çoğunda adipoz dokudan ve kemik iliğinden elde edilen MS'ler kullanıldığından farklı dokulardan elde edilen kök hücrelerin kullanılmasıyla ilgili sonuçlar henüz bilinmemektedir. Ayrıca yaş, cinsiyet gibi faktörlerin MS'nin özellikleri üzerindeki etkisi de henüz aydınlatılamamıştır. Kök hücre çalışmalarında kullanılan hücrenin dozu, uygulama sıklığı ve uygulama yolunun çalışmalar arasında büyük farklılık göstermesi sonuçların değerlendirilmesini zorlaştırmaktadır. Bu nedenle, hastalıklarda kök hücre tedavisinin mekanizmalarını anlamak için uzun süre takipli ve kontrollü klinik çalışmaların daha fazla yapılması ve standart tedavi protokollerinin oluşturulması gerektiği düşünülmektedir. Veteriner rejeneratif tıptaki önemli gelişmelere rağmen, bu alan hala yeni gelişmelere açıktır. Bu alandaki araştırmaların, günümüzde tedavi edilemeyen birçok hastalık için salt bir olasılık değil, gerçekçi ve erişilebilir bir tedavi seçeneği olabileceği düşünülmektedir.

Kaynaklar

1. Kolios G, Moodley Y. Introduction to stem cells and regenerative medicine. *Respiration* 2013; 85: 3-10.
2. Weissman IL, Anderson DJ, Gage F. Stem and progenitor cells: Origins, phenotypes, lineage commitments, and

- transdifferentiations. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2001; 17: 387-403.
3. Ullah I, Subbarao RB, Rho GJ. Human mesenchymal stem cells - current trends and future prospective. *Biosci Rep* 2015; 35: e00191.
 4. Gomes IS, Oliveira VC, Pinheiro AO, et al. Bone marrow stem cell applied in the canine veterinary clinics. *Pesq Vet Bras* 2017; 37: 1139-1145.
 5. Song L, Tuan RS. Transdifferentiation potential of human mesenchymal stem cells derived from bone marrow. *FASEB J* 2004; 18: 980-982.
 6. Harman RJ. Stem cell therapy in veterinary dermatology. *Vet Dermatol* 2013; 24: 90-e24.
 7. Quimby JM, Dow SW. Novel treatment strategies for feline chronic kidney disease: A critical look at the potential of mesenchymal stem cell therapy. *Vet J* 2015; 204: 241-246.
 8. Volk SW, Theoret C. Translating stem cell therapies: The role of companion animals in regenerative medicine. *Wound Repair Regen* 2013; 21: 382-394.
 9. Prządka P, Buczak K, Frejlich E, et al. The role of mesenchymal stem cells (MSCs) in veterinary medicine and their use in musculoskeletal disorders. *Biomolecules* 2021; 11: 1141.
 10. Brondeel C, Pauwelyn G, de Bakker E, et al. Review: Mesenchymal stem cell therapy in canine osteoarthritis research: "experientia docet" (experience will teach us). *Front Vet Sci* 2021; 8: 668881.
 11. Dias IE, Pinto PO, Barros LC, et al. Mesenchymal stem cells therapy in companion animals: useful for immune-mediated diseases? *BMC Vet Res* 2019; 15: 358.
 12. Reichert CO, de Freitas FA, Levy D, Bydlowski SP. Oxysterols and mesenchymal stem cell biology. *Vitam Horm* 2021; 116: 409-436.
 13. Villatoro AJ, Claros S, Fernandez V, et al. Safety and efficacy of the mesenchymal stem cell in feline eosinophilic keratitis treatment. *BMC Vet Res* 2018; 14: 116.
 14. Arantes-Tsuzuki PDM, Mazzone PC, Lo Turco EG. Treatment for canine corneal ulcer using adipose tissue derived mesenchymal stem cell therapy-Case report. *Preprints* 2019; 2019: 120185.
 15. Bittencourt MKW, Barros MA, Martins JFP, et al. Allogeneic mesenchymal stem cell transplantation in dogs with keratoconjunctivitis sicca. *Cell Med* 2016; 8: 63-77.
 16. Sgrignoli MR, Silva DA, Nascimento FF, et al. Reduction in the inflammatory markers CD4, IL-1, IL-6 and TNF α in dogs with keratoconjunctivitis sicca treated topically with mesenchymal stem cells. *Stem Cell Res* 2019; 39: 101525.
 17. Zubin E, Conti V, Leonardi F, et al. Regenerative therapy for the management of a large skin wound in a dog. *Clin Case Rep* 2015; 3: 598-603.
