Investigation on the Motor Recovery Effect of a Self-Assembling Nonofiber in the Spinal Cord Injury Model in Rat

Shima Tavakol[1, 2, 3], Hadi Aligholi[1], Arezou Eshaghabadi[1], Sayed Mostafa Modarres Mousavi[1], Jafar Ai[4], Seyed Mehdi Rezayat[2*]

[1]Shefa Neuroscience Research Center, Khatam Alanbia Hospital, Tehran, Iran.
[2]Department of Medical Nanotechnology, School of Advanced Technologies in Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
[3]Student's Scientific Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
[4]Department of Tissue Engineering, School of Advanced Technologies in Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

Article Info:

Received: **12 Feb 2014** ***Accepted:*** **12 Apr 2014**

ABSTRACT

Introduction: Spinal cord injury (SCI) is a serious disabling condition associated with paralysis. Owing to suitable effects of hydrogels compared to preformed scaffolds, in this study a hydrogel based biomaterial, Matrigel, was applied. Matrigel is a termogel that forms nanofibers and hydrogel above 20°C. It contains laminin, nidogen and some growth factors that induce neural differentiation. ***Materials and Methods:*** A moderate spinal cord contusion was performed in adult rats and 10 days after injury, matrigel was implanted. Then, they follow up via Basso, Beattie, Bresnahan test for 42 days. Cresyl violet staining was performed as a histopatological analysis. ***Results:*** Our data indicated less inflammation and dark cells in Matrigel group compared to control group. Locomotor test showed significant improvement of motor recovery in Matrigel group. ***Conclusion:*** Our results suggest that Matrigel via some growth factors and adhesive molecules may have beneficial effects on functional recovery in SCI.

Key words:

1. Spinal Cord Injuries
2. Hydrogels
3. Laminin
4. Tissue Scaffolds

* ***Corresponding Author:*** Seyed Mehdi Rezayat

E-mail: *Rezayat@tums.ac.ir*

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2022-08-11]

[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.2.2.41]

بررسی اثر بهبود حرکتی نانوفیبر خود سامانده در مدل ضایعهٔ نخاعی در موش صحرایی

شیما توکل[۱،۲،۳]، هادی علیقلی[۱]، آرزو اسحق آبادی[۱]، سید مصطفی مدرس موسوی[۱]، جعفر آی[۴]، سید مهدی رضایت[۲*]

[۱]مرکز تحقیقات علوم اعصاب شفا، بیمارستان خاتم الانبیاء، تهران، ایران.
[۲]گروه نانوتکنولوژی پزشکی، دانشکده فناوری‌های نوین پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.
[۳]مرکز پژوهش‌های علمی دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.
[۴]گروه مهندسی بافت، دانشکده فناوری‌های نوین پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

اطلاعات مقاله:
تاریخ دریافت: ۲۳ بهمن ۱۳۹۲
تاریخ پذیرش: ۲۳ فروردین ۱۳۹۳

چکیده

مقدمه: صدمهٔ نخاعی یک وضعیت ناتوان‌کنندهٔ خطرناک است که می‌تواند منجر به فلج شدن گردد. به علت اثرات سودمند هیدروژل در مقایسه با داربست‌های از پیش ساخته شده، در این مطالعه یک زیست ماده بر پایهٔ هیدروژل به نام ماتریژل به‌کار برده شد. ماتریژل یک زیست مادهٔ حساس به حرارت است که در دمای بالای ۲۰ درجهٔ سانتی‌گراد تشکیل هیدروژل و نانوفیبر می‌دهد. ماتریژل حاوی لامینین، نیدوژن و برخی از فاکتورهای رشد است که تمایز نورونی را القاء می‌کند. **مواد و روش‌ها:** یک کوفتگی متوسط در طناب نخاعی در موش صحرایی بالغ ایجاد شد و ده روز پس از ضایعه، ماتریژل در محل ضایعه کاشته شد. سپس به مدت ۴۲ روز تست Basso, Beattie, Bresnahan انجام شد. رنگ‌آمیزی کریزل ویوله جهت آنالیز هیستوپاتولوژی انجام شد. **یافته‌ها:** داده‌ها بر کاهش التهاب و تعداد سلول‌های تیره در گروه ماتریژل در مقایسه با گروه کنترل دلالت می‌کند. نتایج آزمون حرکتی نشان داد که عملکرد حرکتی به طور چشمگیری در گروه حاوی ماتریژل بهبود یافته است. **نتیجه‌گیری:** نتایج ما پیشنهاد می‌کند که ماتریژل به واسطهٔ برخی از فاکتورهای رشد و مولکول‌های چسبنده، ممکن است اثرات مناسبی در بهبود عملکردی متعاقب ضایعهٔ نخاعی داشته باشد.

