

심포지움 3

신경줄기세포의 치료응용 전망 : 신경계질환

박국인
연세의대 소아과학 교실

≡ Abstract ≡

The inherent biology of neural stem cells (NSCs) endows them with capabilities that not only circumvent many of the limitations of other gene transfer vehicles, but that enable a variety of novel therapeutic strategies heretofore regarded as beyond the purview of neural transplantation. Most neurodegenerative diseases are characterized not by discrete, focal abnormalities but rather by extensive, multifocal, or even global neuropathology. Such widely disseminated lesions have not conventionally been regarded as amenable to neural transplantation. However, the ability of NSCs to engraft diffusely and become integral members of structures throughout the host CNS while also expressing therapeutic molecules may permit these cells to address that challenge. Intriguingly, while NSCs can be readily engineered to express specified foreign genes, other intrinsic factors appear to emanate spontaneously from NSCs and, in the context of reciprocal donor-host signaling, seem to be capable of neuroprotective and/or neuroregenerative functions. Stem cells additionally have the appealing ability to "home in" on pathology, even over great distances. Such observations help to advance the idea that NSCs — as a prototype for stem cells from other solid organs — might aid in reconstructing the molecular and cellular milieu of maldeveloped or damaged organs.

Key Words: neural stem cells, cell therapy, gene therapy, neurodegenerative diseases, transplantation

본 문

신경줄기세포를 포함한 줄기세포 분야는 현재 빠르게 발전하고 계속 새로운 특성이 밝혀지고 있어 아직 완전한 정의를 내릴 수 없으나, 대개 신경줄기세포란 미분화된 상태로 계속 증식하는 자가갱신(self-renew)을 보이고, 한 개의 줄기세포로부터 다양한 신경원세포(neuron) 및 교세포(glia)로 분화하는 분화의 다능성(multipotency)을 보이는 세포를 의미한다. 이러한 신경줄기세포는 태아기 신경계 전반에 걸쳐 다양한 해부학적 부위에 존재하여 신경계를 형성하며, 최근에는 포유동물뿐만 아니라 인간 성인의 뇌에서도 해마(hippocampus)와 뇌실하층(subventricular zone) 등의 부위에서 일생을 통해 증식하며 신경원세포를 계속 생성하고, 기능성 세포로 분화하여 기존의 신경계에 통합(integration)되어 특정 신경기능을 수행함이 밝혀졌다.

방사교세포(radial glia)는 전통적으로 태아기에 뇌실층(ventricular zone)의 신경줄기세포가 신경모세포(neuroblast)로 분화하여 대뇌피질로 이동 시 받침대(scaffolds)를 제공하고 신경원세포 생성이 끝나면 신경교세포의 일종인 성상세포(astrocyte)로 분화하는 것으로 알려져 있으나, 최근에는 방사교세포 자체가 계속 증식하고 태아기 중추신경계 전반에 걸쳐서 다양한 종류의 신경원세포로 분화하고, 일부 지역에서는 신경교세포로도 분화하여 일종의 신경줄기세포 역할을 수행함이 밝혀졌다. 그리고 포유동물 및 인간에서 뇌의 뇌실하층(subventricular zone)에 존재하는 성체 신경줄기세포(adult neural stem cells)는 세포 및 분자생물학적 특성에 있어서 신경교세포의 일종인 성상세포의 특징을

보이며, 일부 성상세포는 신경원세포로 분화하며 뇌 손상 시 신경원세포로 분화하여 손상된 신경세포를 대체 및 재생하는 특성을 보인다. 따라서 인간을 포함한 포유동물의 신경계에는 발달시기 및 해부학적 위치에 따라 다양한 특성을 보이는 신경줄기세포 혹은 전구세포(progenitor)가 존재하고, 특정 부위 및 환경 하에서 일생을 통하여 새로운 신경원세포를 생성한다. 이러한 사실은 향후 신경줄기세포의 증식, 성장, 분화 및 신경계발달 등에 대한 기초생물학적 연구의 필요성뿐만 아니라, 줄기세포의 가소성(plasticity)을 이용해 한번 손상되면 특별한 치료 방법이 없는 난치성 신경계질환을 치료하고 재생할 수 있는 가능성을 제시한다고 하겠다.

