Functional Role of Natural and Synthetic Scaffolds in Tissue Engineering of Central Nervous System

Parastoo Barati Dowom[1, 2], Kambiz Roshanaei[2], Sajad Sahab Negah[1], Hadi Aligholi[1], Fatemeh Alipour[1], Marzieh Darvishi[3*]

[1]Shefa Neuroscience Research Center, Khatam Alanbia Hospital, Tehran, Iran
[2]Department of Physiology, Faculty of Sciences, Qom Branch, Islamic Azad University of Qom, Qom, Iran
[3]Department of Anatomy, Faculty of Medicine, Ilam University of Medical Sciences, Ilam, Iran

Article Info:

Received: **2 Jan 2016** ***Accepted*****: 9 Feb 2016**

ABSTRACT

Introduction: Due to lack of replacement of lost cells and neural factors in the affected area, regeneration and repair in the nervous system is complicated and has been of interest to researchers in recent years. Extensive studies in this field, such as cell therapy and tissue engineering methods, have provided novel approaches for nerve regeneration. The use of neural stem cells and scaffolds with sub-micron and nano-sized fiber structure similar to the natural extracellular matrix are the perfect choice for nervous tissue engineering. To this end two-dimensional (2D) and three-dimensional (3D) cultures have been used. 2D cell culture has been performed in hundreds of laboratories during the last two decades. This method of culture is elementary and does not reproduce the anatomy or physiology of a tissue for useful study. Therefore, a new method is needed to mimics the cell function and tissue architecture. Although design of 3D cell culture systems is more relevant, there are still several hurdles that must be overcome. When to be mentioned the 3D, investigators require for consider the design of matrix for supporting and proliferation of the cells. In general, scaffolds have been categorized in three groups, including natural, synthetic, and hybrid (natural & synthetic). Scaffolds combined with any chemical or physical properties are suitable for tissue engineering of the central nervous system if they are non-toxic, with size fiber of 200-600 nm, with the gradual degradation of the scaffold after implantation in the body, and with capability of cell growth and proliferation.

Conclusion: Recent investigations demonstrated that 3D culture is more mature and relevant to human and animal physiology than 2D cell culture. The hybrid scaffolds are best choice for fiber diameter size and high capacity of cell proliferation. The purpose of this review is to provide a general overview of scaffold design by natural and synthetic polymers and their effects on regeneration of the central nervous system.

Key words:

1. Tissue Engineering
2. Stem Cells
3. Central Nervous System

***Corresponding Author:** Marzieh Darvishi

E-mail: *Marzidarvish@yahoo.com*

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2024-12-22]

[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.4.1.77]

نقش کاربردی داربست‌های طبیعی و صناعی در مهندسی بافت سیستم عصبی مرکزی

پرستو براتی دوم[۱،۲]، کامبیز روشنایی[۲]، سجاد سحاب نگاه[۱]، هادی علیقلی[۱]، فاطمه علی پور[۱]، مرضیه درویشی[۳*]

[۱]مرکزتحقیقات علوم اعصاب شفا، بیمارستان خاتم‌الانبیاء، تهران، ایران

[۲]گروه فیزیولوژی، دانشکده علوم پایه، واحد قم، دانشگاه آزاد اسلامی قم، قم، ایران

[۳]گروه آناتومی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایلام، ایلام، ایران

اطلاعات مقاله:

تاریخ دریافت: ۱۲ دی ۱۳۹۴

تاریخ پذیرش: ۲۰ بهمن ۱۳۹۴

چکیده

مقدمه: با توجه به عدم جایگزینی سلول‌های از دست رفته و عوامل عصبی در ناحیهٔ تحت تأثیر واقع شده، اصلاح و ترمیم در سیستم عصبی پیچیده است و مورد توجه پژوهشگران در سال‌های اخیر قرار گرفته است. مطالعات گسترده در این زمینه از قبیل روش‌های سلول درمانی و مهندسی بافت، روش‌های جدید برای بازسازی عصب فراهم کرده است. استفاده از سلول‌های بنیادی عصبی و داربست‌ها با الیافی به اندازهٔ زیر میکرون و نانو ساختاری شبیه به ماتریکس خارج سلولی طبیعی، انتخاب مناسبی برای مهندسی بافت عصبی هستند. برای این منظور کشت‌های دوبعدی و سه‌بعدی استفاده گردید. کشت دوبعدی سلول در صدها آزمایشگاه طی دو دههٔ گذشته انجام شده است. این روش کشت ابتدایی است و آناتومی یا فیزیولوژی از یک بافت برای مطالعهٔ مفید ایجاد نمی‌کند. بنابراین یک روش جدید برای تطابق عملکرد سلول و ساختار بافت مورد نیاز است. اگرچه طراحی سیستم‌های کشت سه‌بعدی سلول مناسب‌تر است، هنوز چندین مشکل وجود دارد که باید برطرف شود. زمانی که کشت سه‌بعدی ذکر شد، محققان نیاز به در نظر گرفتن طراحی ماتریکس برای حفاظت و تکثیر سلول‌ها داشتند. به طور کلی داربست‌ها در سه گروه از جمله: طبیعی، مصنوعی و ترکیبی (مصنوعی و طبیعی) طبقه‌بندی شده است. داربست‌ها با هر خواص شیمیایی یا فیزیکی ترکیب شده برای مهندسی بافت سیستم عصبی مرکزی مناسب هستند چنانچه آن‌ها غیر سمی، با اندازهٔ فیبر ۶۰۰-۲۰۰ نانومتر با تخریب تدریجی داربست بعد از کاشت در بدن و با قابلیت رشد و تکثیر سلول هستند. **نتیجه‌گیری:** تحقیقات اخیر نشان داد که کشت سه‌بعدی کارآمدتر و مناسب برای فیزیولوژی انسان و حیوان نسبت به کشت سلولی دوبعدی است. داربست‌های هیبریدی بهترین انتخاب برای اندازهٔ قطر فیبر و ظرفیت بالای تکثیر سلولی می‌باشند. هدف از این بررسی فراهم کردن یک دید کلی از طراحی داربست توسط پلیمرهای طبیعی و مصنوعی و تأثیر آن‌ها بر بازسازی سیستم عصبی مرکزی است.

کلید واژه‌ها:

۱. مهندسی بافت
۲. سلول‌های بنیادی
۳.سیستم‌عصبی‌مرکزی

* **نویسنده مسئول:** مرضیه درویشی

آدرس الکترونیکی: *Marzidarvish@yahoo.com*

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2024-12-22]

[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.4.1.77]

مقدمه

ضایعات سیستم عصبی مرکزی از تخریب گستردهٔ بافت، مرگ سلول‌های عصبی و گلیالی و تخریب زوائد عصبی به دنبال ضربات، خونریزی و یا ادم و التهاب ناشی می‌شود که از جمله پیامدهای آن اختلال در مدارات عصبی، از بین رفتن عملکرد حسی و حرکتی، تشدید رفلکس‌ها، تشدید تونوسیتهٔ عضلانی و ایجاد سندرم اسپاستیک می‌باشد. مجموعهٔ این اختلالات منجر به عدم هماهنگی در حرکات ارادی و عدم قرینگی در حرکات اندام‌ها می‌گردد (۱، ۲). از نظر پاتوفیزیولوژیکی با توجه به گستردگی و پیچیدگی ضایعات سیستم عصبی مرکزی درمان این اختلالات هنوز به‌عنوان یک مسئلهٔ پیچیده مطرح می‌باشد. بهبودی طبیعی در این بیماران به‌ندرت مشاهده می‌شود.

از دست رفتن غلاف میلین، مرگ سلول‌ها، تشکیل جوشگاه و عدم حضور فاکتورهای رشد عصبی باعث شده تا این ضایعات به‌عنوان یک بیماری غیرقابل درمان مطرح گردد (۵-۳). از این رو جایگزینی سلول‌های از دست رفته با استفاده از سلول‌های بنیادی یکی از روش‌های جدید به‌منظور درمان ضایعات سیستم عصبی مرکزی است (۸-۶). در سال‌های اخیر بررسی‌های انجام شده در زمینهٔ سلول درمانی نشان داد که یکی از مشکلات این روش، عدم حضور بستری مناسب برای رشد سلول‌های پیوندی است. به دنبال این مطالعات مهندسی بافت با عنوان دانش طراحی بافت برای بازیابی عملکرد بافت‌های از دست رفته جهت بر طرف ساختن این محدودیت‌ها مطرح شد (۹).

اساس مهندسی بافت بر پایهٔ گسترش بیولوژیک سلولی و مولکولی و همچنین درک عملکرد سلول‌ها و ساختار ماتریکس خارج سلولی جهت ساخت داربست مناسب برای چسبندگی و نگهداری سلول‌ها در ناحیهٔ ضایعه‌دیده می‌باشد (۱۱، ۱۰). داربست‌های ساخته شده مزایایی نیز دارند که از آن جمله می‌توان آن‌ها را مانند پلی در نظر گرفت که ارتباط از دست رفتهٔ بافت را برقرار می‌کنند. همچنین جایگاه مناسبی برای رشد زوائد عصبی و افزایش طول آکسون‌ها، مهاجرت سلول‌ها و ایجاد مدارهای عصبی می‌باشد (۱۲).

کاربرد روش‌های مهندسی بافت برای درمان ضایعات سیستم عصبی مرکزی نیاز به سلول‌های بنیادی، فاکتورهای رشد و ماتریکس مناسب برای ایجاد چسبندگی و حفظ عملکرد سلول‌ها دارد (۱۳). سلول‌های بنیادی از آنجا که توانایی تقسیم به سلول‌های خودی را دارند در روش‌های مهندسی بافت بسیار مناسب می‌باشند ولی در عین حال نیاز به تعداد بالای سلول در این تکنیک یکی از معایب این روش می‌باشد (۱۵، ۱۴). یکی دیگر از مواردی که در بالا به آن اشاره شد حضور فاکتورهای رشد می‌باشد که این عوامل از طریق استفاده از سلول‌های ترانسفکت شده با فاکتورهای رشد عصبی (۱۵)، رشد سلول‌های بنیادی در محیط کشت حاوی فاکتور رشد (۱۶) و سپس تزریق آن به بافت، اتصال فاکتور رشد به ماتریکس و آزادسازی کنترل شدهٔ آن با تجزیهٔ ماتریکس و یا ساختار ماتریکس که دارای فاکتور رشد است، تأمین می‌گردد (۱۹-۱۷).