کلید واژه‌ها:
۱. ضایعات طناب نخاعی
۲. هیدروژل
۳. لامینین
۴. داربست بافت

*نویسنده مسئول: سید مهدی رضایت
آدرس الکترونیکی: *Rezayat@tums.ac.ir*

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2022-08-11]

[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.2.2.41]

مقدمه

صدمهٔ نخاعی از جمله شرایط ناتوان‌کننده‌ای است که می‌تواند منجر به فلج شدن گردد. تخمین زده شده است که در آمریکا سالانه ۱۲۰۰۰ نفر صدمهٔ نخاعی را تجربه می‌کنند (۱). استفاده از هیدروژل‌های نانوفیبری به عنوان زیست مادهٔ قابل تزریق در جهت کاهش صدمهٔ بیشتر برای ترمیم نخاع امیدبخش می‌باشد (۲).

مطالعات نشان داده است که قطر نانوفیبر، تمایز و تکثیر به طرف سلول‌های عصبی را تحت‌تأثیر قرار می‌دهد. داربست‌های از پیش ساخته شده منجر به ممزوج شدن[1] ناقص بافتی، التهاب و زیست پایایی کم سلولی در محل ضایعهٔ نخاعی می‌شوند که این فرایندها منجر به صدمهٔ بیشتر و مهار ترمیم در ضایعهٔ نخاعی می‌شود. التهاب و زیست‌پایایی کم در سیستم اعصاب مرکزی منجر به مهار تمایز عصبی می‌شود. برای غلبه بر این مشکلات استفاده از ماتریژل که هیدروژل تقلیدکنندهٔ ماتریکس خارج‌سلولی است، پیشنهاد می‌گردد.

ماتریژل حاوی لامینین، هپاران سولفات، کلاژن نوع ۴، انتاکتین و نیدوژن می‌باشد. گفته شده است که ماتریژل از طریق کاهش سلول‌های $CD45^+$ و حفاظت سلول‌های عصبی از تماس با سیتوکین‌های التهابی مثل TNF-a، IL-6، IL-1b منجر به کاهش التهاب در محل صدمهٔ نخاعی می‌شود (۳). علاوه بر اثرات کاهش‌دهندهٔ التهاب، ماتریژل از طریق لامینین به عنوان جزء تشکیل دهندهٔ خود منجر به رشد آکسونی و نورون‌زایی[2] می‌شود (۴، ۵).

چندین روش برای ساخت نانوفیبر وجود دارد که خودساماندهی[3] یکی از روش‌های ساخت نانوفیبر تلقی می‌شود. ماتریژل در دمای ۲۰ درجهٔ سانتی‌گراد ایجاد نانوفیبر می‌کند (۶). قطر نانوفیبر نقش اساسی در تولید ماتریکس خارج سلولی و تمایز عصبی دارد. سلول‌های چسبیده به میکروفیبرها احساس یک ماتریکس خارج سلولی ۳ بعدی را ندارند. اما ماتریژل با ایجاد نانوفیبرهایی با قطر کمتر از ۱۰۰ نانومتر، احساس محیط ۳ بعدی را به سلول می‌بخشند و به خاطر خصوصیت هیدروژلی خود منجر به پرکردن کیست‌های کوچک تشکیل شده در محل ضایعهٔ نخاعی می‌شوند (۳، ۷).