성체 신경계에 존재하는 내인성(endogenous) 신경줄기 혹은 전구세포는 신경재생이 가능한 하등동물에서 관찰할 수 있는 현상이 단순히 고등동물에 진화론적으로 남아있는 흔적이 아니라, 최근의 연구에 의하면 유전적·환경적 요인, 질병, 약물, 독소, 성장인자 등이 내인성 신경줄기세포의 성장, 이주 및 분화 등에 영향을 미치고, 이러한 형태학적인 변화가 학습, 기억, 인지, 신경 및 정신행동에도 영향을 미친다고 한다. 또 간질, 뇌졸중, 헌팅톤병, 파킨슨병, 알츠하이머병 등의 환자 뇌에서도 내인성 신경줄기세포의 증식과 새로운 신경원세포의 생성이 보고되고 있다. 따라서 태아뿐만 아니라 성인에서도 뇌질환 혹은 신경손상 시 내인성 신경줄기세포에서 새로운 신경세포가 생성되나, 새로운 신경세포의 지속적인 생존, 분화, 이주, 신경접합 및 연결 등에 필요한 인자가 충분하지 않아 의의있는 신경재생이 발생하지 않는 것으로 생각된다. 그러므로 줄기세포를 이용한 난치성 신경계질환의 치료를 위해서는 먼저 내인성 신경줄기세포를

자극하여 신경재생을 유도할 수 있고, 이러한 신경재생능력은 대부분의 중증 신경계질환에서는 충분하지 않기 때문에 유사한 능력을 보이는 외인성 (exogenous) 신경줄기세포를 이식할 수 있으며, 이러한 내외인성 신경줄기세포가 충분히 신경재생에 관여할 수 있도록 'stem cell niche' 혹은 미세환경신호 (micro-environmental signals)의 변화를 유도하여야 할 것이다.

신경생물학자들은 지난 십 몇 년간의 연구를 통하여 설치류 및 인간의 신경줄기세포를 배양 접시에서 증식-배양할 수 있고, 생체 내 이식을 통해 공여세포의 숙주신경계에 통합 및 외부 유전자의 안정적 발현 등을 관찰하여 신경줄기세포를 통한 신경계 발달연구와 세포 치료적 가능성에 주목하여 왔다. 신경줄기세포의 치료적 유용성을 정리하면, 먼저 본 세포는 배양접시에서 쉽게 증식이 가능하며, 치료에 유용한 유전자를 전달할 수 있고, 간편하고 안전한 방법으로 신경계에 이식이 가능하며, 이식 후 전체 중추신경계에 생착 및 통합된다. 또한 외부에서 주입한 유전자를 직접적, 지속적, 그리고 조절되는 양상으로 분비할 수 있다. 또 손상된 신경계에 본 세포를 이식 시 전체 신경계에 통합되어 환경신호를 받아 구조적/기능적으로 적절한 신경세포로 분화하여 기능부전을 보이거나 사망한 신경세포를 대체하고, 손상된 신경망을 재건해 중추신경계를 재생케 하는 가능성을 보인다. 한편 줄기세포 이식 시 전체 신경계에 걸쳐 광범위하게 이주 (migration)하므로 국소성 (focal)뿐만 아니라 다소성 (multifocal) 혹은 전신성 (global) 신경계질환에 있어서도 손상된 신경세포 및 치료적 유용성을 보이는 다양한 물질을 제공할 수 있다. 줄기세포 이용 유전자치료를 할 경우 기본적으로 유전자 발현이 신경계에 국한되므로 유전자

치료에 따른 부작용을 최소화할 수 있고, 또 최근 개발되고 있는 다양한 고분자화합물 nanospheres 등을 이용하여 신경재생도 유도할 수 있다.

현재 신경과학자들은 상기와 같은 특징을 보이는 신경줄기세포를 배양하여 생체 외에서 특성을 분석하고 다양한 난치성 신경계질환 모델동물에 이식하여 본 세포를 통한 세포 및 유전자 치료의 안전성 및 유효성을 평가하고 있다. 유전성 신경질환 (genetic neurodegenerative lysosomal storage disease)인 mucopolysaccharidosis type VII, Niemann-Pick, Tay-Sachs와 Sandhoff 질환 모델에 부족한 효소를 분비하는 신경줄기세포를 이식할 경우 줄기세포가 전체 신경축 (neuraxis)으로 이주하여 부족한 효소를 분비하여 신경병소가 호전됨이 보고되었고, 유전적 소뇌형성부전을 보이는 meander tail mutant mice에 이식하면 공여세포는 소뇌의 granule neurons 으로 분화하여 부족한 세포를 제공하고, myelin basic protein의 부족으로 수초장애 (dysmyelination)를 보이는 shiverer mice에서는 공여세포가 희소돌기아교세포 (oligodendrocyte)로 분화하여 신경세포의 수초화를 유발하고 신경증상의 호전을 보였다.