در نهایت برای اینکه بستر مناسبی برای رشد سلول‌های پیوندی تهیه شود به ماتریکس یا داربست (اسکافولد)[1] نیاز می‌باشد (۲۰). برای این منظور باید ماتریکسی انتخاب گردد که سازگارترین شرایط را نسبت به محیط طبیعی بدن داشته باشد. از جملهٔ این ویژگی‌ها کاربرد راحت و امکان تثبیت در ضایعه، خاصیت هدایت سلول‌های بنیادی به ناحیهٔ آسیب، توانایی تجزیه به دنبال ترمیم، ایجاد بافت منفذدار به هم پیوسته که اجازهٔ رشد و تمایز سلول‌های بنیادی و ورود و خروج مواد را بدهد. شناسایی ماتریکس ایده‌آل در درمان ضایعات سیستم عصبی مرکزی امری پیچیده می‌باشد.

روش‌های مختلفی برای ساخت ماتریکس‌های صناعی استفاده می‌شوند که در ساختارهای دوبعدی و سه‌بعدی شکل می‌گیرند در ادامه تفاوت محیط‌های کشت دوبعدی و سه‌بعدی و همچنین انواع مختلفی از ماتریکس‌های شناخته شده در مهندسی بافت به صورت خلاصه مورد بررسی قرار می‌گیرد (۲۶-۲۱).

کشت دوبعدی

اگرچه روش کشت دوبعدی برای پیشرفت بیولوژی مدرن سهم قابل توجهی داشته اما این روش در مطالعات سلولی از اهمیت کمی برخوردار است. در محیط‌های کشت دوبعدی سطوح پوشیده شده با ماتریکس در مقایسه با زمان، رفتارهای متفاوتی را نشان می‌دهند که این روند در حالت نرمال در بدن قابل مشاهده نمی‌باشد.

سلول‌ها از طریق پروتئین‌های سطحی خود با سایر سلول‌ها و همچنین با ماتریکس خارج سلولی بر هم کنش دارند و باعث بروز تغییراتی در محیط کشت خود می‌شوند. سلول‌ها به صورت تک لایه روی سطح محیط‌های پوشیده شده با کلاژن، فیبرونکتین، لامینین، پلی الایزین، ماتریژل و مواد سنتتیک حاوی ساختارهای موتیف کشت داده می‌شوند. در این شرایط، سلول‌ها در محیط کشت، توانایی بر هم کنش با ماتریکس خارج سلولی را نیز دارند ولی بیشتر ارتباط آن‌ها از نوع داخل سلولی است، این در حالی است که در بافت‌های بدن علاوه بر ارتباط بین سلولی، برهم‌کنش سلول با ماتریکس خارج سلولی نیز به‌شدت مطرح می‌گردد و این ویژگی در کشت سه‌بعدی دیده می‌شود (۳۱-۲۷).

[1] Scaffold

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2024-12-22]

[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.4.1.77]

در سیستم کشت دوبعدی سایتوکین‌ها، کموکین‌ها و فاکتورهای رشد و سایر عوامل بیولوژیک و شیمیایی به‌سرعت در محیط کشت منتشر می‌شوند. این عوامل نقش بسیار مهمی در انتقال سیگنال‌ها، ارتباط سلولی و تکامل ایفاء می‌کنند. مطالعات نشان می‌دهد که این سیستم دوبعدی از ماتریکس‌ها توانایی القاء رشد و تکامل سلول‌های بنیادی مزانشیمی را دارند و به علت ساختار فیزیکی آن‌ها، این سلول‌ها می‌توانند روند تمایز به سمت سلول‌های عصبی، عضلانی و استخوانی را طی نمایند (۳۲).

به طور کلی سلول‌ها در حالت عادی در بدن تقسیم می‌شوند و بعد از تکثیر مهاجرت می‌کنند و در نهایت مسیر مرگ برنامه‌ریزی شدهٔ سلول را در پیش می‌گیرند. تمام این وقایع همراه با تولید پیام‌رسانی[2] مولکول‌ها، فاکتورهای ترجمه‌ای و عوامل رشد امکان‌پذیر است. این ترکیبات در محیط کشت آزاد می‌شوند و بر سلول اثر می‌گذارند، در سیستم دوبعدی نمی‌توان حضور این عوامل و رفتار بیولوژیک یا فیزیولوژیک سلول را بررسی نمود. به این ترتیب با شناسایی اهمیت ریز محیط‌ها، دیدگاه جدیدی پیش روی پژوهشگران جهت طراحی محیط‌های کشت سه‌بعدی باز شد که از ساختارهای مولکولی مشابه با محیط‌های زیستی برای ساخت این سیستم‌های سه‌بعدی استفاده کنند. این سیستم‌های سه‌بعدی آزمایشگاهی قابل مقایسه با سیستم‌های بیولوژیک بدن می‌باشد (۳۵-۳۳).

کشت سه‌بعدی

در این روش کشت، از مواد سنتتیک یا ارگانیک جهت ایجاد محیط مناسب سه‌بعدی مشابه با آنچه در وضعیت بیولوژیک دیده می‌شود، استفاده می‌گردد. این روش جهت مطالعات مدل‌های مهندسی بافت، کشت‌های جنینی، اسفرهای سلولی و محیط‌های انتقالی میکرونی کاربرد دارد. این امر باید مورد توجه باشد که تمام محیط‌های کشت سه‌بعدی نیاز به ماتریکس یا داربست ندارند، با این حال استفاده از داربست‌های سلولی در ۱۰ سال گذشته بسیار مورد توجه قرار گرفته است. برای مثال سلول‌هایی که تجمع یافته‌اند و اشکال اسفری را ایجاد کرده‌اند بدون داربست و در محیط کشت مایع توانایی رشد را دارند و بعد از تکثیر با میکروسکوپ‌های فازکنتراست، فلورسنت و یا کانفوکال قابل بررسی می‌باشند. این در حالی است که بعضی از سلول‌ها مانند کراتینوسیت‌های پوست برای رشد نیاز به غشاء پایه و ترکیبات تشکیل دهندهٔ آن (کلاژن نوع ۴) دارند. از این رو در این نوع بافت‌ها حضور ماتریکس ضروری می‌باشد. در سیستم کشت سه‌بعدی نیز از مواد مختلف طبیعی و غیر طبیعی برای ایجاد بستری متخلخل و مناسب جهت رشد سلول‌های پیوندی استفاده می‌شود (۴۰-۳۶).

ویژگی داربست‌های بیولوژیک ایده آل

مواد زیستی به صورت وسیع در پزشکی جهت ترمیم ضایعات سیستم عصبی مرکزی و محیطی کاربرد دارد. برای این منظور پلیمرهای مواد زیستی برای ایجاد کانال‌های هدایتی، تولید ماتریکس و ساختارهایی برای انتقال سلول‌های پیوندی، فاکتورهای حمایت کننده و یا ترمیم کنندهٔ عصبی مورد استفاده قرار گرفت.

راهکارهای متفاوتی برای ساخت بسترهای زیستی بیان شده است ولی با این وجود تولید داربست‌های بیولوژیک ایده آل ویژگی‌های خاصی دارد که از آن جمله می‌توان به موارد زیر اشاره کرد: ۱- داربست‌های زیستی باید از منابع بیولوژیک تهیه شوند ۲- قابلیت طراحی جهت شرایط ویژه را داشته باشند ۳- هم‌زمان با رشد و ترمیم ناحیه تجزیه شوند ۴- توکسیک نباشد و قابلیت سازگاری با محیط بدن را داشته باشد ۵- باعث اختلال عملکرد سلول نگردد ۶- پاسخ التهابی ایجاد نکند ۷- از نظر اقتصادی مقرون به صرفه و قابل دسترس باشد و علاوه بر آن تولید و خالص‌سازی آن امکان پذیر باشد ۸- قابلیت انتقال به ناحیهٔ آسیب را داشته باشد ۹- از لحاظ شیمیایی با محلول‌های آبی و شرایط فیزیولوژیک سازگار باشد. بر این اساس از مواد متفاوتی برای ایجاد بستر جهت کشت سلول استفاده می‌شود (۳۹، ۳۸).

رایج‌ترین داربست‌های مورد استفاده در مهندسی بافت عصبی

با توجه به بررسی نتایج مطالعات انجام شده، داربست‌های استفاده شده در مهندسی بافت عصبی به سه دستهٔ کلی طبیعی، صناعی و ترکیبی (طبیعی -صناعی) تقسیم شدند. هیدروژل‌ها، دسته‌ای از داربست‌ها هستند که امروزه مورد استفاده قرار می‌گیرند و می‌توانند منشأ طبیعی (کلاژن، هیالورونیک اسید، آلژینات) و یا مصنوعی (پلی اتیلن گلیکول، پپتیدهای خود تجمعی[3]) داشته باشند (۴۲، ۴۱).

داربست‌های طبیعی

داربست‌های طبیعی عبارتند از داربست‌هایی که از مواد موجود در طبیعت، بدن انسان، گیاهان، حشرات یا حیوانات به دست می‌آیند. داربست‌های آلی شامل کلاژن، فیبرونکتین، کیتوزان، ژلاتین، فیبرین، آلژینات و... می‌باشند. این مواد اغلب سوبسترای طبیعی برای چسبندگی، تمایز و تکثیر سلول‌ها فراهم می‌کنند؛ اما این گروه از داربست‌ها خصوصیات مکانیکی ضعیف و غیر قابل کنترلی دارند.

۱- کلاژن

از پروتئین‌های اصلی ماتریکس خارج سلولی بوده، از

[2] Signaling
[3] Self-assembling

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2024-12-22]
[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.4.1.77]

سه زنجیرهٔ پلی پپتیدی آلفا با یک یا چندین دومین مارپیچ سه تایی تشکیل شده است. از پوست، زردپی، غضروف و استخوان حیوانات استخراج می‌شود. این ساختار، تجزیه‌پذیر بوده و ظرف یک هفته تا یک ماه در بدن تجزیه می‌شود.

به علت خصوصیات عنوان شده در این پلی آمید، از آن به‌عنوان یک ماتریکس در مهندسی بافت، ترمیم نواحی آسیب‌دیده و حمل کنندهٔ پروتئینی استفاده می‌شود. بررسی‌های انجام شده در ضایعات نخاعی نشان داد که این ترکیب در ناحیهٔ آسیب به صورت یک پل عمل کرده و منجر به ساخت عروق خونی و به دنبال آن رشد آکسونی می‌گردد. در مطالعهٔ دیگری از ترکیب ماتریکس کلاژنی و فاکتورهای رشد عصبی؛ چون فاکتور عصبی مشتق از مغز (BDNF)[4] و فاکتور رشد عصبی ۳ (NF3)، استفاده شد که منجر به ترمیم مسیرهای قشری –نخاعی آسیب‌دیده گردید. همچنین در ترمیم سیستم عصبی محیطی نیز از این ترکیب استفاده شد و نتیجه نشان داد طول آکسون‌ها افزایش یافته و عملکرد حسی و حرکتی ارتقاء یافته است. همچنین در مطالعه‌ای نیز از محیط سه‌بعدی کلاژنی جهت رشد سلول‌های بنیادی عصبی و سلول‌های پیش‌ساز عصبی استفاده شد و برای این منظور از فاکتور نروتروفیک مغز نیز استفاده گردید. در این مطالعه رشد و مهاجرت سلول‌ها در این ماتریکس طبیعی تأیید گردید (۴۶-۴۳).