ویژگی ممزوج شوندهٔ بافتی خوب ماتریژل، تشکیل جای زخم استروگلیایی در محل ضایعه را محدود می‌کند. از آنجایی که ماتریژل از سارکوم موش استخراج می‌شود در نتیجه از آن نمی‌توان در مطالعات بالینی استفاده نمود و یک جایگزین با منبع انسانی مثل غشای آمنیوتیک می‌تواند مورد ملاحظه قرار بگیرد. هدف از انجام این مطالعه بررسی اثرات زیست مادهٔ نانوفیبری ماتریژل در مدل ضایعهٔ نخاعی در موش صحرایی می‌باشد.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه ۱۰ موش صحرایی نر با نژاد Wistar در وزن ۲۸۰-۲۵۰ گرم از بخش نگهداری حیوانات مرکز تحقیقات علوم اعصاب شفا بیمارستان خاتم الانبیاء تهران تهیه گردید. موش‌های صحرایی به ۲ گروه دریافت کنندهٔ ماتریژل و کنترل که فاقد ماده بود، تقسیم شدند. تمامی دستورالعمل‌های کار با حیوانات آزمایشگاهی مطابق قوانین کمیته اخلاق مرکز تحقیقات علوم اعصاب شفا انجام شد.

برای ایجاد ضایعهٔ نخاعی یک صدمه با مدل کوفتگی به وسیله روش فشار وزنه ایجاد شد. در ابتدا حیوانات به وسیلهٔ کتامین ۸۰ mg/kg و زایلازین ۱۰ mg/kg با تزریق داخل صفاقی بیهوش شدند و پس از برداشتن لامینا مهرهٔ T9، وزنه‌ای ۳۵ گرمی با سطح مقطع ۶/۶ میلی‌متر مربع به مدت ۱۵ دقیقه بر روی نخاع قرار گرفت. سپس محل صدمه بخیه زده شد و حیوانات به مدت ۵ روز آنتی‌بیوتیک جنتامایسین دریافت کردند و به مدت ۲ هفته مثانهٔ آن‌ها روزی ۲ بار به طور دستی تخلیه شد. ۱۰ روز بعد از جراحی دوباره حیوانات بیهوش شدند و ۱۰ میکرولیتر از ماتریژل (سیگما) با استفاده از سرنگ هامیلتون به آرامی و طی ۱۰ دقیقه در محل ضایعه تزریق گردید.

آماده سازی بافت و رنگ آمیزی

۴۲ روز بعد از جراحی حیوانات با دوز بالا بیهوش شدند و با تزریق محلول نمکی ۰/۹ درصد و به دنبال آن تزریق پارافرمالدئید ۴ درصد پرفیوژن شدند. قطعات نخاع صدمه دیده، یک شبانه‌روز در پارافرمالدهید ۴ درصد تثبیت شده و پس از انجام فرآیندهای آماده‌سازی بافتی، بلوک‌های پارافینی تهیه شد و برای رنگ آمیزی کریزل ویوله مورد استفاده قرار گرفت.

مطالعهٔ رفتاری

عملکرد لوکوموتور با استفاده از آزمون لوکوموتور Basso, Beattie, Bresnahan (BBB) مورد ارزیابی قرار گرفت. در این آزمون برای موش صحرایی با فلج کامل امتیاز ۰ و برای موش صحرایی طبیعی امتیاز ۲۱ ثبت شد.

موش‌های صحرایی در یک محفظهٔ دایره‌ای شکل به قطر ۱۰۷ و ارتفاع ۶۰ سانتی‌متر قرار گرفتند. فعالیت موتوری حیوان به مدت ۴ دقیقه با استفاده از یک دوربین ضبط شد و توسط فردی که نسبت به گروه‌ها آگاهی نداشت مورد ارزیابی قرار گرفت. این تست هر هفته انجام شد و تنها موش‌هایی با امتیاز حداکثر ۱ در روز اول بعد از جراحی، به مطالعه راه یافتند.

مطالعهٔ آماری

از نرم افزار Graph pad و آزمون آماری t- student برای آنالیز آماری این مطالعه استفاده شد.

[1] Integration
[2] Neurogenesis
[3] Self assembly

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2022-08-11]
[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.2.2.41]

یافته‌ها

نتایج بافت‌شناسی

در این مطالعه از مدل کوفتگی برای ایجاد ضایعهٔ نخاعی استفاده شد. براساس مطالعهٔ بافت‌شناسی یک کیست در ناحیهٔ سفید و خاکستری نخاع ایجاد شد. تعداد سلول‌های نکروزی در گروه کنترل به فراوانی مشاهده گردید، درحالی‌که در گروه حاوی نانوفیبر، نکروز به میزان کمتری مشاهده شد. التهاب و گلیوز در هر ۲ گروه مشاهده گردید، در حالی که در گروه حاوی ماتریژل، این موارد کمتر دیده شد (تصویر ۱). علاوه بر این از بین رفتن سلول در قشر خاکستری طناب نخاعی در گروه کنترل دیده شد و از نظر ریخت شناسی[4]، سلول‌ها به شکل سلول‌های تیره در می‌آید اما در گروه حاوی ماتریژل این سلول‌های تیره کمتر دیده می‌شد (تصویر ۲).