신경줄기세포는 후천성 퇴행성 신경질환의 치료에도 유용될 수 있는데, 저산소성 허혈성 뇌손상 동물모델에 신경줄기세포를 이식하면, 뇌손상 부위로 특이적으로 세포가 이동하고, 뇌 손상 부위와 주변 부위에 이식된 세포가 확고히 생착 및 통합되며, 신경원 및 교세포로 분화하여 손상된 신경세포를 대체 및 재생함을 확인할 수 있었고, 이식된 신경세포는 다양한 신경전달물질을 분비하고 주위의 숙주 신경세포와 시냅스를 형성하며, 신경행동 검사 상 운동, 감각 및 학습기

역능력도 호전됨을 보였다. 신경줄기세포에 다양한 신경영양인자를 발현케 하여 뇌경색증 부위에 이식하면 공여세포의 신경세포로의 분화가 촉진되고, 손상된 신경세포의 생존과 성장을 촉진하는 신경영양인자를 함께 분비하여 뇌경색증의 범위가 감소하며, 신경행동검사 상 호전을 보여 한 번의 줄기세포 뇌 이식을 통해 효과적인 세포 및 유전자치료가 함께 가능성이 확인되었다. 신경손상에 대한 신경줄기세포의 치료적 유용성은 척수손상에서도 적용되는데, 좌상성(contussive) 척수손상을 성체 쥐의 흉추부위에 유발한 후 인간 신경줄기세포를 이식한 결과 이식세포의 확고한 생착 및 이주, 손상된 다양한 척수신경세포로 분화하고, 일부 공여세포는 희소돌기아교세포로 분화하여 손상된 신경돌기의 수초화를 유발하였으며, 척수손상의 범위가 감소하고, 공여세포에서 발현되는 신경영양인자들로 인하여 손상된 척수신경의 축삭돌기(axon)의 성장이 유발되어 신경연결이 촉진되었다. 운동기능 검사에서도 줄기세포를 이식한 경우 마비된 뒷발의 운동기능이 좋아졌으며, 전기 생리검사 상 체성감각(somatosensory) 및 운동유발전위검사의 호전을 보였고, 안전성에 있어서도 신경줄기세포가 이식된 신경질환 모델에서 비정상적인 신경행동 및 종양발생이 관찰되지 않았다.

신경줄기세포의 높은 신경재생능력에도 불구하고 중증 신경계 손상인 경우 줄기세포의 조직재생을 유도할 내인성 조직 및 성형(template)이 부족하고 혈관공급이 제대로 일어나지 않는다. 따라서 최근에는 세포를 조직화하고 성장시켜 적절한 조직단위로 만들고, 이식된 세포에 영양분의 확산을 허용하며, 세포기질로서의 기능을 수행한 후 생분해(biodegradation)되는 고분자화합물과 줄기세포를 함께 배양하여 저산소성 허혈성 뇌

손상 및 척수손상 동물모델에 이식한 결과, 이식된 세포가 손상된 신경세포를 대체 및 재생시킬 뿐만 아니라 손상된 신경 연결망 재건도 촉진됨이 관찰됐다. 또한 신경행동 검사 상 운동, 감각, 학습 및 기억능력의 향상을 보였고, 비정상적인 행동은 관찰되지 않았다. 그 외에 다양한 난치성 신경계질환의 치료를 위해 신경줄기세포를 이용하고자 하는 연구가 진행되고 있는데, 인간 신경줄기세포를 근위축성 측삭경화증(루게릭병) 모델에 이식하니 운동기능의 호전과 생존기간의 연장이 관찰되었고, 악성 뇌종양 모델에 이식된 신경줄기세포는 원발성 및 속발성 뇌종양 부위로 특이적으로 이주하여 종괴(tumor mass)의 세포사멸을 유도하는 물질을 분비하여 뇌종양 용적의 감소를 유도하였고, 난치성 간질 모델에 이식된 신경줄기세포는 GABA를 분비하는 신경세포로 분화하여 간질의 빈도와 정도를 감소시켰으며, 알츠하이머병 모델에서는 신경줄기세포 이식 후 학습 및 기억능력의 향상이 유도되었다.