 18. Kim JW, Lee JH, Lyoo YS, Jung DI, Park HM. The effects of topical mesenchymal stem cell transplantation in canine experimental cutaneous wounds. *Vet Dermatol* 2013; 24: 242-e53.
 19. Ribeiro J, Pereira T, Amorim I, et al. Cell therapy with human MSCs isolated from the umbilical cord Wharton jelly associated to a PVA membrane in the treatment of chronic skin wounds. *Int J Med Sci* 2014; 11: 979-987.
 20. Nanjappa MD, Ahmad RA, Amarpal, et al. Caudal superficial epigastric axial pattern flap and stem cell therapy for the management of large wound on medial aspect of thigh in a dog. *Adv Anim Vet Sci* 2014; 2: 188-191.
 21. Hall MN, Rosenkrantz WS, Hong JH, Griffin CE, Mendelsohn CM. Evaluation of the potential use of adipose-derived mesenchymal stromal cells in the treatment of canine atopic dermatitis: A pilot study. *Vet Ther* 2010; 11: E1-E14.
 22. Villatoro AJ, Hermida-Prieto M, Fernández V, et al. Allogeneic adipose-derived mesenchymal stem cell therapy in dogs with refractory atopic dermatitis: Clinical efficacy and safety. *Vet Rec* 2018; 183: 654.
 23. Nishimura T, Takami T, Sasaki R, et al. Liver regeneration therapy through the hepatic artery-infusion of cultured bone marrow cells in a canine liver fibrosis model. *PLoS One* 2019; 14: e0210588.
 24. Matsuda T, Takami T, Sasaki R, et al. A canine liver fibrosis model to develop a therapy for liver cirrhosis using cultured bone marrow-derived cells. *Hepatol Commun* 2017; 1: 691-703.
 25. Yan Y, Fang J, Wen X, et al. Therapeutic applications of adipose-derived mesenchymal stem cells on acute liver injury in canines. *Res Vet Sci* 2019; 126: 233-239.
 26. Nam A, Han SM, Go DM, et al. Long-term management with adipose tissue-derived mesenchymal stem cells and conventional treatment in a dog with Hepatocutaneous syndrome. *J Vet Intern Med* 2017; 31: 1514-1519.
 27. Vikartovska Z, Humenik F, Maloveska M, et al. Adult stem cells based therapies in veterinary medicine. *Arch Vet Sci Med* 2020; 3: 40-50.
 28. Edaso T, Kebede A. Review on applications of stem cells in veterinary therapeutic practices. *ARC J Anim Vet Sci* 2018; 4: 20-32.
 29. Taghavi S, Sharp TE, Duran JM, et al. Autologous c-kit+ mesenchymal stem cell injections provide superior therapeutic benefit as compared to c-kit+ cardiac-derived stem cells in a feline model of isoproterenol-induced cardiomyopathy. *Clin Transl Sci* 2015; 8: 425-431.
 30. Sousa MG, Paulino-Junior D, Pascon JPE, et al. Cardiac function in dogs with chronic Chagas cardiomyopathy undergoing autologous stem cell transplantation into the coronary arteries. *Can Vet J* 2011; 52: 869-874.
 31. Petchdee S, Sompeewong S. Intravenous administration of puppy deciduous teeth stem cells in degenerative valve disease. *Vet World* 2016; 9: 1429-1434.
 32. Pogue B, Estrada AH, Sosa-Samper I, et al. Stem-cell therapy for dilated cardiomyopathy: A pilot study evaluating retrograde coronary venous delivery. *J Small Anim Pract* 2013; 54: 361-366.
 33. Hensley MT, Tang J, Woodruff K, et al. Intracoronary allogeneic cardiosphere-derived stem cells are safe for use in dogs with dilated cardiomyopathy. *J Cell Mol Med* 2017; 21: 1503-1512.
 34. Voga M, Adamic N, Vengust M, Majdic G. Stem cells in veterinary medicine-current state and treatment options. *Front Vet Sci* 2020; 7: 278.

35. Pérez-Merino EM, Uson-Casaus JM, Duque-Carrasco J, et al. Safety and efficacy of allogeneic adipose tissue-derived mesenchymal stem cells for treatment of dogs with inflammatory bowel disease: Endoscopic and histological outcomes. *Vet J* 2015; 206: 391-397.
36. Pérez-Merino EM, Uson-Casaus JM, Zaragoza-Bayle C, et al. Safety and efficacy of allogeneic adipose tissue-derived mesenchymal stem cells for treatment of dogs with inflammatory bowel disease: Clinical and laboratory outcomes. *Vet J* 2015; 206: 385-390.