نتایج مطالعهٔ رفتاری

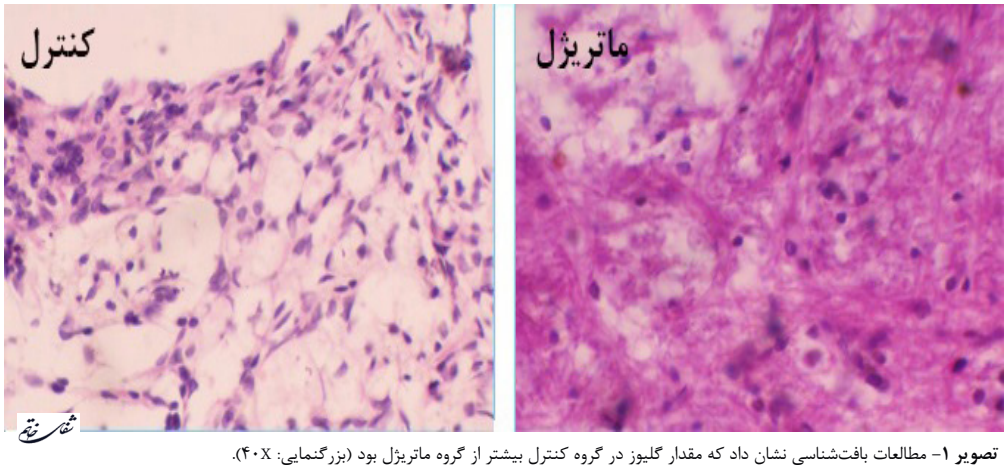
نتایج تست BBB در گروه کنترل، ۴۲ روز بعد از ایجاد ضایعه، نشان دهندهٔ بهبود عملکردی ضعیفی در موش‌های صحرایی گروه کنترل بود و به طور میانگین امتیاز ۲ را در تست رفتاری داشتند اما در گروه ماتریژل امتیاز به دست آمده از تست رفتاری ۲±۱۰ گزارش شد (نمودار ۱) که از نظر آماری این اختلاف معنی‌دار بود ($P<0/05$). نتایج نشان می‌دهد که ماتریژل می‌تواند در ترمیم ضایعهٔ نخاعی کمک‌کننده باشد.

بحث و نتیجه‌گیری

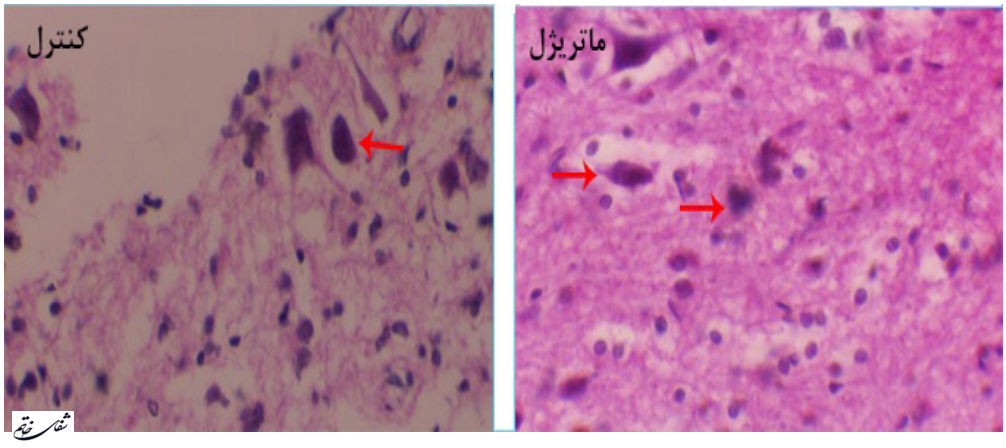
همان‌طورکه گفته شد نتایج نشان می‌دهد که کاشت ماتریژل منجر به بهبودی قابل توجهی در مقایسه با گروه کنترل در عملکرد حرکتی می‌شود و استفاده از ماتریژل به عنوان یک نانو داربست در مدل‌های ضایعهٔ نخاعی می‌تواند به احیای بافت صدمه دیده در ناحیهٔ ضایعه منجر شود.