최근에 성체줄기세포도 배아줄기세포와 유사하게 분화의 유연성 혹은 전분화능성(pluripotency)을 보이며, 대표적으로 골수 혹은 제대혈 유래 중간엽 줄기세포가 혈구세포 이외에 다른 종류의 조직과 세포로 분화함이 보고되었다. 그러나 그 기전은 아직 불분명하며 극히 소수의 골수 혹은 제대혈 줄기세포가 신경세포로 분화하고, 직접 신경세포로 분화하는 교차분화(transdifferentiation) 보다는 세포융합(cell fusion) 현상이 발생하는 것으로 설명되고 있다. 그럼에도 불구하고 실제 동물 및 일부 임상시험에서 골수 혹은 제대혈유래 줄기세포가 이식된 후 신경증상의 호전이 보고되고 있는데, 공여세포가 적절한 신경세포로 분화하고 신경연결이

일어나기 보다는 신경계에 성장인자를 공급하고, 혈관생성을 촉진시키며, 숙주의 신경재생 반응 등을 촉진하는 것으로 생각되고 있다. 그 외에 최근에는 인간의 배아줄기세포에서 특이 신경세포로의 분화를 촉진시켜 파킨슨병, 척수손상, 운동신경질환 모델에 이식하는 실험이 진행되고 있다.

이상으로 줄기세포는 신경계질환에 치료적 유용성을 보이거나 줄기세포를 이용한 세포치료의 임상 적용을 확립하기 위해서는 아직 많은 연구가 필요한데, 1) 신경계 형성 시 신경줄기세포에서 각종 다양한 전구세포 및 특이 신경세포로의 발달 과정이 밝혀져야 하고, 줄기/전구/분화세포에 대한 특이적 세포 표지인자가 발굴되어야 하며, 2) 줄기세포의 증식, 성장, 분화기전에 관한 기초연구를 통하여 이식에 적절한 세포를 안전하게 대량 배양·증식하고 적절한 신경세포로의 분화유도 기술이 확립되어야 하고, 3) 이식된 신경줄기세포가 생체 내 생착, 이주, 분화, 구조적 및 기능적으로 숙주 신경계에 적절히 통합되는 분자생물학적 기전이 규명되어야 하며, 4) 내인성 신경줄기세포 혹은 신경교세포 등에 의한 신경계 재생기전이 밝혀져야 하고, 5) 줄기세포에 치료적 유용성을 보이는 유전자 혹은 단백질을 안전하고 효율적으로 전달하는 방법 등이 개발되어야 하며, 6) 난치성질환의 병태생리기전 규명을 통하여 각각의 질환치료에 줄기세포를 이용한 세포치료가 적절한가를 먼저 평가하고, 어떠한 세포를 이식 및 대체하여야 질환치료에 도움이 되는지 확인하여야 한다. 7) 각각의 난치성 신경계질환의 병태생리에 따른 기능적 이식술이 개발되어야 하며, 8) 세포이식이 신경기능 재생에 미치는 영향, 그리고 장기간에 걸쳐 신경계 기능에 발생가능한 부작용의 평가 및 대처기술이 개발

되어야 하고, 9) 신경세포로 분화 가능한 다양한 줄기세포의 분화 다능성 및 세포치료제로서의 기능성에 대한 비교평가가 이루어져야 하며, 8) 복잡한 신경계질환이 단순히 줄기세포 이식에 의한 세포치료만으로 완치가 가능할 것으로는 생각되지 않으며, 다양하고 다원적인 치료법과 함께 적용하는 전략이 개발되어야 할 것이다.