۲- فیبرونکتین

ترکیب گلیکوپروتئینی در ماتریکس خارج سلولی است که در بسیاری از فرایندهای سلولی شامل: ترمیم بافت، جنین‌شناسی، لخته شدن خون و اتصال و مهاجرت سلول‌ها نقش دارد. این ساختارها با ایجاد دیمرهای پروتئینی به ماتریکس سلول اتصال پیدا می‌کنند. در بررسی‌های آزمایشگاهی از این ساختار گلیکوپروتئینی برای ترمیم آسیب‌های نخاعی و اعصاب محیطی استفاده کردند.

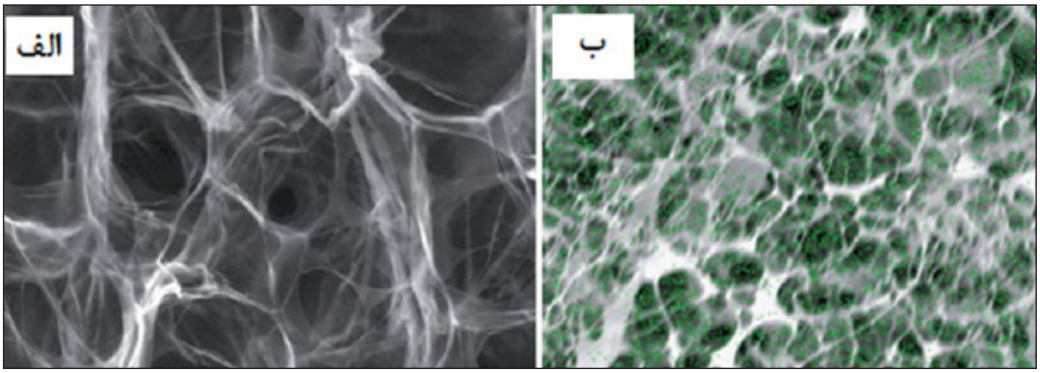
در گروهی از مطالعات، ترکیبی از فیبرونکتین با فاکتور رشد NT3 را در آسیب‌های عصب سیاتیک استفاده کردند که نتایج، بهبود اتصالات عصبی -عضلانی و افزایش آکسون‌های میلینه شده را نشان داد. در مطالعات دیگر از ترکیب فیبرونکتین با سایر فاکتورهای رشد عصبی مثل BDNF، فاکتور رشد عصبی (NGF)[5] و فاکتور رشد ترجمه‌ای بتا (TGFβ2)[6] استفاده شد که در مقایسه با گروه‌هایی که فقط از فاکتور رشد استفاده شده بود، ترمیم عصبی بالاتری را نشان می‌داد (۴۸، ۴۷).

۳- آلژینات

پلی ساکارید خطی است که از جلبک دریایی استخراج می‌شود. به طور معمول به صورت نمک سدیم مورد استفاده قرار می‌گیرد. در اثر افزایش نمک‌های کاتیونی چند ظرفیتی مانند نمک‌های کلسیم و منیزیم که باعث ایجاد اتصال یونی میان گروه‌های کربوکسیل زنجیره‌های پلیمری می‌شود، به صورت ژل در می‌آید. از این ترکیب برای پر کردن حفره‌های ناشی از آسیب‌های مغز و نخاع استفاده شده است. از آلژینات برای هدایت آکسونی و کاهش آستروگلیوزیس در نواحی آسیب‌دیده سیستم عصبی مرکزی استفاده شده است. علاوه بر آن بررسی‌ها نشان داده که آلژینات در کشت سه‌بعدی نوروسفرهای مشتق از هیپوکامپ و انتقال آن‌ها به ناحیهٔ آسیب‌دیده در نخاع مؤثر است. همچنین سلول‌های فیبروبلاست ترانسفکت شده با BDNF که در کپسولی از آلژینات قرار دارند، بدون القاء پاسخ ایمنی باعث بهبود علایم حرکتی می‌شوند. در عین حال یکی از مهم‌ترین معایب در مورد استفاده از آلژینات در داربست‌های بافتی، میتوژنیک و سیتوتوکسیک بودن آن است که احتمال بروز تومور و مرگ سلول‌های پیوند شده را دارد (۵۰، ۴۹).

۴- هیالورونیک اسید

یک ماکرومولکول قندی است که به صورت طبیعی در مهره‌داران و حتی گیاهان یافت می‌شود. ترکیبی از N -استیل گلوکز آمین و اسید گلوکورونیک می‌باشد. تعداد دی ساکاریدهای آن در یک زنجیره می‌تواند به ۲۵۰۰ عدد برسد. به دلیل چگالی بالای بار منفی،



تصویر ۱- مقایسهٔ تصاویر میکروسکوپ الکترونی اسکنیگ از داربست‌های کلاژنی (الف) و داربست کلاژنی/اسید هیالورونیک (۵۳).

[4] Brain-derived neurotrophic factor
[5] Nerve growth factor
[6] Transforming growth factor beta-2

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2024-12-22]
[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.4.1.77]

به‌شدت هیدروفیل است. این ترکیب حجم وسیعی را نسبت به وزن خود اشغال می‌کند و در غلظت‌های پایین به صورت ژل می‌باشد و دارای انعطاف پذیری بالایی است. بررسی‌های آزمایشگاهی متعدد حاکی از این امر است که این ترکیب غیر سمی و تجزیه‌پذیر است. این ترکیب در درمان آسیب‌های سیستم عصبی محیطی مورد استفاده قرار گرفته و نتایج نشان داده که باعث رشد آکسون‌ها و کاهش اتصال سلول‌های عصبی می‌گردد. در بررسی دیگری از سلول‌های بنیادی جنین در اسید هیالورونیک استفاده شد و نتایج، بهبود روند حرکتی را نشان داد. اخیراً از ترکیبات اسید هیالورونیک-پلی -D- لایزین که به صورت کوپلیمر می‌باشد برای آسیب‌های مغزی استفاده شده است (۵۲، ۵۱).

۵- کیتوزان

کیتوزان[7] پلیمری زیستی است که در اثر فرایند داستیلاسیون از کیتین به دست می‌آید و هر چه میزان داستیلاسیون بالاتر باشد تخریب‌پذیری آن افزایش می‌یابد. درجهٔ داستیلاسیون روی دانسیتهٔ شارژ محلول‌های کیتوزان در ماتریکس‌های کشت سه‌بعدی اثر می‌گذارد. اختلافی کمتر از ۱۰٪ در داستیلاسیون تأثیر به‌سزایی بر چسبندگی و رشد سلول‌ها در ماتریکس‌های ساخته شده دارد. این ترکیب در pH کمتر از ۶/۵ محلول بوده و به ازای هر یک واحد گلوکز آمین، یک بار مثبت دارد. این ترکیب سازگار با محیط، غیر سمی و تجزیه‌پذیر می‌باشد. این ترکیبات بدون بروز پاسخ‌های التهابی می‌توانند بستر مناسبی برای سلول ایجاد کنند. این ساختار در سیستم‌های کشت سه‌بعدی بدون سمیت تجزیه شده و باعث رگزایی[8] در ناحیهٔ آسیب می‌شود. در مطالعات انجام شده سلول‌های شوان کشت داده شده با این ماتریکس در ترمیم اعصاب محیطی مؤثر بوده این درحالی است که به استفاده از داربست‌های کیتوزان در ترمیم سیستم عصبی محیطی اشاره‌ای نشده است (۵۴، ۵۰).

۶- پلی بتا هیدرکسی بوترات

پلی بتا هیدرکسی بوترات (PHB)[9] پلی استر زیستی و ترموپلاستیک بوده و ذخیره کنندهٔ انرژی به صورت گرانول درون سیتوپلاسم سلومیکروبی می‌باشد. وزن مولکولی بالا، سازگاری با محیط و سنتزان توسط میکروارگانیسم‌ها از ویژگی‌های این پلیمر می‌باشد. از این ترکیب جهت ترمیم اعصاب محیطی به‌عنوان داربست یا ماتریکس استفاده شده است. در مطالعات انجام شده از سلول‌های شوان نشان دار شده که در بستری از PHB قرار داده شده بود برای ترمیم پارگی عصب سیاتیک استفاده شد که نتیجهٔ آن بهبود علایم حرکتی بود. در بررسی دیگر از ترکیب هیدروژل، فیبرونکتین و PHB همراه با سلول‌های شوان برای ترمیم آسیب نخاع استفاده شد (۵۵).

داربست‌های مصنوعی

داربست‌های پلیمری مصنوعی مورد استفاده از مشتقات پلی لاکتیک اسیدها یا پلی گلیکولیک اسیدها می‌باشند. مزیت عمدهٔ این داربست‌ها، امکان تولید چند داربست مشابه و تعیین خواص مکانیکی و شیمیایی آن‌هاست. همچنین می‌توان فاکتورهای رشدی را به داربست‌های تجزیه‌پذیر در این گروه مانند PLA/PGA[10] متصل کرد تا در حین تجزیه، به آرامی این فاکتورها را آزاد کنند (۵۶).

جدول ۱- انواع داربست‌های طبیعی و کاربرد آن‌ها در ترمیم آسیب‌های سیستم عصبی مرکزی.