مقیاس عملکردی سیستم اعصاب مرکزی در طیف نانو و میکرو قرار دارد (۹، ۸) و غشای پایه ساختار نانوفیبری دارد (۱۰). یکی از بزرگترین راه حل‌ها برای ترمیم ضایعهٔ نخاعی استفاده از نانو داربست به عنوان ماتریکس خارج سلولی موقتی است. این داربست‌ها منجر به پشتیبانی مکانیکی می‌شوند و محیط مناسبی را برای تکثیر و تمایز سلول عصبی ایجاد می‌کنند.

داربست نانوفیبری ماتریژل به علت شباهت به فیبرهای اسکلت سلولی[5]، نسبت سطح به حجم بالا و به هم پیوستگی فضایی مطلوب، برای ترمیم ضایعهٔ نخاعی مناسب است.



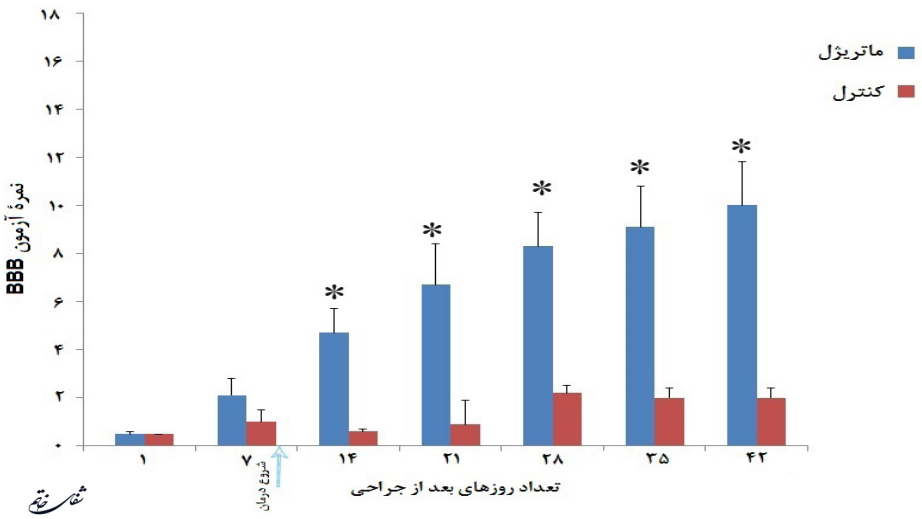
تصویر ۱- مطالعات بافت‌شناسی نشان داد که مقدار گلیوز در گروه کنترل بیشتر از گروه ماتریژل بود (بزرگنمایی: ۴۰X).



تصویر ۲- مطالعات بافت‌شناسی نشان داد که تعداد سلول های تیره در گروه کنترل بیشتر از گروه ماتریژل بود (بزرگنمایی: ۴۰X).

[4] Morphology
[5] Cytoskeleton

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2022-08-11]
[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.2.2.41]



نمودار ۱– تغییرات نمرهٔ BBB در دو گروه ماتریژل و کنترل. تزریق ماتریژل ۱۰ روز پس از ایجاد صدمهٔ نخاعی در گروه ماتریژل صورت گرفته است. * بیانگر $P<۰/۰۵$ می‌باشد.

گزارش‌های زیادی بیان می‌کنند که نانوتوپوگرافی و قطر نانوفیبرها به طور قابل توجهی ریخت‌شناسی، تکثیر و تمایز سلول‌های عصبی را تحت تأثیر قرار می‌دهد (۱۱).