참고문헌

- 1) Snyder EY., Deitcher DL, Walsh C, Arnold-Aldea S, Hartweg EA, Cepko CL. Multipotent neural cell lines can engraft and participate in development of mouse cerebellum. *Cell* 1992;68:33-55.
- 2) FH Gage, PW Coates, TD Palmer, et al. Survival and differentiation of adult neuronal progenitor cells transplanted to the adult brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:11879-11883.
- 3) Renfranz PJ, Cunningham MG, McKay RDG., Region-specific differentiation of the hippocampal stem cell line HiB5 upon implantation into the developing mammalian brain. *Cell* 1991;66:713-729.
- 4) Shihabuddin LS, Hertz JA, Holets VR, Whittemore SR. The adult CNS retains the potential to direct region-specific differentiation of a transplanted neuronal precursor cell line. *J. Neurosci.* 1995;15:6666-6678.
- 5) Snyder EY, Taylor RM, Wolfe JH. Neural progenitor cell engraftment corrects lysosomal storage throughout the MPS

- VII mouse brain. *Nature* 1995;374:367-370.
- 6) Flax JD, Aurora S, Yang C, Simonin C, Wills AM, Billingham LL, et al. Engraftable human neural stem cells respond to developmental cues, replace neurons and express foreign genes. *Nature Biotech* 1998;16:1,033-1,039.
 - 7) Yandava BD, Billingham LL, Snyder EY. "Global" cell replacement is feasible via neural stem cell transplantation: evidence from the dysmyelinated shiverer mouse brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:7,029-7,034.
 - 8) Br stle O, Choudhary K, Karram K, Huttner A, Murray K, Dubois-Dalcq M, et al. Chimeric brains generated by intraventricular transplantation of fetal human brain cells into embryonic rats. *Nature Biotech* 1998;16:1040-1049.
 - 9) Ourednik V, Ourednik J, Flax JD, Zawada WM, Hutt C, Yang C, et al. Segregation of human neural stem cells in the developing primate forebrain. *Science* 2001;293:1820-1824.
 - 10) Gage FH, Ray J, Fisher LJ. Isolation, characterization and use of stem cells from the CNS. *Annu Rev Neurosci* 1995;18:159-162.
 - 11) Reynolds BA, Weiss S. Generation of neurons and astrocytes from isolated cells of the adult mammalian central nervous system. *Science* 1992;27:1707-1710.
 - 12) McKay R. Stem cells in the central nervous system. *Science* 1997;276:66-71.
 - 13) Fred H. Gage. Mammalian Neural Stem Cells. *Science* 2000;287:1433-1438.
 - 14) Fisher LJ. Neural precursor cells: applications for the study and repair of the central nervous system. *Neurobiol. Dis* 1997;4:1-22.
 - 15) Alvarez-Buylla A, Temple S. Neural stem cells. *J Neurobiol.* 1998;36:105-314.
 - 16) Vescovi AL, Snyder EY. Establishment and properties of neural stem cell clones: plasticity in vitro and in vivo. *Brain Pathology* 1999;9:569-598.
 - 17) Park KI, Ourednik J, Ourednik V, et al. Global gene and cell replacement strategies via stem cells. *Gene Therapy* 2002;9:613-624.
 - 18) Daley GQ, Goodell MA, Snyder EY. Realistic prospects for stem cell therapeutics. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)* 2003:398-418.
 - 19) Gould E, Reeves AJ, Graziano MS, Gross CG. Neurogenesis in the neocortex of adult primates. *Science* 1999;286:548-552.
 - 20) Kornack DR, Rakic P. Cell proliferation without neurogenesis in adult primate neocortex. *Science* 2001;294:2127-2130.
 - 21) Eriksson PS, Perfilieva E, Bj rk-Eriksson T, Alborn AM, Nordborg C, Peterson DA, et al. Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nat Med* 1998;4:1313-1317.
 - 22) Lois C, Alvarez-Buylla A. Proliferating