انواع داربست‌های طبیعی		
نمونه‌های شناخته شده در هر گروه	کاربرد داربست‌های طبیعی در سیستم عصبی مرکزی	منابع
کلاژن	رشد و تمایز سلول‌های عصبی، بازسازی و رشد آکسون‌های تخریب شده، انتقال ژن و سلول‌ها در بافت آسیب‌دیده و جایگزینی آن‌ها در بافت می‌گردد.	(۴۴)
فیبرونکتین	باعث بهبود اتصالات عصبی -عضلانی و افزایش آکسون‌های میلینه شده می‌گردد.	(۴۷، ۴۸)
آلژینات	برای هدایت آکسونی و کاهش آستروگلیوزیس در نواحی آسیب‌دیدهٔ سیستم عصبی مرکزی استفاده شده است. در بعضی از مطالعات به صورت کپسول جهت انتقال سلول کاربرد دارد.	(۴۹، ۵۰)
هیالورونیک اسید	باعث رشد آکسون‌ها و کاهش اتصال سلول‌های عصبی می‌گردد. در آسیب‌های نخاعی و مغزی به‌عنوان داربست سلولی جهت ایجاد بستر مناسب برای سلول‌های پیوندی مورد استفاده قرار می‌گیرد.	(۵۱، ۵۲)
کیتوزان	باعث افزایش مهاجرت سلول‌ها، داروها و مولکول‌های زیستی مثل (NT3 همراه با سلول‌های بنیادی عصبی) می‌شود. به‌عنوان تیوب‌های حاوی سلول‌های عصبی جهت ارتقاء بقاء و تمایز سلول‌های عصبی مورد استفاده قرار می‌گیرد. منجر به افزایش رشد آکسونی و بهبود عملکرد عصبی در سیستم عصبی محیطی می‌گردد.	(۵۰، ۵۴)
پلی بتا هیدرکسی بوترات	میزان اتصال و تکثیر سلولی را افزایش می‌دهد. این اسکافولد باعث افزایش سلول‌های بنیادی عصبی، اتصال، تکثیر و بقاء آن‌ها می‌گردد. ترمیم آسیب‌های عصبی را افزایش می‌دهد و باعث استحکام ساختار عصبی در ناحیهٔ آسیب‌دیده می‌گردد.	(۵۵)

[7] Chitosan
[8] Angiogenesis
[9] Polyhydroxybutyrate
[10] Poly lactic acid/polyethylene glycol acid

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2024-12-22]
[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.4.1.77]

۱- پلی لاکتیک اسید

پلی لاکتیک اسید با روش‌های شیمیایی و فرایندهای بیولوژیکی از منابع تجدیدپذیری همچون نشاسته و شکر تولید می‌شود. این پلیمر تجزیه شده و به وسیلهٔ میکروارگانیسم‌ها به آب و دی اکسید کربن تبدیل می‌شود. PLA یک پلی استر زیست تخریب‌پذیر با مقاومت حرارتی بالا است. از آنجا که اسید لاکتیک یک مولکول کایرال است و به صورت ساختارهای حلقوی در تشکیل این پلیمر نقش دارد، این پلیمر به دو شکل، D-PLA و L-PLA دیده می‌شود.

بررسی‌های مختلف نشان داده که خواص PLA به‌شدت تحت تأثیر نسبت stereo-isomeric واحدهای L به D لاکتات می‌باشد. در واقع، PLLA و PDLA فقط متشکل از ایزومرهای L و D لاکتات هستند که ساختار کریستالی با خواص فیزیکی و شیمیایی یکسان می‌باشند درحالی‌که ترکیبی از این دو یعنی پلیمر PDLLA متشکل از واحدهای racemic lactate کاملاً آمورف تشکیل شده است. وجود واحدهای L و D لاکتات اثر عمیقی بر خواص حرارتی و مکانیکی این داربست خواهد داشت. به طور کلی، افزایش واحدهای stereo-isomeric میزان تبلور را کاهش می‌دهد. به این دلیل ترکیب پلیمر PLLA و PDLLA یک روش مؤثر برای کنترل تبلور پلیمر، ریخت‌شناسی[11] و هیدرولیز آن هستند (۵۸، ۵۷).

۲- کوپلیمرپلی لاکتیدکوگلایکولیک اسید

کوپلیمرپلی لاکتیدکوگلایکولیک اسید (PLGA)[12] از خانوادهٔ پلی استرهای آلیفاتیک خطی و پلیمرهای زیستی سنتزی هستند که به علت خاصیت زیست تخریب‌پذیری قابل کنترل و تأیید شدن در موسسهٔ غذا و دارو در آمریکا، در ساخت داربست‌های موقت مهندسی بافت مورد استفاده قرار می‌گیرند. این پلیمرها چه در حالت ترکیبی و یا به‌تنهایی دارای خاصیت غضروف‌سازی هستند و از این رو در ساخت داربست‌های مهندسی بافت غضروف به کار می‌روند.

در مطالعه‌ای از این ترکیب پلیمری که به روش الکتروریسی تهیه شده بود به‌عنوان محیط القایی جهت تمایز سلول‌هایی بنیادی مشتق از آندومتر انسانی (hEnSCs) به سلول‌های شبه عصبی حرکتی استفاده گردید. در این روش از فاکتورهای القایی همچون رتینوئیک اسید و Shh نیز استفاده گردید. بررسی‌های حاصل از این مطالعه نشان داد که این داربست نانوالیاف، محیط مناسبی جهت رشد و بقاء سلول‌های شبه عصبی حرکتی است به همین دلیل می‌توان از این ترکیب جهت پیوندهای سلول‌های عصبی همراه با سلول درمانی استفاده نمود (۶۰، ۵۹).

۳- پلی کاپرولاکتون

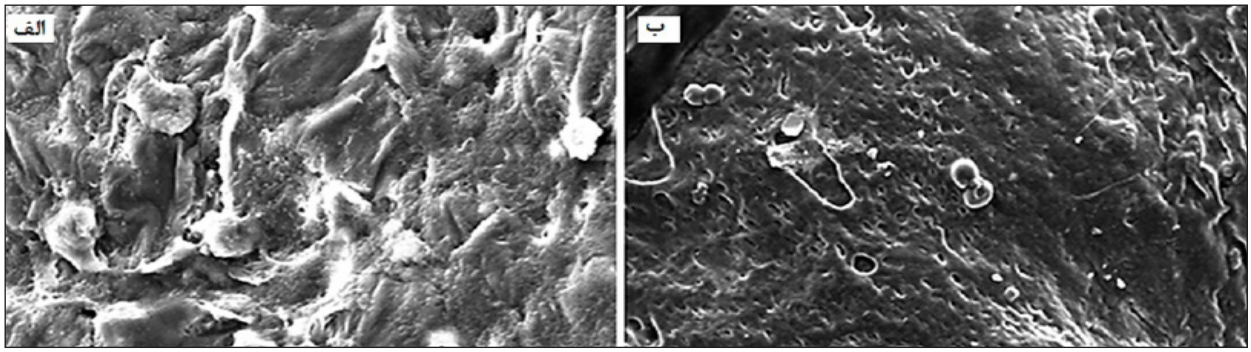
پلی کاپرولاکتون (PCL)[13] نسبت به PLA، PGA و PLGA سرعت تخریب‌پذیری آهسته‌تری دارد. از این رو از این داربست پلیمری جهت ایمپلنت‌های طولانی‌مدت و رهایش کنترل شدهٔ طولانی‌مدت استفاده می‌گردد. این ترکیب نیز دارای خاصیت غضروف‌سازی بوده و در مهندسی بافت کاربرد دارد. این ترکیب به علت سرعت تخریب‌پذیری پایین معمولاً در ترکیب با سایر پلیمرها همچون PLGA مورد استفاده قرار می‌گیرد (۶۲، ۶۱).

۴- پلی گلیکول اسید/پلی لاکتیک اسید

یک ترکیب آلیفاتیک پلی استر می‌باشد. واحد ساختاری PLA به‌عنوان یک ماتریکس خارج سلولی در مهندسی بافت‌هایی همچون پوست مورد استفاده قرار گرفته است. ترکیب دیگر PGA می‌باشد که به صورت یک تیوپ هدایت کننده درترمیم اعصاب محیطی در انسان کاربرد دارد. از این پلی استر برای برقراری ارتباط نواحی آسیب‌دیده استفاده می‌شود و در بعضی مواقع در ترکیب با سایر داربست‌ها همچون لامینین و یا کلاژن و یا همراه با فاکتورهای رشد عصبی کاربرد دارد (۶۴، ۶۳).

۵- پلی کربنات

استفاده از این ترکیب در محیط‌های کشت سه‌بعدی به صورت ماتریکس‌های توبولار برای درمان آسیب‌های



تصویر ۲- مقایسهٔ تصاویر میکروسکوپ الکترونی اسکنینگ از داربست ترکیبی (کیتوزان + PLA) و صناعی (PLA)-(۶۵).

[11] Morphology
[12] Poly lactic co- glycolic acid
[13] Polycaprolactone

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2024-12-22]
[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.4.1.77]

سیستم عصبی مرکزی مطرح می‌باشد. غشاءهای توبولار پلی کربنات با پلی -ال -الایزین پوشیده شده و با سلول‌های بنیادی پر می‌شود و سپس در مغز تعبیه می‌گردد. نتایج حاصل از این تحقیق افزایش رشد آکسونی را نشان می‌دهد. این ترکیب نیز مثل پلی‌استر قبلی تجزیه پذیر می‌باشد (۶۷، ۶۶).

۶- پلی اتیلن گلیکول

پلی اتیلن گلیکول (PEG)[14] پلیمر هیدروفیلیک با درصد پروتئین پایین و توانایی اندک برای اتصال به سلول می‌باشد. این ترکیب دارای خاصیت حفاظت عصبی[15] بوده و از آن برای کاهش اثر اکسیداتیو استرس‌های ناشی از آسیب سیستم عصبی مرکزی استفاده می‌گردد. مطالعات انجام شده در نمونه‌های دچار آسیب نخاعی نشان داده که استفاده از PEG موجب کاهش اندازهٔ حفره در ناحیهٔ آسیب‌دیده و بهبود علایم حرکتی می‌شود (۶۹، ۶۸).

۷- داربست‌های پپتیدی خود ساخته

داربست‌های پپتیدی خود ساخته[16] از کنار هم قرار گرفتن و تناوب اسیدهای آمینه ساخته شده‌اند. اسیدهای آمینه آب دوست و آب گریز به صورت متناوب کنار هم قرار گرفته و پپتیدهایی را می‌سازند که به صورت خود به خودی وارد ساختار دوم پروتئین از نوع صفحات بتا می‌شوند. ساختار بتای پپتیدها دارای نواحی قطبی و غیرقطبی بوده و از این رو توانایی حرکت در سطوح آبی را دارد. این داربست‌ها وقتی در معرض محیط‌های آبی با pH نرمال قرار می‌گیرند، ساختاری را تشکیل می‌دهند که در اثر تقابل مولکول‌های قطبی و غیرقطبی ایجاد شده است (۷۰). به این ترتیب که پپتیدهای باردار آن‌ها در کنار اسیدهای آمینه آلانین (بخش‌های غیرقطبی صفحات بتا) قرار می‌گیرند. در نهایت این شیوهٔ قرارگیری اسیدهای آمینه باعث ایجاد نانوفیبرهای دو لایه از صفحات بتا می‌شود که هر کدام از نانو فیبرها قطری حدود ۱۰ نانومتر دارند.

مشابه این ساختار در تار عنکبوت و ابریشم دیده می‌شود و این امر حاکی از آن است که این پپتیدها شرایطی مشابه با وضعیت فیزیولوژیک را بازسازی می‌کنند. در این حالت پپتیدهای باردار دارای هر دو بار مثبت و منفی هستند که بین آن‌ها تقابل مشترک وجود دارد. این شکل قرارگیری در محیط‌های آبی موجب مقاومت آن‌ها در برابر تغییرات دما، غلظت و pH عوامل تخریب‌کنندهٔ پروتئین می‌گردد. ارتباط نانو فیبرها با مولکول‌های آب موجب شده که این پپتیدها به راحتی در محیط‌های آبی جابجا شوند (۷۱، ۷۰).