Christopherson و همکارانش (۱۲) نشان دادند که افزایش قطر فیبر از طریق کاهش تشکیل فیبرهای اکتین و توسعهٔ سلولی کاهش یافته، منجر به کاهش تکثیر سلول‌های عصبی می‌شود. آن‌ها گزارش کردند که سلول‌های کشت داده شده بر روی فیبرهایی با قطر کمتر، فعالیت مهاجرتی و زیست‌پایایی بیشتری دارند که می‌توانند کینتیک تمایز را تحت تأثیر قرار دهند. قطر فیبرهای ماتریژل در ابعاد فیبرهای ماتریکس خارج سلولی است (۱۳). سلول‌ها توانایی این را دارند که توپوگرافی محیط اطراف را احساس کنند و تکثیر و تمایز سلولی خود را تغییر دهند (۱۴).

علاوه بر ساختار، ماتریژل حاوی لامینین، هپاران سولفات و مواد دیگری است که اجزای اصلی غشای پایه را تشکیل می‌دهند و برای سلول، پشتیبانی مکانیکی فراهم کرده و زیست‌پایایی سلول را افزایش می‌دهند (۱۵، ۱۲). لامینین موجود در ماتریژل، چسبندگی سلولی را ایجاد کرده و منجر به زیست‌پایایی بیشتری نسبت به محیط کشت ۲ بعدی می‌شود (۱۶).

مطالعات نشان داده است که ماتریژل غنی از لامینین منجر به القای تمایز عصبی و رشد آکسون از طریق گیرنده‌های a6b1 در اینتگرین می‌شود. چنین می‌توان گفت که استفاده از مولکول‌های چسبنده و فاکتورهای رشد در ساختار نانو داربست منجر به افزایش هدایت تماسی می‌شود و راهنمای بیوشیمیایی، در جهت تغییر رفتارهای سلولی مثل تکثیر و تمایز در جهت نوع خاصی از سلول‌های عصبی ایجاد می‌کند. ماتریژل حاوی فاکتورهای رشدی مانند FGF-2[6]، EGF[7]، IGF-1[8]، PDGF[9]، NGF[10] و TGF-β[11] است که نقش حیاتی در رشد و تکثیر سلولی ایفا می‌کند (۱۷).

به دنبال صدمهٔ نخاعی، آسیب بافتی از طریق مکانیسم‌های اولیه و ثانویه ایجاد می‌شود. مکانیسم‌های حاد اولیه منجر به ایجاد یک‌سری مکانیسم‌های ثانویه مثل صدمهٔ عروقی، اختلالات متابولیکی، آزادسازی ناقلین عصبی[12] به درون فضای خارج‌سلولی، تشکیل رادیکال‌های آزاد، پراکسیداسیون لیپید، تشکیل ادم و گلیوز می‌شوند که می‌توانند برای ماه‌ها و حتی سال‌ها بعد از صدمهٔ نخاعی باقی بمانند (۱۸).

ماتریژل از آنجایی‌که اثرات سودمندی در کشت بافت دارد، می‌تواند نقش مؤثری در بازسازی عملکرد ماتریکس خارج سلولی ایفا کند و از یک‌سری از اثرات آسیب ثانویه در بافت عصبی جلوگیری نماید (۲۰، ۱۹، ۱۸، ۲). به‌علاوه ماتریژل به عنوان یک زیست مادهٔ نانوساختاری، کیست‌های کوچک را پر می‌کند و با محل پیوند به خوبی ممزوج می‌شود و بدین وسیله به سلول‌ها برای مهاجرت و تمایز درون بافت صدمه دیده کمک می‌کند که این امر منجر به بهبود عملکرد بعد از صدمهٔ نخاعی می‌شود.

[6] Fibroblast growth factor 2
[7] Epidermal growth factor
[8] Insulin-like growth factor 1
[9] Platelet-derived growth factor
[10] Nerve growth factor
[11] Transforming growth factor beta
[12] Neurotransmitters

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2022-08-11]
[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.2.2.41]

منابع

1. Macaya D, Spector M. Injectable hydrogel materials for spinal cord regeneration: a review. Biomed Mater. 2012; 7(1): 012001.

2. Tavakol S, Modarres Mousavi SM, Masummi M, Amani A, Rezayat SM, Ai J. The effect of Noggin supplementation in Matrigel nanofiber-based cell culture system for derivation of neural-like cells from human endometrial-derived stromal cells. J Biomed Mater Res A. 2014; doi: 10.1002 /jbm.a.35079.