- subventricular zone cells in the adult mammalian forebrain can differentiate into neurons and glia. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:2074-2077.
- 23) Akerud P, Canals JM, Snyder EY, Arenas E. Neuroprotection through delivery of glial cell line-derived neurotrophic factor by neural stem cells in a mouse model of Parkinson's disease. *J Neurosci* 2001;21:8108-8118.
- 24) Liu Y, Himes BT, Solowska J, Moul J, Chow SY, Park KI, et al. Intraspinal delivery of neurotrophin-3 using neural stem cells genetically modified by recombinant retrovirus. *Exp Neurol* 1999;158:9-26.
- 25) Rubio F, Kokaia Z, Arco A, Garcia-Simon M, Snyder EY, Lindvall O, et al. BDNF gene transfer to the mammalian brain using CNS-derived neural precursors. *Gene Ther* 1999;6:1851-1866.
- 26) Park KI, Liu S, Flax JD, Nissim S, Stieg PE, Snyder EY. Transplantation of neural progenitor and stem-like cells: developmental insights may suggest new therapies for spinal cord and other CNS dysfunction. *J Neurotrauma* 1999;16:675-687.
- 27) Park KI, Ourednik J, Ourednik V, et al. Global gene and cell replacement strategies via stem cells. *Gene Ther* 2002;9:613-624.
- 28) Park KI. Transplantation of neural stem cells: cellular and gene therapy for hypoxic-ischemic brain injury. *YMJ* 2000;41:825-835.
- 29) Imitola J, Park KI, Teng YD, Nisim S, Lachyankar M, Ourednik J, et al. Stem cells: cross-talk & developmental programs. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2004;359:823-837.
- 30) Imitola J, Raddassi K, Park KI, Mueller FJ, Nieto M, Teng YD, et al. Directed migration of neural stem cells to sites of CNS injury by the stromal cell-derived factor 1 α /CXCL12 chemokine receptor 4 pathway. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:18117-18122.
- 31) Kim H-T, Kim Il-Sun, Lee I-S, Lee JP, Snyder EY, Park KI. Human neurospheres derived from fetal central nervous system are regionally and temporally specified, but not committed. *Exp Neurol* 2006 (in press).
- 32) Park KI, Stieg, PE, Himes, BT, Fischer, I, Snyder, EY. Neural stem cells may be uniquely suited for combined gene therapy & cell replacement: evidence from engraftment of Neurotrophin-3 (NT-3)-expressing stem cells in hypoxic-ischemic brain injury. *Exp Neurol* 2006 (in press).
- 33) Park KI, Ourednik, V, Hack, M, Stieg, PE, Snyder, EY. Acute CNS injury may direct the migration, proliferation, & differentiation of solid organ stem cells: Evidence from "reporter" neural cells. *Exp Neurol* 2006 (in press).

- 34) Park KI, Sidman, RL, Snyder, EY. CNS Insults constitutively redirect developmental patterns to compensate for perturbations in the milieu, Proc Natl Acad Sci USA 2006 (in revision).
- 35) Snyder EY, Park KI. Limitations in brain repair. Nat Med 2002;8:928-930.
- 36) Lu P, Jones LL, Snyder EY, Tuszynski MH. Neural stem cells constitutively secrete neurotrophic factors and promote extensive host axonal growth after spinal cord injury. Exp Neurol 2003;181:115-129.
- 37) Fricker RA, Carpenter MK, Winkler C, Greco C, Gates MA, Bjorklund A. Site-Specific Migration and Neuronal Differentiation of Human Neural Progenitor Cells after Transplantation in the Adult Rat Brain. J. Neurosci. 1999; 19:5990-6005.
- 38) Rubio FJ, Bueno C, Villa A, Navarro B, Martinez-Serrano A. Genetically Perpetuated Human Neural Stem Cells Engraft and Differentiate into the Adult Mammalian Brain. Mol Cell Neurosci 2000;16:1-13.
- 39) Uchida N, Buck DW, He D, et al. Direct isolation of human central nervous system stem cells. Proc Natl Acad Sci USA 2000;97:14720-14725.
- 40) Park KI, Lee KH, Lee BH, Teng YD, Snyder EY. Transplanted human neural stem cells replace lost neural cells and promote neuronal reinnervation and functional recovery in injured rat spinal cord. Soc Neurosci abst 2002;825.9.
- 41) Aboody KS, Brown A, Rainov NG, et al. Neural stem cells display extensive tropism for pathology in the adult brain: evidence from intracranial gliomas, Proc Natl Acad Sci USA 2000;97:12846-12851.
- 42) Teng YD, Lavik EB, Qu X, Park KI, Ourednik J, Zurakowski D, Langer R, Snyder EY. Functional recovery following traumatic spinal cord injury mediated by a unique polymer scaffold seeded with neural stem cells. Proc Natl Acad Sci USA 2002;99:3024-3029.
- 43) Ourednik J, Ourednik V, Lynch WP, et al. Neural stem cells display an inherent mechanism for rescuing dysfunctional neurons. Nat Biotechnol 2002;20:1103-1110.