علاوه بر این، یک سری داربست‌های پپتیدی به نام PADA16-I و PADA16-II طراحی شده که در آن آرژنین و آسپارتات جایگزین لیزین و گلوتامات شده است. این داربست‌ها توانایی تشکیل داربست سه‌بعدی در محلول‌های نمکی را دارند. همچنین باعث تحریک نوریت‌ها می‌شوند از این رو از آن‌ها برای ترمیم مستقیم آسیب‌های بافت مغز استفاده می‌شود (۷۲).

داربست نانو الیاف پپتیدی خود تجمعی (SAPNS)[17] نوع دیگری از پپتیدهای خود ساخته می‌باشد که باعث مهاجرت سلولی و جلوگیری از خونریزی بافتی می‌شود. از این داربست در مغز موش برای اتصال مجدد مسیر نورون‌های بینایی استفاده شد و نتایج نشان داد که باعث بهبود علایم بینایی می‌شود.

در بررسی دیگری نشان داده شد که SAPNS در درمان آسیب‌های سیستم عصبی مرکزی مؤثر بوده و علت آن ویژگی‌های مربوط به این پپتید خود ساخته می‌باشد که از آن جمله می‌توان به: ۱- کاهش خطر انتقال پاتوژن‌های بیولوژیک به ناحیهٔ آسیب ۲- شباهت بالای آن به ماتریکس خارج سلولی فیزیولوژیک به علت ترکیبات اسیدآمینه طبیعی آن ۳- کمترین سمیت سلولی ۴- عدم بروز التهاب و پاسخ ایمنی ۵- ساختار مایع و انتقال راحت آن به ناحیهٔ آسیب ۶- خاصیت هموستازی و جلوگیری از خونریزی بافت آسیب‌دیده، اشاره کرد (۷۳).

داربست‌های SAPNS درترمیم آسیب‌های نخاع، اعصاب چشم و ضایعهٔ TBI با موفقیت مورد استفاده قرار گرفته است. نتایج در این بررسی‌ها نشان داد که حفرات حاصل از عوامل پاتولوژیک ثانویهٔ آسیب با حضور داربست ترمیم می‌گردد. در تحقیقاتی که در گذشته انجام شده بیومتریال‌هایی که برای درمان ضایعات سیستم عصبی مرکزی مورد استفاده قرار می‌گرفت، ساختار جامد یا ژلاتینی داشتند و این باعث می‌شد که تطابق کامل با ناحیهٔ آسیب نداشته باشند، این در حالی است که داربست SAPNS به صورت مایع بوده و در حفرهٔ ایجاد شده به دنبال آسیب قرار گرفته و کامل آن را می‌پوشاند.

با این خاصیت می‌تواند پس از ورود به بدن میزبان به صورت هیدروژل در آمده و حفره را پر کند (۷۲، ۷۱). پپتید SAPNS در مقیاس نانو می‌باشد و شباهت زیادی به ماتریکس بیولوژیک داشته و می‌توان از آن به‌عنوان یک سیستم سه‌بعدی جهت بررسی رشد و مهاجرت سلولی در شرایط آزمایشگاهی و یا در داخل بدن استفاده کرد (۷۳). در مطالعهٔ دیگری نشان داده شد در گروه کنترل مدل‌های دچار TBI سلول‌های تانل مثبت در اطراف بافت آسیب‌دیده به تعداد زیاد قرار دارند، این در حالی است که در مدل‌های آزمون که در ناحیهٔ آسیب داربست SAPNS تزریق شده است تعداد سلول‌های تانل مثبت کاهش یافته است.

[14] Polyethylene glycol
[15] Neuroprotective
[16] Self-assembling peptide
[17] Self-assembling peptide nanofiber scaffold

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2024-12-22]
[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.4.1.77]

جدول ۲- انواع داربست‌های صناعی و کاربرد آن‌ها درترمیم آسیب‌های سیستم عصبی مرکزی.

انواع داربست‌های صناعی		
نمونه‌های شناخته شده در هر گروه	کاربرد داربست‌های صناعی در سیستم عصبی مرکزی	منابع
پلی لاکتیک اسید (PLA)	این داربست‌های صناعی به‌عنوان ساختارهای لوله‌ای شکل برای برقراری ارتباط بین نواحی آسیب‌دیده مورد استفاده قرار می‌گیرند و در اکثر مواقع در ترکیب با داربست‌های طبیعی مثل کلاژن و فیبرونکتین برای ترمیم مسیرهای اعصاب محیطی کاربرد دارد.	(۵۷، ۵۸)
کوپلیمرپلی لاکتیک کوگلایکولیک اسید (PLGA)	از این داربست نیز برای انتقال سلول‌های بنیادی عصبی به ناحیهٔ آسیب‌دیده استفادهٔ شود. علاوه بر آن باعث بقاء، تکثیر و تمایز سلول‌های بنیادی عصبی به شبه عصبی می‌گردد. این فاکتور به‌عنوان القاء کنندهٔ عصبی نیز کاربرد دارد.	(۵۹، ۶۰)
PCL	این داربست به‌منظور انتقال فاکتور رشد عصبی و بهبود ترمیم آکسونی و همچنین به صورت یک مسیر هدایتی در اختلالات TBI و قطع نخاع مورد استفاده قرار می‌گیرد.	(۶۱، ۶۲)
پلی کربنات	جهت ترمیم آسیب‌های سیستم عصبی مرکزی، القاء سلول‌های آستروسیت و شوان در لوله‌های حاوی سلول و افزایش رشد آکسونی در ناحیهٔ آسیب‌دیده و ارتقاء اتصال به سلول‌های میزبان می‌گردد.	(۶۶، ۶۷)
پلی اتیلن گلیکول (PEG)	خاصیت حفاظت عصبی، مقاومت در برابر آسیب‌های اکسیداتیو و کاهش مرگ سلولی، افزایش رشد سلول‌های عصبی و ترمیم آکسونی.	(۶۸، ۶۹)
داربست‌های پپتیدی خود ساخته	خاصیت هموستازی و جلوگیری از خونریزی بافت آسیب‌دیده، مهاجرت سلولی، برقراری مسیرهای عصبی بینایی در موش، ترمیم آسیب‌های نخاعی و مغزی ناشی از TBI از طریق کاهش عوارض ثانویهٔ آسیب سیستم عصبی مرکزی.	(۷۱، ۷۲)

شفای خاتم

جدول ۳- انواع داربست‌های ترکیبی و کاربرد آن‌ها درترمیم آسیب‌های سیستم عصبی مرکزی.

انواع داربست‌های ترکیبی		
نمونه‌های شناخته شده در هر گروه	کاربرد داربست‌های ترکیبی (طبیعی -صناعی) در سیستم عصبی مرکزی	منابع
PLGA + هیالورونیک اسید	بررسی‌های انجام شده نشان داده که این داربست‌ها در انتقال سلول و فاکتورهای رشد عصبی به ناحیهٔ آسیب مناسب هستند. علاوه بر آن باعث نگهداری، حفظ و تکثیر سلول‌های بنیادی عصبی بعد از پیوند می‌گردد.	(۷۵)
PCL + کلاژن	از این داربست به صورت تیوپ جهت رشد سلول‌های بنیادی عصبی در نواحی آسیب‌دیدهٔ عصب‌های محیطی استفاده شد که با افزایش میزان بیان فاکتورهای رشد عصبی همراه بود.	(۷۶)
هیدروژل + لامینین	در آسیب‌های مغزی و باعث افزایش رشد آکسونی در ناحیهٔ آسیب‌دیده و ارتقاء اتصال به سلول‌های میزبان می‌گردد.	(۷۷)
هیدروژل + هیالورونیک اسید	در آسیب‌های مغزی و باعث افزایش رشد آکسونی می‌گردد.	(۷۸)
SWCNTs	استفادهٔ ترکیبی از سلول‌های مزانشیمی و اسکافولد به‌منظور بهبود ضایعهٔ عصبی.	(۷۹)
کلاژن /MMA/ اکرلیک اسید (PMMAAA)	همراه با پیوند سلول استفاده شد.	(۸۰)
پلی لاکتیک اسید / پلی کاپرولاکتون /کلاژن	همراه با پیوند سلول استفاده شد.	(۸۱)
ترموپولیمر / کلاژن	همراه با پیوند سلول استفاده شد.	(۸۲)

شفای خاتم

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2024-12-22]

[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.4.1.77]

نتایج حاصل از این تحقیق نشان می‌دهد که SAPNS موجب کاهش عوارض ثانویهٔ آسیب سیستم عصبی مرکزی می‌شود و این خود در روند ترمیم و بازسازی ناحیهٔ ضایعه‌دیده کمک کننده می‌باشد. یکی دیگر از ویژگی‌های داربست SAPNS، نقش آن در رگزایی و جلوگیری از خونریزی می‌باشد. علاوه بر آن موجب حمایت بافت مغز از فشار خون بالا پس از ضربه می‌شود. بررسی‌ها نشان داده به‌منظور حمایت بافت مغز از التهاب قبل از تزریق داربست SAPNS باید ماهیت آن را از حالت اسیدی به بافری تغییر داد؛ زیرا خاصیت اسیدی SAPNS منجر به التهاب و ایجاد شیار در نواحی اطراف پیوند می‌شود. همچنین این داربست در تزریق مغز نسبت به نخاع سریعتر به وضعیت هموستازی می‌رسد و از این رو برای ترمیم آسیب‌های مغز مؤثرتر می‌باشد (۷۴).

ساختار داربست طراحی شده جهت ترمیم سیستم عصبی مرکزی

در ساخت و انتخاب داربست‌های زیست سازگار از انواع متفاوت نام برده شده در بالا باید ویژگی‌هایی از قبیل انتقال بهینهٔ مایعات زیستی، تحویل مولکول‌های فعال زیستی، تخریب تدریجی داربست پس از پیوند در درون بدن، دارا بودن سطوح قابل تشخیص برای چسبیدن سلول‌های مختلف، داشتن تمامیت مکانیکی و توانایی القاء مسیرهای پیام‌رسانی در نظر گرفته شود. تکثیر و مهاجرت سلول‌ها و رشد بافت‌ها وابسته به این خصوصیات می‌باشد. این ویژگی‌ها باعث چسبندگی سلولی، انتقال مواد غذایی و مواد زائد، سنتز ماتریکس، سازمان دادن ماتریکس و تمایز سلولی می‌شوند (۸۳). اغلب مواد زیستی که برای ساخت داربست‌ها به کار می‌روند برای تنظیم خصوصیات حیاتی سلول‌های بنیادی از نظر ویژگی‌های شیمیایی مورد دستکاری قرار می‌گیرند.