3. Uemura M, Refaat MM, Shinoyama M, Hayashi H, Hashimoto N, Takahashi J. Matrigel supports survival and neuronal differentiation of grafted embryonic stem cell-derived neural precursor cells. J Neurosci Res. 2010; 88(3): 542-51.

4. Kerever A, Schnack J, Vellinga D, Ichikawa N, Moon C, Arikawa-Hirasawa E, et al. Novel extracellular matrix structures in the neural stem cell niche capture the neurogenic factor fibroblast growth factor 2 from the extracellular milieu. Stem cells. 2007; 25(9): 2146-57.

5. Hubert T, Grimal S, Carroll P, Fichard-Carroll A. Collagens in the developing and diseased nervous system. Cell Mol Life Sci. 2009; 66(7): 1223-38.

6. GelainF, Bottai D, Vescovi A, Zhang S. Designer self-assembling peptide nanofiber scaffolds for adult mouse neural stem cell 3-dimensional cultures. PLoS One. 2006; 1(1): e119.

7. Massumi M, Abasi M, Babaloo H, Terraf P, Safi M, Saeed M, et al. The effect of topography on differentiation fates of matrigel-coated mouse embryonic stem cells cultured on PLGA nanofibrous scaffolds. Tissue Eng Part A. 2011; 18(5-6): 609-20.

8. Silva GA. The nanostructure of the nervous system and the impact of nanotechnology on neuroscience. Biotechnology. 2006; 11: 1-12.

9. Silva GA. Small neuroscience: the nanostructure of the central nervous system and emerging nanotechnology applications. Curr Nanosci. 2005; 1(3): 225-36.

10. Birk DE, Trelstad RL. Extracellular compartments in matrix morphogenesis: collagen fibril, bundle, and lamellar formation by corneal fibroblasts. J Cell Biol. 1984; 99(6): 2024-33.

11. Bozkurt A, Deumens R, Beckmann C, Olde Damink L, Schügner F, Heschel I, et al. In vitro cell alignment obtained with a Schwann cell enriched microstructured nerve guide with longitudinal guidance channels. Biomaterials. 2009; 30(2): 169-79.

12. Christopherson GT, Song H, Mao HQ. The influence of fiber diameter of electrospun substrates on neural stem cell differentiation and proliferation. Biomaterials. 2009; 30(4): 556-64.

13. Mahairaki V, Lim SH, Christopherson GT, Xu L, Nasonkin I, Yu C, et al. Nanofiber matrices promote the neuronal differentiation of human embryonic stem cell-derived neural precursors in vitro. Tissue Eng Part A. 2010; 17(5-6): 855-63.

14. LaPlaca MC, Prado GR, Cullen D, Simon CM. Plasma membrane damage as a marker of neuronal injury. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc. 2009; 2009: 1113-6.

15. Paulsson M. Basement membrane proteins: structure, assembly, and cellular interactions. Crit Rev Biochem Mol Biol. 1992; 27(1-2): 93-127.

16. Koh H, Yong T, Chan CK, Ramakrishna S. Enhancement of neurite outgrowth using nano-structured scaffolds coupled with laminin. Biomaterials. 2008; 29(26): 3574-82.

17. Ma W, Tavakoli T, Derby E, Serebryakova Y, Rao MS, Mattson MP. Cell-extracellular matrix interactions regulate neural differentiation of human embryonic stem cells. BMC Dev Biol. 2008; 8: 90.

18. Novikova LN, Mosahebi A, Wiberg M, Terenghi G, Kellerth JO, Novikov LN. Alginate hydrogel and matrigel as potential cell carriers for neurotransplantation. J Biomed Mater Res A. 2006; 77(2): 242-52.

19. Cooke MJ, Vulic K, Shoichet MS. Design of biomaterials to enhance stem cell survival when transplanted into the damaged central nervous system. Soft Matter. 2010; 6(20): 4988-98.

20. Tavakol S, Aligholi H, Gorji A, Eshaghabadi A, Hoveizi E, Tavakol B, et al. Thermogel nanofiber induces human endometrial-derived stromal cells to neural differentiation: In vitro and in vivo studies in rat. J Biomed Mater Res A. 2014; doi: 10.1002/jbm.a.35117.

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2022-08-11]

[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.2.2.41]