37. Arzi B, Mills-Ko E, Verstraete FJ, et al. Therapeutic efficacy of fresh, autologous mesenchymal stem cells for severe refractory gingivostomatitis in cats. *Stem Cells Transl Med* 2016; 5: 75-86.
38. Arzi B, Clark KC, Sundaram A, et al. Therapeutic efficacy of fresh, allogeneic mesenchymal stem cells for severe refractory feline chronic gingivostomatitis. *Stem Cells Transl Med* 2017; 6: 1710-1722.
39. Webb TL, Webb CB. Stem cell therapy in cats with chronic enteropathy: a proof-of-concept study. *J Feline Med Surg* 2015; 17: 901-908.
40. Ferrer L, Kimbrel EA, Lam A, et al. Treatment of perianal fistulas with human embryonic stem cell-derived mesenchymal stem cells: a canine model of human fistulizing Crohn's disease. *Regen Med* 2016; 11: 33-43.
41. Trzil JE, Masseau I, Webb TL, et al. Long term evaluation of mesenchymal stem cell therapy in a feline model of chronic allergic asthma. *Clin Exp Allergy* 2014; 44: 1546-1557.
42. Trzil JE, Masseau I, Webb TL, et al. Intravenous adipose-derived mesenchymal stem cell therapy for the treatment of feline asthma: A pilot study. *J Feline Med Surg* 2016; 18: 981-990.
43. Quimby JM, Webb TL, Habenicht LM, Dow SW. Safety and efficacy of intravenous infusion of allogeneic cryopreserved mesenchymal stem cells for treatment of chronic kidney disease in cats: Results of three sequential pilot studies. *Stem Cell Res Ther* 2013; 4: 48.
44. Rosselli DD, Mumaw JL, Dickerson V, et al. Efficacy of allogeneic mesenchymal stem cell administration in a model of acute ischemic kidney injury in cats. *Res Vet Sci* 2016; 108: 18-24.
45. Lee SJ, Ryu MO, Seo MS, et al. Mesenchymal stem cells contribute to improvement of renal function in a canine kidney injury model. *In Vivo* 2017; 31: 1115-1124.
46. Quimby JM, Webb TL, Gibbons DS, Dow SW. Evaluation of intrarenal mesenchymal stem cell injection for treatment of chronic kidney disease in cats: a pilot study. *J Feline Med Surg* 2011; 13: 418-426.
47. Quimby JM, Webb TL, Randall E, et al. Assessment of intravenous adipose-derived allogeneic mesenchymal stem cells for the treatment of feline chronic kidney disease: a randomized, placebo-controlled clinical trial in eight cats. *J Feline Med Surg* 2016; 18: 165-171.
48. Vidane AS, Pinheiro AO, Casals JB, et al. Transplantation of amniotic membrane-derived multipotent cells ameliorates and delays the progression of chronic kidney disease in cats. *Reprod Domest Anim* 2017; 52: 316-326.
49. Malakar D, Malik HN, Kumar D, et al. Advances in Animal Genomics. In: Mondal S, Singh RL. (Editors). *Stem Cells: A Potential Regenerative Medicine for Treatment of Diseases*. 1st Edition, Academic Press 2021: 33-48.
50. Shah K, Drury T, Roic I, et al. Outcome of allogeneic adult stem cell therapy in dogs suffering from osteoarthritis and other joint defects. *Stem Cells Int* 2018; 2018: 7309201.
51. Yoon HY, Lee JH, Jeong SW. Long-term follow-up after implantation of autologous adipose tissue derived mesenchymal stem cells to treat a dog with stifle joint osteoarthrosis. *J Vet Clin* 2012; 29: 82-86.
52. Cabon Q, Febre M, Gomez N, et al. Long-term safety and efficacy of single or repeated intra-articular injection of allogeneic neonatal Mesenchymal stromal cells for managing pain and lameness in moderate to severe canine osteoarthritis without anti-inflammatory pharmacological support: pilot clinical study. *Front Vet Sci* 2019; 6: 10.
53. Black LL, Gaynor J, Adams C, et al. Effect of intraarticular injection of autologous adipose-derived mesenchymal stem and regenerative cells on clinical signs of chronic osteoarthritis of the elbow joint in dogs. *Vet Ther* 2008; 9: 192-200.
54. Cuervo B, Rubio M, Sopena J, et al. Hip osteoarthritis in dogs: A randomized study using Mesenchymal stem cells from adipose tissue and plasma rich in growth factors. *Int J Mol Sci* 2014; 15: 13437-13460.