بهترین حالت این است که این داربست‌های ساخته شده در محیط داخلی بدن سمیت ایجاد نکنند و با سرعت بالا، هم‌زمان با تشکیل و رشد ECM و سلول‌ها، تخریب گردد (۸۳). علاوه بر آن بهترین اندازهٔ فیبرهای ترکیبی در داربست‌های ساخته شده ۲۰۰ تا ۶۰۰ نانومتر می‌باشد؛ که از این میان گروه سوم (صناعی -طبیعی) مناسب‌ترین گروه داربست‌ها را تشکیل می‌دهد. به‌منظور تولید داربست‌ها از روش‌های مختلفی استفاده می‌گردد که یکی از این روش‌ها الکتروریسی است. در روش الکتروریسی از یک منبع تغذیه ولتاژ بالا جهت تولید بار الکتریکی در جریان محلول یا مذاب پلیمری استفاده می‌شود (۸۴، ۸۳). به‌منظور تولید نانو الیاف، یکی از الکترودهای منبع تغذیه ولتاژ بالا به محلول پلیمری و الکترود دیگر به زمین و یا به جمع‌کننده رسانا متصل می‌گردد. با عبور محلول از درون لولهٔ موئینه، در اثر میدان الکتریکی حاصل از منبع تغذیهٔ ولتاژ بالا ما بین نوک لولهٔ موئینه و جمع‌کنندهٔ متصل به زمین، سیال باردار شده و از نوک لولهٔ موئینه به سمت جمع‌کننده کشیده می‌شود. در اثر حرکت سیال، حلال تبخیر شده و رشته‌هایی با قطر زیر میکرون بر روی جمع‌کننده تولید می‌گردد. در اثر اندرکنش نیروهای الکتریکی، بار سطحی جریان سیال، نیروی ویسکوالاستیک و نیز کشش سطحی، حرکت مارپیچی به سیال باردار القاء شده و بر اثر آن نانو الیاف تولیدی به صورت لایه به هم پیوسته یا بی بافت تولید می‌گردند (۸۵).

۱- ژل

بعضی از ساختارهای ماتریکسی که در بالا عنوان شد به شکل ژل برای روش‌های درمانی مورد استفاده قرار می‌گیرند. این ساختار دارای مزایا و معایبی می‌باشد. اندازهٔ نانو فیبرها و اندازهٔ خلل و فرج ژل‌ها مشابه ماتریکس خارج سلولی طبیعی موجود در سیستم‌های بیولوژیک است. علاوه بر این مشخص شده است که ژل دارای ویژگی‌های نازک شوندگی و خود ترمیمی است بدین معنی که می‌توانند از حالت ژل به مایع و مایع به ژل تبدیل شود.

معمولاً این ترکیبات ژل به دماهای بالاتر از ۸۰ درجه و pH طبیعی مقاومت نشان می‌دهد (۸۶). از این رو از این روش جهت درمان نواحی آسیب جزئی همچون کانتیوژن‌های نخاع و یا جداشدگی‌های طناب‌های عصبی کاربرد دارد. ترکیبات ماتریکس به صورت ژل در ناحیهٔ آسیب قرار گرفته و مانع از رشد آستروسیت‌ها در ضایعه می‌گردد و به این ترتیب باعث بهبود و ترمیم می‌گردد (۸۷). همچنین با استفاده از این روش می‌توان دارو و یا سلول را در ناحیه ایمپلنت نمود. ولی این ترکیبات مانع از رشد آکسون و هدایت آن در مسیر اصلی می‌گردد و از طرفی این ساختارها ضعیف می‌باشد و به‌سرعت تخریب می‌گردد (۸۸، ۸۶).

۲- اسفنجی

این ترکیب به صورت سه‌بعدی می‌باشد و در آسیب دیدگی‌های شدید مغز در اثر سکتهٔ مغزی مورد استفاده قرار می‌گیرد (۸۹). این ساختار بافتی متراکم و سخت جهت پیوند سلول‌های بنیادی عصبی و پیش‌سازهای عصبی استفاده می‌شود. این ساختار نیز مشابه با ژل‌ها ترکیبات ضعیفی می‌باشند. علاوه بر آن این ساختارها دارای منافذ متغیری هستند و توانایی عبور ذرات و فاکتورهای مختلف را دارند (۹۰).

۳- تیوپ

این ساختارها غشاهایی فیبروزی در نواحی آسیب ایجاد می‌کنند و مثل یک پل باعث هدایت و رشد آکسون‌های آسیب‌دیده در سیستم عصبی مرکزی و حتی محیطی

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2024-12-22]

[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.4.1.77]

می‌گردند. این ترکیبات به صورت‌های تجزیه‌پذیر و غیر تجزیه‌پذیر ساخته شده‌اند (تصویر ۳)-(۹۲، ۹۱).

راهبردهای ترکیبی در کاربرد مهندسی بافت

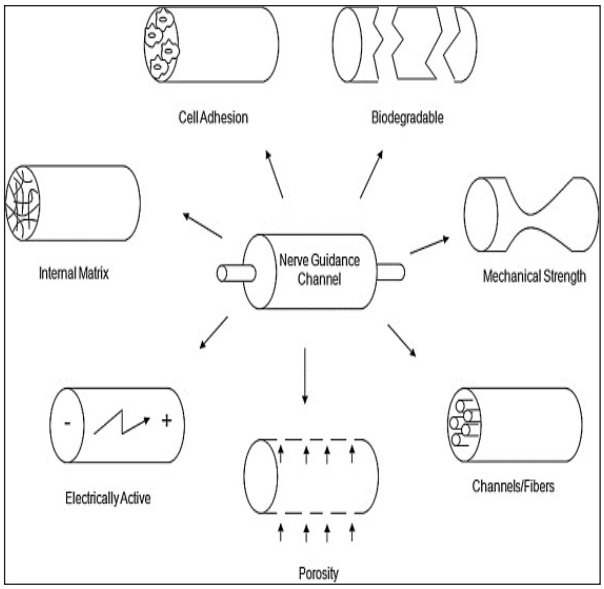
مطالعات اخیر نشان داده که استفادهٔ ترکیبی از سلول‌های بنیادی و بستر مناسب (داربست) در حضور فاکتورهای رشد، بهترین شرایط برای انتقال، تثبیت و تکثیر سلول پیوندی در ناحیهٔ آسیب‌دیده ایجاد می‌کند. در زیر به شرح مواردی از مطالعات انجام شده در سال‌های اخیر می‌پردازیم.

سلول‌های شوان به صورت گسترده جهت ترمیم آکسون و بافت آسیب‌دیده در سیستم عصبی مرکزی و محیطی کاربرد دارد. این سلول‌ها فاکتور رشد، ماتریکس خارج سلولی و بسیاری از مولکول‌های اتصال سلولی جهت ترمیم ناحیهٔ ضایعه دیده تولید می‌کنند (۹۱). از این رو مطالعات نشان داد که تزریق این سلول‌ها در داربست‌هایی که به صورت تیوپ شاخته شده‌اند و سپس تزریق آن‌ها در ناحیهٔ ضایعه‌دیده می‌توانند به ترمیم و انتقال آکسونی کمک کرده و منجر به بهبود علایم حسی -حرکتی گردد (تصویر ۳)-(۹۲). از طرفی گزارش‌ها نشان می‌دهد که فاکتورهای رشد NT3 و BDNF به همراه سلول‌های تزریق شده در داربست PAN/PVC اثر بهتری در درمان ضایعه دارد (۹۲، ۹۱). علاوه بر آن استفاده از سلول‌های بنیادی عصبی و یا پیش‌ساز عصبی به همراه داربست‌های ساخته شده نیز، از جمله مطالعاتی است که در سال‌های اخیر بسیار مورد توجه محققین قرار گرفته است (۹۳).

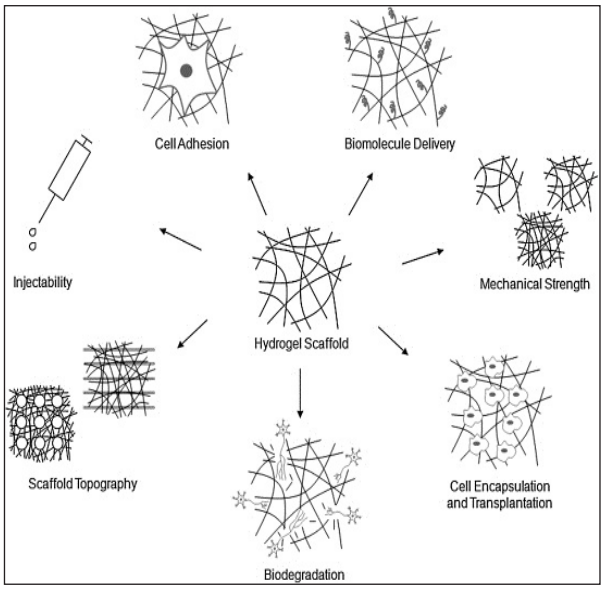
برای مثال تزریق این سلول‌ها در داربست و پیوند آن به مغز آسیب‌دیده باعث بهبود علایم ضایعه می‌گردد. در مطالعه‌ای از داربست د آلژینات با ساختار اسفنجی استفاده شد و سلول‌های بنیادی عصبی از هیپوکامپ جداسازی و بعد از کشت به آن تزریق گردید و در نهایت ساختار ترکیبی به ناحیهٔ آسیب پیوند زده شد. نتایج مطالعهٔ انجام شده نشان داد که علایم حرکتی بهبود یافته و ناحیهٔ آسیب از نظر بافتی ترمیم شده است (۹۴). در مطالعه‌ای دیگر از داربست PLGA همراه با سلول بنیادی عصبی استفاده شد که این روند نیز با بهبودی علایم حسی -حرکتی در ضایعهٔ نخاعی و مغزی همراه بود (۹۶، ۹۵).

نتیجه‌گیری

به طور کلی بررسی مطالعات اخیر حاکی از این امر می‌باشد که مهندسی بافت باعث ارتقاء بهبود و ترمیم ضایعات سیستم عصبی مرکزی می‌گردد. این روند با مطالعهٔ مدل‌های ضایعه‌دیدهٔ مغزی و نخاعی در آزمایشگاه تأیید شده است. از آنجا که بسیاری از فرایندهای قبل کلینیکی برای استفاده‌های کلینیکال مهم و ضروری است این یافته‌ها می‌توانند ما را به راهکار قوی و نیرومندی جهت درمان ضایعات سیستم عصبی مرکزی رهنمون سازد. همچنین نتایج مطالعات بالا نشان می‌دهد که روش‌های ترکیبی (سلول درمانی، داربست سلول و فاکتور رشد) موثرترین درمان می‌باشد. البته در استفاده از این شیوه‌های درمانی باید نوع مناسب داربست نسبت به ضایعه انتخاب گردد تا بهترین نتیجهٔ درمانی حاصل گردد.



تصویر ۳ – طراحی کلیدی ساختارهای مربوط به ایجاد مسیر هدایت عصبی داربست (۹۳).



تصویر ۴ – طراحی ساختارهای کلیدی در تولید داربست های هیدروژل (نوع ترکیبی)-(۹۳).

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2024-12-22]
[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.4.1.77]

منابع

1. Jones LL, Oudega M, Bunge MB, Tuszynski MH. Neurotrophic factors, cellular bridges and gene therapy for spinal cord injury. J Physiol. 2001; 533(1): 83-9.

2. Darvishi M, Tarihi T, Delshad AR, Mesbah Namin AR, Taheri T. Evaluating the function of motoneuron-like cells differentiated from rat adipose derived stem cells through calcium ion imaging and investigating the synaptic vesicle recycling. Pejouhandeh. 2013; 18(5): 254-66.

3. Beattie MS, Li Q, Bresnahan JC. Cell death and plasticity after experimental spinal cord injury. Prog Brain Res. 2000; 128: 9-21.

4. Huber AB, Schwab ME. Nogo-A, a potent inhibitor of neurite outgrowth and regeneration. Biol Chem. 2000; 381(5-6): 407-19.

5. Fawcett JW, Asher RA. The glial scar and central nervous system repair. Brain Res Bull. 1999; 49(6): 377-91.

6. Darvishi M, Tiraihi T, Taheri T. Treatment of spinal cord injury using transplantation of motoneurons derived from adipose stem cells following histone deacetylases inhibitors therapy in acute phase. Shefaye Khatam. 2015; 2 (3): 114.

7. Webb AA, Ngan S, Fowler D. Spinal cord injury II: prognostic indicators, standards of care, and clinical trials. Can Vet J. 2010; 51(6): 598-604.

8. Darvishi M, Tiraihi T, Taheri T. Combined treatment of spinal cord injury using transplantation of motoneurons derived adipose stem cells and adipose mesenchymal stem cells transfected with GDNF following valproic acid treatment. Shefaye Khatam. 2015; 2 (3): 118.

9. Alsberg E, Anderson KW, Albeiruti A, Rowley JA, Mooney DJ. Engineering growing tissues. Proc Natl Acad Sci U S A. 2002; 99(19): 12025-30.

10. Rose FR, Oreffo RO. Bone tissue engineering: hope vs hype. Biochem Biophys Res Commun. 2002; 292: 1-7.

11. Barati P, Tiraihi T, Darvishi M, Kazemi H. P77: cell therapy approaches to enhancing neuro-regeneration after spinal cord injury: generation neural stem cells from neurosphere-derived adipose stem cells using bioactive substance TNT. Shefaye Khatam. 2015; 2 (3): 127.

12. Avellino AM, Hart D, Dailey AT, Mackinnon M, Ellegala D, Kliot M. Differential macrophage responses in the peripheral and central nervous system during wallerian degeneration of axons. Exp Neurol. 1995; 136(2): 183-98.

13. Blesch A, Tuszynski MH. Cellular GDNF delivery promotes growth of motor and dorsal column sensory axons after partial and complete spinal cord transections and induces remyelination. J Comp Neurol. 2003; 467(3): 403-17.

14. Khojasteh A, Behnia H, Dashti SG, Stevens M. Current trends in mesenchymal stem cell application in bone augmentation: a review of the literature. J Oral Maxillofac Surg. 2012; 70(4): 972-82.

15. Darvishi M, Tiraihi T, Taheri T. Treatment of spinal cord injury using transplantation of adipose mesenchymal stem cells transfected with poly-l-lysine/ DNA (GDNF)-super paramagnetic iron oxide nanoparticles. Shefaye Khatam. 2015; 2 (3): 115.

16. Barati P, Darvishi M, Tiraihi T, Doroudi T. Neurogenic differentiation of rat bone marrow stromal cells by the non toxic factors of bioactive substance as an inducer. Shefaye Khatam. 2014; 2 (2): 47-55.

17. Blesch A, Tuszynski MH. Transient growth factor delivery sustains regenerated axons after spinal cord injury. J Neurosci. 2007; 27(39): 10535-45.

18. Bloch J, Fine EG, Bouche N, Zurn AD, Aebischer P. Nerve growth factor and neurotrophin-3 releasing guidance channels promote regeneration of the transected rat dorsal root. Exp Neurol. 2001; 172(2): 425-32.

19. Borgens RB, Roederer E, Cohen MJ. Enhanced spinal cord regeneration in lamprey by applied electric fields. Science. 1981; 213(4508): 611-7.

20. Zhang S. Designer self-assembling peptide nanofiber scaffolds for study of 3-D cell biology and beyond. Adv Cancer Res. 2008; 99: 335-62.

21. Chen MS, Huber AB, van der Haar ME, Frank M, Schnell L, Spillmann AA, et al. Nogo-A is a myelin-associated neurite outgrowth inhibitor and an antigen for monoclonal antibody IN-1. Nature. 2000; 403(6768): 434-9.

22. Bhatheja K, Field J. Schwann cells: origins and role in axonal maintenance and regeneration. Int. J Biochem Cell Biol. 2006; 38(12): 1995–9.

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2024-12-22]

[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.4.1.77]

23. Greenwald SE, Berry CL. Improving vascular grafts: the importance of mechanical and haemodynamic properties. J Pathol. 2000; 190(3): 292-9.

24. Dodla MC, Bellamkonda RV. Differences between the effect of anisotropic and isotropic laminin and nerve growth factor presenting scaffolds on nerve regeneration across long peripheral nerve gaps. Biomaterials. 2008; 29(1): 33-46.

25. Fine EG, Valentini RF, Bellamkonda R, Aebischer P. Improved nerve regeneration through piezoelectric vinylidene fluoride-trivfluoroethylene copolymer guidance channels. Biomaterials. 1991; 12(8): 775-80.

26. Hynds DL, Snow DM. Neurite outgrowth inhibition by chondroitin sulfate proteoglycan: stalling=stopping exceeds turning in human neuroblastoma growth cones. Exper Neurol. 1999; 160(1): 244-55.

27. Ijkema-Paassen J, Jansen K, Gramsbergen A, Meek MF. Transection of peripheral nerves, bridging strategies and effect evaluation. Biomaterials. 2004; 25(9): 1583-92.

28. Itoh S, Takakuda K, Kawabata S, Aso Y, Kasai K, Itoh H, et al. Evaluation of cross-linking rocedures of collagen tubes used in peripheral nerve repair. Biomaterials. 2002; 23(23):4475-81.

29. Abbott A. Cell culture: biology's new dimension. Nature. 2003; 424: 870-2.

30. Lee J, Cuddihy MJ, Kotov NA. Three-dimensional cell culture matrices: state of the art. Tissue Eng Part B Rev. 2008; 14(1): 61-86.

31. Lavik E, Langer R. Tissue engineering:current state and perspectives. Applied Microbiol Biotechnol. 2004; 65(1): 1-8.

32. Ruoslahti E, Pierschbacher MD. New perspectives in cell adhesion: RGD and integrins. Science. 1987; 238(4826): 491-7.

33. Ruoslahti E. Fibronectin and its receptors. Annu Rev Biochem. 1988; 57: 375-413.

34. Yamada KM. Adhesive recognition sequences. J Biol Chem. 1991; 266(20): 12809-12.

35. Scott M, Matsudaira P, Lodish H, Darnell J, Zipursky L, Kaiser C, et al. Molecular cell biology. 5th ed. San Francisco: CA WH Freeman. 2003; p. 549-56.

36. Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P. Molecular biology of the cell. 4th ed. New York: Garland Publishing. 2002; p. 493-7.

37. Pampaloni F, Reynaud EG, Stelzer EHK. The third dimension bridges the gap between cell culture and live tissue. Nature Rev Mol Cell Biol. 2007; 8: 839-45.

38. Toda S, Watanabe K, Yokoi F, Matsumura S, Suzuki K, Ootani A, et al. A new organotypic culture of thyroid tissue maintains threedimensional follicles with c cells for a long term. Biochem Biophys Res Commun. 2002; 294(4): 906-11.

39. Hadjantonakis AK, Dickinson ME, Fraser SE, Papaioannou VE. Technicolour transgenics: imaging tools for functional genomics in the mouse. Nature Rev Genet. 2003; 4(8): 613-25.

40. Timmins NE, Harding FJ, Smart C, Brown MA, Nielsen LK. Method for the generation and cultivation of functional three-dimensional mammary constructs without exogenous extracellular matrix. Cell Tissue Res. 2005; 320(1): 207-10.

41. Zuk PA. Tissue engineering craniofacial defects with adult stem cells? are we ready yet? Pediatr Res. 2008; 63(5): 478-86.

42. Galler KM, D'souza RN, Hartgerink JD, Schmalz G. Scaffolds for dental pulp tissue engineering. Adv Dent Res. 2011; 23(3): 333-9.

43. Marchand R, Woerly S, Bertrand L, Valdes N. Evaluation of two cross-linked collagengels implanted in the transected spinal cord. Brain Res Bull. 1993; 30(3-4): 415-22.

44. Shamloo A. Neuronal cell navigation within a microfluidic device. 2nd ed. Middle East: Conference on Biomedical Engineering. 2014; p.261-4.

45. Paino CL, Bunge MB. Induction of axon growth into Schwann cell implants grafted into lesioned adult rat spinal cord. Exp Neurol. 1991; 114(2): 254-7.

46. Bunge MB. Bridging the transected or contused adult rat spinal cord with schwann cell and olfactory ensheathing glia transplants. Prog Brain Res. 2002; 137: 275-82.

47. King VR, Phillips JB, Brown RA, Priestley JV. (2004). The effects of treatment with antibodies to transforming growth factor beta1 and beta2 following spinal cord damage in the adult rat. Neuroscience. 2004; 126(1): 173-83.

48. Phillips JB, King VR, Ward Z, Porter RA, Priestley JV, Brown RA. Fluid shear in viscous fibronectin gels allows aggregation of fibrous materials for CNS tissue engineering. Biomaterials. 2004; 25(14): 2769-79.

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2024-12-22]

[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.4.1.77]

49. Suzuki Y, Kitaura M, WU S, Kataoka K, Suzuki K, Endo K, et al. Electrophysiological and horseradish peroxidase-tracing studies of nerve regeneration through alginate-filled gap in adult rat spinal cord. Neurosci Lett. 2002; 318(3): 121-4.

50. Freier T, Montenegro R, Shan-Koh H, Shoichet MS. Chitin-based tubes for tissue engineering in the nervous system. Biomaterials. 2005; 26(22): 4624-32.