55. Kriston-Pál É, Czibula Á, Gyuris Z, et al. Characterization and therapeutic application of canine adipose mesenchymal stem cells to treat elbow osteoarthritis. *Can J Vet Res* 2017; 81: 73-78.
56. Muir P, Hans EC, Racette M, et al. Autologous bone marrow-derived Mesenchymal stem cells modulate molecular markers of inflammation in dogs with cruciate ligament rupture. *PLoS One* 2016; 11: e0159095.
57. Rocha Dos Santos C, Da Rocha Filgueiras R, Furtado Malard P, et al. Mesenchymal stem cells in osteotomy repair after tibial tuberosity advancement in dogs with cranial cruciate ligament injury. *J Exp Orthop* 2018; 5: 17.
58. Lee HB, Chung YS, Heo SY, Kim NS. Augmentation of bone healing of nonunion fracture using stem cell based tissue engineering in a dog: a case report. *Vet Med* 2009; 54: 198-203.
59. Song J, Kim Y, Kweon OK, Kang BJ. Use of stem-cell sheets expressing bone morphogenetic protein-7 in the management of a nonunion radial fracture in a toy poodle. *J Vet Sci* 2017; 18: 555-558.
60. Brown SG, Harman RJ, Black LL. Adipose-derived stem cell therapy for severe muscle tears in working German shepherds: Two case reports. *Stem Cell Discov* 2012; 2: 41-44.
61. Kang MH, Park HM. Challenges of stem cell therapies in companion animal practice. *J Vet Sci* 2020; 21: e42.
62. Ryu HH, Kang BJ, Park SS, et al. Comparison of mesenchymal stem cells derived from fat, bone marrow, wharton's jelly, and umbilical cord blood for treating spinal cord injuries in dogs. *J Vet Med Sci* 2012; 74: 1617-1630.
63. Kim Y, Jo SH, Kim WH, Kweon OK. Antioxidant and anti-inflammatory effects of intravenously injected adipose derived mesenchymal stem cells in dogs with acute spinal cord injury. *Stem Cell Res Ther* 2015; 6: 229.
64. Granger N, Blamires H, Franklin RJM, Jeffery ND. Autologous olfactory mucosal cell transplants in clinical

- spinal cord injury: A randomized double-blinded trial in a canine translational model. *Brain* 2012; 135: 3227-3237.
65. Nishida H, Nakayama M, Tanaka H, et al. Evaluation of transplantation of autologous bone marrow stromal cells into the cerebrospinal fluid for treatment of chronic spinal cord injury in dogs. *Am J Vet Res* 2011; 72: 1118-1123.
 66. Sarmiento CAP, Rodrigues MN, Bocabello RZ, Mess AM, Miglino MA. Pilot study: bone marrow stem cells as a treatment for dogs with chronic spinal cord injury. *Regen Med Res* 2014; 2: 9.
 67. Escalhão CCM, Ramos IP, Hochman-Mendez C, et al. Safety of allogeneic canine adipose tissue-derived Mesenchymal stem cell intraspinal transplantation in dogs with chronic spinal cord injury. *Stem Cells Int* 2017; 2017: 3053759.
 68. Hiyama A, Mochida J, Iwashina T, et al. Transplantation of mesenchymal stem cells in a canine disc degeneration model. *J Orthop Res* 2008; 26: 589-600.
 69. Penha EM, Meira CS, Guimarães ET, et al. Use of autologous mesenchymal stem cells derived from bone marrow for the treatment of naturally injured spinal cord in dogs. *Stem Cells Int* 2014; 2014: 437521.
 70. Beşaltı O, Can P, Akpınar E, et al. Intraspinal transplantation of autologous neurogenically-induced bone marrow-derived mesenchymal stem cells in the treatment of paraplegic dogs without deep pain perception secondary to intervertebral disk disease. *Turk Neurosurg* 2015; 25: 625-632.
 71. Zeira O, Asiag N, Aralla M, et al. Adult autologous mesenchymal stem cells for the treatment of suspected non-infectious inflammatory diseases of the canine central nervous system: Safety, feasibility and preliminary clinical findings. *J Neuroinflammation* 2015; 12: 181.
 72. Pinheiro AO, Cardoso MT, Vidane AS, et al. Controversial results of therapy with mesenchymal stem cells in the acute phase of canine distemper disease. *Genet Mol Res* 2016; 15: 8310.
 73. Pinheiro LL, De Lima AR, Martins DM, et al. Mesenchymal stem cells in dogs with demyelinating leukoencephalitis as an experimental model of multiple sclerosis. *Heliyon* 2019; 5: e01857.