51. Avitabile T, Marano F, Castiglione F, Bucolo C, Cro M, Ambrosio L, et al. Biocompatibility and biodegradation of intravitreal hyaluronan implants in rabbits. Biomaterials. 2001; 22(3): 195-200.

52. Ozgenel GY. Effects of hyaluronic acid on peripheral nerve scarring and regeneration in rats. Microsurgery. 2003; 23(6): 575-81.

53. Fergal J, O'Brien. Biomaterials & scaffolds for tissue engineering. Biomaterials. 2011; 14(3): 88-95.

54. Yuan Y, Zhang P, Yang Y, Wang X, GU X. The interaction of Schwann cells with chitosan membranes and fibers in vitro. Biomaterials. 2004; 25(18): 4273-8.

55. Mohanna PN, Young RC, Wiberg M, Terenghi G. A composite poly-hydroxybutyrateglial growth factor conduit for long nerve gap repairs. J Anat.2003; 203(6): 553-65.

56. Novikov LN, Novikova LN, Mosahebi A, Wiberg M, Terenghi G, Kellerth JO. A novel biodegradable implant for neuronal rescue and regeneration after spinal cord injury. Biomaterials. 2002; 23(16): 3369-76.

57. Nampoothiri KM , Nair NR, John RP An overview of the recent developments in lylactide (PLA) research. Bioresour Technol. 2010; 101(22): 8493-501.

58. Bendix D. Chemical synthesis of polylactide and its copolymers for medical applications. Polym Degrad. 1998; 59(1-3): 129-35.

59. Faghihi F, Mirzaei E, Ai J, Lotfi A, Sayahpour F, Barough S, et al. Differentiation potential of human chorion-derived mesenchymal stem cells into motor neuron-like cells in two- and three-dimensional culture systems. Mol Neurobiol. 2016; 53(3): 1862-72.

60. Barough S, Javidan A, Saberi H, Joghataei MT, Rahbarghazi R, Mirzaei E, et al. Evaluation of motor neuron-like cell differentiation of hEnSCs on biodegradable PLGA nanofiber scaffolds. Mol Neurobiol. 2015; 52(3): 1704-13.

61. Pitt CG. Poly-ε-caprolactone and its copolymers, in biodegradable polymers as drug delivery systems. New York: Marcel Dekker. 1990; p. 71.

62. Coombes A, Rizzi S, Williamson M, Barralet J, Downes S, Wallace W. Precipitation casting of polycaprolactone for applications in tissue engineering and drug delivery. Biomaterials. 2004; 25(2): 315-25.

63. Patist CM, Mulder MB, Gautier SE, Maquet V, Jerome R, Oudega M. Freeze-dried poly (D,L-lactic acid) macroporous guidance scaffolds impregnated with brain-derived neurotrophic factor in the transected adult rat thoracic spinal cord. Biomaterials. 2004; 25(2):1569-82.

64. Day RM, Boccaccini AR, Maquet V, Shurey S, Forbes A, Gabe SM, et al. In vivo characterisation of a novel bioresorbable poly(lactide- co-glycolide) tubular foam scaffold for tissue engineering applications. J Mater Sci Mater Med. 2004; 15(6): 729-734.

65. Asti A, Gioglio L. Natural and synthetic biodegradable polymers: different scaffolds for cell expansion and tissue formation. Int J Artif Organs. 2014; 37: 187-274.

66. Montgomery CT, Tenaglia EA, Robson JA. Axonal growth into tubes implanted within lesions in the spinal cords of adult rats. Exp Neurol. 1996; 137(2): 277-90.

67. Montgomery CT, Robson JA. Implants of cultured Schwann cells support axonal growth in the central nervous system of adult rats. Exp Neurol. 1993; 122(1): 107-24.

68. Liu LS, Khan T, Sayers ST, Dauzvardis MF, Trausch CL. Electrophysiological improvement after co-implantation of carbon filaments and fetal tissue in the contused rat spinal cord. Neurosci Lett. 1995; 200(3): 199-202.

69. Laverty PH, Leskovar A, Breur GJ, Coates JR, Bergman RL, Widmer WR, et al. A preliminary study of intravenous surfactants in paraplegic dogs: polymer therapy in canine clinical SCI. J Neurotrauma. 2004; 21(12): 1767-77.

70. Beniash E, Hartgerink JD, Storrie H, Stendahl JC, Stupp SI. Self-assembling peptide amphiphile nanofibre matrices for cell entrapment. Acta Biomater. 2005; 1(4): 387-97.

71. Haines-Butterick L, Rajagopal K, Branco M, Salick D, Rughani R, Pilarz M, et al. Controlling hydrogelation kinetics by peptide design for three-dimensional encapsulation and injectable delivery of

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2024-12-22]

[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.4.1.77]

cells. Proc Natl Acad Sci U S A. 2007; 104(19): 7791–6.

72. Smith AM, Williams RJ, Tang C, Coppo P, Collins RF, Turner ML, et al. Fmocdiphenylalanine self-assembles to a hydrogel via a novel architecture based on p–p interlocked b-sheets. Adv Mater. 2008; 20(1): 37-41.

73. Zhang S. Fabrication of novel biomaterials through molecular self-assembly. Nat Biotechnol. 2003; 21(10): 1171-8.

74. Jayawarna V, Ali M, Jowitt TA, Miller AF, Saiani A, Gough JE, et al. Nanostructured hydrogels for three-dimensional cell culture through self-assembly of fluorenylmethoxycarbonyl-dipeptides. Adv Mater. 2006; 18(5): 611-4.

75. Wang Y, Wei YT, Zu ZH, Ju RK, Guo MY, Wang XM, et al. Combination of hyaluronic acid hydrogel scaffold and PLGA microspheres for supporting survival of neural stem cells. Pharm Res. 2011; 28(6): 1406-14.

76. Cao H, Liu T, Chew SY. The application of nanofibrous scaffolds in neural tissue engineering. Adv Drug Deliv Rev. 2009; 61(12): 1055-64.

77. Hackett JM. Electrospun biocomposite polycaprolactone/collagen tubes as scaffolds for neural stem cell differentiation. Materials. 2010; 3(6): 3714-28.

78. Yong JR, Zi YZ, Fu ZC, Ying W, Jun PZ, Qun YX. Hyaluronic acid/polylysine hydrogel as a transfer system for transplantation of neural stem cells. J Bioact Compat Polym. 2009; 24(1): 56-62.

79. Tian WM, Zhang CL, Hou SP, Yu X, Cui FZ, Xu QY, et al. Hyaluronic acid hydrogel as Nogo-66 receptor antibody delivery system for the repairing of injured rat brain: in vitro. J Control Release. 2005; 102(1): 13-22.

80. Lai JC, Schoen MP, Perez Gracia A, Naidu DS, Leung SW. Prosthetic devices: challenges and implications of robotic implants and biological interfaces. Proc Inst Mech Eng H. 2007; 221(2): 173-83.

81. Prabhakaran MP, Venugopal JR, Ramakrishna S. Mesenchymal stem cell differentiation to neuronal cells on electrospun nanofibrous substrates for nerve tissue engineering. Biomaterials. 2009; 30(28): 4996-5003.

82. Yow SZ, Quek CH, Yim EK, Lim CT, Leong KW. Collagen-based fibrous scaffold for spatial organization of encapsulated and seeded human mesenchymal stem cells. Biomaterials. 2009; 30(6): 1133-42.

83. Liang D, Hsiao BS, Chu B. Functional electrospun nanofibrous scaffolds for biomedical applications. Adv Drug Deliv Rev. 2007; 59(14): 1392-412.

84. Chew SY, Wen Y, Dzenis Y, Leong KW. The role of electrospinning in the emerging field of nanomedicine. Curr Pharm. 2006; 12(36). 4751-70.

85. Medberry C, Crapo P, Siu B, Carruthers A, Wolf M, Nagarkar S, et al. Hydrogels derived from central nervous system extracellular matrix. Biomaterials. 2013; 34(4): 1033-40.

86. Crapo PM, Wang Y. Small intestinal submucosa gel as a potential scaffolding material for cardiac tissue engineering. Acta Biomater. 2010; 6(6): 2091-6.

87. Wolf MT, Daly KA, Brennan-Pierce EP, Johnson SA, Carruthers CA, D'Amore A, et al. A hydrogel derived from decellularized dermal extracellular matrix. Biomaterials. 2012; 33(29): 7028-38.

88. Narotam A, Dellen j, Bhoola K. A clinicopathological study of collagen sponge as a dural graft in neurosurgery. J Neurosurg. 1995; 82(3): 406-12.

89. Zeng X, Zeng Y, Ma Y, Lu L, Du L, Zhang W. et al. Bone marrow mesenchymal stem cells in a three-dimensional gelatin sponge scaffold attenuate inflammation, promote angiogenesis, and reduce cavity formation in experimental spinal cord injury. Cell Transplantation. 2011; 20(11-12): 1881-99.

90. Bamber NI, Li H, Lu X, Oudega M, Aebischer P, Xu XM. Neurotrophins BDNF and NT-3 promote axonal re-entry into the distal host spinal cord through Schwann cell-seeded mini-channels. Eur J Neurosci. 2001; 13(2): 257-68.

91. Prokopova-Kubinova S, Vargova L, Tao L, Ulbrich K, Subr V, Syková E, et al. Poly[N-(2-hydroxypropyl) methacrylamide] polymers diffuse in brain extracellular space with same tortuosity as small molecules. Biophys J. 2001; 80(1): 542-8.

92. Ramon-Cueto A, Santos-Benito FF. Cell therapy to repair injured spinal cords: olfactory ensheathing glia transplantation. Restor Neurol Neurosci. 2001; 19(1-2): 149-56.

93. Straley KS, Foo CW, Heilshorn SC. Biomaterial design strategies for the treatment of spinal cord injuries. J Neurotrauma. 2009; 27(1): 1-19.

94. Fouad K, Schnell L, Bunge MB, Schwab ME, Liebscher T, Pearse DD. Combining Schwann cell bridges and olfactory-ensheathing glia grafts with

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2024-12-22]

[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.4.1.77]

chondroitinase promotes locomotor recovery after complete transection of the spinal cord. J Neurosci. 2005; 25(5): 1169-78.

95. Iannotti C, Li H, Yan P, Lu X, Wirthlin L, Xu XM. Glial cell line-derived neurotrophic factor–enriched bridging transplants promote propriospinal axonal regeneration and enhance myelination after spinal cord injury. Exp Neurol. 2003; 183(2): 379-93.

96. Kramer M, Chaudhuri JB, Ellis MJ. Promotion of neurite outgrowth in corporation poly-l-lysine into aligned PLGA nanofiber scafolds. Europ Cell Mater. 2011; 22: 53.

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2024-12-22]

[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.4.1.77]